Новое в эпилептологии

Рубрику ведет
Бабкина Юлия Андреевна –
к.мед.н., врач функциональной диагностики, Лужицкий медицинский центр, г. Любань (Польша);
научный сотрудник медицинского центра «НЕЙРОН», г. Харьков.
Материал публикуется при поддержке Украинской противоэпилептической лиги.

Адрес для корреспонденции:
paraboloid@i.ua

Уважаемые коллеги, вашему вниманию предлагается обзор статьи S. Bröer «Not Part of the Temporal Lobe, but Still of mportance? Substantia Nigra and Subthalamic Nucleus in Epilepsy», опубликованной в издании *Frontiers in Systems Neuroscience* (2020; 14: 581826).

Эпилепсия сопровождает человечество с незапамятных времен и до сих пор остается одним из наиболее распространенных заболеваний центральной нервной системы. В 2015 году в 1,2 % населения США была диагностирована эпилепсия (Zack and Kobau, 2017). Ее причины разнообразны и варьируют от симптоматической эпилепсии, при которой причиной припадков является основное заболевание, например опухоль головного мозга, до идиопатической, обусловленной, как предполагается, генетическими факторами, или криптогенной, если невозможно установить ни патологическую, ни генетическую составляющую (Engel, 2006). Диагноз «эпилепсия» определяется хроническим спонтанным рецидивом судорог–припадков, временной аномальной чрезмерной или синхронной активности мозга (Fisher et al., 2005). У здоровых людей и животных острые судороги могут быть вызваны различными раздражителями. Степень тяжести варьирует в зависимости от локализации судорожного очага в головном мозге и локального или генерализованного распространения судорожной активности. Очень важно для успешного лечения эпилепсии точное определение типа припадка, его причины, возраста их дебюта, пусковых факторов и результатов электроэнцефалографии. Фокальные припадки отличаются от генерализованных: они возникают только в определенных областях мозга, а при первично-генерализованных припадках судорожная активность почти мгновенно распространяется на оба полушария мозга (Berg et al., 2010). Около 60 % впервые диагностированной эпилепсии характеризуются фокальными припадками, возникающими в мезиальной височной доле, что часто сопровождается вторичной генерализацией (Banerjee and Hauser, 2008).

У пациентов с эпилепсией спонтанные рецидивирующие припадки обычно лечат симптоматически с помощью системных противосудорожных препаратов, однако у части пациентов (до двух третей, в зависимости от вида эпилепсии) не удается достичь контроля припадков, что классифицируется как фармакорезистентность (Leppik, 1992; Schmidt and Löscher, 2005; Rogawski and Holmes, 2009).

Несмотря на появление новых противосудорожных препаратов, это соотношение существенно не изменилось за последние десятилетия, а следовательно, существует острая необходимость в новых терапевтических стратегиях для лечения этого разрушительного состояния (Löscher and Schmidt, 2011).

Лучшей терапевтической стратегией у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией чаще всего является хирургическая резекция эпилептического очага, которая в клинических испытаниях показала отсутствие припадков примерно у 60 % пациентов через 1 год после операции, в сравнении с 8 % в группе, где пациенты получали только фармакотерапию (Wiebe et al., 2001). В частности, после хирургического лечения также отмечалось улучшение качества жизни, несмотря на продолжение приема противосудорожных препаратов после операции. Однако у хирургического лечения есть ограничения: так, при мультифокальной эпилепсии резекция не проводится, а некоторые пациенты отказываются от операции из-за опасения последствий вмешательства в головной мозг (Nilsen and Cock, 2004).

Перспективным подходом к лечению фармакорезистентной эпилепсии может быть разработка вмешательств, направленных на структуры мозга, которые являются ключевыми регуляторами генерализации судорог. Торможение или стимуляция этих областей мозга может быть достигнута с помощью фармакологических, электрических или оптогенетических манипуляций, абляционных подходов и/или нейротрансплантации ингибирующих клеток, описанных ниже.

Большинство исследований было сосредоточено на гиппокампе, поскольку он является зоной начала для 80 % припадков при мезиальной височной эпилепсии (МВЭ) (Tatum, 2012). Целевая терапия, направленная на торможение гиппокампа, чрезвычайно сложна в моделировании подобного лечения на животных, так как традиционные модели животных с системным хемоконвульсантным эпилептическим статусом либо явно не вовлекают гиппокамп, либо демонстрируют более распространенные нейропатологические изменения, чем наблюдаемые у пациентов с эпилепсией (Sloviter, 2009).

Если очаг расположен в области, не доступной для хирургического вмешательства, или если у пациента имеется несколько очагов, целевой хирургический доступ к эпилептическому очагу, к сожалению, невозможен, и вероятным целесообразным подходом может быть воздействие на районы распространения судорог. Уже более 30 лет известно, что базальные ганглии играют ключевую

роль в контроле судорог (Gale, 1988). Они представляют собой группу подкорковых ядер в переднем и среднем мозге, которые включают черную субстанцию, полосатое тело, внешний бледный шар, внутренний бледный шар и субталамическое ядро. Эти области анатомически и функционально связаны друг с другом и с лимбической системой. Изменения в данной сети могут привести к сложным нейропсихиатрическим симптомам, нарушениям когнитивной функции или поведения, гипо- или гиперкинетическим двигательным расстройствам, которые испытывают пациенты, страдающие болезнью Паркинсона или болезнью Хантингтона. Физиологически базальные ганглии выполняют фильтрующую роль, так называемую «стробирующую» функцию, выбирая желаемые паттерны движений и подавляя нежелательные паттерны активации, включая судорожную активность при эпилепсии.

Судороги, возникающие в лимбической системе, могут распространяться через кору, базальные ганглии, ядра таламуса, среднего мозга и ствола мозга, распространяясь по всему мозгу. В этих процессах задействованы γ-аминомаслянокислотно(ГАМК)ергическая, глутаматергическая передача и другие химически сложные пути (Löscher et al., 2008).

Что касается экспериментальных исследований на грызунах, анатомическая номенклатура немного отличается от человеческой. Бледный шар у крыс известен как латеральный бледный шар у людей; энтопедункулярное ядро у крыс эквивалентно медиальному бледному шару у человека.

Взаимосвязь базальных ганглиев состоит из управляющих петель, идущих параллельно от коры к стволу мозга и таламусу и от таламуса обратно к коре. Следовательно, входной структурой базальных ганглиев является полосатое тело, которое получает информацию от ассоциативной, сенсомоторной и лимбической коры, таламуса и компактной части черной субстанции (DeLong, 2000). Выходными структурами являются черная субстанция и энтопедункулярное ядро, которые распространяют активность через центральные моторные области таламуса, ростральный бугорок (у человека — верхний холмик четверохолмия) и педункулопонтинное ядро (Bolam et al., 2000).

Области, представляющие особый интерес при эпилепсии, это выходные структуры базальных ганглиев, черная субстанция и ее прямая моносинаптическая глутаматергическая входная структура — субталамическое ядро. Также в дополнение к модуляции ингибирования черной субстанции посредством ее моносинаптического глутаматергического входа, субталамическое ядро черной субстанции может снизить предрасположенность к припадкам (Robledo and Feger, 1990; Feger and Robledo, 1991). Значит, субталамическое ядро черной субстанции также может представлять особый интерес для таргетной терапии; оно уже является установленной нейрохирургической мишенью для глубокой стимуляции мозга при болезни Паркинсона и может стать объектом исследования у пациентов с эпилепсией.

Черная субстанция частично состоит из компактной части с плотно упакованными дофаминергическими нейронами, которые подвержены дегенеративным процессам при болезни Паркинсона. Есть некоторые недавние доказательства роли дофаминергического вовлечения компактной части черной субстанции при эпилепсии, однако этот обзор фокусируется на тормозной системе, включающей ретикулярную формацию черной субстанции, которой приписывают функцию отсечки припадков (Bouilleret et al., 2008; Hu et al., 2020; Gale, 1988; Gale et al., 2008).

ГАМКергические нейроны составляют примерно 90 % ретикулярной формации черной субстанции, и эти нейроны получают входные данные от полосатого тела двумя путями. Ингибирование нейронов ретикулярной формации достигается прямыми, моносинаптическими, в основном ГАМКергическими проекционными нейронами полосатого тела (шиповатые нейроны среднего размера) и активацией посредством непрямого полисинаптического входа через три ядра (Hattori et al., 1973; Fonnum et al., 1978). Средние шиповатые нейроны полосатого тела проецируются к латеральному бледному шару, а оттуда — к внутреннему бледному шару и ретикулярной формации черной субстанции, а также, через ГАМКергическую проекцию, от внешнего бледного шара к субталамическому ядру черной субстанции, за которой следует глутаматергическая проекция от субталамического ядра к ретикулярной формации (Alexander and Crutcher, 1990; Robledo and Feger, 1990; Shen and Johnson, 2006; Deniau et al., 2007).

Тормозящие проекции в различные области мозга проходят от ретикулярной формации черной субстанции к стволу и среднему мозгу. В случае активации этой системы торможения расположенные ниже таламус, верхний бугорок и педункулопонтинное ядро подавляются, и повышается вероятность запуска припадка за счет синхронизации их корковых целевых областей (Redgrave and Dean, 1985).

Именно синхронная активность является предопределяющим фактором начала припадка. В противоположность этому, ингибирование черной субстанции приводит к растормаживанию нижележащих областей в результате десинхронизирующей активности коры головного мозга и, как следствие, повышению порога припадка. Следовательно, прямое ингибирование самой ретикулярной формации черной субстанции или косвенное, путем ингибирования ее прямого источника иннервации субталамического ядра, может способствовать противосудорожным эффектам (Robledo and Feger, 1990; Feger and Robledo, 1991). Кроме того, реципрокные связи проходят от ретикулярной формации черной субстанции к лимбической системе, так что очагом припадка, независимо от его точной локализации в лимбической системе, можно манипулировать, нацеливаясь также на ретикулярную формацию (Depaulis et al., 1994; Paz et al., 2007; Gale et al., 2008; Löscher et al., 2008).

В целом, местное введение терапевтического агента в форме препарата, трансплантата или электрической стимуляции гораздо более специфично, чем системное введение лекарства или соединения (Boison, 2007). Почти 40 лет назад было показано, что микроинъекция в средний мозг препарата вигабатрина, потенцирующего действие ГАМК, действовала как противосудорожное средство на модели припадков у крыс (Iadarola and Gale, 1982).

Используя прямой агонист рецептора ГАМК мусцимол, K. Gale (1985) смог идентифицировать ретикулярную формацию черной субстанции как область, опосредующую противосудорожный

эффект. Во время генерализованного припадка и до него нейроны черной субстанции становятся все более активными, в то время как противосудорожные препараты или сама ГАМК уменьшают возбуждение ГАМКергических нейронов черной субстанции (Engel et al., 1978; Nehlig et al., 1998; Dubé et al.,2000; Bloms-Funke and Löscher, 1996; Windels and Kiyatkin, 2004). На ретикулярную формацию черной субстанции также влияют изменения пластической сети в эпилептическом мозге, как показано в широко используемой модели электрического киндлинга на животных (Gernert et al., 2004; Töllner et al., 2011).

По данным нескольких экспериментальных моделей судорог и эпилепсии, повышенное ингибирование нейронов, которое было достигнуто путем местного введения ГАМКергических препаратов в ретикулярную формацию черной субстанции, приводило к уменьшению или подавлению экспериментально инициированных припадков (Gale and Iadarola, 1980; Le Gal La Salle et al., 1983; McNamara et al., 1984; Garant and Gale, 1986; Turski et al., 1986; Depaulis et al., 1989; Xu et al., 1991; Zhang et al., 1991; Depaulis, 1992; Garant et al., 1995; Velíšková et al., 1996; Smolders et al., 1997; Deransart et al., 2001; Nolte et al., 2006; Bröer et al., 2012; Gey et al., 2016).

Генетически модифицированные крысы, у которых проявляются спонтанные абсансы, и крысы с генетически детерминированными аудиогенными припадками также могут быть успешно вылечены инъекцией агонистов ГАМК в ретикулярную формацию черной субстанции (Depaulis et al., 1988, 1990; Deransart et al., 2001).

Ниже приведена сводка избранных ссылок на работы по исследованию модуляции ретикулярной формации черной субстанции в экспериментальных моделях судорог (указано модель/тип припадка и влияние на судороги).

Модуляция ретикулярной формации черной субстанции ГАМКергическим препаратом: максимальный электрошок — уменьшение продолжительности тонического разгибания задних конечностей (Gale and Iadarola, 1980; Iadarola and Gale, 1982; Zhang et al., 1991); пентиленейтетразол внутрибрюшинно (в/б) в низкой дозе — повышенный судорожный порог; уменьшение спайковой и островолновой активности (не влияет на двигательные припадки при более высокой дозе пентиленейтетразола) (Zhang et al., 1991; Depaulis et al., 1989; 1992); пентиленейтетразол внутривенно (в/в) — повышенный судорожный порог (Iadarola and Gale, 1982; Bröer et al., 2012; Gey et al., 2016); бикукуллин в/в — уменьшение продолжительности или тяжести припадка (Iadarola and Gale, 1982; Garant and Gale, 1986; Iadarola and Gale, 1982); пилокарпин в/б — подавление судорог, предотвращение повреждения головного мозга (Turski et al., 1986); пилокарпин интрагиппокампально — частичный защитный эффект (Smolders et al., 1997); γ-бутиролактон в/б — уменьшение продолжительности импульсных разрядов (Depaulis et al., 1989; Depaulis, 1992); 4, 5, 6, 7-тетрагидроизоксазолопиридин-3-ол — уменьшенная продолжительность и увеличение латентного периода припадков; нет эффекта при более высокой дозе агента (Depaulis et al., 1989; Depaulis, 1992); ингаляции флуротила — повышенный судорожный порог (вигабатрин и мусцимол в низких дозах), проконвульсант при высоких дозах мусцимола и 4, 5, 6, 7-тетрагидроизоксазол опиридин-3-ола, проконвульсант у детенышей, для вентральной ретикулярной формации черной субстанции противосудорожный эффект, для дорсальной ретикулярной формации черной субстанции — проконвульсант (Xu et al., 1991; Garant et al., 1995; Velíšková et al., 1996); аудиогенный — подавление импульсных разрядов; подавление клонических аудиогенных припадков (Deransart et al., 2001); киндлинг — повышение порога после разряда, не влияет на двигательные припадки, подавление двигательных припадков (Le Gal La Salle et al., 1983; McNamara et al., 1984; Nolte et al., 2006; Töllner et al., 2011).

ГАМКергические клетки: пилокарпин в/б у животных с поражением мозга — снижение предрасположенности к судорогам, не зависящее от трансплантации клеток (Fine et al., 1990); каинат в/б — снижение предрасположенности к припадкам (Castillo et al., 2006); пентиленейтетразол в/в — нет эффекта (Backofen-Wehrhahn et al., 2018); киндлинг — повышение АДТ и снижение тяжести припадков (Löscher et al., 1998); пилокарпин, эпилептический статус — подавление спонтанных припадков (Thompson and Suchomelova, 2004); каинат, эпилептический статус — подавление спонтанных припадков, снижение смертности (Castillo et al., 2008).

Стимуляция: ингаляции флуротила — противосудорожное средство в зависимости от субрегиона ретикулярной формации черной субстанции и возраста животного (Velísek et al., 2002); каинат подкожно — нет эффекта (Usui et al., 2005); киндлинг — предварительная стимуляция увеличивала латентный период или блокировала двигательные припадки до 4 дней (Morimoto and Goddard, 1987; Shi et al., 2006); абсанс — подавление припадков, но повторная стимуляция была неэффективной или могла усугубить припадок (Feddersen et al., 2007).

Оптогенетический сайленсинг: пентиленейтетразол в/б — подавление либо обострение судорог, в зависимости от локализации (Wicker et al., 2019); бикукуллин (пириформная кора) — подавление судорог либо без эффекта, в зависимости от локализации (Wicker et al., 2019); бикукуллин (пириформная кора) — подавление судорог либо без эффекта, в зависимости от локализации (Wicker et al., 2019); аудиогенный — подавление судорог либо без эффекта, в зависимости от локализации (Wicker et al., 2019); абсанс — снижение числа судорог (Wicker et al., 2019).

Повреждение мозга: бикукуллин в/в — снижение числа судорог (Garant and Gale, 1983); максимальный электрошок — снижение частоты тонических припадков (Garant and Gale, 1983); киндлинг — повышение степени тяжести и длительности припадков, подавление припадков (Zhang et al., 2019; McNamara et al., 1984); каинат (низкая доза) — повышенная восприимчивость и тяжесть припадков (Fan et al., 2000).

Также была исследована высокочастотная стимуляция, которая показала сопоставимый успех в различных моделях припадков. Глубокая стимуляция ретикулярной формации черной субстанции во многих исследованиях демонстрировала значимую эффективность в подавлении генерализованных и фокальных припадков (Morimoto and Goddard, 1987; Velísek et al., 2002; Shi et al., 2006; Feddersen et al., 2007), однако не была подтверждена ее эффективность при судорогах, вызванных каинатом (Usui et al., 2005).

Продолжение в следующем номере.