

УДК 616.831-005-072.7
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-15-21>



Способ оценки функционального состояния головного мозга при острых внутрибольничных нарушениях мозгового кровообращения

Бразовский К.С.¹, Винокурова Д.А.¹, Стреж В.А.², Усов В.Ю.³

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Томский областной онкологический диспансер (ТООД)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 115

³ Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) им. акад. Е.Н. Мешалкина
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

РЕЗЮМЕ

Внутрибольничные нарушения мозгового кровообращения у пациентов кардиохирургического профиля являются тяжелым осложнением в раннем послеоперационном периоде с вероятностью появления до 15%. При развитии тяжелого поражения головного мозга проведение нейровизуализирующих диагностических исследований (компьютерной и магнитно-резонансной томографии) затруднено, что повышает вероятность неблагоприятного исхода.

Цель исследования заключается в разработке способа оценки функционального состояния головного мозга у пациентов с тяжелым течением внутрибольничного инсульта на основе неинвазивных измерений электрической активности центральной нервной системы.

Материалы и методы. Выборка составлена из 20 анонимизированных архивных записей электроэнцефалограммы добровольцев без неврологических нарушений, 10 записей пациентов без неврологических нарушений во время наркоза, 17 записей пациентов из банка данных UCLH Stroke Dataset с внебольничными инсультами и 18 записей, полученных в процессе нейрофизиологического мониторинга пациентов с тяжелым инсультом в раннем послеоперационном периоде. Для оценки функционального состояния разработан и реализован алгоритм вычисления интегрального показателя функционального состояния, характеризующего уровень функциональной активности центральной нервной системы.

Результаты. Предложенный способ оценки функционального состояния головного мозга был применен для анализа нейрофизиологических сигналов, полученных у людей с разной степенью активности нервной системы, от спокойного бодрствования до глубокой комы. Показано, что вычисляемый коэффициент закономерно отражает функциональное состояние головного мозга и может быть использован, в том числе, для раннего обнаружения нарушений, обусловленных церебральной гемодинамической недостаточностью при развитии острого инсульта.

Заключение. Интегральный критерий функционального состояния головного мозга может быть использован для длительного наблюдения за состоянием пациентов кардиохирургического профиля в ранний послеоперационный период.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Администрации Томской области в рамках научного проекта № 19-415-700005 (p_a).

Ключевые слова: острый внутрибольничный инсульт, электроэнцефалограмма, функциональное состояние

✉ Бразовский Константин Станиславович, bks_2005@mail.ru

Для цитирования: Бразовский К.С., Винокурова Д.А., Стреж В.А., Усов В.Ю. Способ оценки функционального состояния головного мозга при острых внутрибольничных нарушениях мозгового кровообращения. *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(4):15–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-15-21>.

A method to evaluate the functional state of the human brain after acute in-hospital stroke

Brazovskii K.S.¹, Vinokurova D.A.¹, Strezh V.A.², Ussov V.Yu.³

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk Regional Oncology Center
15, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

³ E.N. Meshalkin National Research Medical Center
15, Rechkunovskaya Str., 15, Novosibirsk, 630055, Russian Federation

ABSTRACT

Acute in-hospital stroke is a severe complication of the early recovery period after cardiovascular surgery with a probability of up to 15%. Unfortunately, in-time diagnostic neuroimaging (computed tomography and magnetic resonance imaging) in cases of severe brain damages is considerably hindered increasing the risk of an adverse outcome.

The aim of the study was to develop a method to evaluate the functional state of the human brain in patients with severe in-hospital stroke measuring parameters of electrical activity in the central nervous system.

Materials and methods. The sample was composed of 20 anonymous archived electroencephalograms obtained from volunteers with no neurological disorders, 10 records of patients without neurological symptoms during general anesthesia, 17 records of patients with out-of-hospital strokes obtained from the UCLH Stroke EIT Dataset, and 18 records from patients with acute in-hospital stroke during neuromonitoring in the early postoperative recovery period. A new integral coefficient of the functional state was introduced, and an algorithm to calculate the proposed measure of the functional activity of the central nervous system was developed and implemented.

Results. The proposed method to evaluate the functional state of the human brain was applied to analyze neurophysiological records obtained from people with different activity of the nervous system: from resting state to deep coma. It was shown that the integral coefficient naturally reflects the functional state of the human brain and can be used for early detection of brain dysfunction and damages caused by cerebral hemodynamic impairment.

Conclusion. The introduced integral criterion to evaluate the functional state of the human brain can be used for long-term postoperative monitoring in cardiac patients who underwent surgical treatment.

Keywords: acute in-hospital stroke, electroencephalogram, functional state

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of funding. The study was funded by the Russian Foundation for Basic Research and the Administration of the Tomsk Region within the research project No.19-415-700005 (r_a).

For citation: Brazovskii K.S., Vinokurova D.A., Strezh V.A., Ussov V.Yu. A method to evaluate the functional state of the human brain after acute in-hospital stroke. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(4):15–21. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-4-15-21>.

ВВЕДЕНИЕ

Вероятность развития острого внутрибольничного инсульта в раннем периоде восстановления после кардиохирургических вмешательств составляет до 15% [1], при этом своевременная диагностика этого состояния может быть значительно затруднена, особенно у пациентов, находящихся в состоянии комы. По данным исследования [1], в большинстве случаев диагностика ишемического инсульта была произведена в течение 3–6 ч от момента его начала. Учитывая высокий риск развития инсульта в течение 3–7 сут после операции, нейрофизиологический мониторинг может рассматриваться как эффективный инструмент раннего обнаружения нарушений мозгового кровообращения в послеоперационном периоде [2]. К сожалению, электрическая активность головного мозга (электроэнцефалограмма, ЭЭГ) представляет собой сложный шумоподобный сигнал, характеризующийся низкой специфичностью по отношению к причинам нарушения мозговой деятельности [3].

Проведенный метаанализ показал, что диагностическое и прогностическое значение ЭЭГ в значительной степени зависит от используемых ЭЭГ-критериев инсульта и квалификации специалиста-нейрофизиолога. Принимая во внимание техническую трудоемкость нейрофизиологических исследований, особенно в режиме непрерывного круглосуточного мониторинга, а также сложность клинической интерпретации получаемых данных, можно предположить, что это является основной причиной малой распространенности данного вида мониторинга в раннем послеоперационном периоде.

В последние несколько лет многочастотная и широкополосная электроимпедансная томография (ЭИТ) рассматривается как перспективный метод раннего обнаружения нарушений мозгового кровообращения [4]. Привлекательная особенность ЭИТ заключается в возможности построения трехмерных изображений области интереса, что ставит ее в один ряд с методами визуализирующей диагностики, такими как компьютерная и магнитно-резонансная томография. К сожалению, ЭИТ не может достичь пространственного разрешения, необходимого для обнаружения нарушений мозгового кровообращения на ранних стадиях, как следствие, клинического применения этот метод пока не нашел.

В работе [5] предложены так называемые ЭЭГ-биомаркеры, воспроизводимо наблюдаемые у пациентов, перенесших инсульт. К сожалению, измерение необходимых параметров подразумевает выполнение пациентом определенных движений, что невозможно для пациентов в раннем послеопе-

рационном периоде. Еще одна группа ЭЭГ-биомаркеров основана на пространственном картировании и оценке «связанности» кортикальной активности в состоянии спокойного бодрствования [6]. В результате проведенного исследования авторы показали, что предложенный способ позволяет прогнозировать процессы функционального восстановления на длительных интервалах времени, но малопригоден для непрерывного мониторинга в послеоперационный период.

Критерии оценки функционального состояния головного мозга, основанные на измерении мощности и частоты основных ритмов электрической активности головного мозга, составляют значительную часть современных методов формального анализа ЭЭГ. В частности, в работе [7] формальные параметры ЭЭГ используются как независимые переменные для построения частичных регрессионных моделей, связывающих мощность основных ритмов ЭЭГ и баллы шкалы NIHSS. Поскольку модели были получены на основе записей ЭЭГ с 256 каналов, их практическая применимость вызывает большие сомнения.

Значительное количество публикаций посвящено попыткам применить методы, созданные как инструменты оценки глубины анестезии (например, биспектральный индекс, энтропия, информационная сложность ЭЭГ и др.) в качестве методов мониторинга функционального состояния головного мозга при инсульте. К сожалению, консенсус относительно чувствительности и специфичности этих методов, а также их информативности при непрерывном мониторинге мозговых функций в раннем послеоперационном периоде все еще не найден, хотя необходимость применения сомнений не вызывает [8].

Цель исследования заключается в разработке способа объективной оценки функционального состояния головного мозга у кардиохирургических пациентов, перенесших острый внутрибольничный инсульт в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены обезличенные архивные записи ЭЭГ, полученные в Сибирском государственном медицинском университете (20 записей, без неврологических нарушений), в НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра (Томский НИМЦ) (10 записей пациентов без неврологических нарушений во время наркоза), 17 записей пациентов из банка данных UCLH Stroke Dataset с внебольничными инсультами [9] и 18 записей, полученных в НИИ кардиологии Томского НИМЦ в процессе нейрофизиологического мониторинга пациентов с тяжелым инсультом в

раннем послеоперационном периоде. Записи приведены к единому формату: частота дискретизации 250 Гц, разрешение по амплитуде 0,25 мкВ, диапазон частот от 0 до 100 Гц. Предварительная фильтрация заключалась в применении фильтра верхних частот с постоянной времени 0,16 с и фильтра нижних частот с частотой среза 100 Гц.

Для регистрации ЭЭГ были использованы приборы «Энцефалан-131-03» («Медиком», Россия, г. Таганрог), «Нейрон-Спектр» («Нейрософт», Россия, г. Иваново) и Biosemi Active Two system (Biosemi, Нидерланды). Все приборы имеют сопоставимые технические параметры. Во всех записях электроды фиксировались согласно общепринятой схеме «10/20». После проведения пробных вычислений было установлено, что для вычисления интегрального индекса функционального состояния минимально необходимое и достаточное количество каналов регистрации равно 8, поэтому записи были перемонтированы в монополярную схему отведений О1-А1, Р1-А1, С1-А1, F3-А1, О2-А2, Р2-А2, С2-А2, F4-А4 с ипсилатеральными ушными референсными электродами.

Все вычисления, включая обработку сигналов и статистический анализ, проведены в свободно распространяемой среде Rstudio [10] с использованием пакетов Signal и edfReader. Уровень значимости при расчете доверительных интервалов и проверке статистических гипотез был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки функционального состояния головного мозга предложен безразмерный индекс функционального состояния λ , изменяющийся от 0 до 100%, при этом 0 соответствует изоэлектрической линии (смерть мозга), 100% – состоянию активного бодрствования. Алгоритм вычисления λ состоит из следующих этапов:

Предварительная обработка многоканальной записи ЭЭГ: устранение дрейфа изолинии, фильтрация высокочастотных составляющих от 100 Гц и выше, удаление помехи частотой 50 Гц.

Анализ многоканального сигнала методом независимых компонент (independent component analysis, ICA):

$$S_i(C_1, C_2) = ICA(EEG, ch_i, ch_{ref}),$$

где S_i – декомпозиция сигнала в виде независимых компонент; компонент C_{li} содержит, преимущественно, сигнал электрической активности головного мозга в канале с номером i ; C_2 представляет сумму артефактов с амплитудой, значительно превышающей амплитуду ЭЭГ в данном отведении. Источни-

ками подобных артефактов являются электрическая активность сердца, движения глаз, дислокация электродов и артефакты движений.

Преобразование ЭЭГ в независимые компоненты осуществляется для пары каналов, причем один канал всегда выбирается референсным (А1 или А2, для левого и правого полушария соответственно). Такой подход позволяет эффективно подавлять артефакты и, как следствие, снижать погрешность биспектрального анализа.

Биспектральный анализ компонента C_{li} с последующим вычислением параметров гауссовости и линейности сигнала по методу Хинича [11], а также бикогерентности и спектральной мощности в диапазоне частот от 0,5 до 47 Гц. Для построения биспектра используется быстрое преобразование Фурье с окном $n = 512$ отсчетов и оконной взвешивающей функцией Хэмминга $w(n)$. Биспектры вычисляются для компонента C_l каждого канала независимо.

Производится оценка нормальности распределения и линейности сигнала по критериям, предложенным в [6]. В том случае, если нет значительных отклонений от нормального закона распределения и линейности, производится вычисление интегрального индекса функционального состояния λ :

$$Sp(f, l) = FFT_n(w(n) \cdot C_l(l + n + m)); l \in (1, M - n - m)$$

$$B1 = \sum_{f1=0.5}^8 \sum_{f2=0.5}^8 (Sp(f1)Sp(f2)Sp^*(f1 + f2))^2$$

$$B2 = \sum_{f1=0.5}^{47} \sum_{f2=0.5}^{47} (Sp(f1)Sp(f2)Sp^*(f1 + f2))^2$$

$$\beta = \begin{cases} \|C_1\|, & \|C_1\| < 1 \\ 1, & \|C_1\| \geq 1 \end{cases}$$

$$\lambda = 100 \cdot \left(1 - \sqrt{\frac{B1}{B2}}\right) \cdot \beta$$

где Sp – Фурье-преобразование независимого компонента C_l ; f_1, f_2 – частотные диапазоны; $B1$ – суммарная мощность низкочастотных биспектральных компонент; $B2$ – суммарная мощность биспектра в диапазоне частот от 0,5 до 47 Гц; β – поправочный коэффициент; λ – индекс функционального состояния.

Шаги 3 и 4 повторяются со сдвигом окна на m отсчетов, при этом m выбирается из ряда 32, 64, 128, 256 как компромисс между трудоемкостью вычислений и временной дискретностью расчета λ .

Выбор граничных частот основан на общепринятых в нейрофизиологии диапазонах электрической активности головного мозга, частота 8 Гц – это нижняя граница частоты альфа-ритма, верхняя частота 47 Гц выбрана из соображений необходимости подавления помехи с частотой сети 50 Гц.

Для иллюстрации возможностей предложенного индекса функциональной активности этот показате-

ль был вычислен по архивным ЭЭГ, записанных у здоровых людей в состоянии сна, у пациентов во время проведения хирургического вмешательства, а также у пациентов, находящихся в коматозном состоянии вследствие тяжелого течения внутрибольничного инсульта (рис.). Сплошная линия отображает среднее значение λ за предшествующие 30 с, доверительные интервалы вычислены для уровня значимости $\alpha = 0,05$ и $n = 30$.

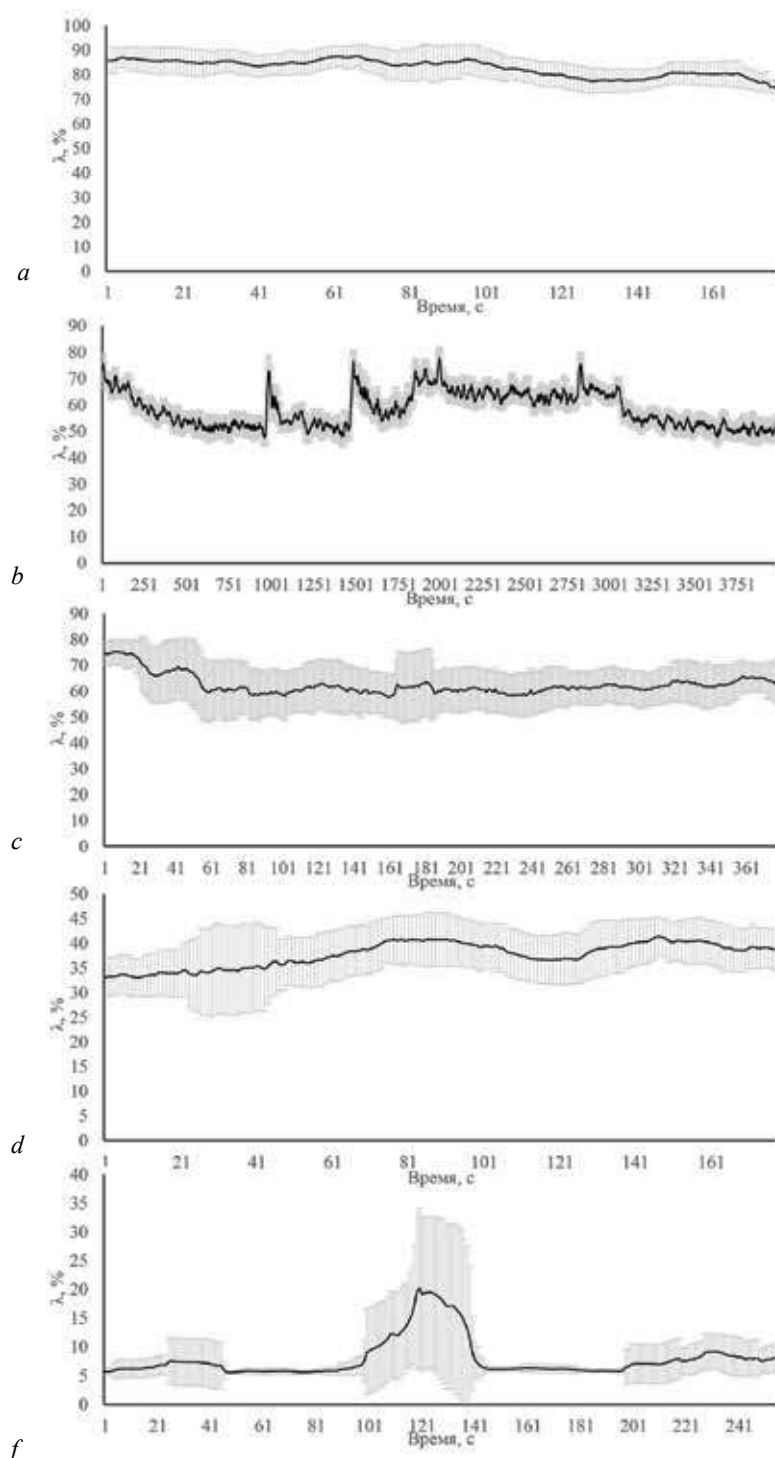


Рисунок. Динамика индекса функциональной активности: *a* – во время спокойного бодрствования; *b* – во время физиологического сна; *c* – во время хирургической операции, вводный наркоз; *d* – кома стадии III; *f* – кома стадии IV

Можно отметить (см. рис. *b, c*), что динамика индекса λ закономерно отражает функциональное состояние головного мозга с неопределенностью не более 10% на всем промежутке регистрации. Это свидетельствует о высокой устойчивости предложенного метода в норме и при изменении ЭЭГ в пределах физиологической вариабельности.

По мере утяжеления состояния наблюдается не только снижение абсолютных величин индекса λ , но и значительное увеличение доверительного интервала значений (см. рис. *d, f*). Этот факт косвенно свидетельствует о том, что по мере снижения уровня функциональной активности головного мозга происходит не только замедление основных ритмов, но и нарушение взаимодействия между отделами коры.

Наблюдаемые закономерности динамики индекса функциональной активности на качественном уровне совпадают с клиничко-нейрофизиологическими критериями оценки тяжести повреждения головного мозга [1]. Авторы [1] показали, что ключевыми факторами оценки тяжести состояния пациента при остром инсульте являются, наряду с неврологическими симптомами, отсутствие доминирующего ритма в затылочных отведениях, снижение частоты и ареактивность ЭЭГ на внешние стимулы.

Рассмотренные ситуации несут, скорее, иллюстративный характер и позволяют наглядно убедиться в том, что на основании предложенного индекса функциональной активности они могут быть однозначно разделены. Типичные клинические случаи, разумеется, значительно сложнее, и разница может быть не столь очевидной, поскольку абсолютные значения индекса функциональной активности позволяют судить лишь о значительных изменениях функционального состояния головного мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный нами способ оценки функционального состояния на основе анализа электрической активности головного мозга основан на общепринятых нейрофизиологических представлениях о характере изменений ЭЭГ по мере угнетения активности головного мозга. Один из самых известных показателей – биспектральный индекс (BIS), характеризующий глубину анестезии, базируется на аналогичных представлениях. Предложенный нами алгоритм вычисления индекса λ существенно отличается от ранее опубликованных следующими особенностями:

Для расчетов используются преобразование ЭЭГ сигнала методом независимых компонентов, что позволяет в значительной степени снизить влияние артефактов и помех на воспроизводимость вычисления индекса.

Используются как минимум 8 независимых отведений ЭЭГ, что позволяет уменьшить неопределенность индекса за счет межканального усреднения.

Введена коррекция вычисленных значений индекса с учетом фактической амплитуды независимых компонентов ЭЭГ в текущий момент времени. Эта мера позволила расширить диапазон устойчивой работы алгоритма вплоть до минимальных значений амплитуды ЭЭГ, которые наблюдаются при крайне тяжелом поражении головного мозга.

Основным недостатком предложенного индекса является низкая специфичность по отношению к этиологии угнетения функциональной активности головного мозга. Без анамнестических данных установить причину повреждения мозга невозможно. Еще одно ограничение обусловлено малыми размерами и низкой репрезентативностью выборки ЭЭГ, использованной в работе. Для установления клинически значимых границ индекса функциональной активности при его применении для определения степени тяжести повреждения в абсолютных значениях необходимо проведение исследования на выборке большего размера, охватывающей основные категории пациентов. Тем не менее в режиме сравнения с исходным состоянием пациента предложенный индекс обладает необходимой чувствительностью по отношению к изменению функциональной активности головного мозга.

В настоящее время возможно два применения индекса в клинической практике: контроль глубины анестезии и нейрофизиологический мониторинг в ранний послеоперационный период. С нашей точки зрения, наибольший эффект может быть получен при непрерывном контроле состояния пациентов кардиохирургического профиля в ранний послеоперационный период.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенный индекс функционального состояния головного мозга обладает рядом положительных свойств с точки зрения воспроизводимости оценок и понятной интерпретации динамики изменений. Метод устойчив к помехам в исходных данных, поскольку расчеты проводятся по большому массиву с последующим усреднением. Для оценки клинически значимых свойств предложенного индекса (чувствительности и специфичности) при различных патологических состояниях необходимы дополнительные исследования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Синкин М.В., Каймовский И.Л., Комольцев И.Г., Трифонов И.С., Штеклейн А.А., Цыганкова М.Е., Гехт А.Б. Элек-

- троэнцефалография в остром периоде инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(8-2):10–16. DOI: 10.17116/jnevro202012008210.
2. Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Миронов А.В. Периперационный ишемический инсульт как исход реваскуляризации головного мозга. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(4):299–302. DOI: 10.17116/kardio202013041299.
 3. Sutcliffe L., Lumley H., Shaw L. et al. Surface electroencephalography (EEG) during the acute phase of stroke to assist with diagnosis and prediction of prognosis: a scoping review. *BMC Emergency Medicine*. 2022;22(29). DOI: 10.1186/s12873-022-00585-w.
 4. Goren N., Avery J., Dowrick T. et al. Multi-frequency electrical impedance tomography and neuroimaging data in stroke patients. *ScientificData*. 2018;5:180112. DOI: 10.1038/sdata.2018.112.
 5. Sebastián-Romagosa M., Udina E., Ortner R., Dinarès-Ferran J., Cho W., Murovec N. et al. EEG biomarkers related with the functional state of stroke patients. *Front. Neurosci*. 2020;14:582. DOI: 10.3389/fnins.2020.00582.
 6. Vecchio F., Tomino C., Miraglia F., Iodice F., Erra C., DiIorio R. et al. Cortical connectivity from EEG data in acute stroke: A study via graph theory as a potential biomarker for functional recovery. *International Journal of Psychophysiology*. 2019;146(3):133–138. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2019.09.012.
 7. Wu J., Srinivasan R., BurkeQuinlan E., Solodkin A., Small S.L., Cramer S.C. Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke. *Journal Neurophysiology*. 2016;115(5):2399–2405. DOI: 10.1152/jn.00978.2015.
 8. Симонов О.В., Прямыков А.Д., Лолуев Р.Ю., Сурияхин В.С., Переведенцева Е.В., Сафронова М.А. и др. Регионарная анестезия при каротидной энтертерэктомии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта (пилотное исследование). *Общая реаниматология*. 2022;18(6):4–11. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-6-4-11.
 9. Филимонова П.А., Волкова Л.И., Алашеев А.М., Михайлов А.В., Гричук Е.А. Внутрибольничный инсульт у пациентов после кардиохирургических операций и инвазивных вмешательств на сердце. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(4):38–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2017-4-38-45.
 10. RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL. 2020. URL: <http://www.rstudio.com/>.
 11. Hinich M.J. Testing for gaussianity and linearity of a stationary time series. *Journal of Time Series Analysis*. 1982;3(3):169–176.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Научно-исследовательскому институту кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра и лично Михаилу Павловичу Плотникову за помощь в проведении исследования.

Информация об авторах

Бразовский Константин Станиславович – д-р техн. наук, профессор кафедры медицинской и биологической кибернетики, СибГМУ, г. Томск, bks_2005@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4779-9820>

Винокурова Дарья Александровна – зав. терапевтической клиникой, СибГМУ, г. Томск, vinokurovadarial@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8422-8349>

Стреж Владимир Анатольевич – зав. отделением анестезиологии-реанимации, ТООД, г. Томск, v.strezh@mail.ru

Усов Владимир Юрьевич – гл. науч. сотрудник, отдел лучевых и инструментальных методов диагностики, НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск ussov1962@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7978-5514>

✉ **Бразовский Константин Станиславович**, bks_2005@mail.ru

Поступила в редакцию 09.03.2023;
одобрена после рецензирования 13.03.2023;
принята к публикации 25.05.2023