

НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЭПИЛЕПСИИ: СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ И БУДУЩИЕ СТРАТЕГИИ

Муханова Д.Д.,

Семейная поликлиника №15, г. Ташкент, Узбекистан.

✓ Резюме

В этом обзоре мы представили введение в методологию нейромодуляции, предлагаемый механизм действия каждого нейромодуляторного подхода, обсуждение доклинических данных, подтверждающих его использование у людей, краткое изложение клинических данных, показывающих его эффективность и побочные эффекты, и заключительные замечания по будущим направлениям каждого подхода. Клиническое обсуждение сосредоточено на контролируемых испытаниях, где это возможно.

Ключевые слова: нейромодуляция, эпилепсия, электростимуляция блуждающего нерва, ответная нейростимуляция, глубинная стимуляция головного мозга, транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электростимуляция.

NEUROMODULATION IN THE TREATMENT OF EPILEPSY: COMPARISON OF METHODS AND FUTURE STRATEGIES

Mukhanova D.D.,

Family clinic №15, Tashkent, Uzbekistan.

✓ Resume

In this review, we presented an introduction to the neuromodulation methodology, a proposed mechanism of action for each neuromodulatory approach, a discussion of preclinical data supporting its use in humans, a summary of clinical data showing its effectiveness and side effects, and concluding observations on the future directions of each approach. The clinical discussion focuses on controlled trials where possible.

Key words: neuromodulation, epilepsy, electrical stimulation of the vagus nerve, response neurostimulation, deep brain stimulation, transcranial magnetic stimulation, transcranial electrical stimulation.

ЭПИЛЕПСИЯНИ ДАВОЛАШДА НЕЙРОМОДУЛЯЦИЯ: УСУЛЛАРИНИ СОЛИШТИРИШ ВА КЕЛЖАК СТРАТЕГИЯЛАРИ

Муханова Д.Д.,

15- Оилавий поликлиника, Тошкент ш., Ўзбекистон.

✓ Резюме

Ушбу адабиётлар шарҳида биз нейромодуляция методологиясининг умумий тавсифи ва ҳар бир нейромодуляция ёндашув учун таклиф этиладиган таъсир механизми, унинг одамларда қўлланилишини тасдиқловчи клиникага оид далиллари муҳокама қилиш ҳамда унинг самарадорлиги ва ножўя таъсирини кўрсатадиган клиник маълумотларнинг қисқача тавсифи, шунингдек, ҳар бир ёндашувнинг келажакдаги йўналиши бўйича хулосаларни бердик. Шарҳдаги клиник мунозаралар асосан бошқариладиган тадқиқотлар асосида келтирилган.

Калит сўзлар: нейромодуляция, эпилепсия, адашган нерв электростимуляцияси, жавобий нейростимуляция, бош миёя чуқур стимуляцияси, транскраниал магнит стимуляция, транскраниал электростимуляция.

Долзарблиги

Эпилепсия - это гетерогенное и часто изнурительное хроническое неврологическое заболевание, характеризующееся пароксизмами гиперсинхронизированной активности нейронной сети. По оценкам, распространенность эпилепсии в течение всей жизни во всем мире и в Соединенных Штатах составляет ~ 1%, из которых примерно 30% устойчивы к множественным фармакологическим методам лечения, известный как лекарственно-устойчивая эпилепсия [1,53]. Во всем мире точечная распространенность активной эпилепсии составляет 6,38 на 1000 человек [37]. Частичные эпилепсии непропорционально представлены среди лекарственно-устойчивой эпилепсии, а один подтип, височная эпилепсия, по оценкам, вызывает от 140 000 до 190 000 случаев лекарственно-устойчивой эпилепсии толь-

ко в Соединенных Штатах [2]. Осложнения лекарственно-устойчивой эпилепсии бесчисленны и потенциально разрушительны, включая самоубийство, депрессию, потерю производительности, смертельные травмы и серьезное снижение качества жизни [13]. Это особенно верно в отношении пациентов детского возраста (в которых недостаточный контроль припадков может потенциально вызвать или усугубить патологии нарушения нейроразвития). Для многих пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией хирургическая резекция эпилептического очага является эффективным вариантом лечения, но недостаточна для пациентов с мультифокальным или диффузным заболеванием или пациентов с недоступными эпилептическими очагами [21,68]. Таким образом, существует очевидная и острая необходимость улучшения лечения пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией.

Одним из многообещающих методов лечения является нейромодуляция, которая основана на модели нейронной функции электрических цепей и использует прямые или индуцированные электрические токи для модуляции сетевой активности. Убеждение в том, что электричество можно использовать для лечения нарушений функции мозга, восходит к началу 19 века, когда племянник Луиджи Гальвани, Джованни Альдини, лечил пациента с "меланхолией" с помощью электростимуляции головы [44]. Само собой разумеется, что изощренность нейромодуляторных методов значительно продвинулась с того времени, но основополагающая предпосылка о том, что электрическая активность является источником как функции, так и дисфункции мозга, и, следовательно, может использоваться в качестве лечебного метода, остается прежней. В настоящее время существует 5 типов нейромодуляции на различных этапах лечения эпилепсии: электростимуляция блуждающего нерва (ЭСБН), ответная нейростимуляция (ОНС), глубинная стимуляция головного мозга (ГСГМ) и транскраниальная стимуляция, включающая транс краниальную магнитную стимуляцию (ТМС) и транс краниальную электростимуляцию (тКЭС).

Электростимуляция блуждающего нерва. Идея о том, что стимуляция блуждающего нерва может облегчить симптомы эпилепсии, возникла в конце 19 века, когда она была впервые высказана Корнингом, который считал, что судороги вызваны избыточным притоком крови к мозгу. ЭСБН не проводилась на людях до более чем столетия спустя и была одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для использования на людях в 1997 году [55]. Первоначально одобренная для пациентов в возрасте >12 лет, с тех пор она получила одобрение в качестве дополнительного лечения лекарственно-резистентной парциальной эпилепсии у пациентов в возрасте ≥4 лет. Существует несколько вариантов устройства, но все они состоят из стимулирующего электрода, имплантированного вокруг левого блуждающего нерва, и генератора сигналов, обычно имплантируемого в подключичную область. Генератор способен генерировать различные формы волн стимуляции и может быть индивидуализирован для пациента его или ее врачом. Было использовано много параметров (которые будут обсуждаться более подробно позже), но в целом прямоугольные импульсы генерируются с определенной частотой (20–30 Гц), током (0,25–1,5 мА) и длительностью импульса (200–500 мс). Стимуляция чередуется между периодами "включено" и "выключено" (исходные параметры: 30 секунд "включено" и 5 минут "выключено"). Хотя точный механизм действия неизвестен, была выдвинута гипотеза, что ЭСБН работает путем десинхронизации сетевой активности, модуляции высвобождения нейромедиатора или активации С-волокон [22, 36, 69]. Также вероятно, что точный механизм действия зависит от конкретного стимула используемых параметров.

Достаточно хорошо установлено, что эффективность ЭСБН, по-видимому, увеличивается с продолжительностью лечения, что указывает на то, что его эффекты частично опосредованы долгосрочными изменениями физиологии нервной системы. Остается нерешенным вопрос о том, когда начинать лечение ЭСБН. Интересно, что в одном исследовании [15] было обнаружено, что продолжительность эпилепсии от-

рицательно связана с эффективностью ЭСБН, что указывает на то, что, возможно, у некоторых пациентов лучше всего начать ЭСБН на ранней стадии, в течение которых механизмы долгосрочных изменений все еще доступны. Интуитивно кажется, что это, наоборот, отражает процесс эпилептогенеза, когда первичные инсульты могут вызывать судороги и дисфункцию нервной системы, которые со временем порождают новые приступы. В будущих исследованиях необходимо будет выяснить, какие пациенты получают наибольшую пользу от ЭСБН и с какими параметрами.

Ответная нейростимуляция. Основная предпосылка ОНС состоит в том, что приложение электрических токов непосредственно к мозгу, как в ГСГМ, может быть нацелено, применяя его только в ответ на обнаружение сохранения эпилептиформной активности. Данная базовая установка включает в себя комбинацию электродов для записи электрокортикограммы и электродов стимуляции, а также конструкцию схемы, которая позволяет запускать стимуляцию в ответ на обнаружение судорожной активности, которая, в свою очередь, основана на заранее определенных критериях порога. Этот цикл электрографической стимуляции, который не требует вмешательства человека после первоначальной настройки, запускается паттернами эндогенной активности, а не применяется постоянно. Таким образом, это "замкнутая петля", которую можно сравнить с автоматическим дефибриллятором, который после активации записывает текущие электрокардиографические данные и подает ток на пациента только в правильную фазу сердечного цикла. Действительно, основная предпосылка нейростимуляции с замкнутым контуром состоит в том, что высокие токи, достаточные для нарушения текущей сетевой активности, могут быть применены специально во время приступа, чтобы его прервать. Как правило, пороги и параметры стимуляции определяются лечащим врачом каждого пациента на основании данных электрокортикограммы этого пациента, что затрудняет перекрестное сравнение параметров. В настоящее время существует одно устройство, одобренное FDA (RNS System, NeuroPace, Mountain View, California) для использования при эпилепсии. Его установка, хотя она может варьироваться, обычно следующая: вживляется комбинация электродов из дюралюминиевой ленты и глубинных электродов для записи и стимуляции, при этом устройство сконфигурировано таким образом, что, хотя вживляется до 4 электродов, только 2 активируются для стимуляции в определенное время. После вживления существует период записи без стимуляции для определения специальных параметров/пороговых значений обнаружения приступов, которые обычно основаны на пороговых значениях мощности полосы пропускания [41].

Точно так же, как и с ЭСБН, предикторы эффективности еще не установлены окончательно. Последующий анализ исследования Pivotal, хотя и не способный рассматривать подгруппы пациентов, показал, что пациенты, у которых не было приступов после лечения, как правило, имели только один очаг припадков, а пациенты с более чем 50% снижением частоты приступов имели тенденцию моложе [23]. Хотя мы должны быть осторожны при интерпретации этих ассоциаций, вполне вероятно, что определенные характеристики смогут определить, какие пациенты

будут реагировать на ОНС, что потенциально может улучшить общий контроль над приступами за счет улучшенного отбора пациентов. Аналогичным образом, пациенты с судорожными очагами в красноречивой коре головного мозга, которые, следовательно, не поддаются хирургической резекции, кажутся оптимальными кандидатами для ОНС [25]. Чрезвычайно важное значение имеет точное определение того, кому будет полезна ОНС, и какие параметры обнаружения и стимуляции следует использовать.

Глубинная стимуляция головного мозга. ГСГМ отличается, как следует из названия, от других форм нейромодуляции тем, что стимулирующий электрод вживляется глубоко внутри нервной ткани, обычно внутри предполагаемого узла эпилептической сети [31]. Цель состоит в том, чтобы создать функциональное обратимое поражение эпилептического узла, которые, следовательно, могут модулировать динамику сети и предотвращать возникновение или распространение приступа. Как и в вышеупомянутых системах, стимулирующий электрод вживляется в целевую область и подключается к подкожно вживленному генератору импульсов. Параметры стимуляции различаются и могут быть титрованы врачом, но ключевое различие между ГСГМ и ОНС заключается в том, что ГСГМ имеет заранее определенные параметры стимуляции (разомкнутый контур), хотя теоретически установки замкнутого цикла достижимы. Безусловно, наиболее хорошо изученная цель, передние ядра таламуса (ПЯТ), представляет собой срединную структуру, которая плотно и взаимно сообщается с корой и, следовательно, является важным узлом в распространении и генерализации судорог. Представление о том, что целевые очаги поражения могут контролировать приступы, восходит, по крайней мере, к 1960-м годам, когда было замечено, что у некоторых пациентов с подкорковыми поражениями (двигательных расстройств), по-видимому, улучшился контроль приступов, и впоследствии было впервые продемонстрировано, что поражения таламуса, по-видимому, являются результатом в улучшенном контроле над приступами [41]. Доклинические данные того времени на животных моделях аналогичным образом показали, что небольшие таламические поражения увеличивают порог приступов, и впоследствии было показано, что поражения ПЯТ снижают судороги на модели эпилепсии на кошках [28]. Точно так же поражения маммиллоталамического тракта (между ПЯТ и маммиллярными телами) предотвращали судороги у морских свинок [38].

Как и в случае с другими нейромодулирующими методами, при ГСГМ еще предстоит провести много исследований, чтобы установить оптимальные параметры стимуляции [31]. Ретроспективный анализ исследования SANTE не выявил значительных различий в эффективности на основе параметров стимуляции, хотя это не было стандартизовано, и исследование не было разработано для оценки таких вопросов [54]. Есть некоторые свидетельства того, что параметры, а именно интенсивность (напряжение), влияет на эффективность у пациентов с височной эпилепсией, хотя это все еще исследуется [34,60]. Точно так же расположение электрода может играть роль в реакции на лечение [11]. Наконец, хотя стимуляция с замкнутым контуром получила относительно широкое применение при двигательных расстройствах,

ее еще предстоит распространить на эпилепсию, несмотря на очевидные потенциальные преимущества, включая повышенную эффективность и снижение побочных эффектов, связанных с хронической стимуляцией.

Транскраниальная стимуляция. Транскраниальные нейромодуляторные техники, ТМС и ТЭС, включают применение постоянного или индуцированного электрического тока для модуляции динамики сети и уменьшения судорожной нагрузки. Обычно ТЭС включает использование стимуляции постоянным током, но использование протокола переменного тока (т.е., транскраниальной стимуляции переменным током (ТКСПТ)) также вызывает интерес.

Очевидное преимущество таких подходов - их неинвазивность; то есть они не требуют хирургических вмешательств и, следовательно, избегают связанных рисков (кровотечения, инфекции). Кроме того, они потенциально более широко применимы, поскольку их барьер для использования значительно ниже, чем у других подходов. ТМС работает, разряжая электрический ток через катушку рядом с черепом, тем самым генерируя колеблющееся магнитное поле, которое, в свою очередь, индуцирует электрический ток в мозгу [47]. Существуют различные катушки, которые влияют на интенсивность и фокус магнитного поля, но общий принцип остается. ТМС давно используется в диагностических целях, но здесь мы сосредоточимся на его применении в лечебных целях, где используются повторяющиеся импульсы для воздействия на текущую активность нейронной сети в магнитном поле. Аналогичная, но теоретически более простая стратегия включает прямое пропускание тока через скальпные электроды, известное как ТЭС. Это имеет преимущество более простого подхода, но недостаток заключается в том, что электрическое поле ослабляется кожей и черепом, тем самым создавая потенциальный компромисс между достижением эффективной плотности тока и минимизацией побочных эффектов, вызванных стимуляцией, которые возникают на коже головы из-за нагрева [66].

Точные механизмы данных подходов остаются неизвестными. Известно, что ТМС модулирует возбудимость коры головного мозга, когда применяется ритмично с частотой 1 Гц, и эти эффекты сохраняются после продолжительности терапии, что указывает на участие структурных сетевых изменений [66]. Считается, что общий подход, известный как стимуляция тета-взрывом, основанный на обычно используемых протоколах на животных моделях и моделях *in vitro* для индукции синаптической пластичности, вызывает терапевтически полезные процессы пластичности или мета пластичности [24]. Точно так же неизвестны точные сетевые механизмы ТЭС, но предполагается, что они влияют на вероятность высвобождения синаптического нейротрансмиттера, функции вывода нейронов и/или прямая индукция нейронных импульсов [35]. Экстраполяция этих гипотетических функций в терапевтический механизм действия, необходимый шаг для продолжения оптимизации терапевтических стратегий при эпилепсии, является действительно сложной задачей.

Доклинические данные свидетельствуют о том, что транскраниальный ток эффективен для уменьшения приступов на животных моделях корковой эпилепсии [32]. Клинические данные, подтверждающие

использование ТМС для лечения эпилепсии, относительно немногочисленны. Кохрейновский обзор [14] показал, что 3 из 7 включенных исследований показали положительный эффект ТМС на частоту приступов по сравнению с имитационной стимуляцией, тогда как 4 – нет. Поскольку эти исследования были достаточно разными, чтобы исключить метаанализ, мы выделим некоторые из них отдельно. Рандомизированное клиническое исследование 2006 г., [19] в котором участвовал 21 взрослый пациент с пороками развития коры головного мозга (ПРКГМ) и лекарственно-устойчивой парциальной эпилепсией, показало, что активная (1 Гц, 1200 импульсов) стимуляция, нацеленная на очаг ПРКГМ, значительно снижает количество приступов по сравнению с исходным уровнем и с группой имитационной стимуляции. Более недавнее крупное исследование ТМС у пациентов с лекарственно-устойчивой фокальной эпилепсией показало, что активная стимуляция приводила к уменьшению приступов на 90% по сравнению с исходным уровнем, а также к значительному уменьшению межприступных выделений [61]. Почему эти исследования дали такие обнадеживающие результаты, где другие потерпели неудачу, остается неизвестным, но возможности включают гетерогенные популяции пациентов, а также нестандартные протоколы стимуляции. В целом, клинические данные ТМС показывают, что она хорошо переносится и безопасна [51]. Для предотвращения травм пациентам с другими ферромагнитными устройствами или имплантатами необходимо соблюдать особые меры предосторожности. Большинство побочных эффектов являются легкими и преходящими, и, хотя теоретически существует риск индуцированного судорожного припадка, он, по-видимому, чрезвычайно редок [19,51].

Клинические данные об использовании тКЭС при эпилепсии еще скуднее из-за его зарождающегося статуса. Недавний систематический обзор [48] показал, что, несмотря на относительное богатство доклинических данных, очень немногие результаты могут быть перенесены на клиническую популяцию. Однако следует упомянуть некоторые многообещающие исследования. Одно исследование с участием пациентов с ПРКГМ и лекарственно-устойчивой эпилепсией [19] показало, что активная стимуляция была связана с 64% снижением количества эпилептиформных разрядов и уменьшением частоты приступов по сравнению с имитационной стимуляцией. Другое исследование показало, что однократное лечение 1 мА катодным (ингибирующим) тКЭС судорожных очагов у детей (в возрасте 6-15 лет) с лекарственно-устойчивой парциальной эпилепсией хорошо переносилось и было связано с уменьшением эпилептиформных разрядов (ЭР) через 24-48 часов после лечения, а также значительное, хотя и небольшое, снижение частоты приступов [4]. Эти результаты особенно интригуют, потому что они указывают на то, что спорадическая, в отличие от гораздо более громоздкой непрерывной альтернативы, является клинически жизнеспособным вариантом, хотя очевидно, что размер эффекта необходимо увеличить, чтобы повлиять на качество жизни. Напротив, исследование лекарственно-устойчивой лобной эпилепсии не обнаружило значительных изменений ни в ЭР, ни в частоте приступов [48]. Как и в случае с ТМС, определение того, почему тКЭС кажется эффективным у некоторых подгрупп пациен-

тов, но не у других, имеет решающее значение для разработки этого интригующего терапевтического подхода.

Поскольку клинические данные об эффективности ТМС и тКЭС остаются относительно скудными, само собой разумеется, что основной задачей последующих исследований должно быть определение предикторов эффективности и оптимальных параметров стимуляции. Кроме того, необходимы данные о качестве жизни, помимо данных об исходах приступов, чтобы продемонстрировать очевидную полезность. Наконец, улучшенная способность воздействовать на определенные области коры или достигать большей глубины, область активных исследований, улучшит применимость этой стратегии. Одним из особенно интересных применений является комбинация систем ЭЭГ-тКЭС с обратной связью для создания более целенаправленного терапевтического подхода, как показали два элегантных доклинических исследования [6,26]. Насколько нам известно, этот подход не был успешно применен на людях, но он подчеркивает необходимость лучшего понимания как патофизиологических сетевых сигнатур приступов, так и механизмов действия тКЭС [35].

Сравнение различных нейромодуляторных методов. Хотя каждый из вышеупомянутых методов играет решающую роль в лекарственно-устойчивом лечении подгрупп пациентов, имеется мало доказательств высокого качества, напрямую сравнивающих эти методы. Ни в одном исследовании не проводилось прямого сравнения нейромодуляторных подходов по очевидным практическим и этическим причинам. Кроме того, трудно проводить сравнения даже между испытаниями, учитывая, насколько разнородны популяции, этиология и результаты в каждом исследовании. Как описано ранее, даже в рамках данной методики ответная реакция значительно различается, вероятно, из-за специфических для пациента факторов. Тем не менее, мы можем сделать некоторые общие замечания о важных соображениях при выборе среди этих различных подходов. Мы опускаем обсуждение хирургического выбора, потому что это не наша компетенция и была всесторонне рассмотрена в другом месте [64]. Хирургия остается важным вариантом для педиатрических пациентов с лекарственно-устойчивой эпилепсией [40,50]. Кроме того, следует отметить, что современные нейромодуляторные подходы редко позволяют добиться полного избавления от приступов в одиночку. Действительно, скорость ответа определяется как снижение частоты приступов на 50%. Например, ГСГМ обычно дает среднюю разницу в частоте приступов по сравнению с ложной от -17,4% (ПЯТ) до -28% (гиппокамп) [60]. Таким образом, современные нейромодуляторные методы лучше всего использовать в сочетании с фармакологическими и хирургическими подходами.

Помимо предпочтений пациентов, при сравнении различных методов нейромодуляции при эпилепсии преобладающими проблемами являются этиология и клинические особенности припадков пациента. Например, пациенты с унифокальными или бифокальными корковыми припадками с известными зонами начала припадков могут поддаваться ОНС или кортикальной ГСГМ, тогда как пациенты с неизвестными очагами или генерализованными припадками теоретически более поддаются таламической ГСГМ. И наоборот,

анализ подгрупп предполагает, что пациенты с мультифокальными припадками, как правило, имеют благоприятный ответ на ЭСБН. Локализация и этиология приступов являются критическими параметрами при выборе нейромодуляторных подходов, хотя существует острая необходимость в более четком определении оптимального отбора пациентов и определении предикторов ответа.

Другой общей темой всех вышеупомянутых подходов является необходимость оптимизации параметров стимуляции и, в случае подходов с обратной связью, улучшенных алгоритмов автоматического обнаружения приступов [62]. Наконец, ключевым фактором в определении оптимального нейромодуляторного подхода является риск неблагоприятных исходов. Серьезные побочные эффекты, связанные с хирургической имплантацией, редки, но должны учитываться в индивидуальном плане каждого пациента и в соотношении риска и пользы. Например, после вживления ГСГМ существует 1,6–3,7% абсолютного риска внутричерепного кровоизлияния и 2–4,5% риска периперационной инфекции [60]. Аналогичный риск инфекции представлен в результатах исследования ОНС [39]. Менее серьезные побочные эффекты, такие как изменение настроения, мышечные подергивания и головокружение, встречаются чаще и, по-видимому, не сильно отличаются между методами ГСГМ, ЭСБН и ОНС [16, 39, 43]. Изменения голоса, охриплость и одышка чаще встречаются при ЭСБН [43]. Взятые вместе (поскольку данные о прямом сравнении альтернативных подходов ограничены), не существует одного явно превосходящего нейромодуляторного метода, хотя, как обсуждалось ранее, некоторым пациентам один подход может быть полезнее другого. Для более четкой оптимизации отбора пациентов необходимы дальнейшие исследования.

Будущие стратегии. В дополнение к оптимизации и расширению использования обсуждаемых здесь методов, многие стратегии, которые в настоящее время находятся на доклинических или ранних клинических стадиях, дают представление о будущем нейромодуляции эпилепсии. Одна из таких стратегий, связанная с тКЭС и известная как тКСПТ, используется в исследовательских целях по целому ряду различных неврологических и психиатрических показаний, но до сих пор не использовалась при лечении эпилепсии [62]. тКСПТ работает путем подачи ритмического тока к целевой области с намерением вовлечения сетей и изменения функции. Учитывая повсеместную природу и критическую роль колебаний в функции нейронной сети и типично ритмическую природу активности эпилептиформ, логично предположить, что подход, основанный на колебаниях, может быть эффективным для предотвращения или прекращения припадков. Действительно, данные доклинических моделей показывают, что физиологические колебательные сети нарушаются при эпилепсии [46] и что прямая модуляция эндогенной колебательной активности может быть эффективным терапевтическим подходом [30]. Хотя на практике это более сложно, чем это часто предполагается, [29] тКСПТ, по крайней мере, способна вовлечь определенные ритмы у больных эпилепсией. В будущих исследованиях необходимо будет определить, какие именно ритмы нужно модулировать, и как это можно сделать наиболее безопасным и эффективным способом.

Кроме того, другой вариант транскраниальной стимуляции, известный как транскраниальная фокальная электростимуляция (ТФЭС), показал себя многообещающим в доклинических моделях эпилептогенеза [8]. Например, недавнее исследование использовало ТФЭС в амигдаларном киндлинг-модели височной эпилепсии на кошках и показало его способность задерживать эпилептогенез [65]. ТФЭС также прерывает текущую судорожную активность на хемоконвульсантной модели эпилепсии у крыс [10]. ТФЭС использует трехполюсные концентрические кольцевые электроды для фокусировки электрического поля непосредственно под электродами, что позволяет более точно контролировать нейромодулирующие эффекты в пространстве [9]. Этот подход имеет теоретическое преимущество относительной пространственной точности по сравнению с другими транскраниальными электрическими подходами, при этом избегая побочных эффектов и рисков, связанных с вживлением электродов для ГСГМ, включая хирургические и инфекционные риски. Кроме того, предварительные данные на животных моделях показывают, что ТФЭС может модулировать нервную активность без серьезного нарушения текущих когнитивных процессов, таких как формирование памяти [49]. В этих исследованиях наиболее часто используемый протокол стимуляции использует двухфазные импульсы 50 мА с частотой 200–300 Гц. Подобно вышеупомянутым методам, неясно, как этот протокол стимуляции соотносится с текущей активностью нейронной цепи, и, что более важно, как эти параметры стимуляции могут быть изменены для оптимизации терапевтической эффективности.

Последние технические достижения могут также позволить более целенаправленные терапевтические подходы с использованием методов транскраниальной стимуляции. Например, новый подход, называемый стимуляцией временными интерференциями, использует ТМС с множественными временными интерферирующими полями, которые настроены на несколько разные высокие частоты, тем самым создавая низкочастотную модуляцию амплитуды поля, которая может быть нацелена глубоко в нервную ткань [20]. Данный метод до сих пор использовался только в фундаментальных научных исследованиях на животных моделях, в которых стимуляция гиппокампа грызунов была достигнута без стимуляции вышележащей коры. Конечно, оптимальные параметры стимуляции еще предстоит установить. Тем не менее, способность неинвазивно воздействовать на очаги глубоких приступов или модулировать нервную активность в глубоких структурах с помощью временной интерференционной стимуляции остается захватывающим возможным терапевтическим направлением.

Другие нейромодуляторные методы, такие как внешняя стимуляция тройничного нерва, показали некоторые перспективы в открытых исследованиях, но до сих пор отсутствуют качественные данные у взрослых, не говоря уже о педиатрической популяции [42, 58]. Проспективное исследование показало безопасность, а также возможную клиническую эффективность в небольшой популяции взрослых пациентов с лекарственно-резистентной эпилепсией, при этом снижение частоты приступов составила 50% у 30,2% в группе лечения по сравнению с 21,1% в группе активного контроля [17]. Через 1 год наблюдения

они составили 36,8% и 25%, соответственно [59]. Как и в случае с другими новыми методами, оптимальные параметры стимуляции еще предстоит установить, но до сих пор в стандартном протоколе используются импульсы 120 Гц длительностью <250 мс. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, станет ли этот новый метод ценным дополнением к терапевтическому арсеналу.

Наконец, мы обращаем внимание на методы из области фундаментальной нейробиологии, которые, хотя в настоящее время далеки от терапевтической стадии, могут сыграть решающую роль в будущем. Важно отметить, что каждый из вышеупомянутых методов модулирует нейронную активность в массе, с чрезвычайно сложными и трудными для прогнозирования локальными и отдаленными эффектами на основе относительной чувствительности (электрических свойств) компонентов нейронной сети. тКСПТ, например, может воздействовать на различные компоненты посредством стохастического резонанса, колебательного резонанса, временного смещения нейронных импульсов или прямого захвата нейронной сети, в зависимости от электрических свойств компонентов нейронной сети и интенсивности стимула [35]. Таким образом, разработка нейромодулирующих методов, которые эффективны для прерывания или предотвращения приступов, при относительном сохранении эндогенной активности нейронной сети, сталкиваются с определенными техническими препятствиями. Альтернативный подход, популярный среди основных нейробиологических сообществ, состоит в том, чтобы получить повышенную специфичность с помощью манипуляций, специфичных для типов клеток или нейронной сети. Наиболее перспективным из этих методов является оптогенетика. Этот метод обеспечивает быстрый и обратимый контроль над конкретными компонентами нейронной сети за счет экспрессии светоактивированных ионных каналов, чаще всего катионных каналов, известных как каналродопсины [12,18]. Родственный метод, известный как хемотропика, экспрессирует активированные лекарственными средствами метаболитные рецепторы в целевых нейронах, позволяя фармакологически модулировать генетически или гистологически определенные подмножества нейронов [67]. В современной неврологии эти методы широко используются, потому что они позволяют функциональное "рассечение" нейронной сети, но они также начали использоваться для потенциальных терапевтических стратегий в доклинических моделях [33]. Очевидно, что его перенос на людей связан с препятствиями. Главный из них - доставка к определенным нейронам генетически кодируемого опсина. Таким образом, эти стратегии далеки от использования в клинике. Однако теоретические преимущества такой стратегии очевидны. В отличие от прямой электростимуляции, которая модулирует все компоненты нейронной сети в электрическом поле (часто непредсказуемым образом), оптогенетические методы позволяют строго контролировать конкретные компоненты нейронной сети, поскольку доставка света влияет только на те нейроны, которые выражают достаточные уровни эффекторного опсина.

Первое доказательство того, что оптогенетические стратегии могут использоваться в качестве терапевтического подхода, появилось в 2009 году, когда

было сообщено, что оптическое ингибирование глутаматергических нейронов в коре головного мозга было достаточным для снижения судорожной активности на модели эпилепсии на грызунах [63]. Последующие исследования улучшили эту первую упрощенную демонстрацию. Более поздняя работа показала, что замкнутое оптогенетическое торможение, особенно таламокортикальных (нейронов, идущих от таламуса к неокортексу), может эффективно прекращать продолжающуюся судорожную активность в модели посттравматической эпилепсии на грызунах [45]. В том же году другое исследование показало, оптогенетическое торможение (гиперполяризация) глутаматергических нейронов или "активация" (ритмическая деполяризация) ГАМК-ергических интернейронов была способна быстро прекратить припадки в модели височной эпилепсии на грызунах [27]. Другое исследование показало, что оптогенетическая активация смешанной популяции ГАМК-ергических интернейронов будет более эффективной. Эффективен в прекращении продолжающейся судорожной активности [7].

Хотя данные моделирования показывают, что сочетание технологии замкнутого цикла с оптогенетическими методами могло бы стать эффективной стратегией для пациентов с корковой эпилепсией, [56] требуется гораздо больше исследований для определения параметров стимуляции, типов клеток и генетических методов доставки, которые облегчат переносу пациентам-людям [67]. Точно так же понимание события нейронной сети, ведущего к судорожной активности, помимо упрощенной и неполной структуры "баланса возбуждения-торможения", необходимо для успешного терапевтического использования оптогенетических стратегий [52]. В самом деле, как это ни парадоксально, многочисленные исследования детализировали проинтогенные эффекты оптогенетической активации интернейронов, еще больше подчеркивая необходимость более глубокого понимания механизмов возникновения припадков [3,57]. Тем не менее, привлекательность возможного целенаправленного и быстрого манипулирования конкретными дисфункциональными компонентами нейронной сети более чем достаточно, чтобы оправдывать значительные будущие исследования в области оптогенетического лечения эпилепсии.

Заключение

Нейромодуляторные методы, основанные на прямом модулировании электрической активности патологической нейронной сети, являются многообещающим методом лечения эпилепсии. Некоторые методы, такие как ЭСБН и ГСГМ, уже доказали свою эффективность в подгруппе пациентов, и необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальных параметров стимуляции и отбора пациентов. Другие методы, такие как транскраниальная стимуляция, находятся на гораздо более ранней стадии использования при эпилепсии, но представляют собой захватывающую возможность.

Из множества объединенных данных ясно, что необходимы дальнейшие исследования для определения механизмов действия каждого метода, чтобы лучше понять, как их можно оптимально использовать. Конечно, параллельно с этим исследованием необходимо лучше понять патологию эпилепсии на уров-

не нейронной сети. Наконец, для оптимального ухода за пациентом решающее значение имеет определение того, кто и как должен получать нейромодуляторный подход.

В настоящее время подавляющее большинство пациентов, получающих любую форму нейромодуляции – это пациенты, которые не прошли многократные испытания лекарств и которые либо отказались, либо не являются кандидатами на хирургическую резекцию. Тем не менее, в этой популяции существует значительная неоднородность, и вполне вероятно, что пациенты будут реагировать на один метод, но не обязательно на другие. Следовательно, в дополнение к обсуждаемым здесь теоретическим достижениям, дополнительные клинические данные для оценки относительной клинической реакции в конкретных группах пациентов являются абсолютно критическими, с конечной целью создания схемы клинического лечения, которая оптимизирует уход. Пример такого рабочего процесса был предложен на основе сопутствующих заболеваний у пациентов, количества очагов приступов и других клинических факторов [5]. Однако для оптимизации требуются дополнительные исследования, особенно по мере того, как наше понимание этих относительно молодых методов прогрессирует и появляются новые методы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics*. 2017;139, e20163908.
2. Asadi-Pooya AA, Stewart GR, Abrams DJ, Sharan A. Prevalence and incidence of drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy in the United States. *World Neurosurg*. 2017 Mar; 99:662-666.
3. Assaf F, Schiller Y. The antiepileptic and ictogenic effects of optogenetic neurostimulation of PV-expressing interneurons. *J Neurophysiol*. 2016 Oct 1; 116(4):1694-1704.
4. Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimul*. 2013 Jul; 6:696-700.
5. Benbadis SR, Geller E, Ryvlin P, et al. Putting it all together: options for intractable epilepsy: an updated algorithm on the use of epilepsy surgery and neurostimulation. *Epilepsy Behav*. 2018 Nov;88S:33-38.
6. Berenyi A, Belluscio M, Mao D, Buzsáki G. Closed-loop control of epilepsy by transcranial electrical stimulation. *Science*. 2012 Aug 10; 337:735-737.
7. Berglind F, Ledri M, Sørensen AT, et al. Optogenetic inhibition of chemically induced hypersynchronized bursting in mice. *Neurobiol Dis*. 2014 May; 65:133-141.
8. Besio WG, Gale KN, Medvedev AV. Possible therapeutic effects of transcutaneous electrical stimulation via concentric ring electrodes. *Epilepsia*. 2010;51(Suppl 3):85-87.
9. Besio WG, Hadidi R, Makeyev O, Luna-Munguia H, Rocha L. Electric fields in hippocampus due to transcranial focal electrical stimulation via concentric ringelectrodes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; 2011:5488-5491.
10. Besio WG, Makeyev O, Medvedev A, Gale K. Effects of transcranial focal electrical stimulation via tripolar concentric ring electrodes on pentylenetetrazole-induced seizures in rats. *Epilepsy Res*. 2013; 105:42-51.
11. Bondallaz P, Boex C, Rossetti AO, et al. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2013 Jun; 22:390-395.
12. Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, Nagel G, Deisseroth K. Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*. 2005 Sep; 8:1263-1268.
13. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology*. 2002 Apr 23;58(8 Suppl 5):S2-S8.
14. Chen R, Spencer DC, Weston J, Nolan SJ. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 11; (8):CD011025.
15. Colicchio G, Policicchio D, Barbati G, et al. Vagal nerve stimulation for drug-resistant epilepsies in different age, aetiology and duration. *Childs Nerv Syst*. 2010 Jun; 26:811-819.
16. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP, Bezerra DF. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in patients with refractory temporal lobe epilepsy: a prospective, controlled, randomized, double-blind study. *Epilepsia*. 2017 Oct; 58:1728-1733.
17. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2013; 80:786-791.
18. Deisseroth K. Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nat Neurosci*. 2015 Sep;18(9):1213-1225.
19. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006 Oct; 60:447-455.
20. Grossman N, Bono D, Dedic N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields. *Cell*. 2017; 169:1029-1041.e16.
21. Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, Wilder BJ. Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. *Epilepsia*. 1992 Nov-Dec; 33:1021-1028.
22. Hammond EJ, Uthman BM, Wilder BJ, et al. Neurochemical effects of vagus nerve stimulation in humans. *Brain Res*. 1992 Jun 26; 583:300-303.
23. Heck CN, King Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*. 2014 Mar; 55:432-441.
24. Huang YZ, Sommer M, Thickbroom G, et al. Consensus: new methodologies for brain stimulation. *Brain Stimul*. 2009 Jan; 2:2-13.
25. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*. 2017 Jun; 58:1005-1014.
26. Kozak G, Berenyi A. Sustained efficacy of closed loop electrical stimulation for long-term treatment of absence epilepsy in rats. *Sci Rep*. 2017 Jul 24; 7:6300.
27. Krook-Magnuson E, Armstrong C, Oijala M, Soltesz I. On-demand optogenetic control of spontaneous seizures in temporal lobe epilepsy. *Nat Commun*. 2013; 4:1376.
28. Kusske JA, Ojemann GA, Ward Jr AA. Effects of lesions in ventral anterior thalamus on experimental focal epilepsy. *Exp Neurol*. 1972 Feb; 34:279-290.
29. Lafon B, Henin S, Huang Y, et al. Low frequency transcranial electrical stimulation does not entrain sleep rhythms measured by human intracranial recordings. *Nat Commun*. 2017 Oct 31; 8:1199.
30. Lee DJ, Izadi A, Melnik M, et al. Stimulation of the medial septum improves performance in spatial learning following pilocarpine-induced status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2017 Feb; 130:53-63.
31. Li MCH, Cook MJ. Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2018 Feb; 59:273-290.
32. Liebetanz D, Klinker F, Hering D, et al. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia*. 2006 Jul; 47(7):1216-1224.
33. Lillis KP, Staley KJ. Optogenetic dissection of ictogenesis: in search of a targeted anti-epileptic therapy. *J Neural Eng*. 2018 Aug;15, 041001.
34. Lim SN, Lee CY, Lee ST, et al. Low and high frequency hippocampal stimulation for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Neuromodulation*. 2016; 19:365-372.
35. Liu A, Vo'ro'slakos M, Kronberg G, et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nat Commun*. 2018 Nov 30; 9(1):5092.
36. Lockard JS, Congdon WC, DuCharme LL. Feasibility and safety of vagal stimulation in monkey model. *Epilepsia*. 1990;31(Suppl 2):S20-S26.
37. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, et al. Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*. 2011 Dec; 52:2181-2191.
38. Mirski MA, Fisher RS. Electrical stimulation of the mammillary nuclei increases seizure threshold to pentylenetetrazol in rats. *Epilepsia*. 1994 Nov-Dec; 35:1309-1316.

39. Morrell MJ. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011 Sep 27; 77:1295-1304.
40. Muh CR. Current and emerging surgical therapies for severe pediatric epilepsies. *Semin Pediatr Neurol*. 2016; 23:143-150.
41. Mullan S, Vailati G, Karasick J, Mailis M. Thalamic lesions for the control of epilepsy. A study of nine cases. *Arch Neurol*. 1967 Mar; 16:277-285.
42. Olivie L, Giraldez BG, Sierra-Marcos A, D'az-Gomez E, Serratos JM. External trigeminal nerve stimulation: a long term follow up study. *Seizure*. 2019; 69:218-220.
43. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 3;(4):CD002896.
44. Parent A. Giovanni Aldini: from animal electricity to human brain stimulation. *Can J Neurol Sci*. 2004;31(4):576-584.
45. Paz JT, Davidson TJ, Frechette ES, et al. Closed-loop optogenetic control of thalamus as a tool for interrupting seizures after cortical injury. *Nat Neurosci*. 2013 Jan; 16:64-70.
46. Pevzner A, Izadi A, Lee DJ, Shahlaie K, Gurkoff GG. Making waves in the brain: what are oscillations, and why modulating them makes sense for brain injury. *Front Syst Neurosci*. 2016; 10:30.
47. Rajapakse T, Kirtan A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions. *Transl Neurosci*. 2013 Jun;4. <https://doi.org/10.2478/s13380-013-0116-3>.
48. Regner GG, Pereira P, Leffa DT, et al. Preclinical to clinical translation of studies of transcranial direct-current stimulation in the treatment of epilepsy: a systematic review. *Front Neurosci*. 2018; 12:189.
49. Rogel-Salazar G, Luna-Munguia H, Stevens KE, Besio WG. Transcranial focal electrical stimulation via tripolar concentric ring electrodes does not modify the short- and long-term memory formation in rats evaluated in the novel object recognition test. *Epilepsy Behav*. 2013; 27:154-158.
50. Roland JL, Smyth MD. Recent advances in the neurosurgical treatment of pediatric epilepsy: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article. *J Neurosurg Pediatr*. 2019; 23(4):411-421.
51. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009 Dec; 120:2008-2039.
52. Roux L, Buzsáki G. Tasks for inhibitory interneurons in intact brain circuits. *Neuropharmacology*. 2015 Jan; 88:10-23.
53. Russ H. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012; 129:256-264.
54. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*. 2015 Mar 10; 84:1017-1025.
55. Schachter Steven C. Vagus nerve stimulation therapy summary five years after FDA approval. *Neurology*. 2002 Sep;59(6 suppl 4):S15-S29.
56. Selvaraj P, Sleight JW, Kirsch HE, Szeri AJ. Closed-loop feedback control and bifurcation analysis of epileptiform activity via optogenetic stimulation in a mathematical model of human cortex. *Phys Rev E*. 2016 Jan;93, 012416.
57. Sessolo M, Marcon I, Bovetti S, et al. Parvalbumin-positive inhibitory interneurons oppose propagation but favor generation of focal epileptiform activity. *J Neurosci*. 2015 Jul 1; 35:9544-9557.
58. Slaght SJ, Nashef L. An audit of external trigeminal nerve stimulation (eTNS) in epilepsy. *Seizure*. 2017; 52:60-62.
59. Soss J, Heck C, Murray D, et al. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015; 42:44-47.
60. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, Marson AG, Boon P. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7:CD008497.
61. Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012 Oct; 53:1782-1789.
62. Tavakoli AV, Yun K. Transcranial alternating current stimulation (tACS) mechanisms and protocols. *Front Cell Neurosci*. 2017; 11:214.
63. T'nnesen J, Sørensen AT, Deisseroth K, Lundberg C, Kokaia M. Optogenetic control of epileptiform activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jul 21; 106:12162-12167.
64. Vakharia VN, Duncan JS, Witt JA, Elger CE, Staba R, Engel Jr J. Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Ann Neurol*. 2018; 83:676-690. <https://doi.org/10.1002/ana.25205> [published correction appears in *Ann Neurol*. 2018 Jun;83(6):1205].
65. Valdes-Cruz A, Villasana-Salazar B, Williams B, et al. Transcranial focal electrical stimulation via concentric ring electrodes in freely moving cats: antiepileptogenic and postictal effects. *Exp Neurol*. 2019; 320:113012.
66. Voroslakos M, Takeuchi Y, Brinyiczki K, et al. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans. *Nat Commun*. 2018 Feb 2; 9:483.
67. Wacker D, Stevens RC, Roth BL. How ligands illuminate GPCR molecular pharmacology. *Cell*. 2017; 170:414-427.
68. Wiebe S. Early epilepsy surgery. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Jul;4(4):315-320.
69. Zabara J. Inhibition of experimental seizures in canines by repetitive vagal stimulation. *Epilepsia*. 1992 Nov-Dec;33(6):1005-1012.

Поступила 09.09.2020