

УДК 616.853.5

Музафарова А.И.,

студент

6 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

Морозова В.Н.,

студент

5 курс, факультет «Лечебное дело»

РНИМУ им. Пирогова

Россия, г. Москва

СЕТИ НАРУШЕНИЯ БДИТЕЛЬНОСТИ ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ: МЕХАНИЗМЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

***Аннотация:** Мезиальная височная эпилепсия (МВЭ) — неврологическое заболевание, при котором пациенты страдают от частых припадков с нарушением сознания, выраженного нейрокогнитивного дефицита и снижения качества жизни. Здесь мы рассматриваем доказательства нарушения бдительности при МВЭ, изучаем клинические последствия и потенциальные сетевые основы и предлагаем стратегии нейровизуализации для определения взаимосвязи между бдительностью, связью мозга и нейрокогнитивными функциями у пациентов и здоровых людей.*

***Ключевые слова:** активация, возбуждение, сознание, судороги, подкорковые.*

***Abstract:** Mesial temporal lobe epilepsy (mTLE) is a neurological disorder in which patients suffer from frequent consciousness-impairing seizures, broad neurocognitive deficits, and diminished quality of life. Here, we review evidence for impaired vigilance in mTLE, examine clinical implications and potential network*

underpinnings, and suggest neuroimaging strategies for determining the relationship between vigilance, brain connectivity, and neurocognition in patients and healthy controls.

Keywords: *activating, arousal, consciousness, seizure, subcortical.*

Вступление

Эпилепсия — распространенное изнурительное неврологическое расстройство, поражающее такое же количество пациентов, как рак молочной железы у женщин или рак легких у мужчин. % пациентов с МВЭ продолжают страдать от приступов, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [1,2]. МВЭ классифицируется как «фокальная» эпилепсия, так как приступы возникают в дискретной области мозга, называемой эпилептогенной зоной, которая представляет собой гиппокамп и/или миндалевидное тело. в МВЭ. Однако все чаще МВЭ признают нарушением мозговой сети, а пагубные последствия судорог распространяются далеко за пределы мезиальной височной доли [3,4]. Пациенты с МВЭ часто испытывают широкий спектр когнитивных, психических и поведенческих проблем, которые мешают активности. повседневной жизни, ограничивают трудоспособность, влияют на межличностные отношения и резко ухудшают качество жизни. - турбации, лежащие в основе его когнитивных и поведенческих последствий.

Некоторые нейрокогнитивные нарушения при МВЭ могут быть объяснены дисфункцией височной доли и могут помочь в диагностике локализации приступов для хирургического вмешательства. Например, снижение вербальной памяти или языка характерно для МВЭ с доминантной стороной языка, тогда как проблемы со зрительно-пространственной памятью обнаруживаются при недоминантной МВЭ [5,6,7]. Однако многие нейрокогнитивные расстройства при МВЭ не могут быть объяснены нарушением работы височной доли и чаще могут быть связаны с дисфункцией лобной или теменной долей [8,9]. К ним относятся проблемы с

исполнительной функцией, когнитивной обработкой, концентрацией внимания и социальным распознаванием [10-12]. Кроме того, у пациентов с МВЭ наблюдается диффузный гипометаболизм неокортекса, многочисленные нарушения мозговых связей и мультифокальная атрофия серого вещества [3,13,14]. В одном случае в исследовании с использованием воксельного морфометрического анализа серийных магнитно-резонансных томографов (МРТ) у пациентов с МВЭ уменьшение серого вещества отмечалось не только в лимбических структурах, но и в лобной, теменной и затылочной коре, а также в двустороннем таламусе [15]. Эти наблюдения могут свидетельствовать об общем подкорковом источнике (или источниках) широко распространенной сетевой дисфункции при МВЭ.

У пациентов с МВЭ и на моделях лимбических припадков у грызунов наша группа и другие сотрудники ранее продемонстрировали сетевые изменения, включающие подкорковые структуры мозга, важные для регуляции бдительности, и обнаружили взаимосвязь между этими сетевыми изменениями и нейропсихологическими нарушениями [16-18, 20]. Эти «подкорковые активирующие структуры» могут относиться к ядрам восходящей ретикулярной активирующей системы ствола мозга (ARAS), базальной области переднего мозга, включая базальное ядро, интраламинарные ядра таламуса, легочную артерию и задний гипоталамус [21,23]. Принимая во внимание недавние результаты исследований на животных и людях, а также наблюдения за замедлением психомоторного развития, устойчивыми проблемами внимания и чрезмерной дневной сонливостью при МВЭ, мы предполагаем, что сети, лежащие в основе бдительности, играют решающую роль в опосредовании глобальных сетевых эффектов. фокальной МВЭ [24-26]. В частности, повторяющиеся фокальные приступы с нарушением сознания могут приводить к аномальной связи между подкорковыми структурами бдительности и неокортексом, вызывая нарушения бдительности, которые способствуют плохой нейрокогнитивной

функции при МВЭ. В оставшейся части этой статьи мы рассмотрим доказательства нарушения бдительности при МВЭ, изучим клинические последствия и потенциальные сетевые основы, а также предложим стратегии нейровизуализации для дальнейшей оценки бдительности у пациентов и здоровых людей.

Что такое бдительность?

Хотя определения «бдительности» различаются, часто ее определяют как «способность удерживать внимание на задаче» [27]. В то время как «бдительность» и «возбуждение» подразумевают состояние активации неокортекса, последнее относится больше к физиологическому циклу сон-бодрствование, не требующему поведенческой реакции [27,28]. «Бдительность» также перекрывается с «возбуждением», но требует когнитивного компонента, который может быть фазическим (относящимся к определенной реакции) или тоническим. Кроме того, «внимание» относится к корковой активации, которая усиливает обработку информации, которая может быть избирательной (по отношению к определенному фактору или времени) или устойчивой [24,25]. Бдительность здесь будет считаться синонимом «постоянного внимания» или «тонической бдительности». как это часто встречается в литературе.

Клинические исследования, показывающие нарушение бдительности при эпилепсии

В нескольких исследованиях было отмечено нарушение бдительности при МВЭ и других фокальных эпилепсиях, особенно у лиц, страдающих частыми фокальными припадками с нарушением сознания. Одно лонгитюдное исследование продемонстрировало заметное снижение психомоторной скорости и устойчивого внимания у 50 пациентов в течение 5 лет, что было связано с длительностью и тяжестью заболевания [24]. Другое исследование выявило устойчивый дефицит внимания у пациентов с эпилепсией, страдающих преимущественно фокальными нарушениями сознания [25].

Многие другие исследования дополнительно продемонстрировали нарушение устойчивого внимания при фокальной эпилепсии. Кроме того, хотя противоэпилептические препараты имеют известные когнитивные побочные эффекты, несколько исследований показали, что психомоторная скорость и дефицит внимания при эпилепсии не могут быть полностью объяснены лекарствами. Отдельно, а также присутствуют у пациентов, не принимающих лекарства. Насколько нам известно, потенциальные дифференциальные эффекты правой и левой МВЭ на бдительность еще подробно не исследовались.

Гипотеза расширенного сетевого ингибирования

Механически, как МВЭ может привести к проблемам с подключением к подкорковой сети и нарушению бдительности? Мы постулируем, что лимбические судороги напрямую нарушают подкорковые структуры, участвующие в бдительности, и что с течением времени повторяющиеся судороги («иктальные» события) могут привести к хроническим долговременным («интериктальным») нарушениям подкорково-корковой сетевой связи. Гипотеза сетевого ингибирования была впервые предложена Blumenfeld для объяснения иктального неокортексового торможения во время лимбических припадков, и с тех пор мы расширили эту гипотезу, чтобы помочь объяснить интериктальное снижение подкорково-кортикальной связи при МВЭ. На исходном уровне бдительность требует нормальной активации неокортекса через прямые и не прямые восходящие возбуждающие проекции из подкорковых областей. Во время перехода к иктальному периоду судорожная активность начинается в гиппокампе и может первоначально оставаться ограниченной гиппокампом и не нарушать нормальную корковую активность, вызывая небольшие фокальные приступы с сохраненным сознанием. Однако, когда судорожная активность распространяется на подкорковые активирующие структуры, нормальный возбуждающий вход из подкорковых областей в неокортекс нарушается, и неокортекс по умолчанию переходит в

сонообразное заторможенное состояние, что приводит к фокальному припадку с нарушением сознания. Это состояние иктального торможения неокортекса было продемонстрировано в предыдущих исследованиях внутричерепной ЭЭГ человека, которые показали, что фокальные припадки с нарушением сознания сопровождаются медленными дельта-ритмами, подобными сну, в лобно-теменной неокортексе.

Отмена афферентного возбуждения во время фокальных припадков с нарушением сознания также связана со снижением неокортикального мозгового кровотока, что отличается от увеличения мозгового кровотока, наблюдаемого в областях мозга, непосредственно затронутых распространением припадка. В конце фокального припадка с нарушением сознания бдительность медленно восстанавливается по мере того, как подкорковые активирующие структуры восстанавливают нормальное корковое возбуждение. Однако со временем повторяющиеся фокальные приступы с нарушением сознания могут привести к прогрессирующей дисфункции подкорковых активирующих структур и хроническому снижению связи между этими областями и неокортексом. Снижение связи между подкорковыми активирующими структурами и неокортексом может привести к долгосрочному снижению активации неокортекса, активности неокортекса и нарушению бдительности. Прогрессирующая долговременная дисфункция неокортекса подтверждается предыдущими магнитоэнцефалографическими исследованиями, демонстрирующими снижение интериктальной лобно-теменно-инсулярной функциональной связи у пациентов с МВЭ, что количественно связано с более высокой частотой приступов с нарушением сознания и большей продолжительностью эпилепсии.

Нарушение межприступной связи подкорковых сетей бдительности при МВЭ

Наша расширенная гипотеза ингибирования сети утверждает, что МВЭ может привести к долгосрочным проблемам межприступной связи между подкорковыми структурами бдительности и неокортексом, что может способствовать нейрокогнитивному дефициту и диффузным нервным возмущениям. Стоит отметить, что, учитывая новизну этой области и небольшое количество исследований, изучающих сети бдительности в МВЭ на сегодняшний день, наша гипотеза в настоящее время остается предварительной. Важные подкорковые структуры, которые способствуют бдительности, включают ARAS, базальные отделы переднего мозга, интраламинарные ядра таламуса, легочную артерию и задний гипоталамус [21-23]. Нейроанатомически когнитивные функции млекопитающих обычно локализованы в неокортикальных сетях. Исследования функциональной МРТ человека (фМРТ) продемонстрировали сниженную активацию вентральной области покрышки (ВОП) во время принятия решений при шизофрении. У крыс, высокочастотная стимуляция центрального интраламинарного ядра таламуса может привести к улучшению выполнения задач на внимание и память [28]. Таким образом, связывание связи подкоркового центра бдительности с нейрокогнитивной функцией может быть относительно новым, но потенциальные взаимосвязи не должны удивлять, учитывая что восходящие возбуждающие проекции необходимы для нормальной активации неокортекса.

Недавно наша группа исследовала паттерны функциональной связи фМРТ восьми ядер ARAS понтомезэнцефалического ствола головного мозга у предоперационных пациентов с МВЭ по сравнению с контрольной группой. В целом, средняя связность ARAS была значительно ниже у пациентов с МВЭ, чем в контрольной группе, а наибольшие нарушения связности наблюдались в клиновидном/подклиновидном ядерном комплексе, PPN и VTA. у пациентов с МВЭ были обнаружены в лобно-теменной ассоциации неокортекса, задней височной коре и островке.

Связь между этими тремя ядрами ARAS и неокортексом также была отмечена у пациентов по сравнению с контрольной группой [17]. Важно отметить, что уменьшение функциональной связи фМРТ между ядрами ARAS и лобно-теменной неокортексом было связано с ухудшением внимания, скорости когнитивной обработки и исполнительной функции, наряду с с другими областями, такими как вербальная и зрительно-пространственная память [16]. Мы также отметили взаимосвязь между более высокой частотой припадков, нарушающих сознание, и большей выраженностью как функциональных, так и структурных нарушений ARAS [16,17]. Кроме того, другая группа недавно сообщила о снижении связности серого вещества как в ростральном стволе мозга (где расположены ядра ARAS), так и в каудальной части ствола мозга у пациентов с фокальной эпилепсией. вариабельность частоты, предполагающая, что нарушения ствола мозга у этих пациентов могут также способствовать вегетативной нестабильности, о которой сообщалось у этих пациентов.

В другом недавнем исследовании мы обнаружили, что функциональная связь фМРТ между центральным латеральным ядром таламуса (интраляминарное ядро, которое, как известно, получает входные данные от ядер ARAS и широко проецируется на кору) и затылочной долей была аномальной и более положительной у пациентов с МВЭ по сравнению с пациентами с МВЭ. контроль. В то время как корреляции фМРТ между ARAS и лобно-теменной неокортексом обычно положительны у здоровых людей, известно, что корреляции фМРТ между таламусом и затылочной долей у здоровых людей резко отрицательны - путь, который может быть связан со зрительно-перцептивным вниманием и задним доминирующим ритмом ЭЭГ. У пациентов также была аномальная связь между ARAS и центральным латеральным таламическим ядром, а аномальная связь между стволом и таламусом была связана с нарушением выполнения задач на зрительно-перцептивное внимание. сети корковой бдительности в МВЭ. Взятые вместе,

прогрессирующий нейрокогнитивный дефицит, проблемы с бдительностью и бодрствованием, диффузный гипометаболизм неокортекса и широко распространенная атрофия серого вещества коры при МВЭ — это наблюдения, которые помогли объяснить гипотезу расширенного сетевого торможения. Длительная интериктальная неокортикальная дисфункция при этом расстройстве.

Нейровизуальные исследования бдительности

Хотя исследования, связывающие связь мозга с состоянием бдительности, не проводились у пациентов с эпилепсией, насколько нам известно, недавняя работа нашей группы и других ученых начала исследовать колебания динамической сети, связанные с бдительностью у здоровых людей и приматов. Такие исследования были сосредоточены в основном на аспектах бдительности, связанных с возбуждением или сонливостью и состояниями сна и бодрствования. чтобы продемонстрировать, как активность и сетевые соединения во всем мозге — и с пространственным разрешением в миллиметровом масштабе — модулируются уровнями бодрствования в здоровом мозге. Зависящие от состояния сигналы фМРТ исследовались путем экспериментального вызывания различных состояний возбуждения (в том числе до и после приема кофеина и лишения сна) или путем регистрации установленных индикаторов естественных колебаний возбуждения на протяжении фМРТ-сканирования (включая ЭЭГ и расширение зрачка).

Опираясь на такие методы нейровизуализации, мы и другие продемонстрировали, что изменения в возбуждении сопровождаются изменениями когерентности внутри и между основными кортикальными сетями состояния покоя. Мы заметили, что сила связи между режимом по умолчанию и дорсальными сетями внимания варьировалась вместе со спектральными маркерами возбуждения на ЭЭГ. уровней сигнала вместе с противоположными сигнальными изменениями в подкорковых структурах, таких как таламус и ствол мозга.

Одна основная область возбуждения — базальное ядро — вызывала заметные крупномасштабные изменения сигналов фМРТ коры, особенно в состояниях сниженного возбуждения. Вместе эти данные дают более прямое свидетельство того, что подкорковые ядра возбуждения могут вызывать широко распространенные флуктуации в деятельности мозга, и подчеркивают необходимость более полной характеристики подкорковых, зависимых от бдительности связей в мозгу человека. В то время как области мозга, участвующие в состоянии возбуждения, были идентифицированы в исследованиях на животных, гораздо меньше известно о взаимодействиях на сетевом уровне между системами бдительности/возбуждения и областями, поддерживающими когнитивные функции высокого уровня у людей. Измерять или учитывать эти состояния, отчасти из-за практических проблем настройки и мониторинга индикаторов возбуждения (таких как ЭЭГ) в МРТ-сканере. Кроме того, насколько нам известно, те исследования, которые изучают связность, зависящую от состояния, в значительной степени сосредоточены на неокортикальных сетях и часто не сегментируют небольшие подкорковые структуры, отчасти из-за технических проблем с получением высококачественных данных фМРТ в небольших ядрах ствола и переднего мозга. Текущие разработки в области получения изображений, снижения шума и передовых методов сегментации могут позволяют легче визуализировать подкорковые области возбуждения, которые склонны к выпадению сигналов и физиологическим артефактам. Наконец, поскольку компоненты бдительности, связанные с познанием, мотивацией и выполнением задачи, не исследуются напрямую во время отдыха без задач. В состоянии, будущие исследования могут также включать внешне ориентированные задачи во время ЭЭГ-фМРТ.

В целом, растущий объем исследований показывает, что сигналы человеческого мозга и крупномасштабные сети могут быть широко модулированы с бдительностью. Это подчеркивает важность мониторинга

бдительности в нейровизуализационных исследованиях и изучения подкорковых сетей возбуждения, особенно при неврологических расстройствах, которые могут включать измененную регуляцию бдительности.

Связь бдительности и нейрокогнитии при МВЭ

Как обсуждалось выше, мы предполагаем, что широко распространенный когнитивный дефицит, наблюдаемый при МВЭ, может возникать из-за вызванных судорогами нарушений в подкорковых структурах мозга, участвующих в регуляции бдительности. Однако степень, в которой подкорковые активирующие сети опосредуют нервные и когнитивные эффекты фокальной МВЭ, еще не исследовалась напрямую. Мультимодальная нейровизуализация в сочетании с углубленной нейрокогнитивной оценкой может предоставить плодотворные возможности для преодоления этого разрыва и выявления нарушений связности, которые влияют на состояние бдительности и способствуют ухудшению нейрокогнитивных функций.

Чтобы обеспечить основу для оценки пациентов с МВЭ, важно сначала получить более полную характеристику функциональной связности, зависящей от бдительности, у здоровых людей. Однако на сегодняшний день отсутствуют детальные знания о связях между подкорковыми центрами бдительности и неокортикальными сетями, участвующими в обработке внимания и когнитивных процессов. Дальнейшие исследования, которые включают одновременные записи ЭЭГ и фМРТ могут предоставить средства для характеристики связи фМРТ по всему спектру состояний бдительности (рис. 8) и для определения межрегиональных связей фМРТ, которые наиболее сильно модулируются бдительностью. Такая информация позволила бы напрямую сравнивать динамику сети, зависящую от бдительности, с динамикой пациентов с МВЭ, а получение данных диффузионно-тензорной визуализации дополнительно позволило бы связать нарушения структурной

связности с аберрантной функциональной связностью, зависящей от бдительности.

Кроме того, в то время как снижение нейропсихологии у пациентов с МВЭ хорошо задокументировано, взаимосвязь между нейрокогницией и бдительностью подробно не исследована. В дополнение к исследованиям нейровизуализации мы предполагаем, что нейропсихологические оценки могут быть связаны со стандартными поведенческими тестами бдительности и возбуждения, включая PVT и шкалу сонливости Эпворта (ESS) — опросник для измерения чрезмерной дневной сонливости. Факторы моделирования, такие как баллы ESS и PVT, могут позволить статистическую декомпозицию нейрокогнитивного дефицита на компоненты, которые более тесно связаны с изменением бдительности, и те, которые более тесно связаны с фокусом припадка (например, исполнительная функция, когнитивная обработка). В такой схеме можно также попытаться частично отделить эффекты бдительности, чтобы изолировать чисто корковые эффекты, в той мере, в какой такие эффекты линейно делимы.

Наконец, результаты нейропсихологических тестов могут быть объединены с данными функциональной нейровизуализации для изучения того, как связанный с бдительностью когнитивный дефицит при МВЭ связан с нарушениями межкортикальной связи мозга. Мы предполагаем, что нейрокогнитивные дефициты, которые наиболее тесно связаны с бдительностью, будут демонстрировать самые сильные статистические ассоциации с нарушением подкорково-корковых связей.

Реальное клиническое значение изучения сетей бдительности в МВЭ

Многие исследования МВЭ сосредоточены на лимбических сетях и путях возникновения и распространения приступов, учитывая четкие клинические последствия для диагностики, локализации и лечения этого

расстройства. Тем не менее, мы считаем, что исследование сетей бдительности при МВЭ имеет несколько клинически значимых последствий.

1. Выявление целей нейромодуляции

Хотя у 40% пациентов с МВЭ судороги не поддаются медикаментозному лечению, многие из этих пациентов являются кандидатами на резекцию или аблацию мезиальной височной доли, что приводит к 60–80% вероятности освобождения от приступов [1]. кандидаты на резекцию (например, эпилептогенный гиппокамп доминирует в памяти), паллиативная нейростимуляция может значительно снизить частоту и тяжесть приступов, а также улучшить внимание и когнитивные функции. активирующие структуры для снижения заболеваемости. Кроме того, у людей с болезнью Паркинсона DBS с мишенью PPN была показана. для улучшения бдительности, рабочей памяти, исполнительной функции и нарушений сна и бодрствования. Насколько нам известно, по крайней мере одно исследование, оценивающее роль DBS в сохранении сознания во время припадков у пациентов с эпилепсией, в настоящее время находится на ранних стадиях.

2. Понимание и предотвращение внезапной неожиданной смерти при эпилепсии

У пациентов с МВЭ уровень смертности в 5-10 раз выше, чем в общей популяции, в значительной степени из-за внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (SUDEP). Было высказано предположение, что механизмы SUDEP могут включать дисфункцию возбуждающих серотонинергических проекций от ядер ARAS ствола мозга, что приводит к угнетению возбуждения и дыхания. Эта гипотеза подтверждается недавними экспериментами, показывающими уменьшение записи отдельных единиц ствола мозга во время и после судорог в модели МВЭ на грызунах. Кроме того, исследования моделей мышей продемонстрировали более высокий риск СВСЭП. во время состояния нарушения бдительности и атрофии ствола мозга наблюдались на МРТ пациентов с МВЭ, которые в конечном итоге умерли от SUDEP. Таким

образом, изучение дисфункции системы возбуждения имеет важное значение для понимания и предотвращения этого разрушительного последствия МВЭ.

3. Поведенческая или фармакологическая терапия

В то время как когнитивно-поведенческая терапия, направленная на улучшение внимания и исполнительной функции, относительно распространена у пациентов с синдромом дефицита внимания/гиперактивности, она реже рассматривается при лечении эпилепсии. Качество жизни при эпилепсии. Лекарства для повышения бдительности также могут быть изучены у этой популяции пациентов, хотя следует с осторожностью рассматривать возможность снижения судорожного порога. Определение нарушений бдительности при МВЭ и связанных с ними сетевых нарушений может открыть двери для дальнейших поведенческих или фармакологических методов лечения этого расстройства.

4. Ранняя операция

Средняя продолжительность эпилепсии до операции составляет 20 лет, и только около 1% потенциальных кандидатов направляются на операцию [1]. Обнаружение убедительных доказательств прогрессирующего снижения сетевого взаимодействия и когнитивных функций у пациентов с эпилепсией может дать дополнительный импульс для ускорения пути. хирургии у рефрактерных больных. Выявление прогрессирующих нарушений сетевого взаимодействия, когнитивных функций и/или бдительности при повторяющихся припадках может побудить к более ранней хирургической оценке и вмешательству для предотвращения дальнейшего ухудшения состояния.

Возможные побочные действия лекарств

Пациенты с МВЭ принимают противоэпилептические препараты, которые могут влиять на уровень бдительности, нейрокогнитивные функции и, возможно, даже на связь мозга. Это, вероятно, является критическим препятствием для исследований бдительности при МВЭ, но мы не знаем, в

какой степени, потому что почти все поведенческие и нейровизуализационные исследования рефрактерной эпилепсии проводились с пациентами, принимающими лекарства. Тем не менее, маловероятно, что связанные с болезнью эффекты МВЭ связаны исключительно с лекарствами. В одном недавнем нейровизуализирующем исследовании пациентов с МВЭ после операции по поводу эпилепсии мы отметили, что некоторые функциональные изменения связности восстановились до уровней, сходных с таковыми у пациентов контрольной группы, у которых прекратились припадки, независимо от того, принимали ли они лекарства. Более того, несколько исследований отметили нарушение бдительности, нейрокогнитивный дефицит, и EDS у пациентов с эпилепсией, которые не полностью объясняются приемом лекарств и часто присутствуют при отсутствии лекарств [24,26]. Следовательно, различие вклада лекарств и нарушений подкорковой сети в бдительность и познание имеет решающее значение для понимания их клинического значения при лечении МВЭ.

Заключение

Хотя еще не ясно, почему пациенты с МВЭ демонстрируют обширные нейрокогнитивные проблемы, выходящие за пределы височной доли, исследования как на животных, так и на людях начали указывать на критическую роль подкорковых активирующих сетей, лежащих в основе бдительности. В то же время исследования фМРТ показали, что динамические изменения уровня бдительности сопровождаются обширными изменениями в активности мозга и функциональной связи, которые частично обусловлены подкорковыми областями возбуждения. Собирая эти результаты вместе, мы предполагаем, что индуцированное судорогами повреждение подкорковых активирующих сетей способствует диффузной нервной и нейрокогнитивной дисфункции при МВЭ. Мы предполагаем, что мультимодальные нейровизуализационные исследования связей мозга, зависящих от бдительности, в сочетании с углубленными нейрокогнитивными оценками

могут позволить напрямую связать подкорковые и неокортикальные функциональные связи, состояния бдительности и нейрокогнитивные функции. Такие исследования помогут заполнить критический пробел в нашем понимании сетевых механизмов, лежащих в основе нейрокогнитивной дисфункции при МВЭ, а также помогут принять обоснованные решения о клиническом лечении.

Использованная литература:

1. Engel J Jr. What can we do for people with drug-resistant epilepsy? The 2016 Wartenberg Lecture. *Neurology*. 2016;87:2483–9.
2. Englot DJ, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurg Rev*. 2014;37(3):389–404; discussion 404–5.
3. Englot DJ, Konrad PE, Morgan VL. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia*. 2016;57:1546–57.
4. Gleissner U, Helmstaedter C, Schramm J, Elger CE. Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:87–95.
5. Caplan R. Epilepsy, language, and social skills. *Brain Lang*. 2019;193:18–30.
6. Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 2): 96–8.
7. Hoppe C, Elger CE, Helmstaedter C. Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 9):26–9.
8. Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:154–64.

9. Tailby C, Kowalczyk MA, Jackson GD. Cognitive impairment in epilepsy: the role of reduced network flexibility. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5:29–40.
10. Gargaro AC, Sakamoto AC, Bianchin MM, et al. Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;27:461–9.
11. Zhao F, Kang H, You L, Rastogi P, Venkatesh D, Chandra M. Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: a comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;17:374–82.
12. Stretton J, Thompson PJ. Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2012;98:1–13.
13. Alvim MKM, Coan AC, Campos BM, et al. Progression of gray matter atrophy in seizure-free patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57:621–9.
14. Aparicio J, Carreño M, Bargalló N, et al. Combined 18F-FDG-PET and diffusion tensor imaging in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2016;12:976–89.
15. Coan AC, Appenzeller S, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2009;73:834–42.
16. Englot DJ, D’Haese P-F, Konrad PE, et al. Functional connectivity disturbances of the ascending reticular activating system in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:925–32.
17. Englot DJ, Gonzalez HFJ, Reynolds BB, et al. Relating structural and functional brainstem connectivity to disease measures in epilepsy. *Neurology.* 2018;91:e67–77.
18. Englot DJ, Mishra AM, Mansuripur PK, Herman P, Hyder F, Blumenfeld H. Remote effects of focal hippocampal seizures on the rat neocortex. *J Neurosci.* 2008;28:9066–81.

19. Englot DJ, Modi B, Mishra AM, DeSalvo M, Hyder F, Blumenfeld H. Cortical deactivation induced by subcortical network dysfunction in limbic seizures. *J Neurosci*. 2009;29:13006–18.
20. Motelow J, Li W, Zhan Q, et al. Decreased subcortical cholinergic arousal in focal seizures. *Neuron*. 2015;85:561–72.
21. Zaborszky L, Hoemke L, Mohlberg H, Schleicher A, Amunts K, Zilles K. Stereotaxic probabilistic maps of the magno- cellular cell groups in human basal forebrain. *Neuroimage*. 2008;42:1127–41.
22. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1:455–73.
23. Jones BE. Arousal systems. *Front Biosci*. 2003;8:s438–51.
24. Piazzini A, Turner K, Chifari R, Morabito A, Canger R, Canevini MP. Attention and psychomotor speed decline in patients with temporal lobe epilepsy: a longitudinal study. *Epilepsy Res*. 2006;72:89–96.
25. Stella F, Maciel JA. Attentional disorders in patients with complex partial epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:335–8.
26. Sung C, Jones JE, Jackson DC, et al. Age-accelerated psychomotor slowing in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2013;103:231–6.
27. Parasuraman R. Consistency of individual differences in human vigilance performance: an abilities classification analysis. *J Appl Psychol*. 1976;61:486–92.
28. Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*. 2000;101:243–76.