

# Динамика спектральных характеристик ЭЭГ в цикле сон — бодрствование у пациентов с локально обусловленной эпилепсией

Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Пеккер Я.С.

## Dynamic spectral response EEG for cyclis sleep — wakefulness by patient with locally-associated epilepsy

Grebenyuk O.V., Svetlik M.V., Alifirova V.M., Pekker Ya.S.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Гребенюк О.В., Светлик М.В., Алифирова В.М., Пеккер Я.С.

### Введение

Симптоматическая локально обусловленная эпилепсия (СЛОЭ) является наиболее распространенным эпилептическим синдромом у взрослых. Несмотря на внедрение новых противосудорожных препаратов (ПЭП) и совершенствование методов нейровизуализации, вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения СЛОЭ продолжают оставаться актуальными.

В современных исследованиях показано, что удовлетворительные результаты в лечении могут быть получены почти у 70% пациентов с фокальными приступами [2]. Однако дальнейшее наблюдение дает иную картину — в 40% случаев приступы остаются резистентными к терапии [1]. В результате формируется хроническое (резистентное) течение заболевания, характеризующееся тем, что на фоне приема ПЭП экспансивный характер эпилептогенеза стагнируется, и у пациента продолжают возникать приступы.

По классическим представлениям основой патогенеза СЛОЭ являются нейроны эпилептического очага, способные посредством постоянной синаптической бомбардировки гиперсинхронными разрядами активировать процессы морфофункциональной перестройки нейронных сетей в пользу формирования эпилептической системы [7]. Электроэнцефалографическим эквивалентом эпилептической синхронизации активности нейронов является нарастание амплитуды волн на ЭЭГ с появлением комплексов, характеризующих эпилептиформную активность [6].

Клинически формирование эпилептической системы характеризуется возникновением периодического ритма припадков, перемежающегося с эпизодами экзакцербации. В свою

очередь, изменения биоэлектрической активности (БЭА) мозга носят разнообразный характер и в большей степени отражают процессы дизрегуляции корковой нейродинамики, обусловленные как течением патологического процесса, так и приемом ПЭП.

Частое отсутствие эпилептиформных интериктальных изменений БЭА мозга при фокальных припадках у взрослых ставит под сомнение необходимость проведения рутинного исследования ЭЭГ в период бодрствования при СЛОЭ [11]. Диагностическую значимость ЭЭГ у взрослых повышают повторные исследования с провокационными пробами и регистрация БЭА мозга в период сна, когда маскирующий эффект экзогенных генераторов активности достоверно дезактуализируется, что способствует выявлению в записи характерных графоэлементов, отражающих патологическую активность [10].

В последние годы наряду с визуальной оценкой кривых в связи с широким внедрением способов цифрового представления аналоговых сигналов большое распространение получили методы математической обработки ЭЭГ, позволяющие оценить частотно-амплитудные характеристики регистрируемых биопотенциалов.

В ряде работ показано, что ЭЭГ пациентов с эпилепсией в период бодрствования отличается избыточной амплитудой и мощностью во всех спектральных диапазонах, несмотря на отсутствие в записи эпилептических паттернов. Так, частотная характеристика большинства эпилептиформных феноменов попадает в полосу  $\alpha$ - и  $\beta$ -ритма. В свою очередь, эволюция патологических нейронных сетей является триггерным процессом, запускающим саногенетические механизмы, препятствующие эпилептогенезу, функциональным от-

ражением которых считается появление медленно-волновой низкочастотной десинхронизирующей активности и отсутствие реакции на внешние стимулы [4].

Работ, посвященных сравнительной оценке топографии и выраженности церебральных ритмов в период сна у пациентов со СЛОЭ, в доступной литературе найти не удалось.

Можно предполагать, что исследование спектрального состава ЭЭГ у пациентов со СЛОЭ в различных физиологических состояниях предоставит дополнительную информацию о течении патологического процесса и окажется полезным для лечения этого заболевания.

Целью настоящей работы явилась оценка динамики спектральных характеристик ЭЭГ у пациентов со СЛОЭ в цикле сон — бодрствование в зависимости от клинической характеристики заболевания.

## Материал и методы

Обследованы пациенты со СЛОЭ — 61 человек. Из них 44 пациента с резистентной формой заболевания, принимающие ПЭП (подгруппа СЛОЭ), и 17 пациентов с достоверным дебютом СЛОЭ до начала фармакотерапии (подгруппа *de novo*).

Критериями включения в исследуемую группу явились следующие:

- пациенты обоего пола от 18 до 60 лет;
- диагноз СЛОЭ базировался на определении заболевания, сформулированном последней ревизией Международной противэпилептической лиги, и ставился исключительно при наличии повторных приступов [8];
- резистентный (хронический) характер эпилепсии.

Под резистентной эпилепсией подразумевается эпилепсия, протекающая в течение 2 лет или более, при которой наблюдаются фокальные и вторично-генерализованные приступы, несмотря на лечение минимум двумя зарегистрированными противэпилептическими препаратами по отдельности или вместе в адекватных дозах;

— впервые возникший или повторный эпилептический припадок в структуре патогенеза СЛОЭ вне связи с иными транзиторно воздействующими на мозг патологическими факторами. Достоверность дебюта СЛОЭ подтверждена катамнестическим прослеживанием.

Были сформированы следующие группы сравнения: пациенты с верифицированными неэпилептическими пароксизмами движений во время сна (подгруппа парасомнии) — 16 человек; здоровые волонтеры, не имевшие эпилептиче-

ских приступов в анамнезе (подгруппа здоровых лиц), — 7 человек.

Методы исследования включали оценку пароксизмального, перинатального анамнеза, неврологического, когнитивного статусов. Пациентам, вошедшим в подгруппы СЛОЭ, *de novo*, парасомнии, проводилось МР-сканирование для выявления эпилептогенного повреждения коры головного мозга. Для оценки спектральных характеристик ЭЭГ регистрировали БЭА мозга в цикле сон — бодрствование. Продолженный видео-ЭЭГ-мониторинг проводился на аппарате «Нейрон-Спектр-4ВП» фирмы «Нейрософт».

Математическую обработку компьютерной ЭЭГ проводили с усреднением отведений по зонам и полям (рис. 1). Под зонами в данном случае понимался набор усредненных данных от определенных зон коры, например лобной, центральной и т.п. Под полями — набор отведений от определенных областей мозга, например, передняя лобно-височная и задняя затылочно-височная и т.п. Таким образом, пытались уменьшить количество сравниваемых величин и увеличить чувствительность статистических тестов. Материалом для анализа послужили участки ЭЭГ, лишенные артефактов в период расслабленного бодрствования и в 1—2-ю стадию фазы медленного сна (ФМС) непосредственно перед наступлением  $\Delta$ -сна.

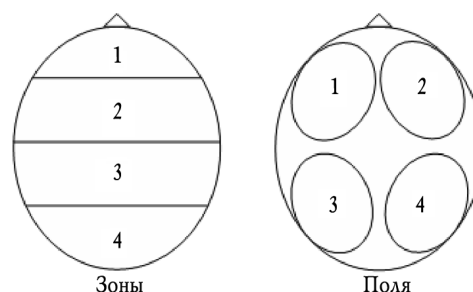


Рис. 1. Карта усреднений отведений ЭЭГ по полям и зонам

Математическая обработка включала в себя этап нахождения индексов ЭЭГ ( $\Theta$ ,  $\Delta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ), интерпретацию полученных данных, поиск статистических различий между сформированными группами, усреднение данных по зонам и полям, сравнение полученных данных.

Статистическую обработку результатов проводили непараметрическими методами Манна—Уитни и Фридмана с использованием пакета Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

На первом этапе проводилась оценка различий в спектральных характеристиках ЭЭГ в период бодрствования и во время ночного сна по зонам в исследуемых подгруппах (рис. 2). Усреднение отведений по зонам позволило оценить вклад межполушарных взаимодействий в сенсорных и моторных отделах коры. При анализе по зонам в группе пациентов со СЛОЭ достоверно повышался индекс  $\Theta$ -,  $\Delta$ - и  $\alpha$ -ритмов во время сна по сравнению с периодом бодрствования. Напротив, индекс  $\beta$ -ритма в ФМС достоверно снижался в теменно-затылочных отведениях, так же как и у пациентов с дебютом СЛОЭ, тогда как в подгруппах лиц со снохождениями и у здоровых людей показатели  $\beta$ -активности не различались в исследуемых физиологических состояниях.

В последние годы получен ряд новых данных, свидетельствующих о связи высокочастотной электрической активности мозга с процессами восприятия [13], внимания [5] и обработки семантической информации [12]. К настоящему вре-

мени считается доказанным, что именно на высоких частотах мозговой ритмики происходит синхронизация активности и функциональное объединение пространственно удаленных популяций нейронов при осуществлении сознательной деятельности [9].

Предполагается, что в эпилептической системе синхронные процессы протекают по тем же физиологическим принципам, за тем исключением, что к ответу на малые воздействия привлекаются достаточно обширные поля клеток, вызывая патологическую ритмику.

Выявленное повышение спектральной мощности в полосе  $\beta$ -ритма в обеих подгруппах пациентов со СЛОЭ, вероятнее всего, отражает повышенную активность нейронных сетей, обслуживающих в период бодрствования не только физиологические процессы, связанные с обеспечением деятельности, но и патологическую нагрузку, связанную с течением заболевания.

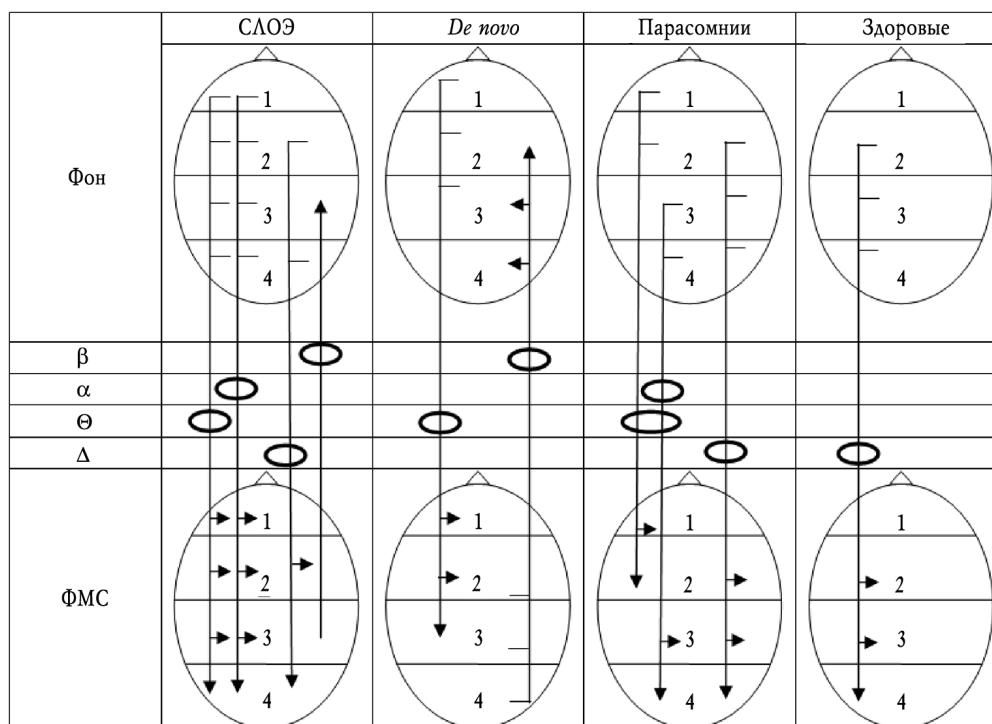


Рис. 2. Динамика изменения ритмов ЭЭГ в цикле сон — бодрствование по зонам. Направлением указателя отмечено достоверное увеличение исследуемого ритма в отношении фон — ФМС

Установлено, что при парасомниях отмечались схожие по направленности с больными СЛОЭ изменения БЭА мозга в цикле сон — бодрствование. У пациентов с парасомниями зафиксировано увеличение индекса  $\alpha$ -ритма в задних отде-

лах коры головного мозга, тогда как при СЛОЭ по всей конвексальной поверхности. В свою очередь, изменения исследуемых ритмов в подгруппе здоровых лиц выявило достоверное увеличение  $\Delta$ -ритма в ФМС, что, собственно, и

является физиологической нормой динамики спектра ЭЭГ в цикле сон — бодрствование.

Зональное распределение  $\alpha$ -ритма с преобладанием в затылочных отведениях является нормальным феноменом в период бодрствования. Согласно теории релейных таламических механизмов зональные различия корковых ритмов обусловлены регулирующим воздействием срединных структур мозга [3]. На современном уровне знаний парасомнии рассматриваются как признак индивидуальной задержки в созревании центральной нервной системы. По мере биологического роста и социального развития индивида происходит редукция клинического симптомокомплекса. Можно предполагать, что обнаруженные зональные различия в динамике  $\alpha$ -ритма у пациентов с парасомниями обусловлены и, вероятно, являются отражением функциональной незрелости коры и подкорковых структур головного мозга.

На втором этапе проводилась оценка различий в спектральных характеристиках ЭЭГ в период бодрствования и

во время ночного сна по полям в исследуемых подгруппах (рис. 3).

В целом пересчет спектров по полям подтвердил выявленные закономерности в виде нарастания индекса  $\Delta$ -ритма в ФМС во всех группах, нарастание индекса  $\alpha$ -ритма у пациентов с парасомниями в задних отделах мозга во время сна. В подгруппах СЛОЭ и *de novo* также отмечалась активация высокочастотных ритмов в период бодрствования преимущественно в затылочных отведениях. Представляется интересным, что у пациентов с дебютом СЛОЭ в отличие от хронической эпилепсии не наблюдалось увеличения индекса  $\alpha$ -ритма в ФМС как при проведении анализа по зонам, так и по полям. Выявленный феномен ассоциировался с длительностью заболевания и, вероятно, может рассматриваться в качестве показателя нарастания патологической активности в период сна.

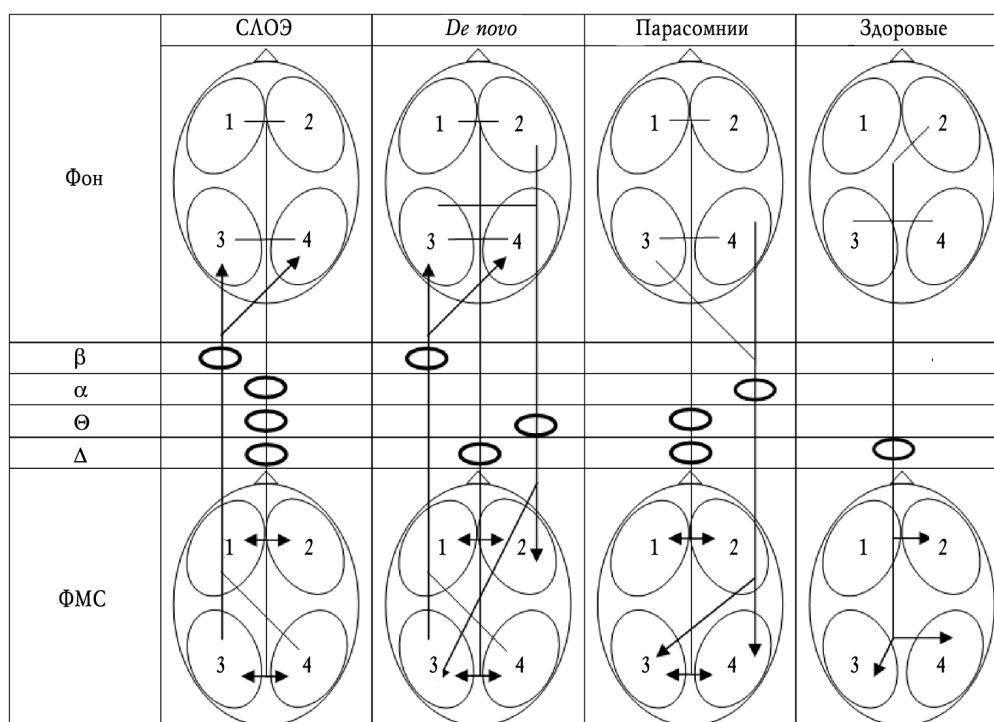


Рис. 3. Динамика изменения ритмов ЭЭГ в цикле сон — бодрствование по полям. Направлением указателя отмечено достоверное увеличение исследуемого ритма в отношении фон — ФМС

Усреднение отведений по полям выполнялось для оценки регионарных изменений БЭА мозга в исследуемых подгруппах. Как известно, критерием СЛОЭ является на-

личие фокальных изменений на клиническом, морфологическом и нейрофизиологическом уровнях диагностики. Как оказалось, у пациентов в подгруппе *de novo* наблюдались

регионарные изменения индекса  $\Theta$ -ритма, локализующиеся в правой лобно-центральной и левой височно-затылочной области. Не исключено, что назначение ПЭП и эволюция эпилептической системы постепенно приводят к нивелированию характерных для дебюта СЛОЭ регионарных изменений нейродинамики.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило оценить динамику изменения спектрального состава ЭЭГ у пациентов в различные периоды СЛОЭ (дебют, состояние резистентности), показало различия в организации БЭА мозга у пациентов с эпилепсией и неэпилептическими пароксизмами во время сна. Несмотря на современные возможности математической обработки компьютерной ЭЭГ, большой индивидуальный разброс получаемых результатов снижает диагностическое значение метода по сравнению с визуальной оценкой эпилептических паттернов.

Сон человека как универсальное фазовое состояние мозга позволяет выявить индивидуальную и обусловленную патологическим процессом динамику различных показателей ЭЭГ и может рассматриваться как дополнительная физиологическая проба при регистрации БЭА мозга, особенно во взрослом возрасте.

Авторы полагают, что описанный способ сравнения спектральных характеристик ЭЭГ в цикле сон — бодрствование нуждается в дальнейшем исследовании диагностической специфичности, но может быть рекомендован для контроля динамики индивидуальных параметров мозговой активности в процессе разработки схем лечения ПЭП у пациентов со СЛОЭ.

### Литература

1. Броди М. Течение и рациональная терапия эпилепсии // Международная конф. «Эпилепсия — медико-социальные аспекты, диагностика и лечение» / Под ред. Е.И. Гусева и А.Б. Гехт. М.: ЗАО «Светлица», 2004. С. 62—74.
2. Броун Т., Холмс Г. Эпилепсия. Клиническое руководство. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2006. 228 с.
3. Бушов Ю.В., Ходанович М.Ю., Иванов А.С., Светлик М.В. Системные механизмы восприятия времени. Томск: Изд-во Том. унта, 2007. 150 с.
4. Зенков Л.П. Непароксизмальные эпилептические расстройства: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 280 с.
5. Данилова Н.Н., Астафьев С.В. Внимание человека как специфическая связь ритмов ЭЭГ с волновыми модуляторами сердечного ритма // Журн. высш. нервн. деят-сти. 2000. Т. 50. Вып. 5. С. 791—803.
6. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Пабблишинг, 2004. 440 с.
7. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. СПб.: Политехника, 1997. 233 с.
8. Эпилептические синдромы. Диагностика и стандарты терапии (справочное руководство) / Сост. К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин. М., 2005. 143 с.
9. Crick F., Koch Ch. Are we aware of neural activity in primary visual cortex? // Nature. 1995. V. 375. № 11. P. 121—123.
10. Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A National Clinical Guideline recommended for use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Pilot Edition. 1997 ([www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)).
11. Doppelbauer A., Zeitlhofer J., Zifko U. et al. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients // Acta Neurol. Scand. 1993. V. 87. P. 345—352.
12. Pulvermuller F., Priessl H., Lutzenberger W. et al. Spectral responses in the gamma-band: physiological signs of higher cognitive processes? // Neuro Report. 1995. Pt. 6. P. 2057—2064.
13. Singer W. Response synchronization of cortical neurons: an epiphenomenon or solution to the binding problem? // Ibro News. 1991. V. 19. № 1. P. 6—7.