

Хирургическое лечение эпилепсии у пациентов с туберозным склерозом

Hans Holthausen¹, Tom Pieper¹, Hans Eitel¹, Manfred Kudernatsch²

¹Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation, Epilepsy Center for Children and Adolescents; Schoen-Klinik Vogtareuth; 20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Deutschland;

²Neurosurgery Clinic and Clinic for Epilepsy Surgery; Schoen-Klinik Vogtareuth; 20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Deutschland

Контакты: Hans Holthausen jholthausen@schoen-kliniken.de

Автор перевода: Елена Игоревна Барлетова

За немногим исключением, у пациентов с туберозным склерозом (ТС) и резистентной к медикаментозному лечению эпилепсией эпилептогенные очаги поражения потенциально присутствуют в обоих полушариях. Еще 10 лет назад это рассматривалось как критерий исключения в отношении хирургического лечения. Однако накопленный опыт показал, что среди этой группы пациентов немало случаев, когда источником эпилептических приступов на протяжении многих лет служит только один очаг. Такие пациенты могут рассматриваться как кандидаты для хирургического лечения эпилепсии. Дальнейшая разработка многоэтапного метода обследования у пациентов с билатеральным поражением произвела практически революцию — получены обнадеживающие результаты в отношении прогноза ремиссии приступов после операции. Также с появлением новых знаний в этой области все чаще становится возможным дифференцировать эпилептогенные и неэпилептогенные очаги неинвазивными методами. Наиболее важное достижение в хирургическом лечении эпилепсии при туберозном склерозе состоит в том, что раннее хирургическое вмешательство способно предотвратить развитие тяжелой умственной отсталости, которая часто является основным фактором, снижающим качество жизни членов семьи пациента с ТС.

Ключевые слова: туберозный склероз, эпилепсия, умственная отсталость, хирургическое лечение эпилепсии

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-1-40-46

EPILEPSY SURGERY IN PATIENTS WITH TUBEROUS SCLEROSIS

Hans Holthausen¹, Tom Pieper¹, Hans Eitel¹, Manfred Kudernatsch²

¹Neuropediatric Clinic and Clinic for Neurorehabilitation, Epilepsy Center for Children and Adolescents; Schoen-Klinik Vogtareuth; 20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Deutschland;

²Neurosurgery Clinic and Clinic for Epilepsy Surgery; Schoen-Klinik Vogtareuth; 20 Krankenhausstrasse, D-83569, Vogtareuth, Deutschland

With a few exceptions patients with tuberous sclerosis (TS) suffering from drug-resistant epilepsies have potentially epileptogenic lesions within both hemispheres. Until one decade ago in general such a constellation was an exclusion criteria for considerations with respect to epilepsy surgery. However experience has shown that it is not so rare to find patients in whom over the years seizures are generated from just one single focus and that these patients can be good candidates for epilepsy surgery. Almost revolutionary was the further development: multi-step procedures in patients with bilateral epileptogenic lesions — with promising results in terms of postoperative seizure outcome. Also, with increasing experience, it becomes more and more possible to differentiate already non-invasively which lesions could be epileptogenic and which are rather not the source of the seizures. The most important achievement of epilepsy surgery in TS however is that in selected cases early surgical intervention is able to prevent severe mental retardations, which are often the main burden for families who have members with this peculiar disease.

Key words: tuberous sclerosis, epilepsy, mental retardation, epilepsy surgery

Введение

Туберозный склероз (ТС) — аутосомно-доминантное полиорганное заболевание с частотой развития приблизительно 1:6000 [15, 54]. Генные мутации обнаруживаются у 85–90 % пациентов, страдающих данным заболеванием [69]. Выделено 2 типа мутаций: у пациентов с ТС 1-го типа обнаруживаются мутации в хромосоме 9q34, кодирующей гамартин [63], у паци-

ентов с ТС 2-го типа — мутации в хромосоме 16p13, кодирующей туберин (European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium, 1993) [22]. В 2/3 и более случаев мутации являются спонтанными [30, 59]. У пациентов с мутациями ТС 2-го типа заболевание, как правило, протекает тяжелее, но имеет место значительный перекрест симптомов и проявлений заболевания в обеих группах [30].

Кроме того, ТС можно надежно диагностировать на основании клинических проявлений с помощью так называемых критериев Роуча [27, 56, 57].

подавляющее большинство пациентов с ТС (80–90 %) страдают эпилепсией [13, 17, 26, 27]; дебют у 2/3 из них зафиксирован в течение первого года жизни [13, 26, 38]. Эпилептические приступы являются первым симптомом приблизительно в 60 % наблюдений, но во многих случаях диагноз устанавливается не сразу, даже при наличии и других клинических проявлений заболевания [21, 60]. Эпилепсия при ТС часто протекает тяжело, и достаточного контроля эпилептических приступов на фоне медикаментозной терапии удается достичь менее чем у половины пациентов [13, 18, 19]. Высокий риск умственной отсталости (50–80 %) [13, 21, 42, 53, 54] и тот факт, что у многих пациентов с ТС наблюдаются признаки аутизма [20, 24, 66], — дополнительные факторы, повышающие тяжесть заболевания.

Общие принципы хирургического лечения эпилепсии при туберозном склерозе

Вероятно, нет ни одной другой этиологии, на примере которой можно продемонстрировать более впечатляющий прогресс, достигнутый за последнее десятилетие в области хирургического лечения эпилепсии, чем в случае ТС. С появлением магнитно-резонансной томографии (МРТ) небольшое число пациентов с одиночными эпилептогенными туберами и медикаментозно-резистентными эпилептическими приступами всегда считались кандидатами для хирургического лечения эпилепсии. Однако в течение длительного времени пациенты с множественными очагами поражения в двух полушариях не рассматривались как кандидаты для хирургического лечения; представлялось, что оно не может принести пользу этим пациентам в долгосрочной перспективе. Действительно, по данным одного обзора [48], отмечалось снижение числа пациентов без эпилептических приступов при сравнении показателей наблюдения в течение ≤ 2 лет (64,5 %, класс I по Engel) с показателями наблюдения в течение > 2 лет (43,6 %), но это различие не достигало статистической значимости в рамках многовариантного анализа. По данным авторов из Пекина [46], эпилептические приступы отсутствовали у 72 % пациентов через 1 год наблюдения, у 60 % — по прошествии 2 лет и у 54,5 % — через 5 лет наблюдения. Эти показатели не очень сильно отличаются (если отличаются вообще) от долгосрочных показателей, полученных у пациентов с эпилепсией другой этиологии, которым проводили хирургическое лечение. У 12 из 18 детей, оперированных в клинике Университета Калифорнии в Лос-Анджелесе, эпилептические приступы отсутствовали в течение в среднем 4,1 года! Продолжительность периода катamnестического наблюдения

за пациентами без эпилептических приступов и с эпилептическими приступами в рамках метаанализа не различалась [32]. В этот обзор были включены 177 оперированных пациентов с ТС; в 57 % случаев приступы отсутствовали, а уменьшение частоты приступов на 90 % было отмечено еще в 18 % наблюдений. У 71 из 177 пациентов выполняли фокальные, у 74 — долевые, а у 16 — мультилобарные резекции. По данным другого метаанализа, 53 % пациентов соответствовали классу I исходов по Engel, а 11 % — классу II [48]. В обоих исследованиях продолжительность эпилепсии и количество туберов не оказывали влияния на исход лечения эпилептических приступов. Молодой возраст дебюта эпилепсии и двусторонние интериктальные спайки являлись факторами риска рецидива приступов в обзоре D. Madhavan et al. (2007) [48], что не соответствовало данным другого анализа (методом F.E. Jansen et al. (2007)), в рамках которого умственная отсталость и эпилептические приступы были сопряжены с менее благоприятным исходом. В отличие от данных упомянутого обзора [48], более молодой возраст на момент операции и меньшая продолжительность эпилепсии были сопряжены с более благоприятным исходом при анализе серии случаев — детей, наблюдавшихся в Университете Калифорнии в Лос-Анджелесе [68]. Фактором самого высокого риска рецидива приступов, по результатам еще одного метаанализа [32], было мультифокальное поражение по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Еще несколько лет назад хирургическое лечение эпилепсии предлагали только пациентам с одним очагом поражения в одном полушарии (главный тубер, единственный эпилептогенный тубер). В последние годы границы хирургического лечения эпилепсии у пациентов с ТС значительно передвинулись: от двухэтапных вмешательств у пациентов с очагами в каждом полушарии [58] до одноэтапной инвазивной записи с использованием субдуральных сетей над обоими полушариями у пациентов с множественными эпилептогенными очагами в них (согласно предшествующим неинвазивным исследованиям) [65] и до имплантации субдуральных сеток с двух сторон в поисках очагов у пациентов, у которых результаты неинвазивных тестов не позволили разработать гипотезу о локализации эпилептогенной зоны [8]. Это может показаться удивительным, но результаты послеоперационного контроля эпилептических приступов у пациентов с множественными очагами поражения и после вмешательства на обоих полушариях могут быть такими же благоприятными, как и у больных с единичными, односторонними очагами [46, 65]. Хотя, по данным других сообщений, мультифокальное поражение отрицательно коррелирует с результатами контроля над приступами [61].

В нашем центре за 12 лет было прооперировано 10 детей с ТС, в том числе 1 девочка с эпилептогенными очагами в обоих полушариях (она была прооперирована с применением многоэтапного метода после оценки с использованием субдуральных сеток в обоих случаях), у 6 из них эпилептические приступы отсутствуют, 1 случай соответствует классу II по Engel, 3 — классу III Engel (заметное улучшение).

Несмотря на все успехи, отбор пациентов с тяжелыми эпилептическими приступами, вызванными ТС, однако, остается сложным; решение, является ли пациент с ТС кандидатом на хирургическое лечение эпилепсии или нет, должно приниматься эпилептологами, работающими в специализированных центрах с большим опытом хирургического лечения эпилепсии, а не направляющим учреждением [16]. С другой стороны, для оптимального ведения пациентов с ТС и резистентными к медикаментозной терапии эпилептическими приступами необходимо, чтобы врачи, которые лечат пациентов на дому, и специалисты центров, в которых проводится оценка возможности хирургического лечения эпилепсии, тесно сотрудничали друг с другом, например, подтверждение со стороны направляющего учреждения, что электро-клиническая картина, которая отмечалась в ходе предоперационной оценки посредством длительного видеоэлектроэнцефалографического (видео-ЭЭГ) мониторинга, соответствует картине, которую документировали в течение месяцев или лет, играет важную роль в принятии решений. Тем не менее у ряда пациентов необходимо будет повторить исследования, например провести второй видео-ЭЭГ-мониторинг (который иногда может быть более коротким в сравнении с первым длительным видео-ЭЭГ-мониторингом), чтобы документально подтвердить, что мы имеем дело со стабильным фокусом. Учитывая характер заболевания, не удивительно, что соотношение количества оперированных пациентов и пациентов, которые прошли оценку на возможность хирургического лечения эпилепсии, не всегда является таким благоприятным, как в случаях эпилепсии другой этиологии, например при доброкачественных опухолях, фокальной корковой дисплазии (ФКД) или мезиальной височной эпилепсии.

Идентификация эпилептогенной области при туберозном склерозе

Неинвазивная ЭЭГ и семиология. Выбор хирургического лечения при эпилепсии не так сложен у пациентов, которые в течение многих лет имели единственный устойчивый фокус на ЭЭГ, несмотря на многочисленные туберы на томограмме [33, 45, 62]. В процессе принятия решения за или против хирургического лечения интерпретация данных (таких как интериктальные мультифокальные острые волны, более чем один вид фокальных приступов, генерализованная

ЭЭГ-картина эпилептических приступов, более чем один клинический тип приступов и т.д.) может быть чрезвычайно сложна. Однако существует мнение, что пациенты с ТС и тяжелыми случаями эпилепсии, у которых отмечается более сложная электро-клиническая картина, не должны исключаться из числа кандидатов на хирургическое лечение. Все больше и больше пациентов с более чем одним эпилептогенным фокусом в настоящее время живут без эпилептических приступов после операции (см. предыдущий пункт).

Даже у пациентов с большим количеством туберов и других изменений МРТ-сигнала, диффузной и хаотичной электро-клинической картиной следует попытаться соотнести эти результаты друг с другом: эпилептиформная активность в областях мозга без видимых структурных нарушений (корковый и подкорковый уровни), скорее всего, представляет феномен раздражения, например в результате частого распространения эпилептических приступов. Генерализованные нарушения на ЭЭГ и генерализованные эпилептические приступы (или эпилептические спазмы в сочетании с генерализованными эпилептическими приступами) не являются показанием к каллозотомии, эта процедура не приведет к освобождению от приступов [32]; при ТС эти проявления и симптомы всегда отражают распространение эпилептиформной активности во время приступа или своего рода вторичную генерализацию, и шанс найти доступную для резекции эпилептогенную область, которая является основным источником приступов, не так уж мал.

МРТ, эпилептогенные туберы, неэпилептогенные туберы и эпилептогенные области. МРТ-изменения у пациентов с ТС настолько характерны, что диагноз нельзя пропустить. Лишь у пациентов с одним тубером дифференциальный диагноз с ФКД типа IIb иногда может быть более сложен. Когда эпилептические приступы не контролируются фармакотерапией и имеются несколько туберов (по данным МРТ), то ключевым является вопрос, способен ли кто-либо разработать гипотезу, из какой(их) области(ей), вероятнее всего, происходят эпилептические приступы, не имея информации о других субъективных и объективных симптомах, а также результатах других методов исследования. На самом деле на этот вопрос можно ответить утвердительно, несмотря на малое количество литературных данных в поддержку этого утверждения. До сих пор центры в основном изучают прогностическую ценность неинвазивных вспомогательных тестов, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), ОФЭКТ, магнитоэнцефалография, магнитография и т.д. для идентификации основного(ых) тубера(ов). Но поиск основного тубера, на наш взгляд, является концепцией, которая не учитывает тот факт, что эпилептогенная область не так уж и редко находится за пределами туберов или даже далеко от них [64]. Су-

существует множество визуализационных характеристик: одна группа туберов состоит из гамартом со сниженным содержанием миелина, которые значимо усиливают сигнал в режиме T2 и представляют собой очаги пониженной плотности в режиме T1. Эпилептогенная ткань в основе этого типа туберов отсутствует, что было документально подтверждено с помощью инвазивной фиксации ЭЭГ [49], и эти туберы не являются эпилептогенными, когда находятся строго интракортикально, даже если их размер велик. Эпилептогенными считаются туберы, которые окружены зоной ФКД — эти изменения видны в режиме T2 и на изображениях, полученных при инверсии-восстановлении с подавлением сигнала от свободной воды (FLAIR), они расцениваются экспертами как ФКД (изменения белого вещества с признаками ФКД) [14, 28]. Однако это мнение разделяется не всеми центрами [50]. ФКД — патологическая основа эпилептогенных областей за пределами туберов/на удалении от них (собственный опыт) и патологический субстрат эпилептогенных «нетуберозных областей» [64]. Другая группа туберов, характеризующаяся типичным транскортикальным признаком [4], по всем аспектам напоминает изображение, типичное для ФКД типа Пб. Удивительно, но при ТС меньшая часть образований этого типа является эпилептогенной, что резко контрастирует с ситуацией у пациентов с ФКД. Вероятнее всего, это наблюдение объясняется тем, что транскортикальные очаги при ТС, несмотря на их визуализационную схожесть, несколько отличаются от транскортикальных очагов при ФКД по клеточному составу: при ТС баллоновидные клетки превосходят количественно дисморфные нейроны, тогда как при ФКД типа Пб с транскортикальным признаком — наоборот [11]. Несколькими авторами было продемонстрировано, что эпилептические приступы в большей степени коррелируют с наличием дисморфных нейронов и менее — с наличием баллоновидных клеток [2, 7, 9, 10]. Тем не менее представляется, что два других типа туберов (кальцинированные и кистоподобные) чаще сопряжены с генерацией эпилептических приступов [14].

Такая подклассификация различных типов туберов отсутствует в двух последних работах, в которых рассматривается вопрос генерации эпилептических приступов: в пределах туберов или в прилежащих областях коры, согласно одному исследованию [50], большинство эпилептических приступов генерируются внутри туберов, в то время как в другом [47] сообщалось о гетерогенных ситуациях — зоны развития эпилептических приступов в пределах туберов и вне их (т. е. в коре, прилегающей к туберам).

Вследствие увеличения опыта в интерпретации различных изменений на МРТ у пациентов с ТС можно ожидать, что в будущем в большем количестве пу-

бликаций будут рассматривать вопросы значения различных типов туберов и других изменений сигнала, а также неинвазивного определения эпилептогенной области. Кроме того, ряд авторов [23] показали, что вид туберов может также иметь прогностическую ценность для других показателей, кроме эпилептогенности, например, в случае ассоциации с опухолями из гигантских клеток, аутизмом и т. д.

Дополнительные методы исследований: ПЭТ, ОФЭКТ, менингеоэнцефалография, магнитография. Общепринятый протокол по времени и способу применения вспомогательных тестов (в дополнение к длительному видео-ЭЭГ-мониторингу и МРТ) в определении эпилептогенной области при ТС отсутствует. В течение многих лет один педиатрический центр (Детройт) ввиду относительно низкой информативности ПЭТ с фтордезоксиглюкозой — ПЭТ при определении этиологии заболеваний, характеризующихся множественными очагами [55], в значительной степени опирался на АМТ/ПЭТ [3, 12, 39, 41], другие эксперты верят в ценность ОФЭКТ [1, 43] или магнитоэнцефалографии [31]. Есть причина полагать, что комбинация этих исследований может обладать более высокой положительной прогностической ценностью, чем отдельные тесты, при определении исхода эпилептических приступов после операции, как в случае, когда магнитография комбинируется с ПЭТ/МРТ [68].

Сроки хирургического лечения эпилепсии при туберозном склерозе

Профилактика тяжелой умственной отсталости

Как и у пациентов с другой этиологией, направление на предоперационное обследование показано, когда эпилептические приступы не контролируются после применения двух обоснованно назначенных антиэпилептических препаратов и если эпилепсия оказывает негативное влияние на качество жизни пациента. Реальность, однако, выглядит иначе. Раннее направление является скорее исключением. Ввиду ожидаемых трудностей в выявлении эпилептогенной области и широкого распространения скептицизма относительно шансов хирургического лечения пациенты с ТС обычно получают многочисленные противосудорожные препараты до официального предоперационного обследования, т. е. имеет место подход, который часто задерживает операцию в течение многих лет. Этот вид лечения может быть оправдан до тех пор, пока не страдает умственное развитие, однако этот подход неверен при нарушении развития. Основными факторами риска стойкой умственной отсталости являются: раннее начало эпилепсии (в течение первого года жизни), инфантильные спазмы (ИС); прогноз хуже при развитии синдрома Веста и длительном сохранении его проявлений. Больше

количество туберов наряду с их двусторонним расположением и локализацией в височных долях является еще одним фактором риска [25, 29, 36, 42, 52, 67, 70]. Однако есть пациенты с ТС и нормальным психическим статусом, несмотря на высокое число туберов — это пациенты без эпилепсии или с хорошо контролируемыми эпилептическими приступами [40]. Таким образом, в отношении пациентов с медикаментозно-резистентными эпилептическими приступами, а также больных с большим количеством туберов должен обсуждаться вопрос возможного раннего хирургического лечения эпилепсии. Были представлены данные [32, 34], согласно которым, вероятнее всего, не количество туберов значимо в отношении психического развития, а общий объем мозга, пораженного туберами.

Откладывание операции на том основании, что эпилепсия у пациента с ТС представляется не настолько серьезной (на основании данных МРТ), является сомнительным подходом. При исследовании детей (с различными заболеваниями) с ИС и без них, которые подверглись хирургическому лечению эпилепсии, R. Jonas et al. (2005) получили следующие результаты. Пациенты с ИС и менее высоким коэффициентом интеллекта (IQ) до операции, которые были прооперированы в более раннем возрасте по сравне-

нию с детьми из группы без ИС (у которых эпилепсия до операции протекала благоприятнее, а развитие было лучше), обогнали вторую группу детей в отношении умственного развития при последующем исследовании [35]. Резкое прекращение эпилептических приступов является ключевым моментом в попытке предотвратить стойкую умственную отсталость, и что наиболее важно — максимально сократить продолжительность синдрома Веста [6, 20, 37]. Не так важно, достигается ли эта цель с помощью лекарств или операции.

Факторы риска расстройств аутистического спектра у пациентов с ТС значительно совпадают с факторами риска умственной отсталости [5, 25, 44, 51]. К сожалению, ожидания, что пациенты с ТС избавятся также от проявлений расстройств аутистического спектра после успешного хирургического лечения эпилепсии (с точки зрения контроля над приступами), должны быть менее оптимистичными. Это общая проблема в хирургии эпилепсии; другие переменные, кроме эпилепсии (например туберы в двух височных долях), как представляется, играют важную роль. Но то, что иногда может казаться незначительными позитивными изменениями, тем не менее способно оказаться не настолько незначительным для качества жизни всей семьи пациента с ТС.

Holthausen H., Pieper T. Eitel H., Kudernatsch M. Epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. Epileptologie 2013;30:28–33.

Перевод опубликован с разрешения Günther Krämer, president of the Swiss League Against Epilepsy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abolan M.S., Wong-Kissel L., Rank M. et al. SISCOM in children with tuberous sclerosis-complex related epilepsy. *Pediatric Neurology* 2011;45(2):83–8.
2. André V.M., Cepeda C., Vinters H.V. et al. Interneurons, GABAA currents, and subunit composition of the GABAA receptor in type I and type II cortical dysplasia. *Epilepsia* 2010; 51 Suppl 3:166–70.
3. Asano E., Chugani D.C., Muzik O. et al. Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2000;54(10):1976–84.
4. Barkovich A.J., Kuzniecky R.I., Bollen A.W., Grant P.E. Focal transmantle dysplasia: a specific malformation of cortical development. *Neurology* 1997;49(4):1148–52.
5. Bolton P.F., Griffiths P.D. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997; 349(9049):392–5.
6. Bombardieri R., Pinci M., Moavero R. et al. Early control of seizures improves long-term outcome in children with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14(2): 146–9.
7. Boonyapisit K., Najm I., Klem G. et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: Direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia* 2003;44(1):69–76.
8. Carlson C., Teutonico F., Elliott R.E. et al. Bilateral invasive electroencephalography in patients with tuberous sclerosis complex: a path to surgery? *J Neurosurg Pediatr* 2011;7(4): 421–30.
9. Cepeda C., André V.M., Flores-Hernández J. et al. Pediatric cortical dysplasia: correlations between neuroimaging, electrophysiology and location of cytomegalic neurons and balloon cells and glutamate/GABA synaptic circuits. *Dev Neurosci* 2005;27(1):59–76.
10. Cepeda C., André V.M., Levine M.S. et al. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: The dysmature cerebral development hypothesis. *Epilepsy Behav* 2006;9(2):219–35.
11. Cepeda C., André V.M., Yamazaki I. et al. Comparative study of cellular and synaptic abnormalities in brain tissue samples from pediatric tuberous sclerosis complex and cortical dysplasia type II. *Epilepsia* 2010;51 Suppl 3: 160–5.
12. Chugani D.C., Chugani H.T., Muzik O. et al. Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C] methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998;44(6):858–66.
13. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S. et al. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51(7):1236–41.
14. Chu-Shore C.J., Major P., Montenegro M., Thiele E. Cyst-like tubers are associated with TSC2 and epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2009;72(13):1165–9.
15. Crino P.B., Nathanson K.L., Petri Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345–56.
16. Cross J.H., Jayakar P., Nordli D. et al.; International League against Epilepsy,

- Subcommission for Paediatric Epilepsy Surgery; Commissions of Neurosurgery and Paediatrics. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006;47(6):952–9.
17. Curatolo P, D'Argenzio L., Cerminara C., Bombardieri R. Management of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Expert Rev Neurother* 2008;8(3):457–67.
18. Curatolo P, Verdecchia M., Bombardieri R. Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6(1):15–23.
19. Curatolo P, Verdecchia M., Bombardieri R. Vigabatrin for tuberous sclerosis complex. *Brain Dev* 2002;23(7):649–53.
20. Cusmai R., Moavero R., Bombardieri R. et al. Long-term neurological outcome in children with early-onset epilepsy associated with tuberous sclerosis. *Epilepsy Behav* 2011;22(4):735–9.
21. Devlin L.A., Shepherd C.H., Crawford H., Morrison P.J. Tuberous Sclerosis Complex: clinical features, diagnosis, and prevalence within Northern Ireland. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(6):495–9.
22. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75(7):1305–15.
23. Gallagher A., Madan N., Stemmer-Rachaminov A., Thiele E.A. Progressive calcified tuber in a young male with tuberous sclerosis complex. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(11):1062–5.
24. Gillberg C. Subgroups in autism: are there behavioural phenotypes typical of underlying medical conditions? *J Intellect Disabil Res* 1992;36(Pt 3):201–14.
25. Goh S., Kwiatkowski D.J., Dorer D.J., Thiele E.A. Infantile spasms and intellectual outcomes in children with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2005;65(2):235–8.
26. Gomez M.R. Natural history of cerebral tuberous sclerosis. In: *Tuberous Sclerosis Complex: Developmental Perspectives in Psychiatry*. M.R. Gomez, J.R. Sampson, V.H. Whittemor (eds.). N.Y.: Oxford University Press, 1999. Pp. 29–46.
27. Holmes G.L., Stafstrom C.E. Tuberous Sclerosis Study Group. Tuberous sclerosis complex and epilepsy: recent developments and future challenges. *Epilepsia* 2007;48(4):617–30.
28. Jahoda A., Krsek P., Marusic P. et al. Surgical strategies in tuberous sclerosis patients: effectiveness of extended tuberectomies. *Epilepsia* 2010;51 Suppl 4:31.
29. Jambaque I., Cusmai R., Curatolo P. et al. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI findings. *Dev Med Child Neurol* 1991;33(8):698–705.
30. Jansen F.E., Braams O., Vincken K.L. et al. Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology* 2008;70(12):908–15.
31. Jansen F.E., Huiskamp G., van Huffelen A.C. et al. Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia* 2006;47(1):108–14.
32. Jansen F.E., van Huffelen A.C., Algra A., van Nieuwenhuizen O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: a systematic view. *Epilepsia* 2007;48(8):1477–84.
33. Jansen F.E., van Huffelen A.C., Bourez-Swart M., van Nieuwenhuizen O. Consistent localization of interictal epileptiform activity on EEGs of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2005;46(3):415–9.
34. Jansen F.E., Vincken K.L., Algra A. et al. Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 2008;70(12):916–23.
35. Jonas R., Asanow R.F., LoPresti C. et al. Surgery for symptomatic infant onset epilepsy with and without infantile spasms. *Neurology* 2005;64(4):746–50.
36. Jóźwiak S., Goodman M., Lamm S.H. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Arch Neurol* 1998;55(3):379–84.
37. Jóźwiak S., Kotulska K., Domańska-Pakiela D. et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(5):424–31.
38. Jóźwiak S., Schwarz R.A., Janniger C.K., Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *Child Neurol* 2000;15(10):652–9.
39. Juhász C., Chugani D.C., Muzik O. et al. Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 2003;60(6):960–8.
40. Kaczorowska M., Jurkiewicz E., Domańska-Pakiela D. et al. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2011;52(1):22–7.
41. Kagawa K., Chugani D.C., Asano E. et al. Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *J Child Neurol* 2005;20(5):429–38.
42. Kassiri J., Snyder T.J., Bhargava R. et al. Cortical tubers, cognition, and Epilepsy in tuberous sclerosis. *Ped Neurol* 2011;44(5):328–32.
43. Koh S., Jayakar P., Resnick T. et al. The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disorders* 1999;1(1):41–6.
44. Kothur K., Ray M., Malhi P. Correlation of autism with temporal tubers in tuberous sclerosis complex. *Neurol India* 2008;56(1):74–6.
45. Lachhwani D.K., Pestana E., Gupta A. et al. Identification of candidates for epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Neurology* 2005;64(9):1651–4.
46. Liang S., Li A., Zhao M. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: Emphasis on surgical candidate and neuropsychology. *Epilepsia* 2010;51:2316–21.
47. Ma T.S., Elliott R.E., Ruppe V. et al. Electrographic evidence of perituberal cortex epileptogenicity in tuberous sclerosis complex. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10(5):376–82.
48. Madhavan D., Schaffer S., Yankovsky A. et al. Surgical outcome in tuberous sclerosis complex: a multicenter survey. *Epilepsia* 2007;48(8):1625–8.
49. Major P., Rakowski S., Simon M.V. et al. Are cortical tubers epileptogenic? Evidence from electrocorticography. *Epilepsia* 2009;50(1):147–54.
50. Mohamed A.R., Bailey C.A., Freeman J.L. et al. Intrinsic epileptogenicity of cortical tubers revealed by intracranial EEG monitoring. *Neurology* 2012;79(23):2249–57.
51. Numis A.L., Major P., Montenegro M.A. et al. Identification of risk factors for autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2011;76(11):981–7.
52. O'Callaghan F.J., Harris T., Joinson C. et al. The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child* 2004;89(6):530–3.
53. Osborne J., Webb D. Seizures and intellectual disability associated with tuberous sclerosis. *Dev Med Child Neurol* 1993;35(3):276.
54. Osborne J.P., Fryer A., Webb D. Epidemiology of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615:125–7.
55. Rintahaka P.J., Chugani H.T. Clinical role of positron emission tomography in children with tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 1997;12(1):42–52.
56. Roach E.S., Gomez M.R., Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13(12):624–8.
57. Roach E.S., Sparagana S.P. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004;19(9):643–9.
58. Romanelli P., Najjar S., Weiner H.L., Devinsky O. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis: multistage procedures with bilateral or multilobar foci. *J Child Neurol* 2002;17(9):689–92.
59. Sancak O., Nellist M., Goedbloed M. et al. Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype-phenotype correlations and comparison of diagnostic DANN techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Gen* 2005;13(6):731–41.
60. Staley B.A., Vail E.A., Thiele E.A. Tuberous sclerosis complex: diagnostic challenges, presenting symptoms and commonly missed signs. *Pediatrics* 2011;127(1):117–25.
61. Teutonico F., Mai R., Devinsky O. et al. Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex:

early predictive elements and outcome. *Childs Nerv Syst* 2008;24(12):1437–45.

62. van der Heide A., van Huffelen A.C., Spetgens W.P. et al. Identification of the epileptogenic zone in patients with tuberous sclerosis: concordance of interictal and ictal epileptiform activity. *Clin Neurophysiol* 2010;121(6):842–7.

63. van Slegtenhorst M., de Hoogt R., Hermans C. et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277(5327):805–8.

64. Wang Y., Greenwood J.S., Calcagnotto M.E. et al. Neocortical hyperexcitability in a human

case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Ann Neurol* 2007;61(2):139–52.

65. Weiner H.L. Tuberous sclerosis and multiple tubers: localizing the epileptogenic zone. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 4:41–2.

66. Wiznitzer M. Autism and tuberous sclerosis. *J Child Neurol* 2004;19(9):675–9.

67. Wong V., Khong P.L. Tuberous sclerosis complex: correlation of magnetic resonance imaging (MRI) findings with comorbidities. *J Child Neurol* 2006;21(2):99–105.

68. Wu J.Y., Salamon N., Kirsch H.E. et al. Noninvasive testing, early surgery and seizure freedom in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2010;74(5):392–8.

69. Yates J.R., Maclean C., Higgins J.N. et al.; Tuberous Sclerosis 2000 Study Group. The Tuberous Sclerosis 2000 Study: presentation, initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011;96(11):1020–5.

70. Zaroff C.M., Barr W.B., Carlson C. et al. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure* 2006;15(7):558–62.