

УДК 577.3:612.8

ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ, КАК ОДИН ИЗ ВОЗМОЖНЫХ МЕХАНИЗМОВ ГЕНЕРАЦИИ НИЗКОЧАСТОТНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

© 2019 г. Е.Л. Машеров

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени акад. Н.Н. Бурденко, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16

E-mail: EMasherow@nsi.ru

Поступила в редакцию 29.10.2018 г.

После доработки 24.12.2018 г.

Принята к публикации 24.01.2019 г.

Предложена модель формирования электроэнцефалограммы, учитывающая, помимо суммирования постсинаптических потенциалов, колебания в процессе регулирования уровня постоянного потенциала и объясняющая ряд феноменов, наблюдаемых преимущественно в области низкочастотной части спектра электроэнцефалограмм.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, автоматическое регулирование, обратная связь.

DOI: 10.1134/S0006302919030189

Существующая теория, представляющая генерацию электроэнцефалограммы (ЭЭГ) суммированием постсинаптических потенциалов [1], объясняя ряд наблюдаемых феноменов, в то же время не дает удовлетворительного объяснения ряду других явлений, обнаруживаемых на ЭЭГ. В их числе сама форма электроэнцефалографического сигнала, для ряда ритмов достаточно близкая к синусоидальной; частотный состав с выраженными в его спектре пиками; различия частотного состава ЭЭГ и электрокортикограммы; рост амплитуды ЭЭГ в патологических состояниях, сопровождающий замедление колебаний биопотенциалов; проявление ритмов, обычно трактуемых, как признак нормального состояния, при патологических изменениях, например, α -коме и некоторые другие.

Объяснением этому может быть наличие нескольких принципиально различных механизмов формирования биоэлектрической активности, действующих одновременно, один из которых, в настоящее время рассматривающийся как единственный, связан с суммированием возбуждающих постсинаптических потенциалов (ВПСП) и тормозящих постсинаптических потенциалов (ТПСП), другие же могут иметь иную природу. При этом различные механизмы генерируют раз-

личные частоты и формируют разное пространственное распределение электрического потенциала. Такая мысль была высказана ранее в работе [2], где предлагалось рассматривать диапазоны 1–10 Гц, 10–100 Гц и более 100 Гц как различные по механизмам формирования (указанная работа была сосредоточена на диапазоне 10–100 Гц и механизме порождения ЭЭГ суммированием постсинаптических потенциалов). Диапазон более низких частот, однако, представляет большой клинический интерес, включая в себя диагностически значимые δ -, θ - и α -активности, и если механизм формирования для них отличен от более высокочастотных диапазонов, это позволит разрабатывать новые методы анализа электроэнцефалограммы или более глубоко понимать существующие. Указанные границы, разумеется, невозможно рассматривать как точные величины, это не более чем указание на порядок значений, и они могут сдвигаться в зависимости от возраста пациента, его состояния, действия препаратов и т.п. Кроме того, диапазоны эти в значительной степени могут пересекаться по частоте.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Предлагаемая попытка объяснения одного из механизмов формирования ЭЭГ опирается на высказанное в работе [3] утверждение о роли колебаний уровня постоянного потенциала (понимая под этим потенциал покоя, формируемый на

Сокращения: ЭЭГ – электроэнцефалограмма, ВПСП – возбуждающие постсинаптические потенциалы, ТПСП – тормозящие постсинаптические потенциалы.

мембране нейрона) в биоэлектрической активности. Потенциал этот, формирующийся между внутренней и внешней сторонами мембраны нейрона, составляет около 70 мВ и обусловлен разницей концентраций ионов натрия и калия. В формировании его принимает участие калий-натриевый насос, выводящий из клетки натрий в обмен на калий и создающий градиент концентрации. Затем в ходе формирования потенциала действия (нервного импульса) открываются натриевые каналы и концентрация ионов выравнивается [4]. Оксюморон, порожденный сочетанием «колебаний» и «постоянного» снимается, если вспомнить, что постоянство в условиях изменения условий функционирования организма требует наличия регулятора, но при этом «нет регулятора без колебания» [5]. Последний тезис следует понимать так, что регулятор, способный выдерживать требуемый уровень при различных значениях нагрузки (астати́ческий), должен учитывать значения отклонения не только в текущий момент, но и в прошлые моменты времени, и неизбежно будет порождать колебания. Простейший тип такого регулятора – интегральный, в котором величина отклонения интегрируется по времени, а изменение регулируемой величины является функцией от этого интеграла.

Таким образом, для реализации подобного регулирования требуется промежуточное звено управления, роль которого может играть какое-либо вещество. Если отклонение регулируемой величины приводит к его накоплению, что можно приблизить интегралом от отклонения, то затем концентрация промежуточного вещества влияет на изменение регулируемой величины. В качестве такого промежуточного элемента предлагается рассмотреть ион Ca^{2+} , предполагая, что поступление его определяется потенциал-зависимым кальциевым насосом, а калий-натриевый насос регулируется концентрацией иона кальция [6,7]. Концентрация кальция вне клетки составляет, согласно работе [7], 2,28 ммоль/литр (для сравнения: для калия – 2,86 ммоль/литр), его внутриклеточная концентрация в состоянии покоя мала, однако после генерации потенциала действия существенно возрастает, а затем кальций выводится из клетки. Функции, описывающие влияние уровня потенциала на изменение концентрации кальция и влияние концентрации кальция на работу калий-натриевого насоса, вообще говоря, нелинейны. Однако, ограничиваясь в качестве первого приближения линейной зависимостью, получим:

$$\frac{dK_{Ca^{2+}}}{dt} = f(P) \approx -a(P - \pi) + b(K_{Ca^{2+}} - \kappa); \quad \frac{dP}{dt} = g(K_{Ca^{2+}}) \approx c(K_{Ca^{2+}} - \kappa)$$

где K – концентрация ионов кальция, P – внеклеточный потенциал, κ , π , g , h – параметры линеаризованной модели (κ и π – значения концентрации кальция и потенциала при нормальных условиях, a и c – воздействие отклонений значений потенциала и концентрации кальция на скорость изменения концентрации кальция и потенциала соответственно, b – диффузия кальция в соседние структуры мозга в ходе его выведения). Эта система дифференциальных уравнений дифференцированием второго и подстановкой в него первого уравнения сводится к линейному дифференциальному уравнению второго порядка, где $p = P - \pi$:

$$\frac{d^2 p}{dt^2} = ac(P - \pi) + bc(K_{Ca^{2+}} - \kappa) = -w^2 p + b \frac{dp}{dt},$$

решением которого является экспонента с комплексным показателем, в действительной области в силу тождества Эйлера $e^{ix} = \cos x + i \sin x$ представляемая как затухающая синусоида:

$$p(t) = \text{Re}(Ae^{i\omega t - \delta}) = A \cos(\omega t + \varphi) e^{-\delta t},$$

где ω есть мнимая часть, $a - \delta$ – действительная часть корней вспомогательного уравнения $z^2 = bz - w^2$, коэффициенты же A и φ задаются начальными условиями (формально решением может быть и незатухающая, и даже имеющая экспоненциально возрастающую амплитуду синусоида, но такие решения не выглядят осмысленными физиологически).

Возникающие при этом колебания предполагаются источником низкочастотной (предположительно до 10–15 Гц) части спектра ЭЭГ. Спектр их имеет форму достаточно острого пика (в зависимости от декремента затухания δ – чем ниже затухание, тем острее пик спектра). Частота же зависит от коэффициентов модели, а они определяются, с одной стороны, наличием используемой калий-натриевого насосом АТФ, на которое, в свою очередь, влияет оксигенация соответствующих структур мозга, с другой стороны – от концентрации ионов кальция. Как показывают клинические наблюдения [1], как недостаток кислорода, так и гипокальциемия могут проявляться медленноволновой активностью или комплексами «пик–медленная волна». На-

личие указанной зависимости может позволить оценивать по ЭЭГ эти существенные характеристики ткани мозга, однако математический аппарат для такого оценивания в значительной степени нужно создавать заново.

Чтобы колебания, имеющие затухающий характер, наблюдались достаточно длительное время, требуется наличие возбуждающего сигнала. Если при этом поток возбуждающих сигналов является пуассоновским, то есть появление очередного возбуждающего импульса не зависит от появления прочих, частота полученного сигнала будет соответствовать частоте отдельной затухающей синусоиды. Для непуассоновского потока такого прямого соответствия не будет, частотная характеристика полученного сигнала будет определяться частотным составом исходного возбуждающего сигнала, пропущенного через фильтр с амплитудно-частотной характеристикой, соответствующей амплитудно-частотной характеристике данного регулирующего механизма. Поскольку поток сенсорной информации заведомо будет непуассоновским, а в отсутствие такого потока отдельные спонтанно возникающие импульсы будут независимы и могут быть приближены пуассоновским потоком, так может объясняться появление α -ритма при закрытии глаз и его смена высокочастотной активностью при открывании, появление роландического (μ -) ритма при расслаблении контралатеральной руки и его исчезновение при сжимании, а также явление α -комы при тяжелых стволовых поражениях: этот крайне неблагоприятный прогностически признак тогда может трактоваться как прекращение, в силу поражения стволовых структур, сенсорного притока в относительно сохранную кору.

Замедление ритмики с одновременным ростом амплитуды колебаний в патологических состояниях (замедление частоты α -ритма вплоть до перехода в область частот θ -ритма, появление δ -активности в области травмы, перифокальной зоне опухоли, при нарушениях мозгового кровообращения), а также при некоторых функциональных пробах (тест Матаса с пережатием сонной артерии, где появление медленноволновой активности свидетельствует о недостаточности кровоснабжения полушария через соединительные артерии) тогда означает, что регулятор не вполне справляется с регулированием, так что отклонения устраняются медленнее, а их величина (амплитуда патологической активности) возрастает. С другой стороны, увеличение поступления кислорода к тканям мозга, например, в ходе гипербарической оксигенации, как отмечалось в работе [8], приводит к увеличению частоты α -ритма.

Описание картины электрического поля, формирующегося в процессе регулирования постоянного потенциала, включает, помимо дипольных компонент, также и монополярные компоненты, так что убывание потенциала в зависимости от расстояния до источника не столь быстрое, как в случае чисто дипольного источника (обратно к расстоянию в отличие от обратно-квадратичной зависимости для диполей), и не зависит от ориентации диполя по отношению к приемнику, что позволяет объяснить успешность регистрации сигнала от глубинных источников. Для дипольных источников приходится, чтобы объяснить наблюдаемые на скальпе значения амплитуды, либо отказываться от доказавшей свою практическую полезность модели объемного проведения [9], либо предполагать чрезвычайно высокие, не подтверждающиеся внутримозговыми измерениями, значения потенциала вблизи источников. В литературе отмечалось, что вкладом монополярных источников нельзя пренебрегать [10].

АНАЛИЗ ДАННЫХ И ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Утверждения, что представленная модель способна описывать некоторые ритмы ЭЭГ, как и то, что существуют проявления биоэлектрической активности, не вполне укладывающиеся в объяснение суммированием ВПСР и ТПСР, требуют экспериментального подтверждения. Поскольку данные, записываемые электроэнцефалографом, дискретизируются по времени, от приведенного выше дифференциального уравнения необходимо перейти к уравнению в конечных разностях:

$$y_t = a_1 y_{t-1} + a_2 y_{t-2} + \varepsilon,$$

где y_t — наблюдаемый биопотенциал, a_1 и a_2 — коэффициенты модели, ε — возбуждающий сигнал. Для записанного в отведении O_2 α -ритма была получена следующая оценка:

$$y_t = 1,629469y_{t-1} - 0,928725y_{t-2} + \varepsilon,$$

по которой были вычислены частота $\omega = 8,99$ Гц и декремент затухания $\delta = 0,0369$.

С использованием в качестве возбуждающего сигнала последовательности нормально распределенных случайных чисел была смоделирована ЭЭГ, представленная на рис. 1а (вверху — нативная ЭЭГ, внизу — смоделированная). Были рассчитаны спектры мощности реальной и смоделированной кривых (рис. 1б). На обоих четко выделяется пик в полосе α -ритма. В то же время видно, что как нативная кривая, так и в особенности ее спектр существенно богаче смоделированной. Это прежде всего может быть обусловлено тем, что в модели предполагается единствен-

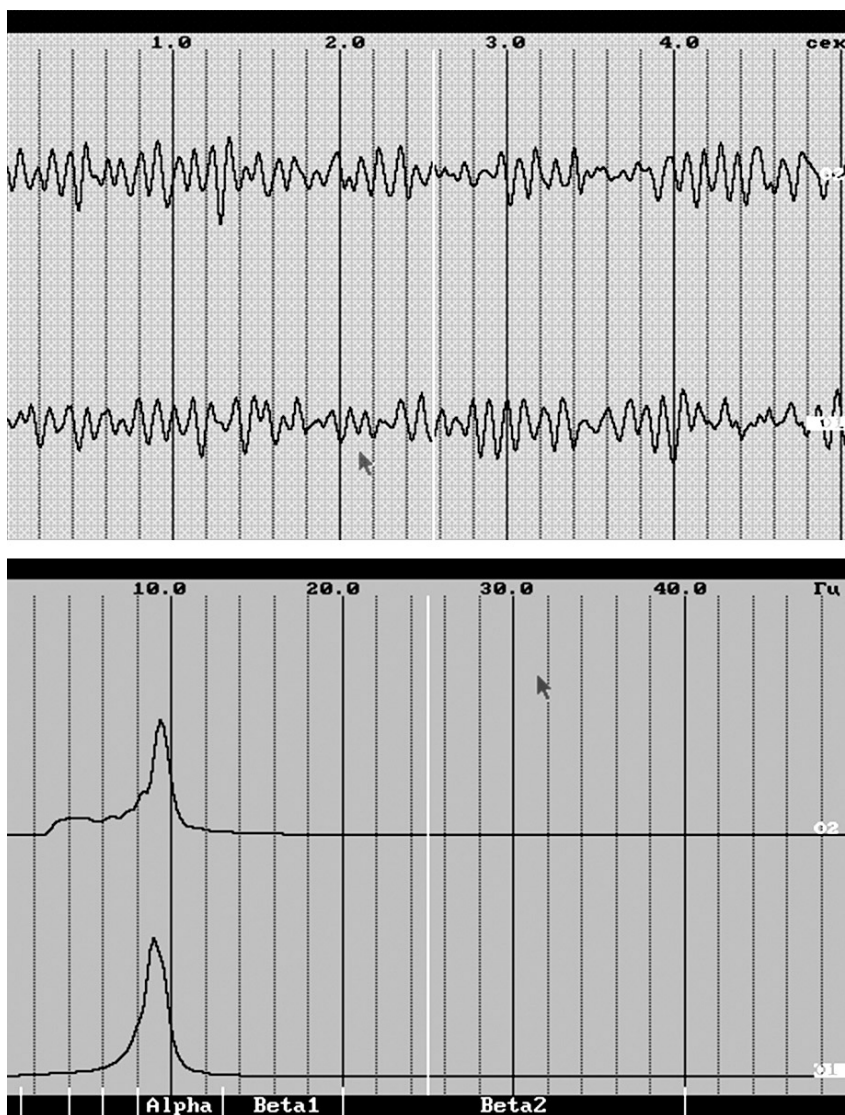


Рис. 1. Нативная (верхняя кривая) и смоделированная (нижняя кривая) ЭЭГ (а) и их спектры мощности (б).

ный источник, тогда как запись реальной ЭЭГ отражает суммарную активность различных структур мозга, включая более отдаленные от места записи.

Модель, в которой суммировались возбуждаемые в случайные моменты постсинаптические потенциалы описанной в литературе формы (восходящая фаза 2–3 мс, нисходящая фаза 10–12 мс), дала картину, совершенно не схожую с периодической активностью в составе ЭЭГ, однако имеющую визуальное сходство с β -активностью и близкий к ней спектральный состав.

Однако остается возможность того, что колебания в диапазоне δ -, θ - и α -ритмов формируются не случайно и независимо возникающими ВПСП и ТПСП, а пачками импульсов, и частота поступления этих пачек определяет частоту коле-

баний указанных ритмов. Для проверки этого была записана активность в состоянии покоя с закрытыми глазами в отведении O_1 , разделенная цифровой фильтрацией на диапазоны α (8–13 Гц) и β (15–45 Гц). Колебания, соответствующие по длительности и форме ВПСП и ТПСП, должны проявиться в частотной полосе β -ритма. Была вычислена огибающая β -активности, и затем рассмотрена корреляция, с одной стороны, сигнала в полосе α и его абсолютной величины, а с другой стороны, огибающей β -ритма и ее абсолютной величины. Как представлено на рис. 2, значимой связи между этими величинами выявлено не было, что, разумеется, не доказывает отсутствия связи между различными ритмами ЭЭГ, но является аргументом против утверждения о формиро-

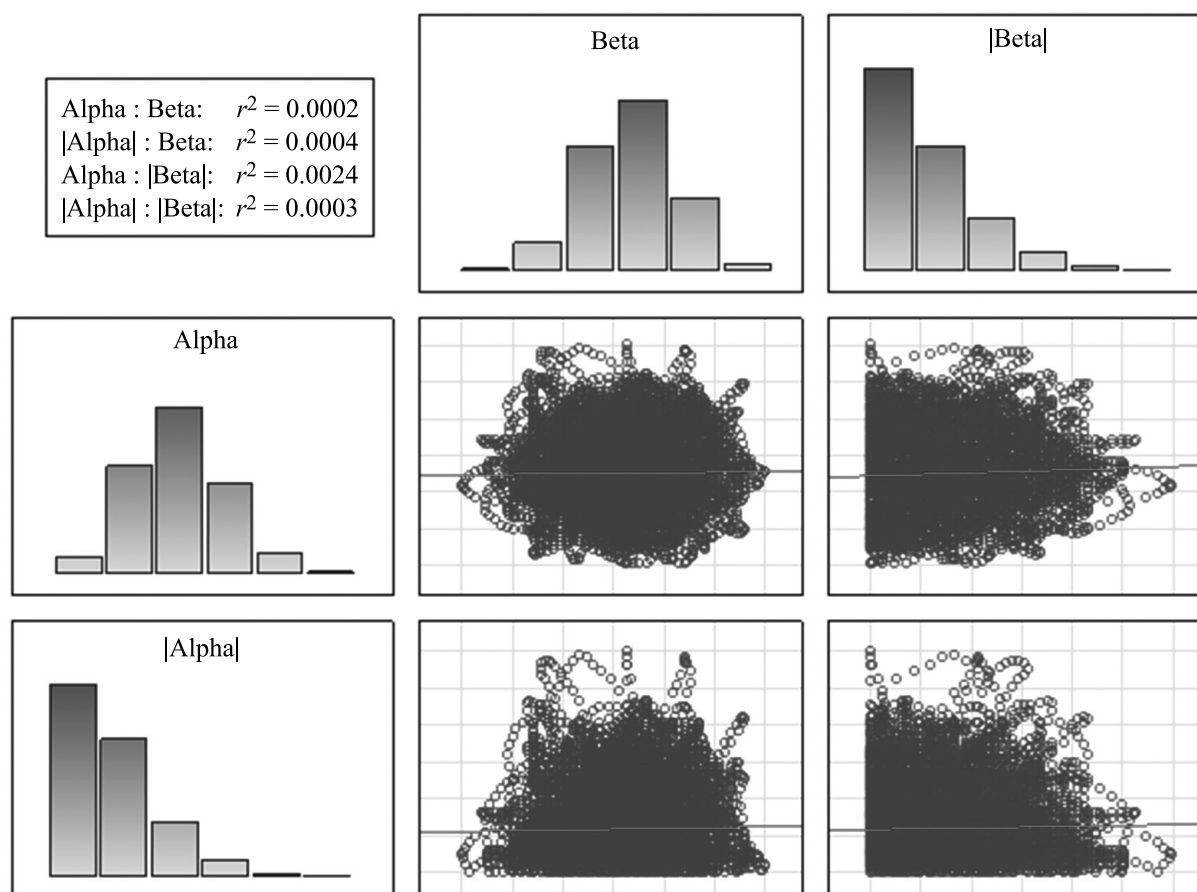


Рис. 2. Взаимосвязь сигнала в полосе α -ритма (Alpha) и огибающей β -ритма (Beta) и абсолютных величин этих сигналов (|Alpha| и |Beta| соответственно).

вании низкочастотных ритмов суммированием постсинаптических потенциалов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Данная модель предлагается отнюдь не в качестве альтернативы существующей модели, объясняющей формирование потенциала ЭЭГ суммированием дипольных потенциалов, связанных с ВПСП и ТПСР, а как ее дополнение, позволяющее объяснить прежде всего особенности частотного состава ЭЭГ. Даваемое принятой в настоящее время моделью объяснение появления низких частот вследствие того, что суммируется большое число отдельных источников импульсов малой продолжительности, противоречит линейности преобразования Фурье, исходя из которой комплексный спектр суммы источников должен быть равен сумме спектров отдельных источников. Однако длительность постсинаптических потенциалов составляет порядка 10–20 мс, что соответствует колебаниям с частотой порядка десятков герц, и частота суммарного сигнала будет близка к средней частоте этих источников. Для

более высоких частот (β - и γ -ритмов и «острых волн») существующая модель ЭЭГ, объясняемая суммированием ВПСП и ТПСР, представляется вполне адекватной.

Практическая ценность такой модели формирования низкочастотной части ЭЭГ обусловлена, в частности, тем, что частотный состав ЭЭГ с самого начала клинической электроэнцефалографии рассматривался как характеристика состояния пациента. Появление медленных ритмов или замедление существующих может свидетельствовать о патологических изменениях или же о проявлениях изменения физиологического состояния (сон, анестезия). В связи с этим нашли применение такие показатели, как средняя или медианная частота, частоты спектрального среза (на 90% или 95% мощности спектра), а также эффективная частотная полоса [11–15]. Однако они были введены как эмпирические характеристики биоэлектрической активности мозга, и модель, объясняющая связь физиологического состояния тканей мозга и показателей спектра ЭЭГ, может представить практический интерес, позволяя

усовершенствовать методику получения таких показателей.

Несмотря на крайне упрощающий характер предположений, на которых основывается данная модель, она способна объяснить ряд наблюдаемых феноменов электроэнцефалограммы. В то же время появление сигналов с выраженной формой, такой как аркообразная для μ -ритма или пик-волновые комплексы, наблюдаемые при эпилепсии, она объяснить не может, однако это представляется возможным при введении в модель нелинейностей. Остается открытым и вопрос взаимодействия между собой различных источников биоэлектрической активности, в том числе и их самосинхронизация. Предложенная модель не может рассматриваться иначе как первое приближение, однако требуемое для повышения реалистичности ее усложнение может быть сделано лишь после проведения дополнительных исследований, включающих одновременную регистрацию разнородных параметров (ЭЭГ, транскраниальной оксигенации, скорости кровотока) и сопоставления с клиническими данными.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-013-00967а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. S. Ebersole, A. M. Husain, and D. R. Nordli Jr., *Current Practice of Clinical Electroencephalography* (Wolters Kluwer, Philadelphia, 2014)
2. А. М. Гутман, *Биофизика внеклеточных полей мозга* (Наука, М., 1980).
3. В. С. Русинов, *Доминанта* (Медицина, М., 1969).
4. Й. Дудель, Й. Рюэгг, Р. Шмидт и др., *Физиология человека* (Мир, М., 2007).
5. W. F. Boron and M. D. Boulpaep, *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach* (Elsevier, Boston, 2017).
6. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*, Ed. by D. N. Irani (Elsevier, Boston, 2009)
7. Дж. К. Максвелл, И. А. Вышнеградский, А. Стодола, *Теория автоматического регулирования* (Изд-во АН СССР, М., 1949).
8. *Руководство по гипербарической оксигенации*, под ред. С. Н. Ефуни (Медицина, М., 1986).
9. В. В. Гнездицкий, *Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга)* (Медпрессинформ, М., 2004).
10. A. Varsavsky, I. Mareels, and M. Cook, *Epileptic seizures and the EEG: measurement, models, detection and prediction* (Taylor & Francis, Boca Raton, 2011).
11. T. W. Boonstra, S. Nikolin, A.-C. Meisener, et al., *Frontiers Human Neurosci.* **10**, 270 (2016).
12. N. Accornero, M. Capozza, L. Pieroni, et al., *J. Neurophysiol.* **112** (6), 1367 (2014).
13. A. Mounou, J.-L. Thonnard, and A. Mouraux, *Sci. Reports* **6**, 20738 (2016). DOI: 10.1038/srep20738.
14. О. Б. Сазонова, Е. М. Трошина, Е. Л. Машеров и А. Ю. Беляев, в сб. *Материалы Международной конференции «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии»* (Институт новых информационных технологий, М., 2016).
15. А. В. Рылова, О. Б. Сазонова, А. Ю. Лубнин и Е. Л. Машеров, *Анестезиология и реаниматология*, № 2, 31 (2010).

Electrochemical Feedback as a Possible Mechanism for Generation of Low-Frequency Component of Brain Bioelectric Activity

E.L. Masherov

*Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery,
4-ya Tverskaya-Yamskaya ul. 16, Moscow, 125047 Russia*

We propose a model of electroencephalogram recording that includes, in addition to a summation of post-synaptic potentials, the fluctuations while controlling the constant potential level and explains a number of phenomena observed predominantly in the low-frequency spectrum of electroencephalogram.

Keywords: electroencephalogram, automatic control, feedback