

*Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В., Шабалина А.А., Лагода О.В.,
Танашян М.М.*

Латерализация билатерального кровотока по центральным и периферическим артериям при когнитивной нагрузке у больных дисциркуляторной энцефалопатией

ФБГНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия

DOI : 10.18454/ASY.2018.2.14185

У больных дисциркуляторной энцефалопатией в фоне и после когнитивной нагрузки наблюдалась более высокая скорость кровотока в левой внутренней сонной артерии (ВСА), по сравнению с правой. Увеличение скорости кровотока по сравнению с фоновым уровнем отмечалось у больных с успешным выполнением пробы вербальной беглости (ВБ). Это сопровождалось также достоверным увеличением уровня постоянного потенциала в левом височном отведении по сравнению с правым. При когнитивной нагрузке увеличивается количество слюварного кортизола. Для изучения причин, влияющих на асимметрию билатерального кровотока, проводился двух факторный дисперсионный анализ, где в качестве факторов выступали количество кортизола, выделяемое при когнитивной нагрузке и успешность выполнения когнитивного теста ВБ. Показано, что при низком уровне синтезированного на когнитивную нагрузку кортизола успешное или неуспешное выполнение теста ВБ не коррелирует с асимметрией кровотока во ВСА. При значительном росте кортизола успешное выполнение пробы ВБ сопровождалось увеличением скорости кровотока в левой ВСА.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивная нагрузка, доплеровская сонография, уровень постоянного потенциала, слюварный кортизол, вербальная беглость, внутренняя сонная артерия, латерализация билатерального кровотока.

The lateralization of bilateral blood flow in the central and peripheral arteries to cognitive tasks in patients with vascular encephalopathy

**Fokin V.F., Medvedev R.B., Ponomareva N.V., Shabalina A.A., Lagoda O.V., Tanashyan M.M.
Research Center of Neurology, Moscow, Russia**

Annotation

In patients with vascular encephalopathy in the resting state and after performance of cognitive tasks a higher blood flow was observed in the left internal carotid artery (ICA), compared with the right one. An increase in the blood flow velocity compared with the background level was correlated in patients with successful of verbal fluency (VB) test performance. This was also accompanied by a significant increase in DC potentials in the left temporal lead compared with the right one. Performance of cognitive tasks was accompanied by salivary cortisol increases. To study the asymmetry of bilateral flow two-way of ANOVA analysis was performed where the cortisol amount released after cognitive tasks was the first grouping variable and the estimation of the verbal fluency test was second one. It was shown that with a low level of cortisol dynamics, successful cognitive performance does not correlate with asymmetry of blood flow in the ICA. With high cortisol increasing a successful performance of verbal fluency was observed with predominance of blood flow in the left ICA.

Key words: vascular encephalopathy, cognitive task, Doppler sonography, DC-potential level, salivary cortisol, verbal fluency test, internal carotid artery, lateralization of bilateral flow

Введение

Известно, что при когнитивной нагрузке меняется локальный мозговой кровоток в тех областях мозга, которые вовлечены в исследуемый вид деятельности. При когнитивной деятельности изменения часто носят билатеральный и асимметричный характер в силу активности нервных клеток в этих участках мозга. В ряде работ приводятся данные, что при когнитивной нагрузке скорость кровотока также может латерализовано меняться. Латерализованные изменения кровотока по магистральным артериям головы были найдены в более ранних работах [8,9]. Нами был показан механизм регуляции асимметрии кровотока по парным артериям головы при помощи механизма отрицательной обратной связи [6], однако многие вопросы регуляции кровотока остались неисследованными. В частности, какова роль специфической и неспецифической активации в процессе регуляции скорости кровотока по билатеральным артериям. Под неспецифической активацией подразумевается развитие стрессоподобных реакций при выполнении когнитивных тестов. Это особенно актуально для больных с признаками когнитивного снижения, в частности, связанными с недостатком энергетических

ресурсов из-за нарушения кровоснабжения мозга.

Целью исследования было изучение динамики скорости кровотока по центральным и периферическим парным артериям под влиянием когнитивной нагрузки у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения - дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ).

Методика

А. Испытуемые. Обследовано 179 больных, из которых 139 женщин с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ). Средний возраст испытуемых – $66,4 \pm 0,7$ лет. Диагноз ДЭ устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта [2,3]. При этом заболевании наблюдается нарушение когнитивных функций. Обследованные больные с ДЭ страдали от гипертонической болезни I-II стадии. Все пациенты были правшами.

Б. Когнитивные тесты.

У больных и здоровых проводилась проба вербальной беглости (ВБ), во время которой испытуемый называл с максимальной скоростью в течение одной минуты слова, начинающиеся на определенную букву. Тестирование проводилось трижды, использовались буквы С, К, А. Подсчитывалось количество слов, на каждую букву и средний показатель ВБ.

Больные выполняли также корректурную пробу, при которой в тексте без пробелов испытуемые искали в течение трех минут две рядом стоящие одинаковые буквы. Подобное тестирование основано на n-back тесте Кирчнера при $n=1$, поскольку при $n>1$ испытание оказывалось трудно выполнимым для большинства пациентов. Рассчитывалась эффективность выполнения теста: количество найденных буквенных паттернов (двух рядом стоящих одинаковых букв) по отношению к существующему количеству таких сочетаний и по отношению к просмотренному количеству строк, а также общее количество просмотренного текста, разность между всеми буквенными паттернами и найденным количеством паттернов.

Проводилась также оценка вербальной памяти (по А.Р. Лурия). Многие больные не могли запомнить 10 слов практически при любом

количестве повторений. Поэтому испытуемым предлагалось запомнить 10 слов при 5-кратном повторении. Затем испытуемые выполняли арифметический тест: вычитание из 100 по 7, после которого снова воспроизводили запомненные слова. Подсчитывалось количество непосредственно и отсрочено воспроизведенных слов.

В. Регистрация медленной электрической активности головного мозга (*уровня постоянного потенциала - УПП*).

УПП у больных ДЭ измеряли на 5-канальном приборе «Нейроэнергокартограф» с помощью неполяризуемых хлорсеребряных электродов. Активные электроды размещали на голове по схеме 10x20, референтный электрод – на запястье правой руки.

Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – нижне-лобное (Fpz), центральное (Cz), затылочное (Oz) отведения; парасагиттально – височные отведения [T4(Td), T3(Ts)]. Регистрация проводилась после мероприятий, направленных на элиминацию артефактов электродного и кожного происхождения. Расположение электродов указано по международной схеме 10-20, в круглых скобках приведены стандартные топографические обозначения [5].

По современным представлениям, на УПП влияют два

фактора. Первый фактор: состояние кислотно-основного баланса по обе стороны гемато-энцефалического барьера (ГЭБ). Возникающая разность потенциалов на границе ГЭБ зависит от интенсивности энергетического обмена в прилегающей к капиллярам нервной ткани, поскольку при увеличении энергетического метаболизма при интенсивной работе нервных клеток образуются ионы водорода, и возникает разность потенциалов, обусловленная разностью концентраций водородных ионов в крови и нервной ткани. Возникающая на границе ГЭБ медленная электрическая активность в интегрированном виде может быть зарегистрирована на поверхности головы.

Второй фактор: скорость кровотока. Теоретические представления основаны об этом феномене основаны на уравнении Гельмгольца-Смолуховского, которое позволяет рассчитывать, так называемый, дзета-потенциал, а также на современных представлениях о деформации потоком крови сосудистой стенки, сопровождающейся изменением электрических характеристик сосудов и капилляров. Эти потенциалы можно зарегистрировать при расположении электродов вдоль крупных сосудов, таких как нижняя полая вена, средняя мозговая артерия (СМА) или сагиттальный синус.

Современное представление о происхождении УПП изложено ранее [5,6,7].

Г. Дуплексное сканирование. Оценивалась линейная скорость систолического и диастолического кровотока в правой и левой внутренних сонных (ВСА), средних мозговых (СМА) и плечевых артериях (ПА). Цветовое дуплексное сканирование проводили на приборе Toshiba Viamo. Исследование характера, величины систолической линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса периферического сопротивления в артериях проводилось по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0-12,0 МГц [1,4].

Д. Исследование саливарного кортизола. Определение кортизола в образцах слюны проводилось методом иммуно-ферментного анализа с использованием наборов реагентов АлкорБио (Россия). Измерение абсорции в образцах выполнялось на микропланшетном ридере Victor2, Perkin-Elmer (США). Для всех исследований использовались калибраторы фирм производителей реагентов. Контроль выполнения анализов иммуноферментным методом проводился в дублях.

Е. Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета прикладных программ "Statistica-7".

Вычислялись средние арифметические и их ошибки, коэффициент корреляции Пирсона, оценивалась нормальность распределения по методу Шапиро-Уилк.

Результаты

В фоновом состоянии у больных ДЭ была найдена асимметрия кровотока по ВСА и ПА, которая достоверно отличалась от нуля (Табл.1).

Таблица 1.

Средняя арифметическая асимметрии скорости кровотока по ВСА и ПА

	Средняя асимметрия кровотока, см/с	N	Стандартная ошибка	p
ВСАс	-2,50746	67	1,234652	0,046296
ПАд	0,75806	62	0,347755	0,033136

ВСА – внутренняя сонная артерия, ПА – плечевая артерия. ВСАс – средняя асимметрия систолической скорости кровотока по ВСА; ПАд - средняя асимметрия диастолической скорости кровотока по ПА, N – количество испытуемых, p – уровень значимости.

Женщины.

У больных асимметрия кровотока была найдена во ВСА и ПА. Систолическая скорость кровотока была выше в левой ВСА. В ПА систолическая скорость кровотока была несколько выше в правой ПА. В норме для лиц старше 45 лет асимметрия систолического кровотока по ВСА была недостоверной и составляла $1,0 \pm 1,7$ см/с.

В общей популяции женщин больных ДЭ достоверных различий

в динамике скорости кровотока под влиянием когнитивной нагрузки в правой и левой ВСА не наблюдалось. Различия были заметны в группе больных более успешных в выполнении вербальных тестов, в частности, в тесте вербальной беглости. В том случае, когда бралась выборка больных выполнявшая этот тест с показателями выше среднего, т.е. выше 12 слов в минуту, достоверные различия были найдены (Табл.2).

Таблица 2. Разность систолической скорости кровотока между правой и левой ВСА после когнитивной нагрузки и ее динамика по сравнению с фоновым уровнем. Женщины с показателем ВБ выше среднего.

	Среднее, см/с	N	Стандартная ошибка	p
ВСА, асимметрия кровотока после когнитивной нагрузки	-4,68966	29	2,253680	0,046709

ВСА, динамика асимметрии кровотока под влиянием когнитивной нагрузки	-4,20690	29	1,749299	0,023033
---	-----------------	-----------	-----------------	-----------------

Отрицательные значения средних величин указывают на преобладание скорости кровотока в левой ВСА.

В плечевых артериях билатеральная разность диастолической скорости кровотока достоверно изменилась, благодаря увеличению диастолической скорости в левой ПА (-1,44+/-0,7; $p=0,045$) во всей выборке, вне зависимости от успешности выполнения теста ВБ.

При выполнении когнитивных тестов (корректирующего и ВБ) наблюдался статистически значимый рост УПП в левой височной области по сравнению с правой, однако только в группе больных с лучшим выполнением пробы ВБ (Табл.3). В общей популяции больных достоверных изменений УПП в межполушарной разности УПП не наблюдалось.

Таблица 3. Динамика межполушарной разности УПП в височных областях при выполнении когнитивных тестов у больных с успешным выполнением теста ВБ

	Средняя динамика УПП, мВ	n	Стандартная ошибка	p
Динамика УПП при выполнении корректирующего теста	-0,85245	55	0,336720	0,014414
Динамика УПП при выполнении теста вербальной беглости	-1,09255	55	0,435761	0,015209

Отрицательные значения межполушарной разности указывают на преобладание УПП в левой височной области по сравнению с правой.

У больных с неуспешным выполнением пробы ВБ прирост УПП недостоверен при выполнении корректирующей пробы составляет 0,63+/-0,4; $p=0,13$ мВ, а при

выполнении пробы ВБ составляет -0,18+/-0,7 мВ; $p=0,79$.

Таким образом, у больных лучше справляющихся с тестом вербальной беглости наблюдалась значимая асимметрия скорости кровотока по ВСА, асимметрия распределения УПП в височных областях.

Но латерализация не является единственным фактором, влияющим на распределение скорости кровотока и УПП. Другим фактором является стресс, который оказывает влияние и на скорость кровотока и на УПП. Под влиянием когнитивной нагрузки достоверно увеличивается уровень гормона стресса кортизола. В среднем наблюдался рост слюварного кортизола на $15,7 \pm 2,8$ нмоль/л ($N=57$) у женщин, и отсутствие статистически достоверных изменений у мужчин $2,2 \pm 5,1$ нмоль/л ($N=23$). Причиной увеличения уровня кортизола можно считать адаптационный синдром, вызванный когнитивной нагрузкой. Величина выделяемого

кортизола коррелирует с динамикой межполушарной разности УПП при выполнении теста Лурии ($r=0,40$, $N=52$; $p=0,004$), также с динамикой билатеральной разности скорости кровотока по плечевым артериям ($r=-0,36$; $N=44$, $p=0,018$) и с другими показателями изменения УПП и магистрального кровотока. Это указывает на возможность прямого влияния выделяемого кортизола на сосудистые характеристики билатеральных артерий. В зависимости от результатов когнитивной деятельности и уровня стресса происходят закономерные изменения кровотока по внутренним сонным артериям, Рис.1.

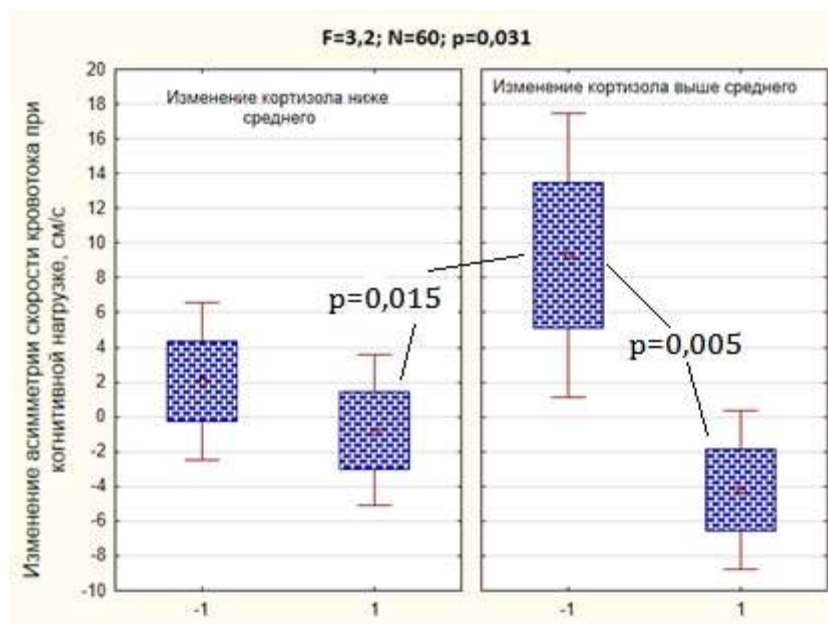


Рис.1. Влияние вербальной беглости и изменения уровня кортизола при когнитивной нагрузке на асимметрию систолической скорости кровотока по внутренним сонным артериям у женщин больных ДЭ.

-1, 1 – значения вербальной беглости ниже или выше среднего. Вверху статистические характеристики двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

В группе больных с увеличением кортизола выше среднего уровня динамика кровотока по правой и левой ВСА определяется уровнем латерализации когнитивных функций, оцениваемых по успешности выполнения теста ВБ. При изменении кортизола ниже среднего уровня фактор латерализации когнитивных функций не влияет на асимметрию динамики кровотока по ВСА.

Обсуждение

В литературе имеется довольно большое количество работ, в которых исследовалась асимметрия магистрального кровотока при когнитивной нагрузке. В основном, это касалось средних мозговых артерий [10,11]. При решении когнитивных задач мозговой кровотоки закономерно усиливались в левой СМА. В исследовании [12] приводятся данные сравнительного определения доминантного полушария в пробе Вада и оценки доминантности по увеличению кровотока в левой или правой СМА. Оказалось, что результаты в обоих случаях совпадали на 100%. У больных дисциркуляторной энцефалопатией часто наблюдается нарушение в системе мелких и средних мозговых сосудов, в результате которого снижается латерализация и страдают когнитивные функции. В нашей работе степень латерализации

представительства функции вербальной беглости определялась косвенно по характеристикам выполнения теста ВБ. Для этого существует несколько предпосылок, во-первых, данные фМРТ, которые указывают на преимущественную локализацию этой когнитивной функции в левом полушарии (височной области и [13], во-вторых, при отборе пациентов с относительно сохранной способностью успешно выполнять пробу ВБ наблюдались статистически достоверное увеличение скорости кровотока в левой ВСА. При этом значимого роста скорости кровотока по СМА не наблюдалось. Этот факт может указывать на уязвимость корково-вегетативной регуляции СМА по сравнению с относительной сохранной чувствительностью ВСА к такого рода управлению. Следует заметить, что возрастание уровня кортизола указывает на подключение стрессовых механизмов при этом латерализация стресса (увеличения уровня кортизола) часто противоположна когнитивной латерализации, поскольку в этом случае, часто наблюдается рост УПП в правом полушарии [9]. Таким образом, у больных ДЭ при когнитивной нагрузке может наблюдаться различная гемодинамика в правой и левой ВСА в зависимости от уровня кортизола.

Заключение

У больных дисциркуляторной энцефалопатией когнитивная нагрузка вызывала закономерное увеличение систолической скорости кровотока в левой ВСА, по сравнению с правой. Это сопровождалось также достоверным увеличением УПП в левом височном отведении по сравнению с правым, кроме того, при когнитивной нагрузке увеличивается количество саливарного кортизола, что указывает на энергетическую недостаточность у этих больных энергетического обеспечения успешного выполнения когнитивных функций без привлечения дополнительных энергетических ресурсов. Кортизол также может оказывать влияние на магистральный кровоток. Проведен 2-х факторный дисперсионный анализ, где в качестве факторов выступали количество кортизола, выделяемое после когнитивной нагрузки, и успешность выполнения когнитивного теста вербальной беглости. Оказалось, что при низком уровне кортизола, вызванного когнитивной нагрузкой, успешное или неуспешное выполнение когнитивного теста не влияет на асимметрию кровотока во ВСА. При высоком кортизоле успешное выполнение пробы вербальной беглости наблюдалось при

преобладании скорости кровотока в левой ВСА.

Литература

1. Медведев Р.Б., Танашян М.М., Кунцевич Г.И. и др. Ишемические повреждения головного мозга после каротидного стентирования. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015; 21 (1): 65–71. 3. Патент РФ на изобретение № 2631559/ 25.09.2017. Бюл. № 27.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика М.: МЕДпресс-информ, 2009.
3. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник. 2015; 2:-1-25.
4. Танашян М.М., Медведев Р.Б., Евдокименко и др. Прогнозирование ишемических повреждений головного мозга при реконструктивных операциях на внутренних сонных артериях. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017; 23(1): 59–65.
5. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии// В кн.: *Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей*

Современные исследовательские технологии в неврологии. п/р М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танащян. М.: АТМО, 2015; 3: 350-375.

6. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Кунцевич Г.И. Электрофизиологические корреляты скорости движения крови по средней мозговой артерии здорового человека//Вестник РАМН. 2013;10: 57-60.

7. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Медведев Р.Б., Танащян М.М., Шабалина А.А.. Влияние газотранспортной системы мозгового кровотока на медленную электрическую активность головного мозга у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией//Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017;11(4): 29-35.

8. Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В., Лагода О.В., Танащян М.М.. Регуляция линейной скорости кровотока в парных магистральных артериях при когнитивной нагрузке у больных дисциркуляторной энцефалопатией// Асимметрия. 2017;11(3): 36-45.

9. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Лагода О.В., Танащян М.М., Шабалина А.А. Влияние гормонов на реактивность межполушарной асимметрии при когнитивной нагрузке у больных дисциркуляторной

энцефалопатией. В кн.: Материалы Второй всероссийской конференции с международным участием "Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность, нейродегенерация". Под ред. Пирадова М.А., Иллариошкина С.Н., Фокина В.Ф.. ДекАрт. М.: 2016: 275-280.

10. Boban M., Črnac P, Junaković A, Malojčić B. Hemodynamic monitoring of middle cerebral arteries during cognitive tasks performance. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2014; 68 (11):795-803. doi: 10.1111/pcn.12191.

11. Hartje W., Ringelstein E.B., Ktstinger B., Fabianekg D. and Willmesg K. Transcranial Doppler ultrasonic assessment of middle cerebral artery blood flow velocity changes during verbal and visuospatial cognitive tasks. *Neuropsychologia.* 1994; 32(12): 1443-1452.

12. Knecht S., Deppe M., Ebner A., Henningsen H., Huber H., JokeitH., Ringelstein E-B. Noninvasive Determination of Language Lateralization by Functional Transcranial Doppler Sonography. A Comparison With the Wada Test. *Stroke.*1998; 29: 82-86.

13. Pihlajamäki M., Tanila H., Hänninen T., Könönen M., Laakso M., Partanen K., Soininen H., Aronen H. Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: A functional magnetic

resonance imaging study. *Annals of Neurology*. 2000;47: 470-476.