ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 615.2 : 612.82

ВЛИЯНИЕ СЕВОФЛУРАНА НА ВЫСОКОЧАСТОТНУЮ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Архипова Н. Б., Александров М. В.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Архипова Настасья Борисовна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: exeast@gmail.com, arkhipova_nb@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 30.10.2019 и принята к печати 12.11.2019.

Резюме

Актуальность. У 30 % пациентов с эпилепсией заболевание соответствует критериям фармакорезистентности и требует хирургического лечения. Для повышения эффективности хирургии эпилепсии необходимо усовершенствование алгоритма предоперационного и интраоперационного обследования. Интраоперационная широкополосная электрокортикография является новым методом определения объема резекции при фокальной структурной эпилепсии. Комбинированный анализ высокочастотной и эпилептиформной активности дает дополнительную информацию и позволяет прогнозировать исходы хирургического лечения. Однако корректная оценка результатов интраоперационного исследования возможна только с учетом влияния общих анестетиков на параметры биоэлектрической активности.

Целью данного исследования является оценка влияния ингаляционного анестетика севофлурана на высокочастотную биоэлектрическую активность, регистрируемую непосредственно на коре и в глубинных структурах головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включено 8 пациентов (2 женщины, 6 мужчин) в возрасте от 19 до 47 лет с длительным течением структурной эпилепсии (стаж заболевания от 15 до 38 лет), которым был показан длительный предоперационный инвазивный мониторинг с целью локализации эпилептогенной зоны и функционально-значимых зон. Проводилась регистрация и анализ широкополосной электрокортикографии (ЭКоГ) в условиях медленного сна и в условиях наркоза ингаляционным анестетиком севофлураном (0,8–1,1 МАК).

Результаты. При сравнении с интраоперационной электрокортикограммой все зоны, генерирующие патологические высокочастотные осцилляции (пВЧО), демонстрировали стабильность, не отмечалось уменьшения или увеличения их площади. Средняя амплитуда фоновой активности интраоперационно была статистически значимо снижена ($z = 2,45$; $p = 0,014$), что при визуальном анализе облегчало маркировку пВЧО. Статистически значимых различий между экстраоперационным и интраоперационным индексом пВЧО не обнаружено ($z = 0$; $p = 0,5$).

Заключение. При контролируемых уровнях общей анестезии ингаляционным анестетиком севофлураном (0,8–1,1 МАК) влияние на высокочастотный компонент биоэлектрической активности минимально. Ингаляционный анестетик севофлуран дает возможность осуществлять полноценный анализ широкополосной электрокортикограммы без пробуждения пациента и получить больше информации о протяженности эпилептогенной зоны и тотальности ее удаления интраоперационно.

Ключевые слова: эпилепсия, хирургия эпилепсии, нейрофизиология, электрокортикография, высокочастотная биоэлектрическая активность, патологические высокочастотные осцилляции, севофлуран.

Для цитирования: Архипова Н.Б., Александров М.В. Влияние севофлурана на высокочастотную биоэлектрическую активность головного мозга. Трансляционная медицина. 2019;6(6):23–28.

EFFECT OF SEVOFLURANE ON HIGH-FREQUENCY BRAIN ELECTRICAL ACTIVITY

Arkhipova N. B., Aleksandrov M. V.

Polenov Neurosurgical Institute (branch of Almazov National Medical Research Centre), Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:
Arkhipova Nastasia B.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: exeast@gmail.com, arkhipova_nb@almazovcentre.ru

Received 30 October 2019; accepted 12 November 2019.

Abstract

Background. In 30 % of cases with epilepsy, it qualifies as medically intractable and requires surgical treatment. The need for improvement of epilepsy surgery effectiveness demands updating of the preoperative assessment protocols. Intraoperative wide-range electrocorticography is a novel technique for defining resection volume in focal structural epilepsy. Combined analysis of high-frequency and epileptiform activity provides additional information and allows prognosticating of surgery outcome. However, consistent evaluation of intraoperative monitoring results is only possible when general anesthetic effect on brain electrical activity is taken into account.

Objective. This study was aimed at evaluation of anesthetic gas sevoflurane effect on high-frequency brain electrical activity, recorded directly from the cortex or deep brain structures.

Design and methods. Eight patients were included in this study (2 females, 6 males), aged 19 to 47, with a long-term epilepsy (disease duration 15 to 38 years). Prolonged electrocorticographic monitoring was indicated to these patients, combined with eloquent zones mapping in some cases. Patients were implanted with grid electrodes on frontal and temporal cortex, and deep brain Spencer electrodes into the mesial temporal lobe. Wide-range electrocorticography was recorded during slow-wave sleep and intraoperatively under sevoflurane anesthesia. Pathological high-frequency oscillations (pHFOs) rate was counted.

Results. In seven patients pHFOs were recorded extraoperatively. Pathological HFO rate varied between 13 and 30 % (mean — 19 %). Distribution of pHFO did not change due to anesthesia effects. Mean background noise amplitude was significantly decreased intraoperatively ($z = 2.45$; $p = 0.014$). This effect facilitated visual marking of pHFOs. There were no trends in comparison between extraoperative and intraoperative pHFO rate.

Conclusion. Well-controlled levels of general anesthesia obtained with sevoflurane (0,9–1,1 MAC) showed minimal effect on high-frequency brain electrical activity. This allows thorough analysis of wide-range electrocorticography without waking the patient and provides more information about the extension of the epileptogenic zone and its resection rate intraoperatively.

Keywords: epilepsy, epilepsy surgery, neurophysiology, electrocorticography, high-frequency brain electrical activity, pathological high-frequency oscillations, sevoflurane.

For citation: Arkhipova NB, Aleksandrov MV. Effect of sevoflurane on high-frequency brain electrical activity. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2019;6(6):23–28. (In Russ.)

Список сокращений: ЗНП — зона начала приступа, ЗР — зона раздражения, МАК — минимальная альвеолярная концентрация, пВЧО — патологические высокочастотные осцилляции, ЭЗ — эпилептогенная зона, ЭКоГ — электрокортикография.

Введение

Целью интраоперационного нейрофизиологического мониторинга при хирургическом лечении эпилепсии является определение границ резекции эпилептогенного очага. Для этого применяется стандартная методика интраоперационной электрокортикографии (ЭКоГ) в диапазоне от 0,5 до 70 Гц [1]. Эта методика позволяет локализовать зону раздражения (ЗР), генерирующую межприступную эпилептиформную активность. Однако ЗР зачастую не совпадает с эпилептогенной зоной (ЭЗ), ответственной за генерацию приступов. Перспективной методикой локализации ЭЗ является широкополосная электрокортикография с регистрацией биоэлектрической активности головного мозга в диапазоне от 0,5 до 500 Гц [2]. Широкополосная ЭКоГ позволяет локализовать зону, генерирующую патологические высокочастотные осцилляций (пВЧО) [3]. Удаление зоны, генерирующей пВЧО, ассоциировано с лучшими исходами хирургического лечения фокальной структурной эпилепсии [4].

При анализе интраоперационной электрокортикографии необходимо учитывать влияние вида анестезии на параметры биоэлектрической активности. В центрах по лечению эпилепсии открытое хирургическое вмешательство под контролем электрокортикографии может производиться с применением тотальной внутривенной анестезии пропофолом или под ингаляционным наркозом галогенсодержащими анестетиками (севофлуран, изофлуран) [5, 6].

Известно, что пропофол вызывает выраженное подавление как эпилептиформной, так и высокочастотной биоэлектрической активности [7, 8]. При пробуждении после интраоперационного снижения дозировки пропофола индекс пВЧО также не является оптимальным, поскольку его максимальные значения достигаются во время медленного сна.

Севофлуран в высоких дозировках может вызывать появление эпилептиформной активности и эпилептические приступы у пациентов без эпилепсии в анамнезе [9]. Однако при контролируемом уровне минимальной альвеолярной концентрации (МАК) отмечается лишь умеренная экзальтация эпилептиформной активности у пациентов с уже диагностированной эпилепсией [4]. Влияние анестезии севофлураном на высокочастотную биоэлектрическую активность на настоящий момент не изучено.

Целью данного исследования было оценить влияние севофлурана на индекс и морфологию высокочастотных осцилляций головного мозга у пациентов с фармакорезистентной структурной эпилепсией.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось на базе клиники РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2018–2019 годах. Критериями включения в исследование были: 1) фармакорезистентная эпилепсия; 2) необходимость инвазивного продолженного нейрофизиологического мониторинга биоэлектрической активности.

В исследование включено 8 пациентов (2 женщины, 6 мужчин) в возрасте от 19 до 47 лет с длительным течением структурной эпилепсии (стаж заболевания от 15 до 38 лет), которым показан длительный предоперационный инвазивный мониторинг с целью локализации эпилептогенной зоны и функционально-значимых зон. Пациентам были имплантированы субдуральные электродные сетки 2 × 4, 4 × 5, 8 × 8, стрип-электроды и глубинные электроды в соответствии с предположительной локализацией на основании данных неинвазивных методов обследования. Из 426 электродов для анализа ВЧО было выбрано 248 (по 31 у каждого пациента). Регистрация биоэлектрической активности коры проводилась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202» (ООО «Мицар», Санкт-Петербург) с полосой пропускания от 0,3 до 500 Гц. Анализ высокочастотного компонента ЭКоГ выполнялся при помощи программного обеспечения «Data Studio» (ООО «Мицар», Санкт-Петербург) с параметрами фильтрации для диапазонов частот 80–250 Гц и 250–500 Гц, чувствительностью 10–20 мкВ/см, разверткой 240 мм/сек.

Пациентам были имплантированы электродные сетки на кору лобной и височной доли, в 5 случаях инвазивный мониторинг был комбинированным и включал стереотаксическую имплантацию глубинного электрода типа Spencer в область медиальных височных структур (гиппокампа и амигдалы).

У 6 из 8 пациентов было зарегистрировано минимум одно иктальное событие, из них у одного — на фоне электростимуляционного экстраоперационного картирования коры головного мозга.

У всех пациентов были отмаркированы электроды зоны, генерирующей пВЧО. Затем для каждого пациента рассчитывался индекс пВЧО на экстра- и интраоперационной электрокортикографии. Оценивалась локализация зоны пВЧО до и во время

наркоза севофлураном и динамика индекса и морфологии пВЧО.

Было попарно проанализировано 248 треков продолжительностью 10 минут в биполярных монтажах.

Регистрация проводилась в течение 1–5 суток, не менее чем через сутки после имплантации. Для анализа были выбраны фрагменты 1–2 стадий медленного сна. Проводилось сравнение с интраоперационной электрокортикографией в условиях наркоза севофлураном (1,8–2,3 об. %, 0,8–1,1 МАК).

Для каждого пациента был вычислен индекс ВЧО. Индекс ВЧО – это доля времени (в процентах), в течение которого регистрируются ВЧО при эпохе анализа 1 мин. Итоговым показателем индекса ВЧО принималось максимальное значение, рассчитанное для всех выбранных эпох. В анализ включались только безартефактные фрагменты ЭКоГ-вч.

Оценивались следующие морфологические характеристики высокочастотной биоэлектрической активности: средняя амплитуда фоновой активности, средняя амплитуда и продолжительность осцилляций (табл. 1). Оценка проводилась при помощи критерия знаков. Для оценки значимости различий между индексом пВЧО в треках, зарегистрированных экстраоперационно и интраоперационно, также использовался критерий знаков.

Таблица 1. Морфологические характеристики высокочастотной активности, зарегистрированной экстраоперационно и интраоперационно

Характеристика	Экстраоперационно	Интраоперационно	Критерий знаков
Средняя амплитуда фоновой активности (мкВ)	5,6 ± 1,1	3,6 ± 0,7	z = 2,45 p = 0,014
Средняя амплитуда осцилляций (мкВ)	15,8 ± 3,8	14,6 ± 2,3	z = 0,81 p = 0,41
Средняя продолжительность осцилляции (с)	0,03 ± 0,08	0,03 ± 0,05	z = 0,81 p = 0,41

Таблица 2. Характеристика обследованной группы и результаты широкополосной электрокортикографии

№	Возраст	Пол	Стаж	ЗНП	ЗР	пВЧО extraOP	пВЧО intraOP	фВЧО	Зона резекции	Приступы после операции
1	22	м	15	Л слева	Л	Л 30 %	Л 28 %	+	Л слева	–
2	44	м	38	Вне электродов	Т	Г 15 %	нет	+	Т слева	+
3	31	м	26	Л справа	Л	Л 23 %	Л 21 %	+	Л справа	–
4	28	м	25	Л справа	Л + В	нет	нет	–	Л справа	+
5	33	м	28	В слева	В	Л, В 20 %	Л, В 23 %	–	В слева	+
6	30	ж	20	–	Л + В	Верхние отделы Л, передние отделы В 20 %	Верхние отделы Л, передние отделы В 18 %	+	Л + В слева	–
7	29	ж	20	–	Л + В	Л, Г 13 %	Л, Г 15 %	–	Л + Г справа	–
8	47	м	15	Полюс Л слева	Л	Задние отделы Л 13 %	Задние отделы Л 15 %	+	Не проводилась	–

Примечания: Л – лобная доля, В – височная доля, Т – теменная доля, Г – гиппокамп.

Результаты

По результатам продолженного инвазивного мониторинга у 7 пациентов из 8 были зарегистрированы пВЧО. Индекс пВЧО варьировал от 13 до 30 %, составив в среднем 19 %.

Зоны, генерирующие пВЧО, у всех пациентов не выходили за пределы ЗР. В тех случаях, когда был зарегистрирован иктальный паттерн, зона начала приступа (ЗНП) характеризовалась меньшей площадью в сравнении с зоной, генерирующей пВЧО. Во всех случаях, когда была локализована ЗНП, она находилась в пределах зоны, генерирующей пВЧО.

У 5 пациентов были локализованы физиологические высокочастотные осцилляции (фВЧО) преимущественно в диапазоне от 80 до 250 Гц в области функционально значимых зон.

Характеристика обследованной группы представлена в таблице 2.

Интраоперационно у 6 пациентов были зарегистрированы пВЧО. У одного пациента зона пВЧО локализовалась в гиппокампе, однако, в связи со смещением глубинного электрода, интраоперационная регистрация не представлялась возможной. Все зоны, генерирующие пВЧО, демонстрировали стабильность, не отмечалось уменьшения или увеличения их площади.

Статистически значимые различия при сравнении параметров экстраоперационной и интраоперационной высокочастотной биоэлектрической активности получены для средней фоновой амплитуды ($z = 2{,}45$; $p = 0{,}014$). Средняя амплитуда фоновой активности интраоперационно была значимо снижена. Следует отметить, что при визуальном анализе это облегчает маркировку пВЧО. Средняя амплитуда и продолжительность осцилляций статистически значимо не менялись под воздействием севофлурана.

Практически отсутствовали изменения среднего показателя индекса пВЧО. Средний индекс интраоперационно составил 20 %. Уровень различия составил 2–3 %. У 3 пациентов отмечается снижение индекса пВЧО в этих пределах, у 3 пациентов — повышение.

Статистически значимых различий индекса пВЧО на экстраоперационной и интраоперационной электрокортикографии не обнаружено ($z = 0$; $p = 0{,}5$).

Заключение

Уровень общей анестезии ингаляционным анестетиком севофлураном, достигаемый при 0,8–1,1 МАК, считается умеренным и достаточным для проведения нейрохирургических операций. При сравнении параметров биоэлектрической активности в период медленного сна и при умеренной анестезии севофлураном было обнаружено минимальное влияние наркоза. Это влияние заключалось в изменении соотношения «сигнал–шум» в связи со снижением амплитуды фоновой активности.

Это свойство ингаляционной анестезии можно применять при интраоперационной регистрации высокочастотной активности с последующим визуальным анализом. В отличие от интериктальной эпилептиформной активности, указывающей на зону раздражения, пВЧО являются более специфическим маркером эпилептогенной зоны. Кроме того, регистрация пострезекционной высокочастотной электрокортикографии позволяет более точно прогнозировать исход хирургического лечения структурной эпилепсии.

Возможность осуществлять полноценный анализ широкополосной электрокортикограммы без пробуждения пациента позволит получить больше информации о протяженности эпилептогенной зоны и степени ее резекции.

По данным литературы, севофлуран ослабляет функциональные связи в двигательной нейронной сети головного мозга [8]. Это согласуется с гипотезой о дозозависимом специфическом угнетении функции головного мозга под действием анестетика. Однако патологические высокочастотные осцилляции генерируются небольшими локальными источниками [4], в связи с чем могут не зависеть от изменений в межнейрональных связях более высокого уровня. В сравнении с интериктальной эпилептиформной активностью и паттернами зоны начала приступа, пВЧО обладают большей диагностической значимостью при локализации ЭЗ [5]. Пострезекционные пВЧО позволяют более точно прогнозировать исход хирургического лечения эпилепсии.

Таким образом, возможность проведения широкополосной электрокортикографии крайне важна для полноценной интраоперационной оценки индивидуальных характеристик эпилептической системы и уровня дезинтеграции при дисконнекции или резекции ЭЗ.

Дальнейшие фундаментальные исследования могут быть сфокусированы на оценке изменений межнейронных связей под действием севофлурана при помощи количественного анализа высокочастотного компонента биоэлектрической активности. Информация об этих изменениях позволит оценить параметры эпилептической системы, вовлекающей корковые и подкорковые структуры, доступные для хирургического воздействия.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no

conflict of interest.

Список литературы / References

1. Arkhipova NB, Ulitin AY, Tastanbekov MM et al. High-frequency electrocorticographic marker of the epileptogenic zone. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(6):23–30. In Russian [Архипова Н.Б., Улитин А.Ю., Тастанбеков М.М. и др. Высокочастотные электрокортикографические маркеры эпилептогенной зоны. Трансляционная медицина. 2018;5(6):23–30].

2. Arkhipova NB, Aleksandrov MV, Ulitin AYu. Localization of the epileptogenic zone based on analysis of parameters of high frequency electrocorticography. Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova=Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov. 2018;10(2):5–11. In Russian. [Архипова Н.Б., Александров М.В., Улитин А.Ю. Локализация эпилептогенной зоны на основе анализа параметров высокочастотной электрокортикографии. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2018;10(2):5–11].

3. Arkhipova NB, Ulitin AYu, Alexandrov MV. Analysis of decreased bioelectric activity of a brain with pharmacoresistant epilepsy. Vestnik Rossijskoj Voenno-Medicinskoj Akademii=Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018;2(62):76–80. In Russian [Архипова Н.Б., Улитин А.Ю., Александров М.В. Анализ высокочастотной биоэлектрической активности мозга при фармакорезистентной эпилепсии. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2018;2(62):76–80].

4. Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K et al. High-frequency oscillations: the state of clinical research. Epilepsia. 2017;58(8):1316–1329.

5. Hisada K, Morioka T, Fukui K et al. Effects of sevoflurane and isoflurane on electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy. J Neurosurg Anesthesiol. 2001;13(4):333–337.

6. Cimbalnik J, Kucewicz MT, Worrell G. Interictal high-frequency oscillations in focal human epilepsy. Curr Opin Neurol. 2016;29(2):175–181.

7. Zijlmans M, Huiskamp GM, Cremer OL et al. Epileptic high-frequency oscillations in intraoperative electrocorticography: the effect of propofol. Epilepsia. 2012;53(10):1799–1809.

8. Samra SK, Sneyd JR, Ross DA et al. Effects of propofol sedation on seizures and intracranially recorded epileptiform activity in patients with partial epilepsy. Anesthesiology. 1995;82(4):843–851.

9. Sato K, Shamoto H, Kato M. Effect of sevoflurane on electrocorticogram in normal brain. J Neurosurg Anesthesiol. 2002;14(1):63–65.

Информация об авторах:

Архипова Настасья Борисовна, врач-невролог лаборатории клинической нейрофизиологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Александров Михаил Всеволодович, д.м.н., профессор, заведующий НИЛ физиологических исследований в нейрохирургии и неврологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Arkhipova Nastasia B., Neurologist, Polenov Neurosurgical Institute;

Aleksandrov Mikhail V., PhD, Dr. Sc., Chief of the Research Laboratory of Physiological Research in Neurosurgery and Neurology, Polenov Neurosurgical Institute.