

МОДЕЛЬ ГЕНЕРАЦИИ АКТИВНОСТИ В ЭПИЛЕПТИЧЕСКОМ ФОКУСЕ

© 2021 г. Е.Л. Машеров

*Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко МЗ РФ,
125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16
E-mail: EMasherow@nsi.ru*

Поступила в редакцию 29.07.2020 г.

После доработки 20.08.2020 г.

Принята к публикации 21.08.2020 г.

Предложена модель генерации активности в эпилептическом фокусе, основанная на предположении о синхронизации колебаний, возникающих в ходе регулирования уровня постоянного потенциала, и синхронизации нейронных разрядов с медленными колебаниями. В ходе развертывания приступа предположены четыре фазы — нарастания медленной активности, высокочастотных всплесков, синхронизации с появлением острых пиков, угасания приступа. Проведено сопоставлением модели с записью электрокортикограммы во время операции.

Ключевые слова: эпилепсия, ЭЭГ, высокочастотная активность, медленноволновая активность, регулирование, синхронизация.

DOI: 10.31857/S0006302921040189

Интерес, который вызывает эпилепсия, обусловлен как тем, что, с одной стороны, она является третьей по частоте среди органических поражений мозга, так и тем, с другой стороны, что проявляется в виде специфических электрографических паттернов, и понимание механизмов их возникновения позволяет прояснить механизмы функционирования мозга [1, 2]. Разнообразие форм заболевания выражается и в разнообразии эпилептиформных паттернов на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), однако для них, как правило, характерны высокая амплитуда и острая форма волн [3]. Среди прочих типичных для паттернов разрядной активности свойств отмечаются спонтанное возникновение и независимость от фоновой активности, однотипно повторяющиеся по форме комплексы волн, тенденция к усилению и рекрутированию [1]. Запись непосредственно с поверхности коры позволила регистрировать не наблюдаемые при обычной (скальповой) ЭЭГ всплески высокочастотной активности, проявляющиеся в диапазоне, превышающем не только обычно принимаемую верхнюю границу β -ритма 35 Гц, но и границу γ -ритма 70 Гц, и включающие частоты до 250–500 и даже 1000 Гц. Как правило, появление таких всплесков предшествует появлению видимого на снимаемой со скальпа ЭЭГ эпилептиформного паттерна, в частности, пик-вол-

новых комплексов. Это позволяет поставить два вопроса — какова роль этих всплесков в формировании эпилептического очага и по какой причине они трудно регистрируемы со скальпа, хотя хорошо проявляются при регистрации с коры. Ответ на эти вопросы позволит прояснить патогенез эпилепсии и будет способствовать разработке методов выявления эпилептической активности, включая как аппаратуру и методику регистрации, так и алгоритмы обработки электроэнцефалограмм.

МОДЕЛЬ СИНХРОНИЗАЦИИ РАЗНОРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАК МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПРИСТУПА

В качестве источника электроэнцефалограммы в настоящее время в литературе принимается суммирование дипольных возбуждающих и тормозящих синаптических потенциалов [2]. Исторически первое объяснение — образование волн суммированием потенциалов действия, что породило термины «синхронизация» и «десинхронизация», обозначавшие появление и исчезновение высокоамплитудной ритмической активности — было отвергнуто с появлением микроэлектродной записи. Также было отвергнуто объяснение электроэнцефалограммы колебаниями уровня постоянного потенциала [4]. Однако представля-

Сокращение: ЭЭГ — электроэнцефалограмма.

ется целесообразным для объяснения феноменов ЭЭГ во всем их разнообразии вернуть в рассмотрение и эти механизмы, не отрицая, а дополняя ими представление о возбуждающих и тормозящих синаптических потенциалах как источниках формирования биоэлектрической активности. В работе [5] нами предложена модель формирования низкочастотной (δ -, θ - и, предположительно α -диапазонов) составляющей ЭЭГ как колебаний уровня постоянного потенциала, возникающих в процессе его регулирования. Для объяснения эпилептиформных феноменов, протекающих за короткое время (спайки – 20–50 мс, высокочастотные колебания достигают частоты 500 и более Гц), помимо такого механизма и постсинаптических потенциалов следует, вероятно, включить и имеющие меньшую временную протяженность феномены, в частности потенциалы действия.

Невозможность зарегистрировать на скальпе потенциал действия, продемонстрированная в самом начале развития электроэнцефалографии и вызвавшая отказ от объяснения ЭЭГ синхронизацией потенциалов действия, обусловлена, как нам представляется, разным характером убывания электрического потенциала при различной конфигурации зарядов. Мультипольное разложение поля, создаваемого системой зарядов, представляет его, как сумму потенциалов, создаваемого единичным зарядом, диполем, квадруполем и мультиполями более высокого порядка. Хотя непосредственно сравнивать между собой заряд, дипольный и квадрупольный потенциалы невозможно, поскольку они имеют разные размерности, однако для определенной точки регистрации возможно сопоставлять вклад различных мультиполей в суммарный потенциал. При этом с ростом расстояния потенциал, формируемый единичным зарядом, убывает обратно пропорционально расстоянию, диполем – обратно пропорционально квадрату расстояния, квадруполем – обратно пропорционально кубу расстояния. Таким образом, в зависимости от расстояния между источником и местом регистрации, относительные вклады зарядовой,

дипольной и квадрупольной составляющей будут меняться. Кроме того, на величину регистрируемого потенциала влияет угол между диполем или квадруполем и направлением на точку регистрации. Этим, в частности, можно объяснить то, что вспышки высокой частоты, хорошо видимые на монополярной записи, не проявляются на биполярной. Потенциал действия, создаваемый нервным импульсом, идущим по аксону, можно рассматривать, как квадрупольный, и при увеличении расстояния он быстро убывает, его регистрация возможно лишь в непосредственной близости. Этим может объясняться невозможность записи высокочастотных вспышек со скальпа: удаление на толщину мозговых оболочек, черепной кости и кожи уже достаточно для ослабления сигнала ниже порога регистрации.

Однако разнесенные в пространстве источники могут синхронизироваться, формируя поле, убывающее медленнее, чем от единичного источника соответствующего вида. Рассмотрим простейший случай – круглую площадку радиуса R , в каждой точке которой одинаковые и однообразно, нормально к поверхности площадки, ориентированные квадрупольные источники, и найдем потенциал в точке, расположенной над центром площадки на расстоянии d . Создаваемый единичным квадруполем Q в данной точке потенциал равен

$$\pi(r, h) = Q \frac{3\cos^2\theta - 1}{l^3} = Q \left[\frac{3h^2}{(r^2 + h^2)^{\frac{5}{2}}} - \frac{1}{(r^2 + h^2)^{\frac{3}{2}}} \right],$$

где l – расстояние от квадруполя до точки регистрации. Тогда суммарный потенциал равен

$$\Pi(h) = \int_0^R Qr \left[\frac{3h^2}{(r^2 + h^2)^{\frac{5}{2}}} - \frac{1}{(r^2 + h^2)^{\frac{3}{2}}} \right] dr..$$

После замены $y = (r^2 + h^2)$ и $dy = 2rdr$ получим

$$\Pi(h) = \frac{Q}{2} \int_{h^2}^{R^2+h^2} \left(3h^2 y^{-\frac{5}{2}} - y^{-\frac{3}{2}} \right) dy = \frac{Q}{4} \left[-9 \frac{h^2}{(R^2 + h^2)^{\frac{3}{2}}} + \frac{8}{h} + \frac{1}{(R^2 + h^2)^{\frac{1}{2}}} \right].$$

Очевидно, при $h \ll R$ убывание потенциала медленное, определяясь вторым слагаемым, обратно пропорциональным расстоянию, а по мере роста ускоряется и при $h \gg R$ приближается по скорости убывания к квадрупольному.

Это позволяет сделать вывод, что суммирование пространственно распределенных потенциа-

лов действия может сформировать конфигурацию поля, регистрируемого на достаточно большом расстоянии. Можно предположить, что отдельные видимые лишь при регистрации с коры высокочастотные разряды в ходе развития эпилептической активности синхронизируются во времени, формируя спайк или острую волну, которая уже доступна регистрации и на скальпо-

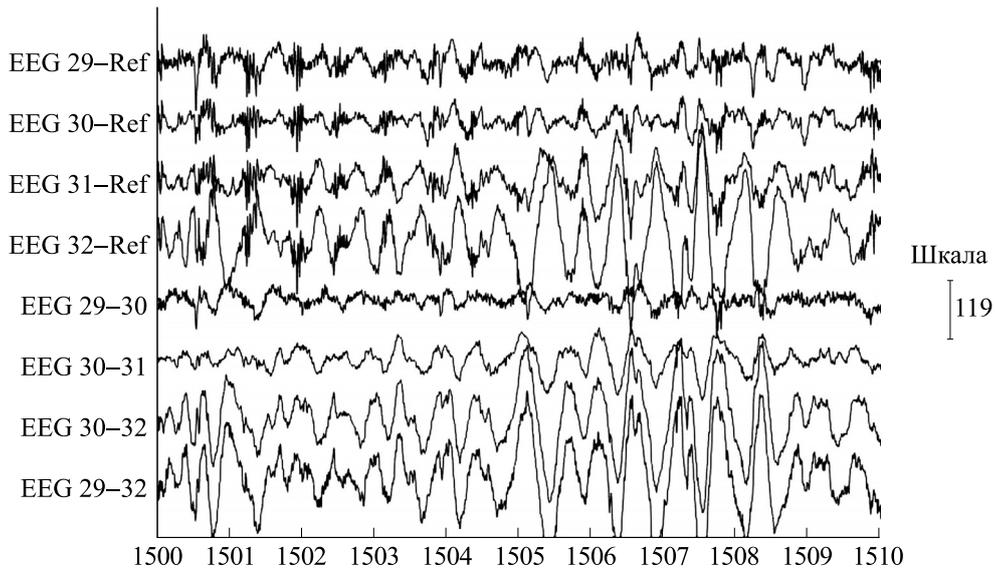


Рис. 1. Фрагмент электрокортикографической записи во время приступа. Высокочастотные вспышки хорошо заметны на монополярной записи (первые четыре канала), но не на биполярной (последующие четыре канала). Медленные колебания отчетливо видны в обоих случаях.

вых электродах в ходе обычной ЭЭГ, а не только электрокортикографии.

Механизм такой синхронизации может быть выведен из высказанной ранее гипотезы о том, что низкочастотные колебания (от δ - до, предположительно, части α -диапазона) биопотенциала отражают процессы регулирования ионного состава в ходе поддержания уровня постоянного потенциала нейрона [5]. Предполагаемый механизм этого регулятора основан на совместном действии потенциал-зависимых кальциевых каналов и калий-натриевого насоса, управляемого ионами кальция. Отклонение уровня потенциала меняет поступление ионов кальция, а их накопленная величина регулирует скорость работы калий-натриевого насоса. Такая двухступенчатая схема может рассматриваться как интегральный регулятор, который, в отличие от более простого пропорционального регулятора, является астатическим, т. е. способен поддерживать требуемое значение параметра при различной нагрузке. Это взаимодействие может быть в линейном приближении описано дифференциальным уравнением второго порядка, решением которого являются затухающие синусоидальные колебания, частота которых зависит, с одной стороны, от концентрации ионов кальция, а с другой стороны, поскольку калий-натриевый насос использует АТФ, — от концентрации АТФ. Ее дефицит приводит к замедлению работы насоса, что проявляется в снижении частоты колебаний и росте их амплитуды.

Потенциал единичного осциллятора мал, и его регистрация затруднена. Однако имеют место механизмы синхронизации колебаний, которые

формируют достаточно далеко распространяющееся поле, регистрируемое, в частности, как ЭЭГ. Для данной модели наиболее существенными представляются два из них — диффузия ионов в нервной ткани и возбуждение нервной клетки полем потенциала действия другой. Возможны и иные механизмы синхронизации, которые, действуя на большем расстоянии, могут участвовать в формировании вторичных и зеркальных очагов.

В силу диффузии изменение концентрации ионов вблизи нервной клетки — единичного осциллятора — оказывает влияние на колебания соседних осцилляторов. Возникает волна, удовлетворяющая волновому уравнению с затуханием

$$\Delta u = \alpha \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \beta \frac{\partial u}{\partial t}$$
 и пробегающая по ткани от точки первичного возбуждения. Если пространственный ее полупериод сравним с размером области, с которой регистрируется сигнал, эта волна отчетливо проявляется на ЭЭГ.

Изменение концентрации ионов меняет возбудимость клеток, способствуя спонтанным разрядам, так что вспышки высокочастотных колебаний есть пачки таких разрядов, возникающие на определенной фазе медленной волны. Разряды отдельных нейронов возникают независимо, но с определенной вероятностью могут при очередной вспышке оказаться настолько близки по времени, что одновременное их действие окажется достаточным для возбуждения разряда в соседних клетках. Различие между синхронизацией на второй и синхронизацией на третьей стадии состоит в том, что на второй стадии колебания ионной

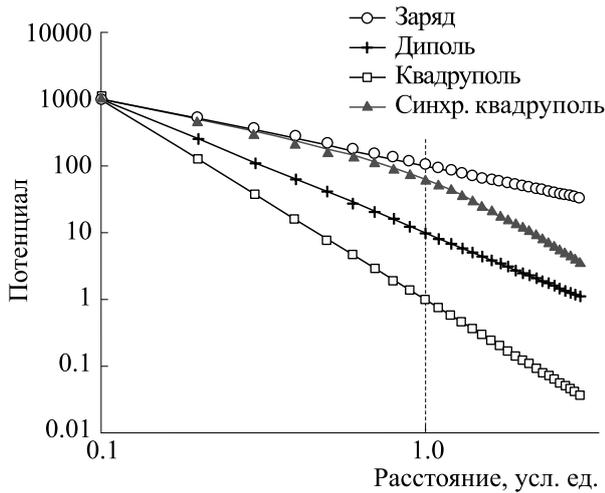


Рис. 2. Убывание создаваемого различными конфигурациями потенциала в зависимости от расстояния (шкала по осям абсцисс и ординат логарифмическая, расстояние по оси абсцисс – в усл. ед.).

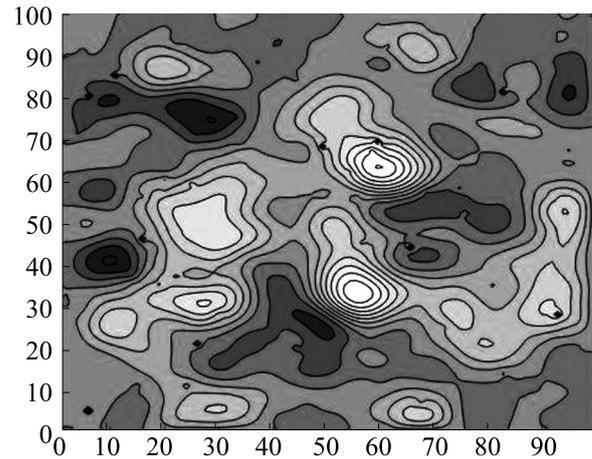


Рис. 3. Численная модель распространения осцилляций при возбуждении случайно выбранных отдельных осцилляторов пуассоновским потоком импульсов.

концентрации меняют вероятность спонтанного проявления потенциала действия, и повышение этой вероятности проявляется в учащении разрядов, что и регистрируется как высокочастотная активность, огибающая которой синхронизирована с низкочастотной активностью. На третьей же стадии между собой синхронизируются по времени отдельные разряды, формируя острый пик. Более формально это можно описать моделью, в которой разряды i -го нейрона образуют пуассоновский процесс с параметром λ , зависящей от концентрации ионов c_i в окрестности нейрона, как $\lambda_i = \lambda(c_i)$. Суммарный поток также будет пуассоновским процессом с $\lambda = \sum \lambda_i$. Если для возбуждения разряда необходимо возникновение на промежутке времени Δt не менее k спонтанных разрядов, то вероятность такого события выражается через неполную гамма-функцию, как

$$P(k) = 1 - \frac{\Gamma(k + 1, \lambda)}{k!}.$$

На второй стадии, когда медленные волны перемещаются по участку нервной ткани и максимальная возбудимость клеток не возникает одновременно, суммарная интенсивность потока λ не столь велика и $P(k)$ существенно меньше единицы. Поэтому отдельные разряды возникают независимо, проявляясь в виде пачек высокочастотных колебаний. Однако $P(k)$ и не столь мала, чтобы в какой-то момент одновременное импульс от k и более нейронов не имел бы места. Это событие приводит к генерации потенциала действия и других нейронов, формируя высокоамплитудный импульс, уже доступный регистрации со скальпа. Эта одновременность генерации потенциала действия приводит к одновременности колебаний

ионного состава и синхронизации фаз медленных волн. В результате максимальная возбудимость нейронов имеет место одновременно по всему участку нервной ткани, в этот момент параметр интенсивности пуассоновского процесса λ принимает значения существенно большие, чем на второй стадии, $P(k) \approx 1$, т. е. разряды становятся постоянно повторяющимися.

Таким образом серия разрядов соседних нейронов, возникающая на определенной фазе пробегающей по ним медленной волны, перерождается в синхронный разряд, который уже может быть зарегистрирован на отдалении от места генерации, проявляясь в виде острого пика на ЭЭГ. В зависимости от степени одновременности разрядов это может быть спайк (длительность менее 70 мс), острая волна (более 70 мс) или множественные спайки. Возникающее вследствие изменения концентрации ионов и последующего процесса ее регулирования медленное колебание, в свою очередь, создает условия для формирования нового острого пика. Замыкается цепь обратной связи и возникает длительная серия однообразных паттернов, например «пик–волна». Прекращаются они либо по истощению клеток, либо по поступлению внешних импульсов, способных сбить синхронизацию.

Развитие эпилептической активности, таким образом, представляется четырехстадийным. На первой стадии появляется медленная активность, на второй медленные волны пространственно синхронизируются, и на определенной фазе волны возникают спонтанные разряды нейронов, проявляющиеся на электрокортикограмме, как вспышки высокочастотной активности, на третьей стадии эти вспышки синхронизируются во

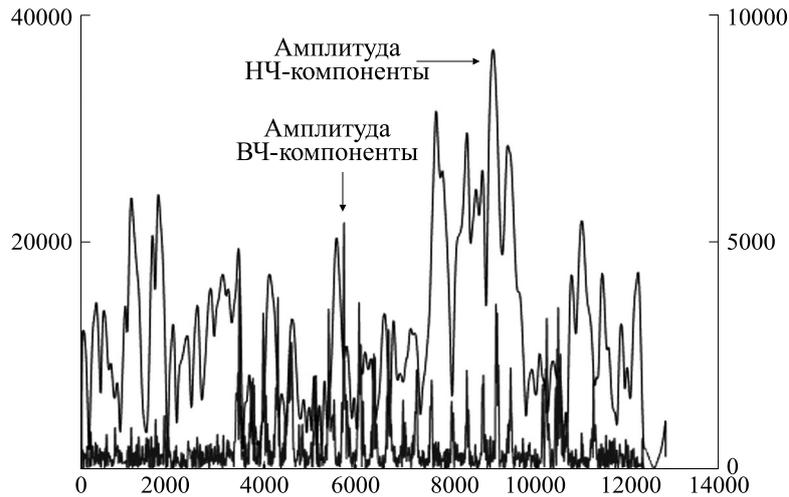


Рис. 4. Мгновенные мощности составляющих сигнала в мкВ². По оси абсцисс время от начала записи в отсчетах (частота записи 512 Гц).

времени, образуя регистрируемые в том числе и на скальповой ЭЭГ острые волны, четвертая стадия — угасание эпилептической активности.

АНАЛИЗ ДАННЫХ

Для проверки этого предположения подвергнем частотной фильтрации отрезок записи электрокортикограммы, выделив низкочастотную (1–5 Гц) и высокочастотную (40–100 Гц) компоненты. Фильтрованный сигнал был подвергнут преобразованию Гильберта и получены оценки мгновенных амплитуд компонентов сигнала (представляет интерес также и оценка мгновенных частот, но для нее требуется более узкополосная фильтрация или переход к методу Гильберта–Хуанга [6]).

Видна картина изменений во времени обоих видов активности и их соотношения. На данном фрагменте можно выделить четыре участка — от начала фрагмента до приблизительно 7.5 с (отсчет 3800), от 7.5 с до 17.2 с (отсчет 7800), от 17.2 с до 23 с (отсчет 10800) и следующий за 23 секундами. Для первого характерна малая амплитуда высокочастотной активности и нерегулярная низкочастотная, во втором появляются регулярные всплески высокочастотной активности, синхронизирующиеся с низкочастотной, в третьем амплитуда низкочастотной активности растет, а высокочастотной несколько снижается, в четвертом угасает как низкочастотная, так и высокочастотная активность. При этом длительность высокочастотных всплесков на третьем участке короче, чем на втором. Если в качестве оценки длительности всплески принять время, за которое амплитуда нарастает до максимального значения от величины в половину максимальной и затем убывает до половины максимальной, то для второго

участка приведенной записи это время составляет 96 мс, а для третьего — 69 мс.

Возникает гипотеза, что это отражает четыре стадии развития эпилептического приступа. На первой стадии, предшествующей приступу, в силу различных причин — нарушений гемодинамики, снижения оксигенации, механического сдавления опухолью или гематомой, метаболических отклонений или иных факторов — нарушается функционирование регулятора, поддерживающего уровень постоянного потенциала. Величина отклонения растет, как и время возвращения к нормальному значению регулируемого параметра, что проявляется, как высокоамплитудные колебания низкой частоты. В силу изменения концентрации ионов меняется и возбудимость нейронов, приводя к возникновению спонтанной импульсной активности. Это составляет вторую стадию, на которой эти импульсы, возникающие на определенной фазе медленноволновой активности, проявляются в виде всплеска высокой частоты. В свою очередь такие всплески вызывают колебания концентрации ионов и этим запускают медленные волны, синхронизируясь с ними и между собой. Возникает контур положительной обратной связи, в котором синхронизированные разряды вызывают медленное колебание, а оно, меняя возбудимость ткани, способствует на определенной фазе колебания появлению синхронизированного разряда. Степень временной синхронизации разрядов настолько высока, что при записи они сливаются в пик или острую волну, а за счет описанной выше пространственной синхронизации формируемое ими электрическое поле может быть зарегистрировано не только в непосредственной близости, но и на удалении от источника. Это третья стадия, уже доступная ре-

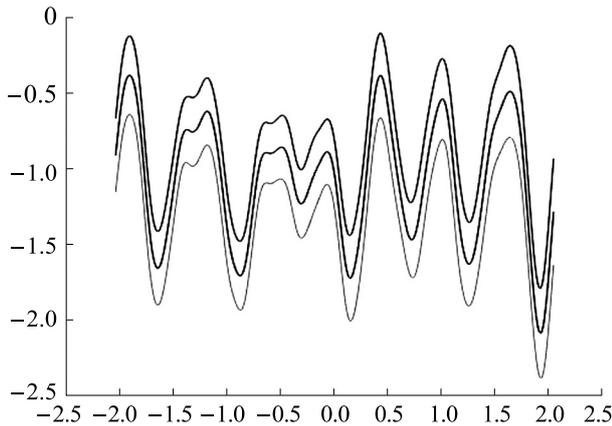


Рис. 5. Усреднение для второй стадии развития эпилептической активности. Средние значения (центральная линия) и средние \pm стандартное отклонение (верхняя и нижняя линии) в мкВ, по оси абсцисс время в мс (нулевое значение соответствует максимуму мощности высокочастотной активности).

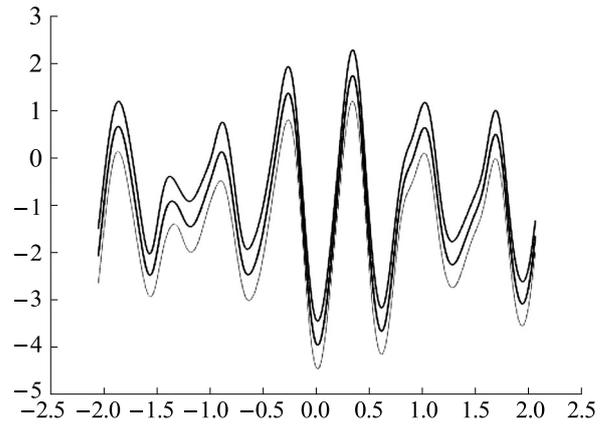


Рис. 6. Усреднение для третьей стадии развития эпилептической активности. Средние значения (центральная линия) и средние \pm стандартное отклонение (верхняя и нижняя линии) в мкВ, по оси абсцисс время в мс (нулевое значение соответствует максимуму мощности высокочастотной активности).

гистрации электродами на скальпе при клинической ЭЭГ, проявляется как «пик-волновый комплекс» или иные эпилептиформные феномены. На четвертой стадии активность угасает, по причине ли истощения или в силу появления импульсов от иной структуры мозга, сбивающих синхронизацию.

Для проверки предположения о наличии синхронизации такого рода было произведено усреднение медленноволновой активности, причем в качестве триггера усреднения были выбраны пики на высокочастотной компоненте, превышающие пороговое значение. Усреднение проведено для отрезков как до, так и после пика, отдельно для второй (рис. 5) и третьей (рис. 6) стадий исследуемого фрагмента электрокортикограммы, показаны средние значения и интервал в одно стандартное отклонение.

Можно видеть, что разряд (соответствующий нулевому отсчету по оси X) проявляется при выраженной негативной полярности низкочастотной компоненты и способствует, в свою очередь, развитию колебания низкой частоты, формируя контур обратной связи, порождающий повторяющуюся активность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предлагаемая модель, в силу ее крайне упрощенного характера, может рассматриваться лишь как первое приближение к полноценно объясняющей явление во всей его полноте модели. Тем не менее она позволяет объяснить некоторые феномены эпилептиформной активности, как и ЭЭГ вообще. Основным ее недостатком следует признать ограничение лишь элементарными форма-

ми взаимодействия нейронов — через изменение концентрации ионов в межнейронном пространстве и через непосредственное электрическое взаимодействие. Более же сложные межнейронные связи вообще не вовлекается в рассмотрение. Но то, что при такой степени упрощения получают объяснение некоторые наблюдаемые явления, позволяет надеяться, что при введении в рассмотрение более сложных форм взаимодействия, учете структуры нервной ткани и топологии нейронной сети, включении в модель электрических и биохимических явлений не только в нейронах, но и в глиальных структурах, данная модель может быть доведена до полноценно объясняющей и практически применимой.

Аргументом в пользу предлагаемой модели может служить связь нарушений электролитного баланса, прежде всего гипокальциемии, а также гипонатриемии и гипомагниемии, с развитием эпилепсии [7]. Нарушение работы контура регулирования вследствие недостатка кальция может приводить к появлению медленной активности, которая, в свою очередь, создает условия для появления высокочастотных вспышек, затем формирующих острые волны.

Для проверки предложенной модели может быть использовано сопоставление данных электрокортикографии, скальповой электроэнцефалографии, магнитоэнцефалографии и других методов. Это позволит проверить предположение о том, что различие частотного состава сигнала, регистрируемого данными методиками, может объясняться различием конфигурации источника потенциала, а также рассмотреть формы синхронизации между собой сигналов, имеющих различную частоту.

Неясным остается вопрос о механизме перехода к четвертой фазе, прекращения приступа. Если синхронизация играет основную роль в его возникновении, то подача стимулов, ее нарушающих, может оказаться способом пресечения эпилептического приступа. Возможно, вошедший в клиническую практику метод стимуляции блуждающего нерва [8] использует именно этот принцип для прекращения приступа. В таком случае открывается возможность новых методов лечения эпилепсии, с использованием вживляемых электродов или магнестимуляции области очага. Однако они будут требовать выявления всплесков высокочастотной активности и соответствующего изменения методики регистрации сигнала, а также выработки критериев автоматического распознавания патологической активности в отличие от физиологической.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность за помощь и ценное обсуждение Н.А. Архиповой, Л.Б. Иванову, А.Б. Козловой, М.А. Куликову, В.И. Лукьянову, Л.Б. Окниной, К.Ю. Саркисовой, М.Ю. Челябиной, Е.В. Шаровой.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-013-00967а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. А. Карлов, *Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин* (Медицина, М., 2010).
2. *Clinical Electroencephalography*, Ed. by O. Mecarelli (New York, Springer, 2019).
3. *Нейрофизиологические исследования в клинике*, под ред. Е. М. Трошиной (НМИЦ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко, М., 2019).
4. М. Н. Жадин, *Биофизические механизмы формирования электроэнцефалограммы* (Наука, М., 1984).
5. Е. Л. Машеров, *Биофизика* **64** (3), 572 (2019).
6. N. E. Huang and S. S. P. Shen, *Hilbert–Huang Transform and its Applications* (World Scientific, London, 2005).
7. M. A. Samuels and A. H. Ropper, *Samuel's Manual of Neurologic Therapeutics* (LWW, Philadelphia, 2017).
8. C.A. Edwards, A. Kouzani, K. L. Lee, and E. K. Ross, *Mayo Clinic Proc.* 92 (9), 1427 (2017).

A Model of Activity Generation in the Epileptic Focus

E.L. Masherov

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 4-ya Tverskaya-Yamskaya ul. 16, Moscow, 125047 Russia

A model of activity generation in the epileptic focus was proposed originating from assumption about synchronization between oscillations which arise when the resting potential level is regulated, and synchronization between neuronal discharges with slow oscillations. At the onset of a seizure, four phases were identified – an increase of slow wave activity, high-frequency spike activity, synchronization in the presence of sharp peaks, and extinction of a seizure. This model was compared to electrocorticography data recorded during surgery.

Keywords: epilepsy, EEG, high-frequency activity, slow-wave activity, regulation, synchronization