

Н.Б. Архипова, А.Ю. Улитин, М.В. Александров

## Анализ высокочастотной биоэлектрической активности мозга при фармакорезистентной эпилепсии

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А.Л. Поленова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Анализируется высокочастотная биоэлектрическая активность мозга при фармакорезистентной эпилепсии. Установлено, что потенциальным маркером эпилептогенной зоны являются патологические высокочастотные осцилляции. Предложена собственная классификация патологических высокочастотных осцилляций: 1) продолженные высокочастотные осцилляции; 2) модулированные патологические высокочастотные осцилляции, ассоциированные с медленными волнами; 3) модулированные патологические высокочастотные осцилляции, ассоциированные со спайками. Приведен пример, иллюстрирующий применение анализа высокочастотной биоэлектрической активности для локализации эпилептогенной зоны при распространенной зоне ирритации. Продемонстрированы варианты взаимоотношений областей, генерирующих патологическую высокочастотную активность и эпилептическую активность в диапазоне до 70 Гц. Выявлено, что регистрация эпилептической активности на электрокортикограмме в диапазоне до 70 Гц не является единственным критерием эпилептизации нейронов коры головного мозга. Обнаружено, что регистрация модулированных патологических высокочастотных осцилляций, ассоциированных со спайками, позволяет дифференцировать два типа спайков. Полагаем, что механизм генерации спайков, содержащих высокочастотный компонент, отличается от такового для простых спайков. Генераторы патологических высокочастотных осцилляций характеризуются меньшим размером, что должно позволить более точно локализовать очаг патологической активности. В некоторых случаях анализ высокочастотного компонента электрокортикограммы позволяет дифференцировать вторичную зону ирритации. Определено, что при экстратемпоральной, особенно лобной, локализации эпилептогенной зоны патологические высокочастотные осцилляции более точно указывают на локализацию генератора патологической активности.

**Ключевые слова:** фармакорезистентная эпилепсия, хирургическое лечение эпилепсии, предоперационное обследование, эпилептогенная зона, эпилептическая активность, зона ирритации, электрокортикография, инвазивный мониторинг, патологические высокочастотные осцилляции.

**Введение.** Успешное хирургическое лечение фокальной фармакорезистентной эпилепсии подразумевает удаление или дисконнекцию эпилептогенной зоны (ЭЗ), ответственной за генерацию приступов [7]. Интериктальная регистрация эпилептической активности позволяет определить границы зоны ирритации (ЗИ). Однако зачастую эта область не совпадает с ЭЗ [3, 7]. Наиболее близкой по локализации к ЭЗ является зона начала приступа (ЗНП). Ее определение требует регистрации нескольких эпилептических приступов при помощи электрофизиологических методик (видеоэлектроэнцефалографический (ВЭЭГ) мониторинг, инвазивный продолженный мониторинг). Тем не менее даже в этом случае после удаления ЗНП может происходить актуализация латентных ЗНП.

Актуальным является поиск нового маркера, позволяющего установить границы ЭЗ. Потенциальным маркером ЭЗ являются патологические высокочастотные осцилляции (пВЧО). Патологические ВЧО – это колебания биоэлектрической активности головного мозга в диапазоне от 80 до 500 Гц, в норме отсутствующие и ассоциированные с эпилептогенезом.

**Цель исследования.** Уточнить параметры пВЧО и определить их диагностическую значимость для ло-

кализации ЭЗ при фармакорезистентной фокальной эпилепсии.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 12 пациентов (7 женщин и 5 мужчин в возрасте от 20 до 50 лет), проходивших лечение в клинике Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова в 2017 г. по поводу фармакорезистентной эпилепсии.

Критериями включения в исследование были: 1) наличие фармакорезистентной симптоматической эпилепсии; 2) невозможность точно локализовать ЭЗ на основании неинвазивных методик исследования; 3) проведение продолженного электрокортикографического (ЭКОГ) мониторинга с целью определения ЭЗ.

Всем пациентам до оперативного вмешательства выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) с напряженностью магнитного поля 3 Тл с применением стандартных и специализированных импульсных последовательностей с прицельной визуализацией медиобазальных отделов височных долей.

ВЭЭГ-мониторинг выполнялся в состоянии пассивного бодрствования, при засыпании и в стадиях медленного сна, средняя продолжительность регистрации – 3 ч. Мониторинг биоэлектрической активно-

сти коры мозга проводился в стандартных отведениях по системе «10–20» в биполярных монтажах на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202» или «Мицар-ЭЭГ-201» общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Мицар» (Санкт-Петербург). Полоса пропускания – фильтр низких частот 70 Гц; постоянная времени 0,5 с.

Для верификации ЭЗ пациентам проводился продолженный инвазивный мониторинг. В 9 случаях была поставлена задача латерализовать ЭЗ, в 8 случаях необходимо было дифференцировать ее лобную и/или височную локализацию. В случаях с височной локализацией ЭЗ (пять случаев) также требовалось оценить вовлеченность в нее медиальных и/или латеральных структур височной доли.

Пациентам были имплантированы субдуральные электроды (от 4 до 20 контактов фирмы «Ad-Tech», Соединенные Штаты Америки) на кору лобных и височных долей. В ряде случаев дополнительно проводилась установка глубинных электродов типа Spencer: у 5 пациентов электроды были установлены в область гиппокампов; у 2 пациентов электроды были имплантированы в область амигдалы с двух сторон, у одного пациента – в область гетеротопии серого вещества, еще у одного пациента – в оба таламуса. Общее число изученных отведений для всех пациентов составило 318 (в среднем 26,5). После установки электродов всем пациентам проводилась контрольная компьютерная томография с целью подтверждения расположения электродов.

Длительность инвазивного ЭКоГ-мониторинга составила от 4 до 20 ч (в среднем 7 ч 20 мин). Регистрация биоэлектрической активности коры мозга проводилась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202» ООО «Мицар» (Санкт-Петербург) с полосой пропускания от 0,3 до 500 Гц. Анализ высокочастотного компонента ЭКоГ выполнялся при помощи программного обеспечения Data Studio ООО «Мицар» (Санкт-Петербург) с параметрами фильтрации для

диапазонов частот 80–250 и 250–500 Гц, чувствительностью 10–20 мкВ/см, разверткой 240 мм/с [1, 5].

Для статистической обработки полученных данных применялся двусторонний точный критерий Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** Особенностью обследованной группы является длительное течение заболевания (4–37 лет, в среднем – 22 года). В 9 (75%) случаях в обследованной группе продолжительность заболевания превышала 20 лет. В 11 случаях семиотика приступов была полиморфной и включала как частые фокальные приступы, со склонностью к серийному течению, так и редкие генерализованные приступы. В обследованной группе 11 (91,6%) пациентов находились на политерапии двумя и более антиэпилептическими препаратами.

Инвазивный мониторинг выполнен у 12 пациентов. Было проанализировано 318 треков. В 127 треках была зарегистрирована пВЧО в диапазоне 250–500 Гц.

На основании полученного материала была предложена рабочая классификация паттернов пВЧО для визуального анализа, которая включает три типа высокочастотной биоэлектрической активности на ЭКоГ у пациентов, страдающих эпилепсией (рис. 1):

Продолженные высокочастотные осцилляции (рис. 1а).

Модулированные пВЧО, ассоциированные с медленными волнами (рис. 1в).

Модулированные пВЧО, ассоциированные со спайками (рис. 1д).

Паттерн продолженных патологических высокочастотных осцилляций представляет собой тоническую высокочастотную активность. Данный паттерн наблюдался в 7 случаях. При регистрации этого паттерна важно учитывать возможность возникновения морфологически сходных артефактов небиологической природы и дифференцировать эти явления. Кроме того, считается, что продолженная активность с большей вероятностью является физиологической. За-

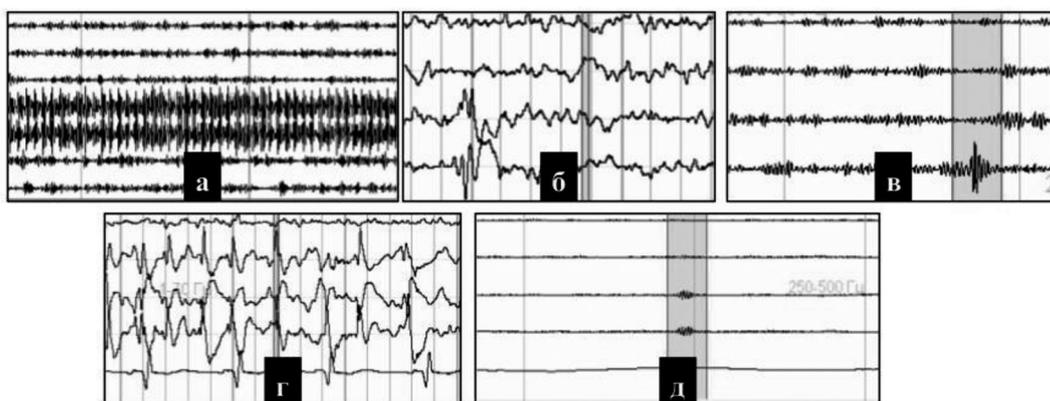


Рис. 1. Паттерны патологической высокочастотной активности: а – продолженная высокочастотная активность в диапазоне 250–500 Гц; б – ЭКоГ в диапазоне до 70 Гц; в – выделенный фрагмент рис. б (модулированная осцилляция в диапазоне 250–500 Гц); г – эпилептическая активность в диапазоне до 70 Гц, представленная спайком; д – выделенный фрагмент рис. г (модулированные осцилляции в диапазоне 250–500 Гц, выявляемые при фильтрации спайка)

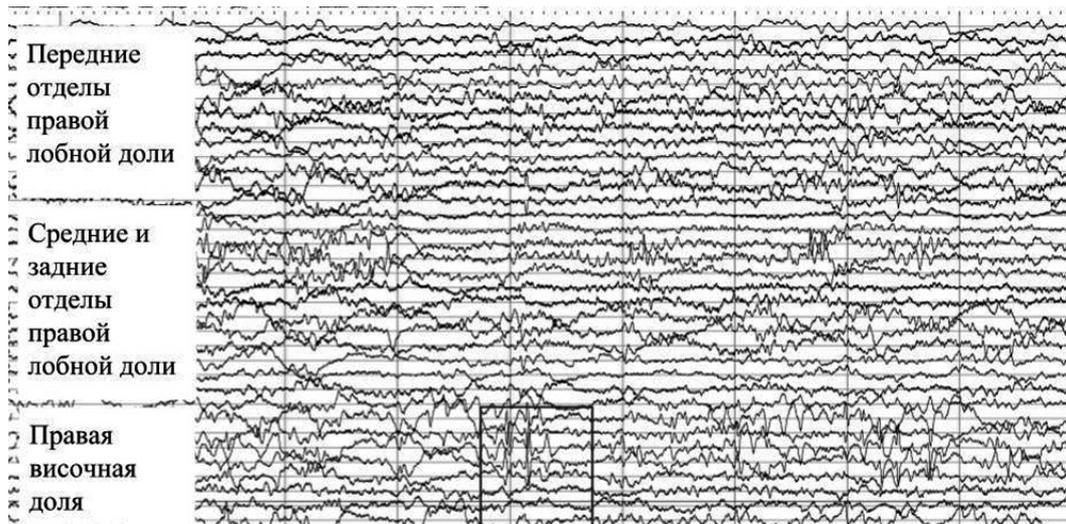


Рис. 2. Эпилептическая активность коры правой височной доли (в рамке)

регистрируемые пВЧО, представленные паттерном продолженной активности, не были ассоциированы ни с функционально значимыми зонами, ни с возможностью регистрации артефактов (наличием артефактов в традиционном диапазоне частот, видеорегистрацией движений, плохим контактом электродов). В связи с этим данный паттерн был выделен в отдельный тип. В одном случае был зарегистрирован икталный паттерн, дебютирующий с паттерна продолженной высокочастотной активности, что придает ему дополнительную диагностическую значимость.

У 9 (75%) пациентов был зарегистрирован паттерн, представленный модулированными пВЧО, ассоциированными с медленными волнами. Его регистрация возможна даже при отсутствии ЭА в диапазоне до 70 Гц. Можно утверждать, что, несмотря на низкую чувствительность пВЧО в диапазоне 250–500 Гц [8], в некоторых случаях она превосходит таковую для типичной ЭА.

Паттерн, представленный модулированными пВЧО, ассоциированными со спайками, представляет особый интерес в контексте дополнения анализа ЭКоГ в диапазоне до 70 Гц. Известно, что специфичность интериктальной ЭА в отношении ЗНП и ЭЗ относительно низка. Для генерации эпилептического разряда требуется синхронизация патологически активных нейронов на большом протяжении. При этом возникающий разряд может проводиться на относительно большом расстоянии. На основании анализа высокочастотной активности становится возможной классификация спайков на синхронизированные («супер-спайки») и несинхронизированные с ВЧО. В случае с длительно формирующимися эпилептическими системами такое разделение может быть значимо для локализации первичных и зеркальных очагов ЭА.

Регистрация модулированных пВЧО, ассоциированных со спайками, позволяет дифференцировать

два типа спайков. Можно предположить, что механизм генерации спайков, содержащих высокочастотный компонент, отличается от простых спайков. Генераторы пВЧО характеризуются меньшим размером, что должно позволить более точно локализовать очаг патологической активности.

В качестве примера применения анализа пВЧО для локализации ЭЗ при распространенной ЗИ приводим клинический случай.

Пациентка Х., 30 лет. Диагноз: структурная фармакорезистентная эпилепсия. Дебют заболевания с фокальных клонических приступов с нарушением сознания и последующими моторными автоматизмами. Длительность заболевания около 25 лет. На фоне противосудорожной терапии (вальпроат натрия 1000 мг/сут, леветирацетам 1000 мг/сут, перампанел 8 мг/сут) отмечались ежедневные приступы. МРТ: без очаговой патологии. ВЭЭГ-мониторинг: эпилептическая активность в правых лобных и височных отведениях, зарегистрирован приступ с началом из переднелобной области. При проведении инвазивного мониторинга: интериктальная эпилептическая активность высокого индекса в правых лобной и височной долях (рис. 2).

При анализе высокочастотного компонента ЭКоГ обнаружены пВЧО в области средних и задних отделов лобной доли (рис. 3).

Пациентке выполнена резекция эпилептогенной зоны в средних и задних отделах правой лобной доли. По данным гистологического исследования, в иссеченной коре обнаружена фокальная кортикальная дисплазия, тип IIa.

Таким образом, данный клинический случай иллюстрирует возможность более точной локализации ЭЗ, ассоциированной со структурным повреждением. Анализ высокочастотного компонента электрокортикограммы позволил установить вторичную зону ирритации, удаленную от ЭЗ.

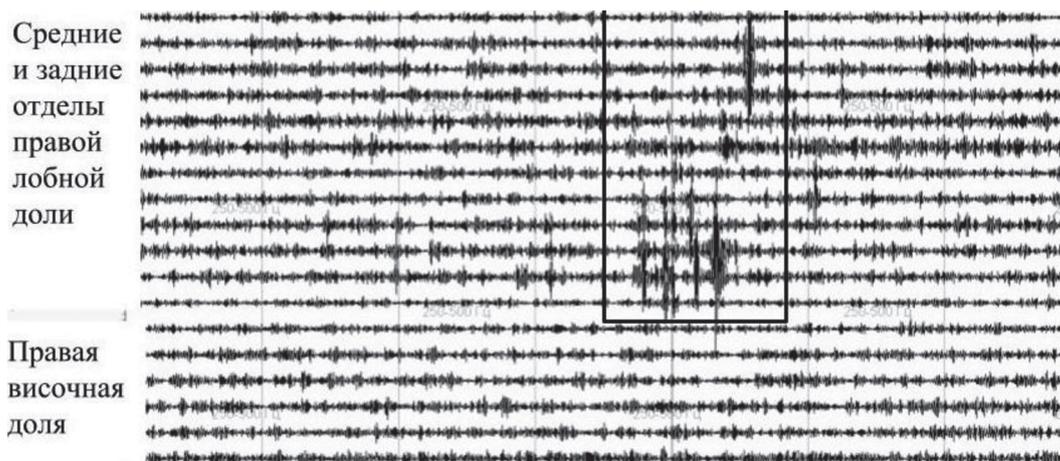


Рис. 3. Патологические высокочастотные осцилляции в диапазоне 250–500 Гц в области средних и задних отделов коры лобной доли (в рамке)

Варианты взаимоотношений эпилептической активности (ЭА) в диапазоне до 70 Гц и пВЧО в диапазоне 250–500 Гц отражены на рисунке 4.

В 5 (41,6%) случаях из двенадцати наблюдалось полное совпадение ВЧО и ЭА в диапазоне до 70 Гц по локализации, из них в 4 (33%) случаях – периодическое совпадение событий и во времени. В этих случаях ВА была представлена паттерном 3 – модулированными пВЧО, ассоциированными со спайками. У всех пациентов этой группы, согласно результатам предоперационного обследования, эпилептогенный очаг был локализован в области гиппокампа и коры височной доли. В этих случаях анализ ВА не предоставил дополнительной информации.

В 7 (58%) случаях результаты анализа ВЧО расходились с представлениями об эпилептической системе, сформированными на основании традиционной электрокортикографии. Из них в 3 случаях (№ 6, 8, 12) ЗИ включала в себя область, генерирующую

пВЧО. Это может быть объяснено как низкой чувствительностью ВЧО в диапазоне 250–500 Гц, так и низкой специфичностью интериктальной ЭА. В этих случаях при наличии нескольких предположительных очагов дополнительный анализ ВЧО позволял локализовать ЭЗ в пределах полушария или одной доли головного мозга.

В 4 случаях (№ 3, 7, 10, 11) пВЧО были зарегистрированы за пределами зоны раздражения.

Экстратемпоральная локализация ЭЗ, согласно неинвазивным методикам диагностики, была ассоциирована с расхождением данных анализа пВЧО и интериктальной ЭА ( $p=0,0476$ ). Распределение пациентов с совпадением и расхождением результатов анализа отражено в таблице.

Поскольку интериктальные спайки генерируются более обширными участками коры, чем пВЧО, можно предположить, что при экстратемпоральной, особенно фронтальной локализации ЭЗ, пВЧО помогают точнее указать локализацию генератора патологической активности.

Четырем пациентам из двенадцати была показана резекция полюса височной доли и амигдалогиппокампального комплекса (3 пациента) или резекция экстратемпоральной ЭЗ (1 пациент). В указанных случаях при исследовании послеоперационного материала был установлен гистологический диагноз «фокальная

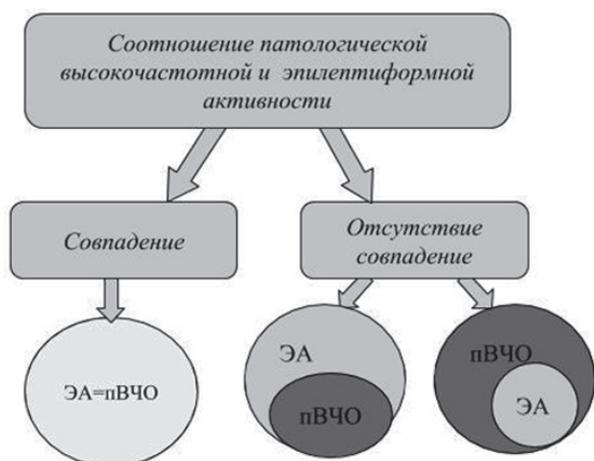


Рис. 4. Взаимоотношение эпилептической активности в диапазоне до 70 Гц и патологических высокочастотных осцилляций (250–500 Гц)

Соотношение зон, генерирующих пВЧО и эпилептическую активность, количество наблюдений

Соотношение пВЧО и эпилептической активности	Локализация ЭЗ	
	височная	экстратемпоральная
Совпадение	5	0
Расхождение	1	4

Таблица

кортикальная дисплазия» (ФКД). Во всех случаях локализация пВЧО соответствовала локализации ФКД.

**Заключение.** ЭКоГ является обязательной стандартной методикой при хирургическом лечении структурной эпилепсии [2, 4]. Однако ее чувствительность при регистрации эпилептической активности в диапазоне до 70 Гц остается низкой. При специфичности, равной 95%, чувствительность ЭКоГ составляет 33%. Патологические ВЧО в большей степени, чем интериктальные эпилептические разряды, ассоциированы с ЗНП. Более высокая чувствительность была обнаружена для регистрации пВЧО в диапазоне 250–500 Гц (52%), а для пВЧО в диапазоне 80–250 Гц – 38% [6]. Удаление зон, генерирующих пВЧО, ассоциировано с лучшим прогнозом при хирургическом лечении эпилепсии в сравнении с удалением ЗИ, определяемой на интериктальной ЭКоГ [9]. Дополнение традиционной ЭКоГ анализом высокочастотного компонента биоэлектрической активности позволяет уточнить представление о сформированной эпилептической системе при фармакорезистентной эпилепсии и улучшить функциональный исход хирургического вмешательства.

#### Выводы

Регистрация эпилептической активности на электрокортикограмме в диапазоне до 70 Гц не является единственным критерием эпилептизации нейронов коры головного мозга.

Регистрация модулированных патологических высокочастотных осцилляций, ассоциированных со спайками, позволяет дифференцировать на электрокортикограмме вторичную зону ирритации.

При экстратемпоральной, особенно лобной, локализации эпилептогенной зоны патологические высокочастотные осцилляции более точно указывают на локализацию генератора патологической активности.

#### Литература

1. Александров, М.В. Анализ биоэлектрической активности головного мозга высокочастотного диапазона при эпилепсии / М.В. Александров, Н.Б. Архипова // Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация: мат. пятой научн.-практ. конф. с междунар. участием. – СПб., 2017. – С. 9–10.
2. Александров, М.В. Интраоперационная электрокортикография: возможности и перспективы / М.В. Александров, А.Ю. Улитин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2012. – № 4 (40). – С. 245–254.
3. Александров, М.В. Структурно-функциональная организация эпилептического очага / М.В. Александров [и др.] // Росс. нейрохирург. жур. им. проф. А.Л. Поленова. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 5–9.
4. Костенко, И.А. Эффективность интраоперационной электрокортикографии при симптоматической эпилепсии, ассоциированной с опухолями головного мозга / И.А. Костенко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2017. – Т. 59. – № 3. – С. 42–46.
5. Arkhipova, N. P339 Long-term electrocorticographic monitoring and pathological high-frequency oscillations in tumor-related epilepsy / N. Arkhipova [et al.] // Clinical Neurophysiology. – 2017. – Vol. 128. – № 9 (128). – P. e288.
6. Frauscher, B. High frequency oscillations: The state of clinical research / B. Frauscher [et al.] // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58. – № 8. – P. 1316–1329.
7. Luders, H.O. General principles of presurgical evaluation / H.O. Luders, M. Carre o // Textbook of epilepsy surgery / H.O. Luders, (ed.) – CRC Press – 2008. – P. 409–422.
8. Roehri, N. High frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes / N. Roehri [et al.] // Annals of neurology. – 2018. – Vol. 83. – № 1. – P. 84–97.
9. Zijlmans, M. How to record high frequency oscillations in epilepsy: A practical guideline / M. Zijlmans [et al.] // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58. – № 8 – P. 1305–1315.

N.B. Arkhipova, A. Yu. Ulitin, M.V. Alexandrov

#### Analysis of decreased bioelectric activity of a brain with pharmacoresistant epilepsy

**Abstract.** High-frequency bioelectrical activity in pharmacoresistant epilepsy is analyzed. It has been established that pathologic high-frequency oscillations are a potential marker of the epileptogenic zone. We propose a classification of pathological high-frequency oscillations: 1) continuous high-frequency oscillations; 2) modulated pathological high-frequency oscillations, associated with slow waves; 3) modulated pathological high-frequency oscillations, associated with spikes. An example illustrating the application of the analysis of high-frequency bioelectrical activity for the localization of the epileptogenic zone in the widespread irritative zone is given. Variants of interrelation of the regions generating pathological high-frequency activity and epileptic activity in the range up to 70 Hz are demonstrated. Recording of epileptic activity in the frequency range up to 70 Hz is not an exclusive criterion of the epileptogenesis. Recording of modulated pathological high-frequency oscillations associated with spikes allows the differentiation of two spike types. We can assume that the mechanism for generating spikes containing high-frequency component differs from the one for plain spikes. The generators of the pathological high-frequency oscillations are characterized by a smaller size, which should allow more precise localization of the focus of pathological activity. In some cases, the analysis of the high-frequency component of the electrocorticogram makes it possible to differentiate the secondary irritative zone. It has been demonstrated that in patients with extratemporal, especially frontal, epileptogenic zone localization pathological high-frequency oscillations provide additional information about the location of the generator of abnormal activity.

**Key words:** medically intractable epilepsy, epilepsy surgery, preoperative assessment, epileptogenic zone, epileptic activity, irritative zone, electrocorticography, invasive monitoring, pathological high-frequency oscillations.

Контактный телефон: 8-921-928-80-35; e-mail: exeast@gmail.com