Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
2020, №6, с. 49-58
https://doi.org/10.17116/neiro20208406149

Burdenko's journal of neurosurgery
2020, №6, pp. 49-58
https://doi.org/10.17116/neiro20208406149

Интраоперационное картирование речевой зоны Брока методом регистрации кортико-кортикальных вызванных потенциалов

© А.Е. Быканов[1], Д.И. Пицхелаури[1], О.Ю. Титов[1], Минг-Чин Лин[2], Е.В. Гулаев[3], А.А. Огурцова[1], С.А. Маряшев[1], В.Ю. Жуков[1], С.Б. Буклина[1], А.Ю. Лубнин[1], Ш.Т. Бешплав[1], Т.А. Конакова[1], И.Н. Пронин[1]

[1]ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]Тайбэйский медицинский университет, Тайвань, Китай;
[3]ОБУЗ «Ивановская областная клиническая больница», Иваново, Россия

Резюме

Цель исследования. Картирование эффективных речевых связей между лобной и височной долями головного мозга методом кортико-кортикальных вызванных потенциалов.

Материал и методы. В исследование включены 3 пациента с внутримозговыми опухолями левой лобно-теменной области. Опухоли располагались в доминантном по речи полушарии, в непосредственной близости к корковым речевым центрам и речевым проводящим путям. Интраоперационно проводилась регистрация кортико-кортикальных вызванных потенциалов (ККВП), возникающих в ответ на биполярную электростимуляцию постоянным током с двух прилежащих контактов субдуральных электродов: одиночные прямоугольные бифазные импульсы длительностью 300 мкс и частотой 1 Гц. Интенсивность стимуляции поднималась постепенно с 2 мА, в пределах 3—4 мА. Регистрацию ККВП осуществляли путем усреднения вызванных ответов (30—50 стимулов в каждой сессии) с эпохой анализа электрокортикограммы 300 мс, начиная с момента стимула. Для валидации результатов кортико-кортикального картирования речевых зон по методу ККВП использована прямая электрическая стимуляция коры головного мозга.

Результаты. В представленных клинических случаях удалось получить ККВП с нижней лобной извилины при стимуляции верхней височной извилины. В одном случае такая эффективная связь была однонаправленной, в двух других — реципрокной. Средняя латентность пика N1 составила 65 мс (49,6—90 мс), средняя амплитуда — 71 мкв (50—100 мкв). Результаты кортико-кортикального картирования подтверждены нахождением зоны Брока методом прямой стимуляции коры по протоколу «краниотомия в сознании» под электродами с максимальной амплитудой волны N1 в двух случаях из трех. В одном случае зону Брока методом прямой стимуляции обнаружить не удалось. Нарушения речевой функции в послеоперационном периоде по результатам нейропсихологического обследования не было.

Заключение. Первые результаты использования метода регистрации кортико-кортикальных вызванных потенциалов у небольшого числа больных показали его практическую значимость в определении корковых проекций эффективных речевых связей между лобной и височной долями головного мозга. Необходимо дальнейшее изучение представленного метода на большей серии клинических случаев.

Ключевые слова: *кортико-кортикальные вызванные потенциалы, нейроонкология, глиальные опухоли, функция речи, коннектом, зона Брока.*

Информация об авторах:
Быканов А.Е. — https://orcid.org/0000-0002-0588-4779
Пицхелаури Д.И. — https://orcid.org/0000-0003-0374-7970
Титов О.Ю. — https://orcid.org/0000-0001-6570-7777; e-mail: oleg96titov@mail.ru
Минг-Чин Лин — https://orcid.org/0000-0001-9624-9705
Гулаев Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-3464-8927
Огурцова А.А. — https://orcid.org/0000-0003-3595-2696
Маряшев С.А. — https://orcid.org/0000-0002-0108-0677
Жуков В.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-2523-3009
Буклина С.Б. — https://orcid.org/0000-0002-9451-3565
Лубнин А.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-2595-5877
Пронин И.Н. — https://orcid.org/0000-0002-4480-0027
Автор, ответственный за переписку: Титов О.Ю. — e-mail: oleg96titov@mail.ru

Как цитировать:
Быканов А.Е., Пицхелаури Д.И., Титов О.Ю., Минг-Чин Лин, Гулаев Е.В., Огурцова А.А., Маряшев С.А., Жуков В.Ю., Буклина С.Б., Лубнин А.Ю., Бешплав Ш.Т., Конакова Т.А., Пронин И.Н. Интраоперационное картирование речевой зоны Брока методом регистрации кортико-кортикальных вызванных потенциалов. *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко*. 2020;84(6):49–58. https://doi.org/10.17116/neiro20208406149

Broca's area intraoperative mapping with cortico-cortical evoked potentials

© A.E. Bykanov[1], D.I. Pitskhelauri[1], O.Yu. Titov[1], Ming-Chin Lin[2], E.V. Gulaev[3], A.A. Ogurtsova[1], S.A. Maryashev[1], V.Yu. Zhukov[1], S.B. Buklina[1], A.Yu. Lubnin[1], Sh.T. Beshplav[1], T.A. Konakova[1], I.N. Pronin[1]

[1]Burdenko Neurosurgical Center, Moscow, Russia;
[2]Taipei Medical University, Taiwan, China;
[3]Ivanovo Regional Hospital, Ivanovo, Russia

Abstract

Objective. Mapping of effective speech connections between the frontal and temporal lobes with cortico-cortical evoked potentials.

Material and methods. There were 3 patients with brain tumors in the left frontoparietal region. The neoplasms were localized in the dominant hemisphere near cortical speech centers and pathways. Cortico-cortical evoked potentials were intraoperatively recorded in response to bipolar stimulation with a direct current delivered through the subdural electrodes (single rectangular biphasic impulses with duration of 300 μs and frequency of 1 Hz). Stimulation intensity was gradually increased from 2 mA within 3—4 mA. Registration was carried out by averaging ECoG (30—50 stimuli in each session) in the 300-ms epoch after stimulus. Direct cortical stimulation was used to validate the results of cortico-cortical speech mapping with cortico-cortical evoked potentials.

Results. In our cases, we obtained cortico-cortical evoked potentials from inferior frontal gyrus after stimulation of superior temporal gyrus. In one case, this effective relationship was unidirectional, in the other two patients reciprocal. Mean latency of N1 peak was 65 ms (range 49.6—90 ms), mean amplitude 71 μV (range 50—100 μV). Cortico-cortical mapping data were confirmed by detection of Broca's area in 2 out of 3 cases out during direct cortical stimulation with maximum amplitude of N1 wave. «Awake craniotomy» protocol was applied. In one case, Broca's area was not detected during direct stimulation. No postoperative speech impairment was noted.

Conclusion. Initial results of cortical mapping with cortico-cortical evoked potentials in a small sample confirmed its practical significance for analysis of cortical projections of effective speech communications between the frontal and temporal lobes. Further study of this method in large samples is required.

Keywords: *cortico-cortical evoked potentials, neurooncology, glial tumors, speech function, connectome, Broca's area.*

Information about the authors:
Bykanov A.E. — https://orcid.org/0000-0002-0588-4779
Pitskhelauri D.I. — https://orcid.org/0000-0003-0374-7970
Titov O.Yu. — https://orcid.org/0000-0001-6570-7777; e-mail: oleg96titov@mail.ru
Ming-Chin Lin — https://orcid.org/0000-0001-9624-9705
Gulaev E.V. — https://orcid.org/0000-0002-3464-8927
Ogurtsova A.A. — https://orcid.org/0000-0003-3595-2696
Maryashev S.A. — https://orcid.org/0000-0002-0108-0677
Zhukov V.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-2523-3009
Buklina S.B. — https://orcid.org/0000-0002-9451-3565
Lubnin A.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-2595-5877
Pronin I.N. — https://orcid.org/0000-0002-4480-0027
Corresponding author: Titov O.Yu. — e-mail: oleg96titov@mail.ru

To cite this article:
Bykanov AE, Pitskhelauri DI, Titov OYu, Ming -Chin Lin, Gulaev EV, Ogurtsova AA, Maryashev SA, Zhukov VYu, Buklina SB, Lubnin AYu, Beshplav ShT, Konakova TA, Pronin IN. Broca's area intraoperative mapping with cortico-cortical evoked potentials. *Burdenko's Journal of Neurosurgery = Zhurnal voprosy neirokhirurgii imeni N.N. Burdenko*. 2020;84(6):49–58. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro20208406149

Список сокращений:

ККВП — кортико-кортикальные вызванные потенциалы
фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография
ЭКоГ — электрокортикография

Одной из основных задач современных нейронаук является выявление структурных и функциональных сетей, лежащих в основе реализации когнитивных функций головного мозга, а их интраоперационное определение и сохранение — одна из сложнейших и не до конца решенных на данный момент задач нейрохирургии внутримозговых опухолей. Анализ данных связей получил широкое распространение и привел к появлению новой области исследований, называемой Brain Connectomics (наука о связях, или коннектомика мозга) [1].

С точки зрения коннектомики, головной мозг представляет собой сложную совокупность элементов (кортикальных областей, подкорковых ядер), объединенных тремя видами связей — структурными, функциональными и эффективными. Структурная связь — это анатомический контакт между частями мозга (проводящий путь, синапс и т.п. **(рис. 1)**. Детальное знание анатомии этих связей, в частности, ассоциативных трактов, является необходимым условием для правильного предоперационного планирования (выбора хирургического доступа) в нейрохирургии внутримозговых опухолей.

Однако на современном этапе развития нейронаук знание анатомии структурных связей уже не является достаточным. Не менее важно иметь представление о функциональных связях между отдельными участками коры головного мозга.

Функциональная связь — это временная корреляция активности мозговых структур, лежащая в основе нервной деятельности, в том числе таких важнейших доменов, как речь, праксис, память и эмоции [2—7]. Проще говоря, если два мозговых образования работают синхронно, то они функционально связаны. Эти связи доступны для изучения с помощью технологий функционального картирования мозга, в частности, функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), электроэнцефалографии, электрокортикографии (ЭКоГ).

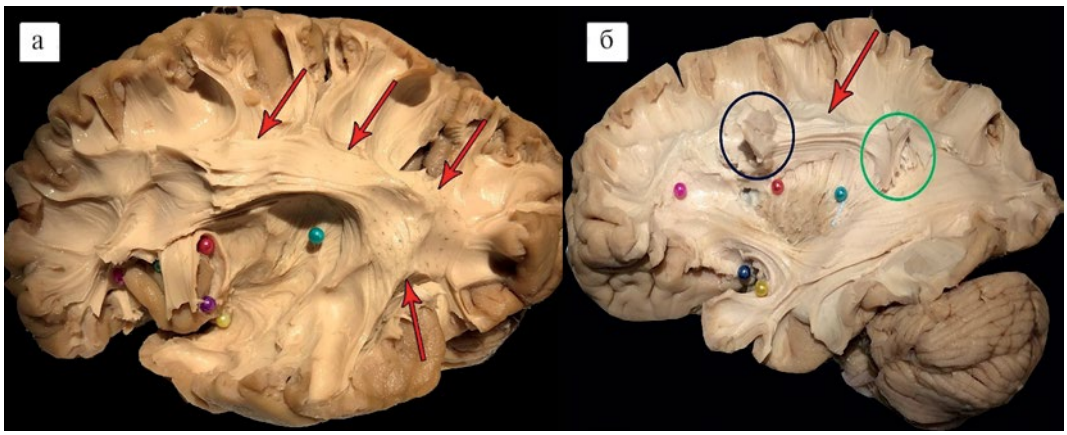


Рис. 1. **Анатомические препараты, изготовленные методом диссекции волокон по Клинглеру, демонстрирующие структурные связи лобной и височной долей головного мозга.**

а — поэтапная диссекция латеральной поверхности мозга: красной стрелкой обозначен основной ассоциативный пучок, соединяющий зоны Брока и Вернике — дугообразный; б — поэтапная диссекция латеральной поверхности мозга: красной стрелкой обозначен дугообразный пучок, синий круг — проекция его корковых окончаний в лобной доле, зеленый круг — в височной доле.

Однако изучение функциональных связей также не дает полного представления о природе коннектома, поскольку в данной парадигме исследований не определены причинно-следственные отношения «источник — приемник сигнала». Именно этот важнейший параметр характеризует третий вид соединений — эффективную связь, представляющую собой направленный поток информации между структурами [6, 7].

Прижизненное исследование эффективных связей представляет собой сложную междисциплинарную проблему, которую частично можно решить с помощью метода картирования мозга под названием «кортико-кортикальные вызванные потенциалы» (ККВП).

В данной статье представлен первый в России случай успешного интраоперационного картирования эффективных речевых связей между лобной и височной долями головного мозга при помощи регистрации ККВП у пациентов с глиальными опухолями.

Цель исследования — картирование эффективных речевых связей между лобной и височной долями головного мозга методом кортико-кортикальных вызванных потенциалов.

Материал и методы

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» в период с июня по ноябрь 2019 г. выполнено три оперативных вмешательства по поводу глиальных опухолей левой лобной-теменной области головного мозга с использованием метода ККВП. Возраст больных варьировал от 29 до 61 года (медиана 45 лет). Доминантность полушария определялась по результатам нейропсихологического обследования и данным фМРТ. Опухоли располагались в доминантном по речи полушарии в непосредственной близости к речевым центрам Брока и/или Вернике, при этом их внутренняя поверхность распространялась до волокон дугообразного пучка. По гистологической структуре опухоли распределились следующим образом: одна анапластическая олигодендроглиома (WHO grade III), одна олигодендроглиома (WHO grade II), одна анапластическая астроцитома (WHO grade III). Перед операцией все больные обследованы на магнитно-резонансном томографе GE Signa HDxt 3.0T (GE Healthcare, США). Протокол МРТ-обследования включал МРТ в стандартных режимах (Т1-ВИ, Т1+С, 3D-Т1-ВИ, Т2-FLAIR, ДВИ), МРТ-трактографию и фМРТ. До операции и через 7 дней после нее проводили неврологический и нейропсихологический осмотр пациентов по методу Лурия. Микрохирургическое удаление опухоли во всех описанных случаях выполнено с использованием метода краниотомии в сознании по протоколу мониторируемой седации.

Интраоперационную регистрацию ККВП выполняли до резекции опухоли при помощи 32-канальной системы интраоперационного мониторинга «Нейро-ИОМ» («Нейрософт», Россия) и пары субдуральных электродов-полосок. Один электрод устанавливали в лобную речевую область (зона Брока), выявленную при помощи прямой корковой стимуляции (в двух случаях) и в проекцию нижней лобной извилины (в данном (единственном) случае зона Брока не обнаружена напрямую). Второй электрод располагали на верхней височной извилине в ее задних отделах. Регистрация ККВП производилась путем усреднения вызванных ответов (30—50 стимулов в каждой сессии) с эпохой анализа ЭКоГ 300 мс, начиная с момента стимула. Для подтверждения воспроизво-

димости ответа каждый раз регистрировалось не менее двух усредненных кривых.

ЭКоГ выполнялась с частотой квантования 20 кГц. Пропускные фильтры устанавливались в рамках 5—1000 Гц. Регистрация проводилась в монополярном режиме с контактов субдурального электрода, в качестве референта использовался спиральный подкожный электрод, расположенный в области контралатерального сосцевидного отростка или в лобной области.

Электростимуляция коры проводилась в условиях биполярного монтажа с двух прилежащих контактов субдурального электрода. Режим стимуляции включал одиночные прямоугольные бифазные импульсы постоянного тока длительностью 300 мкс и частотой 1 Гц. Интенсивность стимуляции поднималась постепенно, начиная с 2 мА, до появления парафазических явлений или регистрации эпилептиформных паттернов на ЭКоГ. Как правило, эффективным был диапазон интенсивности 3—4 мА.

Результаты

Основным клиническим симптомом до операции у всех вошедших в исследование пациентов были фокальные эпилептические приступы с нарушением речи.

При предоперационном нейропсихологическом исследовании только у одного больного выявлены речевые нарушения в виде затрудненного понимания сложных логико-грамматических конструкций. У остальных пациентов определялись разной степени нарушения памяти, преимущественно слухоречевой, и динамического праксиса.

Интраоперационно в двух случаях (№1 и 2) после пробуждения пациентов и прямой электростимуляции нижней лобной извилины получены типичные для лобной доли речевые эффекты: остановка речи, персеверации и парафазии по типу персевераций.

В первом клиническом случае **(рис. 2)** после фиксации регистрирующего электрода на нижней лобной извилине и электростимуляции с височного электрода максимальная амплитуда ККВП обнаружена под контактами 2 и 3. Локализация этих контактов совпадала с расположением зоны Брока, выявленной методом прямой кортикальной стимуляции. Эффективная связь была однонаправленной: при стимуляции верхней височной извилины зарегистрированы ответы с нижней лобной извилины. При стимуляции лобной доли четких ответов с височного электрода не было.

Во втором клиническом примере максимальная амплитуда ККВП при стимуляции височной доли и регистрации ответа с нижней лобной извилины расположена под контактами 4 и 8 и не совпала с найденной методом прямой стимуляции зоной Брока. Зона Брока локализовалась под контактом 3, где также определен ответ, но амплитуда волны N1 не была максимальной. В отличие от первого случая ККВП регистрировались в двух направлениях: при стимуляции височной доли ответы возникали под контактами лобного электрода, и наоборот.

В третьем случае после пробуждения пациента и прямой электростимуляции нижней лобной извилины не получены какие-либо характерные для лобной доли речевые эффекты, что не позволило напрямую обнаружить зону Брока. Принято решение попробовать определить зону коры нижней лобной извилины, которая имеет эффективные связи с корой верхней височной извилины методом ККВП. На поверхности лобной доли и височной доли расположили два электрода по 8 каналов и произвели запись ККВП.

При стимуляции височным электродом получены ККВП с принимающего электрода на нижней лобной извилине: контакты №1 и 5. Максимальная амплитуда ККВП отмечена под контактом №1, расположенным на 5 мм латеральнее трепанационного окна (под костью). Решено проверить найденный методом ККВП участок коры способом прямой стимуляции, которая сразу же привела к остановке речи у больного в момент стимуляции. Как и во втором случае, эффективная связь между нижней лобной и верхней височной извилинами оказалась двусторонней.

Интраоперационные осложнения в виде возникновения судорожных приступов не отмечены ни в одном случае. При нейропсихологическом обследовании в послеоперационном периоде у одного больного сохранялись речевые нарушения с незначительной отрицательной динамикой по сравнению с данными дооперационного осмотра **(таблица)**.

Обсуждение

Попытки определить реакцию коры (локальный кортикальный ответ) и других структур головного мозга на стимуляцию одиночным электрическим стимулом предпринимались, начиная с 60-х годов XX века, преимущественно в исследованиях на животных [8—10].

Затем в конце 80-х и начале 90-х годов XX века опубликованы первые единичные работы, посвященные изучению функциональных связей височной и лимбической долей с помощью вызванных электрических потенциалов [11, 12]. В этих работах исследовался ответ, вызванный стимуляцией мозговых структур на отдалении от места приложения тока, что делало возможным изучать связи отдаленных друг от друга участков головного мозга.

В начале XXI века независимо друг от друга в клинике Кливленда [13], Университете Айовы [14] и Лондонском Королевском колледже [15] ученые продолжали разрабатывать методы стимуляции коры головного мозга одиночным импульсом, а также

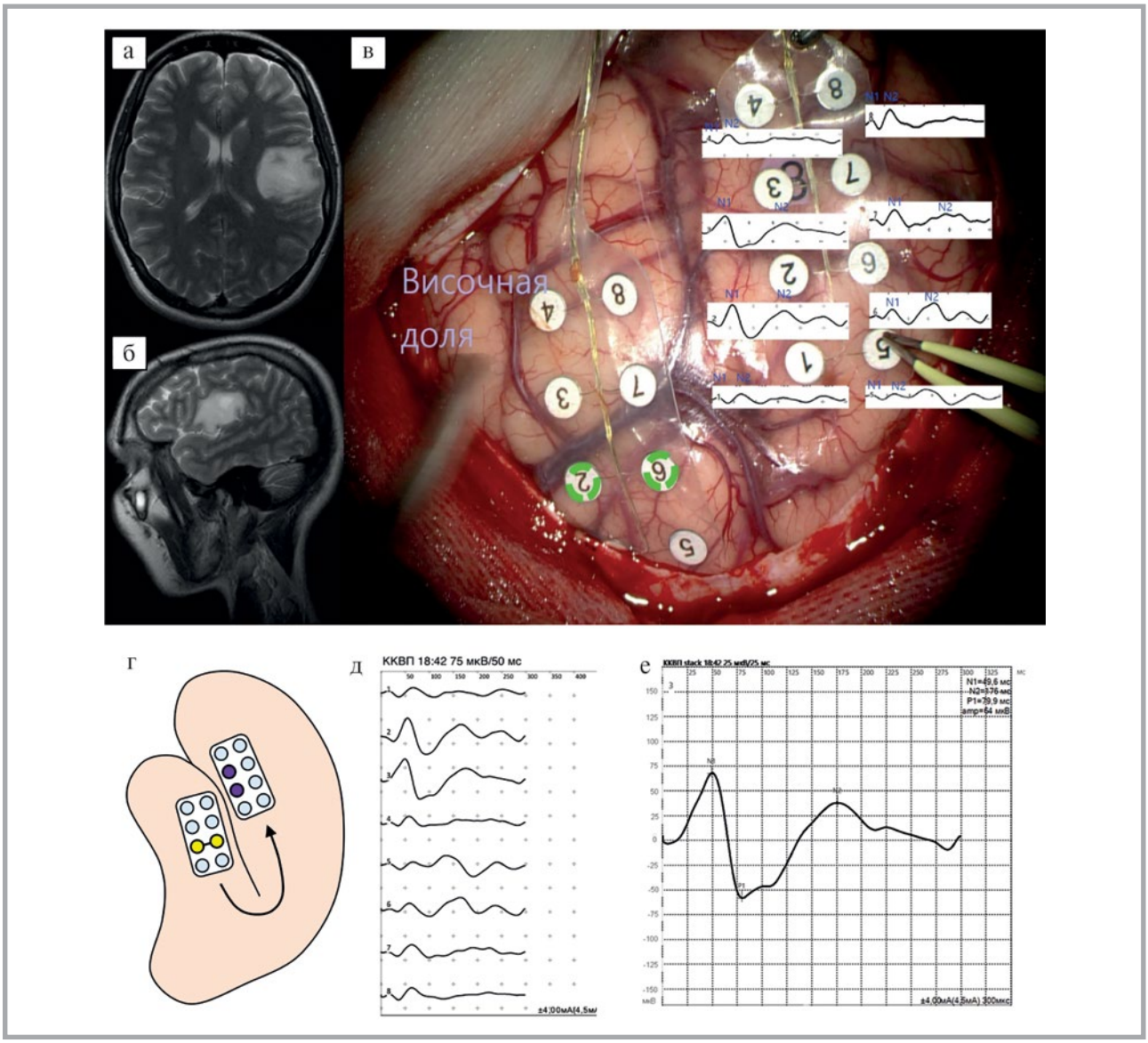


Рис. 2. **Клинический пример.**

а, б — предоперационные магнитно-резонансные томограммы головного мозга, аксиальный и сагиттальный срезы, определяется внутримозговая опухоль левой нижней лобной, пре- и постцентральной извилин; в — интраоперационная запись кортико-кортикальных вызванных потенциалов. На поверхности лобной и височной долей левого полушария расположены два восьмиконтактных субдуральных электрода. Височный электрод стимулирует зону Вернике (зеленые контакты), лобный регистрирует ответы. Максимальная амплитуда пика волны N1 получена под контактами №2 и №3; г — схематическое изображение, желтые контакты — биполярная стимуляция, фиолетовые контакты — регистрация кортико-кортикальных вызванных потенциалов с максимальной амплитудой волны N1, стрелка — направление проведения кортико-кортикальных вызванных потенциалов; д — кривые кортико-кортикальных вызванных потенциалов, записанные в данном клиническом примере, контакт №3 демонстрирует максимальную амплитуду волны N1 — 64 мкВ; е — морфология сигнала, полученного с контакта №3, ранняя негативная волна N1, позитивная волна P1 и поздняя негативная волна N2.

методы анализа вызванных потенциалов. Эти работы возродили научный интерес к данным сигналам, которые в современной литературе наиболее часто обозначают термином, введенным учеными из Кливленда — кортико-кортикальные вызванные потенциалы [13].

ККВП — это всплеск активности одной корти-кальной зоны, вызванный стимуляцией другой кортикальной зоны. В ответ на стимуляцию одиночным импульсом коры головного мозга сразу после стимуляционного артефакта в других участках коры возникают ответы двух типов: ранний и поздний [13, 15].

Ранний ответ описан еще в 60-х годах XX века [11, 12, 16, 17]. Поздний ответ с латентностью более 100 миллисекунд впервые описан в работе A. Valentin и соавт. в 2002 г., в которой определена его практическая значимость как метода идентификации эпилептогенной зоны у больных с височной эпилепсией [15].

Ранний ответ — это первая негативная волна (отличимая от стимуляционного артефакта), которая обычно обозначается как волна N1. Поздний ответ (N2) — это вторая более высокоамплитудная негативная волна, которой предшествует позитивный пик (P1). Пиковая латентность N1 волны ко-

Клинические и электрофизиологические данные пациентов, вошедших в исследование

Признак	Клинический случай		
	№1	№2	№3
Локализация опухоли	Левая нижняя лобная извилина, левая пре- и постцентральная извилины	Левая нижняя лобная извилина	Левая нижняя лобная извилина, левая пре- и постцентральная извилины, левая надкраевая извилина
Возраст, лет	61	29	46
Пол	Женский	Мужской	Мужской
Гистология	Анапластическая олигодендроглиома, IDH1-мутантная с коделецией 1p/19q, WHO Grade III	Анапластическая астроцитома, IDH1-мутантная, WHO Grade III	Олигодендроглиома, IDH1 R132 H мутантная. WHO Grade II
Амплитуда (мкв) N1 потенциала	64	100	50
Латентность N1 потенциала, мс	49,6	58	90
№ контактов, под которыми регистрировались КВП	2, 3	4, 8, 5	1, 5
Тип волны КВП	N1-P-N2	N1-P-N2	N1
Направление проведения импульса	Зона Вернике→зона Брока	Зона Брока↔зона Вернике	Зона Брока↔зона Вернике
Сила стимула, мА	4	3	4
Речевые функции до операции	Речевые функции, в том числе письмо, чтение, счет — в норме	Речевые функции, в том числе письмо, чтение, счет — в норме	Затрудняется в понимании сложных логико-грамматических конструкций. Тест на апраксию речи — с единичными ошибками по дизартрическому типу. Нарушено повторение слов с оппозиционными звуками
Речевые функции в послеоперационном периоде	Достоверного ухудшения речевой функции по сравнению с дооперационным статусом нет	Речевые функции — без выраженной динамики	Сохраняются речевые нарушения, выявленные в дооперационном периоде

Примечание. КВП — кортико-кортикальные вызванные потенциалы.

леблется от 10 до 100 мс, а латентность волны N2 — от 70 до 300 мс [13, 18, 19]. Небольшое позитивное отклонение кривой перед началом пика N1 некоторыми авторами описывается как P1-компонент [20, 21].

К настоящему моменту описано несколько вариантов волн КВП. Вместо волны N1 может регистрироваться позитивный потенциал; латентность N1 может превышать 100 мс; также может наблюдаться только N2-компонент с латентностью более 100 мс [22, 23].

Помимо «классических» волн, S. Umeoka и соавт. выявили три типа ответов: N-P, N и P. Тип N-P включает последовательность из ранней негативной и ранней позитивной волн [24]. Тип N — только негативную, и тип P — только позитивную волну. Таким образом, морфология КВП в действительности довольно вариабельна. Механизм возникновения и распространения КВП на настоящий момент точно неизвестен и, скорее всего, является ортодромным, однако возможна и антидромная активация аксонов, составляющих ассоциативные волокна [25].

Возникает важный и принципиальный вопрос: по каким проводящим путям распространяется электрический импульс при стимуляции коры головного мозга?

В литературе обсуждаются два основных варианта: прямое распространение импульса через ассоциативные проводящие пути и непрямое распространение импульса через подкорковые структуры.

Наиболее логичным является допущение для зон Брока и Вернике, что при стимулировании одной из этих зон распространение импульса происходит по волокнам дугообразного пучка — наиболее мощного ассоциативного пучка, связывающего эти зоны. Диаметр большинства аксонов в головном мозге равен от 0,8 до 2 микрометров. Скорость проведения потенциала действия — от 15 до 120 мс. При среднем расстоянии между зоной Брока и Вернике 10—12 см расчетное время проведения импульса между ними будет приблизительно 1—10 мс, что может соответствовать латентности пика N1. Однако часто регистрируется латентность пика N1, превышающая 10 мс (10—100 мс). Это можно связать с олиго- или полисинаптическим характером регистрируемых ответов или с локальной задержкой (джиттером) синаптической передачи в области стимуляции и регистрации исследуемой корковой зоны [25].

О прямом распространении кортико-кортикального импульса говорит факт линейной корреляции между латентностью пика N1 и расстоянием между

электродами, согласно данным R. Matsumoto и соавт. (чем больше дистанция между участками коры, тем длиннее соответствующие тракты, а также больше время прохождения импульса и латентность N1) [26].

Эту гипотезу подтвердили результаты исследований, в которых сравнивали данные ККВП и МРТ-трактографии. Сочетая ККВП с диффузионно-тензорной визуализацией, C. Conner и соавт. выявили, что амплитуда волны N1 прямо пропорциональна, а ее пиковая латентность обратно пропорциональна количеству волокон, соединяющих области стимуляции и регистрации [27].

Аналогичные результаты получены в одном из последних исследований 2020 г., в которых выявлена прямая корреляция между длиной ассоциативных волокон (по данным МРТ-трактографии) и латентностью N1 пика, а также обратная корреляция между длиной проводящих путей и амплитудой N1 пика. Скорость распространения N1 волны прямо коррелировала с фракционной анизотропией (отражает степень миелинизации нервных волокон) ассоциативных пучков и была выше в ассоциативных волокнах по сравнению с U-волокнами [14].

Метод ККВП активно используют в научных целях. Наиболее распространенной формой его применения является поиск эффективных связей мозговых структур, которые известными на сегодня прижизненными методами изучить невозможно.

С помощью метода изучены связи речевых центров Брока и Вернике [13, 23, 27, 28], связь речевого центра Брока и дополнительной моторной зоны (косой лобный пучок) [29], связи моторных центров [23], в том числе комиссуральные [20], лобной покрышки и островка [28].

Метод ККВП применяется и в изучении патофизиологии эпилепсии, в частности, активности мозговых связей, а также компенсаторной реорганизации функциональных центров [30—32].

Исследователи демонстрируют существенную разницу амплитуды ККВП, регистрируемых в областях мозга, эффективно связанных с зоной начала приступа, по сравнению с областями, которые с ней не связаны [30, 33].

В иктальном периоде активность патологических связей повышена по сравнению с нормальными, а в интериктальном понижена [25].

В практической нейрохирургии метод ККВП можно использовать как для сохранения нормальных связей при удалении внутримозговых опухолей и других образований, затрагивающих нервные волокна [34—36], так и для поиска функционально важных корковых центров, что продемонстрировано в нашей работе. Наши первоначальные результаты использования метода ККВП на небольшой серии больных показали его практическую значимость в определении корковых проекций эффективных речевых связей между лобной и височной долями головного мозга.

В двух представленных клинических случаях проведение импульса было реципрокным (в двух направлениях), в одном случае КВП получены только с нижней лобной извилины при стимуляции верхней височной извилины. Средняя латентность пика N1 составила 65 мс (49,6—90 мс), средняя амплитуда — 71 мкв (50—100 мкв). Результаты кортико-кортикального картирования подтверждены нахождением зоны Брока при прямой стимуляции коры по протоколу «краниотомия в сознании» во всех случаях.

Стандартом интраоперационного картирования речевой функции в настоящее время является выполнение операций по методике «краниотомия в сознании» [37—40]. Метод доказал свою эффективность и безопасность. Однако есть ограниченное число больных, которым такой вид операций противопоказан (больные с уже имеющимися нарушениями речи, с психическими заболеваниями в анамнезе, с выраженными рубцами и спайками, образовавшимися при повторных операциях). Возможно, метод ККВП как «пассивный» способ картирования найдет свое применение у тех больных, у которых имеются противопоказания к выполнению краниотомии в сознании и «активному» картированию мозга.

Несмотря на значительные возможности и преимущества, метод ККВП имеет и свои ограничения. Одним из недостатков метода является отсутствие возможности с его помощью определять точный анатомический путь, по которому распространяется импульс от одной корковой зоны к другой. В реализации функции речи участвуют несколько прямых кортико-кортикальных и кортико-субкортикальных относительно специализированных путей и нейрональных сетей, вовлеченных в синтаксический, фонологический и артикуляционный процессы, работающие в единой системе, конечной функцией которой является речь.

Помимо этого значительная вариабельность ответов ККВП затрудняет применение методов стандартизованной количественной оценки потенциалов и их физиологическую интерпретацию, а стимуляционный артефакт может препятствовать определению КВП, маскируя ранние волновые компоненты. Использование методов машинного обучения и математического анализа могло бы решить эту проблему в будущем.

Заключение

Первые результаты использования метода кортико-кортикальных вызванных потенциалов на небольшой серии больных показали его практическое значение в определении корковых проекций эффективных речевых связей между лобной и височной долями головного мозга. Необходимо дальнейшее изучение

представленного метода на большей серии клинических случаев с применением методов машинного обучения и анализа больших массивов данных.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Быканов А.Е., Пицхелаури Д.И., Титов О.Ю.

Сбор и обработка материала — Титов О.Ю., Минг-Чин Лин, Гулаев Е.В., Огурцова А.А., Марящев С.А., Жуков В.Ю., Буклина С.Б., Бешплав Ш.Т., Конакова Т.А., Лубнин А.Ю.

Написание текста — Быканов А.Е., Пицхелаури Д.И., Титов О.Ю.

Редактирование — Быканов А.Е., Пицхелаури Д.И., Титов О.Ю., Пронин И.Н.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке гранта РФФИ №19-29-01231 мк и РФФИ №18-29-01032.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sporns O. The human connectome: a complex network. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2011;1224:109-125. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05888.x
2. Быканов А.Е., Пицхелаури Д.И., Баталов А.И., Пронин И.Н., Шкарубо М.А., Добровольский Г.Ф., Кобяков Г.Л., Буклина С.Б., Пучков В.Л., Захарова Н.Е., Смирнов А.С., Саникидзе А.З., Гольбин Д.А., Погосбекян Э.Л., Кудиева Э.С., Шкатова А.М., Потапов А.А. Хирургическая анатомия периинсулярных ассоциативных проводящих путей. Часть I. Система верхнего продольного пучка. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2017;81(1):26-38.
Bykanov AE, Pitskhelauri DI, Batalov AI, Pronin IN, Shkarubo MA, Dobrovolskii GF, Kobiakov GL, Buklina SB, Puchkov VL, Zakharova NE, Smirnov AS, Sanikidze AZ, Golbin DA, Pogosbekian EL, Kudieva ES, Shkatova AM, Potapov AA. Surgical anatomy of the peri-insular association tracts. Part I. The superior longitudinal fascicle system. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2017;81(1):26-38. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro201780726-38
3. Потапов А.А. Горяйнов С.А., Жуков В.Ю., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Таноян А.А., Огурцова А.А., Буклина С.Б., Меликян З.А. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014;78(5):66-77.
Potapov AA, Goryainov SA, Zhukov VYu, Pitskhelauri DI, Kobyakov GL, Pronin IN, Zakharova NE, Tanoyan AA, Ogurtsova AA, Buklina SB, Melikyan ZA. The long-associative pathway of the white matter: modern view from the perspective of neuroscience. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2014;78(5):66-77. (In Russ.).
4. Duffau H, Moritz-Gasser S, Gatignol P. Functional outcome after language mapping for insular World Health Organization Grade II gliomas in the dominant hemisphere: experience with 24 patients. *Neurosurgical Focus.* 2009;27(2):E7. https://doi.org/10.3171/2009.5.focus0938
5. Herbet G, Duffau H. Revisiting the Functional Anatomy of the Human Brain: Toward a Meta-Networking Theory of Cerebral Functions. *Physiological Reviews.* 2020;100(3):1181-1228. https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2019
6. Leisman G, Moustafa AA, Shafir T. Thinking, Walking, Talking: Integratory Motor and Cognitive Brain Function. *Frontiers in Public Health.* 2016;4:94. https://doi.org/10.3389/fpubh.2016.00094
7. Kunieda T, Yamao Y, Kikuchi T, Matsumoto R. New Approach for Exploring Cerebral Functional Connectivity: Review of Cortico-cortical Evoked Potential. *Neurologia Medico-Chirurgica.* 2015;55(5):374-382. https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2014-0388
8. Tielen AM, da Silva FH, Mollevanger WJ. Differential conduction velocities in perforant path fibres in guinea pig. *Experimental Brain Research.* 1981;42(2):231-233. https://doi.org/10.1007/bf00236913
9. Andersen P, Holmqvist B, Voorhoeve PE. Excitatory synapses on hippocampal apical dendrites activated by entorhinal stimulation. *Acta Physiologica Scandinavica.* 1966;66(4):461-472. https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1966.tb03224.x
10. Gloor P, Vera CL, Sperti L. Electrophysiological studies of hippocampal neurons. 3. Responses of hippocampal neurons to repetitive perforant path volleys. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* 1964;17:353-370. https://doi.org/10.1016/0013-4694(64)90158-0
11. Wilson CL, Isokawa M, Babb TL, Crandall PH. Functional connections in the human temporal lobe. I. Analysis of limbic system pathways using neuronal responses evoked by electrical stimulation. *Experimental Brain Research.* 1990;82(2):279-292. https://doi.org/10.1007/bf00231248
12. Rutecki PA, Grossman RG, Armstrong D, Irish-Loewen S. Electrophysiological connections between the hippocampus and entorhinal cortex in patients with complex partial seizures. *Journal of Neurosurgery.* 1989;70(5):667-675. https://doi.org/10.3171/jns.1989.70.5.0667
13. Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Najm I, Bingaman W, Shibasaki H, Lüders HO. Functional connectivity in the human language system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain: a Journal of Neurology.* 2004;127(Pt10):2316-2330. https://doi.org/10.1093/brain/awh246
14. Howard MA, Volkov IO, Mirsky R, Garell PC, Noh MD, Granner M, Damasio H, Steinschneider M, Reale RA, Hind JE, Brugge JF. Auditory cortex on the human posterior superior temporal gyrus. *The Journal of Comparative Neurology.* 2000;416(1):79-92. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(20000103)416:1<79::aid-cne6>3.0.co;2-2
15. Valentín A, Anderson M, Alarcón G, García Seoane JJ, Selway R, Binnie CD, Polkey CE. Responses to single pulse electrical stimulation identify epileptogenesis in the human brain *in vivo*. *Brain: a Journal of Neurology.* 2002;125(Pt8):1709-1718. https://doi.org/10.1093/brain/awf187
16. Brazier MA. Evoked responses recorded from the depths of the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1964;112:33-59. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1964.tb26741.x
17. Buser P, Bancaud J, Chauvel P. Callosal transfer between mesial frontal areas in frontal lobe epilepsies. *Advances in Neurology.* 1992;57:589-604.
18. Matsumoto R, Nair DR, LaPresto E, Bingaman W, Shibasaki H, Luders HO. Functional connectivity in human cortical motor system: a cortico-cortical evoked potential study. *Brain: a Journal of Neurology.* 2007;130(Pt1):181-197. https://doi.org/10.1093/brain/awl257
19. Silverstein BH, Asano E, Sugiura A, Sonoda M, Lee MH, Jeong JW. Dynamic tractography: Integrating cortico-cortical evoked potentials and diffusion imaging. *NeuroImage.* 2020;215:116763. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116763
20. Terada K, Umeoka S, Usui N, Baba K, Usui K, Fujitani D, Matsuda K, Tottori T, Nakamura F, Inoue Y. Uneven interhemispheric connections between left and right primary sensori-motor areas. *Human Brain Mapping.* 2012;33(1):14-26. https://doi.org/10.1002/hbm.21189
21. Terada K, Usui N, Umeoka S, Baba K, Mihara T, Matsuda K, Tottori T, Agari T, Nakamura F, Inoue Y. Interhemispheric connection of motor areas in humans. *Journal of Clinical Neurophysiology.* 2008;25(6):351-356. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31818f4fec
22. Araki K, Terada K, Usui K, Usui N, Araki Y, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Inoue Y. Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans. *Clinical Neurophysiology.* 2015;126(4):682-688. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.07.020
23. Keller CJ, Honey CJ, Megevand P, Entz L, Ulbert I, Mehta AD. Mapping human brain networks with cortico-cortical evoked potentials. *Philosophi-*

cal Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences. 2014;369(1653):20130528. https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0528

24. Umeoka S, Terada K, Baba K, Usui K, Matsuda K, Tottori T, Usui N, Nakamura F, Inoue Y, Fujiwara T, Mihara T. Neural connection between bilateral basal temporal regions: cortico-cortical evoked potential analysis in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery.* 2009;64(5):847-855; discussion 855. https://doi.org/10.1227/01.neu.0000344001.26669.92
25. Matsumoto R, Kunieda T, Nair D. Single pulse electrical stimulation to probe functional and pathological connectivity in epilepsy. *Seizure.* 2017;44:27-36. https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.003
26. Matsumoto R, Nair DR, Ikeda A, Fumuro T, Lapresto E, Mikuni N, Bingaman W, Miyamoto S, Fukuyama H, Takahashi R, Najm I, Shibasaki H, Lüders HO. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Human Brain Mapping.* 2012;33(12):2856-2872. https://doi.org/10.1002/hbm.21407
27. Conner CR, Ellmore TM, DiSano MA, Pieters TA, Potter AW, Tandon N. Anatomic and electro-physiologic connectivity of the language system: a combined DTI-CCEP study. *Computers in Biology and Medicine.* 2011;41(12):1100-1109. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.07.008
28. Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Mosher JC, Burgess RC, Najm I, Nair DR. Connectivity of the frontal and anterior insular network: a cortico-cortical evoked potential study. *Journal of Neurosurgery.* 2016;125(1):90-101. https://doi.org/10.3171/2015.6.jns15622
29. Ookawa S, Enatsu R, Kanno A, Ochi S, Akiyama Y, Kobayashi T, Yamao Y, Kikuchi T, Matsumoto R, Kunieda T, Mikuni N. Frontal Fibers Connecting the Superior Frontal Gyrus to Broca Area: A Corticocortical Evoked Potential Study. *World Neurosurgery.* 2017;107:239-248. https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.07.166
30. Iwasaki M, Enatsu R, Matsumoto R, Novak E, Thankappen B, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Bingaman W, Nair D. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape.* 2010;12(4):292-302. https://doi.org/10.1684/epd.2010.0334
31. Enatsu R, Gonzalez-Martinez J, Bulacio J, Kubota Y, Mosher J, Burgess RC, Najm I, Nair DR. Connections of the limbic network: a corticocortical evoked potentials study. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior.* 2015;62:20-33. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.018
32. Enatsu R, Piao Z, O'Connor T, Horning K, Mosher J, Burgess R, Bingaman W, Nair D. Cortical excitability varies upon ictal onset patterns in neocortical epilepsy: a cortico-cortical evoked potential study. *Clinical Neurophysiology.* 2012;123(2):252-260. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.030
33. Matsumoto R, Kinoshita M, Taki J, Hitomi T, Mikuni N, Shibasaki H, Fukuyama H, Hashimoto N, Ikeda A. *In vivo* epileptogenicity of focal cortical dysplasia: a direct cortical paired stimulation study. *Epilepsia.* 2005;46(11):1744-1749. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00284.x
34. Saito T, Tamura M, Muragaki Y, Maruyama T, Kubota Y, Fukuchi S, Nitta M, Chernov M, Okamoto S, Sugiyama K, Kurisu K, Sakai KL, Okada Y, Iseki H. Intraoperative cortico-cortical evoked potentials for the evaluation of language function during brain tumor resection: initial experience with 13 cases. *Journal of Neurosurgery.* 2014;121(4):827-838. https://doi.org/10.3171/2014.4.jns131195
35. Tamura Y, Ogawa H, Kapeller C, Prueckl R, Takeuchi F, Anei R, Ritaccio A, Guger C, Kamada K. Passive language mapping combining real-time oscillation analysis with cortico-cortical evoked potentials for awake craniotomy. *Journal of Neurosurgery.* 2016;125(6):1580-1588. https://doi.org/10.3171/2015.4.jns15193
36. Yamao Y, Suzuki K, Kunieda T, Matsumoto R, Arakawa Y, Nakae T, Nishida S, Inano R, Shibata S, Shimotake A, Kikuchi T, Sawamoto N, Mikuni N, Ikeda A, Fukuyama H, Miyamoto S. Clinical impact of intraoperative CCEP monitoring in evaluating the dorsal language white matter pathway. *Human Brain Mapping.* 2017;38(4):1977-1991. https://doi.org/10.1002/hbm.23498
37. Kulikov A, Lubnin A. Anesthesia for awake craniotomy. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2018;31(5):506-510. https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000625
38. Кобяков Г.Л., Лубнин А.Ю., Куликов А.С., Гаврилов А.Г., Горяйнов С.А., Поддубский А.А., Лодыгина К.С. Краниотомия в сознании. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2016;80(1):107-116. Kobyakov GL, Lubnin AYu, Kulikov AS, Gavrilov AG, Goryaynov SA, Poddubskiy AA, Lodygina KS. Awake craniotomy. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2016;80(1):107-116. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro2016801107-116
39. Kulikov A, Bilotta F, Borsellino B, Sel'kov D, Kobyakov G, Lubnin A. Xenon anesthesia for awake craniotomy: safety and efficacy. *Minerva Anestesiologica.* 2019;85(2):148-155. https://doi.org/10.23736/s0375-9393.18.12406-0
40. Лубнин А.Ю. Нейрохирургия в сознании: вперед в прошлое. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2018;82(1):93-101. Lubnin AY. Neurosurgery in conscious patients: forward to the past. *Voprosy nejrohirurgii im. N.N. Burdenko.* 2018;82(1):93-101. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/neiro201882193-101

Поступила 16.06.2020
Received 16.06.2020
Принята к печати 28.08.2020
Accepted 28.08.2020

Комментарий

Применение интраоперационного нейромониторинга (ИОНМ) при хирургических вмешательствах, в ходе которых могут быть затронуты нервные структуры, в настоящее время является мировым стандартом. ИОНМ позволяет добиться сокращения частоты послеоперационных осложнений, времени восстановления, степени удовлетворенности результатом со стороны врача и пациента. Картирование функциональных зон коры (сенсорных и моторных зон, моторной зоны речи) представляет собой одну из наиболее интересных для нейрохирурга в практическом применении возможностей ИОНМ. Сохранение функции речи у пациента в послеоперационном периоде не нуждается в дополнительной актуализации, говоря само за себя. Данная проблема занимает отдельное место среди основных разрабатываемых направлений ИОНМ во всем мире. Понимание анатомической и функциональной организации речи у человека позволяет предположить возникающие сложности и ограничения в изучении этой проблемы. Непрерывное введение в практику новых методов ИОНМ определяет актуальность настоящей работы. Тема представленной статьи особенно интересна своей практической направленностью. В статье представлен результат картирования эффективных речевых связей между лобной и височной долями головного мозга методом кортико-кортикальных вызванных потенциалов (ККВП). Авторы акцентируют, что данный опыт является первым в России, с чем, в том числе, связана небольшая выборка больных. Следует отметить, что для интраоперационного картирования речи подбор больных представляет ощутимую проблему в связи с необходимостью пробуждения пациента во время операции, выполнения ряда тестов в условиях операционной. Статья привлекает не только подробным описанием самой методики, обусловливая ее важность для нейрофизиологического общества, но и глубо-

ким осмыслением проблемы функциональных и эффективных связей для формирования функции речи, отражая фундаментальный подход авторов статьи. Полученные результаты подробно описаны, каждый случай проанализирован и достаточно иллюстрирован. Отдельное внимание уделено истории метода вызванных кортикальных потенциалов, проанализированы современные исследования по данной проблеме, отражены основные «белые пятна» проблемы картирования речи. Авторами определено место метода ККВП как «пассивного» метода картирования у группы больных, у которых имеются противопоказания к выполнению операций с использованием метода «краниотомия в сознании», что, безусловно, расширяет возможности метода картирования речи для нейрохирургов и представляет несомненный интерес. Отражены недостатки и ограничения ККВП как основания для дальнейшей разработки темы. Данная оригинальная статья актуальна и обладает несомненной научной новизной.

О.Н. Древаль (Москва)