

# Эндогенные и экзогенные вызванные потенциалы в диагностике КОМ

Ж.-М. Герит.

Общество электро-физиологических исследований ЦНС, Университетская клиника Сен-Люк, Лувенский католический университет, Брюссель.

## Введение.

В этой статье подводятся итоги наших 20-тилетних исследований в области регистрации вызванных потенциалов (ВП) у коматозных больных. Применение ВП имеет большое диагностическое и прогностическое значение как при coma в острой стадии, так и у пациентов, находящихся в вегетативном состоянии или в состоянии смерти мозга.

В первом разделе мы хотели бы рассказать о наших методиках регистрации ВП и определения нейрофизиологических параметров. Второй раздел посвящен описанию и трактовке основных нейрофизиологических параметров оценки прогноза острых аноксических и травматических ком. Третий раздел посвящен значению ВП в диагностике смерти мозга. В последнем, четвёртом разделе представлены возможности использования ВП у пациентов находящихся в вегетативном состоянии.

## 1. Методики регистрации и анализа ВП.

В своей практике мы используем регистрацию зрительных ВП на вспышечную стимуляцию (ВЗВП) обоих глаз, соматосенсорные ВП (ССВП) - путём стимуляции правого и левого срединного нерва - и акустические стволовые ВП (АСВП). Параметры стимуляции и регистрации приведены в Таблице № 1. Последние 3 года мы также проводим регистрацию когнитивных ВП (КВП) в пассивных условиях. По-прежнему наиболее часто применяемым методом остается ЭЭГ, но в этой статье данную методику мы не обсуждаем.

Таблица № 1. Параметры стимуляции и регистрации.

	<b>ВЗВП</b>	<b>ССВП</b>	<b>АСВП</b>	<b>КВП</b>
<b>Вид стимуляции</b>	Светодиодная вспышка	Срединный нерв (запястье)	Монауральная стимуляция щелчками (давление звука 90 дБ)	Тон-вспышка 500-750 Гц
<b>Частота стимуляции</b>	0.9/сек.	3.1/сек.	20.7/сек.	0.7/сек.
<b>Электроды</b>	4: O1 или O2, референциальный Cz или ушные электроды	4: точка Эрба, C6sp, C'3 или C'4, Fpz, референциальное отведение с ипсилатеральными ушными электродами	1: Cz - мочка ипсилатерального уха	4: Fz, Cz, Pz, референциальный корнеоретинальный потенциал  Бинаурально.

<b>Эпоха анализа</b>	500 мс	30 мс (электроды 1-2) 100 мс (эл. 3-4)	10 мс	750 мс
<b>Полоса частот</b>	1-100 Гц	30-300 Гц (эл.1-2) 1-250 Гц (эл. 3-4)	150-3000 Гц	1-30 Гц
<b>Усиление</b>	10 К	20-50 К	100 К	5-10 К

Указанные в Таблице методы дают нам совокупность большого количества параметров, которую мы используем для оценки двух основных показателей: показателя глобального функционирования коры (ПГФК) и показателя внутриволового проведения (ПВСП) [6]. На основании оценки ВЗВП и корковых компонентов ССВП оценивался ПГФК по степеням градации: уровень **0** соответствует нормальному ПГФК и практически никогда не наблюдается при коме, **4** - отсутствию корковых ВП, а уровни **1 - 3** являются промежуточными. ПВСП в первую очередь оценивался количественно: на основании АСВП (по времени межпиковой латентности) и стволовых компонентов ССВП (по центральному времени проведения) - а затем и качественно, в случае обнаружения количественных отклонений (на бульбарном уровне, уровне протуберанца, мезенцефальном или диэнцефальном). Методы оценки ПГФК и ПВСП приведены в таблицах №№ 2 и 3.

**Таблица № 2. Оценка показателя ГФК [5]**

<b>Уровни</b>	<b>ВЗВП</b>	<b>ССВП</b>
<b>1</b>	III пик - нормальный или немного затянут (латентный период < 120 мс)  VII пик - сохранён	N20 и N30 сохранены, хорошо структурированы  Замедление или десинхронизация теменного P45 и / или позитивизация лобного вслед за N30
<b>2</b>	III пик - затянут, поздняя активность сохранена  VII - отсутствует	N20 хорошо структурирован, поздняя теменная активность сохранена.  Лобный N30 отсутствует, частая десинхронизация P27
<b>3</b>	III пик - затянут, поздняя активность отсутствует	Сохранён лишь теменной N20, иногда сопровождаемый P24.  Поздняя активность отсутствует.
<b>4</b>	ВЗВП воспроизводимы, повторная затылочная активность сохранена.  Электроретинограмма сохранена	Корковая активность отсутствует P14 сохранён
<b>5</b>	ВЗВП не воспроизводятся, прямая ЭРГ сохранена, широкая и легко регистрируется	Корковая активность и P14 отсутствуют. P13 и активность экстракраниальных проводящих путей сохранены

ВП позволяют диагностировать фокальные нарушения как полушарий, так и ствола мозга. При фокальных изменениях ПГФК оценивается по наилучшему результату (компенсирование за счёт неповреждённых структур).

Мы обнаружили значительную корреляцию между ПГФК и шкалой комы Глазго, а также между ПВСП и стволовыми рефлексам. Это наблюдение в совокупности с тем фактом, что ВП не изменяются под действием миорелаксантов, выявляет большие диагностические возможности

данной методики среди больных, находящихся в состоянии миорелаксации и не доступных клиническому обследованию.

**Таблица № 3. Качественные характеристики показателя ВСП [5].**

Уровень	ССВП	АСВП
<b>Бульбарный</b>	N20 отсутствует или центральное время проведения (ЦВП) имеет билатеральные и симметричные нарушения  P14 изменён	Норма
<b>Протуберанец</b>	N20 отсутствует или ЦВП имеет билатеральные и симметричные нарушения  P14 не изменён	Патологические
<b>Мезенцефальный</b>	N20 отсутствует или ЦВП имеет билатеральные, часто асимметричные нарушения  P14 не изменён	Норма или нарушено отношение амплитуд пиков V и I, часто за счёт увеличения амплитуды  пика I
<b>Дизнцефальный</b>	Общая односторонняя патология N20 или ЦВП  P14 не изменён	Норма

## **2. ВП при острых комах: возможности прогноза с помощью нейрофизиологических параметров.**

### **2.1. Нейрофизиологические параметры оценки аноксической и травматической ком.**

Аноксические комы характеризуются диссоциацией между изменёнными ПГФК и нормальными ПВСП (в отсутствии других факторов, способных влиять на стволовую проводимость, таких, как отравление этиловыми производными, диабет, почечная недостаточность или некоторые другие отравления). Это легко объяснимо с точки зрения патофизиологии церебральной аноксии: ствол мозга, благодаря более низкому основному обмену, более устойчив к аноксии, чем кора. Параметр, связывающий изменённые ПГФК и нормальные ПВСП был назван Паттерн 1. Так как ПВСП относительно устойчив к аноксии, он, в отличие от ПГФК, не информативен для прогноза у пациентов, находящихся в аноксической коме.

Более сложны нейрофизиологические характеристики травматических ком, которые также отражают патофизиологические аспекты ЧМТ. Описаны четыре качественных паттерна [6]:

- Паттерн 1 травматический идентичен Паттерну 1 аноксическому и соответствует изолированным нарушениям ПГФК, которые, по нашему опыту, никогда не превышают 2-й уровень. Мы интерпретируем этот признак, как симптом отёка головного мозга без распространения на ствол.
- Паттерн 2 относится к мезенцефальной патологии и свидетельствует о повреждении задне-верхнего отдела среднего мозга при ЧМТ по механизму замедления. ПГФК могут быть искажены в различной степени. Как мы скоро увидим, ценность Паттерна 2

заключается в том, что он часто свидетельствует о важных клинических нарушениях (ПГФК ~4) и способен отражать положительную динамику.

- Паттерн 3 характеризуется сочетанием глубоких нарушений ПГФК (Уровень 3-4) и клиникой поражения протуберанца. Он отражает разобщение диэнцефало-мезенцефальных связей.
- Паттерн 4 означает смерть мозга. Характеризуется отсутствием корковой и стволовой активности. Мы специально вернёмся к этому вопросу в разделе, посвящённом смерти мозга.

## **2.2. Прогностическая ценность ВП в острой стадии аноксических и травматических ком.**

Мы обсудим следующие моменты:

- Возможность благоприятного исхода аноксических ком убывает по мере повышения уровня ПГФК. Благоприятный исход наблюдался у 65% больных Уровня 1 (что имеет большее значение, чем в целом по группе), у 40% больных Уровня 2 (не имеет существенного различия по группе), у 15% больных Уровня 3 (что менее значительно, чем в целом по группе) и ни одного пациента Уровня 4.
- Лучший прогноз при одинаковом уровне ПГФК наблюдается при травматической коме - Паттерн 1, чем при аноксической коме. Благоприятный исход отмечается в 90% и 80% случаев уровня 1 и 2 соответственно. Эта разница между аноксической и травматической комами возможно объясняется различными патофизиологическими механизмами: повреждение нейронов при аноксии является цитотоксическим, необратимым, тогда, как травматическое повреждение нейронов развивается в результате отёка мозга, следовательно может быть обратимым.

Наличие Паттерна 1 при Уровне 1 аноксической комы и Уровне 1-2 травматической комы является вероятным, но не абсолютным благоприятным прогностическим показателем, т.к. 20-35% таких больных имеют неблагоприятный исход. Напротив, ни в наших наблюдениях, ни в литературе не отмечено ни одного случая восстановления пациентов в коме 4 уровня ПГФК, длящейся более суток. Однако при сроке аноксической комы 4 уровня ПГФК менее суток мы всё же наблюдали благоприятные исходы: у трёх больных в первые часы аноксической комы и у трёх молодых пациентов после эпизода аноксии в наркозе. Последние наблюдения привели нас к следующему: если пациенты находятся в аноксической коме 4 уровня ПГФК менее суток, целесообразно организовать систематический контроль за их динамикой продолжительностью более 24 часов.

Прогноз у пациентов с Паттерном 2 значительно более вариабелен и зависит от степени полушарных расстройств, связанных с мезенцефальной патологией. Если эти нарушения серьёзны (ПГФК ? 3), только у 20% больных возможен благоприятный исход; при нарушениях средней степени (ПГФК ? 2) у 67% больных возможен благоприятный исход. Следует подчеркнуть два важных момента. Во-первых, Паттерн 2 может предсказывать благоприятный исход, несмотря на практически безнадёжную клинику (ПГФК между 3 и 5) в острой стадии. Видимо, определяющим прогностическим признаком у данной категории больных является степень диффузного аксонального повреждения полушарий мозга в сочетании с мезенцефальной патологией. Поэтому мы систематически проводим срочную МРТ при поступлении пациентов для определения размера повреждения полушарий мозга. Во-вторых, благоприятный прогноз у пациентов, имеющих Паттерн 2, может не выявляется достаточно продолжительный отрезок времени (несколько недель, месяцев), в течение которого считается, что пациент находится в вегетативном состоянии.

Все пациенты в травматической коме с Паттерном 3 (транстенториальное вклинение) погибли. По всей видимости, Паттерн 3 характеризует крайне тяжёлое состояние, когда некоторая обратимость процесса возможна после устранения внутричерепной гипертензии.

## **2.3. Значение когнитивных ВП.**

Из вышеизложенного вытекает, что для вполне определённого неблагоприятного прогноза достаточно регистрации крайне изменённых экзогенных ВП (уровень 4 аноксической комы, паттерн 3 травматической комы), однако для благоприятного прогноза их отсутствия явно недостаточно. В некоторых работах, опубликованных в 90-е годы [2;9;10], предполагается, что регистрация

когнитивных ВП может разрешить эту проблему. У пациентов, у которых в острой стадии комы сохранялись когнитивные ВП, в итоге восстанавливалось сознание. Кроме потенциального прогностического интереса, который представляет регистрация сознательной активности у коматозных больных, она также позволяет предположить уровень сохранившихся мыслительных способностей.

В течение трёх лет мы регистрируем когнитивные ВП (стимуляция в ситуации случайно возникающего события - "Odd-ball paradigm"; слуховая модальность) в пассивных условиях у всех наших пациентов в острой стадии комы. В наших работах мы пришли к двум основным выводам [7]. Во-первых, регистрация эндогенных ВП у коматозных больных возможна и эффективна. В таких ВП присутствуют положительные и отрицательные пики, межпиковая латентность которых коррелирует со шкалой комы Глазго. Сложно дать название регистрируемым видам активности, но они могли бы соответствовать либо дискордантному отрицательному пику, следующему за пиком Р3а, либо эквиваленту комплекса N340-P460, регистрируемого у здоровых спящих людей [11;12]. Во-вторых, мы заключили, что наличие эндогенных ВП увеличивает шанс сохранения остаточной сознательной активности: 75% - если присутствуют отрицательные пики; 95% - если регистрируются положительные пики. Таким образом, когнитивные ВП в этой ситуации являются наиболее полезными из эндогенных ВП. Но, тем не менее, восстановление сознания зависит во многом от объёма нарушений когнитивных функций. У нескольких пациентов так и не восстановилось даже минимальная сознательная активность, несмотря на наличие когнитивных ВП в острой стадии.

Изучая вопрос вероятности восстановления сознания у коматозных пациентов с наличием когнитивных ВП, мы сделали следующий вывод:

получение комплекса MMN-Р3а (или N340-P460) в пассивных условиях позволяет утверждать, что мозг способен дифференцировать частые и редкие стимуляции, но ни в коем случае не позволяет утверждать, что эта дифференциация сознательна. Мы ещё вернёмся к этому вопросу, говоря о вегетативных состояниях.

### **3. Значение ВП в диагностике смерти мозга.**

#### **3.1. Нейрофизиологическая картина смерти мозга.**

Необратимая потеря функций головного мозга как целого, т.е. полушарий, ствола и мозжечка, определяется как смерть мозга. Соответственно, исчезает электрическая активность всех мозговых структур, тогда как периферическая внемозговая активность сохранена. Практически это означает, что ВЗВП сводятся только лишь к ретинальным компонентам, АСВП - к пику I, корковые и стволые (P14) ССВП отсутствуют. Сохранены только потенциалы действия (ПД) периферических нервов и активность шейного отдела спинного мозга [3;5].

#### **3.2. Значение ВП в диагностике смерти мозга.**

Диагностика смерти мозга основывается, прежде всего, на диагностике запредельной комы (кома "de passe", ареактивная кома, отсутствие стволых рефлексов, апноэ). Кроме того, предполагается точное установление вида повреждения, повлекшего за собой возникновение комы "de passe". Ранее для подтверждения этого диагноза классически требовалось получение одной или двух изоэлектрических ЭЭГ. Проблема заключается в том, что в некоторых ситуациях возникает клиническая картина и регистрируется ЭЭГ, как при коме "de passe", но обратимого характера: при интоксикации веществами, угнетающими ЦНС (барбитураты, бензодиазепины), при метаболических энцефалопатиях, энцефалитах, глубокой гипотермии. Эта проблема тем более серьёзна, что барбитураты часто назначаются пациентам с ЧМТ, как средство церебральной протекции. В таких случаях либо ожидают устранения влияния повреждающего фактора (элиминация токсинов, восстановление нормотермии и т.д.), либо прибегают к другим тестам, не подверженным влиянию вышеперечисленных факторов. К подобным тестам относятся: четырёхсосудистая ангиография, транскраниальная доплерография и ВП.

Многие данные позволяют утверждать, что регистрация ВП возможно является оптимальной методикой дифференциального диагноза смерти мозга. Во-первых, виды нарушений ВП, появляющиеся у пациентов в коме "de passe", характерны только для неё (отсутствие одних типов активности при одновременной сохранности других). Последняя особенность позволяет исключить

наличие технических ошибок. Кроме того, ВП выгодно отличаются от ЭЭГ тем, что последнюю необходимо регистрировать в условиях усиления (1 мкВ/мм), часто несовместимого с электрической наводкой, существующей в отделении реанимации. Во-вторых, АСВП и, в большой степени, ССВП устойчивы к факторам, имитирующим клиническую и ЭЭГ-картину комы "de passe". В частности, даже при барбитуровой интоксикации до степени возникновения изоэлектрической ЭЭГ или при гипотермии до 25° С, удаётся зарегистрировать АСВП. Такая устойчивость

## **4. Применение ВП у пациентов, находящихся в вегетативном состоянии.**

### **4.1. Определение вегетативного состояния.**

В классическом представлении максимальная продолжительность комы не превышает нескольких дней или нескольких недель. По окончании этого срока у больного в коме, не разрешившейся ни смертью, ни восстановлением сознания, открываются глаза, восстанавливается самостоятельное дыхание, появляется серия бессознательных автоматизмов. Такое состояние иногда определяется как "пробуждение без сознания" и называется "вегетативным состоянием". В отличие от комы вегетативное состояние может продолжаться годами. *Персистирующим* называют вегетативное состояние продолжительностью более месяца, а *перманентным* - вегетативное состояние, когда восстановление сознания считается невозможным. Понятие вегетативного состояния является достаточно новым, его описание появилось всего 25 лет назад. Появление пациентов в вегетативном состоянии представляет собой вторичный продукт прогресса реаниматологии.

### **4.2. Параметры ВП при вегетативном состоянии.**

Две главные проблемы определяют требования к нейрофизиологическому исследованию пациентов в вегетативном состоянии. Мы исследуем пациентов либо в рамках экспертизы для определения возможного *pretium doloris*, либо по просьбе родственников или лечащего коллектива для установления, в какой степени мимика и жестикация, производимые пациентом, выражают сознательную деятельность.

Полное отсутствие корковой активности (по данным ЭЭГ и ВП) в сочетании с сохранённой стволовой активностью наблюдается исключительно при postanоксическом вегетативном состоянии. Такая клиническая картина стала встречаться очень редко, меньше - у пациентов, которых мы наблюдаем в острой стадии комы. Это объясняется тем фактом, что когда подобная симптоматика начинает появляться в острой стадии комы, она служит сигналом для прекращения реанимационных мероприятий, прежде, чем успеет развиться вегетативное состояние. Как только мы обнаруживаем такую симптоматику, мы делаем вывод о том, что аноксия привела к значительному нарушению корковых функций, и что, скорее всего, у пациента нет шанса восстановления сознания. В крайнем случае, нам представилось бы резонным диагностировать у таких пациентов смерть мозга, несмотря на наличие стволовой активности. Факт, подтверждающий полное отсутствие корковой активности говорит о том, что данная нейрофизиологическая картина качественно отличается от других симптомов вегетативного состояния, позволяя, таким образом, избежать этических подводных камней.

У большинства пациентов в вегетативном состоянии ЭЭГ и ВП, хотя и сильно искажённые, однако, сохранены. В значительном числе случаев определяются ранние компоненты эндогенных ВП [6]. При позитронно-эмиссионной томографии всегда выявляется некоторый сохранённый уровень церебрального метаболизма [1]. Так как не существует принятого уровня электрической активности или метаболизма, ниже которого невозможна никакая сознательная деятельность, единственное заключение, которое возможно сделать по поводу подобных пациентов - "невозможно исключить наличие остаточного сохранённого сознания". Для этой категории больных мы используем широкий спектр регистраций когнитивных ВП в активных условиях и подвергаем их максимально глубокому нейропсихологическому исследованию. Последнее позволяет определить способность больного к дифференциации поведенческих реакций, например, способность к эмоциям под влиянием стимуляции или воспоминаний. Если удаётся определить эндогенные ВП по вниманию, или если возможно зафиксировать дифференцированные поведенческие реакции, в таком случае можно говорить с большой долей вероятности о сохранении остаточных мыслительных способностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. De Volder A.G., Michel C., Guerit J.M., et al. Brain glucose metabolism in postanoxic syndrome due to cardiac arrest.// *Acta Neurol. Belg.* 1994. V.94 p.183-189.
2. Gott P.S., Rabinowicz A.L., and De Giorgio C.M. P300 auditory event-related potentials in nontraumatic coma.// *Arch. Neurol.* 1991. V. 48 p. 1267-1270.
3. Guerit J.M. Evoked Potentials: A Safe Brain Death Confirmatory Tool?// *Eur. J.Med.* 1992. V.1 p. 233-243.
4. Guerit J.M. The interest of multimodality evoked potentials in the evaluation of chronic coma.// *Acta Neurol. Belg.* 1994. V.94 p. 174-182.
5. Guerit J.M. *Les Potentiels Evoque s.* 3me e dition. Masson (Paris).1998.
6. Guerit J.M., de Tourtchaninoff M., Soveges L., et al. The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas.// *Neurophysiol. Clin.*, 1993. V.23 p. 209-226.
7. Guerit J.M., Verougstraete D., de Tourtchaninoff M. Exogeneous and cognitive EPs in the assessment of coma.// *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1996. V. 99 p. 339.
8. Hantson P., Guerit J.M., de Tourtchaninoff M., et al. Rabies encephalitis mimicking the electrophysiological pattern of brain death.// *Eur. Neurol.* 1993. V. 33 p. 212-217.
9. Kane N.M., Curry S.H., Rowlands C.A., et al. Event-related potentials: Neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma.// *Intensive Care Med.* 1996. V. 22 p. 39-46.
10. Mutschler V., Chaumeil C.G., Marcoux L., et al. Etude du P300 auditif chez les sujets en coma post-anoxique. Donne es pre liminaires.// *Neurophysiol. Clin.* 1996. T. 26 p. 158-163.
11. Nielsen-Bohman L., Knight R.T., Woods D.L., et al. Differential auditory processing continues during sleep.// *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991.V. 79 p. 281-290.
12. Winter O., Kok A., Kenemans J.L., et al. Auditory event-related potentials during drowsiness and stage 2 sleep.// *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*1995.V.96 p.398-412.