Влияние возбудимости моторной коры на течение симптоматической фокальной эпилепсии

Д.м.н., проф. О.В. ВОРОБЬЕВА[1], к.м.н. О.В. КОТОВА[2]

Effect of motor cortex excitability on the course of symptomatic focal epilepsy

O.V. VOROB'IOVA, O.V. KOTOVA

[1]Кафедра нервных болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей; [2]отдел патологии вегетативной нервной системы НИЦ Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Обследован 31 пациент с симптоматической фокальной эпилепсией (СФЭ). Средний возраст больных 31,3 года. Среди них пациентов с вновь выявленной эпилепсией были 12 человек, 3 из которых затем начали лечение; 22 пациента исследованы на фоне приема противоэпилептической терапии. Пороги вызванного моторного ответа (ВМО) у больных СФЭ оказались достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Получены достоверные отличия порогов ВМО в группе больных СФЭ без лечения (пороги оказались ниже) и здоровых (p<0,004). Были найдены достоверные отличия порогов ВМО в группах пациентов с СФЭ на лечении и без — у больных на терапии порог ВМО оказался выше (p<0,01). В группе с низкими порогами ВМО (порог p≤40%) припадки случались в 2 раза чаще (10,08±6,0 припадков в год), чем в группе с нормальными порогами ВМО (5,16±4,6; p<0,03). Снижение порогов ВМО наблюдалось у пациентов с СФЭ, имеющих в клинической картине заболевания следующие признаки эпилептической активности: в картине припадка вторичная генерализация; учащение приступов за год, предшествующий исследованию; эпифеномены в ЭЭГ; ответ на гипервентиляцию при записи ЭЭГ.

Ключевые слова: *симптоматическая фокальная эпилепсия, корковая возбудимость, транскраниальная магнитная стимуляция (TSM), порог вызванного моторного ответа.*

We studied 31 patients with symptomatic focal epilepsy (SFE). Mean age of patients was 31,3 years. Twelve patients were first diagnosed with epilepsy, three of them started treatment; 22 patients received antiepileptic therapy. Thresholds of motor cortex excitability (MCE) in patients with SFE were significantly lower than in healthy people. Thresholds of MCE were lower in patients without treatment compared to controls (p<0,004). Significant differences between thresholds of MCE in patients with- and without treatment were found. The threshold of MCE was higher in treated patients (p<0,01). The frequency of seizures was twice higher (10,8±6,0 seizures per year) in the group with lower MCE thresholds (<40%) compared to that in the group with normal thresholds (5,16 ±4,6 seizures per year, p<0,03). The thresholds were decreased in patients with SFE with the following signs of epileptic activity: the secondary generalization during a seizure, the elevation of seizure frequency in a year prior to the study, EEG epiphenomena, the response to hyperventilation during the EEG recording.

Key words: *symptomatic focal epilepsy, motor cortex excitability, transcranial magnetic stimulation (TMS), evoked motor response threshold.*

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы и значимой медико-социальной проблемой [2, 3, 14]. Она представляет группу гетерогенных заболеваний, в патогенезе которых важную роль играет баланс между возбуждающими и тормозящими системами головного мозга. Немаловажная роль при этом отводится возбудимости коры головного мозга. При генерализованной эпилепсии (ГЭ) считается доказанным факт корковой гипервозбудимости, при симптоматической фокальной эпилепсии (СФЭ) речь идет о повышении корковой возбудимости в эпилептическом очаге [1, 4, 5]. Степень возбудимости нейронов коры головного мозга вне эпилептического очага до сих пор является предметом дискуссии.

Одним из новых неинвазивных нейрофизиологических методов, позволяющих оценить баланс коркового торможения и возбуждения, является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). В эпидемиологии имеется уже достаточно большой опыт ее применения [7, 20]. Среди характеристик одноимпульсной ТМС наиболее часто используется порог вызванного моторного ответа [6]. Порог ВМО — наименьшая сила воздействия магнитным полем, которая вызывает минимальный ВМО (обычно 50—100 мкВ) в мышце-мишени за 5 последовательных разрядов и более [6, 19]. Большинство исследователей [9, 10, 12, 17, 22] рассматривают порог ВМО как физиологический коррелят возбудимости моторной коры.

© О.В. Воробьева, О.В. Котова, 2010

[2]e-mail: ol_kotova@mail.ru

Целью настоящего исследования было изучение степени возбудимости моторной коры головного мозга методом ТМС и ее влияния на течение СФЭ.

Материал и методы

Критериями включения пациентов в исследование были наличие фокальной эпилепсии с парциальными припадками со вторичной генерализацией или без нее, возраст старше 15 лет, отсутствие другого (помимо эпилепсии) текущего неврологического заболевания, тяжелых соматических и психических заболеваний, кардиального стимулятора, а также беременности.

Наблюдали 3 группы обследованных. *Основную группу* составили пациенты с СФЭ — 31 человек в возрасте от 15 до 65 лет (средний — 31,3 года). Средняя продолжительность болезни 9,7 года (от 1 года до 28 лет). Пациентов с вновь выявленной эпилепсией было 12 человек, 3 из них начали лечение. Противоэпилептическую терапию стандартными противоэпилептическими препаратами — ПЭП (вальпроаты, карбамазепин, ламотриджин, топирамат) получали 22 пациента.

Группу сравнения составили пациенты с ГЭ (идиопатической) — 9 человек в возрасте от 17 до 32 лет (средний — 22 года). Средняя длительность заболевания была 6,7 года (от 1 года до 20 лет). Пациентов с вновь выявленной эпилепсией было 5 человек. Длительное лечение ПЭП получали 6 больных (депакин, топамакс, этосуксемид).

Контрольную группу составили 12 здоровых, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Никто из здоровых испытуемых не имел в анамнезе неврологических заболеваний, никто не употреблял каких-либо медикаментозных веществ в месячный период до проведения ТМС. Всем пациентам и здоровым давались инструкции воздержаться от приема алкоголя, кофе, крепкого чая в течение 24 ч, предшествующих исследованию.

Методы обследования: клинико-неврологический осмотр, ТМС, электроэнцефалография, МРТ или КТ головного мозга.

ТМС проводилась магнитным стимулятором Magstim model 200 с максимальной интенсивностью магнитного потока 2,2 Тл с использованием плоской катушки диаметром 150 мм. Использовалась корковая и спинальная стимуляция одиночными импульсами. Были проанализированы все параметры ТМС, снятые с двух полушарий: латентность, длительность, амплитуда и порог ВМО, время центрального моторного проведения (ВЦМП).

Результаты

Согласно Международной классификации припадков, у пациентов с СФЭ имелись следующие их типы: 1) фокальные припадки без вторичной генерализации — у 6 (19%) человек; 2) припадки с фокальным началом и вторичной генерализацией — у 25 (80%). Фокальный моторный компонент в картине припадка был представлен у 10 (32%) пациентов. Наличие моторных припадков в дальнейшем анализе позволило оценивать корковую возбудимость в зоне эпилептического очага и вне его.

Пациентов с 1 и более припадком в месяц было 14 (45%), реже 1 припадка в месяц — у 17 (55%), что соответствует обычному течению СФЭ.

Таким образом, выборка больных в нашем исследовании по соотношению больных с ГЭ и СФЭ, по типу и частоте эпилептических припадков соответствовала российскому популяционному срезу [3].

Типичные для больных ГЭ (в патогенезе которой значительную роль играют наследственные факторы) клинические признаки повышенной кортиковой возбудимости ожидаемо встречались чаще, чем у больных СФЭ. В нашей выборке у пациентов с ГЭ достоверно чаще встречалась физиологическая стартл-реакция, они имели более молодой возраст и отягощенную по эпилепсии наследственность. По такому клиническому показателю, как сочетание эпилептических и неэпилептических (панические атаки, мигрень, пароксизмальная тахикардия, обмороки) пароксизмов достоверно группы больных не отличались (среди больных ГЭ — 3 (33%), среди больных СФЭ — 14 (45%). Пациенты с СФЭ имели косвенные клинические признаки повышенной корковой возбудимости: активные жалобы на физиологические миоклонии засыпания, симптомы нервно-мышечной возбудимости (тест Хвостека), что позволяет нам предполагать избыточную корковую возбудимость за пределами эпилептического фокуса.

Как в момент проведения ТМС, так и в ближайшие после исследования сутки не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений, в том числе эпилептических припадков, ни у здоровых испытуемых, ни у больных эпилепсией, что подтверждает безопасность использования одноимпульсной ТМС у больных эпилепсией и здоровых [7, 20].

Из всех показателей ТМС достоверные и наиболее значимые для дальнейшего анализа отличия получены только по порогу ВМО.

При сравнении групп больных ГЭ и здоровых было установлено, что у больных порог ВМО оказался значительно ниже как слева 34,4±5,8, так и справа 33,9±4,2 ($p<0,0001$),что соответствует данным литературы.

В табл. 1 представлены параметры ТМС у больных СФЭ и в контрольной группе. Получены достоверные отличия по латентности ВМО ($p<0,002$ слева, $p<0,04$ справа) и порогам ВМО ($p<0,007$ слева, $p<0,02$ справа).

Таблица 1. **Значения параметров ТМС у больных СФЭ и здоровых**

Параметр ТМС	Больные СФЭ (n=26)	Контрольная группа (n=12)	p
Ls	23,3±1,4	21,8±1,2	0,002
As	2,6±1,6	3,3±1,2	нд
Ds	16,3±5,0	17,3±1,6	нд
Ps	37,9±7,8	44,5±2,1	0,007
Vs	9,7±2,8	8,5±4,0	нд
Ld	22,7±1,3	21,7±1,5	0,04
Ad	2,1±1,6	3,1±1,4	нд
Dd	16,1±4,2	17,3±2,9	нд
Pd	39,2±9,0	45,8±3,6	0,02
Vd	9,0±2,2	8,1±1,6	нд

Примечание. Ls — латентность ВМО слева, As — амплитуда ВМО слева, Ds — длительность ВМО слева, Ps — порог ВМО слева, Vs — ВЦМП слева, Ld — латентность ВМО справа, Ad — амплитуда ВМО справа, Dd — длительность ВМО справа, Pd — порог ВМО справа, Vd — ВЦМП справа; нд — недостоверно.

Таблица 2. **Пороги ВМО у пациентов с СФЭ, получающих и не получающих терапию, и здоровых**

Параметр ТМС	Больные СФЭ без лечения (n=12)	Больные СФЭ, получающие терапию (n=19)	Контрольная группа
Ps	35,2±8,1*^	41,7±7,6*	44,5±2,1^
Pd	34,7±7,9*^	43,8±7,4*	45,8±3,6^

Примечание. Ps — порог ВМО слева, Pd — порог ВМО справа; * — отличия между больными, получающими и не получающими терапию (p<0,01); ^ — отличия между больными, не получающими терапию и здоровыми (p<0,004).

Как видно из таблицы, пороги ВМО у больных СФЭ достоверно ниже, чем у здоровых лиц. При сравнении порогов ВМО в группах больных СФЭ и ГЭ достоверных отличий получено не было, хотя по данным литературы [17, 18], у больных ГЭ выявляют более низкие пороги ВМО, чем у здоровых и больных СФЭ. Возможно, это обусловлено особенностями исследуемой выборки, в которую наряду с пациентами, получающими терапию, были включены пациенты, не принимающие ПЭП на момент обследования.

С целью изучения влияния противоэпилептической терапии на порог ВМО больные СФЭ были разделены на подгруппы больных, не получающих терапию и получающих ПЭП, их показатели ТМС сравнили отдельно с показателями контрольной группы. При этом были получены следующие результаты: 1. Выявлены достоверные отличия порогов ВМО в подгруппе больных СФЭ без лечения (пороги оказались ниже) и здоровых (p<0,004). 2. Были найдены достоверные отличия порогов ВМО в подгруппах пациентов с СФЭ на лечении и без — у первых порог ВМО оказался выше (p<0,01). 3. Отличий между подгруппой пациентов с СФЭ, получающих терапию, и группой здоровых по порогам ВМО не получено (табл. 2).

Полученные результаты свидетельствуют, что у лиц с фокальной эпилепсией, не получающих лечение, снижен порог ВМО. ПЭП существенно моделируют возбудимость коры головного мозга у лиц с СФЭ, что подтверждает ранее полученные данные о влиянии ПЭП на здоровый мозг и мозг больных эпилепсией [8—12, 15, 16]. Согласно полученным данным и данным литературы, у больных эпилепсией прослеживается эффект противоэпилептической терапии: она снижает корковую возбудимость.

Исходя из средних показателей разброса индивидуальных значений у всех обследованных мы определили порог ВМО в 40% как границу между нормальными и сниженными значениями. В группе здоровых этот разброс составлял 40—50% (средние значения 44,5% слева, 45,8% справа), т.е. все здоровые лица имели порог ВМО выше 40%. Среднее значение порога ВМО у больных СФЭ в общей группе оказалось равным 39,2% слева и 37,9% справа (достоверной межполушарной асимметрии не выявлено). При этом разброс значений порогов ВМО был 25—50%. Разделив пациентов с СФЭ на пациентов с низким и нормальным порогом, мы попытались выявить клинико-нейрофизиологические особенности пациентов с низкими порогами ВМО. Для этого больные СФЭ были разделены на больных с низкими порогами (меньшими или равными 40%) и с нормальными порогами (более 40%). Была выявлена корреляция низкого порога с некоторыми клиническими признаками (по коэффициенту корреляции Кендалла): с физиологическими миоклониями засыпания ($\tau = -0{,}32$, p<0,011), фебрильными судорогами в анамнезе($\tau = -0{,}28$, p<0,04), выявляемой клинически суммарной повышенной нервно-мышечной возбудимостью (физиологические миоклонии засыпания, физиологическая стартл-реакция, положительный тест Хвостека): $\tau = -0{,}24$, p<0,05), которые традиционно считаются маркерами нервно-мышечной возбудимости.

Достоверных отличий в подгруппе с низкими и нормальными порогами по возрасту, длительности и возрасту дебюта заболевания найдено не было. Отличия получены по частоте припадков за год: в подгруппе с низкими порогами ВМО (порог ⩽40%) припадки случались в 2 раза чаще (10,08±6,0 припадков в год), чем в группе с нормальными порогами ВМО (5,16± 4,6, p<0,03). Из этого можно сделать вывод, что на уровень порога ВМО влияет частота припадков.

При помощи четырехпольных таблиц была проанализирована частота встречаемости некоторых клинических признаков в группах больных СФЭ с низкими и нормальными порогами ВМО. Были получены следующие данные: в группе с низкими порогами ВМО достоверно чаще встречались пациенты, не достигшие 21 года, среди них преобладали пациенты с вторичной генерализацией в картине припадка и с учащением припадков в анамнезе.

При сопоставлении изменений в ЭЭГ и уровня порога ВМО получены следующие данные: в группе с низкими порогами ВМО все пациенты имели эпиактивность в ЭЭГ (фокальные и/или генерализованные эпифеномены в межприступной ЭЭГ), и у всех пациентов регистрировался ответ на гипервентиляцию при записи ЭЭГ.

Таким образом, в подгруппе больных с СФЭ с низким порогом ВМО достоверно чаще встречаются клинические и нейрофизиологические признаки повышенной корковой возбудимости. В целом полученные результаты свидетельствуют об ассоциации низкого порога ВМО с более тяжелым течением эпилепсии.

С целью изучения нейрональной возбудимости вне локализации эпилептического фокуса больные СФЭ были разделены на пациентов с моторным компонентом в картине эпилептического приступа (подгруппа с эпилептическим фокусом в моторной коре) и пациентов с другими видами приступов (подгруппа с эпилептическим фокусом вне моторной коры). При этом в первой подгруппе слева очаг располагался в 6 случаях, справа в 3, в 1 случае сторона не была идентифицирована. В этих подгруппах не получено достоверных различий ни по одному параметру ТМС. Пороги ВМО в подгруппах не отличались, что позволило предположить относительную независимость возбудимости моторной коры от расположения эпилептического фокуса. Разделение пациентов с СФЭ по локализации эпилептического очага в моторной коре и вне ее показало, что число пациентов с низким порогом ВМО в подгруппе больных с очагом в моторной коре достоверно больше, чем в подгруппе с очагом вне моторной коры (p<0,02).

Обсуждение

Полученные результаты в совокупности с данными литературы позволяют рассматривать порог ВМО как нейрофизиологический маркер корковой возбудимости.

Группу больных СФЭ отличает низкий порог ВМО по сравнению со здоровыми. В литературе [13, 16, 21] приводятся разноречивые данные относительно значений порога ВМО у больных фокальной эпилепсией. Возможно, низкие пороги ВМО у больных СФЭ обусловлены особенностями обследованной нами выборки, где число больных, не получающих лечения ПЭП, составляло 39%. Согласно полученным данным, у пациентов, не получающих лечение, пороги ВМО были ниже, чем у больных, получающих противоэпилептическую терапию. Это полностью соответствует данным литературы [8, 10, 11, 22]. У здоровых и получающих ПЭП больных ГЭ порог ВМО повышается. В литературе существует мало работ, исследующих пациентов с СФЭ, не получающих ПЭП. Полученные в настоящем исследовании результаты позволяют нам рассматривать порог ВМО как предиктор прогноза течения эпилепсии.

Снижение порогов ВМО наблюдалось у пациентов с СФЭ, имеющих в клинической картине заболевания следующие признаки эпилептической активности: в картине припадка вторичная генерализация; учащение приступов за год, предшествующий исследованию; эпифеномены в ЭЭГ; ответ на гипервентиляцию при записи ЭЭГ.

В группе больных СФЭ с низкими порогами (40% и ниже) припадки случались в 2 раза чаще, чем в группе с нормальными порогами.

Было показано, что число пациентов с низким порогом ВМО в подгруппе больных с очагом в моторной коре достоверно выше, чем в подгруппе с очагом вне моторной коры. Локализация эпилептического очага в моторной коре не дает различий в порогах ВМО у больных СФЭ с моторным компонентом в картине приступа и с другими припадками.

Таким образом, порог ВМО может рассматриваться как нейрофизиологический коррелят нейрональной возбудимости у пациентов с СФЭ, независимо от расположения эпилептического фокуса по отношению к моторной коре.

В формировании корковой возбудимости участвуют наследственные факторы. У больных СФЭ и ГЭ нами были выявлены некоторые клинические признаки, косвенно характеризующие повышенную корковую возбудимость, такие как наследственность, отягощенная по неэпилептическим пароксизмам, сочетание эпилептических и неэпилептических пароксизмов, физиологические миоклонии засыпания, повышенная нервно-мышечная возбудимость (положительный тест Хвостека), фебрильные судороги в анамнезе; среди пациентов с низким порогом ВМО преобладают молодые люди (пациенты до 21 года включительно). Данные клинические маркеры одинаково часто встречались у больных ГЭ

и СФЭ, что свидетельствует о возможных общих наследуемых механизмах формирования эпилептогенеза. В свою очередь повышение возбудимости может быть предрасполагающим фактором для развития СФЭ.

Порог ВМО является динамической величиной и характеризует корковую возбудимость. В формировании и изменении порога ВМО участвуют наследственные факторы. Так, влияние наследственности подтверждается на примере ГЭ, в патогенетических механизмах которой основную роль играют наследственно детерминированные изменения физиологических мембран и связанные с этим изменения возбудимости нейронов [5, 8].

Корковая возбудимость представляет характеристику мозга, в формировании которой участвуют функциональное состояние головного мозга и активность эпилептического очага, что позволяет предполагать двунаправленные взаимовлияния между корковой возбудимостью и активностью эпилепсии [1]. У больных СФЭ эпилептический очаг изменяет деятельность других отделов головного мозга, и связано это, по-видимому, с изначально имеющимися, возможно, генетически заложенными особенностями нейронов коры и синаптической реорганизацией [13].

В заключение еще раз подчеркнем, что ТМС является безопасным методом исследования (вероятность вызвать припадок при проведении магнитной стимуляции очень мала), точным, безболезненным, технически простым в исполнении. Возможно сопоставлять данные ТМС с параметрами ЭЭГ, что является ценным дополнением в арсенале обследований больных с эпилепсией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Биниауришвили Р.Г., Вейн А.М. и др.* Эпилепсия и функциональные состояния мозга. М: Медицина 1985;239.
2. *Гехт А.Б.* Эпидемиология и фармакоэкономические аспекты эпилепсии. Международная конференция «Эпилепсия — медико-социальные аспекты, диагностика и лечение». Под ред. Е.И.Гусева, А.Б.Гехта. М 2004;129—140.
3. *Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е., Чурилин Ю.Ю. и др.* Эпидемиология эпилепсии в России. Журн неврол и психиат 2006;206:1:3—7.
4. *Дудина Ю.В., Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А.* Состояние ГАМКергических интернейронов височной коры при экспериментальной эпилепсии. Журнал неврол и психиатр 2006;206:1:83—88.
5. *Карлов В.А.* Эпилепсия. М: Медицина 1990;336.
6. *Никитин С.С., Куренков А.Л.* Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. М: САШКО 2003;378.
7. *Никитин С.С.* Транскраниальная магнитная стимуляция в исследовании эпилепсии. Журн неврол и психиат 2003;203:1:61—66.
8. *Aguglia U., Gambardella A. et al.* Interhemispheric threshold differences in idiopathic generalized epilepsies with versive or circling seizures determined with focal transcranial magnetic stimulation. Epilepsy Res 2000;40:1—6.
9. *Boroojerdi B., Battaglia F., Muellbacher W., Cohen L.G.* Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. Clin Neurophysiol 2001;112:931—937.
10. *Cantello R., Civardi C., Varrasi C. et al.* Excitability of the human epileptic cortex after chronic valproate: a reappraisal. Brain Res 2006;1099:1:160—166.
11. *Caramia M.D., Gigli G., Iani C. et al.* Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation. Electroenceph Clin Neurophysiol 1996;98:14—19.
12. *Chen R., Classen J., Gerloff C. et al.* Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology 1997;48:1398—1403.
13. *Hamer H.M., Reis J., Mueller H.-H. et al.* Motor cortex excitability in focal epilepsies not including the primary motor area — a TMS study. Brain 2005;128:4:811—818.
14. *Hauser W., Annegers J., Rocca W.* Descriptive Epidemiology of Epilepsy: Contributions of Population-Based Studies From Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996;71:6:576—586.
15. *Mavroudakis N., Caroyer J.M., Brunco E., Zegers de Beyl D.* Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. Electroenceph Clin Neurophysiol 1994;93:428—433.
16. *Michelucci R., Passarelli D., Riguzzi P. et al.* Transcranial magnetic stimulation in partial epilepsy: drug-induced changes of motor excitability. Acta Neurol Scand 1996;94:24—30.
17. *Reuters D.S., Puce A., Bercovic S.F.* Cortical hyperexitability in progressive myoclonus epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation [letter]. Lancet 1992;339:362—363.
18. *Reutens D.C., Berkovic S.F.* Increased cortical excitability in generalized epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. Lancet 1992;339:362—363.
19. *Rossini P.M., Barker A.T. et al.* Report of an IFCN committee. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Electroenceph Clin Neurophysiol 1994;91:79—92.
20. *Tassinari C.A., Cincotta M., Zaccara G., Michelucci R.* Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. Clin Neurophysiol 2003;114:5:777—798.
21. *Werhahn K.J., Lieber J., Glassen J., Noachtar S.* Motor cortex excitability in patients with focal epilepsy. Epilepsy Res 2000;41:179—189.
22. *Ziemann U., Lonnecker S., Steinhoff B.J. et al.* Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. Ann Neurol 1996;40:367—378.