

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА

Мария Владимировна Крючкова^{1*}, Александр Азикович Порунов¹,
Максум Фасахович Исмагилов², Римма Габдульбаровна Гамирова³

¹Казанский национальный исследовательский технический университет,

²Казанский государственный медицинский университет,

³Казанская государственная медицинская академия

Реферат

В статье по материалам отечественных и зарубежных исследований проанализирована эволюция, дана оценка современного представления о массиве предикторов эпилептического приступа с учётом сравнительных данных экспериментально-лабораторных исследований и клинического материала. Предложена рабочая классификация предикторов эпилептического судорожного приступа. Приведена характеристика входящих в эту группу предикторов и обоснована необходимость их сравнительной оценки по результатам лабораторных исследований на биологических моделях и клинических исследований на биологических объектах.

Ключевые слова: эпилептический приступ, эпилептиформная активность, электроэнцефалография, предикторы, прогноз.

PREDICTORS OF EPILEPTIC SEIZURES – RETROSPECTIVE ANALYSIS M.V. Kruchkova¹, A.A. Porunov¹, M.F. Ismagilov², R.G. Gamirova³. ¹Kazan National Scientific and Research Technical University, Kazan, Russia, ²Kazan State Medical University, Kazan, Russia, ³Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia. The article surveys the data from domestic and international studies regarding the evolution of thoughts and contemporary point of view at epileptic seizure predictors, considering data from experimental and laboratory studies as well as from clinical studies. The provisional epileptic seizure predictors classification is proposed. The characteristics of the included predictors is given, the need for direct comparison considering results of laboratory studies on biological models as well as clinical trials on biologic objects is underlined. **Keywords:** epileptic seizure, epileptiform activity, electroencephalography, predictors, prognosis.

Эпилепсия в настоящее время имеет высокую медико-социальную значимость в связи с интенсивным увеличением количества больных, страдающих этим тяжёлым недугом. Одно из новых направлений в лечении эпилепсии — создание систем прогнозирования и подавления эпилептического приступа (ЭП), что особенно актуально при фармакорезистентности заболевания.

В первых исследованиях предикторов ЭП, выполненных в 70-е годы XX века, S. Viglione и G. Walsh оценивали результаты поверхностных электроэнцефалограмм больных с абсансной формой эпилепсии. Паттерны линейной составляющей данных электроэнцефалографии (ЭЭГ) выявляли с применением спектрального анализа на основании теории распознавания образов. Это привело авторов работы к необходимости разбить всё время развития припадка на два периода — предприступный и межприступный, а также к разработке алгоритма распознавания паттернов на основе произвольно отобранной 10-минутной ЭЭГ-записи в течение этих двух периодов. Результаты исследований показали возможность предсказания ЭП с достаточной для начального этапа достоверностью. В то же время, авторы исследования не смогли определить, какие из полученных результатов наиболее значимы.

Аналогичные исследования с применением спектрального анализа и теории распознавания образов на основе анализа спайк-волн как предик-

тора появления эпилептиформной активности в течение длительного времени проводили другие учёные: Rogowski, Duckrow, Spencer, Gotman, Wieser, Katz и др. [9]. Существенным ограничением применения этих методов было игнорирование нелинейной составляющей ЭЭГ-сигнала, приводящее к потере полезной информации [1].

В силу развития методов, базирующихся на теории нелинейной динамики, стало возможным их применение при прогнозировании ЭП на основе видео-ЭЭГ-мониторирования с использованием наджных и вживляемых электродов. Было установлено, что ЭЭГ-сигнал носит хаотический характер, а при возникновении вспышек эпилептиформной активности происходит снижение сложности сигнала, что в свою очередь приводит к снижению хаотичности [2]. Такие трансформации сигнала были исследованы в течение 1990-х годов, и в результате были получены сведения о наличии предикторов ЭП, для выявления которых наиболее эффективной оказалась регистрация изменений таких критериев, как старший показатель Ляпунова, корреляционная плотность и индекс динамического подобия [11]. Существенный недостаток этих подходов состоял в том, что время ЭЭГ ограничивалось только предприступным периодом и не включало межприступный интервал.

Позднее были проведены клинические исследования данных ЭЭГ, включающей предприступные и интериктальные периоды. Для их дифференциации анализировали изменения таких критериев, как корреляционная размерность [7]; динамический захват, оцениваемый

на основе сходимости старших показателей Ляпунова в выбранных каналах ЭЭГ-записи [6]; оценка накопленной энергии сигнала за длительное время, предшествующее началу ЭП [9]; вариации параметров имитационной модели нейронной клетки [14] и уменьшение фазовой синхронизации между различными областями мозга [10].

В последнее время в отечественных исследованиях для обнаружения и прогнозирования ЭП предпочтение отдают использованию корреляционной размерности [3]. На основе динамического расчёта корреляционной размерности данных ЭЭГ показана чувствительность этого показателя к процессам синхронизации и десинхронизации электрических импульсов головного мозга. При анализе многочасовых записей ЭЭГ получены типичные значения корреляционной размерности для трёх типов функционального состояния мозга: бодрствование, сон, ЭП. Также подтверждена статистически значимая разница выделенных состояний на основе этого показателя. Выявлено, что значение корреляционной размерности данных ЭЭГ во время бодрствования выше, чем во время сна. При этом в начале ЭП происходит существенное снижение размерности, что свидетельствует об усилении синхронизации сигнала и, по мнению авторов [3], связано с доминированием циклического кортико-таламического взаимодействия в регистрируемой электроэнцефалограмме. Такие динамические изменения предполагают возможность их фиксации в автоматическом режиме в первые секунды развития ЭП.

В ряде исследований была показана недостаточно высокая достоверность выявления и прогнозирования ЭП на основании однофакторной информации, однако точность прогнозирования повышалась при использовании многофакторной информации [6, 11]. Это подтверждено результатами работ J. Dorfmeister, M. Frei, I. Osorio и др. Они продемонстрировали эффективность оценки вероятности ЭП на основе массива предвестников, включающего определённые паттерны эпилептиформных разрядов (или пики), внезапное ослабление сигнала от некоторых или всех датчиков, изменения характеристик спектральной плотности мощности.

Также было высказано предположение о повышении достоверности выявления и прогнозирования ЭП за счёт использования массива предикторов различной физической природы. В частности, для повышения достоверности прогнозирования ЭП можно использовать следующие показатели: концентрация глюкозы, свободных радикалов, метаболических побочных продуктов, различных медиаторов и других веществ в крови, внутричерепное давление, температура тела, скорость кровотока, данные электрокардиограммы, кожно-электрический потенциал, изменение дыхания, данные электромиограммы.

Наиболее изучена связь эпилептиформной

активности с нарушениями сердечной деятельности, которая впервые была описана в работе W. Penfield и T. Erikson [13], продемонстрировавших корреляцию эпизодов тахикардии с ЭП у больных с височной эпилепсией. В дальнейших исследованиях были описаны случаи иктальной тахикардии и иктальной брадикардии. Так, в работе F. Leutmezer, C. Scherthaner и соавт. [8] было выявлено, что сердечный предприступный ритм в среднем составляет 71,3 в минуту (стандартное отклонение 15,9). Увеличение приступного сердечного ритма было зарегистрировано во время 136 (93,8%) из 145 ЭП. Тахикардия иктального начала была зарегистрирована в 86,9% случаев всех ЭП, тогда как иктальная брадикардия – в 1,4%. В оставшихся 11,7% ЭП в иктальном сердечном ритме не отмечали никаких существенных изменений.

В работе V. Novak, L. Reeves и соавт. [12] зарегистрированы быстрое подавление парасимпатического влияния и активация симпатического отдела вегетативной нервной системы приблизительно за 30 с до начала ЭП.

Также информацию о приближении ЭП можно получить при анализе сигналов, связанных с изменениями мозгового кровообращения и насыщения крови кислородом в области эпилептического очага, обусловленными усилением метаболизма и резким увеличением потребления кислорода мозговой тканью при развитии ЭП. Это подтверждено результатами исследований с использованием различных методов компьютерной томографии.

В предприступном периоде однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) предоставляет информацию о динамических изменениях регионального мозгового кровотока, которые происходят во время развития ЭП. На начальном этапе было высказано предположение, что региональное кровенаполнение, регистрируемое при ОФЭКТ во время приступа, – следствие иктальной электрической активности. Однако исследования C. Baumgartner, W. Serles, F. Leutmezer и соавт. [4] с использованием инвазивного долгосрочного мониторингирования коркового мозгового кровотока показали, что изменения в региональном мозговом кровотоке возникают за 20 мин до иктального ЭЭГ-начала, что можно использовать в качестве предиктора ЭП.

P. Federico, D.F. Abbott, R.S. Briellmann и соавт. [5] исследовали с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии предприступное состояние у трёх больных фокальной формой эпилепсии. У каждого испытуемого были получены BOLD-изображения (от англ. blood-oxygen-level dependent) при магнитно-резонансной томографии во время типичного парциального ЭП. Данные каждого исследуемого пациента показали изменение BOLD-сигнала за несколько минут до начала ЭП.

Анализ отечественных и зарубежных исследований показал, что весь массив существующих



Рис. 1. Классификационная схема предикторов эпилептического приступа. ЭЭГ – электроэнцефалография, ЭКГ – электрокардиография.

предикторов с учётом характера их проявлений, можно представить в виде классификационной схемы (рис. 1).

Разработанная классификация позволяет упорядочить и систематизировать все работы, направленные на выявление предикторов ЭП. Цель наших дальнейших исследований – сравнительная оценка представленного массива предикторов по результатам лабораторных исследований на биологических моделях и клинических исследований на биологических объектах, а также выбор предпочтительного их сочетания для повышения достоверности прогнозирования ЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев В.И., Грибунин В.Г. Теория и практика вейвлет-преобразования. – СПб.: изд. Военного университета связи, 1999. – 204 с.
2. Меклер А.А. Применение аппарата нелинейного анализа динамических систем для обработки сигналов ЭЭГ. Актуальные проблемы современной математики: учёные записки / Под ред. Е.В. Калашникова. – СПб.: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2004. – Т. 13. – С. 112-140.
3. Чепурнов С.А., Аристов А.В., Бердиев Р.К. и др. Перспектива современных подходов к анализу ЭЭГ при эпилепсии с целью поиска предикторов приступов // Успехи физиол. наук. – 2010. – Т. 41, №4. – С. 27-44.
4. Baumgartner C., Serles W., Leutmezer F. et al. Preictal SPECT in temporal lobe epilepsy: regional cerebral blood flow is increased prior to electroencephalography-seizure onset // J. Nucl. Med. – 1998. – Vol. 39. – P. 978-982.

5. Federico P., Abbott D.F., Briellmann R.S. et al. Functional MRI of the pre-ictal state // Brain. – 2005. – Vol. 128. – P. 1811-1817.
6. Iasemidis L.D., Pardalos P., Sackellares J.C., Shihau D.S. Quadratic binary programming and dynamical system approach to determine the predictability of epileptic seizures // J. Comb. Optim. – 2001. – Vol. 5. – P. 9-26.
7. Lehnertz K., Elger C.E. Can epileptic seizures be predicted? Evidence from nonlinear time series analysis of brain electrical activity // Phys. Rev. Lett. – 1998. – Vol. 80. – P. 5019-5023.
8. Leutmezer F., Scherthaner C., Lurger S. et al. Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizure // Epilepsia. – 2003. – Vol. 44, N 3. – P. 348-354.
9. Litt B., Esteller R., Echauz J. et al. Epileptic seizures may begin hours in advance of clinical onset: a report of five patients // Neuron. – 2001. – Vol. 30. – P. 51-64.
10. Mormann F., Andrzejak R.G., Christian E.E. et al. Epileptic seizures are preceded by a decrease in synchronization // Epileps. Res. – 2003. – Vol. 53. – P. 173-185.
11. Mormann F., Andrzejak R.G., Elger C.E., Lehnertz K. Seizure prediction: the long and winding road // Brain. – 2007. – Vol. 130. – P. 314-333.
12. Novak V., Reeves L., Novak P. et al. Time-frequency mapping of RR-interval during complex partial seizures of temporal lobe origin // J. Auton. Nerv. Syst. – 1999. – Vol. 77. – P. 195-202.
13. Penfield W., Erickson T.C. Epilepsy and cerebral localization. – Springfield: Charles C. Thomas, 1941. – P. 101-103.
14. Schindler K., Wiest R., Kollar M., Donati F. EEG analysis with simulated neuronal cell models helps to detect pre-seizure changes // Clin. Neurophysiol. – 2002. – Vol. 113. – P. 604-614.