

# Значение количественной ЭЭГ в интерпретации бензодиазепинового теста у больных в вегетативном состоянии

Неробкова Л.Н.<sup>1</sup>, Филатова Ю.Б.<sup>2</sup>, Пылев А.Л.<sup>2</sup>, Кац О.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», г. Москва

<sup>2</sup> – Европейская клиника, г. Москва

**Резюме.** Основной целью проведения бензодиазепинового теста у больных в вегетативном состоянии является поиск прогностически значимых показателей ЭЭГ для оценки функционального состояния мозга. С использованием многопараметрического метода анализа ЭЭГ с комплексным исследованием когерентных межзональных связей с топографическим картированием и локализацией эквивалентных дипольных источников отдельных ЭЭГ-составляющих получены характерные признаки изменений межцентральных нейрональных связей, на разных стадиях вегетативного состояния, получены характерные признаки изменений межцентральных нейрональных связей характерных для вегетативного состояния на фоне болюсного введения диазепама.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, бензодиазепиновый тест, вегетативное состояние

## The importance of quantitative EGG for patients in a vegetative state in benzodiazepine test interpretation

Nerobkova L.N.<sup>1</sup>, Filatova Yu.B.<sup>2</sup>, Pylev A.L.<sup>2</sup>, Kats O.Yu.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> – FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow

<sup>2</sup> – European clinic, Moscow

**Resume.** Using the multiparameter method of EEG analysis with a complex study of coherent interband links with topographic mapping and localization of equivalent dipole sources of individual EEG components, characteristic signs of changes in intercentral neuronal connections at different stages of a vegetative state were obtained, features of structural and functional interrelations for patients in a vegetative state in benzodiazepine test interpretation of which identification can represent and interest for the output prediction and selection of adequate therapy.

**Keywords:** EEG, benzodiazepine test, vegetative state

Автор, ответственный за переписку:

Неробкова Л.Н. – ст.н.с. лаб. психофармакологии, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова»; 125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8

## Введение

Поиск критериев для дифференциального диагноза минимального сознания, устойчивого вегетативного состояния, комы и смерти мозга продолжает оставаться важным для неврологов и проблемы всё ещё не решены. Определение «вегетативное состояние», предложенное в 1992 году ассоциацией неврологов США, получило широкое распространение и признание [1–5]. Одной из наиболее важных проблем, с которыми сталкиваются фармако-ЭЭГ исследования, является трудность оценки эффектов препаратов у больных в критических состояниях. Количественная фармако-ЭЭГ представляет собой ценный метод определения как при контроле дозировки препарата, так и для демонстрации влияния препаратов на определённые структуры мозга, что было недоступно при визуальном анализе ЭЭГ. Остаётся важным вопрос о прогнозировании по картине ЭЭГ восстановления нормальной деятельности мозга, определении состояния его жизни или смерти. ЭЭГ корреляции являются наиболее надёжными для прогнозирования выхода больных с устойчивым вегетативным состоянием [6, 7]. Исходный паттерн ЭЭГ является отражением функ-

циональной активности устойчивой патологической системы [8]. Для прогнозирования результатов лечения больных с устойчивым вегетативным состоянием (УВС) предлагается проведение бензодиазепинового фармако-ЭЭГ теста: при непрерывной регистрации электроэнцефалограммы пациенту внутривенно методом титрования в возрастающих дозах вводят препарат бензодиазепинового ряда короткого действия. Тест считается положительным, если на фоне внутривенного введения бензодиазепинов наблюдается перестройка паттерна ЭЭГ. Исходный паттерн ЭЭГ являлся отражением функциональной активности устойчивой патологической системы. Появление в паттерне биоэлектрической активности головного мозга на ЭЭГ альфа- и бета-волн оценивается как положительный прогностический признак, чем ниже доза препарата, при которой выявляются положительные перестройки ЭЭГ, тем благоприятнее прогноз [9, 10].

В настоящем исследовании предпринята попытка поиска особенностей структурно-функциональных взаимоотношений в интерпретации бензодиазепинового теста у больных в вегетативном состоянии с использованием комплексного исследования когерентных межзональных связей с топографическим

картированием и локализацией эквивалентных дипольных источников отдельных ЭЭГ- составляющих.

### Материалы и методы

Исследование проводилось на базе центра инновационных медицинских технологий (Европейская онкологическая клиника) г. Москвы. Регистрация ЭЭГ проводилась с использованием 8-канального электроэнцефалографа Нейрон-спектр 1 (Россия), с установленными фильтрами на 32 Гц и постоянной по времени 0,3. Использовался монополярный способ регистрации ЭЭГ. 8 активных электродов располагались в соответствии с международной системой Джаспера «10–20», с охватом основных зон конвексимальной поверхности головы: фронтальные, центральные, окципитальные и темпоральные. В качестве референтных использовались ушные билатеральные электроды (A1, A2). Запись фоновой ЭЭГ проводилась в течение 10 мин с проведением функциональных проб (ритмическая фотостимуляция). Проведение бензодиазепинового теста осуществлял врач анестезиолог-реаниматолог. Обязательным условием являлось наличие возможности проведения искусственной вентиляции лёгких, если возникнет необходимость. Для введения препарата бензодиазепинового ряда (диазепам 20 мг/кг) заранее устанавливался венозный катетер.

Компьютерный анализ ЭЭГ осуществлялся с помощью программы «BRAINSYS». Программный комплекс выполнял следующие функции: ввод в компьютер многоканальной ЭЭГ и её визуальное редактирование, включающее фильтрацию (использовался полосовой фильтр в интервале частот от 32 до 1,5 Гц), выделение артефактов и их устранение из анализируемого отрезка ЭЭГ; спектрально-когерентный анализ

ЭЭГ и статистическую обработку полученных результатов. При проведении спектрально-когерентного анализа использовались 30-секундные фрагменты многоканальной безартефактной записи ЭЭГ. Когерентный анализ проводился для близлежащих и удалённых областей мозга в пределах каждого из полушарий и для одноимённых областей мозга правого и левого полушарий, что позволяло характеризовать короткие и длинные внутри- и межполушарные связи соответственно. Средние внутриволновые связи определялись для пар: Fp1 — C3, C3 — O1, O1 — T5, Fp2 — C4, C4 — O2, O2 — T6, Fp2 — O2, Fp1 — O1; межполушарные: для Fp1 — Fp2, C3 — C4, O1 — O2, T5 — T6. Для исследования пространственной организации ЭЭГ и взаимосвязей между зонами коры для каждой пары анализируемых отведений учитывали показатели значений когерентности (КОГ) более 0,7 в частотном диапазоне 32–1,5 Гц. с шагом в 1 Гц. Локализация источников генерации биопотенциалов определялась методом эквивалентных дипольных источников с применением программы «BRAINLOC». Перед проведением процедуры для определения зоны локализации, отобранные 10-секундные безартефактные отрезки ЭЭГ подвергались цифровой фильтрации в исследуемых диапазонах.

### Результаты исследования

При визуальном анализе ЭЭГ учитывались нарушения основного ритма и наличие патологических знаков. Было показано, что отклонения от нормы характеризовались дезорганизацией биоэлектрической активности, что проявлялось в отсутствии регионарных особенностей с наличием диффузной тета- и дельта-активности с признаками пароксизмальной

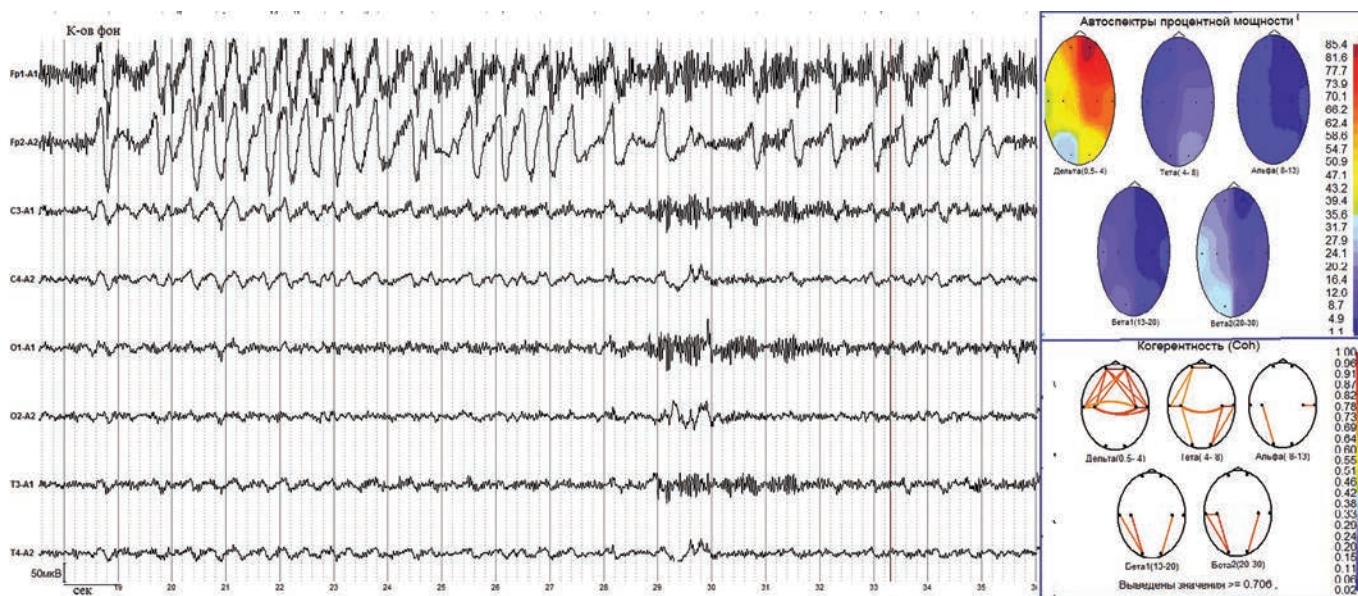
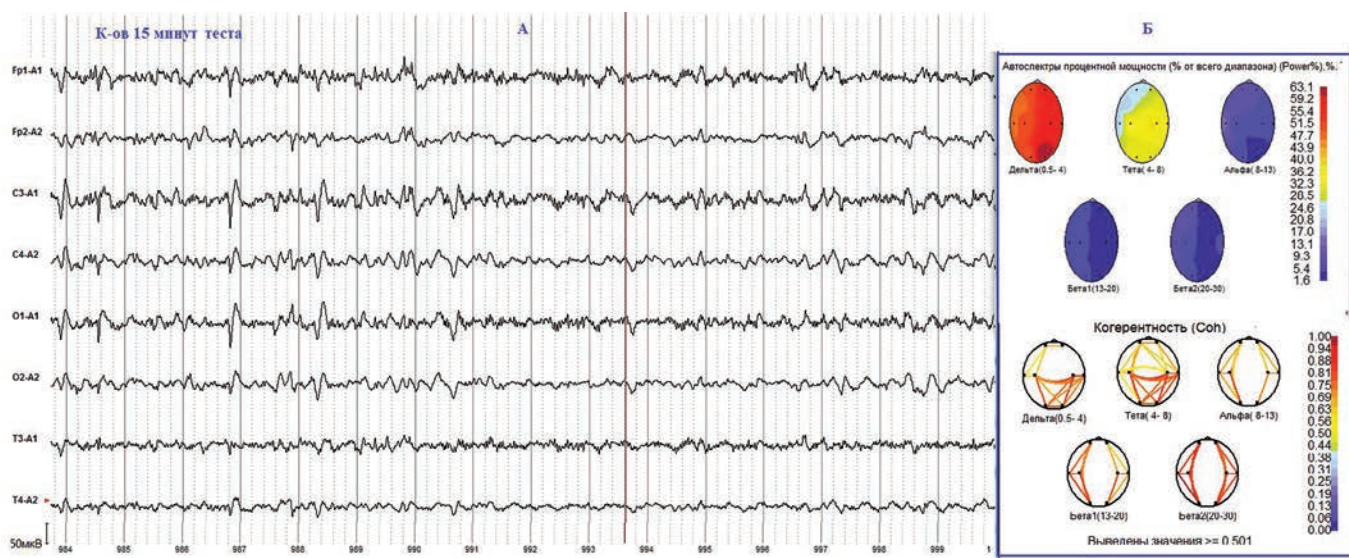


Рис. 1. Примеры различных типов ЭЭГ (слева) и топограммы спектров мощности ЭЭГ и КОГ (справа), 6-го К-ва в вегетативном состоянии, до проведения бензодиазепинового теста





**Рис. 2.** Примеры различных типов ЭЭГ (слева) и топограммы спектров мощности ЭЭГ и КОГ (справа), б-го К-ва в вегетативном состоянии, на фоне проведения бензодиазепинового теста (через 15 минут)

активности в виде синхронных билатеральных групп высокоамплитудных дельта/тета-волн в лобных отделах, во всех отведениях левого полушария регистрировалась отчётливая бета-активность (рис. 1, слева).

Анализ средних уровней межполушарной КОГ в диапазоне дельта- и тета-частот выявил высокий уровень межполушарных височно-височных, височно-лобных и центрально-центральных связей, повышение уровня внутрислошарных КОГ отмечалось в центрально-лобных и височно-лобных отделах обоих полушарий без достоверного различия по полушариям. В диапазоне альфа-и бета частот в основном отмечалось снижение среднего уровня КОГ, при этом были нарушены полностью межполушарные связи лобных отделов полушарий, что отражает функциональное рассогласование активности, сохранялись лишь внутрислошарные затылочнo-височные и затылочнo-центральные связи левого полушария (рис. 1, справа).

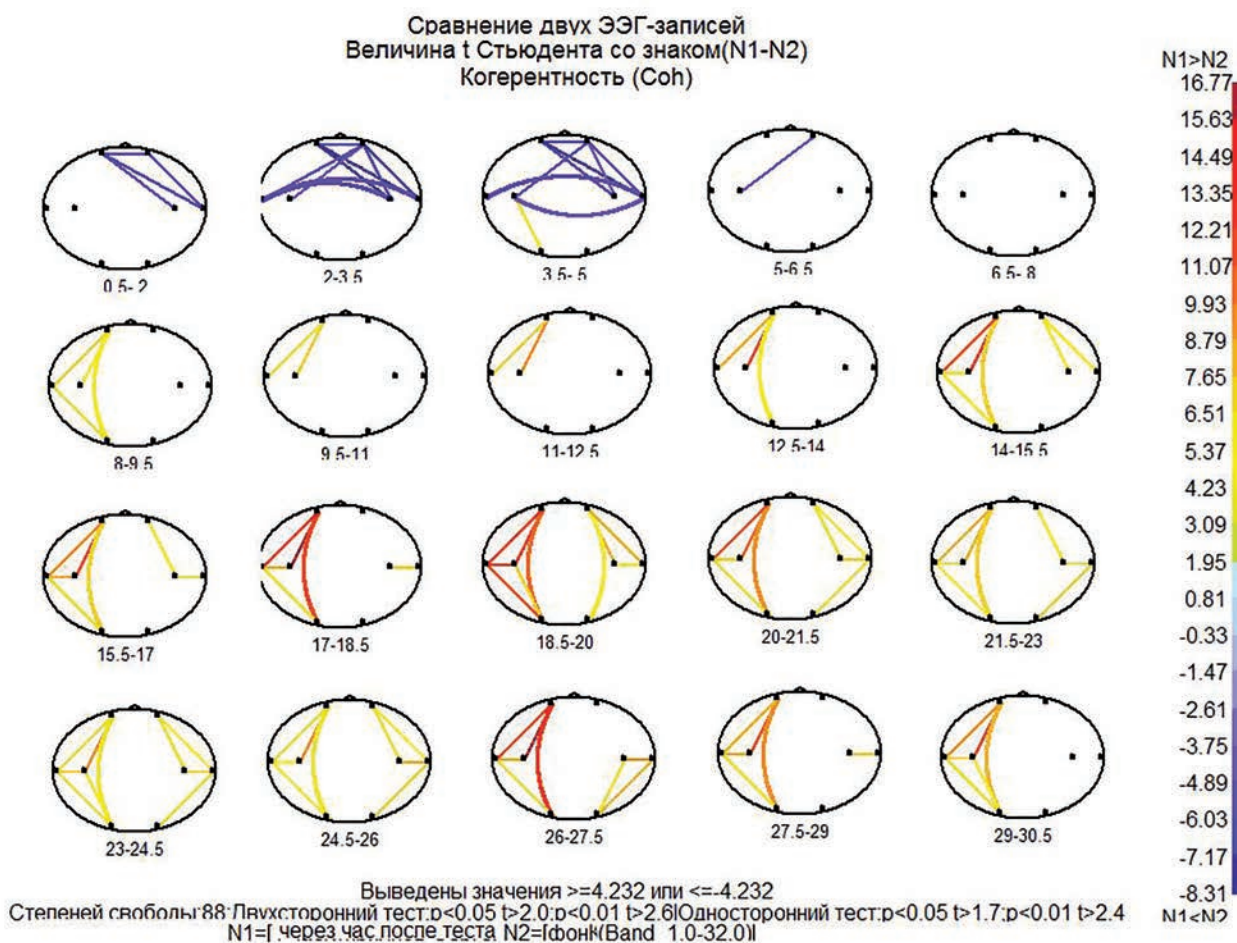
При динамическом анализе средних уровней межполушарной КОГ в диапазоне дельта- и тета-частот на фоне проводимого теста была выявлена определённая последовательность изменений межполушарных связей: в передних отделах мозга уже на первых минутах отмечалось снижение уровня височно-височных, височно-лобных и центрально-центральных межполушарных связей и повышение в центрально-затылочных и височно-затылочных отделах обоих полушарий. В диапазоне альфа-и - бета - частот отмечалось снижение всех межцентральных связей и усиление среднего уровня КОГ для внутрислошарных затылочнo-височных, затылочнo-центральных и лобно-центральных, височно-центральных связей (рис. 2)

Сравнение двух ЭЭГ- записей с использованием метода попарного сравнения показал, что по сравнению с фоновой записью на фоне проведения теста

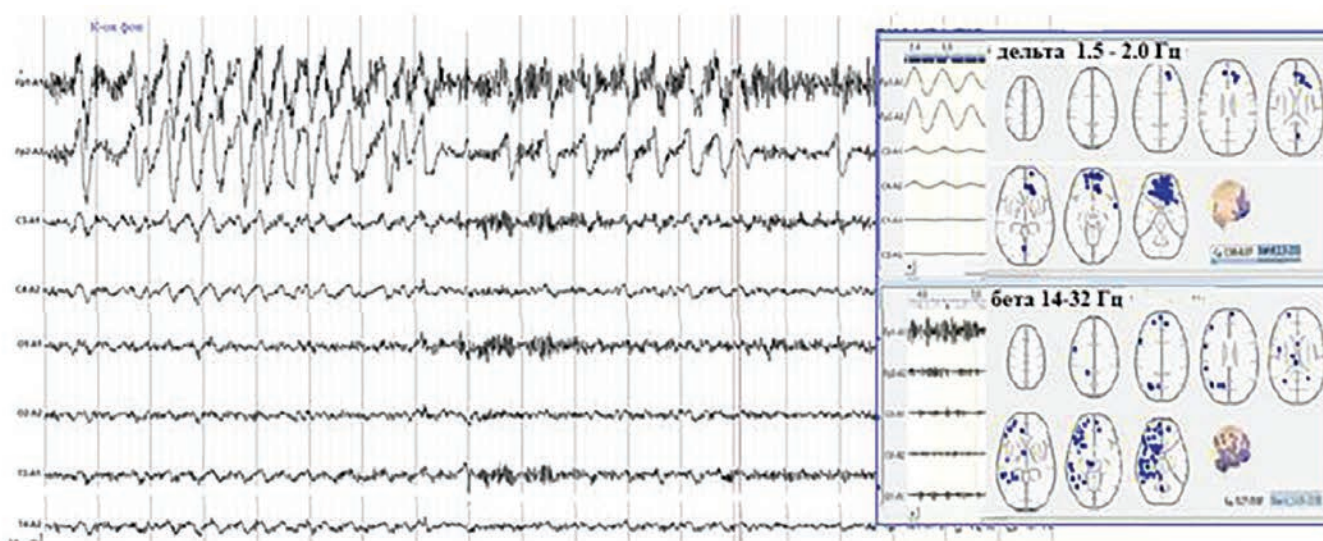
отмечалось достоверное снижение уровня когерентности дельта-активности для межполушарных височно-височных и лобно-височных связей и коротких внутрислошарных лобно-височных и лобно-центральных связей правого полушария. Вместе с тем, в диапазоне бета-активности отмечалось усиление связей в средних височно-лобных и височно-затылочных парах и длинных внутрислошарных связей в лобно-затылочных парах левого полушария (рис. 3).

Трёхмерная компьютерная локализация дипольных источников пароксизмальной дельта-активности, наблюдаемой в виде синхронных билатеральных групп высокоамплитудных дельта/тета-волн в лобных отделах выявила источник её генерации в области лобного полюса, нижней и средней лобных извилин и верхней височной извилины правого полушария. Локализация дипольных источников генерализованных разрядов бета-активности отмечалась в лобно-височных областях левого полушария с захватом амигдало-гиппокампальных структур (рис. 4).

Анализ доминирующих видов пароксизмальной активности методом эквивалентных диполей показал, что изменение характера патологической активности, наблюдаемое на фоне проводимой терапии, сопровождался сменой источников её генерации. На фоне болюсного введения диазепама уже на первых минутах заметно изменился характер пароксизмальной активности, что выражалось в значительной редукции медленноволновых пароксизмов и разрядов полиспайков. Анализ пароксизмальной активности отобранных отрезков ЭЭГ с цифровой фильтрацией в диапазоне частот 20–30 Гц показал снижение активности источников её генерации в лимбико-гипоталамических структурах и базальных ядрах левого полушария. Анализ пароксизмальной активности

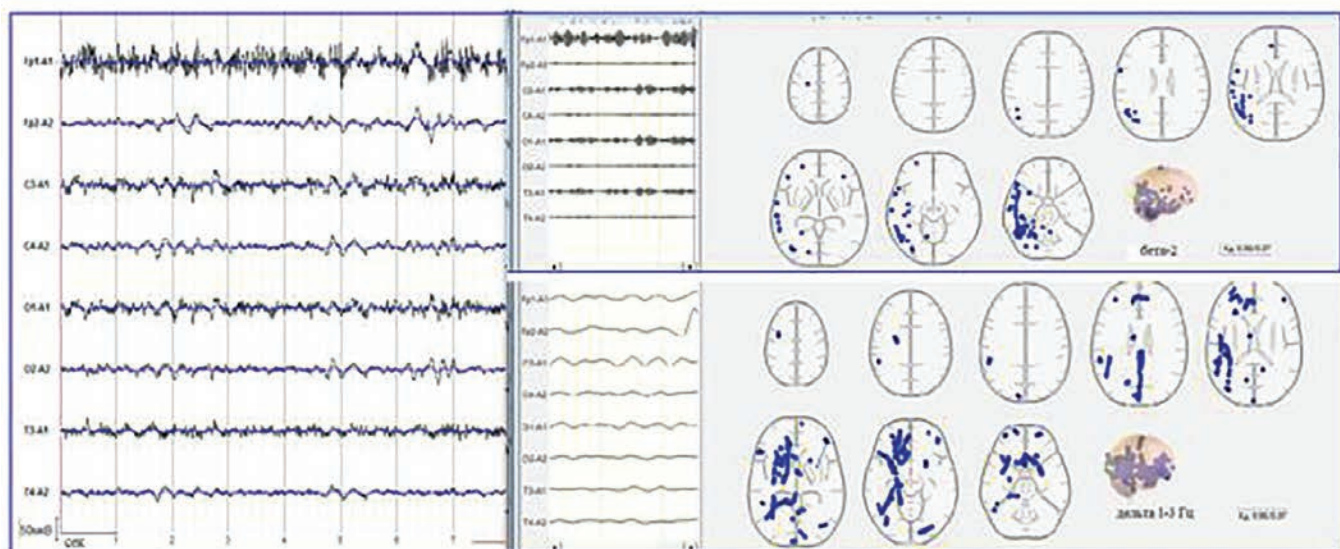


**Рис. 3.** Сравнение показателей КОГ двух ЭЭГ- записей (N1 – через час после введения диазепама, N2- фоновая запись). Выведены значения t-Стьюдента со знаком (N1 - N2) = 4,23 (достоверные различия при t-2)



**Рис. 4.** ЭЭГ и трёхмерная локализация источников пароксизмальной дельта и бета-активности больного К-ва, (до проведения теста)





**Рис. 5.** ЭЭГ и трёхмерная локализация источников пароксизмальной бета- и дельта- активности больного К-ва, на фоне проведения теста

отобранных отрезков ЭЭГ с цифровой фильтрацией в диапазоне дельта-частот выявил смещение источников её генерации в область височных извилин левого полушария (рис. 5).

### Обсуждение

ЭЭГ-активность является важным инструментом, который позволяет оценивать различные аспекты когнитивной остаточной функции, обнаруживать наличие сознания и установить способность общения пациента с внешним миром при отсутствии мышечных реакций. Введение новых компьютерных технологий для обработки ЭЭГ позволяет выявить высокоспецифичные ЭЭГ-паттерны у больных с разными вариантами критических состояний. В настоящее время для оценки пациентов с нарушениями сознания всё чаще используется математический анализ электроэнцефалограмм, и накопленные данные указывают на важность ЭЭГ при оценке степени повреждения головного мозга и прогноза восстановления сознания после тяжёлой черепно-мозговой травмы [11–18].

При нарушениях высших корковых функций возникают картины разрушения сбалансированных в норме межцентральных отношений. Показано [19], что в коматозных состояниях, особенно при неблагоприятном течении патологического процесса, уровень КОГ ЭЭГ глобально падает, происходит распад функциональных связей. В наших исследованиях на фоне проведения бензодиазепинового теста в диапазоне бета-активности отмечалось усиление средних и длинных внутрислобковых связей в лобно-затылочных, височно-затылочных и лобно-височных парах левого полушария, что является признаком восстановления активности структур среднего мозга и

диэнцефальных структур, трёхмерная компьютерная локализация дипольных источников бета-активности выявила источник её генерации в лобно-височных областях левого полушария с захватом амигдалогиппокампальных структур, что в данном случае прогнозировало благоприятный исход. Прогностическая точность для пациентов в вегетативном состоянии вызывает серьёзную этическую озабоченность, поскольку решения о лечении обычно включают в себя возможность отмены жизнеобеспечения.

### Литература

1. Jennett B. Thirty years of the vegetative state: clinical, ethical and legal problems. *Prog Brain Res.* 2005;150:537–43.
2. Latronico N., Alongi S., Facchi E., Taricco M., Candiani A. Approach to the patient in vegetative state. Part III: prognosis. *Minerva Anestesiol.* 2000 Apr;66(4):241–8.
3. Laureys S., Owen A.M., Schiff N.D. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders//*Lancet Neurol.* 2004, Sep; 3(9):537–6.
4. Overgaard M. How can we know if patients in coma, vegetative state or minimally conscious state are conscious? //*Prog Brain Res.* 2009; 177:11–9.
5. Hodel n-Tablada R. Minimally Conscious State: Evolution of Concept, Diagnosis and Treatment // *MEDICC Rev.* 2016, 43–46.
6. Kotchoubey B., Lang S., Mezger G., Schmalohr D., Schneck M., Semmler A., Bostanov V., Birbaumer N. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin. Neurophysiol.* 2005; 116(10): 2441–2453.
7. Kulkarni V.P., Lin K., Benbadis S.R. EEG findings in the persistent vegetative state. //*J Clin Neurophysiol.* 2007.;24(6):433–7.
8. Lehembre R., Gosseries O., Lugo Z., Jedidi Z., Chatelle C., Sadzot B., Laureys S., Noirhomme Q. Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients *Arch Ital Biol.* 2012 Jun-Sep; 150(2-3): 122–39.
9. Кондратьев А.Н. Способ прогнозирования исходов лечения больных с персистирующим вегетативным состоянием / А.Н. Кондратьев, Т.Н. Фадеева, М.Л. Асланов, А.М. Малова // Патент на изобретение № 2214164, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.10.03 г.
10. Кондратьева Е.А., Авдюнина И.А., Кондратьев А.Н., Улитин А.Ю., Иванова Н.Е., Петрова М.В., Лугинина Е.В., Гречко А.В. Определение признаков сознания и прогнозирование исхода у пациентов в вегета-

тивном состоянии. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2016. №. 4. С. 273–280.

11. *Гриндель О.М., Романова О.Н., Зайцев В.С., Воронов В.Г., Скорятина И.Г.* Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Ж. неврологии и психиатрии им. СС Корсакова 2006; 106:12: 47–51.

12. *Шарова Е. В., Челябинка М.В., Коробкова Е.В., Куликов М.А., Зайцев О.С.* ЭЭГ-корреляты восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2014; 78(1): 14–25.

13. *Bagnato S., Boccagni C., Prestandrea C., Sant'Angelo A., Castiglione A., Galardi G.* Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma. Clin Neurophysiol. 2010 Mar; 121(3): 274–80.

14. *Schnakers C., Ledoux D., Majerus S., Damas P., Damas F., Lambermont B., Lamu M., Boly M., Vanhaudenhuyse A., Moonen G., Laureys S.* Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders Brain Inj. 2008.

15. *Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A., Bagnato S., Boccagni C., Galardi G.* EEG oscillatory states as neuro-phenomenology of consciousness as revealed

from patients in vegetative and minimally conscious states / Conscious Cogn.. 2012 Mar; 21(1): 149–69.

16. *Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A., Bagnato S., Boccagni C., Galardi G.* Life or death: prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious States./PLoS One. 2011; 6(10).

17. *Kotchoubey B., Lang S., Mezger G., Schmalohr D., Schneck M., Semmler A., Bostanov V., Birbaumer N.* Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. Clin. Neurophysiol. 2005;116(10):2441–2453.

18. *Lehembre R., Gosseries O., Lugo Z., Jedidi Z., Chatelle C., Sadzot B., Laureys S., Noirhomme Q.* Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients Arch Ital Biol. 2012 Jun-Sep; 150(2-3): 122–139.

19. *Шарова Е.В.* Электрографические корреляты реакций мозга на афферентные стимулы при посткоматозных бессознательных состояниях у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой реакции. Журнал физиология человека 2005; 31: 3:5–15.