В. В. Гнездицкий

Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография

(картирование и локализация источников электрической активности мозга)

Москва
«МЕДпресс–информ»
2004 г.

УДК 616.8/831.2-072
ББК 56.12
Г563

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Рецензент: **Зенков Л.Р.** — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник межклинической лаборатории электрофизиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Гнездицкий В.В.
Г563 Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с.
ISBN

Монография посвящена новому и быстро развивающемуся разделу электроэнцефалографии – трехмерной локализации источников ЭЭГ на основе решения обратной задачи методом многошаговой дипольной локализации. Подробно рассмотрена история метода и его вклад в клиническую электроэнцефалографию. Отдельные главы посвящены применению этого метода к анализу нормальных паттернов ЭЭГ, паттернов ЭЭГ при эпилепсии, очаговых и диффузных поражениях головного мозга. Особое внимание уделено анализу, идентификации компонентов и локализации источников ВП.

Монография может быть использована как учебник по современной клинической электроэнцефалографии, своего рода энциклопедия по ЭЭГ и рассчитана в первую очередь на специалистов по функциональной диагностике и клинических нейрофизиологов, занимающихся расшифровкой рутинной ЭЭГ и ВП, а также представляет интерес для биофизиков, нейрокибернетиков, занимающихся фундаментальными проблемами электрофизиологии, и для представителей других специальностей: нейропсихологов, неврологов, нейрохирургов, психиатров, педиатров, анестезиологов, использующих в своей практике ЭЭГ и ВП.

УДК 616.8/831.2-072
ББК 56.12

ISBN 5-8327-0058-9

© В.В. Гнездицкий, 2004
© Оформление, оригинал-макет
Издательство «МЕДпресс-информ», 2004

Виктор Васильевич Гнездицкий

Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография
(картирование и локализация источников электрической активности мозга)

Подписано в печать 01.03.04. Формат 60x90/16
Печать офсетная. Печ. л. 39,0. Тираж 3000. Заказ № ____

Лицензия ИД №04317 от 20.04.01
Издательство «МЕДпресс-информ».
107140, Москва, ул. Краснопрудная, д.1, стр.1.
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63
E-mail: medpress@mtu-net.ru,
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов
на Государственном унитарном ржевском полиграфическом предприятии
172380, г. Ржев, ул. Урицкого, 91

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений 10

Предисловие 12

Глава 1. История метода локализации источников электрической активности мозга ... 17

Глава 2. Природа электрической активности мозга и методы ее изучения 26
2.1. Основные элементы ЦНС, участвующие в генерации электрической активности мозга 26
2.2. Влияние неоднородностей и других факторов на регистрацию потенциалов на поверхности головы 31
2.3. Анализ распределения потенциалов при исследовании с глубинными электродами 34
2.3.1. Исследования на человеке 34
2.3.2. Экспериментальные исследования на животных. Потенциалы ближнего и дальнего поля 34
2.3.3. Распределение потенциалов при использовании внешних стимулирующих электродов и модели генераторов; вклад объемного проведения 36
2.3.4. Анализ природы патологических источников ЭЭГ при регистрации глубинными электродами 38
2.4. Методы изучения характеристик источников ЭЭГ и ВП 41
2.4.1. Спектральный анализ и характеристики «направленности» в изучении потенциалов мозга 41
2.4.2. Картирование электрической активности мозга 42
2.4.3. Магнитоэнцефалография 45

Глава 3. Сущность решения обратной задачи ЭЭГ на основе метода многошаговой дипольной локализации источников 48
3.1. Общее определение обратной задачи. Обратные задачи в других областях науки 48
3.2. Обратная задача ЭЭГ и проблема локализации источников 50
3.2.1. Качественные решения 51
3.2.2. Количественные решения 52
3.2.3. Основные положения, используемые при решении ОЗЭЭГ 53
3.2.4. Компьютерный анализ источников 56
3.2.5. Проблема единственности решения обратной задачи 57
3.2.6. Проблема числа электродов 58
3.2.7. Проблема референтного электрода 58
3.3. Основы метода МДЛ при локализации источников ЭЭГ (ВП) 59
3.3.1. Оценка структуры источников по потенциальным картам 59
3.3.2. Выбор системы координат и измерение координат регистрирующих электродов 64
3.3.3. Описание алгоритма и общая блок-схема вычислений 68
3.3.4. Модели головы и учет неоднородности в решении прямой задачи 72
3.3.5. Критерии сходимости и проблемы однозначности решения обратной задачи ЭЭГ, отличие от других методов анализа ЭЭГ 74

Глава 4. Обзор программных и аппаратных средств для решения обратной задачи электроэнцефалографии 76
4.1. Программы, основанные на методе дипольной локализации 76
4.1.1. Программа BrainLoc (Brain Localization system) 76
4.1.2. Программа BESA (Brain electric source analysis) 85
4.1.3. Программа трехмерной локализации патологической электрической активности мозга «Энцефалан-3D» 90
4.1.4. Другие системы и программы, основанные на методе МДЛ 102
4.2. Методы, связанные с томографией электрических и магнитных процессов головного мозга 104
4.3. Некоторые другие подходы к решению обратной задачи ЭЭГ 108
4.4. Совмещение различных методов нейровизуализации 110
4.5. Сравнение локализации по ЭЭГ и МЭГ 110
4.6. Требования к программным и аппаратным средствам по локализации источников ЭЭГ 111

Глава 5. Оценка точности алгоритма и проверка результатов локализации на моделях и в эксперименте 112
5.1. Методы проверки алгоритма МДЛ и оценка точности локализации на моделях 112
5.1.1. Проверка на искусственных моделях и источниках 113
5.1.2. Проверка точности локализации по реальным известным источникам . 115
5.2. Проверка алгоритма локализации источников на основе физиологической модели – локализации диполя глаза по корнео-ретинальным потенциалам (ЭОГ) 119
5.3. Физическая и биологическая калибровка систем дипольной локализации . 121
5.4. Анализ точности и адекватности локализаций при сопоставлении модельных и реальных источников; влияние различных факторов 125

Глава 6. Погрешности и артефакты, влияющие на локализацию источников ЭЭГ и ВП 132
6.1. Типы погрешностей и артефактов, встречающихся при картировании и локализации источников 132
6.1.1. Артефакты физической природы (аппаратные, физические погрешности и артефакты) и их влияние на локализацию 132
6.1.2. Артефакты физиологической природы и их влияние на локализацию ... 136
6.2. Влияние шумов и погрешностей измерений при дипольной локализации источников 145

Глава 7. Локализация источников нормальных паттернов ЭЭГ. Вклад в проблему их генеза и интерпретации 147
7.1. Общие представления о генезе нормальной электрической активности головного мозга человека 147
7.2. Альфа-ритм — анализ и локализация его источников 150
7.2.1. Общая характеристика альфа-ритма в норме 150
7.2.2. Анализ источников различных вариантов альфа-ритма 155
7.2.3. Картирование альфа-ритма 158
7.2.4. Трехмерная локализация источников альфа-ритма 160

7.2.5. Сопоставление локализации источников альфа-ритма в норме и при некоторых видах патологии 161
7.3. Бета-ритм — анализ и локализация его источников 166
7.3.1. Общая характеристика бета-ритма 167
7.3.2. Анализ, картирование и локализация источников бета-активности в норме 169
7.3.3. Анализ реакции усвоения ритма световых мельканий в бета-диапазоне частот; соотношение с фоновыми бета-ритмами 173
7.3.4. Влияние артефактов на процесс локализации бета-источников 176
7.3.5. Анализ, картирование и трехмерная локализация источников бета-активности при приеме фармпрепаратов и при некоторых видах патологии 177
7.4. Реакция навязывания ритма при фотостимуляции 180
7.5. Медленная активность в фоне и при гипервентиляции. Роль МДЛ в анализе реакции мозга на гипервентиляцию 182
7.6. Медленная активность и другие компоненты ЭЭГ сна; анализ дипольных характеристик 185
7.7. Проблема адекватности использования МДЛ при анализе нормальных ритмов 187
7.8. МДЛ и проблемы анализа распределения нейромедиаторов; ритмы ЭЭГ и их связь с нейромедиаторными системами 188
7.9. Обратная задача ЭЭГ и классификация электроэнцефалограмм 192

Глава 8. Локализация источников паттернов ЭЭГ при эпилепсии 202
8.1. Сущность и патогенез эпилепсии; типы пароксизмальной электрической активности, регистрируемой при эпилепсии 202
8.1.1. Что такое эпилепсия, причина эпилепсии и механизмы возникновения припадков 202
8.1.2. Клиническая классификация припадков 203
8.1.3. Роль ЭЭГ в диагностике и изучении эпилепсии 204
8.1.4. Паттерны ЭЭГ, сопровождающие и обусловливающие припадки 208
8.1.5. Фокальный эпилептиформный паттерн (ФЭП) 212
8.1.6. Принципы локализации эпилептогенного очага по скальповой ЭЭГ. Шесть правил при локализации фокальной эпилептиформной активности .. 218
8.1.7. Генерализованные эпилептиформные паттерны (ГЭП) 232
8.1.8. Особые эпилептиформные паттерны 241
8.1.9. ЭЭГ в диагностике и контроле эпилепсии 247
8.2. Анализ и характеристика источников разрядной активности 255
8.2.1. Поверхностные и глубинные профили разрядной активности 256
8.2.2. Топография разрядной активности и анализ потенциальных полей 257
8.2.3. Модели возникновения и распространения разрядной активности 260
8.3. Локализация источников ЭЭГ при фокальной эпилепсии 261
8.3.1. Локализация первичной зоны генерации фокальной эпилептиформной активности (эпилептогенного очага) 262
8.3.2. Результаты локализации при различном расположении эпифокуса 268
8.3.3. Парадоксальная латерализация эпиразрядов и ее объяснение методами МДЛ; влияние ориентации и распространение от источника 285
8.3.4. Определение параметров эпилептогенного очага 287

8.3.5. Способы улучшения отношения сигнала к шуму для разрядной активности ... 287
8.3.6. Влияние отведений на локализацию источников фокальных эпиразрядов . 289
8.3.7. Многоочаговая эпилепсия и зеркальные очаги; выделение доминантных и субдоминантных фокусов ... 293
8.3.8. Сопоставление данных о локализации эпилептогенного фокуса по МДЛ и КТ ... 295
8.4. Локализация источников ЭЭГ при генерализованной эпилепсии ... 299
8.4.1. Типы генерализованных припадков и их ЭЭГ-корреляты ... 299
8.4.2. Адекватность использования МДЛ при анализе генерализованной эпилепсии ... 300
8.4.3. Метод МДЛ в анализе источников абсансов ... 301
8.4.4. Локализация источников при тонико-клонических припадках ... 316
8.4.5. Роль ЭЭГ и МДЛ в дифференциальном диагнозе миоклонуса и миоклонус-эпилепсии ... 316
8.4.6. Локализация источников при фотопароксизмальной генерализованной эпилепсии ... 318
8.4.7. Дифференцировка первичной и вторичной генерализованной эпилепсии . 323
8.4.8. Метод МДЛ при других формах генерализованной эпилептиформной активности с известной локализацией ... 326
8.4.9. Анализ и локализация синхронных бета-пароксизмов ... 331
8.4.10. Функциональная значимость генерализованных разрядов ... 332
8.5. Метод МДЛ в оценке разных аспектов эпилепсии ... 335
8.5.1. Классификация припадков ... 335
8.5.2. Метод МДЛ и функциональная анатомия мозга ... 336
8.5.3. Метод МДЛ в анализе структуры разрядной активности и ее генераторов ... 336
8.5.4. Разряд как эндогенное событие; проблемы выделения и локализации компонентов ... 339
8.5.5. Дифференцировка разрядной и фоновой активности ... 340
8.5.6. Оценка динамики эпилептического процесса ... 342
8.5.7. Сопоставление различных методов нейровизуализации ... 343
8.5.8. Перспектива использования метода МДЛ в диагностике и контроле эпилепсии ... 345

Глава 9. Локализация источников ЭЭГ при деструктивных очаговых поражениях головного мозга ... 349
9.1. Применение ЭЭГ при деструктивных очаговых поражениях головного мозга ... 349
9.1.1. Характеристики паттернов ЭЭГ, сопровождающих объемные очаговые поражения головного мозга. Примеры распределения активности от известного очага ... 351
9.1.2. Природа изменений ЭЭГ при очаговых поражениях головного мозга ... 352
9.1.3. Диффузные общемозговые изменения в ЭЭГ; подкорковые и стволовые знаки ... 354
9.1.4. Изменения ЭЭГ в зависимости от локализации очага ... 355
9.1.5. Основные принципы расшифровки ЭЭГ при очаговых поражениях головного мозга ... 356

9.1.6. Уточнение локализации очага по ЭЭГ ... 359
9.1.7. Артефакты, затрудняющие оценку ЭЭГ при очаговых поражениях головного мозга ... 360
9.1.8. Клиническая ценность ЭЭГ при очаговых поражениях головного мозга . 360
9.2. Анализ источников дельта-активности ... 362
9.2.1. Характеристика источников фокальной дельта-активности ... 363
9.2.2. Анализ поверхностных профилей дельта-активности ... 363
9.2.3. Изменение ЭЭГ в зависимости от глубины расположения очага ... 365
9.2.4. Изменение ЭЭГ в зависимости от размеров очага ... 366
9.2.5. Спектрально-когерентный и фазовый анализ источников дельта-волн . 368
9.2.6. Анализ глубинных профилей дельта-активности ... 369
9.2.7. Топография и анализ потенциальных полей очаговой дельта-активности ... 372
9.3. Трехмерная локализация источников дельта-активности. Роль МДЛ в анализе ЭЭГ при очаговых деструктивных поражениях головного мозга . 375
9.3.1. Роль МДЛ в локализации первичной зоны генерации дельта-очага ... 377
9.3.2. Метод МДЛ при различной локализации очага ... 381
9.3.3. Динамика изменения ЭЭГ по мере нарастания или ослабления очага ... 392
9.3.4. Выделение сопутствующих фокусов эпилептиформной активности, их отношение к дельта-очагам ... 397
9.3.5. Связь локализации дельта-очага с его функциональными проявлениями . 399
9.3.6. Оценка интенсивности и распространенности очага по данным ЭЭГ и МДЛ ... 404
9.3.7. Сопоставление результатов локализации очага по данным МДЛ и КТ . 417
9.3.8. Перспектива использования МДЛ в диагностике и при контроле очаговых поражений головного мозга ... 419

Глава 10. Локализация источников ЭЭГ при диффузных поражениях головного мозга ... 421
10.1. Общая оценка диагностической значимости ЭЭГ при различных диффузных заболеваниях мозга ... 423
10.2. Локализация источников генерализованной и диффузной медленной активности ... 424
10.3. Возможности метода МДЛ в дифференцировке гипоксических (диффузных) и наркотических медленных волн, связанных с гипногенными структурами ... 430
10.4. Метод МДЛ в анализе периодических комплексов ... 430
10.5. Метод МДЛ в анализе деменции коркового и подкоркового типа и при поражении функционально значимых зон ... 432
10.6. Перспектива исследования методами картирования и МДЛ медленной активности различного генеза ... 437

Глава 11. Локализация источников вызванных потенциалов мозга ... 441
11.1. Современные представления о природе вызванных потенциалов ... 441
11.1.1. Общие понятия и классификация ВП ... 441
11.1.2. Представления о природе и нейрогенезе компонентов (волн) ВП ... 443
11.2. Сущность методики выделения вызванных потенциалов ... 451
11.2.1. Иллюстрация метода выделения ВП ... 451

11.2.2. Характеристики выделения ВП в зависимости от числа усреднений . 453
11.2.3. Основные ограничения, накладываемые на сигнал ВП при его выделении . 456
11.2.4. Погрешности и артефакты при выделении ВП 456
11.3. Применение метода МДЛ в анализе и идентификации генераторов компонентов ВП и в оценке функциональной архитектоники мозга 459
11.4. Анализ и локализация источников компонентов зрительных ВП 461
11.4.1. Общая характеристика и анализ ЗВП 461
11.4.2. Картирование и локализация источников ЗВП на вспышку 472
11.4.3. Локализация ЗВП на реверсивный шахматный паттерн 476
11.5. Анализ и локализация источников компонентов слуховых ВП 486
11.5.1. Общая характеристика слуховых ВП 487
11.5.2. Локализация коротколатентных акустических стволовых ВП (АСВП) . 492
11.5.3. Локализация длиннолатентных слуховых ВП (ДСВП) 496
11.6. Анализ и локализация источников компонентов соматосенсорных ВП 499
11.6.1. Общая характеристика соматосенсорных ВП 499
11.6.2. Коротколатентные ССВП при стимуляции нижних конечностей 502
11.6.3. Локализация источников коротколатентных ССВП в норме 503
11.6.4. Локализация ССВП при очаговой патологии разного уровня 507
11.7. Анализ и локализация источников компонентов когнитивных ВП (Р300) . 509
11.7.1. Сущность методики когнитивных ВП (Р300) 509
11.7.2. Зависимость Р300 от основных факторов (возрастных, когнитивных) . 511
11.7.3. Локализация источников Р300 517
11.7.4. Локализация источников других эндогенных ВП 523
11.8. Парадоксальная латерализация некоторых видов ВП и ее объяснение с помощью МДЛ 524
11.9. МДЛ в анализе структуры источников ВП и классификации компонентов ответа 525
11.9.1. Динамика в локализации источников при развертывании ЗВП на вспышку 527
11.9.2. Динамика при локализации источников сенсорных и когнитивных компонентов Р300 529
11.10. Оценка корковых, подкорковых и стволовых компонентов ВП 532
11.11. Перспектива применения метода МДЛ для анализа ВП в клинической практике 533

Глава 12. Общие принципы практического применения метода МДЛ 535
12.1. Общий порядок работы 535
12.2. Проблемы, возникающие при анализе источников ЭЭГ 546
12.3. Формирование заключений по данным картирования и локализации 549
12.4. Оценка надежности получаемых результатов локализации 549
12.5. Рекомендации специалисту, использующему программы МДЛ 551

Заключение 554

Список литературы 557

Предметный указатель 596

Приложение 1. Международная программа по курсу клинической электроэнцефалографии и нейрофизиологии 607

Приложение 2. Обучающая и тестирующая компьютерная программа по клинической ЭЭГ «КУРАТОР ЭЭГ» 623

ПРЕДИСЛОВИЕ

Изучение деятельности мозга путем исследования его электрической активности является давно признанным направлением в нейрофизиологии человека. Метод электроэнцефалографии (ЭЭГ) был открыт немецким психиатром Гансом Бергером еще в 30-е годы и подхвачен школой английских исследователей Эндрина, Метьюса, американской школой Джибса и Джаспера и многими другими. Традиционными областями применения метода ЭЭГ являются: диагностика эпилепсии; оценка деструктивных нарушений, связанных с очаговыми процессами, особенно при исследовании в динамике; оценка диффузных изменений, связанных с энцефалопатиями, деменцией, энцефаломиелитами и другими поражениями мозга; заболевания, связанные с нарушением уровня сознания. Однако число диагностических ошибок при использовании метода ЭЭГ в клинической практике, особенно при сопоставлении с другими методами, достаточно велико. Так, Бурдилен и Гасто в статье «ЭЭГ сегодня» (Burdillen, Gastout, 1980) показывают, что ЭЭГ дает противоречивые данные даже при эпилепсии — традиционном заболевании, при котором ЭЭГ является ведущим методом. Для лечения эпилепсии, особенно хирургического, важна точная объемная локализация эпилептического процесса, знание о том, какие структуры мозга вовлекаются в этот процесс, какое состояние активирующих и ингибиторных механизмов и какие структуры надо активизировать, а какие подавлять.

Интерпретация функционального состояния мозга по ЭЭГ бывает противоречивой и произвольной, точность локализации очаговой и разрядной эпилептической активности невелика и часто не позволяет полноценно оценить выраженность и распространенность изменения мозговой ткани, провести четкую дифференциацию органических и функциональных поражений, определить глубину залегания очага. Противоречия и промахи в интерпретации ЭЭГ и вызванных потенциалов (ВП), наличие «парадоксальных латерализаций», не совпадающих ни с клиническими, ни с анатомическими представлениями, привели к некоторому охлаждению в отношении метода ЭЭГ как не удовлетворяющего возрастающим требованиям клиницистов и исследователей мозга.

На одной из конференций, посвященных применению ЭЭГ в неврологии и нейрофармакологии, председатель, известный невролог, предоставляя место докладчику, прокомментировал: «ЭЭГ в нейрофармакологии и неврологии — это интересно, только, пожалуйста, без этих альфа и бета!». Это — типичная реакция клиницистов-неврологов на нейрофизиологов и на метод ЭЭГ. С чем она связана? С тем, что невролог и нейрохирург прежде всего мыслят терминами структуры и функции, а не терминами абстрактных ритмов: альфа-, бета- и других. В связи с этим остро ощущается потребность в новых методах исследования, которые смогут дать существенный прогресс в изучении природы электрической активности головного мозга и ее связи со структурой и функцией. Новые диагностические методы являются мощным и эффективным стимулом развития медицины вообще и клинической нейрофизиологии в частности. «Наука движется толчками в зависимости от успехов, делаемых методикой. С каждым шагом методики вперед мы как бы поднимаемся ступенью выше, с которой нам открывается более широкий горизонт с невидимыми ранее предметами», — писал И.П. Павлов.

Вопрос — откуда берутся потенциалы, регистрируемые на поверхности головы, — является камнем преткновения при использовании электрофизиологических методик в неврологии, нейрохирургии, психиатрии и других дисциплинах, занимающихся изучением мозга человека. Действительно, всегда встает вопрос: как трактовать те или иные электрографические феномены, и нельзя ли связать исследуемые потенциалы либо с определенной функцией, либо с определенной структурой мозга, либо с тем и с другим. Известный нейрофизиолог Хилльярд (1978) так говорил по этому поводу: «Пока потенциалы, регистрируемые на поверхности, не будут сведены к источникам, их генерирующим, наши знания об ЭЭГ и ВП будут иметь чисто академический интерес, мало затрагивающий клиницистов». В одной из дискуссий, посвященных применению компьютеров к анализу ЭЭГ, один из ярких нейрофизиологов нашего столетия Грей Уолтер (1975) высказывал такую мысль: «Нет смысла штурмовать с помощью бесчисленных компьютеров бастионы ЭЭГ, многие из которых существуют в нашем воображении, пока главный бастион, связь мозговых волн со структурами мозга, не взят». Вопрос о том, как связать регистрируемые потенциалы мозга со структурами, их генерирующими, остается одним из самых актуальных и на сегодняшний день. Отсутствие подхода к решению этой задачи существенно тормозит развитие как теоретической, так и прикладной клинической нейрофизиологии. Патриарх электрофизиологии Мари Бреже в своей статье еще в 1949 году обратила внимание на сходство регистрируемых полей мозга для некоторых феноменов сна и бодрствования с распределением от дипольных источников и высказала мысль о возможном нахождении их месторасположения с помощью анализа таких полей.

В экспериментальных исследованиях на животных задача локализации и выяснения генеза ЭЭГ и вызванных потенциалов ставилась давно и разрабатывалась с помощью классических методов перерезок и разрушений, при одновременной регистрации потенциалов внутри и на поверхности мозга, а также созданием искусственных очагов (Gerbrandt, 1976; Hosek, 1978; Petsche, 1977, 1987). На человеке такие исследования, как правило, невозможны, кроме редких случаев стереотаксических вмешательств с лечебной целью на ограниченном числе мозговых структур (Albe Fessard et al., 1985; Бехтерева, 1988; Майорчик, 1973; Архипова, 1972). Между тем с необходимостью локализации источников нейрофизиолог сталкивается постоянно при анализе разрядной активности, специфических ритмов, регистрируемых во сне, при коме, разнообразной органической патологии, при интоксикации мозга, в нейрофармакологии, а также при поиске источников различных компонентов ВП. Во всех этих случаях встает вопрос: как связать конкретные потенциалы, регистрируемые под электродами, с определенными структурами мозга, их генерирующими?

Наиболее перспективным подходом к проблеме локализации в настоящее время является решение так называемой обратной задачи электроэнцефалографии (ОЗЭ-ЭГ) — определение информации об источниках по потенциалам, регистрируемым на поверхности головы (Гутман, 1980; Nunez, 1981). Это сложная и неоднозначная задача как в математическом, так и в физиологическом плане. Обратная задача ЭЭГ соответствует в узком смысле диагностической задаче клинической электроэнцефалографии (в плане определения источников патологической активности, зоны их расположения и выраженности). Имеется ряд попыток решения этой проблемы, связанных в основном с источниками вызванных потенциалов (Kavanagh, 1972, 1978; Sidman et al., 1977; Scherg, 1984–1986) и эпилептиформной активности (Гнездицкий с соавт., 1980; Schneider, 1972; Ebersole, 1994; Lantz, 1997).

В силу присущей обратной задаче ЭЭГ неединственности ее решение возможно только при определенных модельных допущениях. Для оценки адекватности модельных представлений и правильности находимых решений важна их проверка, что, в частности, возможно только в тех случаях, когда источник известен. Такую возможность предоставляет нейрохирургическая клиника с современными методами визуализации очага.

В настоящей книге предпринята попытка перевести теоретические представления по проблеме локализации ЭЭГ и ВП в практическую плоскость, выявить те условия, при которых задача локализации источников ЭЭГ и ВП может решаться, представить результаты, иллюстрирующие возможности и ограничения применительно к конкретным электрофизиологическим феноменам. Резюмируя, можно сказать, что основной целью книги является:

— анализ того, что представляют собой электрические источники — генераторы активности головного мозга;
— ответ на вопрос: можно ли локализовать источники и связать их с определенными структурами и зонами мозга, и как это сделать;
— выявление подводных камней, которые существуют при решении этих проблем;
— определение того, чем может решение этих задач помочь анализу и расшифровке ЭЭГ и ВП.

Основное содержание книги заключается не столько в представлении технических деталей метода локализации источников (главы 3-6), сколько в иллюстрации его возможностей и ограничений применительно к конкретным электрофизиологическим феноменам — нормальным ритмам (глава 7), эпиактивности (глава 8), медленной активности различного генеза (главы 9-10), электрической активности, связанной с верифицированным очагом и вызванными потенциалами (глава 11), а также в анализе ошибок использования этого метода (главы 5-6). В главах, посвященных анализу результатов исследований конкретных ЭЭГ и ВП, вначале излагаются существующие представления об этих электрографических феноменах (главы 7-11). Как правило, локализация ЭЭГ рассматривается в тех случаях, в которых известно, что источник существует, и есть данные о его локализации, полученные другими методами исследования. В книге проанализированы также потенциальные возможности метода для решения проблемы локализации функций мозга.

Впервые рассмотрены вопросы целенаправленного изучения источников ЭЭГ и ВП в плане их анализа и локализации. Представлены различные количественные методы изучения характеристик источников, выявлен круг тех явлений, при которых возможно решение обратной задачи электроэнцефалографии — локализации источников по потенциалам, регистрируемым на поверхности головы. Введение в электроэнцефалографию понятия пространства при определении координат электродов и локализации источников ЭЭГ (ВП) позволило провести количественное сопоставление параметров источника: реального и вычисленного на основании данных ЭЭГ, определить функциональную границу очага и глубину его расположения. Продемонстрирована возможность определения зон мозга, генерирующих как разрядную, так и медленную активность, и установлено соответствие между генерируемой зоной и зоной реального очага. Установлено также, что место генерации и место регистрации электрической активности мозга может не совпадать, что приводит к ошибкам в интерпретации ЭЭГ и ВП. Выяснена причина этих несоответствий и парадоксальных латерализаций, часто дискредитировавшая метод ЭЭГ и связанная в основном с ориентацией источника и наличием объемного проведения. Показано, что для правильной оценки регистрируемой электрической активности мозга необходимо восстановление первичной зоны генерации методом локализации источников.

К моменту начала наших исследований (1976 г.) в отечественной литературе вопрос локализации источников ЭЭГ и ВП у человека практически не рассматривался, в зарубежной литературе были лишь противоречивые единичные работы на эту тему. Постановка нами такого рода исследований является приоритетной, так как после их проведения в 70-80-х годах опубликован ряд работ, подтверждающих правомерность в целом такого подхода. В настоящее время этой проблеме уделяется большее внимание в связи с анализом как электрических, так и магнитных полей мозга. Показана возможность локализации источников электрической активности мозга не только на поверхности, но и с определением глубины расположения очага. Причем точность локализации, особенно глубины расположения очага, неизмеримо выше, чем точность при других методах анализа, не говоря уже о визуальной оценке ЭЭГ, что существенно расширяет диагностические возможности ЭЭГ (ВП) как неинвазивного метода функциональной топической диагностики (неинвазивная компьютерная стереоэнцефалография). Однако такой подход требует осторожности ввиду возможного наличия ложных локализаций и установления мнимых фокусов.

Применение процедуры многошаговой дипольной локализации к анализу дельта-активности от известного очага впервые позволило наглядно продемонстрировать генерацию этих видов активности в перифокальной зоне очага и показать возможность определения функциональных границ очага. Установлена возможность дифференцировки различных видов медленной активности: общемозговой, стволовой и очаговой; определены условия, при которых возможно восстановление зоны первичной генерации различных видов активности, ее протяженности и интенсивности источников. Полученные результаты способствуют решению проблемы локализации источников различных видов разрядной эпиактивности с приемлемой точностью, необходимой для целенаправленного лечения. Показана возможность трехмерной локализации эпилептических очагов, дифференцировки первичных и вторичных очагов разрядной активности дистантных источников, что особенно важно для медицинской практики. Метод трехмерной локализации ЭЭГ позволяет неинвазивно осуществлять контроль очаговой динамики медленной и разрядной активности и эффективности проводимого лечения у больных с черепно-мозговой травмой, при удалении поверхностных, базальных и внутримозговых опухолей, при лечении направленным протонным пучком (или другим радиохирургическим методом, например gamma-knife) неоперабельных очагов, при оценке динамики лечения внутримозговых опухолей на основе интерликиновой терапии, при стереотаксическом удалении гематом и при других заболеваниях мозга. Получены и обобщены новые данные об участии структур мозга в генезе различных, особенно длиннолатентных ВП (Р300) и их роли для оценки и уточнения функциональной архитектоники мозга.

По картированию и трехмерной локализации источников электрической активности мозга имеется обширная и все увеличивающаяся библиография. В последнее время значительно возрастает число международных конференций и симпозиумов, а также публикаций по этим проблемам. Только на XIX Международном конгрессе по ЭЭГ и клинической нейрофизиологии (август 1997, Флоренция) было три рабо-

чих семинара, посвященных проблеме локализации, а также ряд пленарных докладов и ряд постерных секций. По словам Фендера, одного из исследователей проблем локализации электрической активности мозга (Fender, 1987), «метод локализации достаточно созрел, чтобы начать собирать урожай». В этой связи в настоящей монографии обобщен накопленный опыт, подведены итоги развития этого направления в электроэнцефалографии и предпринята попытка определить его перспективы для применения в клинической практике, так как есть все основания рассчитывать на еще более значительные успехи новых методов в электроэнцефалографии в недалеком будущем.

Книга является результатом сотрудничества и контактов в течение более двух десятилетий с большой группой специалистов, клинических нейрофизиологов и врачей Института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, Института неврологии РАМН и других клинических учреждений, дискуссии с которыми, нередко сопряженные с жесткой критикой, формировали основные взгляды и подходы автора. Всем им автор выражает благодарность, так как только при свободном обсуждении проблемы можно оценить ее значимость и перспективу, и из их числа особенно благодарит О.М. Гриндель, Н.А. Архипову, Г.Н. Болдыреву, Е.А. Жирмунскую, В.А. Чухрову, Л.Р. Зенкова, Л.И. Сумского, В.Б. Конышева и многих других сотрудников и коллег, с которыми автору посчастливилось работать и контактировать. Реализация многих идей была бы невозможна без тесного контакта с математиками, физиками и программистами из Института проблем управления, Института физико-технических проблем, Института ВНД и нейрофизиологии, Института биофизики в Пущине, научно-производственной фирмы «Медиком МТД», которым автор также приносит свою благодарность, и прежде всего Ю.М. Коптелову, В.И. Новожилову, А.А. Фролову, Н.В. Герасименко, А.А. Скоморохову, М.Н. Жадину, А.М. Гутману и многим другим. С чувством сердечной благодарности автор отмечает их огромный вклад в решение многих проблем, изложенных в настоящей монографии.

Автор выражает огромную признательность сотрудникам Института неврологии, а также О.С. Корепиной за большую помощь в подготовке материала. Следует сказать, что книга не появилась бы в свет без активного творческого участия на всех этапах ее написания и издания российской научно-производственной фирмы «Медиком МТД» (г. Таганрог). Всем сотрудникам фирмы и особенно И.И. Захаровой и С.М. Захарову автор выражает искреннюю признательность.

Все пожелания и критические замечания по содержанию и оформлению этой книги будут приняты автором с благодарностью.

Глава 1
История метода локализации источников электрической активности мозга

Первый факт регистрации спонтанной электрической активности мозга человека и рождение метода электроэнцефалографии относятся к 30-м годам и связаны с именем немецкого психиатра Ганса Бергера (см. обзор Jung et al., 1963). Регистрация вызванной электрической активности мозга человека или методика вызванных потенциалов возникла значительно позднее — в 50-х годах — и связана с именем английского исследователя Даусона (Dawson, 1954), который применил методику синхронного (когерентного) накопления для выделения слабых электрических ответов мозга, значительно меньших сигнала спонтанной ритмики ЭЭГ (Гнездицкий, 1997). В 60-х годах, в связи с внедрением вычислительной техники для выделения ВП, были проведены многочисленные исследования, связанные с изучением этого электрографического феномена. В начале 70-х годов опубликованы работы Джуита (Jewett, 1970, 1971), показавшего возможность регистрации объемно-проводящихся ответов мозга отдаленных от места регистрации стволовых структур. Роль объемного проведения в мозге при регистрации электрической активности с поверхности скальпа является наиболее спорным и трудно воспринимаемым фактом среди нейрофизиологов даже до настоящего времени. Поэтому понятна и описанная в книге Регана драматическая ситуация, связанная с появлением работ Джуита, посвященных объемно-проводящимся потенциалам мозга (Regan, 1987).

Вначале эти виды ВП недооценивались многими нейрофизиологами, но затем постепенно их использование в клинической практике получило большое распространение в связи с высокой информативностью. Подробно этот вопрос рассмотрен в книге под редакцией Moore (1983) и особенно в книге Regan (1987) — раздел «Случайное открытие и трудность его рождения; реальная история, рассказанная самим Др. Джуитом» (стр. 262-265).

В то же время интенсивно разрабатывались и методы анализа ЭЭГ, позволяющие получить ту или иную количественную информацию о характере ЭЭГ. Различные методы анализа прежде всего связаны с такими именами, как Грей Уолтер — узкополосные частотные анализаторы ЭЭГ и топоскопы (1966), Ливанов и Ананьев — частотный анализ, топоскопы (1959). Корреляционный анализ ЭЭГ связан с именами Брезье, Барлоу (Brazier, Barlow, 1956), Гриндель, Болдырева (в кн. Русинов с соавт., 1987). Наряду с корреляционным анализом впоследствии широко использовался спектральный анализ и анализ когерентностей и фаз (Dumermuth, 1965; Gevinsetal, 1975; Oken et al., 1989; Русинов, Гриндель с соавт., 1987), методы анализа ЭЭГ и ее производной (Hjorth, 1975 и другие), картирование ЭЭГ (Duffy et al., 1989, 1994; Maurer, Dierks, 1991 и другие).

Одновременно с разработкой методов анализа различных сторон электрической активности мозга не оставлялась мысль и о создании метода, позволяющего связать потенциалы, регистрируемые на поверхности головы, со структурами мозга, их генерирующими (Fender, 1987), — решения так называемой обратной задачи электроэнцефалографии (ОЗЭЭГ) (Гутман, 1980; Гнездицкий с соавт., 1981 а, б; 1989).

В таблице 1.1 представлена хронология основных работ, посвященных разработке метода трехмерной локализации на основе анализа потенциальных полей и решения обратной задачи ЭЭГ. Из таблицы видно, что, если вначале число публикаций, посвященных проблеме локализации источников ЭЭГ и ВП, было единичным — одна в несколько лет, то в последнее время их число лавинно возросло. Со времени первой публикации Бреже (Brazier, 1949) возможность теоретического подхода к этой проблеме рассматривалась только в 1955-56 и 1961 г.г. (Shaw, Roth, 1955; Geisler, Gerstein, 1961); практическая же разработка методов и путей подхода к решению относится только к 70–80-м годам и связана в основном с разработкой методов анализа как электрических (Schneider, 1972; Гнездицкий с соавт., 1981; Scherg, 1985), так и магнитных полей мозга на основе дипольных приближений (Cohen, Cuffin, 1987; 1990 и другие).

В настоящее время нет журнала, съезда или конференции по нейрофизиологии, неврологии, эпилептологии, где бы не рассматривалась проблема дипольной локализации. Наиболее распространенные журналы, где публикуются статьи по картированию и локализации источников, — это отечественные журналы «Высшей нервной деятельности»; «Физиология человека»; «Невропатологии и психиатрии им. С.П. Корсакова» и зарубежные «EEG and Clinical Neurophysiology»; «Brain topography»; «Neuroimaging». Помимо этого созданы два международных общества, которые специализируются на картировании, локализации источников электрической и магнитной активности мозга — Международное общество по электромагнитной топографии (англ. аббревиатура ISBET — International Society Brain Electromagnetic Topography) и Международное общество по нейроимеджингу и нейровизуализациям (англ. аббревиатура ISNIM — International Society Neuroimaging).

Несмотря на важность обратной задачи ЭЭГ, сомнения о возможности ее решения и корректности этого решения остаются и сегодня. Так, один из ведущих в настоящее время исследователей ЭЭГ Лопес де Сильва (1985) в книге «Электроэнцефалография, основные принципы, клиническое применение и связанные проблемы» обратной задаче ЭЭГ посвящает, наряду с другими методами анализа, только несколько строк (глава 43), в основном негативного плана, говоря о трудности интерпретации, чрезмерном дипольном упрощении, возможности присутствия множественных источников, трудности учета неоднородности и геометрии головы и другие (стр. 15–26, 353). В более поздних работах этот автор, правда, высказывает более оптимистическую оценку о решении этой проблемы и применении ее в клинической практике (Lopes da Silva, 1997).

Аналогичное мнение складывается у разработчиков реконструктивной вычислительной томографии (РВТ) на базе различных принципов, особенно неинвазивных, в том числе и с использованием ЭЭГ (Бейтс с соавт., 1983). Анализируя присущие ей достоинства, ограничения и состояние на сегодняшний день, они так резюмируют использование метода ЭЭГ для эмиссионных принципов РВТ: «метод — ЭЭГ; основной принцип — источники тока внутри мозга порождают разность потенциалов, регистрируемую электродами на поверхности головы; принципиальные ограничения — РВТ осуществима только для случаев дискретных источников (Nunez, 1981, 1985), особый характер проведения в мозге может сделать невозможной РВТ на основе ЭЭГ (Nunez, 1985); текущее состояние — повсеместно используется для картирования поверхностных полей, нет сообщений об использовании ЭЭГ для РВТ» (стр. 88). Послойная томография электрических полей в мозге и локализация источников — хотя и близкие, но, как мы увидим ниже, все же отличающиеся методы. Основной же акцент, который эти авторы делают в плане анализа

принципиальных ограничений, — это специфический, не совсем ясный характер проведения электрической активности в мозге, один и тот же для обоих методов.

В современном, наиболее полном руководстве по клинической ЭЭГ Спелмана (1993) и в других аналогичных изданиях обратной задаче ЭЭГ практически не отводится ни одной строчки, хотя число публикаций, посвященных проблеме клинического использования методов, основанных на решении ОЗЭЭГ, особенно при эпилепсии, значительно возросло (табл. 1.1). Обратная задача ЭЭГ соответствует в узком смысле собственно диагностической задаче клинической электроэнцефалографии. Качественные вопросы восстановления параметров источников патологической активности на основе дипольного представления рассмотрены в отдельных руководствах по клинической электроэнцефалографии (Kiloh, Comas, Osselton, 1972; Duffy et al., 1989).

В историческом плане представляет также интерес перечень диссертаций, защищенных по проблеме ОЗЭЭГ (табл. 1.2). Из таблиц 1.1 и 1.2 видны те направления, по которым развивалось решение ОЗЭЭГ. Перечень упоминавшихся в литературе диссертационных работ показывает основные лаборатории и институты, где это направление разрабатывалось.

Достаточно медленная разработка решения ОЗЭЭГ связана прежде всего с рядом трудностей. Многими клиническими нейрофизиологами оспаривается и ставится под сомнение возможность использования методов дипольной локализации для решения ОЗЭЭГ — практического нахождения источников ЭЭГ и ВП (Lopes da Silva, 1990). Имеются два основных положения, которые являются наиболее уязвимыми на пути решения этой проблемы и широкого применения метода:

— являются ли источники электрической активности мозга действительно диполями?
— является ли мозг объемным проводником, и действительно ли на поверхности регистрируются объемно-проводящиеся потенциалы?

Фендер в своем обзоре задается вопросом: есть ли для этого компактные нейрональные источники в мозге (Fender, 1987). В принципе таких источников множество, и они прямо связаны с подлежащей активностью популяции нервных клеток. Они могут регистрироваться и на отдалении как потенциалы дальнего поля.

Вайнберг и Брикет (1986) отмечают, что, по сути, задача локализации требует ответа на два вопроса: какова природа источника и где он расположен. Отсюда возникают и две проблемы — как изучать природу источников и как их локализовать. В следующих главах мы коснемся общих представлений о природе источников электрической активности мозга, рассмотрим методы их изучения, в первую очередь на анализе потенциальных и магнитных полей, а также текущее состояние проблемы локализации источников ЭЭГ и ВП на основе решения обратной задачи ЭЭГ и перспективы ее решения по данным разных авторов.

Остановимся кратко на рассмотрении основных работ, посвященных решению обратных задач с помощью процессов минимизации вычисленных и измеренных потенциалов в электроэнцефалографии. Первая попытка была предпринята Зябловым (Zablow, 1969), который использовал дипольные представления для определения взаимоотношений между эпилептогенным фокусом и электрической активностью, регистрируемой на скальпе. Первые практически важные результаты опубликованы в упоминавшейся работе Шнейдера (Schneider, 1970, 1972) по локализации эпиочагов у человека, в которой подробно рассматривается многошаговый процесс для вычисления параметров диполя.

Таблица 1.1

Хронология основных работ по проблеме локализации источников на основе решения обратной задачи ЭЭГ (ВП)

Год публик.	Авторы	Название публикации	Комментарий
1949	Brazier	Изучение электрических полей на поверхности головы	Качественный анализ потенциальных полей
1955	Shaw, Roth	Анализ распределения потенциалов: теоретическое рассмотрение его значимости в терминах электрического поля	Модельный анализ и возможное дипольное приближение
1961	Geisler, Gerstein	Поверхностная ЭЭГ в отношении к ее источникам	Качественный анализ и аналогия с дипольными источниками
1970	Schneider, Gerin	О методе локализации мозговых дипольных источников	Первые публикации по методу дипольной локализации и количественным результатам, полученным при локализации источников ЭЭГ
1972	Schneider	Многошаговый процесс для вычисления виртуальных дипольных источников разрядов в ЭЭГ по информации, снимаемой с поверхности головы	
1975	Henderson	Локализация эквивалентных источников ЭЭГ с помощью применения теории электрического поля	Модельные исследования. Первые приложения к анализу ВП
1978	Kavanagh et al.	Оценка методов трехмерной локализации электрических источников мозга человека	Анализ методов решения обратной задачи ЭЭГ (ВП)
1979	Sidman et al.	Метод локализации потенциалов мозга человека на сенсорные стимулы	Приложение МДЛ к ВП
1981 а и б	Гнездицкий с соавт.	Возможности трехмерной локализации источников ЭЭГ на основе эквивалентной дипольной модели Пространственная локализация источников медленной патологической активности ЭЭГ методом эквивалентного диполя	Сравнение точности на модели и при локализации известных из КТ источников, применение к анализу патологических форм активности (оценка достоверности получаемых результатов методом МДЛ). Первая визуализация перифокальной зоны очага по МДЛ
1982	Wood	Применение метода дипольной локализации к идентификации ВП человека	Объяснение парадоксальной латерализации ВП методом МДЛ
1987	Fender	Локализация источников электрической активности головного мозга	Первое обобщение работ по локализации источников ЭЭГ и ВП
1987	He, Musha	Использование метода граничных элементов и его точность в оценке трассирования дипольных источников мозга	Повышение точности за счет реальных моделей головы
1989	Коптелов, Гнездицкий	Анализ скальповых потенциальных полей и трехмерная локализация источников эпилептической активности мозга человека	Первое описание программы для картирования и локализации BRAINLOC

Год публик.	Авторы	Название публикации	Комментарий
1990	Scherg	Основы пространственно-временного анализа дипольных источников мозга	Первое описание системы BESA - brain electrical source analysis
1994	Pascual-Marqui et. al	Loreta - Low resolution electromagnetic tomography. Электромагнитная томография с низким разрешением: новый метод для локализации электрической активности в мозге	Описание метода Loreta с восстановлением плотности токов в объеме мозга и томографией распределения источников
1997	Скоморохов, Гнездицкий, Герасименко	Трехмерная локализация источников ВП	Первое описание программы для картирования и локализации «Энцефалан-131-01»
1997	Thatcher	Томография ЭЭГ, МЭГ и МРТ	Взаимное наложение различных методов нейровизуализаций, включая и дипольную локализацию источников

В качестве математической модели в этой работе использовалось представление о голове человека как о проводящей однородной сфере. Минимизация вычисленных и измеренных потенциалов проводилась по методу наименьших квадратов, с последовательным приближением по методу покоординатного спуска. Измеренные на поверхности головы потенциалы (при 4-х разных наборах биполярных отведений) сравнивались с вычисленными и с помощью метода оптимизации находились 6 параметров эквивалентного диполя — 3 координаты положения, 3 координаты момента диполя. Отмечается, что скорость конвергенции (сходимости) зависит от многих факторов, но практически представление источника в виде эквивалентного диполя возможно тогда, когда функции ошибки меньше 0,05. Метод локализации использован при ЭЭГ-исследовании 15 детей, страдающих малыми припадками. В 11 из 15 случаев определялся диполь, локализованный близко к центральной области, координаты которого колебались в зависимости от взятого набора отведений в объеме 2 см^3 с устойчивой его ориентацией. Отмечается, что для оценки физиологической значимости полученного диполя необходимо сопоставление с другими данными (клиническими, рентгенологическими), в противном случае он является лишь «электрическим эквивалентом» регистрируемых явлений (Schneider, 1972).

В работе Смита с соавт. (1973) сделана проверка возможного генеза фазовой инверсии ВП различной модальности для разных отведений (монополярного и назофарингиального) за счет дипольного источника с проведением в объеме от глубинно расположенных участков мозга. Использовалась математическая модель в виде гомогенной сферической проводящей среды. Дипольный источник локализовывался аналитически при использовании значений потенциалов ВП в шести отведениях. Потенциал в точке измерения вычислялся по формуле Вильсона-Вайли. Нахождение координат диполя проводилось с помощью минимизации нормализованной ошибки измеренных и вычисленных значений потенциала для каждого из сечений ВП. Гипотетический дипольный источник находился с интервалом 20 мс. Результаты этого анализа подтвердили возможное наличие дипольного источника, причем для ранних компонентов (40-100 мс) показали, что диполь лежит близко к поверхности. Для сечений позже 100 мс, то есть там, где наблюдалась фазовая инверсия, показана устойчивая

глубинная локализация диполя по средней линии с различной глубиной расположения в зависимости от сечения. Причем сходный результат получен как для зрительных, так и для слуховых и соматосенсорных ВП, записываемых в обычном диапазоне ЭЭГчастот (0,5-75 Гц). Таким образом, наличие фазовой инверсии при назофарингиальном и монополярном отведении авторы объясняют существованием глубинного дипольного источника для поздних компонентов. Его глубинную локализацию авторы подтверждают с помощью метода многошаговой дипольной локализации.

Таблица 1.2

Диссертации, защищенные по проблеме локализации источников на основе решения обратной задачи ЭЭГ (ВП)

Год	Фамилия	Название диссертации	Где защищена диссертация
1970	Schneider M.R.	Модели и методы при определении дипольных источников в электроэнцефалографии	Univerite de Lion, France
1970	Hosek R.	Экспериментальный и теоретический анализ влияния объемного проведения в негомогенной среде на скальповые и корковые потенциалы, генерируемые в мозге	Marquette Univerite, Lyly, France
1972	Kavanagh R.N.	Локализация источников ВП мозга человека	Califor. Inst. of Technology, Pasadena, Ca, USA
1979	Darcey T.M.	Методы локализации источников в мозге человека и их применение к зрительной системе	Califor. Inst. of Technology, Pasadena, Ca, USA
1984	Eriksen K.J.	Моделирование биофизических источников экзогенных и эндогенных компонентов ВП человека	Califor. Inst. of Technology, Pasadena, Ca, USA
1985	Kaukoranta E.	Нейромагнитные исследования корковых зон мозга человека, активированных соматосенсорными и болевыми стимулами	Helsinki University of Technology, Finland
1988	Коптелов Ю.М.	Исследование и численное решение некоторых обратных задач электроэнцефалографии	Институт физико-технических проблем, Москва, Россия
1989	Munck J.C.	Математическая и физическая интерпретация электромагнитных полей мозга	University of Amsterdam, The Netherlands
1990	Гнездицкий В.В.	Анализ потенциальных полей и трехмерная локализация источников электрической активности мозга человека	МГУ, биологический факультет, Институт нейрохирургии им. Бурденко, Москва, Россия
1992	Van der Meij W.	Роландическая эпилепсия. Клиническая значимость пространственно-временного дипольного анализа роландических спайков в ЭЭГ	Utrecht University, Holland
1992	Ossenblok P.	Источники зрительных ВП при паттерной стимуляции у человека	Tubingen Universitat, Germany
1997	Lantz G	Локализация дипольных источников эпилептиформной активности при височной эпилепсии	Lund University, University Hospital, Lund, Sweden

В работе Хендерсона с соавт. (Henderson et al., 1975) проводилась оценка возможности локализации эквивалентных диполей — источников ЭЭГ — с помощью теории электрического поля как на модели (гомогенная модель — чаша с физраствором, в различные участки которой помещался искусственный диполь; анизотропная модель — череп, перфузированный раствором соли), так и в реальном исследовании двух здоровых испытуемых с локализацией эквивалентных источников альфа-ритма, потенциалов от моргания и зрительных ВП. В основе алгоритма лежит серия аппроксимаций. Итерации проводились до тех пор, пока не получалась минимальная величина среднеквадратических отклонений измеренных и вычисленных значений потенциала, сам алгоритм и число итераций не приводятся. Для целей локализации использовались полярные координаты диполя. Одна из основных целей работы — сравнение локализации в случае однородной (гомогенной) и неоднородной (анизотропной) модели. Рассматривалось влияние морфологических и электрических факторов: 1) ослабление поля экстрацеребральными тканями; 2) «смазывание» градиента потенциала благодаря пассивным проводникам, находящимся между мозгом и электродом; 3) отклонение формы черепа от сферы.

В результате модельных исследований установлено, что точность на однородной модели составила 3%, то есть расхождение вычисленных и реальных известных координат источников по каждой координатной оси составляет 10 мм. Череп, заполненный физраствором и перфузированным раствором соли, представляющий неоднородную модель, позволил показать влияние морфологических и электрических неоднородностей на точность вычисления диполя. Оказалось, что средняя ошибка остается примерно той же величины, и, по-видимому, итерационная методика вычисления координат диполя устойчива к влиянию присутствия кости черепа. Авторам работы представляется удивительным, что, несмотря на эффекты ослабления и смазывания, точность вычисления месторасположения диполя достаточно хорошая — в пределах 1 см. Отмечалось несколько большее влияние этих факторов на координаты по оси Z, то есть в радиальном направлении от базиса к вертексу. На модели in vivo показаны различные возможности итерационного метода локализации источника и обсуждаются вопросы интерпретации эквивалентного диполя в электроэнцефалографии.

Специальное исследование, посвященное оценке методов трехмерной локализации электрических источников мозга человека, провели Каванаж с соавт. (Kavanagh et al., 1978). В работе представлен анализ методов определения внутричерепных электрических источников в понятиях эквивалентного диполя, голова моделируется как гомогенными, так и негомогенными (трехслойными) сферами. Новизна работы заключается в том, что в ней сделана попытка локализации больше чем одного источника и проведен анализ ошибок, влияющих на точность локализации за счет неточности измерения потенциалов и неточности постановки электродов. Координаты электродов и диполя определялись в полярной системе координат. Локализация источников проводилась для различных сечений зрительных ВП у двух испытуемых. Для оценки множественных диполей использовалась следующая процедура. По данным расположения диполей в модели генерировалось распределение потенциального поля, по виду которого можно было определить, сколько источников его генерирует. На основе анализа эквипотенциальных карт локализация одного или двух эквивалентных источников с 95% доверительными границами вычислялась по программе. Отмечается, что при гомогенной модели получается локализация, близкая к негомогенной (трехслойная модель), но при этом

требуется в 50 раз меньше машинного вычисления, чем при негомогенной модели. Показан также удивительный результат: при гомогенной модели получаются более узкие доверительные границы при локализации, что авторы предварительно объяснили возможными аппроксимирующими свойствами гомогенной модели. В работе выведена зависимость чувствительности решения к ошибкам измерения ВП. Получено, что добавление шума к действительным величинам на 10-20% (0,1-0,2 от реальных величин) приводит к ошибке измерения параметров диполя в пределах 5-10%, причем одинаковой как для гомогенной, так и для негомогенной модели. Представлена важная зависимость чувствительности решения к ошибкам в постановке электродов. По приближенной оценке, разброс в постановке электродов на 1 см, представляющий, по мнению авторов, обычный допуск при постановке электродов в исследованиях ЭЭГ и ВП, может давать ошибку 10-15% в оценке локализации параметров источника, причем эта ошибка также приблизительно одинакова для вычислений с использованием гомогенной и негомогенной модели. В работе отмечается трудность трактовки полученной локализации источников и необходимость привлечения другой информации о генерации компонентов ВП, в частности, исследование ВП зрительной системы с различной патологией на разном уровне, при которой нарушаются те или иные источники.

Большинство работ, посвященных решению обратной задачи, связано с анализом ВП. Так, в работах Сидмана с соавт. (Sidman et al., 1978, 1984) использовался метод дипольной локализации для определения локализации источников соматосенсорных ВП. Причем особый акцент делался на ранние компоненты ответов, для которых место локализации источников приблизительно уже было известно из других исследований: анализа подробной топографии скальповых ВП или изменения их при патологии. Полученные автором данные говорят о правомерности и достаточной информативности применения метода дипольной локализации к анализу ВП. Однако в этой и последующих цитируемых работах алгоритм не приводится, а даются в основном конечные результаты.

В обзорной статье Лемана с соавт. (Lehmann et al., 1982), посвященной компьютерной локализации источников ВП в отношении оценки нарушения полей зрения, имеется небольшой раздел об использовании метода дипольной локализации, в котором рассматриваются некоторые общие подходы, и приводится единичный иллюстрирующий пример локализации источника зрительных ВП для сферической модели. Вызванные потенциалы, как отмечалось многими авторами, являются более подходящими для использования дипольной модели в силу первоначально малого, почти точечного участка возбуждения (Fender, 1987). В большей мере это относится к стволовым ВП. В силу этого рядом авторов предлагались различные дипольные модели для локализации источников как обычных, так и стволовых ВП. Но они не брали в основу вычисления решение обратной задачи, а в основном использовали либо векторный анализ дипольных источников (Szalemberger, 1982), либо сравнение вычислительных функций распределения от предполагаемого расположения диполя с реальным распределением потенциалов (Scherg et al., 1985). Кроме того, объяснение многих других противоречий, анатомических несоответствий, накопившихся в ЭЭГ и ВП, стало возможным при анализе потенциальных и магнитных полей, а также трехмерной локализации источников при решении ОЗЭЭГ (Wood, 1982 и другие).

Компьютерное решение ОЗЭЭГ использовалось при анализе альфа-ритма (Гнездицкий с соавт., 1981; Williamson, Kaufman, 1987; Толстова с соавт., 1996 и другие), эпиразрядов (Schneider, 1972; Коптелов, Гнездицкий, 1989; Ebersole, 1994 и другие), вызванных потенциалов (Kavanagh et al., 1978; Fender, 1987 и другие), но наибольшее число исследований с применением ОЗЭЭГ, особенно на начальном этапе исследований в этой области, представлено для ВП. Этот метод исследования пока не нашел широкого применения в клинике, хотя его использование именно в этой области важно для повышения диагностической ценности ЭЭГ. Частично это можно объяснить тем, что метод в большей части разрабатывали физики и он на определенном этапе не нашел соответствующего отклика у нейрофизиологов, поскольку многие исходные модельные представления казались не совсем реалистичными. Следует сказать, что различные подходы к решению ОЗЭЭГ дают, по мнению многих авторов, ключ к анализу функционального картирования мозга (Fender, 1987; Gevins et al., 1995; Musha et al., 1997; Lehmann, 1987 и другие).

Основными учреждениями, где эта проблема разрабатывалась в прошлом и в настоящее время, являются: Калифорнийский технологический институт, США (Fender, Kavanagh, Ary); Институт физики твердого тела в Риме (Romani); Институт психиатрии им. Макса Планка (отдел нейрофизиологии), Германия (Scherg); Йельский университет, медицинский центр при госпитале ветеранов и нейрофизиологическая лаборатория, США (Roth); лаборатория «Локализации мозговых функций» проф. Муши в Токио; лаборатория «Системного анализа ЭЭГ» проф. Гевинса, Сан-Франциско, США; ряд других специалистов (в Швейцарии проф. Леман и Паскуале) и групп из различных институтов и клиник (см. обзор Fender, 1987). Следует сказать, что в последние 5 лет число лабораторий, занимающихся этой проблемой, значительно увеличилось в связи с доступностью коммерческих программ по локализации источников ЭЭГ.

Из приведенного обзора литературы по обратным задачам электроэнцефалографии следует, что в последнее время начинают «прощупываться» подходы к возможной практической реализации тех теоретических соображений, которые существовали ранее о локализации источников ЭЭГ и ВП по поверхностным записям со скальпа, и уже появились и совершенствуются устройства, связанные с локализацией источников электрических и магнитных полей мозга. Как видно из обзора, в большинстве работ обсуждаются различные подходы к решению обратной задачи ЭЭГ с использованием при этом дипольной модели кортикальных источников, выбранных из соображений простоты и возможности получить для этой модели хотя бы предварительные, но численные результаты в отношении возможной локализации источников как ЭЭГ, так и ВП. В большинстве работ отмечается необходимость некоторой дополнительной «верификации» для оценки значимости полученных результатов.

Таким образом, основная проблема при решении ОЗЭЭГ состоит в том, чтобы достичь практической однозначности и точности, удовлетворяющей возможности идентификации структур и различных зон мозга. Особенно важным представляется развитие этого метода анализа ЭЭГ для его клинического применения, поскольку основная цель решения обратной задачи ЭЭГ совпадает с основной диагностической задачей клинической ЭЭГ.

Глава 2
Природа электрической активности мозга и методы ее изучения

Для анализа электрической активности мозга методами картирования и локализации ее источников путем решения ОЗЭЭГ очень важно учитывать современные представления о природе происходящих в головном мозге электрических процессов, как нормальных, так и патологических, и о методах изучения генераторов и источников этой активности. Рассмотрим сначала основные элементы ЦНС, участвующие в генезе электрических процессов головного мозга.

2.1. Основные элементы ЦНС, участвующие в генерации электрической активности мозга

Основными элементами ЦНС являются нейроны. Типичный нейрон состоит из трех частей: дендритное дерево, тело клетки (сома) и аксон. Сильно разветвленное тело дендритного дерева имеет большую поверхность, чем остальные его части, и является его рецептивной воспринимающей областью. Многочисленные синапсы на теле дендритного дерева осуществляют прямой контакт между нейронами. Все части нейрона покрыты оболочкой — мембраной. В состоянии покоя внутренняя часть нейрона — протоплазма — имеет негативный знак по отношению к внеклеточному пространству и составляет приблизительно 70 мВ. Этот потенциал называют потенциалом покоя (ПП). Он обусловлен разностью концентраций ионов Na^+, преобладающих в экстраклеточной среде, и ионов K^+ и Cl^-, преобладающих в протоплазме нейрона. Если мембрана нейрона деполяризуется от -70 мВ до -40 мВ, при достижении некоторого порога нейрон отвечает коротким по длительности импульсом, при котором мембранный потенциал сдвигается до +20 мВ, а затем обратно до -70 мВ. Этот ответ нейрона называют потенциалом действия (ПД). Длительность этого процесса составляет около 1 мс (рис. 2.1). Одно из важных свойств ПД состоит в том, что он является основным механизмом, с помощью которого аксоны нейронов несут информацию на значительные расстояния.

Распространение импульса по нервным волокнам происходит следующим образом. Потенциал действия, возникающий в одном месте нервного волокна, деполяризует соседние участки и бездекрементно, за счет энергии клетки, распространяется по нервному волокну. Согласно теории распространения нервных импульсов, эта распространяющаяся деполяризация локальных токов является основным фактором, ответственным за распространение нервных импульсов (Brazier, 1979). У человека длина аксона может достигать одного метра. Такая длина аксона позволяет передавать информацию на значительные расстояния. На дистальном конце аксон делится на многочисленные ветви, которые оканчиваются синапсами. Мембранный потенциал, генерируемый на дендритах, распространяется пассивно в сому клетки, где происходит суммация разрядов от других нейронов и контролируются нейронные разряды, инициирующиеся в аксоне.

В функциональном отношении нейроны делятся на три основных класса.

Чувствительные (сенсорные) или **рецепторные нейроны** несут информацию от периферии к центру в виде последовательности разрядов ПД, в которых кодируются

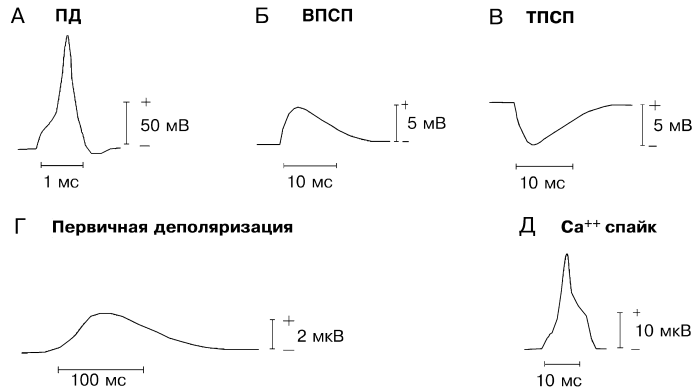

Рис. 2.1. Виды потенциалов, регистрируемых в ЦНС, их временные и амплитудные соотношения.

физические и другие параметры стимула. Тело клетки этих нейронов лежит в ганглиях, находящихся вне головного и спинного мозга. Проксимальная (центральная) часть этих клеток входит в ЦНС посредством черепных нервов или оканчивается синапсами на промежуточных нейронах (интернейронах). Дистальная часть сенсорных нейронов может быть миелинизированной или немиелинизированной.

Интернейроны действуют на другие нейроны посредством постсинаптических возбуждающих или тормозных потенциалов. Это самая многочисленная группа нейронов из 20 миллиардов нейронов ЦНС. Интернейроны ЦНС организуют ряд иерархических уровней, в которых каждый последующий организован более сложно, чем предыдущий. Простейший уровень составляет спинальный рефлекс. Нейроны ствола мозга образуют второй уровень взаимодействия. Они получают информацию от релейных ядер и передают ее на спинальный уровень или выше. Нейрональные корковые структуры образуют следующий уровень взаимодействия. При получении сенсорной информации они могут модулировать активность мозгового ствола и спинальных интернейронов, как в случае пирамидных нейронов, которые могут модулировать активность мотонейронов. Кроме того, имеются контуры обратной связи от коры к подкорковым ядрам, образующие контуры отрицательной (стабилизирующей) или положительной обратной связи.

Двигательные (моторные) или **эффекторные нейроны** — это все нейроны, которые посылают эфферентные аксоны для активации мышц.

Глия. Более половины объема ЦНС состоит из глиальных клеток, которые поддерживают функцию нейронов, но непосредственно не участвуют в функционировании нейронов. Свойства глии представляют интерес, поскольку она может влиять на запись электрической активности мозга (Brazier, 1979). Глиальные клетки электрически не возбудимы и не могут генерировать ПД. Однако, подобно другим клеткам нервной системы, они имеют ПП. При возбуждении от соседних клеток они могут деполяризоваться. Астроциты имеют также взаимные связи посредством электрических синаптических соединений. Из-за этих связей деполяризация глиальных клеток в одной области может распространяться на значительные расстояния и обусловливать распространение токов, которые могут влиять на регистрацию ЭЭГ и ВП.

Скорость проведения ПД вдоль волокна зависит от расстояния, на которое может одномоментно распространяться деполяризация от активной зоны. Это расстояние может быть увеличено или за счет диаметра аксона (при этом уменьшается продольное сопротивление аксоплазмы), или за счет поперечного сопротивления

внешней поверхности аксона. Увеличение диаметра для достижения высокой скорости проведения требует значительного увеличения аксона. В миелинизированных волокнах, где поперечное сопротивление увеличивается за счет наличия дополнительной миелинизированной муфты с высоким сопротивлением, скорость проведения может превышать 100 м/с при диаметре аксона 20 микрон. В миелинизированном волокне сегменты аксона длиной 12 мм покрыты слоем липидного вещества из шванновских клеток, имеющих очень высокое сопротивление. Между этими сегментами есть короткие участки, не покрытые миелином, которые называются перехватами Ранвье. Согласно сальтаторной (скачкообразной) теории проведения ПД, миелин сильно увеличивает поперечное сопротивление в районе муфты, в то время как в области перехвата сопротивление нормальное. В результате этого, когда аксон становится активным, выход локальных токов затруднен в области муфты и может происходить только в области перехвата, а промежутки между ними функционируют как пассивные сердечники. Результирующая деполяризация запускает ПД в ближайших перехватах. Таким образом, в отличие от немиелинизированных волокон, в которых возбуждение распространяется посредством локальных токов очень маленькими шажками, импульс в миелиновых волокнах перепрыгивает скачком от одного перехвата Ранвье к другому, что приводит к значительно большей скорости проведения. Например, для немиелинизированных волокон средняя скорость проведения составляет 0,5-2 м/с при диаметре волокна 2 микрона, а для миелинизированных — 10-20 м/с для такого же диаметра.

Синаптическая передача. Центральное переключение и обработка проводимых импульсов осуществляется на синапсах, а также на дендритах и телах нейронов.

Наиболее важные из известных нам процессов, происходящих на нейронах ЦНС млекопитающих, следующие (рис. 2.1):

А) ПД протекает на электрически возбудимых мембранах нервных клеток. Определяющим является вход натрия в фазе деполяризации и выход кальция в фазе реполяризации (Hodgkin, Huxley, 1952). Разные области мембран нервных клеток имеют разные пороги. На аксоне порог ниже, чем на теле и на дендритах.

Б) На возбуждаемых синаптических контактах вызывается возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП) при участии химического переносчика, который открывает натриевые и калиевые каналы.

В) На тормозящих синапсах при участии химического трансмиттера возникает заметное уменьшение мембранного сопротивления и, возможно, тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). Причиной торможения является либо изменение проводимости ионов хлора на мембране, либо увеличение проводимости калия (Coombs, Eccles, Fatt, 1955). Уменьшение амплитуды постсинаптического потенциала из-за увеличения проводимости хлора или гиперполяризация мембраны при увеличении проводимости калия усложняют достижение порога возбуждения и действуют тормозяще.

Г) Второй вид торможения в ЦНС возникает на пресинаптической мембране. Первичная афферентная деполяризация (ПАД) возникает в аксо-аксонном синапсе и является выражением увеличения проводимости мембраны на окончании аксона, который, в свою очередь, есть часть возбуждающего синапса. Увеличение проводимости на пресинаптической мембране приводит к уменьшению эффективности возбуждающего синапса с уменьшенным ВПСП.

Д) Следующий активный механизм возбуждения в ЦНС — это деполяризационные изменения потенциала мембраны, которые отличаются от ПД меньшей амплитудой и большей (на порядок) длительностью. Причиной таких потенциалов является вход кальция. Эти «кальциевые спайки» встречаются на телах и дендритах разных клеток ЦНС (Llinas, 1989). В таламокортикальной сети их связывают с генерацией центральных ритмов.

Химическая синаптическая передача происходит в три этапа. Сначала при поступлении ПД к нервному окончанию аксона происходит освобождение нейротрансмиттера (НТ) в синаптическую щель, затем изменение проницаемости постсинаптической мембраны под действием НТ, что вызывает ее возбуждение или торможение, после чего происходит удаление НТ из синаптической щели. Синаптическая задержка составляет от 0,3 до 0,5 мс, которые требуются, чтобы НТ выделился из пузырьков (везикул) и диффундировал.

В зависимости от типа НТ может возникать возбуждающий или тормозной эффект на постсинаптическую мембрану. В возбуждающих синапсах НТ увеличивает проницаемость постсинаптической мембраны к ионам Na^+. Увеличенный поток натрия приводит к деполяризации мембраны и появлению ВПСП на мембране. В тормозных синапсах увеличение проницаемости постсинаптической мембраны происходит для K^+ и Cl^-. Сдвиг в сторону гиперполяризации мембраны приводит к появлению ТПСП, который как бы отодвигает мембранный потенциал в сторону от порога инициации ПД.

Одиночное возбуждающее синаптическое воздействие в большинстве случаев не вызывает возбуждения всего нейрона и распространения возбуждения по аксону, а сопровождается только местными изменениями мембраны. Возбуждающее воздействие — это такое изменение состояния нейрона, при котором облегчается возможность передачи возбуждения через этот нейрон к другим нейронам или к исполнительным органам. Торможение затрудняет такую передачу и как бы «запирает» нейрон для передачи возбуждения. Суммация возбуждения и торможения на нейроне как временная, так и пространственная является одним из основных принципов функционирования ЦНС.

Нервным центром (НЦ) называют группу нейронов, объединенных пространственно и организованных в определенную функционально-морфологическую структуру. В этом смысле НЦ могут считаться: ядра переключения афферентных и эфферентных путей, подкорковые и стволовые ядра и ганглии ретикулярной формации ствола мозга, функционально и цитоархитектонически специализированные области коры мозга. Поскольку в коре и ядрах нейроны ориентированы параллельно друг другу и радиально по отношению к поверхности, то к такой системе, так же как и к отдельному нейрону, может быть применена модель диполя — точечного источника тока, размеры которого много меньше, чем расстояние до точек измерения (Brazier, 1978; Гутман, 1980). При возбуждении НЦ возникает суммарный потенциал дипольного типа с неравновесным распределением заряда, который может распространяться на большие расстояния за счет потенциалов отдаленного поля (рис. 2.2) (Егоров, Кузнецова, 1976; Hosek et al., 1978; Гутман, 1980; Жадин, 1984).

ЭЭГ является отражением спонтанной ритмической активности мозга. ВП в основном являются ответами мозга на экзогенные и эндогенные фиксированные события (стимулы) и записываются с электродов, располагаемых на поверхности головы испытуемого (больного), наряду со спонтанной ритмикой ЭЭГ, которая для ВП является шумом, значительно превосходящим его по амплитуде. Из-за низкой амплитуды ВП по отношению к спонтанной активности ЭЭГ для их выделения используются многократная стимуляция, последовательное усреднение и фильтрация.

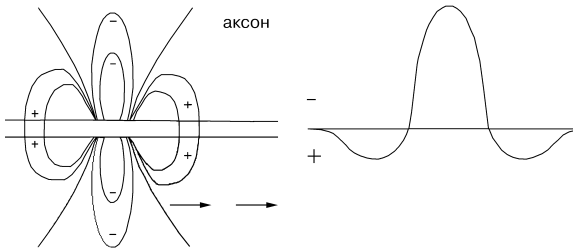

Рис. 2.2. Представление возбужденного нервного волокна и нервного центра как электрического диполя с линиями поля в объемном проводнике; конструкция трехфазной характеристики потенциала в зависимости от относительного расположения источника по отношению к отводящему электроду.

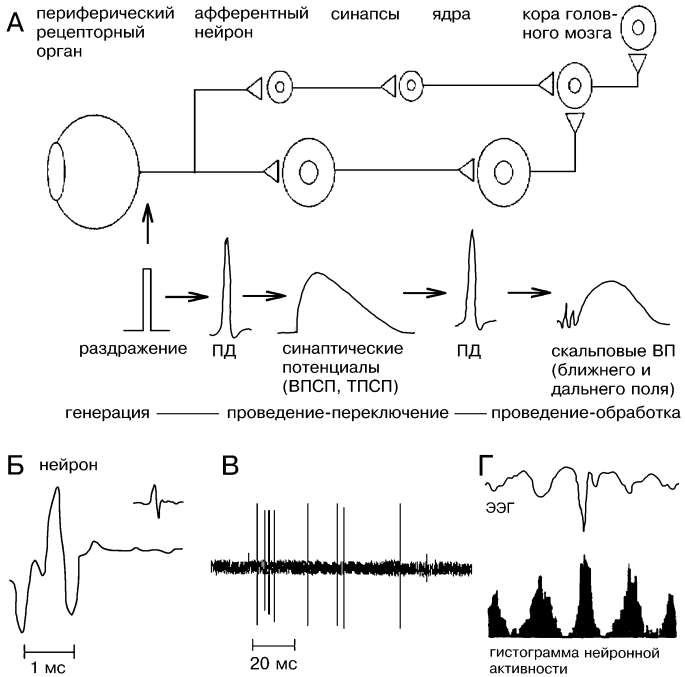

Рис. 2.3. Основные элементы ЦНС, дающие вклад в генерацию ЭЭГ и ВП.
А. Схематическое изображение процессов от генерации до отведения скальпового вызванного потенциала.
Б. Ответ одного нейрона в Tractus opticus после электрического раздражения Chiasma opticum. Для сравнения: в верхнем правом углу изображен спонтанный ответ.
В. Ответ этого же нейрона на вспышку света (последовательность разрядов ПД).
Г. Связь гистограммы нейронной активности с потенциалами ЭЭГ.

ВП генерируются теми же нейрональными структурами, что и спонтанная ритмика. Особый вклад в генерацию как ЭЭГ, так и ВП вносят градуальные потенциалы ВПСП и ТПСП (возбуждающие и тормозные постсинаптические потенциалы) дендритных волокон коры или различных ядер мозга. Суммация синаптических градуальных потенциалов дает основной вклад активности при регистрации на скальпе. Меньший вклад в регистрацию вносят собственно потенциалы действия. Из широко известных ответов только I пик стволового акустического ВП является чистым потенциалом действия от VIII нерва, генерируемым его дистальной частью.

Общий вклад образований мозга, участвующих в генерации ЭЭГ и ВП, схематично представлен на рис. 2.3. На примере зрительного анализатора схематично представлены основные элементы ЦНС и типы потенциалов, генерируемых на разном уровне, которые могут вносить вклад в ответ, регистрируемый на поверхности скальпа. ПД — потенциал действия — участвует в проведении афферентации. ВПСП и ТПСП — возбуждающий и тормозной постсинаптические дендритные потенциалы, генерируемые в релейных и ассоциативных ядрах мозга и коре.

Объемное проведение. Следует сказать, что электроды непосредственно не контактируют с нейронами и нейрональными центрами. Активность от нейрональных образований проходит через определенные среды: ликвор, оболочки, черепную кость, скальп, и только после этого она попадает на регистрирующие отводящие электроды.

Различают потенциалы ближнего поля («near field») и дальнего поля («far field»). В том случае, когда сигнал ЭЭГ или ВП отражает информацию от генераторов, находящихся в коре, а электроды располагаются на скальпе в непосредственной близости от этих генераторов, сигнал характеризует ближнее поле, например, в случае волны P100 зрительного ВП, когда генератором является зрительная кора, а электроды располагаются над затылочной областью. В других случаях сигнал ВП может быть от дальнего поля, когда электрод располагается на значительном расстоянии от генераторов сигналов, и сигнал проводится к месту регистрации за счет объемного проведения (аналогично регистрации сигнала ЭКГ электродами, находящимися на значительном расстоянии от сердца). Примером такого механизма генерации ВП являются слуховые ядра ствола мозга, располагающиеся на расстоянии 6-10 см от скальповых электродов, которые регистрируют их активность. Таким образом, скальповые сигналы ЭЭГ и ВП представляют сумму потенциалов ближнего и дальнего поля различного типа, в зависимости от отведения и способа регистрации.

2.2. Влияние неоднородностей и других факторов на регистрацию потенциалов на поверхности головы

В настоящее время признано, что электрическая активность мозга, регистрируемая на скальпе в виде ЭЭГ и ВП, обусловлена в основном синхронным возникновением большого числа микрогенераторов под воздействием синаптических процессов на мембране нейронов и пассивным затеканием внеклеточных токов в области регистрации. Эта активность является небольшим, но существенным отражением электрических процессов собственно в мозге и связана со строением головы человека (Гутман, 1980; Nunes, 1981; Жадин, 1984).

Мозг окружен четырьмя основными слоями ткани, существенно отличающимися по электропроводности и влияющими на измерение потенциалов: спинномозговая жидкость (СМЖ), твердая мозговая оболочка, кость черепа и кожа скальпа (рис. 2.4). Значения электропроводности (G) чередуются: мозговая ткань — G=0,33 (Ом·м)$^{-1}$, СМЖ с лучшей электропроводностью — G=1 (Ом·м)$^{-1}$, над ней слабо проводящая кость — G=0,04 (Ом·м)$^{-1}$. Скальп обладает сравнительно хорошей проводимостью, почти такой же, как у мозговой ткани — G=0,28–0,33 (Ом·м)$^{-1}$ (Fender, 1987).

Толщина слоев твердой мозговой оболочки, кости и скальпа, по данным ряда авторов, колеблется, но средние размеры соответственно составляют: 2, 8, 4 мм при радиусе кривизны головы 8-9 см (Блинков, 1955; Егоров, Кузнецова, 1976 и другие). Такая электропроводящая структура существенно уменьшает плотность токов, текущих в скальпе. Кроме того, она сглаживает пространственные вариации

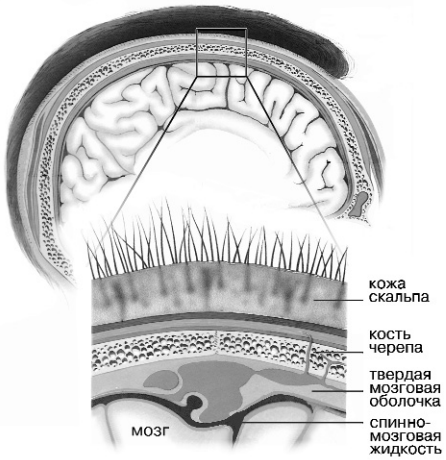

Рис. 2.4. Основные внутричерепные составляющие и их соотношения, влияющие на регистрацию ЭЭГ (ВП) и учитываемые при решении обратной задачи ЭЭГ, при вычислении потенциалов на поверхности скальпа.

плотности токов, то есть локальные неоднородности токов, вызванных активностью в ЦНС, находят небольшое отражение на поверхности скальпа, где картина потенциалов содержит сравнительно мало высокочастотных деталей (Гутман, 1980).

Существенным фактом является также то, что картина поверхностных потенциалов (рис. 2.5) оказывается более «размазанной», чем определяющие эту картину распределения внутримозговых потенциалов (Baumgartner, 1993).

Активность, отводимая поверхностными электродами, по экспериментальным (Cooper et al., 1965; Epshtein, Brickley, 1985) и теоретическим (Гутман, 1980; Nunez, 1981) данным занимает примерно 6 см^2 (то есть радиус активной зоны электрода 1,4 см). Скальп оказывает как бы усредняющее действие на потенциальные поля (Luchi et al., 1962).

Отмечалось также влияние трепанационных отверстий в черепе и дефектов черепа на распределение разных сигналов ЭЭГ на поверхности головы, имеющих большее значение для интерпретации в клинической ЭЭГ (Guiloff, Cobb, 1977; Murray, 1981). На следующем рисунке показаны изменения характера ЭЭГ у больного до и после пластики большого дефекта в левой височно-центральной области. До пластики в ЭЭГ отмечалась отчетливая асимметрия с большей амплитудой и более высокочастотным характером активности в зоне дефекта. После пластики дефекта кости картина ЭЭГ становится симметричной, уменьшаются ранее выявляемые высокочастотные составляющие сигнала (рис. 2.6). Следует также иметь в виду, что свойства объемного проводника, каким является мозг, обусловливают некоторые закономерности в распространении потенциалов и в возможности их регистрации. Так, при значительном межэлектродном расстоянии создаются условия для регистрации активности больших по размеру и глубоко расположенных структур мозга. При малом межэлектродном расстоянии регистрируются преимущественно активности небольших по размеру и более поверхностно расположенных генераторов биопотенциалов (Кожевников, Мещерский, 1963, стр. 44).

Исходя из этих свойств объемного проводника, ЭЭГ можно оценить как:

— **поверхностную (корковую),** если электрическая активность лучше улавливается при небольшом межэлектродном расстоянии (биполярные отведения) и регистрируется лишь с ограниченной области мозга;

— **глубинную,** если данный вид активности выражен лучше при больших межэлектродных расстояниях (референциальные отведения) и регистрируется с обширной территории мозга;

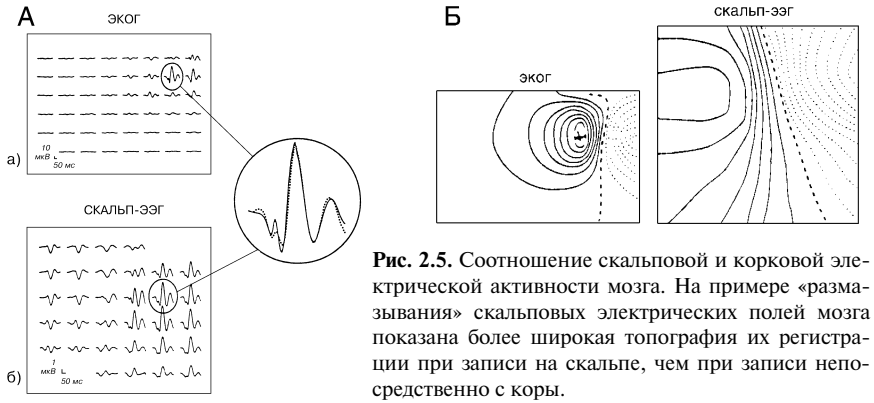

Рис. 2.5. Соотношение скальповой и корковой электрической активности мозга. На примере «размазывания» скальповых электрических полей мозга показана более широкая топография их регистрации при записи на скальпе, чем при записи непосредственно с коры.

А. Распределение корковых (а) и скальповых (б) соматосенсорных ВП и наложение ответов в точке с максимумом их регистрации (справа в круге: сплошная линия — корковые, пунктир — скальповые ССВП). Видно размазывание ответов, регистрируемых на поверхности скальпа, по сравнению с ответами, снятыми на поверхности коры, и уменьшение высокочастотных компонентов ответа за счет их сглаживания на скальповой записи.

Б. То же относительно потенциальных карт. Более компактное распределение потенциальных изолиний и меньшее расстояние между экстремумами при корковой регистрации, чем при скальповой.

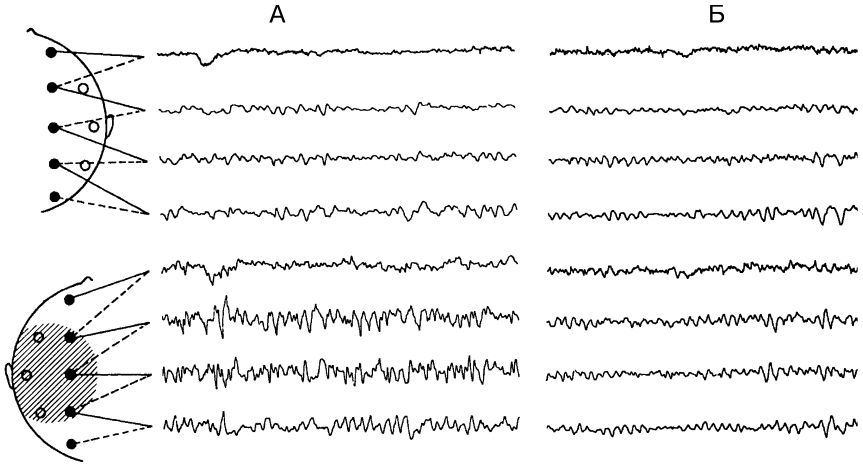

Рис. 2.6. Влияние кости черепа на регистрацию ЭЭГ.

А. Запись ЭЭГ у больного с дефектом черепа (левое полушарие); более высокочастотный характер и более высокая амплитуда на стороне дефекта.

Б. Та же запись после пластики дефекта костью. Отсутствие явной асимметрии и уменьшение выраженности высокочастотной составляющей активности.

— **медиальную,** если активность является генерализованной, синхронной и улавливается лучше электродами, расположенными симметрично в сагиттальном плане.

Эти факторы нужно учитывать при анализе сигналов ЭЭГ в разных отведениях, что в конечном счете помогает в интерпретации заинтересовавшей нас активности.

2.3. Анализ распределения потенциалов при исследовании с глубинными электродами

Особое значение для анализа и интерпретации источников электрической активности мозга имеет исследование электрической активности при одновременной записи с глубинных и поверхностных электродов как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях.

2.3.1. Исследования на человеке

Сравнение и анализ электроэнцефалограмм, снимаемых одновременно с поверхности головы, непосредственно с коры полушарий и глубины мозга, с помощью вживленных электродов, показали различное ослабление частотных спектров и одиночных сигналов ЭЭГ (Bostem, 1978; Cooper et al., 1978; Arezzo et al., 1981; Albe Fesard et al., 1986; Barth et al., 1986). Ослабление объясняется сопротивлением кости черепа, эффектом экранировки в проводящем слое (скинэффект) и ослаблением за счет объемного проведения от точки генерации до места регистрации (Heath, Galbraith, 1966; Gotman, 1981). Коэффициент ослабления сильно различается в работах разных авторов от 2 до 80 и даже до 5000 раз (Gloor, 1972; Cooper et al., 1978).

При сравнении скальповой, корковой и подкорковой активности, проведенном в одной из ранних работ (Cooper et al., 1978), сделан вывод, что имеется лишь небольшое распространение поля из глубины на поверхность (рассматривались в основном альфа-ритм и пароксизмы острых волн). Концепция церебральных моделей с глубинными диполями внутри мозга не вполне удовлетворительна. Показано также, что только широко синхронизированные компоненты корковой активности регистрируются на скальпе. В то же время отмечено, что для узко локализованной активности ослабление от глубинных структур до скальпа может достигать 5000:1, в то время как для когерентной активности в широкой области ослабление составляет только 2:1. Некоторые данные получены на человеке путем сопоставления как поверхностных, так и глубинных записей электрической активности мозга при лечении различных неврологических заболеваний.

Исследовались записи с имплантированных глубинных электродов у больных эпилепсией (Smith et al., 1973). Раздражающие электроды имитировали токовые диполи, находящиеся в мозге этих больных. Через них пропускали ток 10-15 мА, который был слишком мал, чтобы вызвать какую-либо активность в окружающих нейронах, но выделялся путем усреднения из скальповой ЭЭГ. Результаты сопоставления модели и реальных измерений подтверждают наличие объемного проведения. В этой работе также высказывается точка зрения, что неоднородности не являются решающим фактором в растекании и ослаблении активности.

В другой работе (Sepulveda et al., 1983) анализировалось распределение токов внутри головы при использовании имплантированных электродов методом конечных элементов. Полученные данные также согласуются с моделью объемного проведения.

2.3.2. Экспериментальные исследования на животных. Потенциалы ближнего и дальнего поля

Наиболее детальные экспериментальные исследования полей мозга на животных представлены в работе Хосека (Hosek et al., 1978). В ней проводились измерения

скальповых и кортикальных потенциалов, вызываемых имплантируемыми дипольными источниками на уровне коры, таламо-кортикальной радиации и таламуса при имплантации электродов в мозг взрослых обезьян. Предложена сферическая модель головы из четырех областей: мозг — цереброспинальная жидкость — череп — покровы головы. Скальповые потенциалы, вызываемые теоретически радиальным диполем, вычислялись и сравнивались с экспериментальными результатами. Локализация дипольных источников была выбрана в соответствующих точках проекции соматосенсорного пути, что позволило сравнить полученные данные с данными регистрации скальповых и глубинных ВП при исследовании их во время стереотаксических операций. Результаты, полученные на модели, хорошо сопоставимы с результатами, полученными экспериментально, и показывают, что глубинные мозговые биоэлектрические источники могут вносить вклад в скальповую регистрируемую активность, в особенности когда используется методика усреднения.

Существуют две точки зрения о регистрируемых с поверхности головы потенциалов ЭЭГ и ВП. Первая — что они генерируются непосредственно корой, подлежащей под электродом. Другая точка зрения, основанная на экспериментальных и клинических данных исследования ЭЭГ и ВП (Smith et al., 1973; Hosek et al., 1978), доказывает, что подкорковые и глубинные источники могут распространяться в проводящей среде мозга и регистрироваться на поверхности головы. Пример — коротколатентные потенциалы Jewett (1971) с амплитудой 1/3–1/4 мкВ, возникающие в слуховых стволовых ядрах. Другой пример продемонстрирован (Larson, Sances, 1968) при отведении ЭЭГ и ВП из таламуса и коры ипси- и контралатерального полушария. Большая близость и практически мгновенная сочетанность в изменении формы ЭЭГ и ВП приводят к мысли, что усредненный ипсилатеральный ответ больше связан с проведением потенциала в объеме, чем по волокнам.

Представляется важным понимание того, как и в каких случаях такие «дистантные» источники могут распространяться на скальп. Теоретические исследования показывают возможность распространения дистантных источников на скальп. В работе Hosek et al. (1978) также экспериментально исследовалась возможность распространения таких дистантных источников, моделируемых экспериментально искусственными раздражающими электродами, вживляемыми в мозг обезьяны на уровне таламуса, таламокортикальном уровне и на уровне коры. В данной модели объемные проводящие свойства среды остаются интактными, в то время как диполь имеет известное направление, координаты и форму. Показано хорошее совпадение измеренных и вычисленных распределений потенциалов на модели объемного распространения. Скальповые потенциалы являются результатом объемного проведения и, что важно, являются функцией расположения и ориентации источника. Разность потенциалов больше на тех электродах, которые не только ближе находятся к источнику, но и совпадают с осью ориентации источника. Кроме того, автор обращает внимание на недостатки биполярного отведения: по нему трудно оценить характер распределения, так как, по сути, оценивается производная потенциального поля и при этом происходит маскирование удаленных потенциалов близлежащими. В связи с этим один из недостатков ряда работ по локализации эпиразрядов заключается в том, что исследователи использовали биполярные отведения при локализации как конвекситальных, так и глубинных очагов (Schneider, 1972). Биполярные пары оказываются чувствительными к расположению и ориентации источника: пары с равным расстоянием между электродами могут давать разные результаты, в зависимости от того, попадают ли оба электрода на изопотенциальные линии от источника,

находящегося на поверхности или на глубине. Особенно это отражается на контралатеральных и ипсилатеральных парах. Эти данные показывают, что сигналы, регистрируемые как на ипси-, так и на контралатеральной стороне, являются результатом объемного проведения. Имплантируемые корковые, таламо-кортикальные и таламические источники моделируют те реальные экспериментальные и клинические условия, с которыми сталкиваются исследователи. Поэтому эта работа важна и в клиническом плане, особенно для оценки различных отведений в интерпретации ЭЭГ и ВП. В то же время в своем обзорном анализе Fender (1978) в отношении этой статьи указывает, что более точные результаты, в пределах миллиметров, удалось бы получить, если бы для аппроксимации головы обезьяны использовалась не сфера, а эллипсоид в виде мяча для регби как более адекватная форма.

2.3.3. Распределение потенциалов при использовании внешних стимулирующих электродов и модели генераторов; вклад объемного проведения

Доказательство возможности объемного проведения может быть получено часто из совершенно других областей исследования: электросна и электросудорожной терапии. Однако в этих исследованиях применялись довольно большие токи. У новорожденных, когда кости тонкие, могут быть приложены токи, не вызывающие какой-либо нейронной активности и тем более разрядов. Пропускались токи через голову новорожденного (Murray, 1981) по электродам, прикладываемым с лечебной целью к лобным и затылочным костям. Вычисления показали, что 80% токов проходит через мозг. При этом измерялась разность потенциалов между произвольными парами точек на скальпе и сравнивались эти потенциалы с вычисленными на основе сферической модели, состоящей из центрального сферического желудочка, окруженного последовательными слоями: мозг, цереброспинальная жидкость, череп и скальп. Геометрическая сферическая модель наиболее точно подходит для головы новорожденного. Совпадение между результатами измерения и вычисления очень хорошее, оно доказывает, что мозг действительно является объемным проводником для любых токов (Murray, 1981).

При анализе исследований, связанных с источниками электрической активности мозга и подтверждающих дипольное представление и наличие объемного проведения, возникает вопрос: как они согласуются с анатомическими представлениями?

Значительную часть нервной ткани, являющейся основным источником токов, составляют нейроны — клетки, обладающие способностью к генерации потенциалов действия, также для них характерны и более плавные, градуальные изменения мембранного потенциала (Creutzfeldt, 1974, 1977). Нейроны окружены глиальными клетками, которые тоже способны изменять свой мембранный потенциал, но очень медленно, обычно реагируя на изменения ионного состава межклеточной среды. Эта межклеточная среда — электролит, она и образует объемный проводник, по которому текут внеклеточные токи. Отношение объемов, занятых нейронами, глией и межклеточной средой, приблизительно составляет 45:45:10 с заметными вариациями (Блинков, Глезер, 1964; Егоров, Кузнецова, 1976). Мембраны клеток обладают сравнительно плохой проводимостью, поэтому для токов эта среда представляет собой как бы проводящую губку с непроводящими пустотами (Введенский, Ожогин, 1982). Более подробное описание проводящих свойств мозга дано в книге «Мозг как объемный проводник» (Егоров, Кузнецова, 1976).

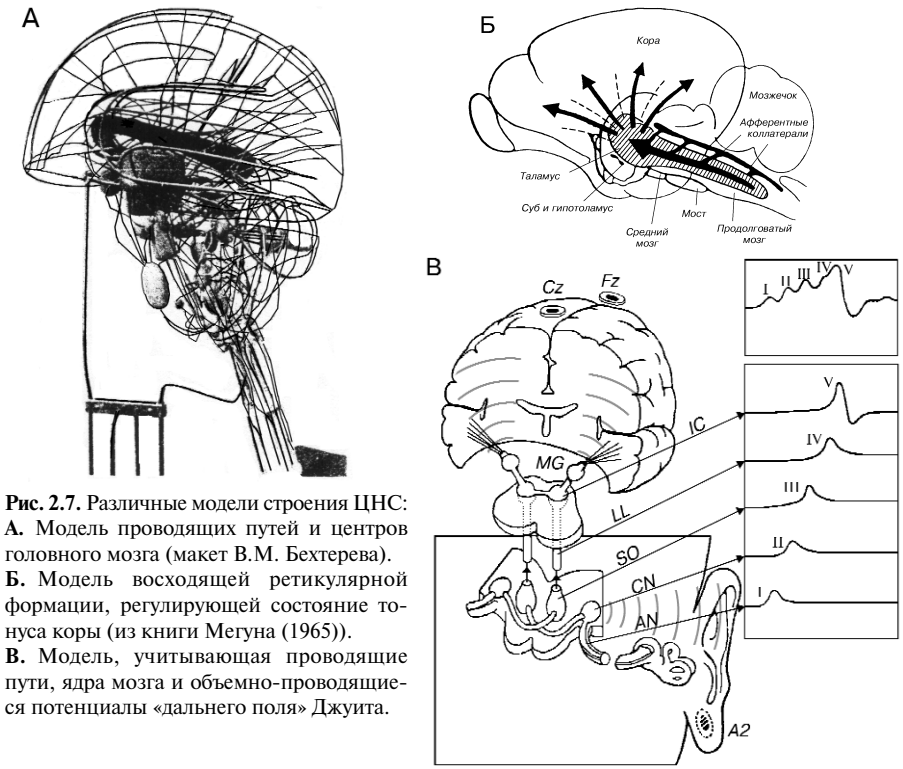

Рис. 2.7. Различные модели строения ЦНС:
А. Модель проводящих путей и центров головного мозга (макет В.М. Бехтерева).
Б. Модель восходящей ретикулярной формации, регулирующей состояние тонуса коры (из книги Мегуна (1965)).
В. Модель, учитывающая проводящие пути, ядра мозга и объемно-проводящиеся потенциалы «дальнего поля» Джуита.

Чайлдерс (1977), анализируя ситуацию, возникшую в нейрофизиологии при объяснении деятельности мозга посредством его потенциалов, замечает, что, по сути, работают две модели: одна исходит из предположения о наличии сложных корковых связей, вторая основывается на теории электрического поля. Первая рассматривает потенциалы и механизмы их распространения по сложным путям (Goldensohn, 1975; Aird, Garoutte, 1976; Lopes da Silva, 1990 и другие), вторая отводит большую роль объемной проводимости и характеру распределения электрических полей (Gerbrandt et al., 1978; Hiorth, 1975, 1976, 1980). Парадоксальная ситуация, по мнению Чайлдерса, заключается в том, что, с одной стороны, электрическое поле не принимается в расчет как носитель информации любого рода в ЦНС, и в то же время оно активно используется в моделях ВП и ЭЭГ (Гутман, 1980; Ryding, 1980; Duffy et al., 1989 и другие). Источниками потенциалов в таких моделях считаются диполи (Frank, 1952; Elul, 1962; Fender, 1987). Дипольным моделям зачастую не хватает правдоподобия, хотя многие феномены ЭЭГ и ВП (фазовая инверсия, распространенность, отсутствие запаздывающих потенциалов) лучше всего описываются именно с помощью этих моделей (Smith et al., 1973, 1983; Allison et al., 1977, 1982; Sidman et al., 1982, 1984; Petche et al., 1987; Fender, 1987 и другие).

На протяжении длительного времени модели строения ЦНС и представления о механизмах работы мозга значительно менялись, предпочтение отдавалось той или иной стороне этого сложного процесса. На рисунке 2.7 представлены некоторые из