Новое в эпилептологии

Рубрику ведет
Владимир Игоревич Харитонов – заведующий детским отделением ТМО «ПСИХИАТРИЯ» в городе Киеве, действительный член Европейской академии эпилептологии (EUREPA) и Международной ассоциации детских неврологов (ICNA)

Адрес для корреспонденции:
vkharytonov69@gmail.com

Уважаемые коллеги, продолжаем обзор статьи P. Jiruska et al. «Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders», которая была опубликована в журнале *Epilepsia* (2017;58(8):1330–1339).

Результаты, полученные ранее, должны объяснять, как нейрональная сеть синхронизируется и генерирует осцилляции высокой частоты (ОВЧ). Однако, современные данные исследовательских работ показывают, что ОВЧ могут быть генерированы даже в условиях отсутствия каких-либо сетей. Этот факт недавно был подтвержден аналитически, что может противоречить сведениям нейронаук и ОВЧ-специалистов. По сути, синхронный разряд группы клеток (что является причиной возникновения потенциала локального поля) не требует никакой синхронизации нейрональных сетей, только синхронные разряды нейронов одинаковой частоты. Наложение разряда множества нейронов с определенной частотой приводит к возникновению данных осцилляций. Поэтому ОВЧ могут представлять собой просто маркер высокоактивированных нейронов вне зависимости от механизмов и структур. Подобный феномен был предложен с учетом наблюдений в моделях *in vitro* припадков с низким содержанием кальция или высоким калия, где интенсивная нейрональная активность может вести к совпадающим разрядам клеток, что проявляется в виде высокочастотной активности в частотном спектре «волнистости». Интересный результат недавних исследований *in vitro* продемонстрировал неоднозначное поведение нейрональных сетей, приводящих к возникновению ОВЧ в различных экспериментальных условиях. Например, одна и та же нейрональная сеть может иметь, в зависимости от уровня внеклеточного Ca^{2+}, разнообразную динамику ингибиторных и возбуждающих постсинаптических потенциалов во время появления активности подобной «волнистости. Авторы сообщают о том, что при уровне кальция 3 ммоль частота ОВЧ была 126 ± 13 и коррелировала с координированным разрядом пирамидных клеток и интернейронов. В случае, когда уровень кальция 1 ммоль — частота была несколько выше (200–300 Гц) и сопровождалась значительным повышением интенсивности разрядов клеток. Alvarado-Rojas et al. (2015) докладывали о двух типах нейронального поведения, коррелирующим с появлением осцилляций, подобных ОВЧ *in vitro* в зоне субикулум у человека. В данном случае ОВЧ, напоминающие «волнистость» (100–250 Гц), были генерированы либо интенсивными ритмичными ингибиторными постсинаптическими потенциалами, либо интенсивной синаптической деполяризацией пирамидных клеток. Поэтому с учетом прогнозов, основанных на моделировании, частота ОВЧ является не достоверным показателем для выявления механизмов данного феномена и эпилептогенеза. Микроэлектродные записи в тканях человека показали, что пирамидные клетки и интернейроны имеют сложное поведение, когда некоторые клетки станут более или менее активными, и часто не синхронизируются во время возникновения ОВЧ. Поэтому активность клеток не обязательно должна быть синхронизированной, обычно гетерогенные разряды — рядовое поведение патологических ОВЧ. Подобные данные, обнаруженные в человеческих тканях, подтверждают уже полученную информацию компьютерного моделирования. Как уже было сказано, что «волнистость» может быть физиологической или патологической. Однако, быстрая «волнистость», как ранее считалось, являлась достоверным маркером эпилептического процесса. Теперь стало понятно, что активность, вовлеченная в механизмы «быстрой волнистости», может быть результатом когнитивных процессов в тканях человека. Учитывая широкий спектр патологических состояний различной локализации, которые приводят к возникновению ОВЧ, можно полагать, что они являются общим феноменом нейрональных сетей, имеющих некоторое сложное взаимодействие с эпилептическими процессами. Что же касается их применения в качестве возможного биомаркера, то становится ясно, что, скорее всего, не достаточно просто фокусироваться на пике частоты ОВЧ для установления факта: являются ли они патологическими.

Роль отдельных подтипов интернейронов была детально описана в контексте физиологических γ-осцилляций и островолновых «волнистостей». Данные осцилляции, ассоциированные активностью интернейронов, способствуют функционированию временного кодирования, быстрой обработке, гибкому направлению нейрональной активности, что является крайне важным для функционирования когнитивных процессов.

Подобная активность интернейронов приводит к тому, что основные клетки генерируют серии быстрых постсинаптических потенциалов, которые впоследствии регистрируются в межклеточном

пространстве как физиологические ОВЧ. Интересным остается тот факт, что роль интернейронов и их подтипов в патологических ОВЧ еще до конца не изучена. Зачастую они накладываются на интериктальные эпилептиформные разряды, которые демонстрируют крайне сложную интернейронную активность. Также было выявлено, что дендритные интернейроны и холецистокинин-позитивные корзинчатые клетки повышают частоту разрядов, перисоматическая ингибиция не срабатывает из-за блока деполяризации парвальбумин-позитивных нейронов.

К сожалению, в данном исследовании не определяли фазовую взаимосвязь с наложившимися ОВЧ. Morris et al. (2016) оценили роль интернейронов в гиппокампе (зона CA3) во время генерации патологической «волнистости» с использованием срезов головного мозга, где флюоресцентным красителем были помечены интернейроны, пропитанные искусственной спинномозговой жидкостью с высоким содержанием калия. Около 42 % интернейронов повысили интенсивность деполяризации во время индивидуального цикла осцилляций по типу «волнистости», что дает возможность предположить, что ГАМК-ергическая система сигнализирования сохранена во время «волнистости». К тому же ингибиция может быть важна для «волнистости», в то время как «быстрая волнистость» не зависит от интактной быстрой ингибиции. Компьютерное моделирование выявило тот факт, что снижение ГАМК-ергических связей между корзинчатыми клетками и пирамидными нейронами, либо снижение ГАМК-ергической передачи с одномоментным повышением N-метил-D-аспартат (NMDA) передачи приводит к повышению вероятности появления «быстрой волнистости.

Еще одно подтверждение этих экспериментальных наблюдений получено из модели височной эпилепсии, вызванной введением столбнячного токсина в гиппокамп. Что явилось причиной нарушения быстрой ингибиторной передачи от места введения токсина путем блокирования высвобождения нейротрансмиттера, хотя гиппокамп по-прежнему в состоянии был генерировать «быструю волнистость». Доказательства, полученные из вышеизложенных исследований, поддерживают гипотезу о том, что генерирование «быстрой волнистости» не нуждается в интактной ингибиции, и она может быть маркером зон с поврежденной ингибицией. Это предположение может так же объяснять присутствие «быстрой волнистости» во время возникновения некоторых видов фокальных припадков, особенно тех, которые представлены гиперсинхронным началом.

В частности, ОВЧ вовлечены в эпилептогенез, как до, так и во время начала припадка. Их точная роль, оказалось, зависит от типа паттерна начала припадка. Было выявлено множество отдельных паттернов начала припадка, два из которых четко демонстрируют связь с ОВЧ. Низковольтажный быстрый паттерн начала припадка состоит из низкоамплитудных β- и γ-осцилляций более 12 Гц. Он может наблюдаться как при лимбических, так и неокортикальных припадках, которые появляются как во время возникновения приступа, так и его распространения. Ингибиторные интернейроны играют центральную роль в управлении появлением низковольтажных быстрых паттернов. Внутриклеточные записи из срезов энторинальной коры и всего мозга морских свинок продемонстрировали, что во время низковольтажного быстрого паттерна главные нейроны генерируют мощный ингибирующий постсинаптический потенциал (IPSP) и несколько потенциалов действия. За данными событиями следует возбуждение, связанное со значительным повышением частоты разрядов в основных клетках.

В поддержку фундаментальной значимости, которую представляют ингибиторные интернейроны в возникновении низковольтажных быстрых паттернов припадка, оптогенетическая активация парвальбумин или соматостатин ингибирующих клеток в срезах энторинальной коры мыши, погруженных в раствор 4-аминопиридина, вызывала эпилептические припадки с низковольтажным быстрым паттерном начала. Активность низковольтажных быстрых паттернов обычно связана с частотами спектра «волнистости». Уже установлен факт, что наложенная патологическая активность также вызывается ингибиторными интернейронами. Но оптогенетические эксперименты показали, что световая стимуляция парвальбуминовых интернейронов провоцирует низковольтажные быстрые судороги, связанные с волнистостью. Начало гиперсинхронной активности состоит из острых высокоамплитудных иктальных разрядов, которые возникают при частоте менее 2 Гц. Припадки с гиперсинхронным началом, как оказалось, начинаются исключительно в лимбических структурах и нередко как часть мезиального темпорального склероза. Обычно «быстрая волнистость» предшествует или сопровождает гиперсинхронный разряд, точно так же, как и то, что гиперполяризация возникает после разряда (вызванная активацией постсинаптических $ГАМК_{A-}$-рецепторов), амплитуда которой прогрессивно снижается. Этот феномен сопровождается постепенным позитивным сдвигом возвратного потенциала постразрядной гиперполяризации вместе с транзиторным повышением K^+. При данном сценарии наложение эпилептической «быстрой волнистости» считается отражением разрядов потенциала действия основных клеток.

Исследования припадков у человека с использованием устройств, способных регистрировать активность множественных и единичных источников разрядов в головном мозге, открыли две зоны, дающие специфическую картину припадка на основе выявленного паттерна разряда с множеством источников. Относительно маленькое иктальное ядро определялось по высокой амплитуде ЭЭГ разрядов, соответствующих синхронизированным, интенсивным разрядам множества источников, которые возникают в контексте пароксизмального деполяризационного сдвига. При доминировании окружающего угнетения разряды являются редкими и гетерогенными, они не связанны с текущим ритмом ЭЭГ. Приведенные данные могут дать основание для интерпретации активности ОВЧ, зарегистрированной во время припадков.