ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

КОПТЕЛОВА АЛЕКСАНДРА МИХАЙЛОВНА

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И НЕЙРОМАРКЁРЫ АКТИВНОСТИ ЭПИЛЕПТОГЕННЫХ ЗОН У ПАЦИЕНТОВ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ — МАГНИТОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Специальность 03.03.01 – Физиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, профессор Строганова Т. А.

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	. 5
ГЛАВА 1: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Механизмы эпилептогенеза	17
1.2 Этиология фармакорезистентной эпилепсии	23
1.3 Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии	27
1.4 Методы диагностики эпилептогенных зон	30
1.5 Магнитоэнцефалография на этапе предхирургической диагностики	
пациентов с фармакорезистентной эпилепсией	35
1.5.1 История метода МЭГ	35
1.5.2 Источники сигнала, детектируемого ЭЭГ и МЭГ, и их сравнительные возможности в локализации источников эпилептической активности в мозге?	36
1.5.3 Точность локализации ЭЭГ vs МЭГ	38
1.5.4 Чувствительность МЭГ и поверхностной ЭЭГ к эпилептиформной активности	39
1.5.5 Диагностическая ценность МЭГ-данных в межприступном периоде у больных с фармакорезистентной эпилепсией	44
1.5.6 Интерпретация интериктальных МЭГ-данных и понятие МЭГ-кластеро	в 44
1.5.7 Диагностическое значение интериктальной МЭГ у пациентов с	10
фокальной корковой дисплазией	48
1.5.8 Диагностическое значение иктальной МЭГ	50
1.6 Высокочастотная ритмическая активность в зоне начала приступа	51
ГЛАВА 2: МЕТОДИКА	56
2.1 Регистрация МЭГ	56
2.1.1 Условия регистрации	56
2.1.2 Подготовка пациента к исследованию	57
2.1.3 Подготовка пациента перед началом регистрации МЭГ	58
2.1.4 Параметры регистрации МЭГ сигнала	59
2.1.5 Первичная обработка данных и подготовка их к анализу	59

2.2 Клинический анализ данных с целью выявления ирритативных зон и зоне	Ы
инициации приступов	. 64
2.2.1 Экспертный анализ данных интериктальной МЭГ. Выделение эпилептиформных событий	. 64
2.2.2 Экспертный анализ преиктальной активности. Выявление паттернов начала приступа	. 65
2.2.3 Реконструкция источников мозговой активности	. 66
2.2.4 Определение зон ирритации	. 69
2.3 Сопоставление данных МЭГ и вЭЭГ	. 69
2.3.1 Сопоставление интериктальных данных	. 69
2.3.2 Сопоставление иктальных данных	. 72
2.3.3 Статистический анализ	. 72
2.4 Анализ высокочастотной активности в начале приступа	. 73
2.4.1 Критерии выбора событий	.73
2.4.2 Выбор интервала анализа	. 73
2.4.3 Вейвлет-анализ и построение 3-D спектрограмм	. 73
ГЛАВА 3: РЕЗУЛЬТАТЫ	. 77
3.1 Характеристики выборки пациентов с ФР эпилепсией, причины	
направления на МЭГ и исходы хирургического вмешательства	. 77
3.2 Цели МЭГ-обследования как дополнительного метода предхирургической	й
диагностики.	. 83
3.3 Исходы хирургического лечения пациентов, прошедших МЭГ-	
обследование	. 84
3.4 Сравнительный анализ чувствительности МЭГ к источникам	
эпилептической активности в коре больших полушарий мозга	. 86
3.4.1 Стратегия сопоставления интериктальных данных	. 86
3.4.2 Сравнительная чувствительность МЭГ и вЭЭГ к источникам интериктальной эпилептиформной активности	. 98

3 Л 3 Таниасти покализации коркорых истанцикар интернитали ной актирности
по данным МЭГ 100
3.4.4 Верификация данных МЭГ и вЭЭГ о локализации ЗИ 106
3.5 Возможные маркеры эпилептогенной зоны в интериктальном периоде по
данным МЭГ112
3.6 Специфичность преиктальных паттернов МЭГ в выявлении активности
зоны инициации приступов117
3.6.1 Условия регистрация иктальной МЭГ 118
3.6.2 Преиктальные паттерны МЭГ 120
3.6.3 Верификация предхирургической диагностики эпилептогенной зоны по данным МЭГ и вЭЭГ 123
3.6.4 Локализация ЗИП по данным высокочастотного преиктального паттерна МЭГ 126
3.7 Клиническое значение МЭГ на этапе предхирургической диагностики 138
ГЛАВА 4: ОБСУЖДЕНИЕ 141
4.1 Высокая чувствительность МЭГ к источникам высокочастотных спайков у
пациентов с ФРЭ 141
4.2 Региональная чувствительность к эпилептиформным разрядам 142
4.3 Возможность выделения зоны инициации приступов по характеристикам
интериктальных МЭГ-спайков148
4.4 Преиктальный паттерн, его значение и механизмы 156
ЗАКЛЮЧЕНИЕ
ВЫВОДЫ167
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

введение

Актуальность исследования и степень ее разработанности. Эпилепсия представляет собой широкую группу заболеваний и характеризуется различными типами судорожных приступов, отличающихся как по этиологии и патогенезу, так и по вовлеченности локальных зон коры и подкорковых структур в генерацию приступа. Общей чертой суммарной электрической активности мозга людей, страдающих эпилепсией, является т. н. эпилептическая активность – спайки и спайк-волны, представляющие собой кратковременное резкое изменение дендритных потенциалов, одновременно возникающее в большой популяции нейронов коры головного мозга [1].

Нейрофизиологические исследования на животных моделях эпилепсии показывают, что факторами, способствующими возникновению эпилептической активности в локальной нервной сети, являются фундаментальные особенности ее организации. К таким фундаментальным чертам (microcircuit's motifs) относят локальное возвратное возбуждение – наиболее общий мотив в локальных сетях неокортекса, в которых 80% нейронов и синапсов являются возбуждающими, а также различные типы торможения – прямое торможение (feed-forward inhibition), возвратное торможение, контра-торможение [2]. Большинство приступов возникают из-за несбалансированного торможением возбуждения в локальных нейронных ансамблях коры, которое распространяется из этой изначально эпилептогенной зоны в отдаленные участки мозга, используя для этого существующие проводящие пути и межнейронные связи, что и приводит к формированию эпилептогенной сети. Вместе с тем конституциональные изменения в балансе возбуждение/торможение (В/Т) в локальных сетях мозга увеличивают вероятность возникновения судорожных приступов, но не раскрывают непосредственных механизмов запуска приступа. Считают, что в периоды повышенного риска какие-то дополнительные факторы, резко сдвигая и без того нарушенный баланс возбуждения и торможения в локальной сети и ее

нейронных мишенях, вызывают лавину распространяющегося возбуждения, приводящую к приступу. В качестве таких факторов авторы рассматривают механизмы кратковременной синаптической пластичности, зависимой от активности нейронной сети в конкретные периоды времени [3-5].

Прорыв в понимании нейрофизиологических механизмов активности эпилептогенных зон, возникающий благодаря нейронным исследованиям на животных моделях, до настоящего времени не был полностью транслирован в клинико-диагностические исследования пациентов с эпилепсией. Вместе с тем развитие представлений о фундаментальных механизмах эпилептогенеза уже повлекли за собой изменения в классификации эпилептических приступов у пациентов [6]. В обновленной классификации приступов основное внимание сфокусировано на разделении приступов по свойствам их начала (фокальное начало / генерализованное начало / неизвестное начало) в большей степени, чем на специфике клинических проявлений приступа. При этом особо подчеркивается (см. [6]. что И ЭТО разделение является феноменологическим, а не содержательным, поскольку видимое генерализованное начало приступа не исключает того, что он изначально возник в локальной нейронной сети коры, но из-за быстрого распространения по межкорковым связям эпилептическая активность охватывает несколько областей обоих полушарий неокортекса. Таким образом, для генерализованных приступов в форме, например, тоникоклонических спазмов вопрос их отнесения к тому или иному типу сводится к проблеме надежности нейрофизиологической диагностики начала приступа.

Преодоление «трудностей перевода» нейрофизиологических знаний о механизмах эпилептогенеза В диагностические критерии неинвазивного определения эпилептогенных зон имеет особое значение для пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (ФРЭ). ФРЭ не поддается медикаментозному лечению, и единственным эффективным способом освобождения таких пациентов от приступов становится хирургическое удаление / отсоединение эпилептогенной зоны. Но и в этом способе лечения пациенту может быть отказано на основании «генерализованного» «мультифокального» характера межприступной ИЛИ

эпилептической активности в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) и/или невозможности определить единственную зону инициации приступов по этому же методу регистрации суммарной нейронной активности.

Задача поиска нейромаркёров активности локальной эпилептогенной зоны, включенной в общую «мультифокальную» активность эпилептогенной бы сети человека, могла быть решена В мозге С применением магнитоэнцефалографии (МЭГ). МЭГ, обладая большей, чем ЭЭГ, чувствительностью к локальным источникам эпилептических спайков, а также лучшими возможностями их локализации [7-10], в принципе может дать более точную информацию о распространении эпилептических спайков по звеньям эпилептогенной сети в межприступном периоде. Более того, МЭГ, в отличие от высокочастотные гамма осцилляции (60-90 ЭЭГ, регистрирует Гц) в активности локальных нейронных популяций мозга человека, которые спонтанно возникают перед приступом в результате резкого подъема торможения перед переходом к несбалансированному распространяющемуся возбуждению, характерному для начала приступа [11].

Таким образом, имеющиеся исследования на животных моделях указывают принципиальную присутствия на возможность маркеров активности эпилептогенной зоны в межприступной и предприступной МЭГ у пациентов с ФРЭ с множественными зонами ирритации в интериктальной активности и видимым генерализованным началом приступа. Постановка этой актуальной задачи стала возможной как благодаря изменениям научных представлений о природе эпилептогенза, так и с развитием самой технологии МЭГ. Хотя необходимость таких исследований признается многими авторами (см., например, [12]), в мировой литературе они отсутствуют. Не в последнюю очередь, создавшееся положение связано с крайней редкостью МЭГ исследований пациентов с ФРЭ в предприступном и приступном периодах [13]. Между тем, данная группа пациентов предоставляет уникальную возможность проверки соответствия механизмов активности эпилептогенной зоны у животных и Действительно, пациентов ФPЭ. человека. только y с прошедших

нейрохирургическое лечение, есть возможность верифицировать надежность гипотетических неинвазивных нейромаркёров активности эпилептогенной зоны по исходам хирургического лечения, указывающим на истинную зону инициации приступов.

Актуальность исследования определена, с одной стороны, ключевой ролью, отводимой современными нейрофизиологическими теориями эпилептогенеза, механизмам регуляции баланса возбуждения и торможения в эпилептогенной сети, с другой стороны – недостаточной изученностью работы этих механизмов и их неинвазивных маркеров в межприступном и приступном периодах у пациентов с эпилепсией. Прояснение закономерностей работы функциональной сети, генерирующей эпилептическую активность, важно для понимания общих для человека и животных основ синхронизации и распространения активности нейронных популяций В патологии. Кроме норме и того, выявление нейромаркёров, характеризующих активность зоны инициации приступов, открывает новые перспективы в усовершенствовании имеющихся методов предхирургической диагностики эпилепсии и создании новых нейротехнологий, направленных на предотвращение приступов.

Цель работы: Цель исследования заключалась в изучении функциональной активности эпилептогенной сети и выявлении селективных нейромаркёров эпилептогенных зон мозга / зон инициации приступов в межприступном и предприступном периодах у пациентов с ФРЭ.

Задачи исследования. Основываясь на ретроспективном анализе МЭГ- и ЭЭГданных в контексте исходов хирургии и результатов инвазивного мониторинга у пациентов с неокортикальной ФРЭ,

> 1) Оценить сравнительную региональную чувствительность обоих нейрофизиологических методов источникам эпилептических К спайков и гамма-осцилляций (60–90 Гц) в спонтанной активности И проанализировать распространенность эпилептической мозга активности по звеньям эпилептогенной сети / зонам ирритации в межприступном и предприступном периодах.

- Исследовать функциональные особенности активности эпилептогенной зоны в межприступном периоде в сравнении с другими зонами ирритации.
- 3) Проанализировать высокочастотные МЭГ-паттерны в предприступном состоянии, изучить частоту их возникновения, частотно-временные свойства и мозговую локализацию, а также оценить их надежность как гипотетических предикторов активности эпилептогенной зоны в момент перехода от межприступного состояния к приступному.
- 4) Выявить селективные нейромаркёры спонтанной активности эпилептогенных зон мозга / зон инициации приступов в межприступном и предприступном периодах у пациентов с ФРЭ.

Научная новизна исследования: Научная новизна работы состоит в выяснении характеристик региональной электромагнитной активности, отличающих зону инициации приступов от зон ирритации, т. е. вторичных звеньев эпилептогенной сети, которые зависят от «ядерной» зоны и не генерируют эпилептическую активность после ее резекции или хирургического отсоединения. Особенности функционирования зоны инициации приступов / эпилептогенной зоны у людей с эпилепсией – новая и быстроразвивающаяся область нейрофизиологии человека, пока не принесшая однозначных результатов.

Новыми являются данные о том, что особой чертой эпилептических разрядов, генерируемых зоной инициации приступов в межприступный период, является однонаправленное распространение эпилептических спайков из данной зоны неокортекса к другим зонам ирритации. Их опережающее возникновение в одной и той же зоне коры в диапазоне временных задержек от 10 до 50 мс, в отличие от обилия интериктальных спайков, является надежным (специфичность 80%) предиктором зоны инициации приступов. Наши данные не противоречат представлениями о том, что генерация эпилептического спайка отражает тормозные механизмы, направленные на восстановление баланса В/Т в эпилептической сети, и впервые демонстрируют, что их работа может запускаться

распространяющимся возбуждением, исходящим из зоны инициации приступов.

Впервые было показано, что спонтанные гамма-осцилляции частотой 60–90 Гц, характеризующие переходный период от межприступной к приступной активности, могут детектироваться в суммарной электромагнитной активности мозга человека при неинвазивной регистрации. Выявлено, что резкое увеличение их мощности в МЭГ в предприступном периоде происходит как в зоне инициации приступа, так и, после короткой временной задержки, в другой / других зонах ирритации, расположенных в том же или в противоположном полушарии мозга. Учитывая, полученные на животных моделях эпилепсии результаты о том, что в основе спонтанных предприступных гамма-осцилляций лежит сверхвозбуждение тормозных интернейронов с последующей их депрессией, полученные нами данные впервые проливают свет на особую роль предприступного периода (до каких-либо клинических симптомов) появления В динамике развития эпилептического приступа у пациентов с эпилепсией.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты исследования вносят существенный вклад в понимание нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе функционирования эпилептогенной сети и, в частности, особой роли эпилептогенных зон у людей с т. н. мультифокальной эпилепсией, что имеет фундаментальное значение для понимания природы гомеостатического баланса возбуждения и торможения в здоровом и поврежденном мозге человека.

Самостоятельную ценность представляют полученные доказательства ЭЭГ возможностей МЭГ детектировать недоступные ДЛЯ локальные межприступные и предприступные эпилептические паттерны – высокочастотные (>25 Гц) спайки и гамма-осцилляции (60–90 Гц), а также зависимости вероятности МЭГ-/ЭЭГ-детекции эпилептических спайков от расположения нейронных источников в различных регионах коры. Эти результаты меняют существующие представления о сравнительной региональной чувствительности нейрофизиологических двух методов регистрации нейронной основных активности мозга человека, влияя на сферу их применения и интерпретацию результатов фундаментальных клинических нейрофизиологических И В

исследованиях.

Полученные нами свидетельства того, что передача эпилептиформного разряда из зоны инициации приступов к другим зонам ирритации формирует различимый пространственно-временной паттерн в межприступной МЭГ, требуют, чтобы основной фокус нейрофизиологического анализа интериктальной активности в МЭГ был дополнен, а может быть, и смещен от ныне принятых критериев локализации зон ирритации и обилия генерируемых ими спайков к анализу возможного распространения спайков. Однако, учитывая редкость детекции данного паттерна при т. н. «мультифокальной» или «генерализованной» эпилепсии, диагностика исключительно неокортикальной межприступных паттернов МЭГ/ЭЭГ И электрокортикографии (ЭКоГ) В может иметь ограниченную клиническую значимость.

В свете современных теорий о том, что спонтанное возникновение гаммаосцилляций частотой 60-90 Гц за несколько секунд до начала приступа может отражать резкое усиление торможения, предшествующее и способствующее возникновению приступа, особый интерес представляет раздел работы посвященный МЭГ-паттернам предприступного периода. Полученные в этом разделе данные о самостоятельном диагностическом значении переходного периода от межприступной активности к началу приступа для определения эпилептогенной соответствуют нейрофизиологическим зоны полностью представлениям об особых механизмах этого периода и позволяют транслировать эти фундаментальные знания в клинические исследования.

Методология и методы исследования. Выборка. Исследование нейромагнитной активности мозга проводили у 117 пациентов в возрасте от 6 месяцев до 43 лет с ФРЭ различной этиологии. Верификацию чувствительности и диагнозом специфичности гипотетических МЭГ-нейромаркёров активности зон ирритации и эпилептогенной зоны В межприступном И предприступном периодах ретроспективном осуществляли при анализе результатов инвазивной электрокортикографии и исходов хирургического лечения у 35 пациентов с ФРЭ.

Условия регистрации МЭГ. Регистрацию межприступной и предприступной активности мозга проводили во время сна и бодрствования после суточной 306-канальной магнитоэнцефалографии, депривации сна c помощью С видеозаписью пациента, синхронной поведения а также моторных (акселерометры, окулограмма, миограмма жевательных и шейных мышц) и вегетативных (электрокардиограмма) показателей его состояния. Выделение эпилептиформных разрядов в межприступном периоде осуществляли экспертно в соответствии с критериями, принятыми для ЭКоГ. Реконструкцию источников активности осуществляли с помощью мультидипольного моделирования, реализованного в программном пакете Elekta Neuromag. Полученные источники совмещали с индивидуальным структурным МРТ-изображением мозга пациента.

Анализ данных

Сравнение МЭГ- и ЭЭГ-данных о числе и локализации зон ирритации. Кластеры реконструированных источников в межприступном периоде определяли как зоны ирритации. Для соотнесения числа и локализации выявленных зон ирритаций по МЭГ И результатам многосуточного ЭЭГ-мониторинга использовали подход Юрчака с соавторами [14], основанный на соответствии расположения ЭЭГ-электродов и цитоархитектонических полей по Бродману. Оценку региональной чувствительности МЭГ в сравнении с ЭЭГ осуществляли в два этапа. На первом этапе сравнивали число и локализацию ирритативных зон, которые были обнаружены обоими методами вместе и каждым из них по отдельности. На втором этапе данные МЭГ и ЭЭГ о числе и локализации зон ирритации, полученных до инвазивной диагностики и хирургии, сравнивали с «золотым стандартом», привлекая лишь пациентов, прошедших электрокортикографию и/или хирургическое лечение и имеющих благоприятных исход лечения. Фактически, каждый метод проходил ретроспективную проверку истинности его результатов.

Оценка чувствительности и специфичности МЭГ-маркеров активности эпилептогенной зоны. Надежность гипотетических МЭГ-маркеров эпилептогенной зоны в межприступном и предприступном периодах также

ретроспективно, привлекая данные пациентов известной, оценивали С подтвержденной результатами успешного хирургического лечения И локализацией эпилептогенной зоны. Межприступный период отстоял от момента возникновения приступа по крайней мере на 20 минут. Предприступный период определяли как 5-секундный временной интервал, непосредственно предшествующий появлению вегетативных, моторных ИЛИ клинических симптомов приступа. Для анализа гамма- и бета-осцилляций в этом периоде применяли методы вейвлет-анализа.

Для статистического анализ данных применяли методы непараметрической статистики (χ^2).

Подробное изложение методов содержится в соответствующих разделах работы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1) Ретроспективный статистический анализ МЭГ- и ЭЭГ-данных в контексте исходов хирургии и результатов инвазивного мониторинга пациентов с неокортикальной ФРЭ показывает, что преимущество МЭГ над ЭЭГ в чувствительности к источникам эпилептических спайков и гамма-осцилляций – локальной синхронной нейронной активности высокой частоты (60–90 Гц) – зависит от их расположения и наиболее выражено для лобных долей, а также для источников, локализующихся в глубине борозд и/или на медиобазальной поверхности долей коры больших полушарий мозга.

2) Межприступная активность мозга пациентов с ФРЭ характеризуется наличием широко распространенной пространственной сети, которая генерирует спайки в разных областях неокортекса далеко за пределами эпилептогенной зоны / зон инициации приступов. Нейромаркёром активности истинной зоны инициации приступов выступает устойчивый паттерн распространения интериктальных МЭГ-спайков из определенной зоны неокортекса, тогда как высокая частота генерации локальных спайков не специфична для зоны

инициации и может быть связана с работой тормозных ГАМК-эргических механизмов, подавляющих приступ в интериктальном периоде.

3) Характерной чертой активности зоны инициации приступов при переходе от межприступному состояния к приступному являются гамма-осцилляции в МЭГ, которые отражают гиперактивацию сети быстроразряжающихся корзинчатых тормозных нейронов. Хотя предприступные МЭГ гамма-осцилляции возникают не только в зоне инициации, но и в зонах т. н. «каймы», первоочередность их возникновения в «ядерной» зоне инициации приступов может служить нейромаркёром активности этой зоны у пациентов с эпилепсией.

Степень достоверности данных. Достоверность результатов исследования основана на использовании данных, подтвержденных благоприятными исходами хирургического лечения, адекватных методов статистической обработки и достаточном объеме выборки.

Апробация полученных результатов. Материалы исследования докладывались на международных конференциях и школах: 6th Migrating Course on Epilepsy, Porto, 2012; 10th European Congress on Epileptology, London, 2012; 18th International Conference on Biomagnetism (BIOMAG 2012), Paris, 2012; Инновационные методы диагностики и лечения эпилепсии, Алма-Ата, 2013; Applied neuroscience and social well-being, Moscow, 2013; Методологическая Методы обработки магнитоэнцефалографических школа: И электроэнцефалографических данных, Москва, 2013; Нейрофизиологические исследования в клинике, Москва, 2013; San Servolo Epilpesy Course: Brain Exploration and Epilepsy Surgery, Venice, 2013; Conference of International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM), Helsinki, 2015; Нейрофизиологические и ультразвуковые исследования в неврологии И нейрохирургии, Москва, 2018; Хирургическое лечение эпилепсии в РДКБ, Mocквa, 2018; Advanced San Servolo Epilpesy Course Brain Exploration and epilepsy surgery 4 – Epilepsy surgery at pediatric age, Venice, 2019; The Meeting of the International Society for the Advancement of Clinical MEG (ISACM), Toronto, 2019.

Материалы диссертационного исследования используются в

образовательном цикле усовершенствования для врачей функциональной диагностики «Современные аспекты диагностики и лечения эпилепсии. Основы ЭЭГ-видеомониторинга».

апробирована 22 Диссертационная работа апреля 2019 года на совместном заседании Лаборатории высшей нервной деятельности человека ИВНД и НФ РАН и Научно-образовательного Центра нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центра) МГППУ, а также неоднократно обсуждались на заседаниях центра нейрокогнитивных исследований МГППУ. Кроме того, работа была заслушана 11 октября 2019 года на заседании кафедры Высшей нервной деятельности биологического факультета ΜΓУ M.B. имени Ломоносова.

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ: 3 статьи в периодических изданиях, индексируемых аналитическими базами Scopus, Web of Science и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.03.06 по специальности 03.03.01 – физиология, одна статья в рецензируемом научном издании, и 9 тезисов в сборниках докладов международных и всероссийских научных конференций.

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в проведении исследования на всех этапах работы: индивидуальное планирование исследования для пациентов с ФРЭ, сбор анамнестических данных, регистрация и обработка МЭГ, сбор катамнестических результатам хирургического данных ПО лечения, ретроспективный анализ для выявления нейромаркёров эпилептогенной зоны в межприступном и предприступном периодах, частотно-временной анализ нейромагнитной публикаций предприступной активности, подготовка по выполненной работе.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 11 таблиц и 41 рисунок. Основной текст диссертации изложен на 168 страницах. Список литературы содержит 289 наименований.

ГЛАВА 1: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпилепсия является одним из старейших распознаваемых неврологических заболеваний. На протяжении столетий эпилепсия была окружена страхом, непониманием, дискриминацией и социальной стигматизацией. Во многих странах стигматизация в некоторых ее формах продолжается и поныне и может повлиять на качество жизни людей, страдающих этим расстройством, а также их семей.

По данным ВОЗ, распространенность эпилепсии – около 0,5–1% общей популяции, т. е. около 50 миллионов людей во всем мире страдает от эпилепсии. Заболевание в большинстве случаев является инвалидизирующим и значительно влияет не только на качество жизни больного, но и на качество жизни его ближайшего окружения.

Эпилепсия представляет собой широкую группу заболеваний, которая включает большое количество различных типов приступов по классификации Международной противоэпилептической лиги [15].

В связи с развитием представлений о механизмах эпилептогенеза в время классификация эпилептических приступов настоящее претерпела изменения [6]. В обновленной версии классификации приступов основное внимание сфокусировано именно на разделении приступов по свойствам их начала (фокальное начало / генерализованное начало / неизвестное начало) в большей степени, чем на локальности клинических проявлений приступа. При ЭТОМ особо подчеркивается (см. [6]), что И ЭТО разделение является феноменологическим, а не содержательным, поскольку видимое генерализованное начало приступа не исключает того, что он изначально возник в локальной нейронной сети коры. Однако из-за быстрого распространения по межкорковым связям эпилептическая активность была зарегистрирована в нескольких областях обоих полушарий. Таким образом, как подчеркивают авторы новой классификации, для генерализованных приступов в форме, например, тонико-

клонических спазмов вопрос их отнесения к тому или иному типу сводится к проблеме надежности нейрофизиологической диагностики начала приступа.

Возможное фокального начала T. Н. «первично-генерализованных» приступов согласуется с современным взглядом на механизмы генерации приступов. Полагают, что большинство приступов возникают из-за несбалансированного возбуждения в локальных нейронных ансамблях коры, а затем распространяются из этой начальной зоны в удаленные участки мозга, используя для этого существующие пути и сети [2].

Несмотря на крайне разнообразную этиологию эпилептических приступов, считается, что при всем разнообразии вызывающих их причин патогенез эпилепсии сводится к ряду основных клеточных и сетевых механизмов.

1.1 Механизмы эпилептогенеза

Эпилептическая активность одиночного нейрона была впервые зарегистрирована в 50—60-х годах несколькими группами исследователей [16-18]. Тогда впервые была показана способность отдельных клеток к генерации 3-5 потенциалов действия с частотой 250-350 Гц, тогда как типичная максимальная частота разряда нейрона не превышает 250 Гц. Позже была зафиксирована активность отдельных нейронов на частоте до 800 Гц [19]. Возможность такой активности обусловлена т. н. пароксизмальным деполяризующим сдвигом (ПДС) – длительной и мощной деполяризацией мембраны нейрона, которая приближает его к порогу возникновения потенциалов действия, укорачивая период рефрактерности в фазе реполяризации [20]. Для получение ПДС в культуре тканей гиппокампа или неокортекса изменяют концентрацию катионов во внеклеточной среде. Например, как повышение экстраклеточной концентрации ионов К⁺, так и разница в числе К⁺-мембранных каналов между дендритами и сомой нейрона вносят вклад в развитие эпилептиформной активности нейронов [21-22]. В лабораторных условиях большинство манипуляций со срезами гиппокампа, влияющих на баланс возбуждения и торможения в отдельном нейроне и приводящих к генерации коротких вспышек активности отдельных

нейронов, сопровождались и появлением в нейронной популяции распространенной активности, схожей с приступной. Среди таких манипуляций: увеличение внеклеточной концентрации ионов K⁺ [23-25], применение блокатора калиевых каналов 4-аминопиридина [21], снижение концентрации ионов Mg^{2+} во внеклеточной среде [26-27], активация глутаматэргических рецепторов путем токсичного воздействия домоевой кислотой или избыточным количеством теофиллина, блокирующего тормозные аденозиновые рецепторы A₁ [28-29].

В естественных физиологических условиях к тем же последствиям, т. е. к тоническому повышению возбудимости нейронов, может приводить нарушение зависимых от активации механизмов гомеостатической регуляции ионных концентраций K^+ , Ca^{2+} и Cl^- во внутри- и внеклеточном пространстве [30-32]. Соответствующие белки, вовлеченные в поддержание гомеостаза концентраций этих ионов, включают белки трансмембранных ионных каналов, а также трансмембранные ионные транспортеры. Мутации во многих генах, кодирующих такие белки, ассоциированы с эпилепсией [33-34].

Помимо срыва механизмов регуляции ионных концентраций существенный вклад в эпилептогенез вносят нарушения межнейронного взаимодействия. Их появлении эпилептической активности была доказана роль В путем экспериментальных манипуляций, изменяющих механизмы межклеточного взаимодействия: например, блокирование ГАМКа-опосредованного ингибирования [35-36] или чрезмерное возбуждение нервной сети путем повторяющейся локальной электростимуляции синаптических входов [21].

Полагают, что в физиологических условиях в развитие приступной активности основной вклад вносят именно нарушения механизмов межклеточного взаимодействия. При этом в генерацию эпилептических разрядов одновременно вовлечены большие популяции нервных клеток [37]. Факторами, способствующими возникновению эпилептической активности в локальной нервной сети, являются фундаментальные особенности ее организации. К таким фундаментальным чертам (microcircuit's motifs) относят 1) прямое торможение

(feed-forward inhibition), при котором возбуждение, поступающее из внешнего нейроны локальной источника, рекрутирует тормозные нейронной сети, модулирующие силу и форму ее выходного сигнала; 2) возвратное торможение, при котором возбуждающие нейроны локальной нейронной сети активируют тормозные нейроны, которые ограничивают формируют И локальное рекуррентное возбуждение; 3) контра-торможение, при котором локальные синаптические связи между тормозными нейронами ограничивают суммарную силу торможения; 4) локальное возвратное возбуждение – наиболее общий мотив в локальных сетях неокортекса, в которых 80% нейронов и синапсов являются возбуждающими [2].

Прямое и возвратное возбуждение и торможение лежат в основе механизмов обработки и регистрации информации в нейронных ансамблях. С другой стороны, возвратное возбуждение может привести к усиленной генерации спайков даже при небольшом дисбалансе тормозных и возбуждающих синаптических связей в структуре нейронных ансамблей [21; 37]. В частности, усиленное возвратное возбуждение в сети взаимосвязанных пирамидных клеток неокортекса возникает после их структурных повреждений и рассматривается в качестве одного важнейших механизмов патогенеза фокальной ИЗ неокортикальной и мезиальной темпоральной эпилепсии [38].

В свою очередь, функциональный дефицит тормозных ГАМК-эргических нейронов приводит к снижению выраженности тормозного компонента в сбалансированном взаимодействии тормозных и возбуждающих межнейронных контактов, формирующих совокупную активность нервной сети. Слабость механизмов прямого и возвратного торможения ведёт к постоянной расторможенности локальной сети и, как результат, к эпилептогенезу.

Рассмотрим это звено в патогенезе эпилепсии на примере механизмов прямого торможения. В реализацию механизма прямого торможения основной вклад вносят быстро разряжающиеся корзинчатые нейроны, расположенные в 4-м слое коры. Прямое возбуждающее воздействие на них приводит к

высвобождению ГАМК и торможению возбуждающих клеток этого слоя. Корзинчатые нейроны осуществляют синхронизацию микросети, формируя короткое временное окно для спайковой активности возбуждающих нейронов и тем самым не допуская перевозбуждения в неокортексе. Эффективность тормозного действия данных интернейронов обусловлена тем, что терминали их аксонов располагаются в области сомы и, в частности, в триггерной зоне аксонного холмика пирамидных нейронов.

Мощное прямое торможение в таламо-кортикальных сетях достигается благодаря нескольким факторам: конвергенция аксонов большого количества таламических нейронов на одной корзинчатой клетке, способствующая генерации ее разрядов [39-42], разветвленный выход корзинчатых клеток, а также сила синаптических связей каждой корзинчатой клетки [43-44]. В силу важности нормального функционирования прямого торможения, нарушение любого его звена может привести к перевозбуждению сети и возникновению эпилепсии.

Сниженная эффективность своевременного прямого торможения составляет суть гипотезы возникновения эпилепсии за счет «дремлющих корзинчатых клеток» – "dormant basket cells", которые уменьшают влияние на совокупную активность локальной сети из-за сокращения количества своих афферентных и эфферентных синаптических связей и/или сниженной возбудимости. Так, у генетически модифицированных мышей избирательное нарушение Ca²⁺-каналов на корзинчатых клетках (их сниженная возбудимость) сопровождалось появлением генерализованной эпилептической пик-волновой активности и возникновением генерализованных приступов.

Важно отметить, что усиление прямого торможения, напротив, предотвращает развитие приступа. Как было показано на мышиных моделях синдрома Драве [45-47] и болезни Альцгеймера [48], если сниженная функциональность Na⁺-каналов на корзинчатых клетках ведет к возникновению

приступов и увеличению эпилептиформной активности, то сверхпродукция Na⁺- каналов – к подавлению эпилептогенеза [48].

Таким образом, нарушение баланса между возбуждением и торможением является подтвержденным механизмом эпилептогенеза, способным перевести высокий, но физиологически нормальный уровень мозговой активности в судорожный приступ. Однако даже у пациентов с хронической эпилепсией эпилептические приступы возникают спонтанно и непредсказуемо, а пребывание мозговой активности в судорожном состоянии занимает всего 1% времени [49]. Конституционального нарушения баланса между возбуждением и торможением явно недостаточно для того, чтобы объяснить внезапность приступов у пациентов с эпилепсией. Одно из объяснений развития приступа сводится к эпизодическому, зависимому от состояния активности нейронной сети дальнейшему сдвигу баланса возбуждения и торможения. Эти провоцирующие приступ состояния исследователи пытаются связать с определенными состояниями нервной системы. Например, при аутосомной доминантной ночной лобной эпилепсии, этиология которой связана с мутациями генов никотиновых холинэргических рецепторов, судороги возникают исключительно в период медленноволнового сна [50]. Другим примером периодически возникающих, хотя и менее частых состояний, провоцирующих приступы, является катамениальная эпилепсия, при которой приступы привязаны к определенной фазе менструального цикла, связанной с резким снижением секреции гормона прогестерона, потенциирующего тормозные рецепторы. Глобальные изменения в состоянии мозга резко увеличивают вероятность возникновения судорожных приступов, но не раскрывают непосредственных механизмов запуска приступа. В эти периоды повышенного риска какие-то дополнительные факторы, резко сдвигая и без того нарушенный баланс возбуждения и торможения в локальных сетях, вызывают приступ. В качестве таких факторов авторы рассматривают механизмы кратковременной синаптической пластичности, зависимой от активности локальной сети в конкретные периоды времени. К ряду таких механизмов относят зависимое от

активности снижение эффективности торможения, или усиление возбуждения [3-5]. В норме эти процессы, ведущие к растормаживанию локальной сети, функционируют только в крайних, исключительных состояниях ее активности. К ним относят депрессию тормозных ГАМК-эргических синапсов на пирамидных нейронах, депрессию глутаматэргических синапсов на тормозных нейронах, а также усиление глутаматэргических синапсов между пирамидными нейронами и ГАМКэргических тормозных синапсов на тормозных интернейронах. Предполагают, что их внезапное и нечастое возникновение в нейронной сети с постоянно сдвинутым балансом возбуждения и торможения при эпилепсии приводит к спонтанным приступам. Мутации генов, кодирующих множество преи постсинаптических белков, которые приводят к аномальной кратковременной синаптической пластичности, могут сдвигать баланс возбуждения / торможения в сети с высоким, но, тем не менее, в пределах нормы, уровнем ее возбуждения в судорожное состояние [49]. Интересно, что экспериментальные работы на животных показывают, активность моделях ЧТО сети, непосредственно предшествующая приступу (преиктальная активность) демонстрирует резкое усиление тормозного межнейронного взаимодействия, возможно, отражающего работу нормальных гомеостатических синаптических механизмов, направленных на возврат нарастающего возбуждения к физиологической норме [51].

Еше сетевого взаимодействия ОДИН механизм В здоровом мозге, облегчающий вовлечение нейронных ансамблей В режим генерации эпилептической межнейрональные активности несинаптические (эфаптические) взаимодействия [21, 37, 52]. Близость нейронов друг к другу приводит к активации рядом лежащих нейронов токами в межклеточном пространстве. Возбуждение нейрона И. соответственно, уменьшение положительного заряда в межклеточном пространстве из-за потока катионов внутрь клетки, может привести к снижению разности потенциалов на мембранах рядом лежащих клеток, их деполяризации. В результате общей волны деполяризации время генерации потенциалов действия соседних нейронов

изменяется и потенциалы действия соседних нейронов синхронизируются во времени, что приводит к их вовлечению в эпилептогенный процесс [21, 53]. Этот эффект в здоровом мозге достаточно слаб [54], но при определенных условиях, таких как сниженная концентрация ионов Ca²⁺, выраженности эфаптического эффекта достаточно для генерации трансмембранного потенциала, близкого к пороговому, и начала спайковой активности.

1.2 Этиология фармакорезистентной эпилепсии

В 30–40% случаев эпилепсия не поддается медикаментозному лечению. В 64% случаев фармакорезистентная эпилепсия является фокальной, и ее причина – патологическая активность локального участка коры головного мозга [1, 55].

Этиология фармакорезистентной эпилепсии включает мальформации, возникающие в результате нарушений пролиферации и миграции нейронов в эмбриональном периоде, например, фокальная корковая дисплазия (ФКД), постнатальные некротические изменения и глиоз гиппокампа (склероз гиппокампа), туберозный склероз и другие факторы, вызывающие патологические процессы в головном мозге: пре- и перинатальные гипоксия-ишемия, опухоли мозга, хромосомные нарушения, вирусные и бактериальные инфекции.

Наиболее частой причиной фармакорезистентной эпилепсии у детей – 25% пациентов по хирургическим данным и до 50% по данным детских центров, специализирующихся на хирургии эпилепсии [56], – является ФКД. ФКД – локальный порок развития коры, являющийся результатом нарушений нейронной и глиальной пролиферации, а также процессов нейронной миграции и корковой организации. Существует несколько классификаций фокальной корковой дисплазии, начиная от классификации Тейлора, впервые выделившего ФКД среди других аномалий коркового развития, включая классификацию Пальмини, модернизированную в 2011 году Блюмке [57] (Таблица 1).

Кла	ссификация ФКЛ по Пальмини
ФКД	цітипа
IA	включает только корковую дезорганизацию.
IB	включает корковую дезорганизацию с незрелыми или гипертрофичными
	нейронами (но без дисморфичных нейронов).
ФКД	Ц II типа
IIA	включает дисморфично-цитомегалические нейроны.
IIB	кроме дисморфично-цитомегалических нейронов, также включает баллунные клетки.
Кла	ссификация ФКД по Блюмке
ФКД	Ц I типа (корковая дезорганизация)
IA	аномальная радиальная корковая слоистость.
IB	аномальная тангенциальная слоистость 6 слоя коры.
IC	включает аномалию слоистости в обоих направлениях.
ФКД	Ц II типа (наличие измененных клеток)
IIA	включает дисморфично-цитомегалические нейроны.
IIB	кроме дисморфично-цитомегалических нейронов, также включает баллунные клетки
ФК)	I III типа сочетает корковую дезорганизацию с другими типами
патс	ологий
IIIa	атрофия гиппокампа.
IIIb	глиальные или нейронально-глиальные опухоли.
IIIc	сосудистые нарушения.
IIId	другие патологии, полученные в раннем детстве вследствие травмы, ишемии и энцефалита.

Таблица 1. Классификация ФКД по Пальмини и Блюмке.

Выделяют два основных типа ФКД, третий тип сочетает в себе корковую дезорганизацию (ФКД I типа), ассоциированную с другими формами патологии. Первый тип связан с нарушением слоистой организации неокортекса, тогда как дисплазия II типа (тейлоровская ФКД) характеризуется гипо-, де- или дисмиелинизацией в подкорковом белом веществе и наличием диспластических нейронов и баллонных клеток [58]. Дисплазия I типа зачастую слабо визуализируется и является МР-негативной, тогда как дисплазия II типа распознается на МРТ мозга как изменение границы белого и серого веществ.

ФКД первого типа с более мягко выраженными клиническими симптомами и поздним дебютом приступов чаще наблюдается у взрослых, и часто изменения представлены в височной доле коры [59].

ФКД второго типа чаще встречается у детей и приводит к более тяжелым приступам, а также к нарушению когнитивного развития. Структурные нарушения данного типа чаще проявляются вне височной доли, в особенности в лобной доле коры мозга.

Эпилептогенность диспластичной коры впервые была засвидетельствована с помощью метода ЭЭГ и подтверждена в результате хирургического лечения почти 20 лет назад [60]. В работах на переживающих срезах коры обнаружено, что диспластичные нейроны находятся в состоянии гипервозбуждения [61]. В диспластичных нейронах обнаружено увеличение возбуждающих NMDAрецепторов к Ca²⁺ в различных областях клеточной мембраны (сома, длинные апикальные дендриты и базальные дендриты) [62-64]. Помимо внутриклеточных изменений диспластичной ткани, на процесс ее эпилептизации оказывает влияние и нарушение механизмов прямого и возвратного торможения, обусловленное уменьшением количества корзинчатых тормозных устойчивым нейронов, сокращение их терминалей, а также общим снижением глутаматдекарбоксилазы (glutamate decarboxylase, GAD, or glutamic acid decarboxylase), участвующей в синтезе ГАМК [65-66].

Считают, что успешность хирургического лечения эпилепсии, ассоциированной с ФКД, требует полного удаления всей диспластичной ткани [56, 67. 68]. Отчасти это мнение основано на том, что в случае невозможности полного удаления видимой на МРТ ФКД – вследствие близости ее расположения к функционально невосполнимым зонам или же из-за неявных ее границ – частичная резекция приводит к успешному исходу лишь у 20% пациентов [69]. Вместе с тем отдаленный катамнез показывает, что хирургическое лечение ФКД приводит к полному освобождению от приступов в среднем в 47–79% случаев [68].

Некоторые исследования показывают, что ФКД далеко не всегда удается обнаружить на МРТ [70-72]. Так, примерно у трети пациентов, прошедших хирургическое лечение, при отсутствии сколь-нибудь убедительных изменений на МРТ, ФКД II была диагностирована по результатам биопсии [70, 73]. Нужно заметить, что расхождение в данных разных исследователей может быть связано с типом ФКД – особенно часто МРТ-негативными оказываются пациенты с ФКД I типа.

У взрослых пациентов фармакорезистентной ЭТИОЛОГИЯ эпилепсией наиболее часто связана со склерозом гиппокампа. Склерозом гиппокампа называют избирательную потерю пирамидных нейронов в различных отделах гиппокампа, сопровождаемую глиозом, [58, 74]. Склероз гиппокампа может сопровождаться склерозом миндалевидного тела и энторинальной коры, в таком случае говорят о мезиальном темпоральном склерозе. В большинстве случаев склероз гиппокампа сочетается с другими структурными заболевания, такими как ФКД [58]. В мультицентровом европейском исследовании из 5392 пациентов с эпилепсией различной этиологии, которые подверглись хирургическому лечению, склероз гиппокампа был идентифицирован у 33,6% [75]. В то же время свойственный склерозу гиппокампа паттерн потери клеток также встречается у пожилых людей, не болеющих эпилепсией, и связан с гипоксическими и ишемическими повреждениями, а также с нейродегенерацией [76-78].

Встречаемость данной структурной патологии у больных с мезиальной

темпоральной эпилепсией составляет по разным оценкам от 48 до 73% случаев [58]. Хирургическое лечение у таких больных в 60–80% случаев приводит к освобождению пациентов от приступов в течение первых двух лет после операции [79-84]. Однако в дальнейшем приступы могут возобновиться, тем самым ухудшая отдаленный исход операции [85-87]. Предполагают, что височно-долевая эпилепсия, как правило, не является следствием единственной патологии – склероза гиппокампа, – но может зависеть от характера ассоциированных структурных аномалий, как в ипсилатеральной височной доле [88-90], так и экстратемпоральных [91-92].

1.3 Хирургическое лечение фармакорезистентной эпилепсии

Хирургическое вмешательство, резекция участка коры головного мозга ответственного за генерацию эпилептического приступа, является наиболее эффективным методом лечения фармакорезистентной эпилепсии. У 58–77% пациентов, прошедших хирургическое лечение, приступы больше не наблюдались [1, 93, 94]. Вероятность благоприятного исхода операции зависит от множества факторов, в том числе от локализации эпилептогенной зоны: прогноз исходов операции лучше при темпоральной ее локализации (53–84%, [95]), чем при экстратемпоральной (36–76%, [95]). Важное значение при отборе кандидатов на хирургическое лечения фармакорезистентной эпилепсии придают надежности дохирургической диагностики локализации эпилептогенного очага. При этом учитывают следующие факторы:

- Фокальность эпилепсии. Генерализованные формы и наличие множественных очагов являются критерием исключения хирургического вмешательства как возможного варианта лечения.
- 2) Значительное влияние приступов на качество жизни пациента.
- Возможность надежно локализовать эпилептогенную зону в мозге и иссечь ее с минимальным возможным ущербом для пациента.

Таким образом, основной задачей предхирургической диагностики становится определение числа зон инициации приступов и их локализация.

По определению Arzimanoglou and Kahane [1] зоной инициации приступов (ЗИП) является участок коры головного мозга, генерирующий клинические приступы.

Кроме зоны инициации выделяют также:

Ирритативные зоны (ЗИ) – зоны, генерирующие интериктальные, межприступные спайки. Наличие эпилептиформной активности в зоне ирритации может означать, что эта зона инициирует приступы (ЗИП), но может быть и результатом распространения возбуждения из истинной зоны инициации приступов.

Симптоматогенные зоны – области коры, возбуждение которых приводит к первым проявлениям клинического приступа и ауре.

Эпилептогенные зоны – зоны, удаление которых приводит к полному освобождению от приступов. Определить, была ли предполагаемая зона мозга эпилептогенной, можно лишь при ретроспективном анализе исхода нейрохирургической операции.

Результаты хирургического лечения оценивают по двум шкалам: Энгела [79] и более новой шкале ILAE [96]. В представленной работе исходы хирургического лечения оценивались только по шкале Энгела (Таблица 2). В зарубежной литературе благоприятными исходами считают, как исходы класса I, так и совокупно исходы классов I и II–III, несмотря на то, что лишь исход I предполагает полное излечение от приступов на момент обследования.

Окончательная оценка эффективности хирургического лечения считается достоверной через 2 года и более после операции [79, 97].

I –	Отсутствие приступов, отрицательно влияющих на качество жизни
Ia	Полное освобождение от приступов
Ib	Наличие аур при полном отсутствии приступов
Ic	Наличие приступов нарушающих качество жизни после операции, но
x 1	отсутствие таковых в течение последних 2 лет
Id	Наличие генерализованых приступов только на фоне отмены антиконвульсантов
II –	- Релкие приступы, снижающие качество жизни
Ha	Полное отсутствие приступов снижающих качество жизни после
114	операции, но наличие редких приступов на момент оценки
IIb	Редкие приступы, снижающие качество жизни
IIc	Частые приступы после операции, но редкие на момент обследования
IId	Приступы, проявляющиеся только во время сна
III	– Существенное улучшение ситуации с приступами
IIIa	Существенное снижение частоты приступов
IIIb	Отсутствие приступов влияющих на качество жизни в течение не
	менее
	2 лет после операции, но их рецидив на момент обследования.
IV ·	– Незначительное улучшение ситуации с приступами
IVa	Снижение частоты без улучшения качества жизни.
IVb	Отсутствие динамики.
IVc	Учащение приступов.
<u> </u>	

Таблица 2. Исходы хирургического лечения по шкале Энгела.

1.4 Методы диагностики эпилептогенных зон

На предхирургическом этапе диагностики для локализации эпилептогенных 30H применяются такие неинвазивные (не требующие хирургического вмешательства) методы, как: анализ семиотики приступов, магнитно-резонансная (MPT), видео-ЭЭГ томография мониторинг, однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитоэнцефалография (МЭГ).

Основная цель неинвазивных методов – определение вероятной локализации эпилептогенной зоны для решения следующих задач:

- Определение целесообразности дальнейшего хирургического вмешательства.
- 2) Определения тактики постановки инвазивных электродов.
- Предварительная разработка стратегии и тактики хирургического вмешательства.

МРТ – метод, визуализирующий структурные повреждения. Обычно подразумевается, что эпилептогенная зона либо находится в непосредственной близости, либо включает в себя визуализируемое повреждение [1, 98]. Однако зона повреждения далеко не всегда соответствует зоне инициации приступа [98, 99]. Кроме того, у ряда пациентов видимые структурные повреждения могут отсутствовать, в таком случае данные МРТ малоинформативны [98].

Видео-ЭЭГ (вЭЭГ) мониторинг _ основной функциональный диагностический методом предхирургической диагностики эпилепсии, дающий информацию о семиотике приступов, позволяющий характеризовать примерную интериктальной (межприступной) зону распространения И иктальной (приступной) эпилептиформной активности. Одним из ограничений вЭЭГ низкая надежность локализации источников эпилептиформной считается активности В мозге [100]. Другим ограничением является низкая чувствительность ЭЭГ при экстратемпоральных формах эпилепсии по сравнению

с медиально-височными формами, в особенности, при очагах, расположенных в лобной и затылочной долях неокортекса [101]. Как правило, при простых парциальных приступах и части сложных парциальных приступов, исходящих из медиальной лобной коры, на скальповой ЭЭГ отсутствуют иктальные разряды [102].

Метод ОФЭКТ, основанный на предположении о повышенном метаболизме эпилептогенных очагов в начале приступа, позволяет выявлять области с повышенным метаболизмом в момент приступной активности в сравнении с метаболизмом этих областей мозга в интериктальный период. Однако метод сложен в применении у пациентов с редкими приступами, неинформативен при затылочной и теменной эпилепсии и требует введения фармпрепаратов в кровяное русло [103]. Другим недостатком метода является зависимость данных от времени введения фармпрепарата, при позднем введении результаты могут указывать на зоны распространения эпилептиформной активности из первичной зоны инициации [104].

Метод ПЭТ – полуинвазиный радионуклидный томографический метод исследования, требующий введения радиофармпрепарата в кровь пациенту. В предхирургической диагностике эпилепсии преимущественно используют фтордезоксиглюкозу. Метод основан на предположении о снижении потребления глюкозы локальными областями головного мозга по причине их дисфункции. Эффективность применения ПЭТ-диагностики сильно варьирует [104, 105], однако ряд работ свидетельствует о снижении диагностической ценности метода в группе пациентов с эктратемпоральной эпилепсией [106, 98].

Золотым стандартом в определении зон инициации приступов является электрокортикография (ЭКоГ) [107, 108], регистрация мозговой активности с электродов, расположенных непосредственно на поверхности и/или в глубине коры. Обладая высокой чувствительностью к спайкам и точностью в локализации эпилептиформной активности, ЭКоГ имеет некоторые минусы:

- Инвазивность, что связано с риском развития осложнений, таких как инсульт, инфекции и дислокация мозга [109-111], которые в среднем, по данным недавнего мета-обзора, возникают у 3% пациентов даже при постановке более щадящих стерео-ЭЭГ электродов [112].
- 2) Необходимость предварительной навигации, определения участка коры, на который требуется наложить электроды. Потребность в точной навигации, прежде всего, связана с тем, что электрод регистрирует активность участка коры в радиусе около 5 мм [108]. Поэтому при обычном количестве отводящих электродов истинная эпилептогенная зона может быть ими не покрыта. Кроме того, точная навигация установки инвазивных электродов необходима для сужения объема трепанационного отверстия, что минимизирует риск для жизни пациента.

При отсутствии должной навигации инвазивная энцефалография может оказаться малоэффективной [105] и в 35–40% случаев не приводит к обнаружению истинной зоны инициации приступов [113, 114].

В связи с ограничениями и особенностями каждого из применяемых методов диагностики эпилептогенных очагов разрабатываются специальные алгоритмы предхирругического обследования пациента – кандидата на оперативное лечение эпилепсии. Один из таких алгоритмов представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Алгоритм ведения пациента с фармакорезистентной эпилепсией, кандидата на хирургическое лечение.

Они предусматривают взаимодополнительность результатов всех существующих высокотехнологичных неинвазивных методов обследования пациента. При неоднозначности трактовки результатов отсутствии несомненного заключения о локализации эпилептогенного очага / очагов настает очередь инвазивной диагностики ЭКоГ. Данные, полученные при инвазивном верификации обследовании служат для надежности пациента, выводов, сделанных на этапе неинвазивной диагностики. Однако, являясь признанным «золотым стандартом» диагностики, ЭКоГ, как уже отмечалось, сама нуждается в неинвазивных определения навигации co стороны методов ДЛЯ места расположения инвазивных электродов.

Сравнивая МЭГ с другими методами диагностики, обычно выделяют следующие его преимущества:

- 1) Неинвазивность и отсутствие необходимости введения фармпрепаратов в кровяное русло в отличие от ПЭТ, ОФЭКТ и ЭКоГ.
- 2) Измерения охватывают всю голову в отличие от ЭКоГ.
- Бесконтактность метода. В отличие от ЭЭГ отсутствует зависимость качества измерений от качества постановки электрода и состояния электролита.
- Прямое измерение активности нейронов дает хорошее временное разрешение.
- 5) Независимость от проводимости тканей, окружающих мозг, что в отличие от ЭЭГ позволяет локализовать источники эпилептиформной активности в мозге.
- 6) Лучшее пространственное разрешение в сравнении с ЭЭГ.
- Лучшие возможности регистрации высокочастотной активности в сравнении с ЭЭГ.

Таким образом, внедрение новых неинвазивных методов В нейрохирургическую практику, с одной стороны, сопряжено с возможным увеличением точности и надежности диагностики эпилептогенных очагов и улучшенными возможностями навигации инвазивного этапа обследования. С другой стороны, эффективность использования новых методов напрямую зависит как от их дополнительных диагностических возможностей, так и от информации об их ограничениях. Эти сведения базируются как на практическом опыте применения данного метода диагностики, так и на фундаментальных знаниях о природе нервных процессов, которые создают регистрируемые методом сигналы. В отношении магнитоэнцефалографии, новом для нашей страны методе исследования мозга человека, эти знания в настоящий момент чрезвычайно ограничены.

В следующих главах обзора возможности МЭГ преимущественно будут сравниваться с возможностями ЭЭГ, как основного метода оценки функциональной активности мозга на этапе предхирургической диагностики.

1.5 Магнитоэнцефалография на этапе предхирургической диагностики пациентов с фармакорезистентной эпилепсией

1.5.1 История метода МЭГ

Впервые магнитное поле, ассоциированное со спонтанным альфа-ритмом головного мозга человека, зарегистрировал Дэвид Коэн в 1968 году [115]. В своем исследовании Коэн использовал относительно нечувствительный одноканальный магнитометр с катушкой индуктивности, подобно той, что использовали Бауле и МакФи для регистрации сердечной активности (магнитокардиография) [116]. В 1970 году Zimmerman с коллегами ввели в использование сверхпроводящий (СКВИД). квантовый интерферометр Использование СКВИДов сделало возможным создание более высокочувствительных биомагнитных детекторов. Наряду с этим разработка магнитно-изолирующих комнат и использование СКВИДов основой регистрации стало для низко-шумного мангнитоэнцефалографического сигнала, применяемого в клинической практике и нейронауках.

В 1972 году Коэн [117] впервые зарегистрировал на МЭГ эпилептиформную активность в форме ритмической тета- и трехгерцевых комплексов спайк-волна [118]. Локализация источников эпилептиформной активности впервые осуществлялась по данным МЭГ-устройства с одним сенсором [119, 120]. В 1984 году Барт регистрировал МЭГ со всей поверхности скальпа с помощью одного сенсора путем изменения положения дьюара. Используя спайки. зафиксированные на синхронной ЭЭГ, как триггеры для интерполяции и усреднения спайков в МЭГ, Барт демонстрировал множественность источников эпилептиформных разрядов [119]. Достоверность локализации МЭГ-спайков подтвердили в 1987 году [121], сопоставляя результаты с данными электрокортикографии (ЭКоГ) и со структурной патологией на МРТ [122]. Кроме

того, уже в 1992 году Пэтау с соавторами, показала, что не всякая структурная патология может быть эпилептогенной, и в этой ситуации МЭГ может предоставить достоверную информацию о локализации эпилептогенной ткани [123].

В 1990-е годы метод стал активно использоваться в клинической практике как для пациентов с фокальной фармакорезистетной эпилепсией [124], так и для других форм эпилепсий, например, пациентов с синдромом Ландау – Клеффнера [125].

По сей день возможности метода в клинической практике еще не до конца изучены: например, практически неизвестна дополнительная клиническая ценность иктальной МЭГ и роль пре-иктальной активности в локализации эпилептогенной зоны.

1.5.2 Источники сигнала, детектируемого ЭЭГ и МЭГ, и их сравнительные возможности в локализации источников эпилептической активности в мозге

Источником сигнала, регистрируемого МЭГ и ЭЭГ, являются суммарные постсинаптические потенциалы большого числа, порядка 10⁴-10⁵, одинаково ориентированных нейронов 3-го и 5-го слоев коры больших полушарий, содержащих пирамидные клетки, имеющие схожую ориентацию [126]. Приходящее возбуждение, вызывая трансмембранный ионный ток и локальное изменение токовых зарядов внутри мембраны нейрона, превращает его в дипольный источник. При схожей пространственной ориентации и примерно одинаковых временных параметрах возбуждения происходит пространственновременная суммация токов многих дипольных источников. Их совокупный ток представляет собой диполь, ориентированный ортогонально к поверхности коры больших полушарий мозга. Индуцируемые первичными (внутриклеточными) токами магнитные поля непосредственно на МЭГ. ЭЭГ регистрирует вторичные токи, возникающие во внеклеточном веществе и выходящие за пределы мозга
[127]. Разница в природе регистрируемого сигнала, порождает различия между методами и определяет плюсы и минусы каждого из них.

- Результат ЭЭГ-исследования зависит от качества и состояния электролита под электродами, выбора референтного электрода (при этом ни один из существующих референтных электродов не лишен недостатков) [128], контакта между кожей и отводящим электродом, кожно-гальванического артефакта и т. д. Результат МЭГ от этих факторов не зависит, что существенно улучшает как отношение сигнала мозга к шуму, так и информативность данных на сенсорах МЭГ. Отсутствие кожногальванического эффекта также дает МЭГ преимущество в регистрации низкочастотной активности [127].
- 2. ЭЭГ регистрирует источники вне зависимости от их ориентации, т. е. источники как радиально, так и тангенциально направленные относительно поверхности головы. В силу ортогональной ориентации вектора магнитной индукции относительно порождающего его первичного тока МЭГ регистрирует исключительно источники, расположенные тангенциально относительно поверхности головы [129]. Такие источники расположены в бороздах, которые составляют 2/3 от поверхности коры. Таким образом, МЭГ не регистрирует активацию нейронных источников, расположенных в извилинах коры больших полушарий мозга.
- 3. В электроэнцефалографии регистрация электрического поля с поверхности скальпа создает ряд сложностей при решении т. н. обратной задачи, то есть задачи локализации генераторов первичного тока в нейронах коры больших полушарий. Во-первых, два разнонаправленных радиальных диполя, расположенные внутри мозга, порождают на поверхности головы такое же электрическое поле, как и один тангенциальный источник. В результате возрастает вероятных корковых диполей, объясняющих число регистрируемое распределение электрического поля. При моделировании корковых источников данного распределения магнитного поля,

зарегистрированного с помощью МЭГ, этой проблемы не возникает, так как тангенциальная ориентация коркового источника заведомо известна. Вовторых, ЭЭГ регистрирует разность потенциалов на поверхности головы, создаваемую вторичными токами. Сила вторичного тока зависит как от расстояния от его коркового источника, так и от проводимости тканей, лежащих на пути тока, т. е. мозговых оболочек, спинномозговой жидкости, костей черепа и скальпа [130]. Источник такого сигнала хуже поддается моделированию, поскольку в модели требуется учитывать точные значения проводимости тканей, индивидуальные особенности толщины каждой из проводящих сред у пациента, их пространственную неоднородность и т. д. Эта информация неполна и/или недоступна, что опять-таки создает обратной задачи, проблемы при решении снижая локализующие электроэнцефалографии. Кроме возможности расчеты того, И экспериментальные данные показывают, что наличие спинномозговой жидкости на пути токов приводит к зависимости регистрируемого сигнала от положения тела пациента [131]. В отличие от электрического поля, поле, регистрируемое МЭГ, магнитное зависит исключительно OT расстояния до коркового источника.

4. Независимость МЭГ от лежащих на пути сигнала тканей особо важна в сравнении с ЭЭГ при локализации источника эпилептической активности у кандидатов на повторную резекцию. Возникающие в результате первичной резекции заполненные ликвором полости и неоднородности черепа повышают неоднородность среды, через которую проходят регистрируемые ЭЭГ первичные токи, еще больше снижая информативность метода [132].

1.5.3 Точность локализации ЭЭГ vs МЭГ

Сравнение возможностей МЭГ и ЭЭГ по локализации мозговых источников эпилепиформной активности приведены во многих исследованиях. Такие работы проводились на клинических данных и на фантомах. Исследования на фантомах (физическая модель головы с встроенными в нее генераторами тока с заданными

пространственными координатами) показывают, что средняя ошибка при локализации 32 диполей составила 7–8 мм для ЭЭГ и 3 мм для МЭГ [133]. Позже было уточнено, что для тангенциальных источников ошибка МЭГ в их локализации составляет от 1,5 до 5,5 мм [7; 134]. Что касается надежности локализации источников ЭЭГ сигналов, дальнейшие исследования показали, что верхняя граница значений ошибки доходит до 15–26 мм для источников на базальной поверхности долей мозга [8]. Ненадежность локализации источника ЭЭГ-сигнала связана с необходимостью расчета проводимости черепа, кожи, мозговой ткани и цереброспинальной жидкости, прямые измерения которых недоступны. Было продемонстрировано, что увеличение числа электродов не способно в значительно степени решить проблему точности для ЭЭГ. В среднем увеличение числа ЭЭГ-электродов с 19 до 32 уменьшало ошибку на 2,7 мм, тогда как дальнейшее удвоение числа электродов до 63 уменьшало ошибку локализации в среднем лишь на 1 мм. Кроме того, одновременная локализации [8].

1.5.4 Чувствительность МЭГ и поверхностной ЭЭГ к эпилептиформной активности

Нужно заметить, что помимо точности локализации важное преимущество МЭГ состоит в лучших возможностях обнаружения высокочастотной активности (> 30 Гц). Современные нейрофизиологические исследования на животных [135] придают единичным событиям (спайкам) и осцилляциям крайне высокочастотного гамма-диапазона (> 60 Гц) особое значение для характеристики эпилептогенных очагов.

Возможности МЭГ-регистрации более локальных, высокочастотных нейронных событий находят отражение в выявленной особенности морфологии спайков в МЭГ по сравнению с поверхностной ЭЭГ. Результаты сопоставления синхронной МЭГ и поверхностной ЭЭГ обнаруживают более короткую латентность спайков для МЭГ [9, 136]. О большей чувствительности МЭГ к высокочастотным спайкам свидетельствует также и другие исследования [10,137].

зарегистрированных МЭГ и ЭЭГ В сравнения синхронно целом показывают, что превосходство МЭГ перед ЭЭГ в обнаружении эпилептической 10 ДО 40% зависимости активности варьирует ОТ В ОТ локализации эпилептического фокуса [10, 100, 127, 138-140]. В исследовании Парк с соавт. [127, 137] у 12 пациентов с эпилепсией спайки были обнаружены как в ЭЭГ, так и в МЭГ. Однако у каждого отдельного пациента число уникальных для МЭГ спайков варьировало от 5,9 до 97,9%, а для ЭЭГ аналогичный показатель составлял 0-35%. В общей сложности МЭГ обнаружила 86,1±16,5% от общего числа спайков, зафиксированных обоими методами, тогда как ЭЭГ – 42,3±34,2%. В работе Лин с соавторами [100] было показано, что у пациентов с височной эпилепсией из всех зарегистрированных височных спайков 68,2% были зарегистрированы обоими методами, при этом на ЭЭГ было зарегистрировано 9,7% спайков, в то время как 22,1% были обнаружены исключительно по МЭГ. Ивасаки с сотрудниками [10], исследовавшие 43 пациента с фармакорезистентной эпилепсией, обнаружили, что у восьми из них значительная часть спайков была зарегистрирована исключительно с помощью МЭГ, тогда как спайки, выявленные только по ЭЭГ, были найдены лишь у одного пациента. У остальных 25 пациентов спайки были обнаружены как с помощью МЭГ, так и с помощью ЭЭГ.

Несмотря на установленное превосходство МЭГ над ЭЭГ в чувствительности к обнаружению спайков, остается вопрос о том, что стоит за широкими вариациями в этих преимуществах от пациента к пациенту, от исследования к исследованию. Одним из таких факторов могут оказаться различия в локализации зоны мозга, генерирующей спайки. Однако работы, где проводили бы систематическое исследование сравнения чувствительности методов ЭЭГ и МЭГ в зависимости от расположения источников генерации спайков, в литературе практически отсутствуют.

Между тем для такого предположения есть серьезные основания. Одно за другим исследования показывают сниженную чувствительность обоих методов к источникам, расположенным в медиальных отделах височной доли. Однако и в

этом случае оценки чувствительности расходятся у разных авторов. В ряде работ показано, что МЭГ полностью «слепа» к спайкам, исходящим из медиобазальных отделов височной доли [141], в частности, из парагиппокампальной извилины [142].

Согласно данным других исследований [143-145] чувствительность МЭГ к медиальным височным источникам, хотя и снижена, но не отсутствует полностью. Так, по данным разных авторов, от 25 до 60% медиальных височных спайков на ЭКоГ были обнаружены методом МЭГ. Исследование Santiuste с коллегами [146] с синхронной регистрацией МЭГ и ЭКоГ у 4 пациентов показало, что с помощью МЭГ можно зарегистрировать активность из амигдалы (50% спайков по ЭКоГ) и гиппокампа (63% спайков по ЭКоГ). Интересно, что в этом же уникальном исследовании было показано, что чувствительность МЭГ к затылочным спайкам доходит практически до 100%.

Каіboriboon с коллегами [147] сообщают о том, что МЭГ и скальповая ЭЭГ регистрировали эпилептическую активность в височной коре более чем у 85% (19 из 22) пациентов с медиальной височной эпилепсией, подтвержденной хирургическим лечением. При этом у 60 процентов пациентов, у которых по данным иктальной ЭЭГ нельзя было определить латерализацию эпилептогенной зоны, интериктальный МЭГ-кластер указывал на полушарие, ипсилатеральное стороне успешной хирургической операции. Нужно, правда, заметить, что лишь у 13 из 19 пациентов интериктальный фокус височных спайков по данным МЭГ находился в том же полушарии, что и эпилептогенная височная зона. Авторы приходят к выводу о том, что МЭГ может предоставить важную диагностическую информацию о расположении эпилептогенной зоны у пациентов с медиальной темпоральной эпилепсией, особенно в тех случаях, когда и МРТ- и ЭЭГ-данные недостаточны.

Согласно другим данным [148], МЭГ зафиксировала эпилептиформную активность в половине случаев из 30 пациентов с медиальной височной эпилепсией. В исследовании Баумгартнера [132] с одновременной регистрацией

вЭЭГ и иЭЭГ сообщается, что оба метода – МЭГ и ЭЭГ – имеют сравнимую чувствительность к обнаружению эпилептиформной активности с источниками в медиальных отделах височной доли. Однако другое исследование [149], напротив, показывает, что преобладающее большинство спайков было обнаружено только с помощью МЭГ. Авторы утверждают, что по крайней мере у части пациентов с медиальной височной эпилепсией МЭГ-исследование может быть более эффективным по сравнению с ЭЭГ. Расхождения между результатами разных авторов, наиболее вероятно, зависят от размеров зоны, вовлеченной в генерацию эпилептической активности при медиальной височной эпилепсии. Так, многие исследователи подчеркивают, что для неинвазивного обнаружения медиальной / парагиппокампальной области, так и базальной поверхности височной доли [132, 145].

В отличие от мезиальной височной эпилепсии, в случае неокортикальных эпилепсий исследования согласованно свидетельствуют о том, что МЭГ по сравнению с поверхностной ЭЭГ является более совершенным инструментом для обнаружения и локализации эпилептической активности. Данное преимущество МЭГ выступает особенно ярко, когда в эпилептогенез вовлекаются зоны неокортекса, лежащие на медиальной поверхности коры больших полушарий, оперкулярной поверхности сильвиевой щели, коры островка, а также всей базальной поверхности полушария. Плоскость коры в этих регионах расположена тангенциально по отношению к поверхности головы, тем самым увеличивая возможности МЭГ в детекции соответствующей активности. Данный тезис находит подтверждение в ряде исследований.

 Синхронной активации коры площадью 3–8 см² на базальной поверхности височной доли достаточно для регистрации ее активности с помощью МЭГ [145, 147, 150].

2) У пациентов с синдромом Ландау – Клеффнера МЭГ, в отличие от ЭЭГ, позволяет разграничить зону изначальной генерации спайков в области

сильвиевой щели одного из полушарий от зоны их распространения в контралатеральном полушарии [151-153].

3) У пациентов с эпилептогенной зоной на медиальной поверхности лобной доли синхронная регистрация МЭГ и ЭКоГ показала, что МЭГ обнаружила до 90% спайков, зарегистрированных ЭКоГ, и точно локализовал их в 80% случаев [129].

4) У пациентов с эпилептогенной зоной в области коры островка МЭГ регистрировала эпилептиформную активность в этой зоне [154-157], тогда как на синхронно зарегистрированной ЭЭГ отсутствовал спайковый эквивалент [154].

5) У пациента с зоной инициации приступов в области теменного оперкулума по результатам МЭГ зона инициации была определена правильно, тогда как результаты поверхностной ЭЭГ указывали на медиальную лобную кору [158].

6) В исследовании Хьюскампа [159] у большого числа пациентов (38 человек) было проведено сопоставление результатов МЭГ и многосуточной ЭКоГ, зарегистрированных по отдельности. Для соотнесения данных ЭЭГ и МЭГ исследователи выделили специфические анатомические регионы. Например, в височной доле определяли два отдела – латеральную кору и медиальная область, тогда как лобная доля подразделялась на орбито-фронтальный регион, нижнюю, среднюю и верхнюю лобные извилины. Затем у каждого пациента определяли локализацию с точностью до региона репрезентативных интериктальных спайков по данным ЭКоГ и сравнивали ее с выделенными двумя экспертами, а затем локализованными и объединенными в пространственные кластеры источниками интериктальных спайков в МЭГ. Результаты сопоставления данных показали, что у всех пациентов кластеры источников, локализованные по МЭГ, имели соответствие с очагами спайков по данным ЭКоГ. Чувствительность МЭГ к очагам неокортикальных спайков, обнаруженных в ЭКоГ, варьировала от 72 до 89% в зависимости от локализации очага: латеральная поверхность лобной доли / центральный регион – 72–76%, орбито-фронтальная кора – 100%, латеральная

поверхность височной доли – 73%, межполушарная щель – 89%). В то же время чувствительность МЭГ резко падала (до 26%), если эпилептический очаг локализовался в медиальных отделах височной доли. Можно предположить, что в исследовании были определены ланном нижние границы оценок чувствительности МЭГ к источникам эпилептиформной активности. Действительно, для анализа ЭКоГ отбирали репрезентативные спайки в записи длительностью от 24 часов до 7 суток, тогда как МЭГ-анализ основывался на регистрации бодрствования в течение 1–1,5 часов. Сравнительно короткий интервал времени регистрации МЭГ мог быть существенным фактором, вероятность обнаружения спайков. К снижавшим сожалению, В ЭТОМ убедительном исследовании сравнительную чувствительность ЭЭГ и МЭГ не оценивали.

1.5.5 Диагностическая ценность МЭГ-данных в межприступном периоде у больных с фармакорезистентной эпилепсией.

Достоверность результатов и диагностическую ценность любого метода, применяемого на этапе предхирургической диагностики, оценивают, проводя ретроспективное исследование. Так, для МЭГ, как правило, сопоставляют соответствие локализации МЭГ-кластеров источников интериктальной активности с результатами последующей инвазивной регистрации, а также оценивают соответствие расположения МЭГ-кластера с областью резекции и исходами хирургического лечения.

1.5.6 Интерпретация интериктальных МЭГ-данных и понятие МЭГкластеров

Локализующие возможности МЭГ позволяют оценить расположение источников спайков с точностью до 5 мм. Источники интериктальных разрядов в клинических исследованиях моделируют с помощью модели эквивалентного токового диполя. Группы близко расположенных друг к другу источников рассматривают как МЭГ-кластер, который соответствует зоне ирритации. Согласно принятым критериям [160, 161] кластер определяют как 6 или более источников,

находящихся на расстоянии друг от друга не более чем на 1 см. Остальные источники спайков рассматриваются как разрозненные (sparse sources), не имеющие существенного диагностического значения. Иногда кластеры источников характеризуют как компактные и плотные (6 и более источников в пределах 1 см друг от друга) или диффузные и общирные (6 и более источников на расстояние более 1 см) [161].

Кластеры интериктальных МЭГ-источников принято рассматривать как ирритативные зоны. Эта интерпретация основана на ряде исследований, демонстрирующих соответствие между МЭГ-кластером и эпилептогенной зоной. Так, по данным ретроспективного анализа, 12 пациентов с экстратемпоральной эпилепсией и отчетливой структурной патологией по данным МРТ (ФКД, МЭГ-источники порэнцефалическая киста), y опухоль, всех пациентов располагались в непосредственной близости к патологическому образованию [162]. В результате хирургической операции, направленной на резекцию структурной аномалии, 11 пациентов достигли I исхода по шкале Энгела. В другом ретроспективном исследовании у 10 из 11 детей с экстратемпоральной фармакорезистетной эпилепсией локализация МЭГ-спайков в межприступном периоде соответствовала зоне инициации приступов, определенной в результате инвазивного ЭЭГ-мониторинга [163]. Мохамед с соавторами сообщают, что у 7 экстратемпоральной эпилепсией тейлорированная пациентов с резекция. полностью покрывающая зону МЭГ-кластера, освободила от приступов 5 пациентов (исходы Ia- Ib по шкале Энгеля) и резко сократила число приступов (исходы ІІа-ь по шкале Энгеля) у двух остальных пациентов [161].

Нужно подчеркнуть, что приведенные данные относятся исключительно к тем пациентам, у которых источники интериктальной активности образуют единственный кластер. В этом случае даже в отсутствие явной структурной патологии на МРТ хирургическое удаление соответствующего региона коры приводит к положительным исходам лечения [164]. В работе РамачандранНеира с соавторами [164] было проанализировано соответствие между МЭГ-кластерами и

результатами хирургического лечения 22 детей с нормальной картиной МРТ или наличием слабовыраженных диффузных нарушений на МРТ. Во всех этих случаях МЭГ-данные были основным источником навигации для инвазивного мониторинга и оперативного вмешательства. Благоприятный исход операции наблюдали у семнадцати детей (исходы I, II и Ша по шкале Энгеля). Однако лишь те 8 детей, у которых полностью была удалена область МЭГ-кластера, были освобождены от приступов. Наихудшие исходы операции были у пациентов с несколькими МЭГ-кластерами и различными типами судорожных приступов в анамнезе.

Исходя из рассмотренных выше и других исследований (например [165]) можно предположить, что независимо от наличия или отсутствия структурной аномалии на МРТ у пациентов с экстратемпоральной фармакорезистентной интериктальный МЭГ-кластер эпилепсией единственный совпадает С локализацией эпилептогенной зоны. Этот вывод также поддержан результатами исследования Оиши с соавторами, В которых напрямую сопоставляли локализацию единственного интериктального МЭГ кластера как с локализацией зоны инициации приступов, определяемой по ЭКоГ, так и с исходом хирургического вмешательства у пациентов с неокортикальной эпилепсией [166].

Но и в случае единственного МЭГ-кластера / зоны ирритации остается вопрос об объеме и площади резекции, поскольку распространенность источников в МЭГ-кластере может существенно превышать площадь самой структурной патологии.

Так, по данным Отсубо с соавторами [162], МЭГ-кластер мог располагаться внутри структурной патологии (например, при ФКД), в непосредственной близости к ней (различные виды опухолей) и на расстоянии более 2 см от границ образования. Ретроспективный анализ данных привел авторов к выводу о том, что диагностическое значение МЭГ-кластера зависит от типа структурной аномалии. У пациентов с ФКД для благоприятного исхода хирургического лечения необходимо удалять не только видимую по МРТ область ФКД, но также

близлежащую зону, содержащую источники МЭГ-кластера. У пациентов с опухолями для освобождения от приступов достаточно удалить само новообразование, даже если источники МЭГ-кластера покрывают область более широкую, чем границы опухоли.

Информация о поверхности коры, содержащей источники МЭГ-кластера, может оказаться крайне полезной в случае неудачного исхода операции при определении мишени повторной резекции. Мохамед с соавторами [161] исследовали 17 детей с рекуррентными судорожными приступами после хирургического вмешательства. У десяти пациентов МЭГ-кластеры находились близко к границам предыдущей резекции, и повторная резекция полностью освободила от приступов 8 детей. У 6 пациентов МЭГ-кластер располагался в 3 см и более от границ первой резекции. В результате навигации МЭГ, трое таких пациентов были повторно прооперированы с благоприятным исходом операции (исходы Ia (2) и IIa). Таким образом, неблагоприятный исход первой операции был обусловлен либо неполной резекцией эпилептогенной зоны, либо ее расположением вдалеке от зоны резекции. В обоих случаях данные о локализации и границах МЭГ-кластера предоставили критически важную информацию для навигации второй операции. Сходные данные о соотношении МЭГ-кластеров и локализации эпилептогенной зоны приведены в работе Ву с соавторами [167].

В целом анализ литературы показывает, что наличие единственного интериктального МЭГ-кластера у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией предоставляет чрезвычайно ценную диагностическую информацию о расположении эпилептогенной зоны – мишени хирургического вмешательства.

Однако эти же данные привели к согласованному убеждению в том, что наличие нескольких интериктальных МЭГ-кластеров у пациента с фармакорезистентной эпилепсией может рассматриваться как указание на мультифокальный характер эпилепсии и служит основанием для отказа в

хирургическом вмешательстве [12]. С другой стороны, присутствие нескольких интериктальных зон ирритации может быть и результатом распространения эпилептической активности из единственной эпилептогенной зоны [12, 168]. Удаление всех зон ирритации не является необходимым условием для освобождения пациента от приступов. В этом случае встает вопрос, какая из нескольких областей, генерирующих интериктальные спайки в МЭГ, является эпилептогенной зоной, а какая – вторичной зоной ирритации. МЭГ-исследования, направленные на решение этой принципиально важной для предхирургической диагностики проблемы, в литературе отсутствуют.

1.5.7 Диагностическое значение интериктальной МЭГ у пациентов с фокальной корковой дисплазией

Фокальная корковая дисплазия – наиболее важный фактор в этиологии фармакорезистентной эпилепсии в детском возрасте (см. соответствующую главу обзора). При этом как частое отсутствие явных МРТ-признаков, так и возможное области MPTнесоответствие локализации дисплазии, определяемой в исследовании, и истинной эпилептогенной существенно осложняет ЗОНЫ предхирургическую диагностику таких пациентов. Одной из основных причин такого несоответствия называют, наряду с массивной корковой мальформацией, вызванной дисплазией II типа, наличие фокусов дисплазий I типа, не видимых на МРТ и определяемых лишь при гистологическом анализе мозговой ткани. Более того, в части случаев очаг дисплазии I типа является основной причиной фармакорезистентной эпилепсии у МР-негативных пациентов (для обора см. [68]. Именно в этих сложных для диагностики случаях диагностическое значение МЭГ выступает наиболее наглядно.

Подтверждение эпилептогенности ФКД с применением МЭГ впервые упоминается в работе Мориока с соавторами [169], изучавших 4 пациентов с ФКД. Три из четырех пациентов освободились от приступов после удаления

области коры, обнаруженной методом МЭГ и подтвержденной ЭкоГ. Интересно, что данные МЭГ также указывали на эпилептогенность белого вещества, лежащего под диспластичным участком коры. Результаты гистологического анализа подтверждали находку выявлением гигантских нейронов и балунных клеток в белом веществе. Удаление участка белого вещества было важным для положительного исхода оперативного лечения. Впоследствии в ряде других исследований с видимой на МРТ ФКД метод МЭГ подтвердил свою эффективность для данной группы пациентов [170-172]. Недавнее исследование [173] на большей группе пациентов (n=34) с ФКД, прошедших хирургическое лечение, также продемонстрировало высокую эффективность МЭГ, причем не только для группы пациентов с видимой на МРТ патологией, но также и для МРнегативных случаев. В этом исследовании интериктальные МЭГ-спайки были обнаружены практически у всех пациентов (n=33), а в 70% (9 из 13) MPнегативных случаев данные МЭГ совпадали с результатами инвазивного ЭЭГмониторинга. Достоверность МЭГ-результатов, подтвержденных различными способами для пациентов с видимой на МРТ ФКД является основанием для использования МЭГ в поиске ФКД при отсутствии выраженной патологии на МРТ. Целесообразность такого подхода подтверждается недавним исследованием [174], сфокусированном на группе пациентов с отсутствием патологии на МРТ: 14 из 17 пациентов освободились от приступов, в 11 случаях МЭГ-фокус полностью совпал с локализацией интраоперационной ЭКоГ.

Таким образом, отсутствие обнаруженной патологии на МРТ и/или патологической активности на ЭЭГ не является строгим основанием для отказа в хирургическом лечении. Применение МЭГ может позволить обнаружить и локализовать источники эпилептической активности. Кроме того, повторный пересмотр данных МРТ с повышенным вниманием к зоне, указанной с помощью

МЭГ, позволяет выявить патологические изменения не менее, чем в 20% случаев [172, 175, 176].

Большая чувствительность МЭГ к источникам в области корковой дисплазии может объясняться тем, что эпилептиформная активность в этой области часто представлена высокочастотными спайками, в том числе и высокочастотной активностью [177, 178]. Последняя, в свою очередь, может позволить локализовать эпилептогенную зону с той же вероятностью, что и интериктальные спайки [178].

1.5.8 Диагностическое значение иктальной МЭГ

Для локализации зоны инициации приступов определяющее значение имеет активность в момент начала приступа [1, 12, 179]. Однако подавляющее большинство исследований с использованием МЭГ осуществлено именно в межприступном периоде [180]. Это обстоятельство связано с необходимостью учитывать движения пациента в шлеме с МЭГ-сенсорами. Развитие систем, позволяющих учитывать изменения положения головы пациента, началось относительно недавно [127].

Тем не менее, в немногочисленных работах, посвященных этой проблеме, было продемонстрировано, что регистрация иктальной МЭГ возможна [13, 107, 144, 181-188]. По некоторым данным, иктальная МЭГ по сравнению со скальповой иктальной ЭЭГ и интериктальной МЭГ точнее локализует зону инициации приступов при наличии одного типа приступов у пациента [107].

В электроэнцефалографии [179] выделяют несколько основных паттернов активности мозга, характерных для начала приступа:

 Острая активность (ритмический спайкинг, спайк-волна, острая волна в α-ө-диапазоне).

2) Ритмическая синусоидальная активность α–θ-диапазона.

- Нерегулярная медленноволновая активность <5 Гц. Также описывается как ритмическая дельта-активность.
- 4) Короткая вспышка спайков.
- 5) Высокоамплитудный спайкинг β-диапазона
- 6) Низкоамплитудная быстрая активность с частотой >13 Гц;
- 7) Диффузное падение амплитуды сигнала на ЭЭГ электродекремент.

Наибольший интерес в этом списке представляют два последних ранних пре-иктальных паттерна – низкоамплитудная быстрая активность с частотой >13 Гц и электродекремент. Оба они представляют собой наиболее часто встречающиеся паттерны в инвазивных энцефалографии [179], но резко различаются по своему диагностическому значению для локализации зоны инициации приступов [189].

1.6 Высокочастотная ритмическая активность в зоне начала приступа

На данный момент диапазон частот, которые считаются физиологически шире важными для работы человеческого мозга. намного диапазона. предложенного в 1929 году Гансом Бергером. Многочисленные исследования указывают на важность у-диапазона частот (30-60 Гц) для механизмов зрительного, слухового и соматосенсорного восприятия, а также для обучения, мышления и других процессов, связанных с памятью [190, 191]. Показано функциональное значение и сверхвысокочастотных колебаний (ripples – «рябь»), возникающих в диапазоне частот 100–200 Гц в процессе консолидации памяти [192-194], а также с частотой порядка 600 Гц при вызванном ответе мозга на соматосенсорную стимуляцию [195].

Несмотря на увеличивающийся интерес к высокочастотной активности, единого решения о разделении её на диапазоны на данный момент не принято (таблица 3).

Классификация высокочастотной активности					
Наименование	Частотный диапазон	Методы регистрации	Исследования		
Low gamma	30–60	МЭГ / ЭКоГ	[196]		
High gamma	60–200	МЭГ / ЭКоГ	[196]		
gamma	25–100		[197]		
-//-	40-80	ЭЭГ	[198]		
ripples	80–250	Глубинные и поверхностные корковые электроды	[199]		
-//-	>80	ЭЭГ	[198]		
-//-	100–250		[200]		
_//-	100–200	Глубинные электроды	[192]		
Fast ripples	250-600	Глубинные электроды	[201, 202]		
-//-	250–600		[200]		

Как уже говорилось, дисбаланс сетевых механизмов работы нейронных популяций, приводящий к устойчивой генерации ими частоты свыше 60 Гц, в состоянии покоя неоднократно описывался как компонент спонтанной активности эпилептических очагов в исследованиях на животных, а также, значительно реже, при интракраниальной регистрации у пациентов с эпилепсией [203-207]. Характерность активности крайне высокочастотного диапазона для зоны инициации приступов подтверждается результатами работ, использовавших модели эпилепсии на крысах *in vivo*. Высокочастотная активность (рябь)

возникает в зоне инициации приступа во время латентного периода перед началом электрографических и клинических проявлений приступа [179, 208]. Это дало основание полагать, что подобные высокочастотные колебания отражают активность нарушенного сетевого взаимодействия в нейронных ансамблях, инициирующих приступ, и играют важную роль в эпилептогенезе [201, 209].

Несмотря на признанную роль В эпилептогенезе возникновения сверхвысокочастотных осцилляций в зоне инициации приступа, подавляющее большинство клинических исследований эпилепсии, в том числе инвазивных, специальными фильтрами верхнюю ограничивают границу диапазона регистрируемых частот значением 30 Гц [179]. Это обстоятельство связано с тем, что высокочастотные колебания в активности нейронных популяций имеют крайне маскируются более высокоамплитудной низкую амплитуду, ОНИ активностью на низких частотах. Кроме того, высокочастотные колебания мозговой природы делят общий частотный диапазон с мышечными артефактами, что препятствует их надежной идентификации. Таким образом, консерватизм клиницистов В значительной степени оправдан высокой вероятностью диагностической ошибки, которую можно совершить, основывая диагностику зоны инициации приступов на высокочастотной активности, особенно при ее поверхностными ЭЭГ-электродами. Bce регистрации же В некоторых клинических исследованиях было отмечено, что приступы с зоной инициации, локализованной как в неокортексе, так и в гиппокампе, могут начинаться с колебаний [179.] 203-206]. малоамплитудных высокочастотных а В межприступные периоды в зоне инициации приступов может наблюдаться регулярная высокочастотная активность [202, 206]. В недавнем исследовании было высказано предположение, что генерация какой-либо зоной мозга осцилляций частотой в диапазоне 100 Гц может рассматриваться как биомаркер зоны инициации приступов [199].

В пользу справедливости данного предположения свидетельствуют немногочисленные инвазивные исследования высокочастотной активности у

больных эпилепсией. Повышение высокочастотной активности наблюдалось в зоне инициации приступа непосредственно перед его видимым началом [210]. Локализация высокочастотной активности коррелировала с принятыми маркерами эпилептогенной зоны – спайками, т. е. ее выраженность была выше на тех же сенсорах, которые регистрировали увеличение спайковой активности [199]. В пользу специфичности высокочастотной активности как маркера эпилептогенных зон свидетельствовала большая выраженность этой активности в пределах подтвержденной ЗОНЫ начала приступов В соотношении С окружающими участками мозга [199, 211]. Интересно, что локализация источников высокочастотной активности была более узкой, чем их локализация для классических эпилептиформных паттернов начала приступа, таких как регулярные спайки и острые волны, имевшие более широкое распространение. Эти факты являются важными аргументами в пользу высокочастотной активности как маркера эпилептогенной зоны. Сравнивая высокочастотную активность со спайками, следует обратить внимание на их выраженность в зависимости от состояния пациента. Высокочастотная активность резко увеличивается при отмене консервативной терапии, в то время как спайки не демонстрируют выраженной зависимости или даже снижается частотность их возникновения [212, 213]. Это различие указывает на то, что именно высокочастотная активность, но не спайки, отражает вероятность возникновения приступа, т. е. уровень возбудимости эпилептогенной зоны [214].

В ряде недавних исследований показано, что благоприятные исходы хирургического вмешательства были связаны с тем, покрывала ли область резекции все зоны, генерирующие высокочастотную активность в начале приступов пациента [215].

Большинство исследователей сходятся во мнении о том, что обильная высокочастотная активность (>60 Гц) возникает в нейронных ансамблях эпилептогенной зоны с нарушенными механизмами сетевого взаимодействия. Эпилептический приступ возникает в результате того, что активность

эпилептогенной зоны, распространяясь, захватывает и другие регионы мозга [135, 216].

Интересно, что судя по результатам интракраниальных исследований, подъем высокочастотных колебаний γ-диапазона характерен и для такого паттерна начала приступа как электродекремент [1, 217, 218].

Электродекремент был отмечен как наиболее часто встречающийся «ранний» иктальный паттерн В ЭЭГ-исследованиях [179]. Однако общепризнано [1, 218], что он не обладает локализующим, а зачастую и латерализующим значением. Данные последних лет указывают на то, что резкое падение мощности низкочастотных осцилляций может происходить во многих областях коры, которые связаны с эпилептогенной зоной, и лишь непосредственно в эпилептогенном очаге оно сочетается с подъемом высокочастотной низкоамплитудной активности (для обзора см. [179]). Это исследование высокочастотной период означает, что активности В электродекремента может дать локализующую информацию о зоне начала приступа.

Таким образом, несмотря на известные проблемы с регистрацией и классификацией высокочастотной активности мозга, есть надежда, что при преодолении технических сложностей исследования предприступных паттернов в МЭГ, направленные на расширение существующих неинвазивных способов локализации зоны начала приступов, могут улучшить исход хирургического вмешательства.

ГЛАВА 2: МЕТОДИКА

2.1 Регистрация МЭГ

2.1.1 Условия регистрации

Интериктальную и иктальную МЭГ регистрировали с помощью 306канальной системы «Vectorview» компании «Elekta Neuromag» (Финляндия), (Рисунок 2) включающей 204 планарных градиометра и 102 магнитометра. Техническое оснащение и программное обеспечение данной установки позволяет осуществлять постоянный мониторинг положения головы в шлеме с сенсорами МЭГ, и в дальнейшем выполнять коррекцию движений головы пациента. Небольшие движения головы пациента во время сна порождают погрешность в локализации источников мозговой активности. Это не является критичным при анализе интериктальной (межприступной) активности, поскольку всегда можно пропустить эпилептический разряд там, где голова сместилась. Однако при регистрации иктальной МЭГ возможность проводить коррекцию положения головы крайне необходима, так как в большинстве случаев приступ является уникальным событием.

МЭГ-исследование проводили в среднем в течение 3 часов (от 1, 5 до 6 часов) преимущественно в состоянии сна. С целью анализа приступной МЭГ во время исследования проводили синхронизированную с МЭГ видео-регистрацию поведения пациента.

На протяжении всего исследования рядом с пациентом находился врач.



Рисунок 2. 306-канальная система Vectorview компании Elekta Neuromag Oy® (Хельсинки, Финляндия).

2.1.2 Подготовка пациента к исследованию

Во время МЭГ-исследования пациент ограничен в движениях, длительное время ему приходится лежать на спине, в расслабленном состоянии и стараться не двигать головой. Длительность регистрации зачастую зависела от терпения пациента, в особенности это касалось детей, которым сложно было следовать инструкции и лежать неподвижно. Поэтому для регистрации приступа в короткие сроки при планировании и проведении исследования применялись действия для его провокации.

При отсутствии/наличии в анамнезе пациента статусного течения приступов, использовали суточную/частичную депривацию сна. Применение депривации сна увеличивало вероятность приступа и помогало провести этап подготовки и регистрацию данных у детей младшего возраста с нарушением в поведении. Кроме того, при планировании и проведении исследования учитывали индивидуальные особенности протекания приступов у пациента. Так, например, если приступы у пациента случались ежедневно в определенное время, исследование планировали, так чтобы пациент в это время уже находился в шлеме с сенсорами МЭГ. В ряде случаев для регистрации приступов использовали провоцирующие пробы, такие как форсированное дыхание, фотостимуляция, провоцирующие действия уникальные для пациента (например, тактильная стимуляция конечности, испуг).

2.1.3 Подготовка пациента перед началом регистрации МЭГ

Сенсоры МЭГ очень чувствительны к сверхслабому магнитному полю, присутствие намагниченных металлических объектов во время регистрации может привести к возникновению артефактов и зашумлению мозгового сигнала. Поэтому во время регистрации МЭГ пациент переодевался в одежду, не содержащую в себе металлических деталей (молнии, люверсы, клёпки, блёстки, сережки, цепочки, крестик и снимал очки).

Перед началом регистрации пациент проходил этап подготовки, который включал в себя два пункта:

1) К голове пациента пластырем прикрепляли 4 электромагнитные катушки, которые позволяли отслеживать во время регистрации положение головы в пространстве относительно сенсоров МЭГ. С целью получения полиграфических данных для дальнейшего анализа начала приступов пациенту устанавливали биполярные регистрации электрокардиограммы (ЭКГ). электроды для электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ), а также акселерометры для определения начала движений конечностей. По показаниям ЭКГ, ЭОГ, ЭМГ, более точно актограммы можно определить непосредственное начало клинических проявлений приступа, и тем самым выделить предприступную активность - тот момент, когда зона инициирующая приступ максимально активна, а эпилептическая активность еще не распространилась из неё в другие области коры головного мозга.

Для одновременной регистрации МЭГ и ЭЭГ данных на пациента надевали шапочку с немагнитными ЭЭГ электродами (также используемыми для регистрации ЭЭГ в МР-томографе).

2) Далее проводили оцифровку головы пациента с помощью системы FASTRAK компании Polhemus (США), которая в последующем необходима для

совмещения МЭГ и МРТ данных. Для этого оператор отмечал на голове пациента три анатомических точки (2 преаурикулярные точки (Рисунок 3), переносица), а также расположение 4-х электромагнитных катушек и дополнительных точек на лице (лоб, линия носа) и голове (более 100 точек). Информация о пространственных координатах всех вышеназванных точек в системе координат головы пациента сохранялась специальной программой и в дальнейшем служила для совмещения данных МРТ и МЭГ



Рисунок 3. Процесс оцифровки левой преаурикулярной точки на голове испытуемого.

2.1.4 Параметры регистрации МЭГ сигнала

Регистрацию МЭГ осуществляли с частотой дискретизации сигнала 1000 Гц с полосой пропускания 0,01—330 Гц, в режиме постоянного фиксирования положения головы в пространстве относительно сенсоров МЭГ. Одновременно регистрировали МЭГ и ЭЭГ, а также осуществляли видеозапись поведения пациента, синхронизированную с данными МЭГ.

2.1.5 Первичная обработка данных и подготовка их к анализу

Пространственная фильтрация данных

Первичную обработку зарегистрированных данных проводили в программе Maxfilter (Elekta Neuromag Software). Данная программа осуществляет коррекцию МЭГ данных с учетом положения головы в пространстве, позволяя компенсировать амплитуды сигналов на сенсорах МЭГ с учетом смещение головы пациента во время движений. Помимо этого программа позволяет очищать данные от артефактов, источники которых находятся за пределами шлема (артефакты внешней природы) [219]. Следует отметить, что программа не выполняет полного удаления артефакта мышечной и сердечной природы. Анализ высокочастотной активности (выше 20 Гц) во время подъема мышечной активности на электромиограмме мог приводить к ошибочным результатам, поэтому эти фрагменты в данных исключались из анализа. При возникновении сомнений в мозговой природе сигнала в данных просматривались исходные данные (до применения фильтра).

Используемые параметры фильтрации для удаления артефактов внешней природы в программе MaxFilter: Коэффициент корреляции: 0.8, ширина окна: 4 сек. [220].

Частотная фильтрация данных

Для анализа спонтанной активности преимущественно использовали фильтр высоких частот с порогом 40Гц. Для обнаружения высокочастотной активности в начале приступа применяли фильтр высоких частот с порогом 90 Гц.

Совмещение (ко-регистрация) данных МЭГ со структурной МРТ пациента

Для успешного совмещения данных МЭГ с МРТ пациента, структурную МРТ выполняли на аппарате с мощностью магнита 1,5 Тесла (не меньше), в режиме Т1 – взвешенное изображение, в сагиттальной плоскости с размером вокселя неболее 1 мм (в большинстве случаев с изотропными вокселями). Для совмещения МЭГ и МРТ данных на МР- изображениях присутствовали уши и нос пациента полностью.

Для ко-регистрации МЭГ и МРТ данных использовали программу MEG-MRI Integration (Elekta Neuromag Software).

Программа позволяет соотнести системы координат МРТ и МЭГ оборудования. Таким образом, рассчитывая расположение источников активности в мозге по данным МЭГ, есть возможность соотнести результаты этих расчетов с индивидуальным анатомическим МР-изображением структур мозга пациента, полученным с помощью МРТ.

Точность проведения ко-регистрации МРТ и МЭГ данных влияет на результаты локализации МЭГ данных.

Ко-регистрацию проводили в 3 этапа:

1) Определение двух преаурикулярных точек (над козелком) (Рисунок 4 А, Б) и переносицы на МР- изображениях (Рисунок 4 В).

2) Полученные координаты точек на этапе подготовки во время оцифровки головы накладывали на МР-изображение и оценивали точность совпадения местоположения точек и контуров головы (Рисунок 5).

3) Построение дипольной модели на этапе реконструкции источников требует описания геометрической модели головы, позволяющей определить возможное пространство моделируемых источников. Сферическая модель головы является самой простой и преимущественно используется в клинической практике. Модель предполагает, что поверхность головного мозга, содержащая моделируемые источники представляет собой сферу. Для расчета сферической модели головы, после сопоставления анатомических и оцифрованных точек, подбиралась сфера, наилучшим образом описывающая поверхность мозга на МР-изображениях. Для этого во всех трех плоскостях точками отмечались границы коры головного мозга (Рисунок 6А). После чего по этим точкам программа рассчитывает центр масс, который задает центр сферы (Рисунок 6Б). Координаты центра сферы в дальнейшем использовались при моделировании источников активности мозга.



Рисунок 4. Ручная расстановка преаурикулярных точек и переносицы на снимках MPT. А – Правая преарикулярная точка. Б – Левая преарикулярная точка. В – Точка на переносице.



Рисунок 5. Наложение на МР-изображение точек, полученных в ходе оцифровки головы.



Рисунок 6 А. Разметка поверхности мозга на МР-изображениях головы пациента перед построением сферической модели.



Рисунок 6 Б. Построение сферической модели на МР-изображениях головы пациента.

2.2 Клинический анализ данных с целью выявления ирритативных зон и зоны инициации приступов

2.2.1 Экспертный анализ данных интериктальной МЭГ. Выделение эпилептиформных событий

В программе Graph (Elekta Neuromag Software) все сенсоры МЭГ поделены на 8 групп, покрывающих доли мозга с левой и правой стороны (лобная, височная, теменная, затылочная). Для поиска интересующих событий по очереди просматривали весь массив данных для каждой группы сенсоров. Основой для выявления эпилептиформных событий служили критерии для энцефалографии, принятые Международной организацией по вопросам клинической нейрофизиологии (International Federation of Societies for Clinical Neurophysiology, [221].

• Острая волна — волна с острым пиком, ясно выделяющаяся над фоновой активностью, длительностью 70–200 миллисекунд (мс);

• Спайк — волна с острым пиком, ясно выделяющаяся над фоновой активностью, длительностью 20–70 миллисекунд (мс);

• Комплекс спайк и медленная волна – паттерн, состоящий из спайка и следующей за ним медленной волны, причем, как правило, амплитуда медленной волны выше амплитуды спайка;

• Комплекс полиспайк и медленная волна – паттерн, включающий в себя последовательность из 2 и более спайков и следующую за ней одну или несколько медленных волн.

В процессе выполнения анализа данных у большого числа пациентов были выделены специфические особенности эпилетиформных событий характерные именно для МЭГ данных. Отличительные черты эпилептиформных событий в МЭГ описаны в главе результаты.

Далее для выбранных событий проводили реконструкцию источников (см. раздел 3.1.3).

2.2.2 Экспертный анализ преиктальной активности. Выявление паттернов начала приступа

При анализе начала приступа использовалась частотную фильтрацию с полосовым фильтром от 0.05 Гц до 90 Гц.

Начало приступа отслеживали по видеозаписи поведения пациента и дополнительным показателям его состояния: ЭМГ, ЭКГ и актограмме, изменение которых, как правило, предшествует началу приступного поведения.

В поверхностной и интракраниальной электроэнцефалографии за начало устойчивые приступа принимают внезапные ритмические изменения, сопровождающиеся последующей типичной приступной активностью [207]. Изменения фоновой ритмики в момент начала приступа не могут объясняться изменением уровня бодрствования, а также должны хорошо выделяться на уровне фона и отличаться от предшествующей интериктальной активности. Частота синхронной эпилептической активности может сильно варьировать. Чем выше частота ритмической активности (у-диапазон), тем больше вероятность, что ее появление отражает активность зоны инициации приступов. В случае более низких частот (от δ- до β-диапазонов) предприступная ритмическая активность может, регистрироваться как в зоне инициации приступа, так и отражать распространение эпилептической активности и вовлечение в приступ отдаленных корковых зон [222].

Ввиду отсутствия принятых международных стандартов при оценке преиктального паттерна в МЭГ, для описания и анализа предприступной активности использовали стандарты для интракраниальной электрокортикографии. Идентификацию преиктальных паттернов на МЭГ проводили с использованием их ЭКоГ классификации, приведенной в работе [207]:

• острые графоэлементы (ритмический спайкинг, спайк-волна, острая волна в α-ө диапазоне);

низкоамплитудная быстрая активность с частотой > 13Гц. Во всех случаях регистрации паттерна, его развитие во времени сопровождалось снижением частоты осцилляций и переходом основной частоты из γ в β диапазон частот;

• диффузное падение амплитуды сигнала – электродекремент;

• ритмическая синусоидальная активность α-ө диапазона.

• Медленные волны <5Гц, иногда имеющие характер ритмической активности.

Примеры выявленных паттернов начала приступов в МЭГ представлены в разделе результатов.

2.2.3 Реконструкция источников мозговой активности

Локализация источников как интериктальных, так и иктальных эпилептиформных событий осуществлялась в программе «Source modelling» (пакет «Elekta Neuromag Software»). Пример модерилирования источников приведен на рисунке 9.

Источники мозговой, в том числе эпилептической, активности описывались с помощью модели эквивалентного токового диполя (ECD, Equivalent current dipole). Используя метод наименьших квадратов, алгоритм программы «Source modelling» подбирает параметры моделей (диполей) на основании соответствия измеряемых и предсказанных данных. Затем с помощью χ^2 статистики алгоритм выбирает модель (диполь), наилучшим образом совпадающую с исходными данными.

Существуют формальные критерии оценки адекватности подобранной модели: 1) качество предсказания моделью исходных данных (goodness-of-fit, параметр g в характеристиках диполя). Соответствие дипольной модели

наблюдаемым данным в программе измеряют в процентах объясненной дисперсии амплитуды измеренного сигнала. Модель принято считать адекватной при g>70%. 2) параметр доверительный объем (confidence volume, параметр V), описывающий эллипсоид в объеме которого, может располагаться диполь. Модель принято считать адекватной при V<1000 мм³. Эти два критерия являются обязательными, но недостаточными. В процессе выполнения анализа данных у большого числа пациентов были выделены и применены следующие необходимые правила при подборе дипольной модели:

1) Перед построением программой дипольной модели, экспертно оценивалась «правильность» формы изолиний магнитного поля с целью определения количества источников вносящих вклад в данное распределение магнитного поля (Рисунок 7);

2) При построении модели выделялась только область сенсоров, детектировавших интересующее событие;

3) Оценивалось расположение реконструированного диполя относительно границы смены полярности изоградиентных линий магнитного поля (Рисунок 8);

Далее оценивалось расположение полученного диполя на МР-изображении.



Рисунок 7. Построение изначальной гипотезы о количестве дипольных источников для распределения магнитного поля. А – правильная концентрическая форма изолиний магнитного поля - один источник. Б – изломы в изолиниях магнитного поля – три возможных источника.



Рисунок 8. Положение реконструированного диполя. *А* – правильное (вектор расположен параллельно линии смены полярности и непосредственно над ней). *Б* – неправильное (вектор расположен под углом к линии смены полярности).



Рисунок 9. Мультидипольное моделирование. Моделирование эпилептиформного паттерна, имеющего сложную структуру. А - в парах ортогональных градиометров видны противоположно направленные спайки, следующие друг за другом с временным интервалом порядка 25 мс. Б - мультидипольный анализ выявил, что сопряженные пары спайков объясняются двумя пространственно корковыми диполями (источниками), разнесенными активирующимися последовательно. В - локализация этих источников для десятков подобных событий обнаруживает, что источники первого спайка в паре образуют компактный кластер (красные кружки) на конвекситальной поверхности левого полушария в области латеральной борозды у нижнего края центральной борозды. Источники второго спайка (зеленые кружки), возникающего в результате распространения эпилептического разряда, занимают более обширную область кпереди от центральной борозды.

2.2.4 Определение зон ирритации

Совокупность, состоящую не менее чем из 6 источников, в которой соседние источники находились на расстоянии не более 1 см, рассматривали как кластер [161] и интерпретировали как зону ирритации, т. е. область коры, которая продуцирует интериктальную эпилептиформную активность [1]. У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, как правило, присутствуют несколько ирритативных зон. Поэтому перед нами стояла задача выбрать одну/две ведущие ирритативные зоны среди множества других ирритативных зон с высокой вероятностью являющихся зонами распространением эпилептической активности. Разработанный нами подход и результаты его применения представлены в главе результаты.

2.3 Сопоставление данных МЭГ и вЭЭГ

Сопоставление данных МЭГ и вЭЭГ проводили отдельно для интериктальной и иктальной активности.

2.3.1 Сопоставление интериктальных данных

Анализ проходил в два этапа: 1) Сопоставление локализации зон ирритации по данным обоих методов; 2) Верификация локализации ЗИ - сопоставления данных каждого из методов с результатами инвазивных обследований, областью резекции (при отсутствии инвазивных исследований) И успешностью хирургического лечения, оцененной по шкале исходов Энгела [79]. На первом этапе, основываясь на данных о соответствии расположения ЭЭГ электродов и цитоархитектонических полей по Бродману выделяли 10 обширных регионов в каждом полушарии мозга (Таблица 4). Для каждого пациента кластеры источников эпилептиформной активности $(M \Im \Gamma)$ И электроды ЭЭГ, зарегистрировавшие локальную эпилептическую активность, были отнесены к одному из десяти выделенных регионов коры мозга. При этом использовали для ЭЭГ-электродов таблицу соответствия стандартных позиций электродов ЭЭГ в

системе 10-10% и анатомических ориентиров регионов коры мозга из работы Юрчака с соавторами [14], а для МЭГ – сопоставление расположения кластеров источников в мозге пациента и карту цитоархитектонических полей коры мозга по Бродману.

Нужно подчеркнуть, что МЭГ позволяет локализовать ЗИ с точностью до 5 мм [223], тогда как пространственное разрешение вЭЭГ существенно ниже. На первом этапе сравнения, для того чтобы уравнять условия для вЭЭГ и МЭГ при определении их чувствительности к источникам эпилептической активности, искусственно загрубляли данные МЭГ о пространственной локализации кластеров источников и оценивали расположение зон ирритации в терминах 10 выделенных регионов в каждом полушарии.

	ЭЭГ-			
Нанионарания рагнона	электроды	Поля по	Анатомические	
паименование региона	в системе	Бродману	границы регионов	
	''10-20%''			
	Fp1, Fp2	10, 11, 9, 46		
Передний лобный регион	Fz	6, 8	от полюса лооной доли до прецентральной борозды	
(Fant)	F7, F8	45, 44, 47		
	F3, F4	8, 6, 9		
Задний лобный регион	F3, F4, C3,		От прецентральной	
(Fpost)	C4, Cz	4, 6	борозды до центральной	
	C3 C4		оорозды	
Лобно-теменной регион	Cz. P3. P4.	4.1.2.3	На стыке лобной и	
(FP)	Pz	, , , , <u>,</u>	теменной долей	
	T3, T4	21, 20, 38	Висониза дола	
Височный регион (Т)	T5, T5	37, 21, 22	рисочная доля	
Височно-затылочный регион	T5-O1,		На стыке височной и затылочной доли	
(TO)	T6- O2	37, 19		
-			На стыке височной,	
Височно-теменно-	T5-P3, T6-	39, 40, 22,	теменной и затылочной	
затылочный регион (ТРО)		19	долеи	
Височно-теменнои регион	13-C3, 14-	40.22	Задняя перисильвиева	
	C4	40, 22	001140115	
Лооно-височный	T3-F7, T4-	47, 38, 44,	Передняя перисильвиева	
регион (F I)	F8	45, 11, 22	область	
	P3, P4	19, 7	Теменная доля	
Теменной регион (Р)	Pz	7		
Затылочный регион (О)	O1, O2	19, 18	Затылочная доля	

Таблица 4. Регионы коры головного мозга, выделенные в каждом полушарии для соотнесения данных магнитоэнцефалографии и результатов электроэнцефалографического мониторинга с синхронной видеорегистрацией о зонах ирритации.

чувствительности обоих Для оценки методов обнаружению К эпилептической активности за рабочее определение чувствительности принимали отношение числа ЗИ, выявленных по данным вЭЭГ (вЭЭГ⁺) или МЭГ (МЭГ⁺), к совокупности всех зон, обнаруженных обоими методами(вЭЭГ⁺ + МЭГ⁺) у 98 пациентов. Определяли долю ЗИ, локализация которых совпала по данным вЭЭГ и МЭГ ((вЭЭГ⁺&МЭГ⁺)/ (вЭЭГ⁺ + МЭГ⁺)), а также доли —несовпадающих \parallel зон, каждая из которых была обнаружена только одним методом ((вЭЭГ⁺&МЭГ⁻) / $(вЭЭ\Gamma^+ + MЭ\Gamma^+))$ и ((вЭЭГ-&MЭГ^+) / (вЭЭГ^+ + МЭГ^+)). Помимо этого, используя преимущества МЭГ в пространственном разрешении, уточняли местоположение и число ЗИ, определяя их по данным МЭГ с точностью до поверхностей долей мозга – латеральной, базальной, медиальной и оперкулярной.

На втором этапе анализа данных ретроспективно определяли надежность локализации ЗИ по результатам вЭЭГ и МЭГ у 35 пациентов, прошедших хирургическое лечение и/или многосуточный инвазивный мониторинг.

2.3.2 Сопоставление иктальных данных

Сравнение локализации зоны инициации приступов обоими методами осуществляли у 13 пациентов, прошедших хирургическое лечение с дальнейшим благоприятным исходом. У всех пациентов во время МЭГ и вЭЭГ исследования был зарегистрирован клинический приступ.

Сопоставление расположения ЗИП выявленной каждым из методов и области резекции осуществляли подобным образом, как и для зон ирритации в терминах 10 вышеописанных регионов.

2.3.3 Статистический анализ

Статистическую значимость выявленных различий оценивали с помощью хи-квадрат критерия (χ^2) с числом степеней свободы равной 1, реализованного в программном пакете STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc).
2.4 Анализ высокочастотной активности в начале приступа

2.4.1 Критерии выбора событий

Динамику высокочастотных осцилляций γ диапазона (>60 Гц) в МЭГ перед началом приступа оценивали с помощью вейвлет-анализа у 2 пациентов. Всего было проанализировано 2 приступа. Критерием выбора приступов было возникновение β-активности (13 – 25 Гц) в МЭГ непосредственно перед приступом при экспертном анализе. Оба пациента прошли хирургическое лечение. У одного из них, при навигации постановки решеток ЭКоГ принимали во внимание результаты анализа высокочастотной активности.

2.4.2 Выбор интервала анализа

Одной из проблем выявления паттерна начала приступа является наличие артефакта миографической природы, который зачастую возникает еще до клинических проявлений приступа. Поскольку электромиографический сигнал имеет широкий диапазон частот, перекрывающийся с диапазоном частот мозговой активности [224], первым критерием при выборе эпохи анализа было отсутствие данного артефакта. Для этого при регистрации МЭГ дополнительно регистрировали электромиограмму жевательных мышц. Вторым критерием было появления отчетливо выделяемых экспертно ритмических осцилляций в диапазона перед началом клинического приступа. Основываясь на данных β-активность может быть связана с ЧТО быстрым литературы о том, распространением эпилептической активности за пределы ЗИП, анализируемый временной интервал включал также период времени, предшествующий появлению в-осцилляций. Для выявления момента начала увеличения высокочастотной γ-активности длительность этого периода времени была увеличена до 5 сек.

2.4.3 Вейвлет-анализ и построение 3-D спектрограмм

Выбор вейвлет-анализа для оценки временной динамики высокочастотной активности перед началом приступов определялся следующими обстоятельствами. Сигнал мозга, регистрируемый МЭГ, является нестационарным, т.е. его характеристики изменяются во времени.

Это соображение в особенности справедливо для событий, характеризующихся резкими изменениями сигнала мозга, в частности при возникновении приступной активности. Поэтому применение наиболее популярного метода оценки частотноамплитудных характеристик сигнала в ЭЭГ/МЭГ исследованиях - оконного преобразования Фурье, в данном случае не адекватно. Оконное преобразование Фурье определяется формулой (1):

$$\widehat{F}(t,w) = \int_{-\infty}^{\infty} \left[f(\tau) - t \right] e^{-i\tau w} d \varepsilon$$
(1)

Этот метод основан на предположении о том, что сигнал на малом промежутке времени можно считать стационарным. т

Другим, наиболее адекватным методом анализа нестационарных событий, является вейвлет-анализ. Окно, по которому проводится каждый шаг анализа, меняет свою ширину для каждого спектрального компонента (Рисунок 10). Это дает точную частотную локализацию в нижнем диапазоне частот, и точную временную локализацию в верхних диапазонах.



Рисунок 10. Представление частотного и временного разрешений для оконного преобразования фурье (слева) и вейвлетного преобразования (справа) Вейвлет-преобразование описывается формулой (2):

$$CWT_{\mathbf{x}}^{\Psi}(\tau, \mathbf{s}) = \Psi_{\mathbf{x}}^{\Psi}(\tau, \mathbf{s}) = \int \mathbf{x}(t) \cdot \psi_{\tau,s}^{*}(t) dt$$
(2)

Преобразованный сигнал является функцией двух переменных: т – сдвиг окна материнского вейвлета и s – масштаб определяющий анализируемый

частотный диапазон. Ψ – материнский вейвлет, преобразованием которого получаются вейвлеты для каждого частотного диапазона, т.е. является прототипом для всех остальных вейвлетов. В качестве материнского вейвлета в работе был использован вейвлет Морле, формула (3):

$$\omega(\mathbf{t}) = \mathbf{e}^{\mathbf{i}\mathbf{a}\mathbf{t}} \cdot \mathbf{e}^{-\frac{\mathbf{t}^2}{2\sigma}}$$
(3)

Параметр а модулирует частоту несущего сигнала, а параметр σ определяет масштаб, ширину огибающей на половине ее амплитуды (Рисунок 8). (Polikar, 2006).



Рисунок 11. Материнский комплексный вейвлет Морле с центральной частотой *П* и временным разрешением равным 4 сек. **Слева:** Синей линией обозначена реальная компонента, красной линией – мнимая. **Справа:** показаны графики спектрального и частотного разрешений.

Выбор параметров материнского вейвлета осуществляли путем перебора. В результате были выбраны параметры: центральная частота 1 Гц, временное разрешение 4 сек.

В каждом приступном событии для выбранного интервала анализа предприступной активности были построены 3-D (частота-амплитуда-время)

спектрограммы сигналов 204 градиометров. Далее полученные спектрограммы были ранжированы по критерию четкого подъема высокочастотной γ-активности в частотной полосе 55 – 95 Гц. Дальнейший анализ был сконцентрирован на сигнале сенсоров, обнаруживших максимальные изменения активности в этой частотной полосе перед приступом.

Были проанализированы спектрограммы сигнала выделенных сенсоров в широком диапазоне частот, а также вычислены огибающие амплитуд сигналов в частотной полосе, охватывающей максимальный подъем высокочастотной у активности. Сопоставляли совпадение/несовпадение местоположения зарегистрировавших максимальный подъем у-активности перед сенсоров, приступом, с местоположением сенсоров, зарегистрировавших максимум спайков. интериктальных И иктальных

ГЛАВА 3: РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Характеристики выборки пациентов с ФР эпилепсией, причины направления на МЭГ и исходы хирургического вмешательства

В результате применения метода магнитоэнцефалографии в Центре нейрокогнитивных исследований (МЭГ-центре) на этапе предхирургической диагностики в рамках совместного сотрудничества с НИИ нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко РАМН, ФГБУ РДКБ Минздрава России и ГБУЗ ГКБ №12 ДЗМ за 2010–2017 годы было обследовано 117 пациентов с фармакорезистентной (ФР) симптоматической или криптогенной фокальной эпилепсией, кандидаты на хирургическое лечение. Фармакорезистентность определялась согласно критериям, принятым Международной противоэпилептической лигой [225].

Все пациенты на этапе предхирургической диагностики прошли многосуточный видео-ЭЭГ-мониторинг с регистрацией нескольких приступов; МРТ по специальному эпилептологическому протоколу – оптимизированному для выявления структурных аномалий, наиболее часто ассоциированных с эпилепсией.

Дополнительно в некоторых случаях проводилась позитронноэмиссионная томография (ПЭТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ).

В нашу выборку более чем в половине случаев (64%) вошли пациенты, было сделать убедительного которых нельзя предположения V 0 расположении эпилептогенной зоны на основании стандартных предхирургической (видео-ЭЭГнеинвазивных методов диагностики мониторинг, МРТ по эпилептологическому протоколу, анализ семиотики

приступов) с целью планирования проведения инвазивных исследований и дальнейшего хирургического лечения. В большинстве случаев результаты вЭЭГ и МРТ расходились, были неубедительными или неоднозначными. В свою очередь, анализ семиотики приступов мог указывать на несоответствие расположения симптоматогенной зоны и предполагаемой зоны инициации приступов.

С учетом критерия отбора, в данной работе представлены результаты обследования неоднородной группы пациентов, характеризуемой широким возрастным диапазоном, разнообразием этиологии ФР эпилепсии, различными типами приступов.

Возраст. Отсутствие возрастных ограничений для регистрации МЭГ позволило обследовать пациентов в возрасте от 6 мес. до 43 лет. Большую часть выборки составили дети до 18 лет (80 человек, 68%), относительно равномерно распределявшиеся по трем возрастным категориям: 0–6 лет, 7–12 лет, 13–18 лет (Рисунок 12, Таблица 5).

Патологический субстрат эпилепсии. В исследованной выборке детей преобладающим патологическим субстратом эпилепсии являлись ФКД (24%), ТС (20%) и обширные нарушения коры больших полушарий головного мозга, включавшие в себя грубые нарушения формирования борозд и извилин, обширные зоны глиозно-атрофических изменений, обширные зоны кистозно-глиозных мальформаций (13%). У пациентов, не достигших шестилетнего возраста, распространенность ТС была резко выше (38%), чем по выборке детей в среднем, скорее всего, по случайным причинам (Таблица 6, Рисунок 13).

В среднем в группе детей заболевание дебютировало в возрасте 3 лет (среднее= 3,04 года; медиана. = 2 года и 3 мес; станд. откл. = 3,5 года). Таким

образом, характеристики нашей детской выборки полностью соответствовали данным литературы. В детском возрасте частыми причинами возникновения ФР эпилепсии называют неправильное внутриутробное формирование коры головного мозга – фокальные корковые дисплазии (ФКД), гетеротопия, пахигирия, туберозный склероз (TC) [95]. Данные корковые аномалии часто приводят к фармакорезистентному течению заболевания и характеризуются ранним дебютом заболевания [226, 227].

В группе взрослых пациентов (37 человек в возрасте от 19 до 43 лет) преобладающей структурной аномалией являлся склероз гиппокампа (СГ), выявленный по данным МРТ (СГ – 30%) с более поздним дебютом заболевания, чем в случаях с ФКД и ТС (среднее = 10 лет и 8 мес.; медиана = 11 лет; стан. откл. = 5 лет и 2 мес.) (Таблица 6, Рисунок 13). Нужно отметить, что склероз гиппокампа и по данным литературы является наиболее частой причиной симптоматической эпилепсии у взрослых пациентов [95], но статистически его распространенность существенно выше (75%, [228]), чем в исследованной нами выборке. Такая диспропорция связана с критерием отбора пациентов для направления на МЭГ-исследование. Для выявления основного патологического субстрата ΦP склероза гиппокампа как эпилепсии в большинстве случаев достаточно стандартных методов предхирургической диагностики: МРТ, вЭЭГ и семиотики приступов. Стоит отметить, что на втором месте по частоте эпилептогенных структурных аномалий в нашей выборке взрослых пациентов стояла ФКД (17%), и в половине случаев заболевание дебютировало в раннем возрасте (до 5 лет), что соответствует литературным данным о ранней манифестации эпилепсии при врожденных нарушениях формирования коры [226].

Объемные образования как структурная основа ФР эпилепсии не имели возрастной специфики и встречались примерно в равном процентном соотношении у детей и взрослых (14%– взрослые 9% –дети).

Примерно половины наших V пациентов предполагаемая эпилептогенная зона (ЭЗ) располагалась за пределами височной доли. По предварительным данным, на момент МЭГ-обследования на основании данных видео-ЭЭГ-мониторинга, MPT и семиотики приступов у 43 пациентов ЭЗ предположительно располагалась в лобной доле, у 13 пациентов – в теменной и затылочной долях, и в чуть больше трети случаев -в височной доле (44 пациента). Кроме того, в 7 случаях структурные аномалии затрагивали целое полушарие, а у 10 пациентов затруднительно было предположение выдвинуть однозначное 0 локализации эпилептогенной зоны.

Как детская, так и взрослая выборки характеризовались относительно высокой представленностью пациентов С отсутствием каких-либо структурных аномалий коры по данным МРТ (22% от всей выборки: 30% взрослых, 19% детей) (Таблица 6, Рисунок 13). Возраст дебюта ФР эпилепсии у MP-негативных пациентов в нашей выборке варьировал от 0 до 22 лет (сред. = 7 лет и 2 мес.; медиан. = 5 лет; станд. откл. = 6 лет и 1 мес.). Нужно подчеркнуть, что МР-негативные случаи являются наиболее сложными с точки зрения определения эпилептогенной зоны и исходы их хирургического лечения наименее успешны [229]. Отсутствие выявленного патологического субстрата, невозможность точной локализации по данным вЭЭГ не позволяют достоверно определить расположение эпилептогенной зоны и поэтому требуют проведения инвазивных исследований, которые, в МЭГ-навигации свою очередь, нуждаются В при постановке интракраниальных электродов.

Пол	Мужской	Женский				
Количество человек	59	58				
	Мин.	Макс.	Среднее	Медиана	Станд. откл.	
Возраст	6 мес	43 года	15,47	15	9,80	
Возрастные группы	6 мес– 6 лет	7–12 лет	13–18 лет	19–24 года	25–30 лет	31–43 года
Количество человек	29	19	32	15	13	9
Среднее	4,27	8,75	16,06	21,46	27,77	35,95
Медиана	4,75	8,00	16,00	33,00	28,00	35,00
Станд. откл.	1,74	1,64	1,59	1,85	1,64	3,57

Таблица 5. Демографические данные пациентов.



Рисунок 12. Распределение пациентов по возрасту. Высота столбцов соответствует числу человек в каждой возрастной группе.

			По группе до		По группе
	6 мес-6 лет	7–18 лет	18 лет	19–43 года	старше 18 лет
ФКД	6	13	24%	6	16%
СГ	2	4	8%	11	30%
ТС	11	5	20%	0	0%
00	2	5	9%	5	14%
ОИК	3	7	13%	0	0%
б/о	3	12	19%	11	30%
другое	2	5	9%	4	11%

Таблица 6. Частота встречаемости различных структурных аномалий у пациентов по группе детей и взрослых. **ФКД** — фокальная корковая дисплазия, **СГ** — склероз гиппокампа, **ТС** — туберозный склероз, **ОО** — объемные образования, **ОИК** — обширные изменения коры больших полушарий, **б**/о — отсутствие каких-либо видимых на МРТ структурных патологий мозга, **Другое** — различные аномалии, как правило, не ассоциированные с эпилепсией.



Рисунок 13. Распределение представленности различных видов структурных аномалий по группе детей и взрослых. ФКД — фокальная корковая дисплазия, СГ — склероз гиппокампа, TC — туберозный склероз, ОО — объемные образования, ОИК — обширные изменения коры больших полушарий, б/о — отсутствие каких-либо видимых на МРТ структурных патологий мозга, Другое — различные аномалии, как правило, не ассоциированные с эпилепсией.

3.2 Цели МЭГ-обследования как дополнительного метода предхирургической диагностики.

1) Подтверждение установленного топического диагноза ЭЗ. У 42 из 117 пациентов по результатам стандартных методов можно было предположить расположение ЭЗ на уровне доли коры больших полушарий мозга (Рисунок 14). Дополнительная МЭГ-диагностика требовалась для уточнения локализации ЭЗ и навигации инвазивного ЭЭГ-мониторинга.

2) Определение локализации ЭЗ. К этой категории относилось большинство пациентов – 75 человек. У 43 пациентов применение рутинных методов предхирургической диагностики не привело к однозначному топическому диагнозу ЭЗ. Причинами тому были неоднозначность и/или отсутствие результатов вЭЭГ, ЭЭГ- и МР-негативные случаи, расхождение данных вЭЭГ, МРТ и семиотики приступов. Кроме того, в ряде случаев (17 пациентов) все рутинные методы указывали на множественность зон ирритации, и с помощью МЭГ требовалось подтвердить или отвергнуть мультифокальную природу эпилепсии. Еще одной категорией с подобным запросом были пациенты, уже перенесшие резекцию с неудачным исходом (12 пациентов). У них требовалось определить, кроется ли источник приступов в неполной резекции ЭЗ во время операции, или связан с иной ЭЗ. Наконец, у трех пациентов – кандидатов на гемисферотомию МЭГисследование нужно было для того, чтобы отвергнуть / подтвердить наличие независимых эпилептогенных зон в сохранном полушарии мозга.

Цели МЭГ-обследования



Рисунок 14. Цели МЭГ-обследования. Н — неоднозначность и/или отсутствие результатов вЭЭГ, ЭЭГ- и МР-негативные случаи, расхождение данных вЭЭГ, МРТ и семиотики приступов; **М** множественность зон ирритации, и с помощью МЭГ требовалось подтвердить или отвергнуть мультифокальную природу эпилепсии; **П** кандидаты на повторное хирургическое лечение (в т. ч. когда первое необязательно связано с лечением эпилепсии); **Г** — отвержение / подтверждение наличия независимых эпилептогенных зон в сохранном полушарии мозга у кандидатов на гемисферотомию.

3.3 Исходы хирургического лечения пациентов, прошедших МЭГобследование.

Из 117 пациентов, направленных на МЭГ, 45 пациентов прошли дальнейшее хирургическое лечение. В 35 (78%) случаях была выполнена фокальная резекция, в оставшихся 10 (22%) случаях операция была направлена на отсечение доли (6 человек) или проведена гемисферотомия (4).

Девятнадцати пациентам во время операции проводилась интракраниальная электрокортикография (ЭКоГ), а в 10 случаях – суточный инвазивный ЭЭГ-мониторинг. Для навигации при установке субдуральных электродов использовали совокупность данных всех методов неинвазивной диагностики.

Трем пациентам также проводили многосуточный инвазивный мониторинг, однако во избежание неврологического дефицита дальнейшее хирургическое лечение не проводилось.

Успешность хирургического лечения оценивали по шкале Энгела [79]. Срок наблюдения пациентов после операции составил от 1 года до 6,5 лет (сред. = 41,78 мес.; медиана = 39,5 мес.; станд. откл. 23,56 мес.; размах = 79,3 мес.). Двадцать два пациента (49%) у которых на момент наблюдения отсутствовали приступы, нарушающие качество жизни (исходы класса IA-C), у 8 пациентов (17,5%) остались редкие приступы, нарушающие качество жизни (исходы класса IIA-D), в 7 случаях (16%) наблюдали существенное снижение частоты приступов (исходы класса IIIA-B), у 8 пациентов (17,5%) резективное хирургическое лечение не привело к изменению ситуации с приступами (исходы класса IVA-B) (Рисунок 15).

Одиннадцати пациентам, полностью освободившимся от приступов, отменена лекарственная терапия. Одной пациентке с неблагоприятным исходом резективного хирургического лечения (IVB) проведена установка стимулятора переднего вентрального ядра таламуса, благодаря которому впоследствии наблюдали значительное сокращение числа приступов (исход IIIA).





3.4 Сравнительный анализ чувствительности МЭГ к источникам эпилептической активности в коре больших полушарий мозга

3.4.1 Стратегия сопоставления интериктальных данных

Видео-ЭЭГ-мониторинг является одним из основных базовых методов на этапе предхирургической диагностики. В свою очередь МЭГ дорогой и трудоемкий метод и лишь недавно в нашей стране вошел в арсенал методов предхирургической диагностики. Несмотря на то, что исходный источник сигнала для МЭГ и ЭЭГ один и тот же – электромагнитное поле суммарных возбуждающих постсинаптических дендритных потенциалов больших популяций пирамидных нейронов коры – различие в физических свойствах обоих методов приводит к разнице в получаемых данных. Сравнение двух методов по чувствительности к обнаружению эпилептической активности – способ выявить особенности каждого из методов, а также оценить вклад МЭГ-технологии предхирургической на диагностики этапе И целесообразность ее применения.

Выделение эпилептиформных событий в интериктальной активности рассматривают в качестве первого шага в топической диагностике ирритативных зон. Американское сообщество клинической магнитоэнцефалографии (American Clinical MEG Society (ACMEGS)) [230] предлагает при анализе МЭГ следовать критериям, установленным для ЭЭГ (International Federation of Societies for Clinical Neurophysiolohy, 1974) [221].

В соответствующих рекомендациях нам не удалось найти обоснования выбора идентичных критериев для двух разных методов. Убедительной демонстрацией сходства эпилептиформных разрядов в ЭЭГ и МЭГ могли бы служить данные их синхронной регистрации. Поэтому у 50 пациентов мы осуществили одновременную МЭГ–ЭЭГ-регистрацию интериктальных паттернов.



Рисунок 16. Эпилептиформные события и паттерны в МЭГ. А – комплексы «спайк и медленная волна». Б – острая волна. В – спайк (фиолетовое подчеркивание) и полиспайки (красное подчеркивание). Г – комплекс «полиспайк и медленная волна». Д – комплекс «острая и медленная волна».

В целом, мы обнаружили, что в МЭГ присутствуют все упомянутые Ассоциацией эпилептиформные паттерны (Рисунок 16). Однако сходство их с паттернами ЭЭГ отнюдь неполное в том, что касается синхронности появления в ЭЭГ/МЭГ-записи и идентичности характеристик. Во-первых, частота МЭГ-спайков может превышать верхнюю границу в 50 Гц,

указанную в рекомендациях и соответствующую длительности спайка в 20 мс. Мы определяли длительность спайка по рекомендациям, приведенным в работе Новак [9] (Рисунок 17). На рисунках 18–19 представлены МЭГ-спайки двух разных пациентов Б.Р. №5 и Т.Д., длительность которых равнялась 14 и 12 мс соответственно и, следовательно, была почти вдвое меньше рекомендованной для ЭЭГ минимальной длительности. Во время появления коротких и острых МЭГ-спайков в синхронной с МЭГ записи ЭЭГ они могут отсутствовать (Рисунок 20). Во-вторых, спайки, регистрируемые МЭГ и ЭЭГ, могут быть асинхронны. На рисунке 21 приведен пример пациента Г.Л., у которого при синхронной МЭГ–ЭЭГ-записи, в интериктальной МЭГ были зафиксированы как короткие, так и более длительные спайки. Оказалось, что спайки более низкой частоты (длительность более 35 мс) регистрируются в МЭГ и ЭЭГ практически одновременно, тогда как МЭГ-спайки более высокой частоты не фиксируются ЭЭГ (Рисунок 21). Более того, в ряде случаев мы наблюдали, как при сочетании высокочастотного МЭГ-спайка с медленной волной в скальповой ЭЭГ появлялся лишь медленный компонент паттерна «спайк –волна».



Рисунок 17. Морфологические свойства спайка в МЭГ (Nowak et al., Fig. 2). Спайк описывается как волна PRT. Общая длительность D, измеряется от точки P до T. Длительность D₁ описывается как ΔRP , a D₂ — ΔTR . Значение абсолютной амплитуды A₁ измеряется от R до P, а абсолютной амплитуды

A₂ — от T до R. Наклон переднего и заднего фронтов вычисляется как первая производная от восходящей (S₁) и нисходящих (S₂) фронтов спайка соответственно. Степень остроты (C) пика R берется из их второй производной. Подробнее см. в работе Фернандеса с соавторами [136].



Рисунок 18. Возможности регистрации высокочастотных спайков (около 70 Ги) на примере пациента Б.Р. У пациента с подозрением на $\Phi K \Pi$ в правой теменно-затылочной области регистрировали устойчивые вспышки высокочастотных эпилептиформных спайков, комплексов «спайк – волна» с источниками в области предполагаемой ФКД. На рисунке представлено моделирование источников спайка длительностью 14 мс с использованием модели эквивалентного токового диполя. А — вспышка эпилептиформных разрядов, зарегистрированная правой затылочной группой сенсоров МЭГ. Б — сигнал на сенсоре MEG2323, фиксировавший высокочастотный спайк. В — реконструкция сигнала построенной дипольной моделью. Г — магнитное наблюдаемое поверхности поле, на головы. Д локализация смоделированного дипольного источника в коре мозга.



Рисунок 19. Возможности регистрации высокочастотных МЭГ-спайков (около 83 Гц) на примере пациента Т.Д. У пациента с подозрением на ФКД в правой теменно-затылочной области регистрировали устойчивые вспышки высокочастотных эпилептиформных спайков, комплексов «спайк – волна» с источниками в области предполагаемой ФКД. На рисунке представлено моделирование источников спайка длительностью 12 мс с использованием модели эквивалетного токового диполя. A — вспышка эпилептиформных разрядов, зарегистрированная правой затылочной группой сенсоров МЭГ. B — сигнал на сенсоре MEG2432, фиксировавший высокочастотный спайк. B — дипольная реконструкция сигнала источника. Γ — магнитное поле, наблюдаемое на поверхности головы. Д — локализация смоделированного дипольного источника в коре мозга.

Приведенные наблюдения, ставят вопрос о том, что МЭГ может иметь преимущества перед ЭЭГ в обнаружении высокочастотных спайков, а возможно, и высокочастотной гамма-активности.



Рисунок 20. Высокочастотные МЭГ-спайки и их отражение в ЭЭГ. На сенсорах МЭГ левой височной группы представлена ритмическая последовательность комплексов «высокочастотный спайк – медленная волна» с источниками на базальной поверхности левой височной доли у пациента Ц.Е. При синхронной регистрации ЭЭГ (в системе 10–10%) под височными электродом Р7-Т7, Т7-С3 отмечается лишь последовательность острых волн.



Рисунок 21. Высоко- и низкочастотные спайки в МЭГ и их отражение в ЭЭГ. При одновременной регистрации МЭГ и ЭЭГ (система 10–10%) низкочастотные спайки длительностью более 30 мс были зафиксированы обоими методами (фиолетовое подчеркивание), а высокочастотные спайки, возникавшие в левых височных МЭГ-сенсорах (красное подчеркивание), МЭГ ЭЭГ отсутствовали синхронной С записи (электроды. в соответствующие левым височным сенсорам, выделены красными квадратами).

В качестве основного подхода к сравнительной оценке чувствительности ЭЭГ и МЭГ в обнаружении эпилептиформной активности было использовано сравнение числа зон ирритации, выявленных каждым методом у обследованных пациентов на этапе предхирургической диагностики. Предхирургические заключения о числе и расположении ЗИ по результатам как вЭЭГ так и МЭГ, имелись у 98 пациентов. Сравнение чувствительности вЭЭГ и МЭГ проводили для этой выборки.

Число зон ирритации, выявленных ЭЭГ, определяли на основании клинических заключений по результатам длительного (не менее 2 суток) видео-ЭЭГ-мониторинга, осуществляемого в рамках предхирургической диагностики, с обязательной регистрацией сна и бодрствования пациента, а также его приступов. Все упомянутые в заключении зоны ирритации в межприступном периоде, вне зависимости от частоты возникновения в них эпилептиформных разрядов, рассматривали как отдельные ирритативные зоны.

Число зон ирритации, выявленных МЭГ, также оценивали по клиническим заключениям по результатам 1,5–2-часовой регистрации состояний сна и бодрствования пациентов. Меньшая длительность регистрации МЭГ в сравнении с ЭЭГ *а priori* давала преимущества ЭЭГ для обнаружения дополнительных зон ирритации. Другим существенным отличием МЭГ была реконструкция корковой локализации выявленных зон ирритации (см. главу «Методы»).

Для соотнесения локализации выявленных зон ирритации по МЭГ и вЭЭГ был разработан специальный подход (Таблица 4, глава «Методы»), основанный на соответствии расположения ЭЭГ-электродов и цитоархитектонических полей по Бродману. При данном подходе в каждом полушарии выделяли 10 обширных регионов (Рисунок 22). При этом для оценки локализации ирритативных зон по вЭЭГ использовали таблицу соответствия стандартных позиций электродов ЭЭГ в системе 10–10% и анатомических ориентиров регионов коры мозга, представленную в работе Юрчака с соавторами [14], а для МЭГ – сопоставление расположения

кластеров источников в мозге пациента и карту цитоархитектонических полей коры мозга по Бродману.



Рисунок 22. Схематическое представление 10 регионов коры головного мозга, выделенных в каждом полушарии для соотнесения данных.

МЭГ и вЭЭГ о локализации ирритативных зон. Fant — включает всю префронтальную кору (синий); Fpost — включает прецентральную изивлину / борозду (бирюзовый); T — передне-средняя часть височной доли (бежевый); P — вся теменная доля (зеленый); O — затылочная доля (малиновый). Смежные регионы: FP — регион прецентральной / постцентральной извилин и борозд (полупрозрачный белый), FT — лобновисочный регион, включающий передний пересильвиев отдел, полюс височной доли, базальную и вентролатеральной части стыка височной и затылочной

долей (**серый**); **ТР** — задний пересильвиев отдел: сочетание среднезадневисочной и передней теменной областей (**жёлтый**). **ТРО** — обширный регион, охватывающий латеральные задневисочную, теменную и затылочную области (**фиолетовый**).

Нужно подчеркнуть, что МЭГ позволяет локализовать источники активности в коре больших полушарий с точностью до 5 мм [223], тогда как пространственное разрешение вЭЭГ существенно ниже. Поэтому для того, чтобы уравнять условия для вЭЭГ и МЭГ при определении их чувствительности к источникам эпилептической активности, искусственно загрубляли данные МЭГ о пространственной локализации кластеров источников и оценивали расположение зон ирритации в терминах 10 выделенных регионов в каждом полушарии (Рисунок 22).

Как пример подхода к сопоставлению численности и локализации ЗИ по данным МЭГ и вЭЭГ, на рисунках 23 и 24 представлены данные двух пациентов (Ж.Д. и Л.Д.). Как видно из рисунка, у одного из них зоны ирритации, выявленные вЭЭГ и МЭГ, совпали с точностью до региона FT в левом полушарии (пациент Ж.Д.), тогда как у другого пациента (Л.Д.) левополушарная ЗИ по данным ЭЭГ была локализована в регионе FP (электрод СЗ), а по данным МЭГ – в глубине внутритеменной борозды (регион TPO).



Рисунок 23. Пример совпадения результатов локализации зон ирритации в пределах 10 обширных регионов коры больших полушарий методами вЭЭГ и МЭГ. У пациента Ж.Д. с отсутствием выраженных структурных аномалий на МРТ (МР-негативный случай) данные вЭЭГ (А) выявили локальную эпилептиформную активность под электродом F7-T3 (регион FT). Результаты МЭГ (Б) указывали на две близкорасположенных ирритативных зоны в левой лобной доле — на базальной поверхности и в области нижней лобной извилины / борозды. Для сравнения с данными ЭЭГ 2 зоны ирритации, выявленные в МЭГ были объединены в единый регион FT. У этого пациента результаты вЭЭГ и МЭГ диагностики рассматривались как совпавшие с точностью до региона FT.



Рисунок 24. Пример расхождения результатов локализации зон ирритации в пределах 10 обширных регионов коры больших полушарий методами вЭЭГ и МЭГ. У пациента Л.Д. с туберозным склерозом и множеством гамартом в коре б.п., данные вЭЭГ (А) демонстрировали локальную эпилептиформную активность с реверсией фаз под электродом C3. Результаты МЭГ (Б) указывали на основную зону ирритации в глубине внутритеменной борозды слева, что соответствовало бы по ЭЭГ-данным электроду Р3. У этого пациента результаты вЭЭГ- и МЭГ-диагностики рассматривались как несовпавшие.

За рабочее определение чувствительности принимали отношение числа ЗИ, выявленных по данным вЭЭГ (вЭЭГ⁺) или МЭГ (МЭГ⁺), к совокупности всех зон, обнаруженных обоими методами (вЭЭГ⁺ + МЭГ⁺) в коре больших полушарий. Определяли долю ЗИ, локализация которых совпала по данным вЭЭГ и МЭГ ((вЭЭГ⁺&МЭГ⁺) / (вЭЭГ⁺ + МЭГ⁺)), а также доли несовпадающих зон, каждая из которых была обнаружена только одним методом ((вЭЭГ⁺&МЭГ⁻) / (вЭЭГ⁺ + МЭГ⁺)) и ((вЭЭГ⁻&МЭГ⁺) / (вЭЭГ⁺ + МЭГ⁺)).

Для подсчета разницы методов по чувствительности к эпилептиформной активности, исходящей из передних (регионы Fant, Fpost, FP), височных (регионы T, FT, TP) и задних (регионы TPO, P, TO, O) отделов коры больших полушарий использовали ту же формулу.

3.4.2 Сравнительная чувствительность МЭГ и вЭЭГ к источникам интериктальной эпилептиформной активности

У 98 пациентов по результатам МЭГ и ЭЭГ в совокупности было выявлено 302 ирритативные зоны (Таблица 7).

Обоими методами (вЭЭГ⁺ & МЭГ⁺) было обнаружено чуть больше трети зон ирритации (111 ЗИ). Более половины (56 ЗИ) таких зон располагались в височных отделах, в меньшем числе (40 ЗИ) в передних отделах (сумма **Fant**, **Fpost**, **FP**) и значительно реже (15 ЗИ) – в задних отделах полушарий

Исключительно по МЭГ (вЭЭГ⁻ & МЭГ⁺) была выявлена половина всех зон ирритации (147 ЗИ). В равном количестве случаев такие зоны ирритации располагались в передних (55 ЗИ: МЭГ vs вЭЭГ χ^2 =42,59; p<0,0001) и задних отделах полушарий (54 ЗИ: МЭГ vs вЭЭГ χ^2 =47,91; p<0,0001)), реже – в височных отделах (38 ЗИ: МЭГ vs вЭЭГ χ^2 =5,76; p=0,0164).

Исключительно по вЭЭГ (вЭЭГ⁺ & МЭГ⁻) были отмечены 44 ЗИ (15%). В половине случаев (22 ЗИ) эти зоны располагались в височных отделах, а во второй половине были поровну представлены в передних и задних отделах полушарий.

Количество обнаруженных зон ирритации						
		Передние отделы	Височные отделы	Задние отделы		
	Общее	(Fant, Fpost, FP)	(T+FT+TP)	(TPO+P+TO+O)		
вЭЭГ+&МЭГ+	111	40	56	15		
вЭЭГ-&МЭГ+	147	55	38	54		
вЭЭГ+&МЭГ-	44	11	22	11		
Общее число зон	302	106	116	80		
Количество зон, обнаруженных каждым методом						
МЭГ	258	95	94	69		
вЭЭГ	155	51	78	26		
Чувствительность методов						
МЭГ	0,85	0,90	0,81	0,86		
вЭЭГ	0,51	0,48	0,67	0,33		
χ2(df=1)	81,23	42,59	5,76	69,51		
Р-значение	<0,0001	<0,0001	0,0164	<0,0001		

Таблица 7. Сопоставление результатов методов вЭЭГ и МЭГ по выявлению зон ирритаций в интериктальном периоде в рамках 10 описанных регионов. «вЭЭ Γ^+ &МЭ Γ^+ » — зоны ирритации, обнаруженные обоими методами; «вЭЭГ & МЭГ⁺» — только при помоши МЭГ; «вЭЭГ⁺&МЭГ » исключительно с помощью вЭЭГ. Для подсчета чувствительности использовали формулу: вЭЭГ ИЛИ МЭГ / (вЭЭГ⁺ + $M \Im \Gamma^+$). Для оиенки статистической значимости различий в чувствительности обоих методов к обнаружению зон ирритации применяли критерий χ^2 .

Таким образом, чувствительность к обнаружению эпилептической активности для метода МЭГ составила 85%, тогда как для вЭЭГ — 51%. Различие в чувствительности двух методов составляло 34% и было высоко значимым (χ^2 =81,23; p<0,0001). Полученные результаты свидетельствовали о существенном преобладании в общей чувствительности МЭГ над методом вЭЭГ.

Особо выделялась неравномерность различий двух методов в чувствительности по разным отделам коры больших полушарий. При

отсутствии существенного преимущества какого-либо метода в обнаружении эпилептической активности в височных отделах коры (χ^2 =5,76; p=0,0164) МЭГ значительно превосходила ЭЭГ в выявлении эпилептиформных разрядов с источниками в передних (χ^2 =42.59; p<0,0001) и задних отделах полушарий (МЭГ vs вЭЭГ (χ^2 =47,91; p<0,0001)).

3.4.3 Точность локализации корковых источников интериктальной активности по данным МЭГ

Проведенные выше статистические сравнения чувствительности МЭГ и вЭЭГ не затрагивают различия методов в точности пространственной локализации корковых источников эпилептиформной активности. В намеренно предыдущем сравнении ΜЫ проигнорировали высокое разрешение МЭГ, пространственное предоставляющее возможность локализовать зону ирритации не только с точностью до широких регионов на поверхности коры, но различить несколько разных ЗИ, располагающихся на небольшом расстоянии друг от друга. Поскольку точность локализации при предхирургической диагностике может иметь критическое значение, мы иллюстрируем это свойство МЭГ на примере пациента С.М.

Пациент С.М., пяти лет, страдающий атоническими приступами, а также простыми фокальными приступами, принимающими форму клоний в правой руке, иногда со вторичной генерализацией. Дебют приступов в 3 По МРТ какие-либо Фармакорезистентная форма. ланным месяца. структурные нарушения мозга отсутствовали. Межприступная ЭЭГ включала периодическую региональную эпилептиформную активность в форме комплексов «острая – медленная волна» в заднем лобном отведении слева. Bo вЭЭГ-мониторинга зарегистрирован атонический время приступ, сопровождавшийся эпилептиформной активностью в отведениях Cz, Pz, C3, РЗ. На основании приступной активности в ЭЭГ весь лобно-теменной регион левого полушария был определен как ЗИП (Рисунок 25).

МЭГ-обследование проводили в течение 2 часов в состоянии сна после суточной депривации сна. Анализ эпилептиформных паттернов межприступной МЭГ обнаружил длительные последовательности эпилептиформных разрядов в левой теменно-височной группе сенсоров (Рисунок 26).

Анализ корковых источников спайков и пик-волновых комплексов близкорасположенных компактных позволил выделить три кластера, интерпретированных как зоны ирритации (Рисунок 28). Источники эпилептиформных разрядов, как правило, реконструировались с помощью моделей, содержащих 2 или 3 корковых диполя, принадлежащих разным Была определена характерная зонам ирритации. последовательность включения зон ирритации в формирование эпилептиформного разряда (Рисунок 27).

Основная ЗИ располагалась на латеральной поверхности левой лобной доли в области задней трети верхней лобной извилины. В том случае, когда эпилептиформный разряд объяснялся активностью трех источников, основная ЗИ первой включалась в его генерацию.

Вторая зона ирритации локализовалась на латеральной поверхности левой лобной доли в области нижнего края прецентральной борозды и обычно включалась в генерацию разряда вслед за основной зоной.

Третья ирритативная зона локализовалась на латеральной поверхности левой лобной доли между прецентральной и постцентральной извилинами. Источники этой ЗИ всегда разряжались последними.

Таким образом, в обширном лобно-теменно центральном регионе коры анализ МЭГ позволил локализовать 3 зоны ирритации, причем лишь одна из них инициировала межприступные эпилептиформные разряды, тогда как

активность в двух других была результатом распространения возбуждения из основной ЗИ.



Рисунок 25. Начало атонического приступа у пациента С.М., сопровождавшееся эпилептиформной активностью в ЭЭГ-отведениях Cz, Pz, C3, P3.

	1427.000 s	1437.000 s
MEGØ223	1	many man man man man
MEGØ222	1 mm man have many many many have a second and the second of the second	1 man man / man we want
MEGØ212	Mummun Mummun Winner Mummun [I'm man / Man Marine
MEGØ213	3 man Man Marken Ma	1 mm mm// mm My mor Museur Min
MEGØ133	1 manual manual manual manual and the second of the second	1 month month month
MEGØ132	Munimum Munimum Multimum manimum .	Amenia marker and the second
MEGØ112]	Muna man where where we have a series of the
MEGØ113] my man have been and the second with the second of the s	have been by a service when the service of the serv
MEGØ233] www.www.www.www.www.www.	1 mm / mm / mm /
MEGØ232	Murray Marrie Ma	1/ Marine M may / James Mr. July Mar
MEGØ242] www.www.www.w/////www.w// www.ww/	1 www. www. www. www.
MEGØ243] manunder warder of the second of the secon	frank Mar Mar Mar Mar Mar
MEG1513	I a man marker M Marker Ma	Munumund / munumun
MEG1512	man when been and the second ward and the second and the	for a support of the second se
MEGØ142	1 manun manun france and the second s	1 million and many many marked and marked and and and and and and and and and an
MEGØ143	I and a marked and a second and a	have all and all more all have all have a second that have a second th
MEG1623	1 manun (manun (manun)	
MEG1622	1 manus and Manus an	May mult any mult
MEG1612	1 mmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmmm	When we want we w
MEG1613	I manufacture and a construction of the second seco	Mummer Munder and Manual Marca
MEG1523	1 man man and the man when the second of the second	munum munum
MEG1522	I was a second way was a second way and a	have a second when the second of the second se
MEG1542	1 - manual ma	have been and the second of th
MEG1543	a male was a second of the sec	have the for the second the secon
MEG1532	1 - Marine Ma	have been and the second of th
MEG1533	I and the second of the second	1 martin and a second
ECGØ63		
EOGØ61	B	
EMGØ64		
Y-scales	: 200 fT/cm A: 1 mV B: 300 uV C: 50 uV	

Рисунок 26. Пациент С.М. Длительная (9 с) регулярная последовательность эпилептиформных разрядов в бодрствовании в межприступном периоде. На рисунке представлена левая височная группа сенсоров. Временная развертка 10 с. Частотная фильтрация: полоса пропускания 1–40 Гц. Биполярные электроды: ECG63 – электрокардиограмма, EOG61 — электроокулограмма, EMG64 – электромиограмма. Вертикальные белые линии отмечают временной интервал 1 с.



Рисунок 27. Характерная последовательность включения источников спайков, принадлежащих трем разным ирритативным зонам, в генерацию эпилептиформных разрядов. А – спайки на сенсорах и реконструкция временной динамики включения их корковых источников. Б –

распределение градиента магнитного поля в момент максимальной амплитуды источника. **В** – локализация источников спайка в коре б.п. мозга пациента.



Рисунок 28. Источники интериктальной активности. Примечание: Цветными кружками обозначены источники, которые разряжались первыми (красный), вторыми (желтый) и последними (зеленый) при генерации интериктального эпилептиформного разряда. Окружностями тех же цветов помечены соответствующие зоны ирритации. Срезы на MPизображениях представлены в трех плоскостях: коронарной, сагиттальной и аксиальной соответственно (сверху вниз).

3.4.4 Верификация данных МЭГ и вЭЭГ о локализации ЗИ

Сопоставление результатов МЭГ и вЭЭГ показало существенное МЭГ над вЭЭГ в чувствительности к превосходство обнаружению эпилептиформной активности интериктальным данным. Однако ПО насколько достоверны были эти выявленные дополнительно по МЭГ зоны ирритации и каково клиническое значение зон с точки зрения планирования инвазивных исследования и проведения хирургического лечения? Ответы на данные вопросы можно получить лишь путем анализа данных пациентов, прошедших хирургическое лечение. Благоприятный исход хирургического лечения указывает на то, что эпилептогенный субстрат мозга локализовался в удаленной области, т. е. эпилептогенная зона была правильно определена. Поэтому ретроспективное сопоставление области резекции с локализацией ЗИ, выявленных неинвазивными методами на этапе предхирургического обследования у пациентов с благоприятным исходом лечения, позволяет надежно оценить истинную чувствительность методов и клиническое полученных Вторым способом значение данных. подтверждения подлинности ЗИ является сопоставление с «золотым стандартом» многосуточного ЭЭГ-мониторинга результатами инвазивного И ЭКоГ. внутриоперационной Поскольку планирование расположения субдуральных электродов основывается на результатах неинвазивных методов диагностики, основные ЗИ, выявленные МЭГ и вЭЭГ, как правило, попадали В область покрытия интракраниальных электродов. Интракраниальная регистрация эпилептической активности В зоне ирритации, определенной по вЭЭГ и/или по МЭГ, предоставляет надежное свидетельство правильности ее неинвазивной диагностики.

В соответствии с критериями, подробно описанными в главе «Методы», для проверки подлинности выявленных ЗИ было отобраны

данные 35 пациентов. У двадцати девяти человек удалось достигнуть благоприятного исхода хирургического лечения, четыре пациента прошли многосуточный инвазивный мониторинг, два пациента – внутриоперационную электрокортикографию. Локализация подтвержденных 46 зон ирритации распределялась следующим образом: в лобной коре — 20 зон, в височной — 17 зон, в задних отделах полушарий — 9 зон.

Тридцать девять из 46 подтвержденных зон было обнаружено МЭГ (МЭГ⁺), тогда как только 29 из них были описаны в заключениях по вЭЭГ (вЭЭГ⁺) (Таблица 8). Три подтвержденные зоны не были обнаружены ни одним из двух методов (вЭЭГ⁻ & МЭГ⁻), и все они располагались в лобной и височной долях. Таким образом, истинная чувствительность МЭГ к обнаружению эпилептиформной активности для подтвержденных ЗИ составила 93%, тогда как для вЭЭГ — только 63%. Различие между МЭГ и ЭЭГ в числе пропусков подтвержденных зон ирритации было высоко значимым (χ^2 (df=1)=8,18; p=0,0042).

Число подтвержденных зон ирритации					
	Общее	Передние отделы (Fant, Fpost, FP)	Височные отделы (T+FT+TP)	Задние отделы (ТРО+Р+ТО+О)	
ЭКоГ+Исходы	46	20	17	9	
Число зон, обнаруженных МЭГ и ЭЭГ					
МЭГ	43	18	16	9	
ЭЭГ	29	9	13	7	
χ2(df=1)	8,18	4,84	0,90	1,82	
Р-значение	0,0042	0,027	0,3435	0,1775	

Таблица 8. Сравнительная чувствительность вЭЭГ и МЭГ к эпилептической активности зон ирритации, верифицированных по результатам резективной операции и/или инвазивной кортикографии. «вЭЭГ⁺&МЭГ⁺» – зоны ирритации, обнаруженные обоими методами; «вЭЭГ &МЭГ⁺» – только при помощи МЭГ; «вЭЭГ⁺ &МЭГ » исключительно с помощью вЭЭГ.

Наличие информации о точной локализации истинных ирритативных зон позволяло нам исследовать расположение пропущенных ЭЭГ зон ирритации с точностью до аспекта доли коры больших полушарий (Рисунок 29). Тринадцать из 18 зон ирритации, находившихся в области «слепого пятна» для вЭЭГ локализовались на базальной, медиальной и оперкулярной поверхностях долей коры мозга, удаленных от электродов вЭЭГ. Вторым фактором, препятствующим обнаружению ЗИ с помощью вЭЭГ, было расположение ЗИ в лобной доле (11 из 18 ЗИ, пропущенных вЭЭГ), даже и на латеральной ее поверхности. Один из таких случаев, а также обсуждение клинической значимости разницы в чувствительности МЭГ и ЭЭГ проиллюстрированы на примере пациента Р.Е. (Рисунки 30–31).



Рисунок 29. Расположение подтвержденных зон ирритации, обнаруженных по МЭГ, но пропущенных по данным вЭЭГ (вЭЭГ- & МЭГ+), с учетом поверхности доли.
Нужно подчеркнуть, что для обнаружения зон ирритации в височных долях диагностическая ценность МЭГ и вЭЭГ была практически одинакова.



Рисунок 30. Пациент Р.Е. – девочка 6-летнего возраста с отсутствием каких-либо когнитивных и неврологических нарушений до 5 лет 11 месяцев. За месяц до МЭГ-обследования появились приступы (2–3 в день) в виде парестезий в левых конечностях, начинающихся со стопы и восходящих вверх до рук и далее от кистей до плеча. По данным структурной МРТ (белая стрелка) была диагностировано объемное образование в медиальных отделах коры правой лобной доли. Результаты видео-ЭЭГ-мониторинга указывали на легко выраженные локальные ирритативные изменения в правых задне-височно-теменных и обоих затылочных отведениях. Данные

ΜЭΓ обнаружили межприступной наличие редких коротких последовательностей эпилептиформной активности в виде комплексов «спайк – волна», спайков. Источники эпилептиформной активности образовывали 3 кластера лобных долях обоих в полушарий, соответствующих разным ЗИ. Источники, расположенные в ЗИ на медиальной поверхности лобной доли в непосредственной близости к объемному образованию, часто первыми включались в генерацию распространяющегося разряда. Спайки в двух других ЗИ были результатом распространения эпилептического разряда из медиальной лобной зоны. Пациентке было проведено хирургическое лечение по удалению объемного образования на медиальной поверхности правой лобной доли. Результаты биопсии указывали на ганглиоглиому. Срок наблюдения после операции составляет 1 год 11 мес. Исход хирургического лечения по шкале Энгела: ІА. Таким образом, у пациента Р.Е. по данным вЭЭГ диагностики основная зона ирритации на медиальной поверхности правой лобной доли, впрочем, как и зоны распространения эпилептического разряда в область латеральной поверхности лобных долей обоих полушарий, не были выявлены.



Рисунок 31. Реконструкция последовательности включения корковых источников распространяющегося эпилептического разряда по данным МЭГ. Типичный пространственно-временной паттерн распространения

эпилептической активности из зоны генерации разряда. У данного пациента зона на медиальной поверхности правой лобной доли вблизи объемного образования генерировала разряд, который через 30–40 мс распространялся на латеральную поверхность правой лобной доли. А — реконструкция последовательности включения дипольных источников разряда и соответствующие сигналы на сенсорах, Б — магнитное поле источников; В — расположение дипольных источников в коре больших полушарий.

Таким образом, проведенное сравнение двух методов по возможности обнаружения эпилептиформной активности в межприступном периоде показало значительное превосходство в чувствительности метода МЭГ. Разница в чувствительности методов возникала за счет зон ирритации, располагавшихся за пределами височной доли (экстратемпоральные зоны), и/или при локализации ЗИ на базальной, медиальной и оперкулярной поверхностях долей коры больших полушарий.

3.5 Возможные маркеры эпилептогенной зоны в интериктальном периоде по данным МЭГ.

У пациентов с фармакорезистентной эпилепсией регистрация МЭГ в интериктальном периоде, как правило, выявляет несколько зон ирритации, формирующих пространственные узлы распределенной эпилептической сети. В среднем, у пациентов нашей выборки число зон, генерирующих эпилептические разряды, составляло 4–5 зон у одного пациента. Как правило, судя по анализу литературы, лишь одна-две из зон ирритации являются эпилептогенными, тогда как остальные возникают за счет постоянного возбуждения, передаваемого эпилептогенной зоной ИМ по транскортикальным связям. Выявление эпилептогенной зоны среди нескольких ирритации составляет основную нейрофизиологической 30H задачу

диагностики. Несмотря на то, что общепринятым подходом к ее решению при использовании ЭЭГ и ЭКоГ является регистрация приступа (Luders, 2008), в подавляющем большинстве существующих МЭГ-исследований выделение эпилептогенной зоны осуществляли по анализу межприступной активности. Обычно в качестве основного критерия, определяющего специфику активности эпилептогенной зоны в интериктальном периоде, по умолчанию авторы используют повышенную частотность эпилептиформных разрядов (спайки и/или спайк-волны), исходящих из какой-либо зоны ирритации. В отличие от предыдущих исследователей, мы определили несколько возможных черт, потенциально характеризующих «почерк» зоны инициации приступов в межприступном периоде. Далее мы будем называть ее основной зоной ирритации.

1) Преобладание по частотности в генерации эпилептиформных разрядов. Основная зона ирритации в межприступном периоде содержит источники эпилептиформных разрядов с численностью, вдвое превышающей число источников в остальных ирритативных зонах. Несмотря на то, что данный критерий является общепринятым, не всегда частота спайков в зоне инициации приступов является наибольшей (Hufnagel et al., 2000).

2) Генерация последовательностей спайков / спайк-волн. Основная зона ирритации содержит источники, первыми включающиеся в генерацию квазипериодических эпилептиформных разрядов длительностью не менее 3–4 секунд. Обычно такие последовательности при условии достаточной длительности (10 секунд и более) рассматривают как «электрографические судороги», т. е. эквиваленты судорожных состояний, не имеющие четких клинических симптомов [231]. Мы предположили, что если генерация как длительных, так и более коротких последовательностей у пациента инициируется определенной зоной ирритации, то вероятно, что та же ЗИ будет инициировать и судорожный приступ.

3) Временной порядок включения в генерацию эпилептиформного разрядов. Основная зона ирритации первой включается в генерацию одиночных эпилептиформных разрядов. Устойчивое распространение эпилептиформного разряда от одной и той же зоны ирритации к другим зонам с временной задержкой в интервале 15–45 мс может указывать на ее инициирующую роль в генерации распространяющихся разрядов [170; 232].

3) Практически непрерывная эпилептиформная активность. Основная зона ирритации содержит источники, генерирующие редко прерывающуюся эпилептиформную активность. Этот вариант соответствует т. н. фокальному эпилептическому статусу сна у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, и соответствующая зона ирритации с высокой вероятностью инициирует судорожные приступы [233].

Используя вышеперечисленные критерии при анализе интериктальных МЭГ у 45 пациентов, прошедших хирургическое лечение, у каждого пациента мы выделяли основную зону / зоны ирритации, чья активность соответствовала хотя бы одному из критериев. Нужно подчеркнуть, что анализ у каждого пациента проводили «вслепую», до того как была определена зона резекции. Более того, результаты анализа влияли на принятое решение о мишени хирургического лечения. Оказалось, что при таком подходе выбрать основную зону ирритации удалось лишь у половины пациентов (26 пациента из 45). В остальных случаях в интериктальной активности присутствовали 2–3 основных кластера без явного преимущества одного из них.

Далее мы определили надежность каждого из критериев основной зоны ирритации для выделения эпилептогенной зоны. С этой целью мы ретроспективно оценили соответствие области резекции и основной зоны

ирритации, выделенной по единственному критерию и по совокупности нескольких критериев у 26 пациентов (Таблица 9).

Вероятность обнаружения. В группе пациентов (18 из 26 человек) с благоприятными исходами лечения наиболее часто (у 9 из 17 пациентов) в выборе основной ирритативной зоны участвовал критерий порядка включения в генерацию одиночных эпилептиформных разрядов. Нужно устойчивое заметить, ЧТО однонаправленное распространение эпилептической активности из одной фокуса в другие зоны ирритации встречалось относительно редко, в целом, у всех пациентов, прошедших хирургическое лечение (≈25%, 13 из 45 пациентов). Второй по частотности критерий — устойчивое лидирование ЗИ в генерации последовательностей квазипериодических эпилептиформных разрядов (7 из 18 пациентов с благоприятными исходами операции). Хотя последовательности спайков или спайк-волн — частое явление у всех пациентов, прошедших хирургическое лечение (≈50%, 23 из 45 пациентов), в трети случаев (≈30%, 7 из 23 пациентов) как начальные спайки, так и основная часть последующих разрядов генерировались несколькими зонами ирритации, без устойчивого лидирования одной из них в запуске последовательностей.

Стоит отметить, что общепринятый критерий «обилия» был применим для выделения основной зоны ирритации только у 6 из 18 пациентов, в остальных случаях несколько зон не уступали друг другу по этому параметру. Столь же редко можно было выделить основную зону и по другим 3 критериям, если использовать их изолированно друг от друга (Таблица 10). Таким образом, использование любого единственного критерия приводит к двукратному снижению вероятности обнаружения основной зоны ирритации.

Надежность критерия. Надежность определения эпилептогенной зоны по выделенной основной зоне ирритации в интериктальном МЭГ оценивали по данным 23 пациентов с известными исходами хирургического лечения. Среди них девятнадцать пациентов с благоприятными исходами, у которых эпилептогенная была определена верно, И 4 зона пациента с неблагоприятным исходом хирургического лечения, которых V эпилептогенная зона была определена неверно и основная зона ирритации совпала с зоной резекции. Для расчета надежности каждого критерия выделения основной ЗИ для предсказания локализации эпилептогенной зоны подсчитывали отношение количества правильно определенных по этому критерию эпилептогенных зон к общей сумме зон резекции, определенных как эпилептогенные зоны и удаленных в ходе хирургического лечения.

Надежность предсказания эпилептогенной зоны по выделенной основной зоне ирритации варьировала от 60% в случае ее выделения по критерию обилия до 80% для остальных трех критериев. Несомненно, к этим цифрам нужно относиться с осторожностью, учитывая небольшой объем выборки, и приведенные данные должны быть воспроизведены в независимых исследованиях. Кроме того, стоит принять во внимание, что неудачный исход хирургического лечения у 4 пациентов не указывал однозначно на неточную диагностику. Причиной неблагоприятного исхода операции у двух пациентов, имевших множественные участки структурных аномалий в коре мозга, могло быть наличие, помимо удаленной зоны, других эпилептогенных зон, что часто встречается при грубых кортикальных мальформациях. Еще у одного пациента из-за близости невосполнимых моторных зон к области резекции предполагаемая эпилептогенная зона была удалена не полностью.

Хирургическое лечение	С благоприятными		С неблагоприятными		
	исходами		исходами		_
Всего пациентов	33		12		
Выделение ведущей зона ирритации	19		7		
	Совпадение с зоной резекции	Расхождени е с зоной резекции	Совпадение с зоной резекции	Расхождение с зоной резекции	Надежность критерия
Всего пациентов для каждой группы	18	1	4	3	
Обилие эпилептиформных разрядов	6	1	3	1	≈60%
Непрерывная локальная активность	5	0	1	0	≈80%
Запуск «электрографических приступов»	7	0	2	3	≈80%
Устойчивое распространение	9	1	2	1	≈80%

Таблица 9. Применение критериев для выбора основной зоны ирритации

по данным межприступной активности.

Пациенты с единственной основной и подтвержденной ирритативной зоной (18 пациентов)				
1 критерий (9 пациентов)	> 1 критерия (9 пациентов)			
Обилие (ОБ) - 2 чел Генерация последователь- ностей (ГП) - 2 чел Непрерывная актив- ность (НА) - 1 чел Порядок включения (ПВ) - 4 чел	1) ОБ + ГП : 3 чел 2) ОБ + ПВ : 2 чел 3) НА + ПВ : 2 чел 4) ГП + НА : 1 чел 5) ГП + ПВ + НА : 1 чел			

Таблица 10. Эффективность использования каждого критерия в выборе основной зоны ирритации по данным межприступной активности.

В целом, проведенный анализ показал, что определение локализации эпилептогенной зоны по основной зоне ирритации в интериктальной МЭГ возможно, но такой подход имеет свои ограничения, которые будут представлены в обсуждении результатов.

3.6 Специфичность преиктальных паттернов МЭГ в выявлении активности зоны инициации приступов

Для локализации зоны инициации приступов определяющее значение имеет электрическая активность коры мозга непосредственно перед началом

[1]. клинических симптомов приступа Характерным маркером эпилептогенной зоны являются локальные предприступные (преиктальные) изменения ее активности, возникающие до широкого распространения патологического возбуждения по всем корковым звеньям эпилептической сети. Регистрация предприступных паттернов является необходимым условием при проведении вЭЭГ и инвазивной электрокортикографии для предхирургической диагностики. Диагностическая ценность преиктальных данных в определении эпилептогенной зоны, несомненно, столь же велика при проведении МЭГ-обследования. Однако подавляющее большинство работ с использованием МЭГ проведено исключительно в межприступном периоде, и характерные преиктальные изменения в МЭГ не описаны, не классифицированы, и их диагностическая ценность не исследована (см. обзор литературы). Неизвестным остается даже ответ на простой вопрос о самой возможности регистрации приступов у пациента, голова которого находится внутри МЭГ-шлема.

3.6.1 Условия регистрация иктальной МЭГ

Осознавая потенциальную ценность преиктальных данных МЭГ, мы планировали исследования с тем, чтобы увеличить вероятность регистрации приступа у пациентов. С этой целью мы подбирали по результатам предварительного опроса время суток и состояние цикла сон – бодрствование, когда судорожные приступы у пациента наиболее вероятны. Для мягкой провокации приступов мы прибегали к частичной или суточной депривации сна перед обследованием. Несмотря на то, что мы не использовали наиболее частый метод провокации – отмену антиконвульсантов – приступная МЭГ была зарегистрирована у 68 из 129 пациентов.

У 47 пациентов зарегистрировали 106 типичных приступов (среднее = 2,27 приступов, медиана = 1, размах 1–16); у 16 пациентов наблюдали

фрагментарные клинические эпизоды (43 эпизода); у двух пациентов зафиксировали атипичный для них приступ.

Для выделения преиктального МЭГ-паттерна отслеживали начало приступа по видеозаписи поведения пациента и дополнительным показателям его состояния: ЭМГ, ЭКГ и актограмме рук и ног, изменение которых, как правило, предшествует началу приступного поведения (Рисунок 32).



Рисунок 32. Выделение преиктального паттерна в МЭГ. А — начало приступа на сенсорах МЭГ левой височной группы с использованием фильтра с полосой пропускания 30–90 Гц. Б — регистрация поведенческой активности пациента (электроокулограмма, электромиограмма, актограмма рук). Вертикальной красной линией отмечено начало аксиально-тонического спазама, определенного по синхронному видео и по общим изменениям на полиграфических данных. Зеленой вертикальной чертой отмечено начало морганий, которые являются характерной приступной чертой для этого пациента. Сиреневой скобкой отмечен преиктальный паттерн — локальное увеличение высокочастотной активности, предшествующее первым клиническим изменениям (клонии век в данном случае).

3.6.2 Преиктальные паттерны МЭГ.

Ввиду отсутствия принятых международных стандартов при оценке преиктального паттерна в МЭГ для описания и анализа предприступной активности использовали стандарты для интракраниальной электрокортикографии. Идентификацию преиктальных паттернов на МЭГ проводили с использованием их ЭКоГ-классификации, приведенной в работе [207]: Как и в случае интериктальной регистрации, классификация, осуществленная для ЭКоГ, оказалась полностью применимой к данным МЭГ. Примеры типов преиктальных МЭГ-паттернов, соответствующих данной классификации, приведены на Рисунке 33 (А–Г).

- острые графоэлементы (ритмический спайкинг, спайк-волна, острая волна в α–ѳ-диапазоне) (Рисунок 33 А);
- низкоамплитудная быстрая активность с частотой > 13 Гц. Во всех случаях регистрации паттерна его развитие во времени сопровождалось снижением частоты осцилляций и переходом основной частоты из γ- в β-диапазон (Рисунок 33 Б);
- диффузное падение амплитуды сигнала электродекремент (Рисунок 32 В);
- 4) ритмическая синусоидальная активность α–ѳ-диапазона (Рисунок 33 Г);
- 5) Медленные волны частотой < 5 Гц, иногда имеющие характер ритмической активности.

200 фТл/см -200 фТл/см Б А M mont mm mon MAN mm. waynow when wanter multon mm monor 1 mm mm many mary mark the mark mannon montaline mound man man man por the man MAN man mannonman mm MA month the second and the second mm mann an management to the second of the second my many many many many man man moundman man w monteman mm mounder when the second and the second second www.mannow man mound and a second and as second and a m mon monor was a second of the seco MAMMA mynon moundmoundmontheally mannananan mmmmmmmmmhhmmhhmhhmhhmh WWWWWW Л -rum 200 фТл/см |электродеремент 1 сек В 200 фТл/см⊢ Г MM MMM M mmmm Manan mm muhammannonmun mm mmm moundance monorman and many monorman and mammum mm Man warment www. Marken Marken Marken Marken www. www.mmmmmm. mina momenterman mmmmmm manna m www.www.www.www. An www.www.www.www.www.www.www.www.www. mi manning mm monomono mon man when when when when when the work who was a second who was a in

Рисунок 33. Примеры преиктальных паттернов в МЭГ. А – ритмический спайкинг (подчекнут красным); Б – низкоамплитудная быстрая активность с частотой > 13 Гц; В – диффузное падение амплитуды сигнал а– электродекремент (выделен жёлтой скобкой); Г – ритмическая синусоидальная активность α–ө-диапазона.

Преиктальные паттерны активности были зарегистрированы у 47 из 68 пациентов, и в 45 случаях по данным МЭГ удалось обнаружить локальное начало преиктального паттерна. У оставшихся 21 преиктальный паттерн не удалось выделить, в т. ч. у двоих пациентов вследствие технических причин и у троих из-за отсутствия иктальной активности во время проявления клинических симптомов приступа.

Частоты встречаемости преиктальных паттернов МЭГ и паттернов начала приступа в ЭЭГ у 68 пациентов представлены в таблице 11. Как видно из таблицы, паттерны, позволяющие локализовать зону инициации приступа сравнении с диффузными паттернами, значимо чаше были В зарегистрированы в МЭГ, чем в ЭЭГ (χ^2 =11,78; p=0,0006). Бросается в глаза, что МЭГ существенно чаще, чем ЭЭГ, регистрировала высокочастотную активность гамма-бета-диапазонов частот, которая рассматривается как основной маркер работы зоны, инициирующей приступ (см. обзор литературы). Более того, в сравнении с другими преикальными паттернами МЭГ высокочастотная активность бета-гамма-диапазона встречалась наиболее часто, и более чем в трети зарегистрированных приступов именно ее появление в локальной зоне коры предвосхищало их начало. Высокая распространенность этого паттерна согласуется с данными литературы по результатам ЭКоГ [207; 234]; у пациентов с экстратемпоральной формой эпилепсии [235]. Различия между ЭЭГ и МЭГ относительно доли приступов с высокочастотным началом в общем числе зарегистрированных паттернов начала приступа были значимы (χ^2 =9,99; p=0,0016). Таким образом, как и в интериктальной активности, чувствительность МЭГ случае К высокочастотной локальной активности в предприступном периоде оказалась выше, чем для ЭЭГ.

Таблица 11. Преиктальные паттерны в МЭГ и ЭЭГ у 69 пациентов, у которых во время МЭГ-исследования был зарегистрирован хотя бы один приступ с клиническими проявлениями.

3.6.3 Верификация предхирургической диагностики эпилептогенной зоны по данным МЭГ и вЭЭГ

Проведенное в разделах 3.4.2 и 3.4.4 сравнение поднимало вопрос о надежности и точности локализации зоны инициации приступов по выделенным локальным преиктальным паттернам МЭГ.

Достоверность локализации зоны инициации приступов по преиктальным МЭГ-паттернам была проверена ретроспективно у 13 пациентов, прошедших хирургическое лечение и имеющих долгосрочный благоприятный исход лечения (исходы I, II по шкале Энгела).

По данным МЭГ за локализацию ЗИП принималось расположение источника начального фрагмента преиктального паттерна.

Результаты предхирургической локализации ЗИП сопоставляли с расположением области резекции. При сопоставлении учитывали точность совпадения локализации ЗИП и области резекции.

Из 13 пациентов, прошедших хирургическое лечение, у одной пациентки 6 лет с туберозным склерозом и множественными кортикальными гамартомами локальный преиктальный паттерн отсутствовал в предоперационной МЭГ. Гипотеза о локализации ЗИП у пациентки была в данном случае основана на совпадении «лобной» семиотики приступов с данными структурной МРТ – присутствие одной из гамартом в лобной доле и результатами интериктальных МЭГ и ЭЭГ, согласованно указывающими на то, что правая лобная область являлась источником электрографических судорог у пациентки. Пациентке была произведена дисконнекция правой лобной доли, которая привела к полному освобождению от приступов.

Анализ локальных преиктальных паттернов МЭГ у остальных 12 пациентов позволил правильно локализовать ЗИП на уровне части доли коры больших полушарий у 10 из них (Рисунок 34). В первом из двух оставшихся случаев преиктальный паттерн был бифазным, сопровождаясь сменой височных источников электрографической судороги на источники, лежащие в орбитофронтальной коре. Была высказана гипотеза о локализации зоны инициации в медиальных отделах височной доли, запускающих как височные, так и лобные разряды. Передневисочная лобэктомия привела к купированию приступов. Вторая пациентка с ганглиоглиомой в передней обследования трети левой височной доли BO время испытывала фрагментарные приступы, сопровождавшиеся многочисленные ауры / длительным ритмическим спайкингом в МЭГ, исходящими из области, окружающей опухоль. Переход к развернутому моторному приступу был связан с усилением высокочастотных осцилляций во внутритеменной борозде левого полушария. Эта зона была ошибочно определена как зона

инициации приступа. Удаление опухоли и селективная гиппокампэктомия избавили пациентку от приступов.





Таким образом, регистрация локального преиктального паттерна МЭГ дала возможность определить истинную локализацию ЗИП у большинства пациентов. Вместе с тем анализ единичных неудач показал, что как и любой подход к определению ЗИП, преиктальная МЭГ не свободна от недостатков. Во-первых, локальное начало преиктального паттерна не всегда удается зарегистрировать. Во-вторых, в редких, но возможных случаях, локальная предприступная активность в МЭГ возникает в результате распространения из истинной зоны инициации, особенно при расположении последней в глубинных структурах височной доли. Полученные факты, показывая клиническое значение преиктальной МЭГ, призывают к осторожности в тех случаях, когда характер преиктального паттерна неоднозначен и/или противоречит интериктальным данным о локализации основной ирритативной зоны.

Нужно подчеркнуть, что аналогичная ретроспективная верификация локализации ЗИП по данным вЭЭГ, проведенной в рамках рутинной дохирургической диагностики ЗИП у тех же пациентов, обнаружила достаточно низкую эффективность этого метода. ЗИП была правильно определена у половины пациентов. При этом точность локализации на уровне доли коры больших полушарий была достигнута лишь у двоих из них, а в остальных 4 случаях ЭЭГ указывала на две смежные доли к. б. п или целое полушарие. У других 7 пациентов данные вЭЭГ указывали на ошибочную локализацию (2 пациента), не предоставляли однозначной информации (2 пациента) или не позволяли выделить иктальный паттерн (3 пациента).

В целом, проведенный анализ указывает на то, что экспертная оценка МЭГ иктального может предоставить уникальную дополнительную информацию для топической диагностики зоны инициации приступов. Мы предположили, что можно увеличить надежность определения зоны инициации, присоединяя к исследованию временной динамики предприступной активности возможности современных математических методов анализа сигналов,

3.6.4 Локализация ЗИП по данным высокочастотного преиктального паттерна МЭГ.

Высокочастотная активность, предшествующая приступу, включает в себя частоты как бета- (12,5–25 Гц), так и гамма- (25–100 Гц) диапазонов, имеющих разное функциональное и диагностическое значение для локализации ЗИП (см. обзор).

В этом разделе нас интересовали возможности МЭГ зафиксировать спонтанную высокочастотную *γ*-активность, возникающую, судя по

животных [236] и интракраниальной регистрации исследованиям на активности мозга у пациентов [210], в эпилептогенной зоне перед началом приступа. По результатам этих исследований, *у*-активность частотой > 60 Гц является наиболее надежным маркером активности ЗИП, тогда как бетаосцилляции могут характеризовать как зону инициации приступов, так и вторичные зоны эпилептогенной сети. Преимущества магнитоэнцефалографии, выявленные в предыдущих разделах работы позволяли надеяться, что МЭГ может уловить этот сверхвысокочастотный сигнал, генерирующийся небольшой популяцией нейронов в ЗИП [237], а специальные методы вейвлет-анализа сигнала помогут исследовать его частотно-временные характеристики.

Мы провели пилотное исследование принципиальной возможности локализации ЗИП по пространственно-временной динамике преиктальной МЭГ-гамма-активности с использованием вейвлет-анализа.

Были проанализированы приступы у 2 пациентов (М.В. и О.А.), страдающих различными формами фокальной неокортикальной эпилепсии – лобной и теменной эпилепсией. В каждом из этих случаев приступы начинались с появления ритмической β-активности под несколькими электродами ЭЭГ и в нескольких сенсорах МЭГ.

В первом (М.В.) из этих случаев β-активность в ЭЭГ и в МЭГ перед началом приступа возникала над центральными зонами коры в области межполушарной щели (Рисунок 37 Б, В). Однако по визуальной оценке данных МЭГ, β-активности предшествовал на 2–3 секунды подъем γосцилляций частотой 30–60 Гц, который возникал в области оперкулярной части нижнелобной извилины (Рисунок 37 А, В). Именно эта область была определена как ЗИП в заключении по МЭГ, тогда как область, генерирующая β-осцилляции, была расценена как зона распространения. Случай этого

пациента представляет особый интерес для анализа магнитных у-осцилляций. Пациент прошел 6-суточный инвазивный предоперационный мониторинг, который полностью подтвердил сведения о локализации ЗИП, полученные с помощью неинвазивной регистрации у-осцилляций в МЭГ. Эта зона была резектирована с благоприятным послеоперационным исходом.

Для вейвлет-анализа был выбран интервал анализа 5,5 с, который включал в себя период длительностью 5 с, предшествующий моменту появления ритмических β-осцилляций, и следующий за ним период длительностью 0,5 с (Рисунок 35).

На рисунке 35 в левой части представлена спектрограмма сенсора МЭГ в проекции правой лобной области, сигнал на котором демонстрировал резкий подъем у-осцилляций частотой 70–95 Гц (Рисунок 36B₁), а в правой для сравнения – спектрограмма сигнала сенсора над теменной областью коры мозга – второй предполагаемой ЗИП (Рисунок 36В₂). Хорошо видно, что резкий подъем мощности у-осцилляций произошел лишь в сигнале «лобного» сенсора, тогда как в сигнале «теменного» сенсора аналогичный подъем отсутствовал. Симметричный лобный сенсор над левым полушарием (Рисунок $36\Gamma_1$) также зарегистрировал подъем высокочастотных γосцилляций, но с временной задержкой около 600 мс. Эта межполушарная задержка хорошо видна на нижнем графике (Рисунок 36Д₁), гле представлены огибающие мгновенных вейвлет-амплитуд сигналов двух симметричных «лобных» сенсоров в частотном диапазоне 70-95 Гц. Как видно из соседнего графика (Рисунок 36Д₂), где представлены огибающие для сигнала в двух симметричных теменных сенсорах для частотного 10-30 Гц, диапазона подъем мощности β-осцилляций BO второй предполагаемой ЗИП произошел еще позже, примерно через 2 секунды.

Таким образом, можно заключить, что началу приступа у пациента М.В. предшествовал резкий всплеск крайне высокочастотных γ-осцилляций в правой лобной области коры с быстрым распространением на гомотопичные зоны левого полушария. Распространение высокочастотной активности к дорсальной поверхности лобно-теменной коры произошло 2 секундами позже и сопровождалось понижением ее частоты до β-диапазона.



35. Рисунок Начало npucmyna, зарегистрированного на магнитоэнцефалограмме у пациента М.В. А – классическое начало форме регулярной синусоидальной приступа в ритмической высокочастотной активности (20 Ги), источник которой располагался в основной зоне ирритации. Красным прямоугольником отмечен фрагмент данных, показанных в части Б. Показана правая теменная группа сенсоров. Б сверхвысокочастотная активность (30–60 Гц) источники которой локализуются в компактной ирритативной зоне, являющейся зоной иниции приступов. Показана правая лобная группа сенсоров. Примечание: рисками указан временной интервал 1 с.



Рисунок 36. Вейвлет-спектрограммы осцилляций в магнитоэнцефалограмме перед началом приступа у пациента М.В. Для каждой частотной полосы в диапазоне 10–100 Гц использована

нормализация амплитуд min-max по всему временному интервалу. A – карта расположения сенсоров в магнитоэнцефалографическом шлеме. Красными прямоугольниками с цифрой отмечены сенсоры, спектрограммы сигнала которых показаны ниже. Б1 – сигнал на сенсорах, регистрировавших локальное возникновение сверхвысокочастотной активности. Временной интервал 2 секунды. Параметры фильтрации: 15–95 Гц. Б2 – сигнал на сенсорах, регистрировавших появление синусоидальной В-активности. Временной интервал 2 с. Параметры фильтрации: 0–40 Гц. В1 – спектрограмма сигнала сенсора в правой лобной группе сенсоров, регистрировавшего резкое возникновение сверхвысокочастотной активности (70–95 Ги) – отмечено вертикальной белой чертой. Белым прямоугольником отмечен интервал времени, показанный в части Б1. **В2** – спектрограмма сигнала сенсора в правой теменной группе сенсоров, регистрировавшего возникновение синусоидальной В-активности в начале приступа – отмечено вертикальной белой чертой. Белым прямоугольником отмечен интервал времени, показанный в части Б2. Г1 – спектрограмма сигнала симметричного лобного сенсора слева. Г2 – спектрограмма сигнала симметричного теменного сенсора слева. Д1 – огибающие вейвлетамплитуд отфильтрованных сигналов в частотной полосе 70–95 Ги для двух представленных выше сенсоров. Красная линия – сенсор в правой лобной группе сенсоров. Синяя линия – симметричный лобный сенсор слева. Вертикальной чертой отмечен подъем сверхвысокочастотной активности. Д2 – огибающие мгновенных вейвлет-амплитуд сигналов в частотной полосе 10–30 Ги со сглаживающим окном 1 Ги для тех же сенсоров. Красная линия – сенсор в правой теменной группе сенсоров. Синяя линия – симметричный сенсор над левым полушарием. Вертикальной чертой отмечен момент возникновения *β*-активности.

Рисунок *37*. Распределение no сенсорам интериктальной U сверхвысокочастотной активности перед началом приступа у пациента **М.В.** А – зона ирритации в оперкулярной части нижней лобной извилины правого полушария, являющаяся также зоной инициации приступов. **Б** – зона распространения эпилептической активности на медиальной и латеральной поверхностях правой лобной и теменной долей в области центральной и прецентральной борозды, генерирующая *β*-активность в начале приступа. На А и Б красными окружностями выделены основные сенсоры, регистрировавшие эпилептиформную активность, продуцируемую двумя зонами ирритации. В – расположение сенсоров, выявленных в результате предприступных проведенного вейвлет-анализа осцилляций. Красные регистрировавшие прямоугольники сенсоры, резкое повышение сверхвысокочастотной активности (70–95 Ги) перед началом приступа. Зелёные прямоугольники – сенсоры, фиксирующие через 2 с возникновение β активности (10–30 Гц). Видно, что расположение двух групп сенсоров на рисунках А и Б совпадает.

У второго пациента О.А. результаты иктальной вЭЭГ указывали на расположение ЗИП в правой лобно-височной области, тогда как вероятное эпилептогенное структурное повреждение (кистозное образование с локальной деформацией поверхности коры), находилось проекции В корковых отделов правой теменной доли. Из-за расхождения данных МРТ и вЭЭГ пациент был направлен на МЭГ-диагностику. По данным интериктальной МЭГ было определена локализация двух зон ирритации в правом полушарии. Одна из них располагалась вблизи патологического образования, тогда как вторая обширная область, охватывавшая лобную и височную доли, примерно соответствовала той, что была определена по данным иктальной ЭЭГ. При регистрации иктальной МЭГ было обнаружено, что ЗИ вблизи кистозного образования генерировала, как ритмические осцилляций α-β-диапазона (12,5-14 Гц) перед началом приступа, так и предшествущие им сверхвысочастотные осциляции, и поэтому была расценена как зона инициации приступов (Рисунок 40). У пациента была осуществлена резекция, направленная на селективное удаление эпилептогенного поражения в правой теменной доле с благоприятным исходом операции (IA по шкале Энгела).

Для вейвлет-анализа был выбран 10 интервал анализа C. предшествующий увеличению сигнала на электромиограмме. Заметим, что паттерн начала приступа – ритмическая вспышка α–β-осцилляций – не вошел в анализируемый интервал, так как возник синхронно с напряжением мышц (Рисунок 38). Таким образом, для этого пациента анализируемый временной интервал предшествовал β-осцилляциям, локализация которых легла в основу заключения о локализации ЗИП. Хорошо видно из рисунка, что какаялибо эпилептиформная активность, поддающаяся экспертной оценке, в данном временном интервале отсутствовала.

Анализ спектрограмм (Рисунок 39) показал, что за 5 секунд до появления β-осцилляций в сенсорах правой теменной группы возникает резкий подъем нормализованной амплитуды высокочастотных γ-осцилляций (Рисунок 39Б₁), который отсутствовал в симметричных

сенсорах над левым полушарием (Рисунок 39В₁). Из-за нормализации вейвлетов min-max времени амплитуд ПО впрямую сравнить нормализованные амплитуды 2 симметричных каналов на спектрограммах Сравнение симметричных нельзя. для ДВУХ сенсоров огибающих абсолютных амплитуд в диапазоне 55–95 Гц (Рисунок $39\Gamma_1$) показало, что внезапный двукратный подъем абсолютной амплитуды у-осцилляций на сигнале правого сенсора привел к резким межполушарным различиям в абсолютных амплитудах этой сверхвысокочастотной активности, отсутствующих ранее. Интересно, что в правом полушарии подъем амплитуды у-осцилляций МЭГ демонстрировали и сенсоры лобной группы (Рисунок 39Б₂), соответствующие зоне инициации приступов по данным иктальной вЭЭГ. Однако возникновение мощных у-осцилляций в этой зоне почти на 2 секунды (Рисунок 39Г₂) запаздывало по отношению к тому моменту, когда их начала генерировать зона инициации приступа.

Таким образом, у обоих пациентов высокочастотная γ-активность начала генерироваться зоной инициации приступа за несколько секунд до появления классического электрографического паттерна начала приступа в МЭГ и в отсутствие экспертно выделяемой эпилептиформной активности. Более того, временная динамика ее распространения указывала на последовательность распространения эпилептической активности и включения в эпилептогенный процесс новых нейронных популяций.

Рисунок 38. Начало приступа, зарегистрированного в магнитоэнцефалограмме у пациента О.А. – ритмическая β-активность (12,5–14 Гц) с последующей последовательностью эпилептиформных разрядов. Белой вертикальной чертой отмечено начало подъема на электромиограмме – окончание периода анализа, взятого для построения вейвлет-спектрограмм. Показана правая теменная группа сенсоров. Примечание: рисками указан временной интервал 1 с. Параметры фильтрации сигнала: 0–95 Гц.

Рисунок 39. Вейвлет-спектрограммы магнитоэнцефалографических осцилляций перед началом приступа у пациента О.А. Для каждой частотной полосы в диапазоне частот 10-100 Гц использована нормализация

амплитуд min-max по всему временному интервалу. A – карта расположения сенсоров в шлеме магнитоэнцефалографа. Красными прямоугольниками с цифрой отмечены сенсоры, спектрограммы сигнала которых показаны ниже. Б1 – спектрограмма сигнала сенсора в правой теменной группе сенсоров, регистрировавшего резкое возникновение сверхвысокочастотной активности (55–95 Ги), отмечено вертикальной белой чертой. Б2 – спектрограмма сигнала сенсора в правой лобной группе сенсоров, регистрировавшего активность из второй зоны ирритации, совпадающей по локализации с зоной инициации приступов по данным электроэнцефалограммы. В1 – Спектрограмма сигнала симметричного теменного сенсора слева. В2 – спектрограмма сигнала симметричного лобного сенсора слева. П – огибающие мгновенных вейвлетамплитуд отфильтрованных сигналов в частотной полосе 55–95 Гц для двух симметричных теменных сенсоров. Красная линия – сенсор в правой теменной группе сенсоров. Синяя линия – симметричный теменной сенсор слева. Вертикальной чертой отмечен подъем сверхвысокочастотной активности. Г2 – Огибающие мгновенных вейвлет-амплитуд отфильтрованных сигналов в частотной полосе 55–95 Гц для двух симметричных лобных сенсоров. Красная линия – сенсор в правой лобной группе сенсоров. Синяя линия – симметричный сенсор над левым полушарием.

Рисунок 40. Сопоставление данных предприступной МЭГ и локализацию структурной аномалии у пациентки О.А. А – подъем локальной сверхвысокочастной активности в предприступном периоде. **Б** – расположение опухоли на МРТ, резекция которой привела к освобождению пациентки от приступов.

3.7 Клиническое значение МЭГ на этапе предхирургической диагностики

Для определения клинического значения использования МЭГ в трудных для диагностики случаях мы проанализировали данные 45 пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, прошедших хирургическое лечение. Клиническое значение МЭГ для предхирургической диагностики зоны резекции можно расклассифицировать по следующим категориям (Рисунок 41):

 Подтверждение гипотезы о локализации эпилептогенной зоны, сформированной по данным других неинвазивных методов (МРТ, вЭЭГ, ПЭТ, ОФЭКТ) и уточнение расположения эпилептогенной зоны в мозге пациента (25 пациентов). Девятнадцать пациентов освободились от приступов или имеют редкие приступы, не нарушающие качества жизни (исходы I, II по Энгелу). Для иллюстрации в приложении А приведен случай пациента Ж.Д.

- 2) Выявление локализации эпилептогенной зоны, когда результаты других методов неинвазивной диагностики не позволили определить мишень хирургического вмешательства (17 пациентов). Благоприятный исход хирургического лечения по классификации Энгеля был достигнут у 12 пациентов. Для иллюстрации в приложении А приведен случай пациента Т.А.
- 3) У оставшихся трех пациентов зона резекции была выбрана, в основном, на основании структурных данных и семиотики приступов и не совпадала с гипотезой о локализации эпилептогенной зоны, выдвинутой по результатам предоперационного МЭГ-исследования. Благоприятный исход хирургического лечения (IA) был зафиксирован у одного пациента, у двух остальных хирургическое вмешательство не привело к существенным изменениям в частоте приступов (исходы III и IV по Энгелу).

Предхирургическая навигация действий хирурга, осуществленная с помощью МЭГ, привела к успешному исходу операции у 31 пациента.

Рисунок 41. Клиническое значение МЭГ на этапе предхирургической диагностики.

Таким образом, включение МЭГ в арсенал рутинных методов неинвазивной диагностики позволяет поднять результативность хирургического вмешательства в сложных для диагностики случаях до уровня 75%, характерного для пациентов, прошедших строгий отбор и соответствующих требованию однозначной гипотезы о расположении эпилептогенной зоны на основании рутинных неинвазивных методов.

ГЛАВА 4: ОБСУЖДЕНИЕ

Совокупность полученных результатов позволяет сделать следующие заключения о диагностической ценности данных интериктальной и иктальной МЭГ для локализации зон ирритации и зон начала приступов у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией – кандидатов на хирургическое лечение.

4.1 Высокая чувствительность МЭГ к источникам высокочастотных спайков у пациентов с ФРЭ.

Синхронная регистрация МЭГ и поверхностной ЭЭГ у части наших пациентов показала, что МЭГ более чувствительна к высокочастотным спайкам, чем поверхностная ЭЭГ (Рисунки 20–21). Наши данные согласуются с результатами Фернандеса с соавторами, которые разработали компьютерный алгоритм детекции спайков в ЭЭГ и МЭГ и провели статистическое сравнение крутизны переднего фронта и полуширины спайков [136]. По мнению этих авторов, более высокочастотные спайки в МЭГ могут быть результатом того, что МЭГ-сигнал может детектировать более локальные источники в коре.

Низкая чувствительность ЭЭГ к высокочастотным событиям в сравнении с ЭКоГ не раз отмечалась исследователями [217, 238-241] и рассматривается, помимо неточной локализации, как второе серьезное ограничение при использовании метода ЭЭГ для локализации зоны инициации приступов. Важно отметить, что высокочастотные спайки в активности свойственны интериктальной эпилептогенной ткани при фокальных кортикальных дисплазиях [242, 243] – наиболее частой причине возрасте [244]. Способность МЭГ ФРЭ в детском регистрировать высокочастотные разряды повышает вероятность обнаружения

эпилептогенных диспластичных регионов коры, которые не были обнаружены другими методами. Кроме, того, высокочастотные спайки и/или гамма-осцилляции могут характеризовать активность зоны инициации приступов в предприступный период (см. обзор), и возможность их неинвазивной регистрации в МЭГ придает методу важное клиническое значение. Мы вернемся к этому вопросу в следующих разделах обсуждения.

4.2 Региональная чувствительность к эпилептиформным разрядам

Мы ΜЭΓ чувствительность ЭЭГ оценивали общую И к эпилептиформной активности (спайки и спайк-волны) по числу зон ирритации, обнаруженных тем и другим методом у 117 пациентов. Нужно подчеркнуть, что число зон ирритации по ЭЭГ у каждого пациента было выявлено по клиническим заключениям по результатам длительного (сутки и более) ЭЭГ-видеомониторинга, проведенного В специализированных медицинских центрах. Таким образом, сведения о зонах ирритации по ЭЭГ содержали всю информацию, которая, мнению по высококвалифицированных специалистов, была необходима для нейрохирургической операции. Сходный планирования подход ΜЫ применяли и для МЭГ, перечисляя в заключении только «плотные» МЭГкластеры, которые, по данным предыдущих исследований, имеют наибольшее клиническое значение (см. обзор [245]). Чтобы исключить неравенство в числе выявленных зон ирритации, возникающее за счет лучшего пространственного разрешения МЭГ, мы намеренно исключили эти различия, оценивая локализацию зон ирритации с точностью до крупных регионов коры больших полушарий (Рисунок 22, Таблица 4). Полученные свидетельствовали существенном преобладании (34%; результаты 0 р<0,0001) в общей чувствительности МЭГ над методом вЭЭГ (Таблица 7). Важно, что сходную оценку повышенной чувствительности МЭГ по отношению к ЭЭГ в 30% дали оба проведенных сравнения между МЭГ и

ЭЭГ (Таблица 8). Сравнение с «золотым стандартом» показало, что истинная МЭГ чувствительность предоперационной к существующим зонам ирритации составляет в среднем 93%, тогда как при длительном вЭЭГ выявляется только 63% присутствующих у пациента зон ирритации. В целом, наши результаты о различиях в возможностях интериктальной МЭГ и ЭЭГ обнаружить неокортикальные спайки согласуются с данными других авторов [129, 159]. Наша оценка разницы в чувствительности ЭЭГ и МЭГ примерно на 30% полностью согласуется с оценкой Кнаке и Халгрена [139], основанной на ином принципе сравнения. В их работе показано, что примерно у трети ЭЭГ-негативных пациентов с экстратемпоральной эпилепсией МЭГ регистрирует эпилептиформные разряды в межприступном периоде. Однако высокая (93%) чувствительность МЭГ по сравнению с «золотым стандартом» – ЭКоГ – и исходы хирургии в нашем исследовании отчасти расходятся с данными Хьюискампа с соавторами [159], которые сообщают о более низкой чувствительности МЭГ (75%) по сравнению с ЭКоГ. Мы полагаем, что причины тому лежат в неравных условиях регистрации МЭГ и ЭКоГ в предыдущем исследовании, которые могли занизить оценку сравнительной чувствительности МЭГ. Действительно, в обсуждаемой работе МЭГ регистрировали в течение короткого периода часа) в состоянии бодрствования (около 1 пациентов, тогда как репрезентативные спайки в ЭКоГ отбирались по результатам многодневного мониторинга. В нашем исследовании сравнение МЭГ-данных с ЭКоГ и исходами резекции, основывалось на длительной (2-4 часа) МЭГрегистрации интериктальной активности во сне и в бодрствовании после суточной депривации сна. Хорошо известно, что как состояние сна само по себе, так и увеличение длительности регистрации приводят к увеличению числа спайков в ЭКоГ (см., например, [213]). Таким образом, эти факторы

могли увеличить полноту МЭГ-данных в нашем исследовании и привести к более высоким оценкам чувствительности.

На наш взгляд, большой интерес представляют полученные данные о неравномерности различий двух методов в чувствительности к разрядам, исходящим из разных отделов коры больших полушарий. При небольшом преимуществе МЭГ в обнаружении эпилептиформной активности в височных отделах коры, включая медиальные височные структуры (p<0,02), МЭГ значительно превосходила ЭЭГ в выявлении эпилептиформных разрядов с источниками в неокортексе как в передних (p<0,0001), так и в задних отделах полушарий (p<0,0001). В целом, эти данные соответствуют предыдущим исследованиям, позволявшим предположить, что основная дополнительная ценность МЭГ возникает в предхирургической диагностике экстратемпоральных неокортикальных форм эпилепсий [180].

Наши результаты позволяют уточнить и дополнить эти представления. Как ретроспективный статистический анализ МЭГ- и ЭЭГ-данных в контексте исходов хирургии и результатов инвазивного мониторинга, так и ретроспективный анализ отдельных клинических случаев показал, что самые ЭЭГ чувствительности МЭГ яркие различия В И возникают ДЛЯ эпилептической активности в следующих регионах неокортекса: медиальная полушарий, глубокие борозды базальная поверхности (шпорная, И внутритеменная, теменно-затылочная), инсулярно-оперкулярная поверхность, а также латеральная, медиальная и базальная поверхности лобной доли. Низкая видимость для ЭЭГ-источников в лобной доле, в отличие от остальных случаев, не может быть объяснена глубинным её расположением. Однако здесь наши данные полностью согласуются с результатами синхронной регистрации поверхностной ЭЭГ и ЭКоГ у пациентов с фронтальной эпилепсией [246]. Хорошо известно, что лобнодолевые эпилепсии представляют особую трудность для вЭЭГ-диагностики
[1]. Лобные эпилептические очаги могут, как вовсе не проявляться в поверхностной ЭЭГ, так и давать распространенные билатеральные разряды, не имеющие диагностической ценности для локализации зоны инициации приступов [247, 248]. С учетом этих сведений закономерно, что в нашей выборке значительная обнаруженных с помощью МЭГ часть И «пропущенных» вЭЭГ зон ирритации располагались в лобной доле. Нужно подчеркнуть, что обсуждаемые преимущества МЭГ имели существенную диагностическую ценность. Анализ клинических случаев показал, что в зоне «слепого пятна» для ЭЭГ могли оказаться зоны, удаление которых освобождали пациента от приступов (Рисунок 30-31). Наши данные демонстрируют, что дополнительная диагностическая ценность МЭГ в локализации ЗИ и ЗИП высока как при лобно-долевых эпилепсиях, так при и других формах неокортикальных эпилепсий с расположением эпилептического фокуса в глубине извилин и/или на медиобазальной поверхности полушарий, далекой от отводящих электродов ЭЭГ.

В числе наиболее вероятных причин обнаруженных региональных различий в чувствительности ЭЭГ и МЭГ к источникам эпилептических разрядов в этих областях коры могут быть: лучшее отношение сигнала к шуму в МЭГ [249], тангенциальное расположение глубинных источников бороздах и оперкулярной В на поверхности сильвиевой щели, увеличивающее вероятность их детекции методом МЭГ и уменьшающее для ЭЭГ [223], а также частотная фильтрация электрических сигналов при прохождении через кости препятствующая ИХ черепа, не составляющей [250]. распространению магнитной поля Влияние перечисленных факторов может быть наиболее серьезным препятствием для регистрации с помощью ЭЭГ низкоамплитудных высокочастотных спайков, небольшом фокусе. генерируемых В корковом легко маскируемых активностью других, более мощных источников, особенно

если последние находятся в извилинах коры, близко к отводящему ЭЭГ. электроду Исследования на животных показывают, ЧТО эпилептические спайки, т. е. быстрые синхронные изменения силы тока множества корковых источников, имеющие частоту более 25 Гц, часто генерируются относительно небольшими нейронными ансамблями и имеют малую амплитуду. Большая часть спайков может быть обнаружена интракраниальными электродами, но не регистрируется на скальповой ЭЭГ из-за резкого ослабления вторичных токов корковых источников при распространении через костную ткань, имеющую ИХ низкую проводимость [251].

Высокая чувствительность МЭГ к источникам эпилептиформных разрядов во всех отделах неокортекса не только делает его ценным диагностическим инструментом для поиска эпилептогенных зон при неокортикальной эпилепсии, но и позволяет использовать метод для неподтвержденных эпилепсий [252]. первичного диагноза Нужно подчеркнуть, что помимо диагностического значения сравнительная оценка региональной чувствительности ЭЭГ и МЭГ в нашей работе, основанная на знании о реальном расположении источников активности в неокортексе («золотой стандарт») существенно меняет сложившиеся в клинической и фундаментальной нейрофизиологии представления, истоком которых были результаты математического моделирования [223]. Как правило, в таких работах рассчитывают распределение вероятности детекции МЭГ-сигнала (signal detection probability) в зависимости от силы и расположения коркового источника в бороздах и извилинах неокортекса. Зачастую расчеты приводят к неутешительным выводам о том, что МЭГ полностью нечувствительна к радиальным источникам, лежащим в извилинах коры или имеет низкую по сравнению с ЭЭГ чувствительность к источникам, лежащим в глубине борозд [117, 223, 253, 254]. Это сложившееся убеждение [255] полностью

противоречит полученным нами данным. Действительно, источники, генерирующие МЭГ-сигнал (поверхностные, тангенциальной ориентации), теоретически составляют только часть тех источников, которые генерируют сигнал ЭЭГ. В этом отношении как наши данные, так и данные других авторов, непосредственно сравнивавших возможности детекции спайков в ЭЭГ, МЭГ и ЭКоГ и показавших преимущества МЭГ, являются физическим контринтуитивными, противоречащими моделям распространения электромагнитных сигналов. Однако весьма вероятно, что несоответствие проистекает из ошибочных исходных параметров моделей. Как оказалось, число строго радиальных источников в неокортексе крайне невелико. Так, Хиллебрант и Барнс [256], учитывая реальную геометрию коры у нескольких испытуемых, показали, что реальное ослабление МЭГсигнала из-за радиальной ориентации источника относится лишь к источникам на вершине корковых извилин, площадь которых составляет всего 5% от всей поверхности коры. Что касается глубины корковых источников, то, как отмечают Гольденхольц с соавторами [257], на детекцию сигналов, исходящих из глубоких борозд, влияет не только их собственная амплитуда, но и, что более важно в реальных условиях, амплитуда шума. В данном контексте за шум принимают сигналы других корковых источников, не имеющих отношения к источникам спайка. По расчетам этих авторов, отношение сигнала к шуму для МЭГ было существенно выше, чем для ЭЭГ для большей части поверхности неокортекса. Интересно, что максимальные различия в соотношении сигнал/шум были выявлены для небольших участков возбужденной коры (объем источника 3 см³), тогда как увеличение размеров участков до 16 см³ почти полностью нивелировало преимущества МЭГ и с той же вероятностью активность регистрировалась в поверхностной ЭЭГ. Важно, что модельный расчет совпадает с данными одновременной регистрации ЭЭГ и ЭКоГ, показывающими, что площадь возбужденной коры

должна быть не менее 10 см² для того, чтобы сигнал был зарегистрирован поверхностной ЭЭГ [241]. Приведенные данные полностью согласуется с нашими наблюдениям о наиболее выраженном преимуществе МЭГ над ЭЭГ именно в детекции низкоамплитудных эпилептиформных спайков.

В целом наши данные вносят вклад в происходящую смену представлений о чувствительности МЭГ. В частности, они проясняют, к активации каких регионов коры МЭГ / ЭЭГ максимально чувствительны и активация каких областей может быть определена с меньшей надежностью. Эти знания могут быть использованы для планирования региональной надежности измерений МЭГ и ЭЭГ в нейрокогнитивных экспериментах, использующих, например, высокочастотные гамма-осцилляции как показатель активации локальных, небольших участков коры [258]. Кроме того, они могут разрешить ряд противоречий, возникающих в нейронауке о человеке, когда обусловленную стимулом и/или когнитивным процессом активацию измеряли либо с ЭЭГ, либо с МЭГ.

4.3 Возможность выделения зоны инициации приступов по характеристикам интериктальных МЭГ-спайков

Как показал обзор существующей литературы, подавляющее большинство клинических работ, использующих МЭГ для локализации эпилептогенной зоны, ограничиваются регистрацией МЭГ в интериктальном периоде [129]. Подобный подход показал свою надежность для пациентов, имеющих, по данным МЭГ, единственную зону ирритации [165]. В частности, единственный МЭГ-кластер по локализации совпадает с зоной инициации приступов у пациентов с парциальными приступами [186]. Однако у пациентов с ФРЭ с противоречивыми или недостаточными данными о локализации эпилептогенной зоны по результатам стандартного набора методов (вЭЭГ, МРТ, анализ семиотики приступов), т. H.

мультифокальная эпилепсия является скорее типичной ситуацией, чем исключением.

Как отмечают Андерсон с соавторами [12], при мультифокальных интериктальных спайках в МЭГ, особенно в тех случаях, когда МЭГкластеры присутствуют в разных долях мозга и/или в разных полушариях, межприступные данные не позволяют определить расположение зоны / зон инициации приступов. Необходимость выбора возникает из-за того, что лишь одна-две зоны среди многих ирритативных зон являются первичными зонами инициации, тогда как в остальных зонах ирритации эпилептическая активность вторична [179, 259, 260]. Соответственно, как показывают инвазивные исследования [168], к успешному исходу операции приводит удаление первичной зоны инициации; в резекции всех фокусов нет необходимости.

Особые черты эпилептических разрядов, генерируемых зоной инициации приступов в межприступный период, выделены и описаны в инвазивных исследованиях [168], тогда как характеристики интериктальных спайков в МЭГ, которые могли бы улучшить предсказание зоны инициации приступов, до сих пор неизвестны [12]. Острая нужда в МЭГ-предикторах зоны инициации определена тем, что при большом числе сенсоров МЭГ, покрывающих всю поверхность головы (whole-head MEG), такая информация может качественно улучшить планирование инвазивного мониторинга, при котором в отсутствие точной навигации эпилептогенная зона может быть пропущена [108].

Проведенный в нашей работе ретроспективный анализ надежности прогноза зоны инициации по межприступной МЭГ – первый шаг, сделанный в этом направлении.

Преобладание по частоте возникновения интериктальной эпилептиформной активности. Изначально мы рассмотрели как возможный предиктор зоны инициации обилие эпилептиформной активности В определенной зоне ирритации в сравнении с остальными зонами. Действительно, в ряде инвазивных исследований сообщалось о совпадении в локализации зоны ирритации с высоким уровнем спайковой активности с зоной инициации приступов [165, 261, 262]. Вероятность совпадения варьировала от 20% (26 из 126 пациентов; [165] до 77-100% (10-13 из 13 пациентов; [261]. В нашем исследовании вероятность совпадения между зоной ирритации с самой высокой частотой генерации спайков и истинной зоной инициации приступов не превышала 60% (Таблица 9). Хотя эта оценка основана на данных 10 пациентов, она полностью совпадает с результатами инвазивных работ, полученными на больших выборках (80 пациентов – 57%, [213]; 32 пациента – 53%, [168], и подразумевает, что высокий уровень спайкинга в зоне ирритации не указывает на то, что она является зоной инициации приступов.

Наши результаты согласуются с представлениями о существовании широко распространенной пространственной сети, которая генерирует спайки в разных областях коры далеко за пределами зоны инициации приступов [179]. Природа эпилептиформной активности в так называемых «вторичных» зонах ирритации остается ДО конца не изученной. Предполагают, что хотя в ряде случаев она может возникнуть в результате распространения спайка из первичной зоны инициации / зоны иктогенеза по межкорковым связям, тем не менее, организация синаптических связей микроансамблей нейронов внутри самой вторичной зоны может играть значительную роль, не связанную с первичным фокусом [2].

Нет сомнения в том, что спайки в кумулятивной активности больших нейронных групп связаны с эпилептогенезом [263]. Однако даже простой

вопрос о том, что означает уменьшение или увеличение обилия спайков у конкретного пациента, пока не имеет однозначного ответа. Так, неожиданные и парадоксальные на первый взгляд инвазивные данные [264], указывают на то, что у большинства пациентов частота возникновения спайков в межприступной активности снижается по мере приближения времени приступа, тогда как ожидаемое повышение частоты спайкинга свойственно меньшинству пациентов. Авторы приходят к выводу, что эпилептические спайки в интериктальной активности могу отражать работу механизмов, подавляющих приступ. Поэтому уменьшение спайкинга перед приступом может быть интерпретировано как срыв работы этих протекторных механизмов. Это смелое предположение согласуется с рядом других исследований.

Так. увеличивающих отмена антиконвульсантов, торможение, приводит к уменьшению частоты возникновения спайков у пациентов, но увеличивает вероятность приступа [265-267]. О противоположной роли спайкинга и иктальной активности свидетельствуют также результаты применения препаратов, которые подавляют интериктальный спайкинг, но оказывают прямо противоположный эффект на иктальную активность [268; 269], а также тот факт, что электрическая стимуляция, провоцирующая спайкинг, [270]. уменьшает вероятность возникновения приступа Регистрация эпилептической нейронной активности на животных в модели раскачки (kindling model of epilepsy) также показывает, что интериктальный спайкинг уменьшается одновременно со снижением порога вызова приступов и увеличивается с повышением порога [271]. Прямые доказательства ГАМК-эргического торможения В усиления момент генерации кумулятивного популяционного спайка были получены Малдун с соавторами [272]. Эти авторы доказали, что у мышей с мезиальной темпоральной эпилепсией во время генерации интериктальных спонтанных спайков в

гиппокампе преимущественно вовлечены тормозные интернейроны, тогда как возбудимость возбуждающих нейронов, напротив, снижается. Исследователи интерпретируют эти данные в контексте поддержания гомеостатического баланса торможения и возбуждения в зоне иктогенеза.

Таким образом, частота интериктального спайкинга как в зоне инициации приступов, так и во вторичных зонах ирритации может отражать взаимодействие способствующих, сложное механизмов, как так И противодействующих усилению возбуждения. Поэтому нет ничего удивительного в том, что обилие / частота интериктального спайкинга в МЭГ является ненадежным предиктором активности зоны инициации приступов.

Временной порядок включения в генерацию одиночных спайков и квазиритмических последовательностей. В отличие OT обилия интериктальных спайков, устойчивое однонаправленное распространение эпилептической активности из одного фокуса в другие зоны ирритации служило приемлемым предиктором активности зоны инициации приступов (16 из 20 пациентов – 80%). Этот вывод полностью совпадает с результатами инвазивного исследования Хуфнагеля с соавторами [168]. Они обнаружили, что у тех 32 пациентов, у которых удалось обнаружить отчетливое распространение интериктального спайка, локализация зоны, генерирующей начальный спайк, совпадала или была близка (<2 см) к зоне инициации приступов у 27 пациентов (84%). К схожим выводам пришли Аларкон с соавторами, исследовавшие с помощью глубинных инвазивных электродов пациентов с мезиальной височной эпилепсией. Однако для таких пациентов критерий распространения спайка часто приводит к выделению нескольких «ведущих интериктальных кластеров», из которых разряд распространяется к ирритации [273]. Инвазивное другим зонам исследование детей С [274] неокортикальной эпилепсией показало. устойчивый что И повторяющийся паттерн распространения интериктальных спайков из одной

и той же зоны ирритации с высокой вероятностью указывает на ее эпилептогенный характер.

Сходство выводов, сделанных по результатам МЭГ в нашей работе и по результатам ЭКоГ в предыдущих исследованиях в отношении достаточно высокой вероятности совпадения зоны устойчивого распространения интериктальных спайков и зоны инициации приступов, удивительно. Это сходство подчеркивает, что ПО пространственно-временной еще раз чувствительности к неокортикальным спайкам МЭГ приближается к инвазивным измерениям. В отличие от инвазивных работ, мы включили в эту же категорию не только единичные спайки, но и начальные спайки в ритмических последовательностях спайков, длительных T. H. «электрографических судорогах». Считается, что такие интериктальные события по механизмам возникновения сходны с приступной активностью, отличаясь от нее лишь длительностью, устойчивостью ритмических разрядов и, возможно, отсутствием распространения на моторные структуры [179]. Таким образом, первые спайки в таких последовательностях могут приравниваться к началу приступной активности и в случае их генерации в одной и той же зоне ирритации повышают вероятность их ко-локализации с зоной инициации приступа.

Нейрофизиологические основы распространения интериктальных спайков способствуют лучшему пониманию природы интериктальной активности при эпилепсии и ее содержательной интерпретации. Различия в латентности ЭКоГ-спайков в несколько десятков миллисекунд (от 10 до 50 мс) указывают на то, что разряды быстро распространяются по эфферентным проекциям к относительно далеким корковым структурам [275], формируя т. н. эпилептогенную сеть. Это означает, что помимо первичной, изначально эпилептогенной зоны в генерацию разряда рекрутируются отдаленные вторичные регионы [259]. Вторичные звенья эпилептогенной сети имеют типичную, не патологическую организацию внутренних синаптических связей, но, возможно, в них присутствуют аномальные постсинаптические пластические изменения в локусах эфферентных проекций от первичноэпилептогенной зоны (см. обзор). Комплекс гомеостатических изменений «здоровой» ткани коры под воздействием аномального внешнего входа объясняет, почему локальные структурные изменения В области эпилептогенной ФКД приводят К видимо «генерализованным» ИЛИ мультифокальным эпилептиформным разрядам. Таким образом, интериктальная эпилептиформная активность может регистрироваться в корковых зонах, не имеющих отношения к возникновению приступов. Хотя вторичные разряды полностью исчезают при удалении эпилептогенной зоны, кажущаяся независимость их возникновения служит серьезным препятствием для поиска «истинного виновника» приступов пациента при регистрации Тем интериктальной активности. не менее. как показывает наше исследование, а также свидетельствуют предыдущие работы с ЭКоГ, в редких случаях устойчивого распространения спайка из одной и той же зоны высока вероятность уловить подлинный источник возникновения интериктальной эпилептогенной сети.

Нужно заметить, что если передача разряда формирует различимый МЭГ, пространственно-временной то основной фокус паттерн В клинического анализа интериктальной активности в МЭГ должен быть дополнен, а может быть, и смещен от ныне принятых критериев локализации зон ирритации и обилия генерируемых ими спайков к анализу возможного их распространения. Мы видим здесь большие возможности для применения математических методов (например, «эффективной анализа коннективности», [276] для выявления скрытых от рутинного анализа латентностей спайков закономерностей передачи сигнала.

В целом, завершая обсуждение возможности выявления зоны инициации приступов по характеристикам интериктальной активности в МЭГ, подчеркнём, что подход, основанный на выделении «ведущего», или «основного», кластера [168, 273], ранее существовавший исключительно в инвазивных исследованиях, доказал свою продуктивность для МЭГ. Хотелось бы отметить особенности и ограничения применения этого принципа для клинической интерпретации интериктальной МЭГ.

Во-первых, помимо обилия генерируемых спайков — признака активности основного кластера, использованного в предыдущих МЭГисследованиях, выделение основного кластера может И должно осуществляться также и по другим признакам, перечисленным выше. Это позволяет повысить вероятность обнаружения основной зоны ирритации у пациентов примерно в 3 раза и увеличить надежность предсказания Очевидное инициации приступов. возможной зоны преимущество интериктальной МЭГ в обнаружении зоны инициации приступов состоит в относительной доступности ее регистрации сравнительно с регистрацией приступа (см. обзор литературы).

Во-вторых, даже и в этом случае, основную зону ирритации удается идентифицировать лишь у половины пациентов с фармакорезистентной эпилепсией (Таблица 9). И это не так плохо, учитывая, что с помощью интериктального МЭГ можно существенно расширить число пациентов — кандидатов на хирургическое лечение.

В-третьих, основной нерешенной проблемой остается максимальное повышение надежности предсказания зоны резекции у каждого пациента, и для ее решения критическое значение имеют данные преиктальной МЭГ.

4.4 Преиктальный паттерн, его значение и механизмы

Полученные нами данные позволяют утверждать самостоятельное и важное диагностическое значение регистрации МЭГ в момент начала приступа. Как показал обзор существующей литературы, подавляющее большинство клинических работ, использующих МЭГ для локализации зон ирритации и зон инициации приступов, ограничиваются регистрацией МЭГ в интериктальном периоде [12, 129]. Даже в немногочисленных исследованиях «иктальной МЭГ» авторы не разграничивали предприступный паттерн и приступную активность [13, 107, 144, 181-183, 185-188, 277]. Между тем, нейрофизиологические исследования на животных моделях эпилепсии [11] и пациентов [179, 278] свидетельствуют инвазивные исследования 0 качественных различиях механизмов, лежащих в основе преиктальной и иктальной активности мозга. Как отмечает Фишер В обзоре. сфокусированном на разделении преиктальной и иктальной активности, для ответа на вопрос о механизмах приступа дифференциация преиктального и постиктального состояния нейронных сетей имеет принципиальное значение [179]. Действительно, изменение состояния нейронных популяций в определенной зоне коры, непосредственно предшествующее приступу, связано с его инициацией, тогда как собственно приступная активность – результат работы других механизмов, способствующих или, напротив, препятствующих распространению возбуждения И рекрутированию отдаленных 30H коры мозга В эпилептическую активность [260]. Преиктальные паттерны в ЭКоГ резко отличаются от иктальных не только по распространенности эпилептических разрядов, но и, что не менее важно, по отсутствию высокоамплитудных разрядов, характерных для иктальной активности. Наиболее распространенный преиктальный паттерн в ЭКоГ – осцилляции гамма-диапазона [207], которые, как правило, не регистрируются в поверхностной ЭЭГ (для обзора см. [179]).

Итоги проведенного нами анализа преиктальных МЭГ-паттернов показали, что они полностью соответствуют ЭКоГ-паттернам. У большинства пациентов с приступами во время регистрации МЭГ (45 из 68 пациентов), удалось выявить локальный корковый фокус, генерирующий паттерн, существенно чаще, чем по данным ЭЭГ (Таблица 11).

Ретроспективное сопоставление локализации зоны инициации приступов (ЗИП) на основании локализации преиктальных МЭГ-паттернов у 13 пациентов с известной локализацией области резекции и благоприятными исходами хирургического лечения показали в 10 случаях совпадение локализации ЗИП и области резекции с точностью до поверхности доли мозга или даже её трети. Для сравнения: данные о локализации ЗИП по вЭЭГ-мониторингу у этих же 13 пациентов позволили определить расположение ЗИП в 8 случаях с точностью до одной-двух долей мозга или целого полушария, но у двух из них ЗИП не совпала с областью резекции, т. е. была определена неверно. У оставшихся 5 иктальная вЭЭГ была неинформативна.

Таким образом, судя по нашим данным, возможности иктальной МЭГ в детекции эпилептической активности зоны инициации приступов и ее локализации значительно превосходят соответствующие возможности иктальной вЭЭГ. Это делает иктальную МЭГ эффективным инструментом навигации для инвазивной диагностики. Данные иктальной МЭГ особенно важны для диагностики ЗИП при неокортикальной эпилепсии, если учитывать ограниченную диагностическую ценность иктальной вЭЭГ в этих случаях [279]. Судя по данным литературы, иктальные паттерны ЭЭГ часто не имеют в этих случаях локализующего значения, а в случаях локализации эпилептогенной зоны в глубине борозды или малого размера эпилептогенной зоны могут давать ложную локализацию, фиксируя результаты распространения активности из «слепого» очага [102, 280-282]. Таким

образом, соответствие локализации преиктального паттерна МЭГ ведущей зоне ирритации в интериктальной активности способствует повышению надежности выбора зоны инициации приступов из совокупности зон эпилептической сети.

Нужно подчеркнуть, что примерно половина из зарегистрированных МЭГ-паттернов начала приступа относилась к категории низкоамплитудной быстрой ритмической активности у- и β-диапазонов (22 из 45 пациентов с локальным преиктальным паттерном). Такая распространенность этого паттерна примерно соответствует цифрам о его распространенности у пациентов как с темпоральными, так и экстратемпоральными формами эпилепсии в инвазивных исследованиях [207, 278]. Таким образом, успешная данным МЭГ была связана в том локализация ЗИП по числе с возможностями ЭТОГО метода детектировать высокочастотные низкоамплитудные осцилляции.

Хотя у-осцилляции в ЗИП интенсивно изучаются в экспериментальных исследованиях эпилептогенеза на животных и в последнее время начали использоваться при инвазивном мониторинге ЗИП [210, 278], их значение для неинвазивого определения ЗИП методами ЭЭГ и МЭГ до последнего времени остается неясным. Чрезвычайно низкая амплитуда этого сигнала и контаминация слабейшими мышечными артефактами его полностью препятствует его регистрации при видео-ЭЭГ-мониторинге. Схожие проблемы при его регистрации отмечают и в магнитоэнцефалографии. Однако, учитывая рассмотренные выше различия между ЭЭГ и МЭГ, мы могли бы ожидать, что такая возможность в магнитоэнцефалографии образом, Наши данные, таким дополняют существует. результаты МЭГ-исследований [210, 283], немногочисленных демонстрирующих возможность регистрации и диагностическое значение у-осцилляций перед началом приступов в МЭГ.

Нужно подчеркнуть, что для определения ЗИП мы анализировали гамма-осцилляций, локализацию первых «цугов» различимых при визуальном анализе предприступной активности. Основанием для этого подхода были два обстоятельства. Во-первых, в экспериментальных работах на животных и в инвазивных исследованиях пациентов было показано, что преиктальные гамма-осцилляции, вначале возникая в эпилептогенной зоне, с небольшим временным сдвигом распространяются на остальные звенья иктогенной сети [135, 278, 284]. Это означает, что наивная надежда локализовать предприступную гамма-активность и тем самым определить ЗИП может оказаться напрасной. Гамма-осцилляции могут регистрироваться перед приступом не только в «ядре» зоны инициации, но и в зонах т. н. «каймы» (penumbra), нейроны которой рекрутируются под воздействием входа от ядерной зоны [260].

С тем, чтобы улучшить оценку пространственно-временной динамики распространения преиктальных гамма-осцилляций, мы применили к данным двух пациентов с неокортикальной эпилепсией вейвлет-анализ высокочастотных осцилляций γ- и β-диапазонов, возникающих перед началом приступа с удовлетворительным отношением сигнала к шуму.

У обоих пациентов мы визуально наблюдали высокочастотные низкоамплитудные ү-осцилляции, возникшие до появления классических электрографических паттернов приступа. Вейвлет-анализ МЭГ, один из современных методов частотно-амплитудного анализа нестационарных процессов, позволил с достаточной временной точностью проследить за огибающей изменяющейся во времени мощности преиктальных высокочастотных осцилляций в разных зонах мозга. Так, для частот в 60–90 Гц временное разрешение составляло примерно 60 мс (4 цикла материнской функции вейвлета), что оказалось достаточным в случаях обоих пациентов для того, чтобы увидеть распространение γ-осцилляций в течение 0,5–2 с из

исходной зоны их возникновения к гомотопичной зоне в другом полушарии и/или к отдаленной зоне в иписилатеральном полушарии.

Интересно, обоих что V пациентов у-осцилляции через непродолжительное время перешли в ритмическую, ясно различимую βактивность более высокой амплитуды, по которой принято судить о ЗИП в энцефалографии. Экспериментальные исследования [222] показывают, что снижение частоты осцилляций в нейронных популяциях, т. н. переход частот из γ - в β -диапазон (gamma-beta transition) отражает распространение эпилептической активности на большее число нейронных групп и поэтому сопровождается резким ростом амплитуды осцилляций. Этот факт объясняет, почему именно по более высокоамплитудным β-осцилляциям, видимым невооруженным глазом, эксперты судят о зоне инициации приступов в клинических исследованиях вЭЭГ и МЭГ. Во многих случаях такой подход оправдан. Однако, как показал случай пациента М.В., β-осцилляции могут появляться в зоне ирритации, расположенной вдалеке от истинной зоны инициации приступа, вступившей в режим генерации высокочастотных уосцилляций. Важно, что сама зона инициации при этом не генерировала предприступную β-активность. Одной из причин такого несоответствия может быть чрезвычайно быстрое распространение эпилептической активности из ЗИП в отдаленные зоны коры, осуществляемое по длинным ассоциативным межкорковым связям [285]. Если при этом организация нейронных связей в зоне распространения способствует более высокой синхронизации ее активности, то β-осцилляции возникнут именно в ней.

Таким образом, возникновение у пациента М.В. преиктальных βосцилляций в зоне, далекой от ЗИП, полностью соответствует выводам работ на животных и результатам интракраниальной регистрации ЭКоГ у пациентов. Эти работы убедительно демонстрируют, что преиктальный βпаттерн не позволяет не только надежно локализовать ЗИП, но может даже не иметь латерализующего значения. Фокусировка внимания исследователей, использующих способность МЭГ детектировать высокочастотную активность перед началом приступа, на диапазоне частот > 60 Гц для диагностики ЗИП, таким образом, становится принципиальным моментом. К сожалению, в единственной работе, посвященной этому вопросу [107], авторы в ряде случаев определяли момент начала возникновения приступной активности ЗИП по γ-активности частотой ниже 60 Гц.

Полученные нами данные поднимают вопрос о нейрофизиологических механизмах возникновения преиктальных гамма-осцилляций в иктогенном фокусе и причинах их распространения на другие нейронные популяции. Современные нейрофизиологические исследования проливают свет на сетевые механизмы, ответственные за возникновение гамма-осцилляций в иктогенном фокусе. Микроэлектродные исследования in vitro и in vivo демонстрируют, что в зоне инициации судорог в преиктальном периоде во генерации гамма-осцилляций доминирует *торможение* [286]. время были получены при регистрации Ключевые результаты активности отдельных нейронов и их популяционной активности в энторинальной коре на острой модели эпилепсии [11]. Оказалось, что во время гаммаосцилляций, предшествующих возникновению приступной активности, генерация спайков возбуждающими нейронами подавлена, тогда как быстроразряжающиеся тормозные интернейроны увеличивают частоту разрядов, совпадающих с ритмическими ТПСП на возбуждающих клетках. Постепенно интенсивный спайкинг интернейронов снижается параллельно с увеличением экстраклеточной концентрации ионов К⁺ и снижением амплитуды ТПСП на возбуждающих клетках. Спустя несколько секунд возбуждающие клетки начинают интенсивно разряжаться, при этом в их популяционной активности появляются синхронные эпилептиформные разряды. Таким образом, как ни парадоксально это звучит, начало

«фокального приступа» совпадает с резким усилением не возбуждения, а торможения, тогда как усиление возбуждения – следствие предшествующей тормозной «преиктальной» фазы. Авторы предполагают, что чрезвычайная сила торможения является ответной популяционной реакцией на входной возбуждающий сигнал (forward inhibition). Роль торможения в возникновении индуцированных входным сигналом гамма-осцилляций доказана В многочисленных исследованиях нормального мозга животных (для обзора CM. [287, 288]. Гамма-осцилляции поддерживаются в сети за счет реципрокного взаимодействия тормозных и возбуждающих микросетей в популяции, причем основную роль в их возникновении играет синхронная активация электрически связанных между собой быстроразряжающихся тормозных нейронов.

Если чрезмерная активация тормозных нейронов – это основное звено в инициации приступов, то какие механизмы обеспечивают переход от преиктальной активности к массированным, гиперсинхронным разрядам возбуждающих клеток, характерных для собственно приступной активности? Есть гипотеза, что механизмом перехода является постепенная инактивация ТПСП, обусловленная изменением концентрации ИОНОВ калия В межклеточной среде [289]. Полагают, что гиперактивация тормозных нейронов приводит к сильным изменениям внеклеточной концентрации ионов калия. Эти изменения, в свою очередь, вызывают деполяризующий сдвиг в равновесном потенциале для трансмембранных токов ионов CI, возникающих под воздействием ГАМК. В итоге открывание хлорных каналов под действием тормозного медиатора ведет к выходу Cl⁻ из клетки наружу, деполяризуя мембрану. Иначе говоря, через 5–10 секунд течения преиктального периода медиатор, выделяемый интернейронами, вместо тормозного оказывает возбуждающее действие на пирамидные клетки. Возникает мощный деполяризационный СДВИГ пирамидных клеток,

сопровождаемый возникновением их синхронных разрядов и переходом к приступу.

Таким образом, не только паттерны суммарной нейронной активности, но и детерминирующие их нейрофизиологические механизмы прямо противоположны в преиктальном и иктальном периодах.

В целом обнаруженные в этом разделе работы закономерности показывают, что при неокортикальной фокальной эпилепсии традиционные методы диагностики ЗИП по появлению в ней β-осцилляций, принятые в видео-ЭЭГ-мониторинге, могут приводить к ошибочной локализации этой зоны. В случае подтверждения результатов нашего пилотного исследования преиктальных паттернов на большей выборке пациентов можно будет существенно увеличить надежность неинвазивной диагностики ЗИП, дополнив ее новыми методами анализа локализации ЗИП, направленными на выявление зоны мозга, запускающей генерацию высокочастотных γ-осцилляций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования и их обсуждение в контексте литературы показывают, что преимуществ данных ОДНО ИЗ магнитоэнцефалографии электроэнцефалографией перед состоит В повышенной точности локализации источников эпилептиформной активности в мозге пациента. Математическое обеспечение решения т. н. обратной задачи – реконструкции мозгового источника по картине распределения магнитных полей вокруг головы пациента – реализовано в программных пакетах «Elekta Neuromag» и использует свойства магнитных полей, создаваемых источником в мозге, распространяться без искажения по проводящим средам мозга и черепа. Сочетание регистрации сигнала магнитоэнцефалографии с реконструкцией его мозгового источника и локализацией источника в координатной системе магнитно-резонансной пациента предоставляет томографии возможности локализации 30H инициации приступов с точностью, ранее доступной лишь при инвазивных Об нейрофизиологических исследованиях. ЭТОМ свидетельствовали результаты сопоставления локализации зон ирритации в межприступном периоде, полученные при магнитоэнцефалографическом исследовании и электроэнцефалографическом мониторинге с синхронной видеорегистрацией у 43 пациентов, прошедших инвазивный мониторинг электрокортикографии и/или освободившихся от приступов в результате хирургической операции. Сопоставление также показало, что локализация С помощью магнитоэнцефалографии эпилептиформной межприступной активности выявляет несколько зон ирритации, включенных в эпилептогенез, в том числе тех, что не были обнаружены при видео-ЭЭГ-мониторинге.

Другим важным преимуществом магнитоэнцефалографии оказалась повышенная чувствительность метода в сравнении с ЭЭГ к высокочастотным

синхронным разрядам нейронных популяций, проявляющимся при их регистрации как спайки и высокочастотные осцилляции. Эта особенность магнитоэнцефалографии особенно важна для диагностики эпилепсии, так как повышенное возбуждение и синхронизация нейронных разрядов является основной патофизиологической чертой этого заболевания. По нашим данным, разница В чувствительности магнитоэнцефалографии И электроэнцефалографии при детекции межприступных спайков составляет не менее 30% и существенно зависит от локализации эпилептогенной зоны. В частности, было выявлено, что электроэнцефалография может быть «слепа» к спайкам, которые регистрирует магнитоэнцефалография, если их генерирует зона ирритации и/или зона инициации приступа на медиальной, базальной и оперкулярной поверхностях коры больших полушарий. Этот факт согласуется с результатами других авторов, полученными при совместной поверхностной электроэнцефалограммы регистрации И электрокортикограммы, демонстрирует, И впервые что магнитоэнцефалография не имеет этого ограничения.

В нашем исследовании впервые показано, что аналогично инвазивным исследованиям, по межприступной МЭГ у части пациентов среди многих активных зон по ряду характерных признаков можно выявить ведущую зону ирритации. Результаты ретроспективного анализа позволяют утверждать, что локализация ведущей зоны с достаточно высокой вероятностью (около 80%) совпадает с локализацией зоны инициации приступов, удаление которой освобождает пациента от приступов. Этот вывод полностью согласуется с выводами инвазивных исследований, противореча при этом сложившемуся убеждению, что лишь пациенты с одной-двумя зонами ирритации по данным интериктальной МЭГ могут быть кандидатами на хирургическое лечение с успешным исходом операции.

Принципиально новыми являются наши данные о том, что для надежной локализации 30H инициации приступов ПО данным магнитоэнцефалографии необходимым условием является регистрация магнитной активности мозга перед началом приступа, выявление т. н. преиктального МЭГ паттерна и локализации генерирующей его зоны мозга. Этот вывод работы представляется особенно важным в свете того, что в мировой В литературе представлены основном данные магнитоэнцефалографии по локализации источников межприступной Наша активности. работа показывает, что традиционный подход магнитоэнцефалографии ограничивает диагностическую ценность В локализации зон инициации приступов.

Нами была предпринята попытка расширить существующие подходы к локализации зон инициации приступов. С этой целью мы исследовали с помощью вейвлет-анализа частотно-временную динамику высокочастотных гамма-осцилляций (> 50 Гц) в магнитоэнцефалограмме перед началом приступа. Мы исходили из результатов экспериментальных и инвазивных исследований, обосновывающих роль гамма-осцилляций как биомаркера активности зоны инициации перед приступом. У обоих пациентов с лобной и теменной неокортикальной эпилепсией зона инициации приступов начала генерировать высокочастотную гамма-активность за несколько секунд до появления классического электрографического паттерна начала приступа. Более того, временная динамика ее распространения указывала на последовательность распространения эпилептической активности И включения в иктогенный процесс новых нейронных популяций. Таким образом, использование магнитоэнцефалографии может позволить включить преиктальную гамма-активность – надежный биомаркер зоны инициации приступов, доступный лишь в инвазивных исследованиях, – в арсенал предхирургических методов диагностики.

выводы

Подводя итоги диссертационного исследования, полученные результаты свидетельствуют о следующих свойствах МЭГ, определяющих ценность использования этого метода на этапе предхирургической диагностики пациентов с ФРЭ:

1. МЭГ выявляет зоны ирритации, генерирующие эпилептические спайки в межприступном периоде у пациентов с ФРЭ с надежностью сравнимой с ЭКоГ и далеко превосходящей возможности ЭЭГ (МЭГ vs ЭЭГ: 93% против 63% от числа зон ирритации в сравнении с «золотым стандартом»). Разница в чувствительности МЭГ и ЭЭГ особенно велика для корковых источников, расположенных в лобных долях коры больших полушарий (50%), а также при их локализации на базальной, медиальной и оперкулярной поверхностях теменной и затылочной долей.

2. Повышенная частота генерации МЭГ-спайков в одной из зон ирритации не указывает на ее эпилептогенность, что согласуется с представлениями о том, что эпилептические спайки в интериктальной активности могу отражать работу тормозных механизмов, удерживающих баланс В/Т в нейронной сети.

3. Устойчивый паттерн распространения МЭГ-спайков от одной зоны ирритации и/или неизменная локализация в ней источников первых спайков в квази-ритмических последовательностях представляют собой надежный нейромаркер (специфичность ~ 80%) активности эпилептогенной зоны, инициирующей мультифокальную эпилептическую активность в межприступном периоде.

4. Относительно низкая вероятность обнаружения паттернов распространения разрядов (~50%) у пациентов с единственной эпилептогенной зоной и мультифокальной эпилептической активностью в

межприступном периоде может быть связана тем, что механизмы поддержания баланса возбуждения и торможения внутри вторичных зон ирритации могут играть значительную роль в генерации спайков, не связанную с первичным фокусом.

5. Спонтанные МЭГ гамма осцилляции (60-90 Гц) первоначально генерируются в зоне инициации приступа из-за резкого усиления торможения, предшествующего собственно приступному возбуждению и появлению вегетативных и моторных симптомов приступа. Детекция и локализация источника распространения предприступных МЭГ гамма осцилляций улучшает надежность прогноза расположения эпилептогенной зоны у пациентов с ФРЭ.

6. Выявленные МЭГ нейромаркеры активности эпилептогенной зоны способствуют выявлению истинного фокального начала приступов в случаях т. н. «мультифокальной» эпилепсии у пациентов с ФРЭ, тем самым расширяя группу пациентов с ФРЭ, у которых можно надеяться на благоприятный исход хирургического лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЭЭГ электроэнцефалография

- МЭГ магнитоэнцефалография
- ПЭТ позитронно-эмиссионная томография
- МРТ магнито-резонансная томография

МР магнито-резонансный

ЭКоГ электрокортикограяия

ЗИП зона инициации приступов

ЭЗ эпилептогенная зона

ЗИ зона ирритации

ФР фармакорезистентная

ФРЭ фармакорезистентная эпилепсия

ФКД фокальная корковая дисплазия

ТС туберозный склероз

СГ склероз гиппокампа

вЭЭГ видео-ЭЭГ мониторинг

МЭГ нейровизуалиционная магнитоэнцефалография

ОФЭКТ однофотонно-эмиссионная компьютерная томография

ПДС пароксизмальный деполяризующий сдвиг

ТПСП тормозный постсинаптический потенциал

ГАМК гамма-аминомасляная кислота

- NMDA N-метил-D-аспартат
- GAD декарбоксилаза глутаминовой кислоты
- В/Т баланс возбуждения торможения

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Textbook of epilepsy surgery. / Luders H. O.: CRC Press, 2008.

2. Paz J. T., Huguenard J. R. Microcircuits and their interactions in epilepsy: is the focus out of focus? // Nature neuroscience. -2015. - T. 18, No 3. - C. 351.

3. Bracci E., Vreugdenhil M., Hack S. P., Jefferys J. G. Dynamic modulation of excitation and inhibition during stimulation at gamma and beta frequencies in the CA1 hippocampal region // Journal of neurophysiology. -2001. - T. 85, No 6. - C. 2412-2422.

4. Patenaude C., Massicotte G., Lacaille J. C. Cell-type specific GABA synaptic transmission and activity-dependent plasticity in rat hippocampal stratum radiatum interneurons // European Journal of Neuroscience. – 2005. – T. 22, № 1. – C. 179-188.

5. Wester J. C., McBain C. J. Behavioral state-dependent modulation of distinct interneuron subtypes and consequences for circuit function // Current opinion in neurobiology. – 2014. – T. 29. – C. 118-125.

6. Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., Higurashi N., Hirsch E., Jansen F. E., Lagae L., Moshé S. L., Peltola J., Roulet Perez E. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology // Epilepsia. – 2017. – T. 58, $N_{\rm P}$ 4. – C. 522-530.

7. Gharib S., Sutherling W., Nakasato N., Barth D. S., Baumgartner C., Alexopoulos N., Taylor S., Rogers R. L. MEG and ECoG localization accuracy test // Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1995. – T. 94. – C. 109-114.

8. Yvert B., Bertrand O., Thevenet M., Echallier J., Pernier J. A systematic evaluation of the spherical model accuracy in EEG dipole localization // Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1997. – T. 102, No 5. – C. 452-459.

9. Nowak R., Santiuste M., Russi A. Toward a definition of MEG spike: parametric description of spikes recorded simultaneously by MEG and depth electrodes // Seizure. -2009. - T. 18, No 9. - C. 652-655.

10. Iwasaki M., Pestana E., Burgess R. C., Lüders H. O., Shamoto H., Nakasato N. Detection of epileptiform activity by human interpreters: blinded comparison between electroencephalography and magnetoencephalography // Epilepsia. - 2005. - T. 46, No 1. - C. 59-68.

11. Gnatkovsky V., Librizzi L., Trombin F., De Curtis M. Fast activity at seizure onset is mediated by inhibitory circuits in the entorhinal cortex in vitro // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. -2008. - T. 64, No 6. - C. 674-686.

12. Anderson C. T., Carlson C. E., Li Z., Raghavan M. Magnetoencephalography in the preoperative evaluation for epilepsy surgery // Current neurology and neuroscience reports. -2014. - T. 14, No 5. - C. 446.

13. Medvedovsky M., Taulu S., Gaily E., Metsähonkala E. L., Mäkelä J. P., Ekstein D., Kipervasser S., Neufeld M. Y., Kramer U., Blomstedt G. Sensitivity and specificity of seizure-onset zone estimation by ictal magnetoencephalography // Epilepsia. – 2012. – T. 53, N_{2} 9. – C. 1649-1657.

14. Jurcak V., Tsuzuki D., Dan I. 10/20, 10/10, and 10/5 systems revisited: their validity as relative head-surface-based positioning systems // Neuroimage. – 2007. – T. 34, N_{2} 4. – C. 1600-1611.

15. Ohtsuka Y., Ohno S., Oka E., Ohtahara S. Classification of epilepsies and epileptic syndromes of childhood according to the 1989 ILAE classification // Journal of Epilepsy. -1993. - T. 6, No 4. - C. 272-276.

16. Schmidt R. P., Thomas L. B., Ward JR A. A. The hyper-excitable neurone. Microelectrode studies of chronic epileptic foci in monkey // Journal of neurophysiology. – 1959. – T. 22, N_{2} 3. – C. 285-296.

17. Calvin W. H., Sypert G. W., Ward Jr A. A. Structured timing patterns within bursts from epileptic neurons in undrugged monkey cortex // Experimental neurology. -1968. - T. 21, No 4. - C. 535-549.

18. Sypert G. W., Ward Jr A. A. The hyperexcitable neuron: microelectrode studies of the chronic epileptic focus in the intact, awake monkey // Experimental neurology. -1967. - T. 19, No 1. - C. 104-114.

19. Timofeev I., Grenier F., Steriade M. The role of chloride-dependent inhibition and the activity of fast-spiking neurons during cortical spike–wave electrographic seizures // Neuroscience. -2002. - T. 114, No 4. - C. 1115-1132.

20. Staba R. J., Bragin A. High-frequency oscillations and other electrophysiological biomarkers of epilepsy: underlying mechanisms // Biomarkers in medicine. -2011. - T. 5, No 5. -C. 545-556.

21. McCormick D. A., Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures // Annual review of physiology. -2001. - T. 63, No 1. - C. 815-846.

22. Traub R. D., Wong R. K., Miles R., Michelson H. A model of a CA3 hippocampal pyramidal neuron incorporating voltage-clamp data on intrinsic conductances // Journal of neurophysiology. -1991. - T. 66, No 2. -C. 635-650.

23. Jiruska P., Csicsvari J., Powell A. D., Fox J. E., Chang W.-C., Vreugdenhil M., Li X., Palus M., Bujan A. F., Dearden R. W. High-frequency network activity, global increase in neuronal activity, and synchrony expansion precede epileptic seizures in vitro // Journal of Neuroscience. – 2010. – T. 30, No 16. – C. 5690-5701.

24. Rutecki P. A., Lebeda F. J., Johnston D. Epileptiform activity induced by changes in extracellular potassium in hippocampus // Journal of neurophysiology. -1985. - T. 54, No 5. - C. 1363-1374.

25. Traub R. D., Dingledine R. Model of synchronized epileptiform bursts induced by high potassium in CA3 region of rat hippocampal slice. Role of spontaneous

EPSPs in initiation // Journal of neurophysiology. – 1990. – T. 64, № 3. – C. 1009-1018.

26. Anderson W. W., Lewis D. V., Swartzwelder H. S., Wilson W. A. Magnesiumfree medium activates seizure-like events in the rat hippocampal slice // Brain research. – 1986. – T. 398, N_{2} 1. – C. 215-219.

27. Derchansky M., Jahromi S., Mamani M., Shin D., Sik A., Carlen P. Transition to seizures in the isolated immature mouse hippocampus: a switch from dominant phasic inhibition to dominant phasic excitation // The Journal of physiology. - 2008. - T. 586, No 2. - C. 477-494.

28. Jett D. A. Chemical toxins that cause seizures // Neurotoxicology. – 2012. – T. 33, N_{2} 6. – C. 1473-1475.

29. Boison D. Methylxanthines, seizures, and excitotoxicity // MethylxanthinesSpringer, 2011. – C. 251-266.

30. Staley K. J., Soldo B. L., Proctor W. R. Ionic mechanisms of neuronal excitation by inhibitory GABAA receptors // Science. – 1995. – T. 269, № 5226. – C. 977-981.

31. Ransom C. B., Ransom B. R., Sontheimer H. Activity- dependent extracellular K+ accumulation in rat optic nerve: the role of glial and axonal Na+ pumps // The Journal of physiology. -2000. - T. 522, No 3. - C. 427-442.

32. Raimondo J. V., Joyce B., Kay L., Schlagheck T., Newey S. E., Srinivas S., Akerman C. J. A genetically-encoded chloride and pH sensor for dissociating ion dynamics in the nervous system // Frontiers in cellular neuroscience. -2013. - T. 7. - C. 202.

33. Veeramah K. R., Johnstone L., Karafet T. M., Wolf D., Sprissler R., Salogiannis J., Barth-Maron A., Greenberg M. E., Stuhlmann T., Weinert S. Exome sequencing reveals new causal mutations in children with epileptic encephalopathies // Epilepsia. -2013. - T.54, No 7. - C.1270-1281.

34. Deng H., Xiu X., Song Z. The molecular biology of genetic-based epilepsies // Molecular neurobiology. – 2014. – T. 49, № 1. – C. 352-367.

35. Dingledine R., Gjerstad L. Penicillin blocks hippocampal IPSPs, unmasking prolonged EPSPs // Brain research. – 1979. – T. 168, № 1. – C. 205-209.

36. Schwartzkroin P. A., Prince D. A. Cellular and field potential properties of epileptogenic hippocampal slices // Brain research. -1978. - T. 147, No 1. - C. 117-130.

37. Jefferys J. G., de La Prida L. M., Wendling F., Bragin A., Avoli M., Timofeev I., da Silva F. H. L. Mechanisms of physiological and epileptic HFO generation // Progress in neurobiology. -2012. -T. 98, No 3. -C. 250-264.

38. Hoffman S. N., Salin P. A., Prince D. A. Chronic neocortical epileptogenesis in vitro // Journal of neurophysiology. – 1994. – T. 71, № 5. – C. 1762-1773.

39. Sun Q.-Q., Huguenard J. R., Prince D. A. Barrel cortex microcircuits: thalamocortical feedforward inhibition in spiny stellate cells is mediated by a small number of fast-spiking interneurons // Journal of Neuroscience. – 2006. – T. 26, N $ext{e}$ 4. – C. 1219-1230.

40. Bagnall M. W., Hull C., Bushong E. A., Ellisman M. H., Scanziani M. Multiple clusters of release sites formed by individual thalamic afferents onto cortical interneurons ensure reliable transmission // Neuron. – 2011. – T. 71, $N_{\rm P}$ 1. – C. 180-194.

41. Swadlow H. A., Gusev A. G. Receptive-field construction in cortical inhibitory interneurons // Nature neuroscience. -2002. - T. 5, No 5. - C. 403.

42. Porter J. T., Johnson C. K., Agmon A. Diverse types of interneurons generate thalamus-evoked feedforward inhibition in the mouse barrel cortex // Journal of Neuroscience. -2001. - T. 21, No 8. - C. 2699-2710.

43. Somogyi P., Kisvarday Z., Martin K., Whitteridge D. Synaptic connections of morphologically identified and physiologically characterized large basket cells in the striate cortex of cat // Neuroscience. – 1983. – T. 10, N_{2} 2. – C. 261-294.

44. Inoue T., Imoto K. Feedforward inhibitory connections from multiple thalamic cells to multiple regular-spiking cells in layer 4 of the somatosensory cortex // Journal of neurophysiology. -2006. - T. 96, $N_{2} 4. - C. 1746-1754$.

45. Tai C., Abe Y., Westenbroek R. E., Scheuer T., Catterall W. A. Impaired excitability of somatostatin-and parvalbumin-expressing cortical interneurons in a mouse model of Dravet syndrome // Proceedings of the National Academy of Sciences. -2014. - T. 111, No 30. - C. E3139-E3148.

46. Yamakawa K. Molecular and cellular basis: insights from experimental models of Dravet syndrome // Epilepsia. -2011. - T. 52. - C. 70-71.

47. Dutton S. B., Makinson C. D., Papale L. A., Shankar A., Balakrishnan B., Nakazawa K., Escayg A. Preferential inactivation of Scn1a in parvalbumin interneurons increases seizure susceptibility // Neurobiology of disease. -2013. - T. 49. - C. 211-220.

48. Verret L., Mann E. O., Hang G. B., Barth A. M., Cobos I., Ho K., Devidze N., Masliah E., Kreitzer A. C., Mody I. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model // Cell. – 2012. – T. 149, No 3. – C. 708-721.

49. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy // Nature neuroscience. – 2015. –
T. 18, № 3. – C. 367.

50. Ferini-Strambi L., Sansoni V., Combi R. Nocturnal frontal lobe epilepsy and the acetylcholine receptor // The neurologist. -2012. - T. 18, No 6. -C. 343-349.

51. Chang P., Walker M. C., Williams R. S. Seizure-induced reduction in PIP3 levels contributes to seizure-activity and is rescued by valproic acid // Neurobiology of disease. -2014. - T. 62. - C. 296-306.

52. Anastassiou C. A., Perin R., Markram H., Koch C. Ephaptic coupling of cortical neurons // Nature neuroscience. -2011. - T. 14, No 2. -C. 217.

53. Traynelis S. F., Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice // Journal of neurophysiology. -1988. - T. 59, No 1. - C. 259-276.

54. Jefferys J. Influence of electric fields on the excitability of granule cells in guinea- pig hippocampal slices // The Journal of physiology. -1981. - T. 319, No 1. - C. 143-152.

55. Picot M. C., Baldy-Moulinier M., Daurès J. P., Dujols P., Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country // Epilepsia. -2008. - T. 49, No 7. - C. 1230-1238.

56. Krsek P., Pieper T., Karlmeier A., Hildebrandt M., Kolodziejczyk D., Winkler P., Pauli E., Blümcke I., Holthausen H. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II // Epilepsia. – 2009. – T. 50, N_{2} 1. – C. 125-137.

57. Blümcke I., Spreafico R. An international consensus classification for focal cortical dysplasias // The Lancet Neurology. – 2011. – T. 10, № 1. – C. 26-27.

58. Al Sufiani F., Ang L. C. Neuropathology of temporal lobe epilepsy // Epilepsy research and treatment. – 2012. – T. 2012.

59. Kabat J., Król P. Focal cortical dysplasia–review // Polish journal of radiology.
2012. – T. 77, № 2. – C. 35.

60. Palmini A., Gambardella A., Andermann F., Dubeau F., da Costa J. C., Olivier A., Tampieri D., Gloor P., Quesney F., Andermann E. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1995. – T. 37, No 4. – C. 476-487.

61. Mathern G. W., Cepeda C., Hurst R. S., Flores- Hernandez J., Mendoza D., Levine M. S. Neurons recorded from pediatric epilepsy surgery patients with cortical dysplasia // Epilepsia. -2000. - T. 41. - C. S162-S167.

62. Crino P. B., Duhaime A. C., Baltuch G., White R. Differential expression of glutamate and GABA-A receptor subunit mRNA in cortical dysplasia // Neurology. -2001. - T. 56, No 7. - C. 906-913.

63. Spreafico R., Battaglia G., Arcelli P., Andermann F., Dubeau F., Palmini A., Olivier A., Villemure J.-G., Tampieri D., Avanzini G. Cortical dysplasia: an immunocytochemical study of three patients // Neurology. – 1998. – T. 50, N 1. – C. 27-36.

64. Ying Z., Babb T. L., Comair Y. G., Bingaman W., Bushey M., Touhalisky K. Induced expression of NMDAR2 proteins and differential expression of NMDAR1 splice variants in dysplastic neurons of human epileptic neocortex // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. – 1998. – T. 57, N 1. – C. 47-62.

65. Garbelli R., Munari C., De Biasi S., Vitellaro-Zuccarello L., Galli C., Bramerio M., Mai R., Battaglia G., Spreafico R. Taylor's cortical dysplasia: a confocal and ultrastructural immunohistochemical study // Brain pathology. – 1999. – T. 9, N_{2} 3. – C. 445-461.

66. Spreafico R., Tassi L., Colombo N., Bramerio M., Galli C., Garbelli R., Ferrario A., Russo G. L., Munari C. Inhibitory circuits in human dysplastic tissue // Epilepsia. – 2000. – T. 41. – C. S168-S173.

67. Rowland N. C., Englot D. J., Cage T. A., Sughrue M. E., Barbaro N. M., Chang E. F. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia // Journal of neurosurgery. – 2012. – T. 116, No 5. – C. 1035-1041.

68. Najm I. M., Tassi L., Sarnat H. B., Holthausen H., Russo G. L. Epilepsies associated with focal cortical dysplasias (FCDs) // Acta neuropathologica. – 2014. – T. 128, $N_{\rm P}$ 1. – C. 5-19.

69. Lerner J. T., Salamon N., Hauptman J. S., Velasco T. R., Hemb M., Wu J. Y., Sankar R., Donald Shields W., Engel Jr J., Fried I. Assessment and surgical

outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience // Epilepsia. -2009. - T. 50, No 6. - C. 1310-1335.

70. Widjaja E., Raybaud C. Advances in neuroimaging in patients with epilepsy // Neurosurgical focus. – 2008. – T. 25, № 3. – C. E3.

71. Raymond A., Fish D., Sisodiya S., Alsanjari N., Stevens J., Shorvon S. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients // Brain. – 1995. – T. 118, N_{2} 3. – C. 629-660.

72. Kang J. W., Rhie S. K., Yu R., Eom S., Hong W., Kim S. H., Kang H.-C., Lee J. S., Lee Y.-M., Kim H. D. Seizure outcome of infantile spasms with focal cortical dysplasia // Brain and Development. -2013. - T. 35, No 8. - C. 816-820.

73. Chassoux F., Landré E., Mellerio C., Turak B., Mann M. W., Daumas- Duport C., Chiron C., Devaux B. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging // Epilepsia. -2012. - T.53, No 2. - C.349-358.

74. Fuerst D., Shah J., Shah A., Watson C. Hippocampal sclerosis is a progressive disorder: a longitudinal volumetric MRI study // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. -2003. - T. 53, $N_{2} 3. - C. 413-416$.

75. Blümcke I., Spreafico R. Cause matters: a neuropathological challenge to human epilepsies // Brain pathology. -2012. - T. 22, No 3. - C. 347-349.

76. Zarow C., Sitzer T. E., Chui H. C. Understanding hippocampal sclerosis in the elderly: epidemiology, characterization, and diagnostic issues // Current neurology and neuroscience reports. -2008. - T. 8, No 5. -C. 363-370.

77. Nelson P. T., Schmitt F. A., Lin Y., Abner E. L., Jicha G. A., Patel E., Thomason P. C., Neltner J. H., Smith C. D., Santacruz K. S. Hippocampal sclerosis

in advanced age: clinical and pathological features // Brain. – 2011. – T. 134, № 5. – C. 1506-1518.

78. Montine T. J., Phelps C. H., Beach T. G., Bigio E. H., Cairns N. J., Dickson D. W., Duyckaerts C., Frosch M. P., Masliah E., Mirra S. S. National Institute on Aging–Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach // Acta neuropathologica. – 2012. – T. 123, No 1. – C. 1-11.

79. Engel Jr J. Outcome with respect to epileptic seizures // Surgical treatment of the epilepsies. – 1993. – C. 609-621.

80. Arruda F. Prognostic value of mesial temporal atrophy in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy // Epilepsia. – 1995. – T. 36, N_{2} 4. – C. 74.

81. Bien C. G., Kurthen M., Baron K., Lux S., Helmstaedter C., Schramm J., Elger C. E. Long- term seizure outcome and antiepileptic drug treatment in surgically treated temporal lobe epilepsy patients: a controlled study // Epilepsia. -2001. - T. 42, No 11. - C. 1416-1421.

82. Wiebe S., Blume W. T., Girvin J. P., Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy // New England Journal of Medicine. – 2001. - T. 345, No 5. - C. 311-318.

83. Janszky J., Janszky I., Schulz R., Hoppe M., Behne F., Pannek H., Ebner A. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome // Brain. -2005. - T. 128, No 2. -C. 395-404.

84. Von Lehe M., Lutz M., Kral T., Schramm J., Elger C., Clusmann H. Correlation of health-related quality of life after surgery for mesial temporal lobe epilepsy with two seizure outcome scales // Epilepsy & Behavior. – 2006. – T. 9, $N_{\rm P}$ 1. – C. 73-82.

85. Jehi L. E., Silveira D. C., Bingaman W., Najm I. Temporal lobe epilepsy surgery failures: predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and
outcome following reoperation // Journal of neurosurgery. – 2010. – T. 113, N_{2} 6. – C. 1186-1194.

86. De Tisi J., Bell G. S., Peacock J. L., McEvoy A. W., Harkness W. F., Sander J. W., Duncan J. S. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study // The Lancet. – 2011. – T. 378, № 9800. – C. 1388-1395.

87. Bien C. G., Raabe A. L., Schramm J., Becker A., Urbach H., Elger C. E. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988–2009 // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2013. – T. 84, N_{2} 1. – C. 54-61.

88. Bernasconi N., Bernasconi A., Caramanos Z., Antel S., Andermann F., Arnold D. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region // Brain. – 2003. – T. 126, No 2. – C. 462-469.

89. Townsend T. N., Bernasconi N., Pike G. B., Bernasconi A. Quantitative analysis of temporal lobe white matter T2 relaxation time in temporal lobe epilepsy // Neuroimage. -2004. - T. 23, No 1. - C. 318-324.

90. Sankar T., Bernasconi N., Kim H., Bernasconi A. Temporal lobe epilepsy: differential pattern of damage in temporopolar cortex and white matter // Human brain mapping. -2008. - T. 29, No 8. - C. 931-944.

91. Bernasconi N., Duchesne S., Janke A., Lerch J., Collins D., Bernasconi A. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy // Neuroimage. -2004. - T. 23, No 2. -C. 717-723.

92. Bernhardt B. C., Bernasconi N., Concha L., Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome // Neurology. – 2010. – T. 74, № 22. – C. 1776-1784.

93. Jobst B. C., Williamson P. D., Thadani V. M., Gilbert K. L., Holmes G. L., Morse R. P., Darcey T. M., Duhaime A. C., Bujarski K. A., Roberts D. W. Intractable occipital lobe epilepsy: clinical characteristics and surgical treatment // Epilepsia. -2010. - T. 51, No 11. - C. 2334-2337.

94. Picot M. C., Jaussent A., Neveu D., Kahane P., Crespel A., Gelisse P., Hirsch E., Derambure P., Dupont S., Landré E. Cost- effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: a 5- year follow- up study // Epilepsia. -2016. -T. 57, No 10. -C. 1669-1679.

95. Spencer S., Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children // The Lancet Neurology. – 2008. – T. 7, № 6. – C. 525-537.

96. –: C. o. N. o. t. I. L. A. E., Wieser H., Blume W., Fish D., Goldensohn E., Hufnagel A., King D., Sperling M., Lüders H., Pedley T. A. Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery // Epilepsia. – 2001. – T. 42, N_{2} 2. – C. 282-286.

97. Berkovic S. F., McIntosh A., Kalnins R. M., Jackson G. D., Fabinyi G., Brazenor G., Bladin P. F., Hopper J. L. Preoperative MRI predicts outcome of temporal lobectomy: an actuarial analysis // Neurology. – 1995. – T. 45, N_{2} 7. – C. 1358-1363.

98. Lascano A. M., Perneger T., Vulliemoz S., Spinelli L., Garibotto V., Korff C. M., Vargas M. I., Michel C. M., Seeck M. Yield of MRI, high-density electric source imaging (HD-ESI), SPECT and PET in epilepsy surgery candidates // Clinical Neurophysiology. – 2016. – T. 127, N 1. – C. 150-155.

99. Epilepsy: a comprehensive textbook. / Engel J., Pedley T. A., Aicardi J.: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

100. Lin Y., Shih Y., Hsieh J., Yu H., Yiu C., Wong T.-T., Yeh T., Kwan S., Ho L., Yen D. Magnetoencephalographic yield of interictal spikes in temporal lobe epilepsy: comparison with scalp EEG recordings // Neuroimage. – 2003. – T. 19, N_{2} 3. – C. 1115-1126.

101. Baca C. B., Stern J. M. Scalp EEG in the epilepsy surgery evaluation // The Treatment of EpilepsyWiley Online Library, 2015. – C. 723-732.

102. Laskowitz D. T., Sperling M. R., French J. A., O'Connor M. J. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management // Neurology. -1995. - T. 45, No 4. - C. 780-787.

103. Kaminska A., Chiron C., Ville D., Dellatolas G., Hollo A., Cieuta C., Jalin C., Delalande O., Fohlen M., Vera P. Ictal SPECT in children with epilepsy: comparison with intracranial EEG and relation to postsurgical outcome // Brain. – 2003. – T. 126, N_{2} 1. – C. 248-260.

104. von Oertzen T. J. PET and ictal SPECT can be helpful for localizing epileptic foci // Current opinion in neurology. -2018. - T. 31, No 2. -C. 184.

105. Knowlton R. C. The role of FDG-PET, ictal SPECT, and MEG in the epilepsy surgery evaluation // Epilepsy & Behavior. -2006. - T. 8, $N \ge 1. - C. 91-101.$

106. La Fougère C., Rominger A., Förster S., Geisler J., Bartenstein P. PET and SPECT in epilepsy: a critical review // Epilepsy & Behavior. – 2009. – T. 15, N_{2} 1. – C. 50-55.

107. Fujiwara H., Greiner H. M., Hemasilpin N., Lee K. H., Holland-Bouley K., Arthur T., Morita D., Jain S. V., Mangano F. T., deGrauw T. Ictal MEG onset source localization compared to intracranial EEG and outcome: improved epilepsy presurgical evaluation in pediatrics // Epilepsy research. – 2012. – T. 99, No 3. – C. 214-224.

108. Jayakar P., Gotman J., Harvey A. S., Palmini A., Tassi L., Schomer D., Dubeau F., Bartolomei F., Yu A., Kršek P. Diagnostic utility of invasive EEG for epilepsy surgery: indications, modalities, and techniques // Epilepsia. – 2016. – T. 57, $N_{\rm P}$ 11. – C. 1735-1747.

109. Hamer H., Morris H., Mascha E., Karafa M., Bingaman W., Bej M., Burgess R., Dinner D., Foldvary N., Hahn J. Complications of invasive video-EEG monitoring with subdural grid electrodes // Neurology. – 2002. – T. 58, N 1. – C. 97-103.

110. Burneo J. G., Steven D. A., McLachlan R. S., Parrent A. G. Morbidity associated with the use of intracranial electrodes for epilepsy surgery // Canadian journal of neurological sciences. -2006. - T. 33, No 2. -C. 223-227.

111. Vale F., Pollock G., Dionisio J., Benbadis S., Tatum W. Outcome and complications of chronically implanted subdural electrodes for the treatment of medically resistant epilepsy // Clinical neurology and neurosurgery. – 2013. – T. 115, No 7. – C. 985-990.

112. Mullin J. P., Shriver M., Alomar S., Najm I., Bulacio J., Chauvel P., Gonzalez- Martinez J. Is SEEG safe? A systematic review and meta- analysis of stereo- electroencephalography-related complications // Epilepsia. -2016. - T. 57, No 3. -C. 386-401.

113. Placantonakis D. G., Shariff S., Lafaille F., Labar D., Harden C., Hosain S., Kandula P., Schaul N., Kolesnik D., Schwartz T. H. Bilateral intracranial electrodes for lateralizing intractable epilepsy: efficacy, risk, and outcome // Neurosurgery. -2010. - T. 66, No 2. - C. 274-283.

114. Gonzalez-Martinez J., Mullin J., Bulacio J., Gupta A., Enatsu R., Najm I., Bingaman W., Wyllie E., Lachhwani D. Stereoelectroencephalography in children and adolescents with difficult-to-localize refractory focal epilepsy // Neurosurgery. -2014. - T. 75, No 3. - C. 258-268.

115. Cohen D. Magnetoencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents // Science. – 1968. – T. 161, № 3843. – C. 784-786.

116. Baule G., McFee R. Detection of the magnetic field of the human heart. Aro Heart J 55: 95-98 la. Brockmeier K, Schmitz L, Chavez JDJB et al (1997) Magnetocardiographic and 32-tead potential mapping: repolarization in normal subjects during phm~ nacologically induced stress // J Cardiovasc Electrophysiol. -1963. - T. 8. - C. 615-626.

117. Cohen D. Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer // Science. $-1972. - T. 175, N_{\odot}$ 4022. -C. 664-666.

118. Hughes J., Hendrix D., Cohen J., Duffy F., Mayman C., Scholl M., Cuffin B. Relationship of the magnetoencephalogram to the electroencephalogram. Normal wake and sleep activity // Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1976. – T. 40, No 3. – C. 261-278.

119. Barth D. S., Sutherling W., Engle J., Beatty J. Neuromagnetic evidence of spatially distributed sources underlying epileptiform spikes in the human brain // Science. -1984. - T. 223, No 4633. - C. 293-296.

120. Modena I., Ricci G., Barbanera S., Leoni R., Romani G., Carelli P. Biomagnetic measurements of spontaneous brain activity in epileptic patients // Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1982. – T. 54, $N_{\rm P}$ 6. – C. 622-628.

121. Rose D. F., Sato S., Smith P. D., Porter R. J., Theodore W. H., Friauf W., Bonner R., Jabbari B. Localization of magnetic interictal discharges in temporal lobe epilepsy // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1987. – T. 22, N_{2} 3. – C. 348-354.

122. Stefan H., Schneider S., Abraham-Fuchs K., Bauer J., Feistel H., Pawlik G., Neubauer U., RÖOHRLEIN G., Huk W. Magnetic source localization in focal epilepsy: multichannel magnetoencephalography correlated with magnetic resonance brain imaging // Brain. – 1990. – T. 113, N_{2} 5. – C. 1347-1359.

123. Paetau R., Kajola M., Karhu J., Nousiainen U., Partanen J., Tiihonen J., Vapalahti M., Hari R. Magnetoencephalographic localization of epileptic cortex impact on surgical treatment // Annals of neurology. – 1992. – T. 32, N_{2} 1. – C. 106-109.

124. Paetau R., Hämäläinen M., Hari R., Kajola M., Karhu J., Larsen T. A., Lindahl E., Salonen O. Magnetoencephalographic evaluation of children and adolescents with intractable epilepsy // Epilepsia. – 1994. – T. 35, № 2. – C. 275-284.

125. Paetau R. Sounds triggers spikes in the Landau-Kleffner syndrome // Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society. -1994. - T. 11, No 2. -C. 231-241.

126. Vrba J., Robinson S. E. Signal processing in magnetoencephalography // Methods. – 2001. – T. 25, № 2. – C. 249-271.

127. Barkley G. L. Controversies in neurophysiology. MEG is superior to EEG in localization of interictal epileptiform activity: Pro // Clinical Neurophysiology. – 2004. – T. 115, N_{2} 5. – C. 1001-1009.

128. Hagemann D., Naumann E., Thayer J. F. The quest for the EEG reference revisited: A glance from brain asymmetry research // Psychophysiology. -2001. - T. 38, No 5. - C. 847-857.

129. Agirre-Arrizubieta Z., Huiskamp G., Ferrier C., Van Huffelen A., Leijten F. Interictal magnetoencephalography and the irritative zone in the electrocorticogram // Brain. -2009. - T. 132, No 11. - C. 3060-3071.

130. Merlet I., Gotman J. Dipole modeling of scalp electroencephalogram epileptic discharges: correlation with intracerebral fields // Clinical Neurophysiology. -2001. - T. 112, No 3. - C. 414-430.

131. Rice J. K., Rorden C., Little J. S., Parra L. C. Subject position affects EEG magnitudes // Neuroimage. – 2013. – T. 64. – C. 476-484.

132. Baumgartner C. Controversies in clinical neurophysiology. MEG is superior to EEG in the localization of interictal epileptiform activity: Con // Clinical Neurophysiology. -2004. - T. 115, No 5. -C. 1010-1020.

133. Leahy R., Mosher J., Spencer M., Huang M., Lewine J. A study of dipole localization accuracy for MEG and EEG using a human skull phantom //

Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1998. – T. 107, № 2. – C. 159-173.

134. Yamamoto T., Williamson S., Kaufman L., Nicholson C., Llinas R. Magnetic localization of neuronal activity in the human brain // Proceedings of the National Academy of Sciences. -1988. - T. 85, No 22. -C. 8732-8736.

135. Engel Jr J., Bragin A., Staba R., Mody I. High- frequency oscillations: what is normal and what is not? // Epilepsia. -2009. - T. 50, No 4. - C. 598-604.

136. Fernandes J. M., da Silva A. M., Huiskamp G., Velis D. N., Manshanden I., de Munck J. C., da Silva F. L., Cunha J. P. S. What does an epileptiform spike look like in MEG? Comparison between coincident EEG and MEG spikes // Journal of Clinical Neurophysiology. -2005. - T. 22, No 1. - C. 68-73.

137. Park H. Detectability of convexity spikes by conventional EEG and helmet MEG // Proceedings of the 13th International Conference on Biomagnetism, 2002 –VDE Verlag, 2002. – C. 260-262.

138. Park H.-M., Nakasato N., Iwasaki M., Shamoto H., Tominaga T., Yoshimoto T. Comparison of magnetoencephalographic spikes with and without concurrent electroencephalographic spikes in extratemporal epilepsy // The Tohoku journal of experimental medicine. -2004. - T. 203, No 3. - C. 165-174.

139. Knake S., Halgren E., Shiraishi H., Hara K., Hamer H., Grant P., Carr V., Foxe D., Camposano S., Busa E. The value of multichannel MEG and EEG in the presurgical evaluation of 70 epilepsy patients // Epilepsy research. – 2006. – T. 69, $N_{\rm P}$ 1. – C. 80-86.

140. Duez L., Beniczky S., Tankisi H., Hansen P. O., Sidenius P., Sabers A., Fuglsang-Frederiksen A. Added diagnostic value of magnetoencephalography (MEG) in patients suspected for epilepsy, where previous, extensive EEG workup was unrevealing // Clinical Neurophysiology. – 2016. – T. 127, N 10. – C. 3301-3305.

141. Sutherling W. W., Crandall P. H., Cahan L. D., Barth D. S. The magnetic field of epileptic spikes agrees with intracranial localizations in complex partial epilepsy // Neurology. – 1988. – T. 38, N_{2} 5. – C. 778-778.

142. Baumgartner C., Pataraia E., Lindinger G., Deecke L. Neuromagnetic recordings in temporal lobe epilepsy // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2000. – T. 17, № 2. – C. 177-189.

143. Sutherling W., Barth D. Neocortical propagation in temporal lobe spike foci on magnetoencephalography and electroencephalography // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1989. – T. 25, $N_{\rm P}$ 4. – C. 373-381.

144. Stefan H., Schneider S., Feistel H., Pawlik G., Schüler P., Abraham- Fuchs K., Schlegel T., Neubauer U., Huk W. Ictal and interictal activity in partial epilepsy recorded with multichannel magnetoelectroencephalography: correlation of electroencephalography/electrocorticography, magnetic resonance imaging, single photon emission computed tomography, and positron emission tomography findings // Epilepsia. – 1992. – T. 33, N_{2} 5. – C. 874-887.

145. Mikuni N., Nagamine T., Ikeda A., Terada K., Taki W., Kimura J., Kikuchi H., Shibasaki H. Simultaneous recording of epileptiform discharges by MEG and subdural electrodes in temporal lobe epilepsy // Neuroimage. – 1997. – T. 5, N $ext{ }$ 4. – C. 298-306.

146. Santiuste M., Nowak R., Russi A., Tarancon T., Oliver B., Ayats E., Scheler G., Graetz G. Simultaneous magnetoencephalography and intracranial EEG registration: technical and clinical aspects // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2008. – T. 25, $N_{\rm D}$ 6. – C. 331-339.

147. Kaiboriboon K., Nagarajan S., Mantle M., Kirsch H. E. Interictal MEG/MSI in intractable mesial temporal lobe epilepsy: spike yield and characterization // Clinical Neurophysiology. -2010. - T. 121, No 3. - C. 325-331.

148. Pataraia E., Lindinger G., Deecke L., Mayer D., Baumgartner C. Combined MEG/EEG analysis of the interictal spike complex in mesial temporal lobe epilepsy // Neuroimage. -2005. - T. 24, No 3. - C. 607-614.

149. Enatsu R., Mikuni N., Usui K., Matsubayashi J., Taki J., Begum T., Matsumoto R., Ikeda A., Nagamine T., Fukuyama H. Usefulness of MEG magnetometer for spike detection in patients with mesial temporal epileptic focus // Neuroimage. -2008. - T. 41, No 4. - C. 1206-1219.

150. Oishi M., Otsubo H., Kameyama S., Morota N., Masuda H., Kitayama M., Tanaka R. Epileptic spikes: magnetoencephalography versus simultaneous electrocorticography // Epilepsia. – 2002. – T. 43, № 11. – C. 1390-1395.

151. Lewine J. D., Andrews R., Chez M., Patil A.-A., Devinsky O., Smith M., Kanner A., Davis J. T., Funke M., Jones G. Magnetoencephalographic patterns of epileptiform activity in children with regressive autism spectrum disorders // Pediatrics. – 1999. – T. 104, No 3. – C. 405-418.

152. Sobel D. F., Aung M., Otsubo H., Smith M. C. Magnetoencephalography in children with Landau-Kleffner syndrome and acquired epileptic aphasia // American Journal of Neuroradiology. -2000. - T. 21, No 2. -C. 301-307.

153. Paetau R. Magnetoencephalography in Landau-Kleffner syndrome // Epilepsia. – 2009. – T. 50. – C. 51-54.

154. Park H.-M., Nakasato N., Tominaga T. Localization of abnormal discharges causing insular epilepsy by magnetoencephalography // The Tohoku journal of experimental medicine. -2012. -T. 226, No 3. -C. 207-211.

155. Heers M., Rampp S., Stefan H., Urbach H., Elger C. E., von Lehe M., Wellmer J. MEG-based identification of the epileptogenic zone in occult periinsular epilepsy // Seizure. – 2012. – T. 21, N_{2} 2. – C. 128-133.

156. Kakisaka Y., Iwasaki M., Alexopoulos A. V., Enatsu R., Jin K., Wang Z. I., Mosher J. C., Dubarry A.-S., Nair D. R., Burgess R. C. Magnetoencephalography in fronto-parietal opercular epilepsy // Epilepsy research. – 2012. – T. 102, № 1-2. – C. 71-77.

157. Mohamed I. S., Gibbs S. A., Robert M., Bouthillier A., Leroux J. M., Khoa Nguyen D. The utility of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of refractory insular epilepsy // Epilepsia. -2013. -T. 54, N 11. -C. 1950-1959.

158. Wang Z. I., Jin K., Kakisaka Y., Mosher J. C., Bingaman W. E., Kotagal P., Burgess R. C., Najm I. M., Alexopoulos A. V. Imag (in) ing seizure propagation: MEG- guided interpretation of epileptic activity from a deep source // Human brain mapping. -2012. -T. 33, No 12. -C. 2797-2801.

159. Huiskamp G., Agirre-Arrizubieta Z., Leijten F. Regional differences in the sensitivity of MEG for interictal spikes in epilepsy // Brain topography. – 2010. – T. 23, N_{2} 2. – C. 159-164.

160. Iida K., Otsubo H., Mohamed I. S., Okuda C., Ochi A., Weiss S. K., Chuang S. H., Snead III O. C. Characterizing magnetoencephalographic spike sources in children with tuberous sclerosis complex // Epilepsia. – 2005. – T. 46, N_{2} 9. – C. 1510-1517.

161. Mohamed I. S., Otsubo H., Ochi A., Elliott I., Donner E., Chuang S., Sharma R., Holowka S., Rutka J., Snead III O. C. Utility of magnetoencephalography in the evaluation of recurrent seizures after epilepsy surgery // Epilepsia. -2007. - T. 48, No 11. - C. 2150-2159.

162. Otsubo H., Ochi A., Elliott I., Chuang S. H., Rutka J. T., Jay V., Aung M., Sobel D. F., Snead III O. C. MEG predicts epileptic zone in lesional extrahippocampal epilepsy: 12 pediatric surgery cases // Epilepsia. -2001. - T. 42, $N_{\rm P} 12. - C. 1523-1530.$

163. Minassian B. A., Otsubo H., Weiss S., Elliott I., Rutka J. T., Snead III O. C. Magnetoencephalographic localization in pediatric epilepsy surgery: comparison with invasive intracranial electroencephalography // Annals of Neurology: Official

Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1999. – T. 46, № 4. – C. 627-633.

164. RamachandranNair R., Otsubo H., Shroff M. M., Ochi A., Weiss S. K., Rutka J. T., Snead III O. C. MEG predicts outcome following surgery for intractable epilepsy in children with normal or nonfocal MRI findings // Epilepsia. -2007. - T. 48, No 1. - C. 149-157.

165. Holmes M. D., Kutsy R. L., Ojemann G. A., Wilensky A. J., Ojemann L. M. Interictal, unifocal spikes in refractory extratemporal epilepsy predict ictal origin and postsurgical outcome // Clinical Neurophysiology. -2000. - T. 111, No 10. - C. 1802-1808.

166. Oishi M., Kameyama S., Masuda H., Tohyama J., Kanazawa O., Sasagawa M., Otsubo H. Single and multiple clusters of magnetoencephalographic dipoles in neocortical epilepsy: significance in characterizing the epileptogenic zone // Epilepsia. – 2006. – T. 47, No 2. – C. 355-364.

167. Wu J., Sutherling W., Koh S., Salamon N., Jonas R., Yudovin S., Sankar R., Shields W., Mathern G. Magnetic source imaging localizes epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis complex // Neurology. – 2006. – T. 66, No 8. – C. 1270-1272.

168. Hufnagel A., Dümpelmann M., Zentner J., Schijns O., Elger C. Clinical relevance of quantified intracranial interictal spike activity in presurgical evaluation of epilepsy // Epilepsia. -2000. - T. 41, No 4. - C. 467-478.

169. Morioka T., Nishio S., Ishibashi H., Muraishi M., Hisada K., Shigeto H., Yamamoto T., Fukui M. Intrinsic epileptogenicity of focal cortical dysplasia as revealed by magnetoencephalography and electrocorticography // Epilepsy research. – 1999. – T. 33, No 2-3. – C. 177-187.

170. Bast T., Oezkan O., Rona S., Stippich C., Seitz A., Rupp A., Fauser S., Zentner J., Rating D., Scherg M. EEG and MEG source analysis of single and

averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia // Epilepsia. -2004. - T. 45, No 6. - C. 621-631.

171. Widjaja E., Otsubo H., Raybaud C., Ochi A., Chan D., Rutka J. T., Snead III O. C., Halliday W., Sakuta R., Galicia E. Characteristics of MEG and MRI between Taylor's focal cortical dysplasia (type II) and other cortical dysplasia: surgical outcome after complete resection of MEG spike source and MR lesion in pediatric cortical dysplasia // Epilepsy research. – 2008. – T. 82, No 2-3. – C. 147-155.

172. Itabashi H., Jin K., Iwasaki M., Okumura E., Kanno A., Kato K., Tominaga T., Kawashima R., Nakasato N. Electro-and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region // Clinical Neurophysiology. -2014. - T. 125, No 12. - C. 2358-2363.

173. Wilenius J., Medvedovsky M., Gaily E., Metsähonkala L., Mäkelä J. P., Paetau A., Valanne L., Paetau R. Interictal MEG reveals focal cortical dysplasias: special focus on patients with no visible MRI lesions // Epilepsy research. – 2013. – T. 105, N_{2} 3. – C. 337-348.

174. Sun J., Jia X., Liu X., Wu J., Li S. Application of MSI in MRI-negative focal cortical dysplasia patients with epilepsy // International journal of clinical and experimental medicine. -2015. - T. 8, N 10. - C. 18427.

175. Moore K. R., Funke M. E., Constantino T., Katzman G. L., Lewine J. D. Magnetoencephalographically directed review of high-spatial-resolution surfacecoil MR images improves lesion detection in patients with extratemporal epilepsy // Radiology. – 2002. – T. 225, N_{2} 3. – C. 880-887.

176. Funke M. E., Moore K., Orrison Jr W. W., Lewine J. D. The role of magnetoencephalography in "nonlesional" epilepsy // Epilepsia. – 2011. – T. 52. – C. 10-14.

177. Heers M., Jacobs J., Hirschmann J., Duempelmann M., Aydin Ü., Wolters C., Rampp S., Stefan H., Schnitzler A., Wellmer J. Spike associated high

frequency oscillations in magnetoencephalography co-localize with focal cortical dysplasia type IIB // Epilepsia. – 2013. – T. 54, № Suppl. 3. – C. 4-21.

178. Jeong W., Kim J. S., Chung C. K. Localization of MEG pathologic gamma oscillations in adult epilepsy patients with focal cortical dysplasia // NeuroImage: Clinical. – 2013. – T. 3. – C. 507-514.

179. Fisher R. S., Scharfman H. E., DeCurtis M. How can we identify ictal and interictal abnormal activity? // Issues in Clinical Epileptology: A View from the BenchSpringer, 2014. - C. 3-23.

180. Bagić A. Look back to leap forward: The emerging new role of magnetoencephalography (MEG) in nonlesional epilepsy // Clinical Neurophysiology. -2016. - T. 127, $N \ge 1. - C. 60-66$.

181. Sutherling W. W., Crandall P. H., Engel Jr J., Darcey T. M., Cahan L. D., Barth D. S. The magnetic field of complex partial seizures agrees with intracranial localizations // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1987. – T. 21, $N_{\rm P}$ 6. – C. 548-558.

182. Ishibashi H., Morioka T., Shigeto H., Nishio S., Yamamoto T., Fukui M. Three-dimensional localization of subclinical ictal activity by magnetoencephalography: correlation with invasive monitoring // Surgical neurology. -1998. - T. 50, No 2. - C. 157-163.

183. Shiraishi H., Watanabe Y., Watanabe M., Inoue Y., Fujiwara T., Yagi K. Interictal and ictal magnetoencephalographic study in patients with medial frontal lobe epilepsy // Epilepsia. -2001. - T. 42, No 7. - C. 875-882.

184. Oishi M., Otsubo H., Kameyama S., Wachi M., Tanaka K., Masuda H., Tanaka R. Ictal magnetoencephalographic discharges from elementary visual hallucinations of status epilepticus // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. -2003. - T. 74, No 4. - C. 525-527.

185. Oishi M., Kameyama S., Morota N., Tomikawa M., Wachi M., Kakita A., Takahashi H., Tanaka R. Fusiform gyrus epilepsy: the use of ictal magnetoencephalography: case report // Journal of neurosurgery. – 2002. – T. 97, $N_{\rm O}$ 1. – C. 200-204.

186. Tang L., Mantle M., Ferrari P., Schiffbauer H., Rowley H. A., Barbaro N. M., Berger M. S., Roberts T. P. Consistency of interictal and ictal onset localization using magnetoencephalography in patients with partial epilepsy // Journal of neurosurgery. -2003. - T. 98, No 4. - C. 837-845.

187. Tilz C., Hummel C., Kettenmann B., Stefan H. Ictal onset localization of epileptic seizures by magnetoencephalography // Acta Neurologica Scandinavica. – 2002. – T. 106, No 4. – C. 190-195.

188. Eliashiv D., Elsas S., Squires K., Fried I., Engel J. Ictal magnetic source imaging as a localizing tool in partial epilepsy // Neurology. – 2002. – T. 59, № 10. – C. 1600-1610.

189. De Curtis M., Gnatkovsky V. Reevaluating the mechanisms of focal ictogenesis: the role of low-voltage fast activity // Epilepsia. -2009. - T. 50, No 12. - C. 2514-2525.

190. Lisman J. E., Idiart M. A. Storage of 7+/-2 short-term memories in oscillatory subcycles // Science. – 1995. – T. 267, № 5203. – C. 1512-1515.

191. Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation // Annual review of neuroscience. – 2009. – T. 32. – C. 209-224.

192. Bragin A., Engel Jr J., Wilson C. L., Fried I., Buzsáki G. High- frequency oscillations in human brain // Hippocampus. – 1999. – T. 9, № 2. – C. 137-142.

193. Grenier F., Timofeev I., Steriade M. Focal synchronization of ripples (80–200 Hz) in neocortex and their neuronal correlates // Journal of neurophysiology. – 2001. – T. 86, N_{2} 4. – C. 1884-1898.

194. Zhang H., Fell J., Axmacher N. Electrophysiological mechanisms of human memory consolidation // Nature communications. – 2018. – T. 9, № 1. – C. 4103.

195. Gobbelé R., Waberski T. D., Kuelkens S., Sturm W., Curio G., Buchner H. Thalamic and cortical high-frequency (600 Hz) somatosensory-evoked potential (SEP) components are modulated by slight arousal changes in awake subjects // Experimental brain research. – 2000. – T. 133, $N_{\rm P}$ 4. – C. 506-513.

196. Uhlhaas P. J., Pipa G., Neuenschwander S., Wibral M., Singer W. A new look at gamma? High-(> 60 Hz) γ -band activity in cortical networks: function, mechanisms and impairment // Progress in biophysics and molecular biology. – 2011. – T. 105, No 1-2. – C. 14-28.

197. Börgers C., Franzesi G. T., LeBeau F. E., Boyden E. S., Kopell N. J. Minimal size of cell assemblies coordinated by gamma oscillations // PLoS computational biology. -2012. - T. 8, No 2. - C. e1002362.

198. Andrade-Valenca L., Dubeau F., Mari F., Zelmann R., Gotman J. Interictal scalp fast oscillations as a marker of the seizure onset zone // Neurology. -2011. - T. 77, No 6. -C. 524-531.

199. Jacobs J., LeVan P., Chander R., Hall J., Dubeau F., Gotman J. Interictal high- frequency oscillations (80–500 Hz) are an indicator of seizure onset areas independent of spikes in the human epileptic brain // Epilepsia. – 2008. – T. 49, № 11. – C. 1893-1907.

200. Blanco J. A. Unsupervised classification of high-frequency oscillations in neocortical epilepsy and control patients //. - 2010.

201. Bragin A., Mody I., Wilson C. L., Engel J. Local generation of fast ripples in epileptic brain // Journal of Neuroscience. – 2002. – T. 22, № 5. – C. 2012-2021.

202. Bragin A., Engel Jr J., Wilson C. L., Fried I., Mathern G. W. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100–500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid-treated rats with chronic seizures // Epilepsia. – 1999. – T. 40, N_{2} 2. – C. 127-137.

203. Allen P., Fish D., Smith S. Very high-frequency rhythmic activity during SEEG suppression in frontal lobe epilepsy // Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1992. – T. 82, N_{2} 2. – C. 155-159.

204. Fisher R. S., Webber W., Lesser R. P., Arroyo S., Uematsu S. High-frequency EEG activity at the start of seizures // Journal of clinical neurophysiology: official publication of the American Electroencephalographic Society. -1992. - T. 9, No 3. - C. 441-448.

205. Alarcon G., Binnie C., Elwes R., Polkey C. Power spectrum and intracranial EEG patterns at seizure onset in partial epilepsy // Electroencephalography and clinical neurophysiology. -1995. - T. 94, No 5. - C. 326-337.

206. Traub R. D., Whittington M. A., Buhl E. H., LeBeau F. E., Bibbig A., Boyd S., Cross H., Baldeweg T. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures // Epilepsia. -2001. - T. 42, No 2. - C. 153-170.

207. Lee S. A., Spencer D. D., Spencer S. S. Intracranial EEG seizure- onset patterns in neocortical epilepsy // Epilepsia. – 2000. – T. 41, № 3. – C. 297-307.

208. Bragin A., Wilson C., Staba R., Fried I., Reddick M., Engel J. Ripples and fast ripples in the human epileptic brain. Depth profiles and unit correlates // Epilepsia. -2000. - T. 41, No 8.

209. Gnatkovsky V., De Curtis M., Pastori C., Cardinale F., Lo Russo G., Mai R., Nobili L., Sartori I., Tassi L., Francione S. Biomarkers of epileptogenic zone defined by quantified stereo-EEG analysis // Epilepsia. – 2014. – T. 55, № 2. – C. 296-305.

210. Park S.-C., Lee S. K., Che H., Chung C. K. Ictal high-gamma oscillation (60–99 Hz) in intracranial electroencephalography and postoperative seizure outcome in neocortical epilepsy // Clinical Neurophysiology. – 2012. – T. 123, \mathbb{N}_{2} 6. – C. 1100-1110.

211. Worrell G. A., Parish L., Cranstoun S. D., Jonas R., Baltuch G., Litt B. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy // Brain. -2004. - T. 127, No 7. - C. 1496-1506.

212. Zijlmans M., Jacobs J., Zelmann R., Dubeau F., Gotman J. High-frequency oscillations mirror disease activity in patients with epilepsy // Neurology. -2009. - T. 72, No 11. - C. 979-986.

213. Goncharova I. I., Spencer S. S., Duckrow R. B., Hirsch L. J., Spencer D. D., Zaveri H. P. Intracranially recorded interictal spikes: relation to seizure onset area and effect of medication and time of day // Clinical Neurophysiology. – 2013. – T. 124, No 11. – C. 2119-2128.

214. Frauscher B., Bartolomei F., Kobayashi K., Cimbalnik J., van 't Klooster M.
A., Rampp S., Otsubo H., Höller Y., Wu J. Y., Asano E. High- frequency oscillations: the state of clinical research // Epilepsia. – 2017. – T. 58, № 8. – C. 1316-1329.

215. Akiyama T., Chan D. W., Go C. Y., Ochi A., Elliott I. M., Donner E. J., Weiss S. K., Snead O. C., Rutka J. T., Drake J. M. Topographic movie of intracranial ictal high-frequency oscillations with seizure semiology: Epileptic network in Jacksonian seizures // Epilepsia. -2011. - T. 52, No 1. -C. 75-83.

216. Bragin A., Wilson C. L., Almajano J., Mody I., Engel Jr J. High- frequency oscillations after status epilepticus: epileptogenesis and seizure genesis // Epilepsia. -2004. - T. 45, No 9. - C. 1017-1023.

217. Pacia S. V., Ebersole J. S. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci // Epilepsia. -1997. - T. 38, No 6. -C. 642-654.

218. Adamolekun B., Afra P., Boop F. False lateralization of seizure onset by scalp EEG in neocortical temporal lobe epilepsy // Seizure. -2011. - T. 20, No 6. - C. 494-499.

219. Taulu S., Simola J. Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements // Physics in Medicine & Biology. -2006. - T. 51, No 7. - C. 1759.

220. Medvedovsky M., Taulu S., Bikmullina R., Ahonen A., Paetau R. Fine tuning the correlation limit of spatio-temporal signal space separation for magnetoencephalography // Journal of Neuroscience Methods. – 2009. – T. 177, N 1. – C. 203-211.

221. Noachtar S., Binnie C., Ebersole J., Mauguiere F., Sakamoto A., Westmoreland B. A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology // Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement. – 1999. – T. 52. – C. 21-41.

222. Traub R. D., Whittington M. A., Buhl E. H., Jefferys J. G., Faulkner H. J. On the mechanism of the $\gamma \rightarrow \beta$ frequency shift in neuronal oscillations induced in rat hippocampal slices by tetanic stimulation // Journal of Neuroscience. – 1999. – T. 19, No 3. – C. 1088-1105.

223. Hämäläinen M., Hari R., Ilmoniemi R. J., Knuutila J., Lounasmaa O. V. Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain // Reviews of modern Physics. – 1993. – T. 65, No 2. – C. 413.

224. Goncharova I. I., McFarland D. J., Vaughan T. M., Wolpaw J. R. EMG contamination of EEG: spectral and topographical characteristics // Clinical Neurophysiology. -2003. - T. 114, No 9. - C. 1580-1593.

225. Kwan P., Brodie M. J. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? // The Lancet Neurology. -2010. - T. 9, No 1. - C. 27-29.

226. Widdess-Walsh P., Kellinghaus C., Jeha L., Kotagal P., Prayson R., Bingaman W., Najm I. M. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes // Epilepsy research. – 2005. - T. 67, No 1-2. – C. 25-33.

227. Evans L. T., MoRsE R., RobERts D. W. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a review // Neurosurgical focus. – 2012. – T. 32, № 3. – C. E5.

Harkness W. Temporal lobe resections // Child's Nervous System. – 2006. –
T. 22, № 8. – C. 936-944.

229. Téllez-Zenteno J. F., Ronquillo L. H., Moien-Afshari F., Wiebe S. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and metaanalysis // Epilepsy research. – 2010. – T. 89, № 2-3. – C. 310-318.

230. Bagic A. I., Knowlton R. C., Rose D. F., Ebersole J. S., Committee A. C. P. G. American Clinical Magnetoencephalography Society Clinical Practice Guideline 1: recording and analysis of spontaneous cerebral activity // Journal of Clinical Neurophysiology. -2011. - T. 28, No 4. - C. 348-354.

231. Sperling M. R., O'Connor M. J. Auras and subclinical seizures: characteristics and prognostic significance // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. – 1990. – T. 28, N_{2} 3. – C. 320-328.

232. Kanamori Y., Shigeto H., Hironaga N., Hagiwara K., Uehara T., Chatani H., Sakata A., Hashiguchi K., Morioka T., Tobimatsu S. Minimum norm estimates in MEG can delineate the onset of interictal epileptic discharges: a comparison with ECoG findings // NeuroImage: Clinical. -2013. -T. 2. -C. 663-669.

233. Kramer U., Sagi L., Goldberg-Stern H., Zelnik N., Nissenkorn A., Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES) // Epilepsia. – 2009. – T. 50, № 6. – C. 1517-1524.

234. Park S., Lim S., Kim G., Heo K., Park S., Chang J., Chung S., Choi J., Kim T., Lee B. I. Ictal electrocorticographic findings related with surgical outcomes in

nonlesional neocortical epilepsy // Epilepsy research. – 2002. – T. 48, № 3. – C. 199-206.

235. Wetjen N. M., Marsh W. R., Meyer F. B., Cascino G. D., So E., Britton J. W., Stead S. M., Worrell G. A. Intracranial electroencephalography seizure onset patterns and surgical outcomes in nonlesional extratemporal epilepsy // Journal of neurosurgery. – 2009. – T. 110, N_{2} 6. – C. 1147-1152.

236. Jiruska P., Bragin A. High-frequency activity in experimental and clinical epileptic foci // Epilepsy research. – 2011. – T. 97, № 3. – C. 300-307.

237. Logothetis N. K., Kayser C., Oeltermann A. In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation // Neuron. – 2007. – T. 55, No 5. – C. 809-823.

238. Alarcon G., Kissani N., Dad M., Elwes R., Ekanayake J., Hennessy M., Koutroumanidis M., Binnie C., Polkey C. Lateralizing and localizing values of ictal onset recorded on the scalp: evidence from simultaneous recordings with intracranial foramen ovale electrodes // Epilepsia. – 2001. – T. 42, $N_{\rm P}$ 11. – C. 1426-1437.

Aird B., R. Β. The 239. Delucchi М., Garoutte scalp as an electroencephalographic Electroencephalography averager // & Clinical Neurophysiology. – 1962.

240. Ebersole J. S., Pacia S. V. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns // Epilepsia. – 1996. – T. 37, № 4. – C. 386-399.

241. Tao J. X., Ray A., Hawes-Ebersole S., Ebersole J. S. Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes // Epilepsia. -2005. - T. 46, $N_{2} 5. - C. 669-676$.

242. Ueda Y., Egawa K., Ito T., Takeuchi F., Nakajima M., Otsuka K., Asahina N., Takahashi K., Nakane S., Kohsaka S. The presence of short and sharp MEG spikes implies focal cortical dysplasia // Epilepsy research. – 2015. – T. 114. – C. 141-146.

243. Abdijadid S., Mathern G. W., Levine M. S., Cepeda C. Basic mechanisms of epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia // CNS neuroscience & therapeutics. -2015. - T. 21, No 2. - C. 92-103.

244. So E. L., Lee R. W. Epilepsy surgery in MRI-negative epilepsies // Current opinion in neurology. -2014. - T. 27, No 2. -C. 206-212.

245. Murakami H., Wang Z. I., Marashly A., Krishnan B., Prayson R. A., Kakisaka Y., Mosher J. C., Bulacio J., Gonzalez-Martinez J. A., Bingaman W. E. Correlating magnetoencephalography to stereo-electroencephalography in patients undergoing epilepsy surgery // Brain. -2016. - T. 139, No 11. -C. 2935-2947.

246. Hashiguchi K., Morioka T., Yoshida F., Miyagi Y., Nagata S., Sakata A., Sasaki T. Correlation between scalp-recorded electroencephalographic and electrocorticographic activities during ictal period // Seizure. -2007. - T. 16, No 3. - C. 238-247.

247. Beleza P., Pinho J. Frontal lobe epilepsy // Journal of Clinical Neuroscience. – 2011. – T. 18, № 5. – C. 593-600.

248. Yamazaki M., Tucker D., Terrill M., Fujimoto A., Yamamoto T. Dense array EEG source estimation in neocortical epilepsy // Frontiers in neurology. – 2013. - T. 4. - C. 42.

249. Nikulin V. V., Nikulina A. V., Yamashita H., Rossi E. M., Kähkönen S. Effects of alcohol on spontaneous neuronal oscillations: a combined magnetoencephalography and electroencephalography study // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2005. – T. 29, N_{2} 5. – C. 687-693.

250. Okada Y. C., Lahteenmäki A., Xu C. Experimental analysis of distortion of magnetoencephalography signals by the skull // Clinical Neurophysiology. – 1999.
– T. 110, ¹ 2. – C. 230-238.

251. Merlet I. Dipole modeling of interictal and ictal EEG and MEG paroxysms // Epileptic Disorders. – 2002. – T. 3, № 3. – C. 11-36.

252. Colon A. J., Ossenblok P., Nieuwenhuis L., Stam K. J., Boon P. Use of routine MEG in the primary diagnostic process of epilepsy // Journal of Clinical Neurophysiology. -2009. - T. 26, No 5. - C. 326-332.

253. Cuffin B. N., Cohen D. Comparison of the magnetoencephalogram and electroencephalogram // Electroencephalography and clinical neurophysiology. – 1979. – T. 47, No 2. – C. 132-146.

254. Melcher J. R., Cohen D. Dependence of the MEG on dipole orientation in the rabbit head // Electroencephalography and clinical neurophysiology. -1988. - T. 70, No 5. - C. 460-472.

255. Barkley G. L., Baumgartner C. MEG and EEG in epilepsy // Journal of Clinical Neurophysiology. – 2003. – T. 20, № 3. – C. 163-178.

256. Hillebrand A., Barnes G. A quantitative assessment of the sensitivity of whole-head MEG to activity in the adult human cortex // Neuroimage. -2002. - T.16, No 3. -C. 638-650.

257. Goldenholz D. M., Ahlfors S. P., Hämäläinen M. S., Sharon D., Ishitobi M., Vaina L. M., Stufflebeam S. M. Mapping the signal- to- noise- ratios of cortical sources in magnetoencephalography and electroencephalography // Human brain mapping. -2009. - T. 30, No 4. - C. 1077-1086.

258. Muthukumaraswamy S. D., Singh K. D. Spatiotemporal frequency tuning of BOLD and gamma band MEG responses compared in primary visual cortex // Neuroimage. -2008. - T. 40, No 4. - C. 1552-1560.

259. Ray A., Tao J. X., Hawes-Ebersole S. M., Ebersole J. S. Localizing value of scalp EEG spikes: a simultaneous scalp and intracranial study // Clinical Neurophysiology. -2007. - T. 118, No 1. - C. 69-79.

260. Schevon C. A., Weiss S. A., McKhann Jr G., Goodman R. R., Yuste R., Emerson R. G., Trevelyan A. J. Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans // Nature communications. -2012. - T. 3. - C. 1060.

261. Asano E., Muzik O., Shah A., Juhász C., Chugani D. C., Sood S., Janisse J., Ergun E. L., Ahn- Ewing J., Shen C. Quantitative interictal subdural EEG analyses in children with neocortical epilepsy // Epilepsia. – 2003. – T. 44, № 3. – C. 425-434.

262. Marsh E. D., Peltzer B., Brown III M. W., Wusthoff C., Storm Jr P. B., Litt B., Porter B. E. Interictal EEG spikes identify the region of electrographic seizure onset in some, but not all, pediatric epilepsy patients // Epilepsia. – 2010. – T. 51, N_{2} 4. – C. 592-601.

263. Carreño M., Lüders H. O., Rothner D. Time-Related Configuration Change in Benign Focal Epileptiform Discharges of Childhood: From a Dipole to a Negative Monopole in a Patient with Generalized Epilepsy // Journal of Clinical Neurophysiology. -2001. - T. 18, No 1. - C. 33-36.

264. Karoly P. J., Freestone D. R., Boston R., Grayden D. B., Himes D., Leyde K., Seneviratne U., Berkovic S., O'Brien T., Cook M. J. Interictal spikes and epileptic seizures: their relationship and underlying rhythmicity // Brain. – 2016. – T. 139, N_{2} 4. – C. 1066-1078.

265. Spencer S. S., Goncharova I. I., Duckrow R. B., Novotny E. J., Zaveri H. P. Interictal spikes on intracranial recording: behavior, physiology, and implications // Epilepsia. – 2008. – T. 49, № 11. – C. 1881-1892.

266. Zaveri H. P., Pincus S. M., Goncharova I. I., Novotny E. J., Duckrow R. B., Spencer D. D., Spencer S. S. A decrease in EEG energy accompanies anti-epileptic drug taper during intracranial monitoring // Epilepsy research. – 2009. – T. 86, No 2-3. – C. 153-162.

267. Zaveri H. P., Pincus S. M., Goncharova I. I., Novotny E. J., Duckrow R. B., Spencer D. D., Blumenfeld H., Spencer S. S. Background intracranial EEG spectral changes with anti-epileptic drug taper // Clinical Neurophysiology. – 2010. – T. 121, N_{2} 3. – C. 311-317. 268. Watts A., Jefferys J. Effects of carbamazepine and baclofen on 4aminopyridine-induced epileptic activity in rat hippocampal slices // British journal of pharmacology. -1993. - T. 108, No 3. - C. 819.

269. Barbarosie M., Avoli M. CA3-driven hippocampal-entorhinal loop controls rather than sustains in vitro limbic seizures // Journal of Neuroscience. – 1997. – T. 17, $N_{23.}$ – C. 9308-9314.

270. Swartzwelder H. S., Lewis D., Anderson W., Wilson W. Seizure-like events in brain slices: suppression by interictal activity // Brain research. -1987. - T. 410, $N_{2} 2. - C. 362-366.$

271. McNamara J. O., Byrne M. C., Dasheiff R. M., Fitz J. G. The kindling model of epilepsy: a review // Progress in neurobiology. – 1980. – T. 15, No 2. – C. 139-159.

272. Muldoon S. F., Villette V., Tressard T., Malvache A., Reichinnek S., Bartolomei F., Cossart R. GABAergic inhibition shapes interictal dynamics in awake epileptic mice // Brain. -2015. - T. 138, No 10. - C. 2875-2890.

273. Alarcon G., Garcia Seoane J., Binnie C., Martin Miguel M., Juler J., Polkey C., Elwes R., Ortiz Blasco J. Origin and propagation of interictal discharges in the acute electrocorticogram. Implications for pathophysiology and surgical treatment of temporal lobe epilepsy // Brain: a journal of neurology. – 1997. – T. 120, № 12. – C. 2259-2282.

274. Tomlinson S. B., Bermudez C., Conley C., Brown M. W., Porter B. E., Marsh E. D. Spatiotemporal mapping of interictal spike propagation: a novel methodology applied to pediatric intracranial EEG recordings // Frontiers in neurology. -2016. - T. 7. - C. 229.

275. Alarcon G., Guy C., Binnie C., Walker S., Elwes R., Polkey C. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 1994. – T. 57, $N_{\rm P}$ 4. – C. 435-449.

276. Lin F. H., Hara K., Solo V., Vangel M., Belliveau J. W., Stufflebeam S. M., Hämäläinen M. S. Dynamic Granger–Geweke causality modeling with application to interictal spike propagation // Human brain mapping. – 2009. – T. 30, \mathbb{N} 6. – C. 1877-1886.

277. Assaf B. A., Karkar K. M., Laxer K. D., Garcia P. A., Austin E. J., Barbaro N. M., Aminoff M. J. Ictal magnetoencephalography in temporal and extratemporal lobe epilepsy // Epilepsia. -2003 - T. 44, No 10. -C. 1320-1327.

278. Grinenko O., Li J., Mosher J. C., Wang I. Z., Bulacio J. C., Gonzalez-Martinez J., Nair D., Najm I., Leahy R. M., Chauvel P. A fingerprint of the epileptogenic zone in human epilepsies // Brain. – 2017. – T. 141, N 1. – C. 117-131.

279. Yun C. H., Lee S. K., Lee S. Y., Kim K. K., Jeong S. W., Chung C. K. Prognostic factors in neocortical epilepsy surgery: multivariate analysis // Epilepsia. -2006. - T. 47, No 3. - C. 574-579.

280. Salanova V., Andermann F., Oliver A., Rasmussen T., Quesney L. Occipital lobe epilepsy: electroclinical manifestations, electrocorticography, cortical stimulation and outcome in 42 patients treated between 1930 and 1991: surgery of occipital lobe epilepsy // Brain. – 1992. – T. 115, N_{2} 6. – C. 1655-1680.

281. Salanova V., Morris H. H., Van Ness P. C., Lüders H., Dinner D., Wyllie E. Comparison of scalp electroencephalogram with subdural electrocorticogram recordings and functional mapping in frontal lobe epilepsy // Archives of Neurology. – 1993. – T. 50, N_{2} 3. – C. 294-299.

282. Morris H., Dinner D., Lüders H., Wyllie E., Kramer R. Supplementary motor seizures: clinical and electroencephalographic findings // Neurology. – 1988.
– T. 38, № 7. – C. 1075-1075.

283. Fujiwara H., Greiner H. M., Lee K. H., Holland- Bouley K. D., Seo J. H., Arthur T., Mangano F. T., Leach J. L., Rose D. F. Resection of ictal high-

frequency oscillations leads to favorable surgical outcome in pediatric epilepsy // Epilepsia. -2012. - T. 53, No 9. - C. 1607-1617.

284. Wu J., Sankar R., Lerner J., Matsumoto J., Vinters H., Mathern G. Removing interictal fast ripples on electrocorticography linked with seizure freedom in children // Neurology. – 2010. – T. 75, N_{2} 19. – C. 1686-1694.

285. Fast oscillations in cortical circuits. / Traub R. D., Jefferys J. G., Whittington M. A.: MIT press, 1999.

286. Avoli M., De Curtis M., Gnatkovsky V., Gotman J., Köhling R., Lévesque M., Manseau F., Shiri Z., Williams S. Specific imbalance of excitatory/inhibitory signaling establishes seizure onset pattern in temporal lobe epilepsy // Journal of neurophysiology. – 2016. – T. 115, N_{2} 6. – C. 3229-3237.

287. Sohal V. S., Zhang F., Yizhar O., Deisseroth K. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance // Nature. – 2009. – T. 459, N_{2} 7247. – C. 698.

288. Bartos M., Vida I., Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks // Nature reviews neuroscience. – 2007. - T. 8, No 1. - C. 45.

289. Farrant M., Kaila K. The cellular, molecular and ionic basis of GABAA receptor signalling // Progress in brain research. -2007. - T. 160. - C. 59-87.