

УДК 616.858+616.8.58-008.6

## ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИКИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО, ЭССЕНЦИАЛЬНОГО И ПАРКИНСОНИЧЕСКОГО ТРЕМОРА

© **Р.А. Кууз,**<sup>1</sup> Р.К. Магомедова,<sup>1</sup> М.Г. Розенблюм,<sup>2</sup>В.Н. Суслов,<sup>3</sup> Г.И. Фирсов<sup>3</sup><sup>1</sup>Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва, Россия<sup>2</sup>Потсдамский университет, Потсдам, Германия<sup>3</sup>Институт машиноведения им. А.А. Благонравова РАН, Москва, Россия

**Аннотация.** В неврологической практике актуальным является вопрос дифференциальной диагностики эссенциального тремора (ЭТ) и дрожательной формы болезни Паркинсона. Экспериментально показано, что дрожание при ЭТ может проявляться всеми основными типами тремора, среди которых ведущим является постуральное дрожание, которое может наблюдаться изолированно, либо в комбинации с кинетическим тремором (часто), в том числе интенционным, или тремором покоя (редко). В диагностике ЭТ целесообразно наряду с анализом амплитудно-частотных характеристик, рассматривать форму волны, количество пиков в спектре и его мощность.

**Ключевые слова:** тремор, тремор покоя, постуральный тремор, кинетический тремор, эссенциальный тремор, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, дифференциальная диагностика.

Исследование тремора, как особого рода гиперкинеза, проявляющегося произвольными ритмическими стереотипными колебательными движениями различных частей тела человека, является важной составной частью диагностики в неврологии [1], поскольку различным заболеваниям центральной нервной системы соответствуют характерные особенности тремора, в первую очередь их спектральные характеристики. Тремор относится к одним из наиболее часто встречаемых в неврологической практике двигательных синдромов, который может присутствовать при многих заболеваниях, а также иметь место и у здоровых людей [2]. Особенно актуальным является вопрос дифференциальной диагностики эссенциального тремора (ЭТ) и дрожательной формы болезни Паркинсона БП, самых распространенных в популяции заболеваний, при которых наблюдается тремор [3]. В обоих случаях тремор является основным синдромом, и до появления других неврологических симптомов, иногда трудно судить о природе заболевания и об окончательном диагнозе [4].

В клинике нервных болезней ММА им. И.М. Сеченова проводилось обследование пациентов с экстрапирамидным тремором и болезнью Паркинсона [5-7]. В качестве методов обследования использовались компьютерная стабилметрия и вибрационная акселерометрия. Стабилметрия предусматривает регистрацию движения общего центра давления на плоскости с помощью платформы на тензометрических датчиках. В наших экспериментах использовалась стабиллоплатформа Ela французской фирмы l'Electronique Appliquee, а для ввода и обработки данных применяли программное обеспечение,

разработанное в ИМАШ РАН. Методика эксперимента предусматривала регистрацию стабิโลграмм и акселерограмм при стоянии пациента в позе Ромберга (носки и пятки вместе, руки вниз) с открытыми и закрытыми глазами, нагрузочные пробы включали в себя вытягивание рук вперед (функциональная проба с отягощением) и некоторое интеллектуальное занятие (счет в уме). Регистрация микроколебаний рук и головы производилась при помощи двух пьезоакселерометров типа ПАМТ разработки ИПФ РАН, а ввод и обработка данных - программой Power Graph 3.1 Professional. Датчики прикреплялись к тыльной поверхности кисти на расстоянии 3 см проксимальнее метакарпальных суставов. Для регистрации тремора покоя пациента сажали в кресло, руки свободно лежали на подлокотниках кресла. Постуральный тремор (ПТ) регистрировался при вытянутых вперед руках. Кинетический тремор (КТ) регистрировали при пальце-носовой пробе.

Использовались следующие методики: спектральный анализ и анализ временных диаграмм. В клинических условиях проведено обследование нескольких групп испытуемых: 1-я основная группа - 40 пациентов с эссенциальным тремором (ЭТ), из которых 19 мужчин и 21 женщина, средний возраст - 48 лет (18-77 лет); 2-я группа сравнения - 20 пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона (БП) - 12 мужчин и 8 женщин, средний возраст - 59,7 лет (35 - 77 лет); 3-я группа контроля - 20 здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту и полу. Всего обследовано 80 человек.

Дебют заболевания при БП наблюдается достоверно в более старшем возрасте и длительность заболевания у них достоверно короче. Ведущим клиническим проявлением в обеих группах больных является тремор, но его структура достоверно разная: при ЭТ преобладает постуральный тремор, при БП – тремор покоя. Тремор в обеих группах больных имел отличие не только по своей структуре, но и по показателям акселерометрии: частота патологического тремора была ниже, чем частота физиологического. Причем, тремор при БП отличался самой низкой частотой как по сравнению со ЗД так и по сравнению с ЭТ. По амплитудным характеристикам максимальные величины характерны для больных с БП, эти же больные отличаются достоверно более выраженной вариабельностью амплитуды тремора при разных нагрузках.

Пациенты обеих первых групп достоверно отличались между собой по частоте и амплитуде дрожания. Средняя частота и амплитуда ПТ рук при ЭТ составили 7 Гц и 99 mV (тремор рук) и тремора головы - 6,1 Гц и 60 mV соответственно, КТ - 10 Гц и 158 mV. Тремор головы при ЭТ отличался более низкой частотой по сравнению с тремором рук. Амплитуда тремора головы усиливалась в зависимости от нагрузки. При закрывании глаз амплитуда тремора повышалась. Тогда как для пациентов с БП тремор покоя составил 4,8 Гц и 107 mV, ПТ - 5.4 Гц и 221 mV, КТ - 5.7 Гц и 103 mV. Надо отметить, что при умственной нагрузке (пациентов просили вычитать от 100-7 и т.д.) значительно повышалась амплитуда тремора (300 mV) при БП, тогда как при ЭТ этот подъем был не столь значительным (до 122 mV). У здоровых испытуемых (ЗИ) частота ПТ была достоверно выше, а амплитуда достоверно ниже, чем у двух групп больных пациентов (8 Гц и 30 mV). В покое тремор не наблюдался, КТ был ниже по амплитуде, а умственная нагрузка не влияла на амплитуду. Анализ формы волны, проведенный по временным диаграммам также позволил нам разделить обе группы больных пациентов. Если ЭТ больше характерна ритмичность и приблизительно равная амплитуда волн, то для паркинсонического тремора характерна менее ритмичная, временами двузубая волна и флуктуирующая по амплитуде форма волны. Было отмечено, что при постуральной нагрузке у пациентов с БП (в 50% случаев) тремор возникал не сразу, а через несколько секунд от начала установки позы (вытянутые вперед руки). Такой тремор в литературе называют вновь возникший (re-emergent) и часто сравнивают с аналогом тремора покоя [8].

Анализ спектральной кривой тремора также выявил достоверные отличия. У пациентов с ЭТ наблюдался один пик в спектре в 30 случаях (75%) и 2 пика в спектре в 10 случаях (25%). В последнем случае все 10 были пациентами старшего возраста и шестеро из них (15%) имели генерализованный тремор (т.е. одновременное дрожание рук, головы, возможно также с участием мышц туловища или мимических мышц). Все пациенты с БП имели 3-4 пика в спектре. Такая мультипиковая картина либо свидетельствует о более сложном характере тремора и постоянно изменяющейся его частоте и амплитуде, в результате чего и появляются дополнительные гармоники в спектре, либо о возможном наличии нескольких источников тремора (популяций нейронов, осциллирующих с различными частотами) [1, 9, 10].

У пациентов с БП, как правило, доминантный пик отмечался в диапазоне 4-5 Гц, а дополнительные - в диапазоне 8-9 Гц и 13-14 Гц. Первый пик находился в диапазоне частот, характерных для данного заболевания, тогда как последующие пики больше характерны для физиологического тремора. По данным литературы [10], наличие таких гармоник в спектре вполне возможно за счет более сложной формы тремора у пациентов с БП и обычно такой феномен наблюдается, когда произвольные движения ритмичны, но менее синусоидальны и более миоклоничны.

Некоторые авторы [11 -13], наблюдавшие бимодальное распределение пиков в спектре (на частотах 4-5 Гц и 12-13 Гц) предполагают наличие двух независимых источников или двух популяций нейронов генерирующих тремор с разными частотами. У пациентов с ЭТ такого феномена не наблюдалось, на спектре определялся только один пик. Таким образом, спектральная характеристика тремора в обеих группах выглядит достоверно по-разному. Если при ЭТ характерен один пик доминантной частоты (рис. 1), то для БП встречаются несколько пиков в спектре (рис. 2), что говорит о более сложной спектральной и нейрофизиологической организации тремора при БП. Отсюда можно заключить, что спектральный анализ и анализ временных диаграмм тремора могут существенно облегчить диагностические трудности [14].

Были выявлены достоверные отличия по частоте, четкие отличия по форме волны (разный рисунок) и спектральным характеристикам (количество пиков в спектре). Колебания амплитуды тремора характеризуются более ритмичным и гармоничным характером у ЭТ и более сложным при БП (рис. 3; а) кинетический тремор при ЭТ; б) кинетический тремор при БП; в) эссенциальный тремор; г) болезнь Паркинсона).

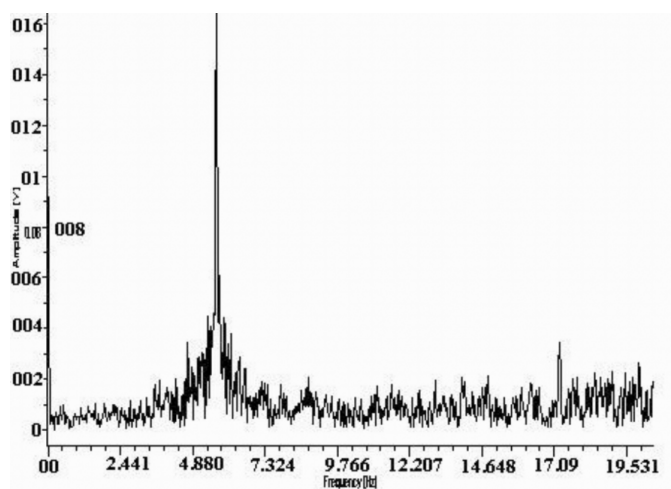


Рис. 1.

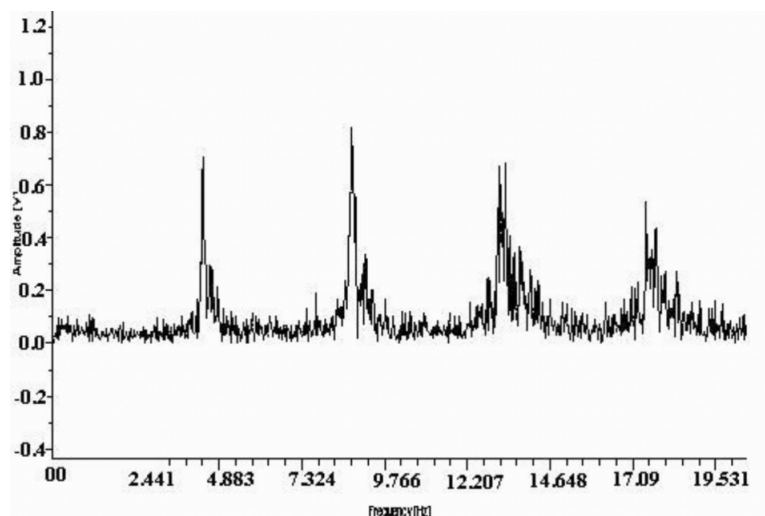


Рис. 2.

При рассмотрении спектральных составляющих пациентов с БП отмечено, что, во-первых, пациенты, имеющие 3 пика в спектре, имеют меньшую амплитуду тремора ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами, имеющими 4 пика в спектре. Во-вторых, при постуральной нагрузке 2-й, 3-й, 4-й пики значительно снижаются (у всех пациентов) по амплитуде, в сравнении с тремором покоя ( $p < 0,05$ ), а амплитуда первого пика повышается.

По данным стабилومتрии [15, 16]. частота колебаний общего центра давления (ОЦД) в обеих группах больных не отличалась от результатов, полученных для контрольной группы здоровых испытуемых (ЗД). Однако амплитуда колебаний ОЦД была достоверно выше в обеих группах в сагиттальной плоскости по сравнению с ЗД. У пациентов с экстрапирамидным тремором в покое дрожание не отмечалось. При постуральной нагрузке (вытянутые руки вперед) средняя частота тремора оказалась 7 Гц: а спектральная плотность мощности на этой частоте достигала 11 дБ, кинестетический тремор (пальце-носовая проба) оказался выше по мощности (13 дБ) и ниже на 1 Гц по частоте, при нагрузочных пробах (счет) частота и мощность тремора не отличались от постурального. У пациентов с тремором головы частота тремора 7 Гц, а спектральная плотность мощности - 16 дБ. При пробе с закрытыми глазами у пациентов с тремором головы увеличивалась как частота (до 8 Гц), так и интенсивность тремора (до 20 дБ). У пациентов с болезнью Паркинсона средняя частота тремора 5 Гц, а мощность 18 дБ отмечались в покое. При постуральной нагрузке частота не изменялась, а мощность (22 дБ) увеличивалась, тогда как при пальце-носовой пробе спектральная плотность мощности тремора (16 дБ) становилась меньше, чем в покое. Нагрузочная проба не изменяла частоты, но по сравнению с экстрапирамидным тремором намного увеличивала интенсивность дрожания (26 дБ).

Таким образом, можно сделать вывод, что дрожание при эссенциальном треморе может проявляться всеми основными типами тремора, среди которых ведущим является постуральное дрожание. Последнее может наблюдаться изолированно, либо в комбинации с кинетическим тремором (часто), в том числе интенционным, или тремором покоя (редко). В диагностике эссенциального тремора целесообразно наряду с анализом амплитудно-частотных характеристик, рассматривать форму волны, количество пиков в спектре и его мощность.

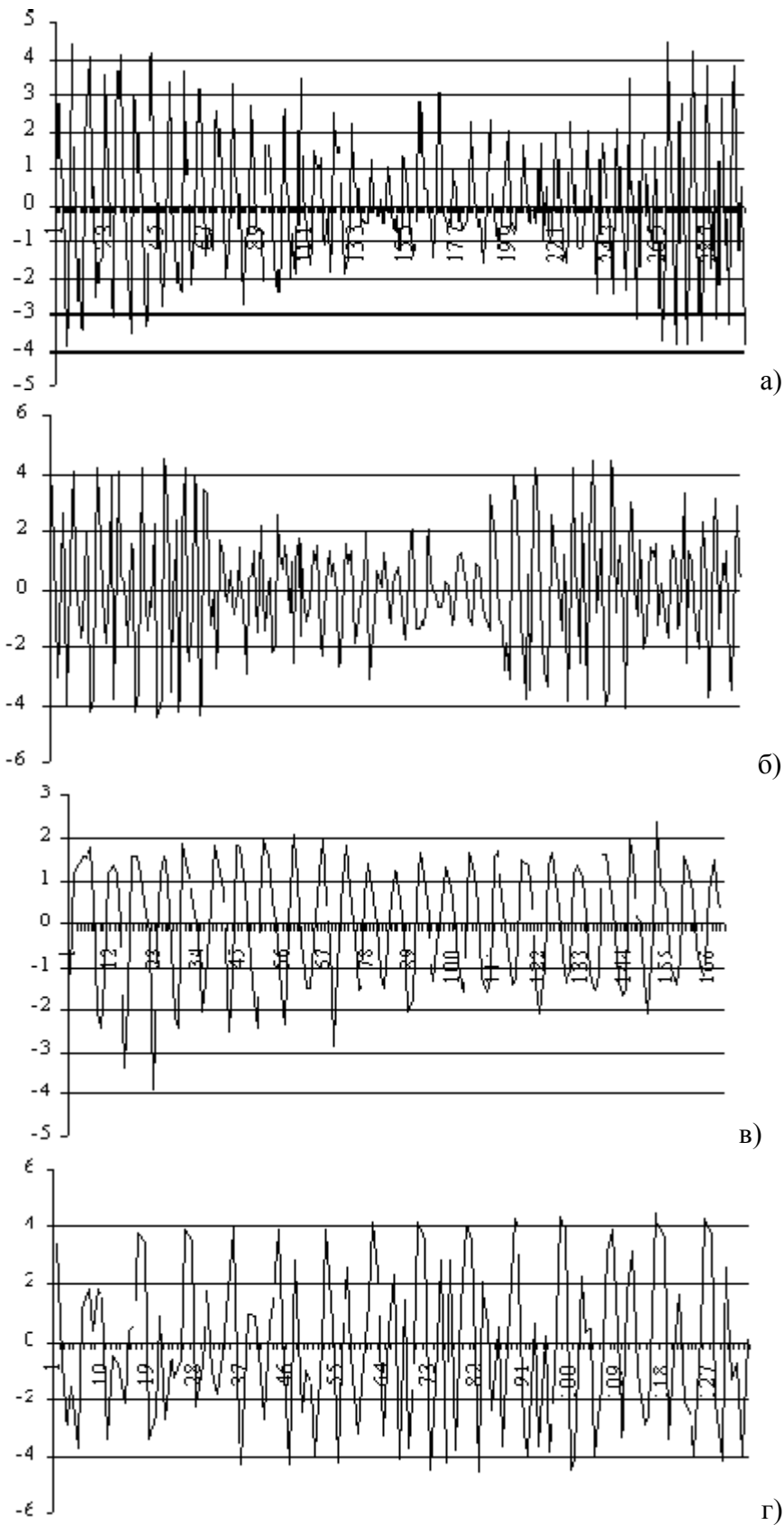


Рис. 3.

С точки зрения диагностики представляет интерес построение модельных аналогов различным патологическим состояниям организма. Рассмотрим, например, следующее модельное объяснение явлениям ригидности и гипокинезии при паркинсонизме. Известно, что устойчивость вертикальной позы достигается одновременно двумя путями: за счет фоновой активности мышц, обеспечивающей необходимую жесткость суставов (тоническая активность), и за счет корректирующей активности мышц тела, сводящей отклонение центра тяжести от положения равновесия к минимуму (фазическая активность). В первом случае патологии при повышении мышечного тонуса (явление мышечной ригидности) происходит значительный рост динамической жесткости системы, что при ограниченной мощности источника движения, соответствующей нормальному состоянию ЦНС, существенно ограничивает возможности двигательного аппарата.

Во втором случае при возникновении различных форм обездвиженности, обеднении движений (явление гипокинезии) при нормальном мышечном тонусе значительно падает мощность источника управления движением. Это приводит к ошибкам при обработке сигналов управления, поступающих из ЦНС, а также к ограничению возможностей двигательного аппарата. Если в первом случае патология связана с тонической активностью, то во втором случае оказывается недостаточной фазическая активность. Конечно, возникновение патологических состояний ЦНС при паркинсонизме связано с поражением глубоких структур мозга и вряд ли может быть полностью объяснено с высказанных позиций, но развитие предложенных модельных представлений в совокупности с известными моделями регуляции позы может наметить пути построения моделей различной патологии ЦНС и опорно-двигательного аппарата человека.

При решении задач нейрофизиологии и физиологии опорно-двигательного аппарата большой интерес представляет построение и анализ моделей, которые отражали бы временные изменения взаимного положения элементов тела человека или его отображение в виде стабิโลграмм или иных зависимостей, функционально связанных с движениями тела человека [2, 17]. В литературе известны различные способы описания таких моделей, в частности, в виде перевернутого маятника, включающего как аддитивные, так и параметрические обратные связи, или в форме конечного автомата (детерминированного или стохастического), и т.д. [18, 19]. Результаты анализа предложенных моделей демонстрируют широкий спектр возможных движений, природа которых может носить как вынужденный или автоколебательный, так и параметрический характер. В основном предложенные модели, за исключением моделей образования тремора, соответствуют нормальным условиям функционирования организма человека. Математическая модель динамики регуляции позы должна включать в себя модели двух подсистем: скелетно-мышечной системы человека и системы управления движениями. Скелетно-мышечная система человека обычно представляется многозвенным или однозвенным перевернутым маятником. Упругие соединения звеньев соответствуют жесткости суставов; трение в суставах предполагается постоянным и малым. Система управления движениями использует информацию о текущих координатах и скоростях звеньев, поступающую в центральную нервную систему от рецепторов мышц и суставов и зрительного анализатора. Предполагается, что ЦНС управляет моментом сил мышц, восстанавливающих равновесие на основе запаздывающих нелинейных обратных связей по координате и скорости. С другой стороны, управление осуществляется также и на основе программного управления, определяющего жесткость суставов. Два иерархически равнозначных отдела ЦНС управляют движением следующим образом: все мышцы, действующие на данный сустав,

могут быть функционально разделены на группы сгибателей и разгибателей. Одновременное возбуждение мышц обеих групп

определяет жесткость суставов, а возбуждение мышц одной группы и одновременное торможение другой — момент сил, приложенный к суставу.

На основе анализа литературных данных [20] можно предложить следующую структурную схему регуляции вертикальной позы (рис. 4). В ней имеется два параллельных канала управления, соответствующих пирамидному и экстрапирамидному отделам ЦНС. Информация об углах в суставах  $\varphi_i$ , о координатах центра тяжести  $x$  и скоростях  $\dot{\varphi}_i$ ,  $\dot{x}$  скелетно-мышечной системы, представленной блоком 1, снимается с рецепторов 2 мышц и суставов и поступает в верхние отделы по нервным волокнам. Рецепторы могут быть описаны безынерционной нелинейностью типа «люфт», определяемой их порогом чувствительности [21]. Время распространения нервных импульсов определяет запаздывание в системе. Экстрапирамидный отдел ЦНС представлен блоками 3 – 8 (3 - интегральная обработка сенсорной информации с учетом запаздывания; 4 - задание необходимых значений переменных состояния; 5 - определение жесткостей; 6 - расчет  $M_{12} = (\alpha_i + \Delta\alpha_i) (S^* - S_0)$ ; 7 - адаптация коэффициентов усиления по состоянию; 8 - определение управления по жесткости и моменту), которые в первом приближении описывают функции соответственно червя мозжечка, полушарий мозжечка, базальных ганглий, таламуса, мозжечка и среднего мозга. Этот отдел осуществляет более сложное, адаптивное управление процессом поддержания позы. Пирамидный отдел ЦНС представлен блоком 9 (второй канал управления более низкого уровня). Он осуществляет поддержание постоянных значений жесткостей суставов  $k_{i1}$  и управляет значением момента сил мышц  $M_{i1}$  на основе постоянных коэффициентов обратной связи. Оба отдела ЦНС используют как программное управление, так и управление на основе обратных связей, что обеспечиваем высокую надежность всей системы в целом. Шум в системе представлен блоком 10.

В литературе широко обсуждаются различные модели образования паркинсонического тремора (см., например, [2, 18, 22-24]). Для объяснения возникновения явления тремора привлекаются динамические структуры, характер колебаний которых может быть вынужденным, автоколебательным, параметрическим. Одно из возможных объяснений связано с так называемым автопараметрическим механизмом возбуждения колебаний. При этом процесс возбуждения колебаний описывается дифференциальным уравнением второго порядка с переменным коэффициентом жесткости вида  $\ddot{x} + c\dot{x} + (k + y)x = 0$ . Здесь  $y$  представляет собой решение некоторого уравнения второго порядка  $\ddot{y} + F(\dot{y}, y) = 0$ , где  $F(\dot{y}, y)$  описывает процессы, протекающие в замкнутой системе регуляции позы. Не раскрывая сущности зависимости  $F(\dot{y}, y)$ , примем, что в данной системе возможен одночастотный автоколебательный режим  $y = a \sin \omega t$  с частотой 10 - 12 Гц (аналог физиологического тремора). При этом в результате приходим к известному уравнению Матье с демпфированием  $\ddot{x} + c\dot{x} + (k + a \sin \omega t)x = 0$ , первый параметрический резонанс которого происходит на частоте, равной половине частоты параметрического возмущения (в данном случае 5 - 6 Гц), что соответствует частоте патологического тремора при паркинсонизме.

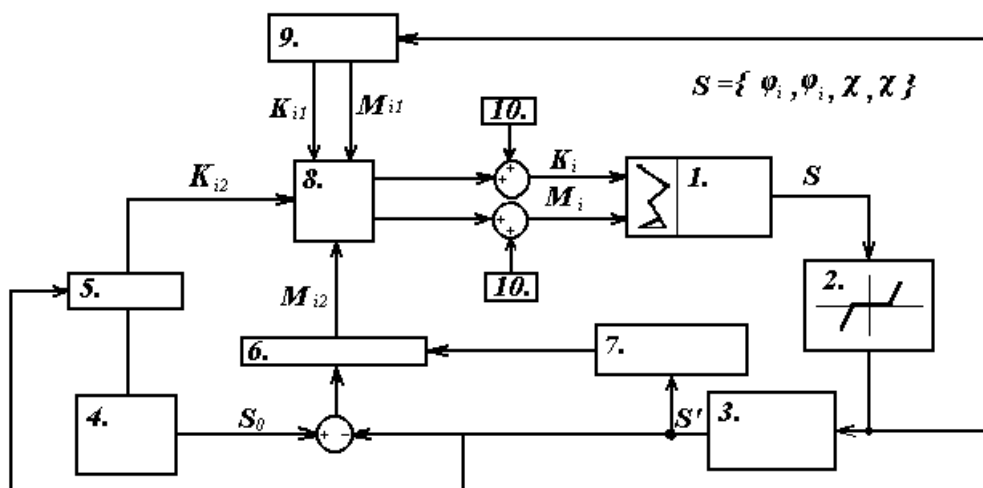


Рис. 4.

Таким образом, возможное объяснение патологического тремора при паркинсонизме может быть связано с проявлением первого параметрического резонанса в динамической системе ЦНС, при этом в качестве источника параметрического возмущения выступает высокочастотная составляющая физиологического тремора.

### Литература.

1. Гурфинкель В.С., Кандель Э.И., Коц Я.М., Шик М.Л. О механизме генерации тремора при паркинсонизме // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1965. - Т. 65 - N 5 - С. 645 - 651.
2. Гурфинкель В.С., Коц Я.М., Шик М.Л. Регуляция позы человека.- М.: Наука, 1965. - 256 с.
3. Гурфинкель В.С., Кандель Э.И., Коц Я.М., Шик М.Л. Применение треморографии для прогноза эффективности лечения при паркинсонизме // Вопр. нейрохирургии. - 1963. - Т. 27 - №4 - С.1-6.
4. Вейн А.М., Голубев В.Л., Берзиньш Ю.Э. Паркинсонизм: клиника, этиология, патогенез, лечение. - Рига: Зинатне, 1981. - 325 с.
5. Кууз Р.А., Магомедова Р.К., Фирсов Г.И. Анализ спектральных особенностей эссенциального и паркинсонического тремора // Биомеханика-2006. Том 1. - Нижний Новгород: ИПФ РАН, 2006. - С.172-173.
6. Кууз Р.А., Магомедова Р.К., Фирсов Г.И. Клинико-физиологический анализ и выявления ритмических особенностей эссенциального и паркинсонического тремора // Циклы. Том 3. - Ставрополь: СКГТУ, 2005. - С. 116-118.
7. Кууз Р.А., Магомедова Р.К., Фирсов Г.И. Спектральные методы в задачах клинико-физиологического анализа эссенциального и паркинсонического тремора // Новые технологии в медицине. - СПб.: 2005. - С.106-107.
8. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. - М.: МЕДпресс, 1999. - 416 с.
9. Гурфинкель В.С., Осовец С.М. К механизму генерации колебаний при дрожательной форме паркинсонизма // Биофизика. - 1973. - Т. 18. - № 4. - С. 731 - 738.
10. Андреева Е.А., Хуторская О.Е. Спектральный метод анализа электрической активности мышц. - М.: Наука, 1987. - 104 с.



11. Кандель Э.И. Паркинсонизм и его хирургическое лечение. - М.: Медгиз, 1965. - 382 с.
12. Calne D.B. Parkinsonism: physiology, pharmacology and treatment. - London: Edward Arnold, 1970. - 136 p.
13. Calne D.B. Parkinsonism - Physiology and Pharmacology // British Medical Journal. - 1971. - No. 3. - P.693-697.
14. Дубенко Е.Г., Неботов В.А. О периодической структуре физиологического и патологического тремора // Журнал невропатологии и психиатрии. - 1976. - Т. 76 - № 7 - С. 966 - 972.
15. Rosenblum M.G., Firsov G.I., Kuuz R.A., Pompe B. Human Postural Control - Force Plate Experiments and Modelling // Nonlinear Analysis of Physiological Data. / Ed. by H. Kantz, J. Kurths and G. Mayer-Kress. - Berlin: Springer, 1998, P.283-306.
16. Кууз Р.А., Фирсов Г.И. Применение методов компьютерной стабилотрии для решения задач функциональной диагностики в неврологии // Биомедицинская радиоэлектроника. - 2001. - № 5-6. - С. 24-33.
17. Розенблюм М.Г., Фирсов Г.И., Кууз Р.А., Сулов В.Н. Исследование стохастических колебаний в нелинейной системе управления поддержанием вертикальной позы тела человека // Динамика виброударных (сильно нелинейных) систем. - М.: ИМАШ РАН, 2006. - С.239-244.
18. Agarwal G.C., Gottlieb G.I. Mathematical Modeling and Simulation of the Postural Control Loop // CRC Critical Reviews in Biomedical Engineering. Part 1. - 1982. - V.8, Issue 2. - P.93-134; Part 2. - 1984. - V.11, Issue 2. - P.113-154; Part 3. - 1984. - V.12, Issue 1. - P.49-93.
19. Карновский М.Г., Сысоев И.И., Трояновский А.А. Исследование биологической системы как автомата с коррекцией ошибок // Автоматика и вычислительная техника. - 1971. - № 6. - С. 77 - 81.
20. Nemami H., Stokes B.T. A qualitative discussion of mechanisms of feedback and feedforward in the control of locomotion // IEEE Trans. Biomed. Eng. - 1983. - Vol. 30, N. 11. - P. 661-688.
21. Гурфинкель В.С., Липшиц М.И., Попов К.Е. Пороги кинетостатической чувствительности в вертикальной позе // Физиология человека. - 1982. - № 6. - С. 981-988.
22. Безручко Б.П., Смирнов Д.А., Наконечный П.И., Филина Е.В. Метод оценки связей между колебательными системами и его приложение к анализу паркинсонического тремора // III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика – 2010». (Москва, 21-25 июня 2010 г.). Сборник материалов. Том 3. – М.: МГУ, 2010. – С.24-26.
23. Сысоев И.В., Смирнов Д.А., Безручко Б.П., Барниколь У., Тасс П.А. Реконструкция осцилляторных моделей патологического тремора по временным рядам // Нелинейные колебания механических систем. VIII Всероссийская научная конференция (Нижний Новгород, 22-26 сентября 2008 г.). Труды. Том 1. – Нижний Новгород: НФ ИМАШ РАН, 2008. – С.319-324.
24. Timmer J., Häußler s., Lauk m., Lücking C.-H. Pathological tremors: Deterministic chaos or nonlinear stochastic oscillators? // CHAOS. – 2000. – V.10, No.1. – P. 278-288.

*Поступила: 26.09.10.*