

Лекции



© АЛЕКСАНДРОВ М. В.

УДК 615.099:616-001.37

DOI: 10.20333/2500136-2017-1-85-88

ВЛИЯНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Александров М. В.

Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова
(филиал Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова),
Санкт-Петербург, 193318, Российская Федерация

Резюме. Психотропные вещества в зависимости от характера действия на механизмы генерации биоэлектрической активности головного мозга могут быть разделены на вещества с неспецифическим депримирующим («угнетающим») и специфическим действием. Параметры биоэлектрической активности головного мозга при тяжелых отравлениях веществами с нейротоксическим действием демонстрируют фазовые изменения. На высоте токсикогенной фазы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) отражает механизм действия и зависит от дозы вещества, вызвавшего отравление, при элиминации яда (в соматогенную фазу) специфичность ЭЭГ-расстройств утрачивается. При относительно длительном течении экзотоксической комы (2-3 сут.) нарушения ЭЭГ обусловлены действием вторичных повреждающих факторов: гипоксия, отек мозга, электролитные расстройства.

Ключевые слова: ЭЭГ (электроэнцефалография), острое отравление, нейротоксичность, психофармакологические средства, биоэлектрическая активность головного мозга.

Для цитирования: М.В. Александров. Влияние психотропных средств на биоэлектрическую активность головного мозга. Сибирское медицинское обозрение. 2017; (1): 85-88. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-85-88

INFLUENCE OF PSYCHOTROPIC DRUGS ON BRAIN BIOELECTRICAL ACTIVITY

Aleksandrov M. V.

Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery
(branch of the Federal Almazov North-Western Medical Research Centre), St Petersburg

Abstract. Psychotropic agents depending on the nature of the action to the mechanisms of generation of brain bioelectric activity be divided into nonspecific depressant substance ("depressing") and specific action. The parameters of bioelectrical activity of the brain in severe poisonings with neurotoxic substances demonstrate phase changes. At the height of the electroencephalogram (EEG) toxicogenic phase represents the mechanism of action and depends on the dose of the substance that caused the poisoning, with the elimination of the poison (in somatogenic phase) the specificity of EEG-disorders lost. For a relatively long current exotoxic coma (2-3 days) EEG abnormalities are caused by the action of secondary damaging factors: hypoxia, cerebral edema, electrolyte disorders.

Key words: EEG (electroencephalography), acute poisoning, neurotoxicity, psychopharmacological agents, bioelectric activity of the brain.

For citation: M. V. Alexandrov. Influence of psychotropic drugs on brain bioelectric activity. Siberian Medical Review. 2017; (1): 85-88. DOI: 10.20333/2500136-2017-1-85-88

Методическим подходом, позволяющим дать характеристику действия психотропных средств на механизмы биоэлектrogenеза, является анализ изменений амплитудно-частотных параметров суммарной электроэнцефалограммы (ЭЭГ) при острых отравлениях различной степени тяжести. Острое отравление в этой ситуации представляет модель «выключения» или стимуляции определенного медиаторного канала, что позволяет оценить его роль в механизмах генерации суммарной ЭЭГ.

В общей структуре острых отравлений одно из ведущих мест занимают интоксикации веществами с психотропным действием [8]. К таким веществам можно отнести лекарственные психофармакологические средства, вещества с наркотическим потенциалом, применяемые с целью токикоманического опьянения [3, 9].

Систематизированное описание изменений электрической активности мозга при острых тяжелых отравлениях веществами с психотропной активностью практически отсутствует. Электроэнцефалографические исследования, выполненные при тяжелых отравлениях, носят, как правило, характер описания эпизодической феноменологии, зарегистрированной в единичных наблюдениях. В интерпретации накопленных данных доминирует одновекторный подход, согласно которому изменения электрической активности при острых отравлениях обусловлены только дозозависимым угнетением центральной нервной системы и аналогичны изменениям биоэлектрической активности в континууме «сон-бодрствование» [7].

Острое отравление: токсикогенная и соматогенная фазы

Острое отравление следует рассматривать как процесс, длящийся с момента поступления яда в организм и до исхода заболевания. В различные временные периоды острого отравления вклад специфических и неспецифических патогенетических механизмов в формирование клинических признаков отравления различна. Как показывает клинический опыт, практически для большинства токсичных веществ существует явная диспропорция между токсикокинетическими параметрами (скорость элиминации яда из организма) и длительностью клинически выраженной симптоматики острого отравления. Так, например, период элиминации опиатов в крови не превышает 1-2 ч. При тяжелом отравлении опиатами кома даже при благоприятном течении длится до 4-8 ч.

Различия в ведущих патогенетических механизмах позволили сформулировать концепцию «токсикогенной и соматогенной фаз» в течении острой интоксикации (рис. 3). Период, длящийся с момента поступления яда в организм и до полного его элиминации обозначается как токсикогенная фаза. В этот период запускаются и максимально развиваются специфические патогенетические механизмы, обусловленные действием яда на «структуры-мишени». Формирующиеся в токсикогенную фазу клинические синдромы носят черты специфичности [10].

С точки зрения клинического течения острого отравления условно выделяют следующие периоды: 1) начальный (инициальный) период, характеризующийся прогрессивным нарастанием явлений интоксикации; 2) острый период, характеризующийся максимальным развитием (манifestацией) симптомов отравления; 3) период восстановления, наблюдающийся при благоприятном течении интоксикации; 4) период исхода. Как следует из характеристики патогенетических механизмов, формирующих токсикогенную и соматогенную фазы отравления (рис. 3), острый период отравления не заканчивается при полной элиминации яда из организма. Сформировавшиеся в токсикогенную фазу нарушения гомеостаза могут еще достаточно долго сохраняться на клинически значимом уровне и угрожать жизни больного.

Системность и специфичность действия психотропных веществ

Для ряда психотропных и нейротоксичных веществ варианты паттернов ЭЭГ, регистрируемые в острейшем и остром периоде отравления, могут быть полностью описаны исходя из динамики дозозависимого угнетения головного мозга в результате острой интоксикации. К таким веществам могут быть отнесены, по крайней мере, все «неэлектролиты» (этиловый спирт и его «суррогаты»), опиаты, лекарственные средства из класса нейролептиков, оксид углерода. Различия между этими веществами в характере регистрируемой активности были обусловлены лишь глубиной угнетения мозга. Для этой группы веществ глубина угнетения центральной нервной системы (ЦНС) при острых отравлениях оказывала ведущее влияние на характер ЭЭГ, что обуславливало следующие системные изменения ЭЭГ в токсикогенную фазу острых отравлений: 1) дозозависимое замедление доминирующей

частоты и увеличение ее амплитуды; 2) транзиторность паттернов ЭЭГ, обусловленная динамичностью глубины угнетения ЦНС и ундулированием уровня угнетения сознания при отравлениях, вызывающих сопор; 3) при угнетении сознания до уровня комы и стабильном течении манифестного периода паттерны ЭЭГ демонстрируют относительную устойчивость своих амплитудно-частотных характеристик; 4) отсутствие значимой амплитудной и частотной межполушарной асимметрии биоэлектрической активности; 5) отсутствие очаговых нарушений электрической активности при острых отравлениях, не осложненных сочетанными расстройствами мозгового кровообращения или черепно-мозговой травмой.

Для некоторых групп веществ состояние спонтанной активности в токсикогенную фазу острого периода отравления не могло быть описано только как прогрессивное дозозависимое угнетение. Так, при острых отравлениях препаратами с холинолитической активностью, ГАМК-миметиками (барбитуратами, бензодиазепинами), симпатолитиками (клофелин) и холиномиметиками (фосфорорганическими соединениями – ФОС) сформировавшееся состояние биоэлектrogenеза носило свои «специфические» черты, присущие только определенной группе с конкретной медиаторной активностью (рис. 1).

Для веществ со специфическим действием при отравлениях в дозах, способных вызвать отравления средней степени тяжести, характерно формирование особенного (специфического) состояния активности, которое определяется механизмом синаптического действия вещества. Специфическое действие на биоэлектрическую активность головного мозга оказывают вещества, вмешивающиеся в холинергическую, ГАМК-ергическую и адренергическую медиацию в головном мозге. Для данных веществ в токсикогенной фазе острых отравлений (период, когда токсикант находится в биосредах и действует на «структуры-мишени») наблюдается «диссоциация» между амплитудно-

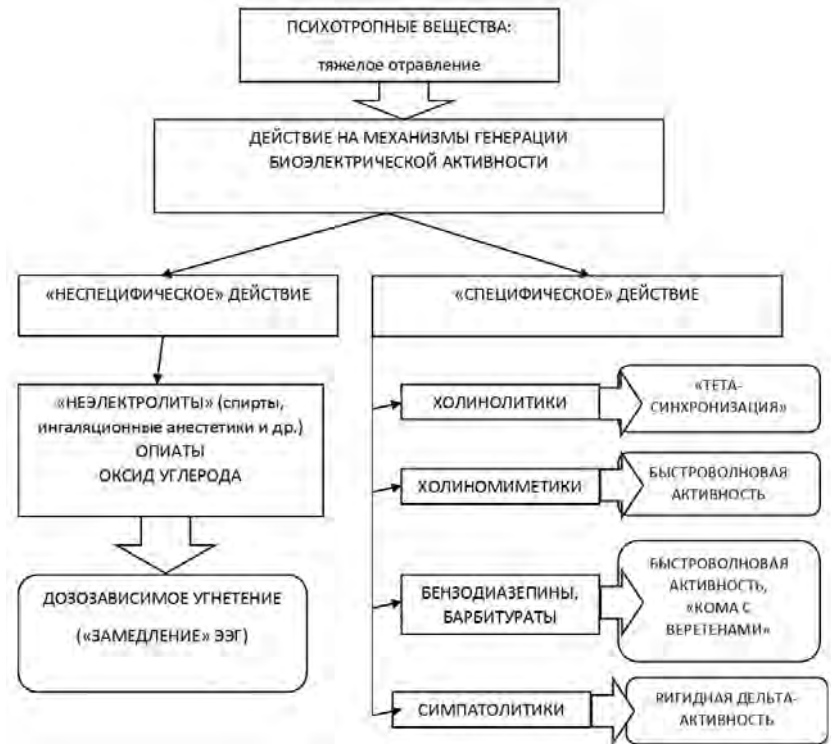


Рисунок 1. Действие психотропных веществ на механизмы генерации биоэлектрической активности головного мозга при остром отравлении.

частотными параметрами ЭЭГ и глубиной угнетения головного мозга: не наблюдается дозозависимое прогрессивное «замедление» доминирующей активности на ЭЭГ. Формирующийся паттерн носит свои специфические черты, присущие только конкретной группе веществ с определенной медиаторной активностью.

К веществам, обладающим ГАМК-миметической активностью, относятся лекарственные препараты на основе барбитуратов и бензодиазепинов. С токсикоманическими целями нередко используется неселективный ГАМК-миметик 1, 4-бутандиол, что обуславливает большое число отравлений [3, 8]. При острых отравлениях барбитуратами средней степени тяжести паттерн активности содержит так называемые «барбитуровые веретена»: колебания частотой 14-16 Гц, модулированные по амплитуде. У лиц с отравлениями бензодиазепинами при угнетении ЦНС до уровня сопора-комы типичный паттерн активности представляет собой устойчивый бета-ритм высокой частоты и относительно высокой амплитуды.

Для острых отравлений производными барбитуровой кислоты в литературе описан феномен так называемых «барбитуровых веретен»: регистрация в центральных отведениях модулированного по амплитуде ритма частотой 14-16 Гц [1, 7, 12], что феноменологически соответствует «коме с веретенами». Состояние с доминированием быстрых волн характерно не только для острых отравлений барбитуратами, но и для отравлений бензодиазепинами.

У лиц с коматозными формами отравления веществами с центральным М-холинолитическим действием (атропин, азалаптин, амитриптилин, димедрол и др.) на ЭЭГ регистрируется устойчивый ритм частотой 6-7-8 Гц («тета-синхронизация»). Степень синхронизации ЭЭГ зависит от дозы препарата и его центральной холинолитической активности.

При острых отравлениях холиномиметиками, например фосфорорганическими соединениями (карбофос, дихлофос и др.), регистрируется резкое преобладание высокочастотной ЭЭГ-активности в диапазоне 16-30 Гц со сниженной амплитудой.

Тяжелые отравления симпатолитиками (например, клофелином) в токсикогенную фазу характеризуются формированием на ЭЭГ синхронизации в дельта-диапазоне на уровне 3-4 Гц.

Максимально выраженная специфичность нарушений ЭЭГ при действии психотропных веществ может наблюдаться лишь при тяжелых и среднетяжелых отравлениях (рис. 2). При отравлениях легких, как и при действии фармакопейных доз психофармакологических средств, изменения ЭЭГ демонстрируют выраженный полиморфизм, обусловленный, «растормаживанием» индивидуальных механизмов генерации биоэлектрической активности [1, 2]. При сверхтяжелых отравлениях формируется столь глубокое угнетение ЦНС, что формируемые паттерны полностью утрачивают специфичность. На ЭЭГ доминирует дельта-активность низкой частоты (1-2-3 Гц) или формируется альтернирующий паттерн по типу «выскачка-подавление».

Динамика параметров ЭЭГ в остром периоде отравления

В токсикогенную фазу острого отравления веществами со специфическим действием характер и тяжесть расстройств ЭЭГ обусловлена синаптической активностью вещества, вызвавшего тяжелое отравление. При длительном течении коматозного периода (более 1-2 сут.) характер распределения регистрируемых состояний активности мозга изменяется. Для веществ со специфическим действием на ЭЭГ (из групп холинолитиков,

барбитуратов, бензодиазепинов, симпатолитиков) происходила утрата «специфичности» расстройств. Состояние ЭЭГ отражает только глубину угнетения ЦНС.

Тяжелое угнетение ЦНС клинически проявляется, как правило, состоянием гиповентиляции. В условиях гипоксемии токсическая энцефалопатия становится смешанной: токсической и гипоксической. Гипоксия мозга оказывает на механизмы биоэлектrogenеза действие, однонаправленное с депривацией ЦНС, и вызывает дозозависимое увеличение доли медленных волн преимущественно дельта-диапазона частот в спектральном составе спонтанной ЭЭГ. Это также приводит к утрате специфичности расстройств электрогенеза и, в том числе, при острых отравлениях веществами со специфическим действием.

При неблагоприятном течении токсического процесса развивается еще один повреждающий фактор — отек головного мозга. Безусловно, изменения на ЭЭГ, привносимые отеком, лишь «наслаиваются» на общие изменения, обусловленные токсическим и гипоксическим повреждением мозга. Отек мозга формирует на ЭЭГ синхронизацию в диапазоне дельта-частот. В условиях внутричерепной гипертензии специфичность расстройств биоэлектrogenеза полностью утрачивается.

Таким образом, при длительном течении коматозного периода основные факторы токсического процесса: угнетение мозга нейротоксикантом, гипоксия, внутричерепная гипертензия, — оказывают однонаправленное депримирующее действие на нейронные конstellации, участвующие в электрогенезе. В результате такого действия происходит полная утрата специфичности генерируемой мозгом электрической активности.

В течение острого периода тяжелых отравлений психоактивными веществами в состоянии электрической активности головного мозга могут быть выделены последовательные этапы: специфическое состояние активности, характеризующееся зависимостью параметров ЭЭГ от механизма токсического действия вещества; состояние, обусловленное утратой специфичности ЭЭГ-расстройств и обусловленное степенью угнетения ЦНС. Специфическое состояние механизмов генерации биоэлектрической активности совпадает, в основном с токсикогенной фазой острого отравления, когда концентрация токсиканта в биосредах максимальная. При присоединении «вторичных» повреждающих факторов, в результате действия которых

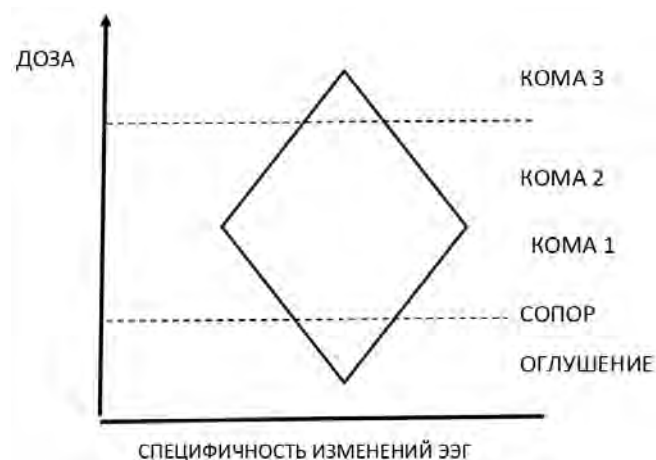


Рисунок 2. Соотношение специфичности нарушений ЭЭГ и тяжести острого отравления психоактивными веществами (схема).

не происходит восстановление сознания, не смотря на элиминацию яда из организма, спонтанная биоэлектрическая активность, что совершенно логично, уже не отражает ни дозы, ни механизма действия вещества (рис. 3).

Психотропные вещества в зависимости от характера действия на механизмы генерации биоэлектрической активности головного мозга могут быть разделены на вещества с неспецифическим депримирующим («общеугнетающим») и специфическим действием. Параметры биоэлектрической активности головного мозга при тяжелых отравлениях веществами с нейротоксическим действием демонстрируют фазовые изменения: на высоте токсикогенной фазы ЭЭГ отражает механизм действия и зависит от дозы вещества, вызвавшего отравление, при элиминации яда (в соматогенную фазу) специфичность ЭЭГ-расстройств утрачивается. При относительно длительном течении экзотоксической комы (2-3 сут.) нарушения ЭЭГ обусловлены действием вторичных повреждающих факторов: гипоксия, отек мозга, электролитные расстройства.

Литература

1. Александров МВ. Состояние биоэлектрической активности головного мозга и психические расстройства при тяжелых отравлениях веществами депримирующего действия: автореф. дисс... д-ра мед.наук. СПб, 2002: 38 с.
2. Александров МВ. Нейротоксичность. СПб: ВМедА им. С.М. Кирова, 2004: 46 с.
3. Афанасьев ВВ. Неотложная токсикология: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010: 384 с.
4. Герасимов АН. Медицинская статистика. М: Медицинское информационное агентство, 2007: 480 с.
5. Голиков СН, Саноцкий ИВ, Тиунов ЛА. Общие механизмы токсического действия. Л.: Медицина, 1986: 279 с.
6. Жирмунская ЕА, Лосев ВС. Электроэнцефалография в клинической практике. Методическое пособие. М.: Б. и., 1997: 118 с.
7. Зенков ЛР. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2004: 368 с.
8. Лужников ЕА. Неотложная клиническая токсикология. М.: Медпрактика, 2007: 608 с.
9. Софронов ГА, Александров МВ, Головки АИ, Иванов МБ, Рейнюк ВА, Васильев СА, Батоцыренов БВ, Луцык МА, Носов АВ, Чепурнов ВА, Черный ВС. Экстремальная токсикология. Издание 2-е. — СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2016: 256 с.
10. Шилов ВВ, Александров МВ, Васильев СА, Софронов АГ, Куршакова ИВ. Токсическая энцефалопатия: определение, классификация. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008; 1: 22-27.
11. Brenner RP. The interpretation of the EEG in stupor and coma. Neurologist. 2005; 11 (5): 271-284.
12. Heynen AJ, Bear MF. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. J. Neurosci. 2001; 21: 9801-9813.
13. Laureys S, Boly M. The changing spectrum of coma. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008; 4: 544-546.

References

1. Aleksandrov MV. The state of the brain bioelectrical activity and mental disorders in severe inhibiting substances intoxication. St Petersburg: Doctoral Thesis, 2002: 38 p. (In Russ.)
2. Aleksandrov MV. Neurotoxicity. St Petersburg: VMedA, 2004: 46p. (In Russ.)
3. Aphanasyev VV. Emergency toxicology: the handbook for doctors. St Petersburg: GEOTAR-Media, 2010: 384 p. (In Russ.)



Рисунок 3. Соотношение периодов течения острого отравления и состояния механизмов генерации биоэлектрической активности головного мозга (схема).

4. Gerasimov AN. Medical statistics. Moscow: Medical Information Agency, 2007: 480p. (In Russ.)
5. Golikov SN, Sanotsky IV, Tiunov LA. General Mechanisms of the toxic effect. Leningrad: Medicine, 1986: 279 p. (In Russ.)
6. Zhirmunskaya EA, Losev VS. Electroencephalography in clinical practice. Moscow: B. i., 2007: 118p. (In Russ.)
7. Zhenkov LR. Clinical encephalography (with elements of epileptology): A Handbook For Doctors. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform, 2004: 368p. (In Russ.)
8. Luzhnikov EA. Emergency clinical toxicology. Moscow: Medpraktika, 2007: 608 p. (In Russ.)
9. Sophronov GA, Aleksandrov MV, Golovko AI, Ivanov MB, Reynyuk VL, Vasilyev SA, Batotsyrenov BV, Lutsyk MA, Nosov AV, Chepurnov VA, Chernyi VS. Extremal toxicology. 2nd ed. St Petersburg: ELBI-SPb, 2016: 256p. (In Russ.)
10. Shylov VV, Aleksandrov MV, Vasilyev SA, Sophronov AG, Kurshakova IV. Toxic encephalopathy: definition, classification. Vestn Ros Voen-Med Acad, 2008: 22-27. (In Russ.)
11. Brenner RP. The interpretation of the EEG in stupor and coma. Neurologist. 2005; 11 (5): 271-284.
12. Heynen AJ, Bear MF. Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. J. Neurosci. 2001; 21: 9801-9813.
13. Laureys S, Boly M. The changing spectrum of coma. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008; 4: 544-546.

Сведения об авторах

Александров Михаил Всеволодович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом клинической нейрофизиологии и эпилептологии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.А. Поленова.

Адрес: 193318, г. Санкт-Петербург, просп. Пятилеток, 18-1-29; тел.: 8(911) 9280454; e-mail: mdoktor@ya.ru.

Authors

Aleksandrov Mikhail Vsevolovich — M.D., Dr. Med. Sci., Prof., Head of the Clinical Physiology and Epileptology of the Scientific Research Department of the Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute.

Address: 193312, St Petersburg, Pyatiletok blvd. 18-1-29; Phone: 8(911)9280454; e-mail:mdoktor@ya.ru.

Поступила 21.11.2016
Принята к печати 27.12.2016