

## Новое в эпилептологии



Рубрику ведет

**Бабкина Юлия Андреевна** –

к.мед.н., невролог, врач функциональной диагностики, научный сотрудник ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», медицинского центра «НЕЙРОН», г. Харьков. Материал публикуется при поддержке Украинской противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:

[paraboloid@i.ua](mailto:paraboloid@i.ua)

Уважаемые коллеги, вашему вниманию предлагается обзор статьи «Imaging episodic memory during development and childhood epilepsy», авторов L.N. Sepeta et al., которая была опубликована в *Journal of Neurodevelopmental Disorders* (2018; 10: 40).

Память — это процесс, с помощью которого информация кодируется, сохраняется и извлекается (Markowitsch, 1999). В частности, в зависимости от способа хранения и вызова информации она может быть разделена на явную (эксплицитную, декларативную) и скрытую (имплицитную, недеklarативную) сферы (Kandel, 2000). К явной памяти относят фактические знания (семантическая память), а также запоминание событий и личного опыта (эпизодическая память); она включает минимум четыре процесса: кодирование, консолидацию, хранение

и извлечение. Данный обзор авторы посвятили эпизодической памяти, развивающейся в детстве. Выявить нейрональные системы, вовлеченные в эпизодическую память, возможно при структурных нарушениях мозга и с применением нейровизуализации. По утверждению S. Ghetti и S. Bunge (2012), формирование эпизодической памяти происходит через развитие мозговой сети, включающей гиппокамп, префронтальную кору и заднюю теменную кору.

Именно медиальная височная доля, в частности и гиппокамп, играет особую роль в кодировании и восстановлении эпизодической памяти (Eldridge et al., 2005). Многие из основополагающих исследований памяти, основанные на изучении структурных нарушений головного мозга, проводились у пациентов с эпилепсией височной доли, которая используется как модель для понимания развития памяти. Как известно, область медиальной височной доли часто становится зоной припадков, а эпилепсия этой зоны является одной из самых частых форм фокальной эпилепсии, с частыми коморбидными нарушениями памяти (Wiebe, 2000). У взрослых пациентов с эпилепсией височной доли обычно обнаруживают специфические нарушения памяти, ипсилатеральные к эпилептическим очагам. Так, для левосторонней эпилепсии височной доли характерно снижение вербальной памяти при нейропсихологической оценке, а для правосторонней — снижение зрительной памяти (Helmstaedter and Elger, 2009; Kim, 2003).

Структурная специфика гиппокампа, отвечающая за вербальную (левый) и визуальную (правый) память, является отличительной чертой при нейропсихологическом исследовании эпилепсии височной доли. Латеральное и медиальное расположение структурных нарушений также имеет свои отличительные черты. По данным L. Castro et al. (2013), латерализация структурного нарушения была высокоспецифичной для нарушений вербальной и невербальной памяти: в 82,2 % случаев при левостороннем и в 92 % случаев при правостороннем медиальном височном склерозе, хоть и не частой — у 11 из 43 (25,6 %) и у 11 из 42 (26,2 %) пациентов соответственно.

Дополнительные данные для выявления структурной специфичности дают результаты хирургического лечения

эпилепсии. Так, при селективной резекции передневисочных отделов часто появляются нарушения памяти, связанные с потерей либо снижением навыков, коррелирующие с зоной вмешательства, например, могут снижаться показатели предоперационной вербальной памяти после левосторонней передневисочной резекции (Bell and Davies, 1998; Binder et al., 2008).

В частности, 70 % детей и подростков с эпилепсией сталкиваются с затруднениями в обучении из-за нарушений памяти, что является крайне важным для получения базовых навыков, качественного образования, включая адаптивное функционирование, качество жизни как на момент обучения, так и во взрослой жизни (Elliott, 2005; Kadis, 2004). У детей с эпилепсией степень тяжести и характер нарушений памяти могут варьировать от полного отсутствия нарушений до тотальных, а механизм их развития не ясен до конца (Guimaraes et al., 2007; Bender, 2007; Williams et al., 2001). Хотя у детей с эпилепсией височной доли и были обнаружены специфические структурные нарушения, аналогии с взрослым паттерном нарушений памяти провести не удалось.

Результаты одного исследования показали, что у подростков с эпилепсией височной доли, как и у взрослых (но не у детей!), наблюдается зависимость нарушений памяти от стороны поражения, что свидетельствует о формировании латерализации памяти с возрастом (Helmstaedter and Elger, 2009). Есть также свидетельства того, что у детей с эпилепсией височной доли память функционирует аналогично развивающимся контрольным элементам, а нарушения памяти у пациентов более выражены при медиальной эпилепсии височной доли, чем при латеральной (Lendt, 1999). Независимо от стороны эпилептического фокуса, у детей, в том числе и при эпилепсии височной доли, наиболее страдает вербальная память (Cormack, 2012; Kernap et al., 2012).

Авторы отмечают, что хирургическое лечение эпилепсии у детей чаще всего не приводит к нарушениям памяти, связанным со структурной спецификой. По результатам обзора 13 исследований, послеоперационное снижение памяти было отмечено в четырех исследованиях; а в шести — зафиксировано отсутствие

изменений, тогда как в трех — наблюдалось улучшение функционирования памяти (Lah, 2004). Эти данные показывают, что дети, в отличие от взрослых, менее зависимы от доминирующей медиальной височной доли. В частности, N. Law et al. (2017) выявили, что у детей с резекцией левой медиальной височной доли может наблюдаться послеоперационное снижение вербальной памяти (но не в такой степени, как у взрослых), а у детей с экстремальными резекциями такого риска нет.

M.D. Rugg и K.L. Vilberg (2013) рассматривали две основные парадигмы, используемые в исследовании памяти с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ), разделяющие воспоминания и ознакомление. Первая исследуется с помощью теста «Память/Знание», когда участники общаются, сопровождается ли (память) или не сопровождается (знание) распознавание предмета поиском контекстных деталей во время обучения. А вторая требует оценки контекстуальных особенностей во время обучения (оценка «исходной памяти», например цвет шрифта). В целом, чувствительные к воспоминаниям эффекты МРТ были обнаружены в гиппокампе, парагиппокампе, ретроспленальной/задней поясной коре, боковых теменных кортикальных слоях и медиальной префронтальной коре.

Результаты исследования у взрослых с типичным развитием показали, что активность в гиппокампе увеличивается, если поиск связан с сознательным воспоминанием эпизода обучения, а не когда предмет уже знаком либо незнаком (Eldridge, 2000). Кроме того, данные функциональной МРТ доказывают структурную специфичность; у взрослых пациентов с типичным развитием каждый гиппокамп специализирован для обработки специфических типов информации: левый — вербальной памяти, правый — визуальной (Golby, 2002; Kelley, 1998).

Исследования функционирования памяти у детей с типичным развитием, в которых использовали МРТ, редки; большинство из них сфокусированы на изучении зрительной памяти либо детализации увиденного (Ghetti and Bunge, 2012). Что касается зрительной памяти, результаты одного исследования продемонстрировали, что во время кодирования зрительных образов у детей (11–19 лет) ответ медиальной височной доли снижался с возрастом, а активация

в левой дорсолатеральной префронтальной коре с возрастом увеличивалась (Bonelli, 2010). N. Ofen et al. (2007) исследовали пациентов в возрасте 8–24 лет во время кодирования визуальных сцен и обнаружили усиление активации в медиальной височной доле и префронтальной коре при просмотре сцен, которые запомнились, при этом интенсивность активации в префронтальной коре увеличивалась с возрастом. При исследовании пространственной памяти у взрослых (18–25 лет) регистрировалась активация в головке и теле гиппокампа, что у детей (8–9 и 10–11 лет) не фиксировалось (DeMaster et al., 2013). Различия между возрастными группами при исследовании зрительной памяти, сходные с данными по вербальной памяти, были также обнаружены в активности задней теменной коры, передней префронтальной коры и области островков. Данные исследования вербальной памяти у детей с типичным развитием (7–19 лет) показали активацию левого гиппокампа и базальных ганглиев, которая снижалась с возрастом (Herzmann, 1995).

В нескольких исследованиях были обнаружены различия в запоминании деталей. S. Ghetti et al. (2010) использовали задачи со случайным кодированием у детей разного возраста (8, 10–11, 14 и > 18 лет) и обнаружили, что с возрастом гиппокамп и парагиппокампальная извилина становились все более специализированными. X.J. Chai et al. (2010) исследовали пациентов в возрасте 8–24 лет на запоминание сцен различной сложности и заметили, что память распознавания сцен высокой сложности улучшается с возрастом, а для ее развития важна правая задняя парагиппокампальная извилина. A. Maril et al. (2011) тестировали детей (8–11 лет) и молодых людей (> 18 лет) на запоминание сочетаний существительное/цвет. У взрослых во время тестирования были задействованы левая префронтальная кора, теменные и затылочно-височные кортикальные слои, у детей — правая затылочная кора.

Исследователи отмечают, что сложность понимания процессов памяти частично обусловлена многообразностью структуры и функционирования гиппокампа. Его можно разделить в продольном направлении — на переднюю часть, тело и заднюю часть и на субобласти — поля СА (от лат. *hippocampus s. Cornu Ammonis*), зазубренная извилина, сложность структуры которых необходимо

учитывать. При типичном развитии структурные и функциональные изменения развития происходят вдоль продольной оси гиппокампа. Несколько уменьшенный передний и увеличенный задний объемы гиппокампа наблюдаются с 4 до 25 лет, что более выражено слева (Gogtay, 2006). Была выявлена положительная связь между эпизодической памятью и объемом переднего гиппокампа в левом и правом полушариях у детей 6 лет, что еще не наблюдается у детей 4 лет (Riggins, 2015).

Функционально эпизодические воспоминания связаны с активностью в заднем гиппокампе у детей с типичным развитием и в переднем — у взрослых с типичным развитием. Результаты исследования M. Sastre et al. (2016) продемонстрировали, что у взрослых с хорошими показателями памяти происходила активизация головки гиппокампа, в отличие от активации по всему гиппокампу у 10–11-летних детей с хорошей памятью и у взрослых с плохими показателями.

Авторы отмечают, что для пациентов любого возраста с эпилепсией необходимы надежные предоперационные руководства для прогнозирования и сведение к минимуму неблагоприятного воздействия височной резекции на функционирование памяти. Для этой цели можно использовать нейропсихологическую оценку и интракаротидный амобарбитальный тест (тест Вада), но первый метод не дает высокой степени прогнозирования послеоперационного исхода у детей, а второй является инвазивным и сложным для проведения (Kernan, 2012).

Переход к надежной неинвазивной процедуре, как при картировании речевых зон, снижает риск негативных последствий и расширяет нижний возрастной предел исследований. МРТ — одна из перспективных альтернатив для предхирургической оценки функционирования памяти. Крайне необходима разработка парадигм, которые значительно увеличивают мозговой кровоток в медиальной височной доле и гиппокампе при тестировании памяти. Также нужно учитывать трудность визуализации гиппокампа (при функциональной МРТ) из-за артефактов и особенности локализации. Несмотря на некоторые трудности, проводилось достаточно много исследований памяти с помощью функциональной МРТ у взрослых пациентов с эпилепсией (Bonelli, 2010; Janszky,

2005; Golby, 2002; Avila, 2006; Frings, 2008; Powel, 2007).

В некоторых из этих исследований у взрослых пациентов с эпилепсией височной доли выявляли значимую активацию в медиальной височной доле, контралатеральной к фокусу припадка: например, при левосторонней эпилепсии височной доли словесное кодирование приводило к активации в правой медиальной височной доле (Golby, 2002; Kelley, 1992; James, 2013).

L. Frings et al. (2008) исследовали 22 пациента с медиальной эпилепсией височной доли, используя тесты на пространственную память в трехмерной виртуальной среде, и обнаружили связь латерализации активации гиппокампа во время тестирования с послеоперационным снижением вербальной памяти. M.K. Sidhu et al. (2015) при сравнении данных 50 пациентов с эпилепсией височной доли и 26 здоровых лиц, по результатам тестирования с использованием списков слов, выявили связь левосторонней латерализации в медиальных височной и лобной областях с послеоперационным снижением вербальной памяти в отдельных пациентах, в то время как двусторонняя активация задней части гиппокампа была связана с меньшим дефицитом вербальной памяти.

По данным L.N. Sepeta et al. (2016), у взрослых пациентов с типичным развитием активация медиальной височной доли латерализована, в том числе с левой стороны — при исследовании пространственного восприятия, что в меньшей степени характерно для детей. Латерализация речевых зон Брока и Вернике также в 19 % случаев выявлялась у взрослых, что свидетельствует о возрастных особенностях в процессе развития левосторонней латерализации функций медиальной височной доли. Этот сдвиг позволяет объяснить лучшие показатели памяти у детей в сравнении с взрослыми после резекции. Дети могут изначально задействовать обе медиальные височные доли с последующей специализацией в процессе развития отдельных структур, и после хирургического вмешательства эти когнитивные функции могут не страдать благодаря сохранению способности развития контралатеральных гомологов: гипотеза «внутриутробного развития» (Berl, 2014; Everts, 2009).

По мнению авторов, функциональную МРТ для оценки связей можно проводить

не только при тестировании, но и в состоянии расслабленного бодрствования. Функциональная МРТ в состоянии покоя не требует специальных тестов для оценивания различных функций, и многие участки сетей могут быть исследованы одновременно, что экономит время сканирования. Плюс этого метода в возможности применять его у всех пациентов, даже со значимым неврологическим и когнитивным дефицитом (Biswal, 2010; Shehzad, 1991; Damoiseaux, 2006). Тем не менее существуют некоторые ограничения оценки данных в связи с тем, что физиологическая основа сигнала состояния покоя не полностью изучена, а информация о когнитивных процессах в состоянии покоя недоступна (Goodyear, 2014).

В частности, в исследованиях функциональной связности в состоянии покоя у взрослых пациентов с типичным развитием была выявлена связь между гиппокампом и медиальной префронтальной корой, боковой височной и несколькими париетальными областями, включая заднюю поясную извилину, ретроспленальную кору и двухстороннюю нижнюю теменную дольку (Vincent, 2006). При типичном развитии многие сети в состоянии покоя были идентифицированы уже на 26-й неделе гестации, а в раннем и среднем детстве выявляются специфические, характерные для данного возраста, сетевые паттерны (Smyser, 2010; Fair, 2007, 2008; Kelly, 2009; Thomason, 2008). Так, в недавнем исследовании обнаружено сходство функциональной связности гиппокампа у 4- и 6-летних детей с типичным развитием и у взрослых (Riggins, 2016). Области, связанные с гиппокампом, включали боковые височные зоны, прекунеус и многочисленные теменные и префронтальные области. Другое исследование с участием детей в возрасте 4–10 лет выявило увеличение с возрастом гиппокампальной связности с боковыми височными долями и передней поясной извилиной, сходное с таковым у взрослых (Blankenship, 2017).

У взрослых пациентов с эпилепсией височной доли при исследовании в состоянии покоя обнаруживали смешанные показатели. Так, у некоторых находили снижение функциональной связности гиппокампа (ипсилатеральное по отношению к очагу судорог либо двухстороннее), а у других — выраженную ипсилатеральную гиппокампальную

функциональную связность (Pereira, 2010; Liao, 2010; Zhang, 2011).

Z. Haneef et al. (2014) установили увеличение функциональной связности гиппокампа с лимбической сетью (височная доля, островок, таламус), лобной и угловой извилинами, базальными ганглиями, стволом мозга и мозжечком, и снижение функциональной связности гиппокампа с сенсомоторной корой.

Как отмечают исследователи, функциональная связность гиппокампа в состоянии покоя систематически не изучалась у детей с эпилепсией височной доли. По данным M.J. Vaessen et al. (2013), у детей с эпилепсией лобной доли была выявлена аномальная модульная организация с уменьшением пространственного взаимодействия структур мозга и увеличением межполушарной связности у пациентов, а степень возможностей познания связана с более высокими показателями модулярности у пациентов. R.M. Besseling et al. (2013) изучали детей с роландической эпилепсией и обнаружили снижение функциональной связности между левой сенсомоторной областью и правой нижней лобной извилиной, что коррелировало со снижением балльных оценок по речевому тестированию.

В заключение авторы упоминают, что исследование функционирования памяти с помощью новых методов нейровизуализации представляет собой многообещающее направление для нейробиологии развития и клинической практики. А понимание базовой нейробиологической концепции нейропластичности расширилось благодаря исследованиям перестройки вербальных навыков у пациентов с ранним развитием припадков. Существуют важные различия между страдающими эпилепсией пациентами разной возрастной категории, что влияет на последствия височной резекции для сетей памяти. Очевидно, у детей для кодирования и извлечения памяти задействованы оба гиппокампа, и лишь с возрастом при типичном развитии гиппокампы приобретают определенную специализацию. Подтверждение данной гипотезы окажет значительное влияние на понимание структурной специфики сетей памяти. Дальнейшее изучение памяти с помощью функциональной МРТ (как на основе тестов, так и в состоянии покоя) будет иметь решающее значение для неинвазивного определения послеоперационного риска снижения памяти.