

ПРОТОКОЛ SISCOM В ДИАГНОСТИКЕ ЭПИЛЕПСИИ (ПЕРВЫЕ ДАННЫЕ)

Карпов О.Э., Броннов О.Ю.*, Вахромеева М.Н., Зуев А.А., Маринец А.А.

Национальный медико-хирургический Центр им Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.831-009.24

DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.33.29.016

Резюме. Рассмотрены первые результаты применения протокола SISCOM в России у пациентов с очаговой эпилепсией. Работа основана на анализе данных зарубежных исследований, а также собственном опыте применения протокола SISCOM в НМХЦ им. Н. И. Пирогова у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии. По данным зарубежной литературы верификация очагов и точность определения их границ по протоколу SISCOM составляет более 85%. Наш небольшой опыт соответствует результатам зарубежных исследований. Возможность подробной оценки структуры головного мозга с совместной оценкой перфузии мозговой ткани имеет высокую прогностическую ценность для комплексного обследования пациентов с эпилепсией и предхирургической подготовки.

Ключевые слова: эпилепсия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), SISCOM.

Эпилепсия ежегодно диагностируется у 2,4 млн. человек. Количество новых ежегодных случаев заболевания на уровне всего населения, по данным ВОЗ, составляет от 30 до 50 на 100 000 человек. Почти в половине случаев заболевание имеет фармакорезистентное течение и довольно часто требует оперативного лечения (0,3–1,26 на 100 000 населения в год). В Москве хирургическое лечение по поводу фармакорезистентной эпилепсии необходимо проводить 200 пациентам в год, общая потребность в РФ – 1500 пациентов [1].

Причины возникновения эпилепсии очень разнообразны и включают в себя предрасполагающие генетические факторы, врожденные аномалии развития головного мозга, последствия ЧМТ и сосудистых катастроф; инфекционные, аутоиммунные, опухолевые, дегенеративные и другие поражения головного мозга. Все эти заболевания и состояния, в большей или меньшей степени, приводят к эпилептогенному поражению структур головного мозга с формированием эпилептогенных зон. Эпилептогенная зона представляет из себя собирательное понятие, характеризующее локализацию и границы участка эпилептогенной активности, и формирующееся на основе клинической картины приступа (симптоматогенная зона), нейрофизиологического (зона начала приступа и ирритативная зона) и нейровизуализационного исследований (эпилептогенное поражение), неврологического, нейропсихологического и радиологического исследований (зона функционального дефицита) [1; 2].

В ряде случаев причины развития эпилепсии могут быть определены по «золотому стандарту» обследования (высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (МРТ), скальповая видео-электроэнцефалография, ней-

SISCOM PROTOCOL IN DIAGNOSTICS OF EPILEPSIA. FIRST RESULTS

Karpov O.E., Bronov O.Yu.*, Vakhromeeva M.N., Zuev A.A., Marinets A.A.

Federal State Budgetary Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract. In the article we consider the first results using SISCOM protocol in Russia in patients with focal epilepsy. This work is based on analysis of the latest data from foreign studies, as well as our own experience at the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov in patients with pharmacoresistant form of epilepsy. According to foreign literature, the verification of foci and the accuracy of determining their boundaries using the SISCOM protocol is more than 85%. Our small experience corresponds to the results of foreign research. The possibility of a detailed evaluation of the structure of the brain with a joint evaluation of perfusion of the brain tissue has a high predictive value for the comprehensive examination of patients with epilepsy and pre-surgical planning.

Keywords: focal epilepsy, EEG, PET, SPECT, MRI, SISCOM.

ропсихологическая оценка). Но некоторые изменения, такие как фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) и другие мальформации коры ГМ, зафиксировать с помощью рутинных методов довольно сложно, т.к. они формируют МР-негативные эпилептогенные очаги. Особенно в случаях мультифокального поражения, большую сложность вызывает интерпретация клинической картины и ЭЭГ, что в свою очередь, приводит к расхождению результатов при применении вышеупомянутых методов [3; 4].

Тогда прибегают к дополнительным методам визуализации. Повторная МРТ по дополнительным программам (T1 3D, T1 IR) с толщиной среза 1 мм и менее позволяет максимально подробно оценить архитектуру коры ГМ, дифференциацию белого и серого вещества, но не даст удовлетворительного результата при наличии у пациента МР-негативных эпилептогенных зон. При наличии множественных изменений коры так же невозможно определить зону инициации. Другие вспомогательные МР-методы: диффузионно-тензорные изображения (DTI), функциональное МРТ (EPI BOLD), МР-спектроскопия (MRS) не обладают должной разрешающей способностью и/или специфичностью, и используются для дополнительной верификации зон эпилептиформной активности в предоперационной подготовке [5; 6].

Гиперметаболизм глюкозы в иктальном периоде и гипометаболизм – в интериктальном определяют высокую чувствительность ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой для визуализации эпилептогенных очагов у 85% пациентов с нормальной МРТ картиной. Но этот метод требует длительного неподвижного пребывания пациента в аппарате, при этом обладает невысокой разрешающей способностью и относительно дорогостоящий [5; 7].

* e-mail: nmhc@mail.ru

Получение достоверной информации о месте расположения эпилептогенных зон и точность определения их границ является первостепенной задачей, качество решения которой, напрямую влияет на тактику ведения, и качество оказываемой хирургической помощи пациенту [8].

С 1976–1984 гг. R. Jaszczak проводил обследование ряда пациентов методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ, SPECT) с внутривенным введением препаратов, меченных Tc-99m (Tc-99m-НМРАО, Tc-99m-ЕСD) для измерения перфузии участков ГМ, подозрительных на наличие эпилептогенных зон. Для повышения специфичности метода с 1986 г. стали проводить сравнительный анализ (субтракцию) результатов ОФЭКТ в иктальном и интериктальном периодах, что, впоследствии, увеличило чувствительность метода до более чем 95% (при максимально раннем введении радиофармпрепарата в момент приступа) и позволило создавать трехмерные реконструкции. Вскоре после этого ОФЭКТ была включена в клиническую практику для визуализации МР-негативных эпилептогенных зон и в других сомнительных случаях [9].

На волне бурного развития технологии МРТ O'Brien T.J., So E.L., Mullan B.P. и др. в 1998 г. предложили комбинировать результаты субстракции SPECT с высоко разрешающим МР-сканированием (при медикаментозной седации пациента) путем совмещения изображений, полученных в ходе этих исследований. Данная методика получила название Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI (SISCOM, субтракционная иктальная ОФЭКТ корегистрированная с данными МРТ) [10].

По результатам исследования O'Brien T.J., So E.L., Mullan B.P. и др. с применением протокола SISCOM у 51 пациента с очаговой эпилепсией эпилептогенные зоны были визуализированы у 88,2% (45 из 51) против 39,2% (20 из 51) ($p < 0,0001$) пациентов при применении SPECT. Случаи ложной визуализации и не визуализированные зоны были связаны с поздним введением радиофармпрепарата (>45 с от начала приступа) [10].

Применение SISCOM-протокола в предоперационной подготовке и для решения вопроса об установке внутримозговых электродов у пациентов с МР-негативными очагами, или в случае расхождения данных исследований «золотого стандарта», было рассмотрено T. J. Von Oertzen, 175 пациентов были обследованы с помощью SISCOM-протокола. Результаты SISCOM полностью соответствовали зоне вмешательства в 82% случаев. Специфичность SISCOM при наличии множественных субстратов составила 75%. В двухлетнем периоде послеоперационного наблюдения у 22 из 26 пациентов результат положительный (Энгель I и II) [7; 11].

Цель исследования: 1) отработка методики исследования больных эпилепсией с применением протокола SISCOM; 2) оценка возможности обоснования установки инвазивных электродов и объема оперативного вмешательства на основе полученных комплексных данных и гибридных изображений.

Материалы и методы

Критерием включения в исследования были пациенты с установленным диагнозом эпилепсия с фармакорезистентным типом течения.

Обследовано 10 человек, страдающих фармакорезистентной формой эпилепсии с невыявленными эпилептогенными очагами по данным МРТ.

Оценку церебрального кровотока проводили с радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -Теоксим в 2 этапа: в интериктальный и иктальный периоды. В иктальный период для наиболее раннего введения РФП от начала приступа (не позднее, чем на 30 с), проводилось видео-ЭЭГ-мониторинг. Регистрацию ОФЭКТ изображений осуществляли на гибридной установке «Discovery NM/CT 670» (GE). Третьим этапом полученные изображения совмещали с данными ранее проведенной МРТ. При совмещении изображений возможна цифровая комбинация любых данных, любой последовательности, как трехмерной, так и двухмерной. Использовали трехмерные T1-ВИ последовательности (T1 3D SPGR, MPRAGE). С помощью программного обеспечения Analyze 12 производилось наложение данных иктальной и интериктальной ОФЭКТ/КТ, автоматическое вычитание данных из всех точек изображений, путем подсчета разницы в интенсивности сигнала от каждой точки, после чего данные субтракционного изображения накладывались на данные трехмерного T1-ВИ. Участки гиперперфузии и гипоперфузии головного мозга, зарегистрированные во время иктальной и интериктальной ОФЭКТ, имели высокую интенсивность сигнала.

По результатам данного исследования проводилась качественная оценка наличия, локализации и размеров подозрительных эпилептогенных зон.

Результаты

В ходе выполнения исследования оценивали МР-структуру паренхимы ГМ, а также перфузию мозговой ткани в иктальном и интериктальном периодах по данным ОФЭКТ. Результаты исследования сравнивались с данными, полученными после оперативного вмешательства в первом случае, и после установки инвазивных электродов – во втором. Данные, полученные с применением протокола SISCOM полностью совпали с результатами проведенного лечения у этих пациентов.

Клинический пример 1

Пациентка Л., 18 лет. С 2,5 лет первый приступ тонических судорог с отведением головы. При обследовании МРТ ГМ (Рис. 1, 2) – выявлены признаки множественных очагов туберозного склероза в обоих полушариях ГМ. При генетическом обследовании выявлена спорадическая мутация TSC1 17ex del 25 bp в гетерозиготном состоянии. При видео-ЭЭГ-мониторинге зарегистрированы асимметричные тонические приступы с преимущественным напряжением в левой руке; иктальные признаки происхождения приступов из правого полушария.

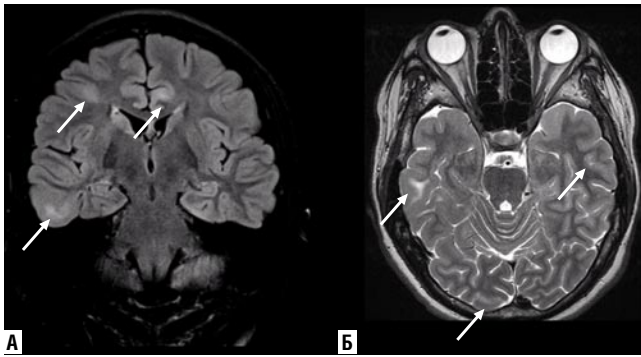


Рис. 1. МРТ головного мозга. Корональный T2 FLAIR (А), аксиальный T2 (Б). Стрелками указаны множественные «туберы»

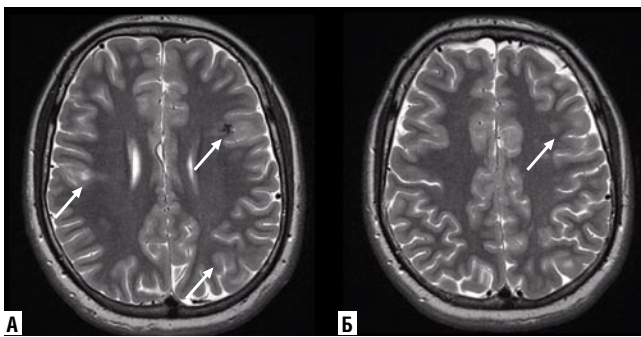


Рис. 2. МРТ головного мозга. Аксиальные T2. Стрелками указаны множественные «туберы»

По результатам проведенного исследования, а также выполнения протокола SISCOM была выявлена значимая разница между иктальной и интериктальной ОФЭКТ в правой височной доле (Рис. 3.1 и 3.2), что в целом соответствовало клинической картине. Пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления эпилептогенного очага из правой височной доли. Выполнена послеоперационная МРТ (Рис. 4). В течение года после оперативного вмешательства у пациентки отсутствуют приступы (Энгель класс I).

Клинический пример 2

Пациентка П., 28 лет. В возрасте 1 г. 2 мес. впервые развились эпизоды нарушения сознания, сопровождаемые «подергиваниями» сначала в области правого, а затем левого века, частотой до 10 раз в день. Несмотря на проводимую антиконвульсантную терапию, полноценная ремиссия не достигалась. С 14 летнего возраста отмечаются приступы в виде тонического напряжения конечностей и поворота туловища вправо с последующим автоматизированным поведением или вторичной генерализацией. Также периодически возникают атонические приступы в виде падений. Приступы возникают в состоянии бодрствования и во сне частотой до нескольких раз в сутки. При видео-ЭЭГ-мониторинге – интериктально: региональная эпилептиформная активность в левой лобно-височной области; иктальный

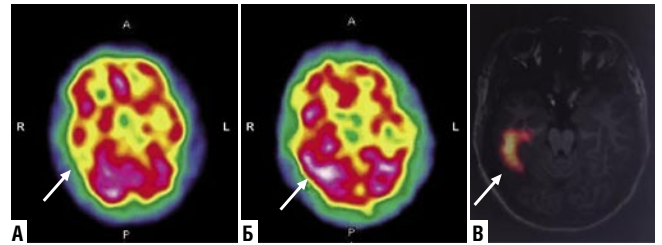


Рис. 3.1. Оценка церебрального кровотока с помощью ОФЭКТ. Зона гипоперфузии при интериктальной (А) и гиперперфузии иктальной (Б) ОФЭКТ, цифровая комбинация субтракционного вычитания ОФЭКТ-изображений и данных МРТ (В)

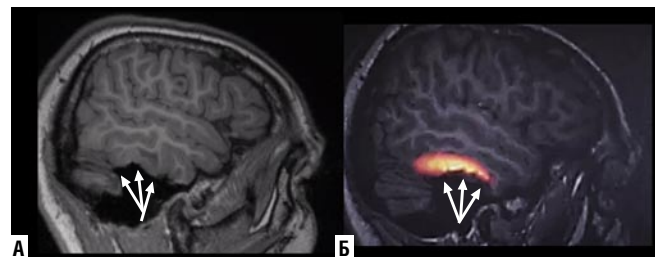


Рис. 3.2. T1-ВИ (А) и гибридное изображение (Б) с участком высокой интенсивности (стрелка), указывающий на значимую разницу между иктальной и интериктальной ОФЭКТ

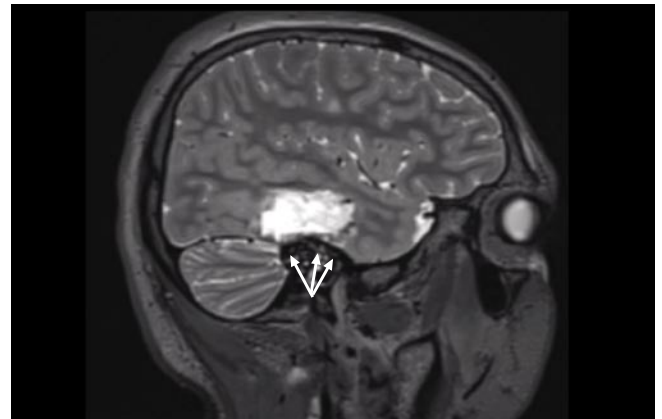


Рис. 4. МРТ, T2-ВИ. Послеоперационные изменения (стрелка)

паттерн отчетливо не определялся; латерализационные симптомы не зарегистрированы.

Пациентке было запланирована установка инвазивных ЭЭГ электродов, однако, перед этим – было выполнено исследование по протоколу SISCOM (Рис. 5). Инвазивные электроды были установлены в левое полушарие головного мозга, где по данным протокола SISCOM, как раз и находился очаг в лобной доле левого полушария. Во время инвазивного мониторинга был зарегистрирован приступ, паттерн которого полностью совпал с локализацией по данным SISCOM (Рис. 6).

Обсуждение

В настоящее время протокол SISCOM является важным инструментом в прехирургической диагностике эпилепсии, который широко используется в локализации

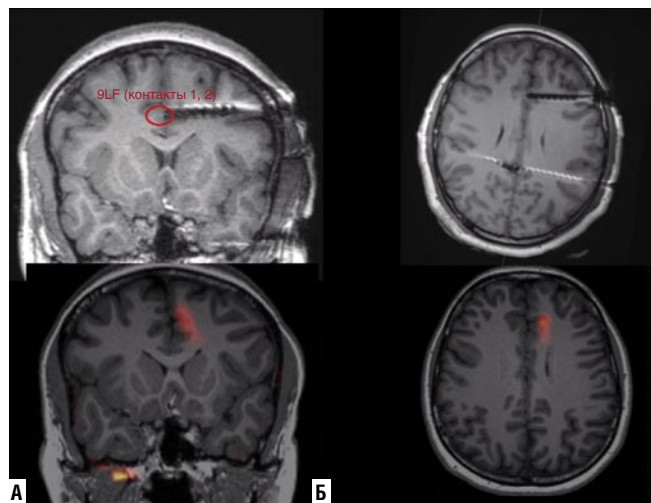


Рис. 5. МРТ, T1-ВИ (А) после установки инвазивных электродов. Гибридное МРТ T1-ВИ, с наложением данных ОФЭКТ (Б). Эпилептогенный очаг в левой лобной доле

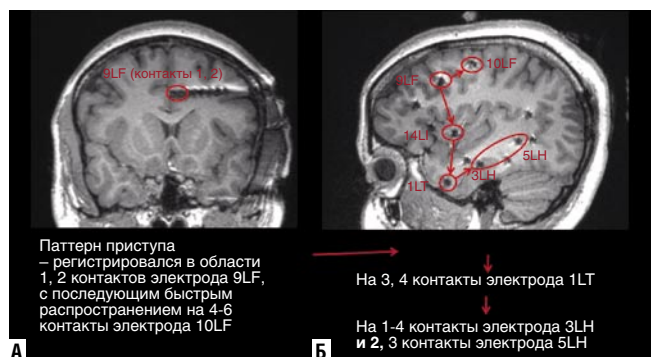


Рис. 6. МРТ T1-ВИ (А), виден электрод установленный в лобную долю левого полушария ГМ. МРТ T1-ВИ (Б) – иктальный паттерн, схема распространения эпилептиформной активности по электродам во время приступа

эпилептогенных зон у больных с фармакорезистентной эпилепсией с не идентифицированным или МР-негативным субстратом, при наличии множественных субстратов, а также в случае наличия противоречивых данных видео-ЭЭГ-мониторирования и МРТ. Данный протокол имеет высокую диагностическую ценность в идентификации зоны инициации приступов и может быть использован для определения локуса размещения и направления интракраниальных электродов и, в совокупности с другими методами предоперационной диагностики, имеет высокую прогностическую ценность в оценке исхода хирургического лечения. В случае корреляции данных SISCOM с результатами других прехирургических методик (ВЭЭГ, ПЭТ и т.д.) пациенты, наиболее вероятно, имеют шанс на удовлетворительный исход хирургического лечения.

Заключение

В Национальном медико-хирургическом Центре им. Н.И. Пирогова одним из первых в России было внедрено

в клиническую практику применение протокола SISCOM для предоперационной оценки пациентов с эпилепсией. Несмотря на небольшое число пациентов, полученные результаты соответствуют результатам зарубежных исследований. Возможность подробной оценки структуры ГМ с совместной оценкой перфузии мозговой ткани имеет высокую прогностическую ценность для комплексного обследования пациентов с эпилепсией и предоперационной подготовки, что значительно увеличивает шанс успешного лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крылов, В.В. Клинические рекомендации по предоперационному обследованию и хирургическому лечению пациентов с фармакорезистентными формами эпилепсии / Крылов В.В. Гехт А.Б., Трифонов И.С., Каймовский И.Л., Лебедева А.В., Природов А.В., Григорьева Е.В., Гришкина М.Н. // Ассоциация нейрохирургов России, 2015. – С. 3–9. [Krylov, V.V. Klinicheskie rekomendacii po predoperacionnomu obsledovaniyu i hirurgicalskomu lecheniyu pacientov s farmakorezistentnymi formami epilepsii / Krylov V.V. Gekht A.B., Trifonov I.S., Kajmovskij I.L., Lebedeva A.V., Prirodov A.V., Grigor'eva E.V., Grishkina M.N. // Associaciya neirohirurgov Rossii, 2015. – С. 3–9].
2. Мухин, К.Ю. Определение и классификация эпилепсии. Проект Классификации эпилептических приступов // Русский журнал детской неврологии, 2017. – № 12. – С. 8–20. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20. [Muhin, K.YU. Opredelenie i klassifikaciya epilepsii. Proekt Klassifikacii epilepticheskikh pristupov // Russkij zhurnal detskoj nevrologii, 2017. – № 12. – S. 8–20. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-1-08-20].
3. Коновалова, А.Н. Эпилепсия / Коновалова А.Н., Козлова А.В., Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. // Неврология и нейрохирургия, учебник : – Т. 1. – 2009. – 624 с. [Konovalova, A.N. Epilepsiya / Konovalova A.N., Kozlova A.V., Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvorcova V.I. // Nevrologiya i neirohirurgiya, uchebnik : – Т. 1. – 2009. – 624 s].
4. Elson, L. So Role of Neuroimaging in the Management of Seizure Disorders / Mayo Clin Proc. 2002. 77:1251-1264. doi:10.4065/77.11.1251
5. Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., Bartenstein, P. PET and SPECT in epilepsy: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):50-5. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.02.025.
6. Тотолян, А.А., Трофимова, Т.Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке структурных изменений головного мозга у пациентов с височной эпилепсией // Российский электронный журнал лучевой диагностики, 2011. – № 1. – С. 11–16. [Totolyan, A.A., Trofimova, T.N. Vozmozhnosti magnitno-rezonansnoj tomografii v ocenke strukturnyh izmenenij golovnogogo mozga u pacientov s visochnoj epilepsiej // Rossijskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki, 2011. – № 1. – S. 11–16].
7. Sarikaya, I. «PET studies in epilepsy» Nuclear Medicine Section, Baskent University Hospital, Istanbul, Turkey 2015. PMID: PMC4620171
8. von Oertzen, T.J., Mormann, F., Urbach, H., Reichmann, K., Koenig, R., Clusmann, H., Biersack, H.J., Elger, C.E. Prospective use of subtraction ictal SPECT coregistered to MRI (SISCOM) in presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):2239-48. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03219.
9. Jaszczak, R.J. The early years of single photon emission computed tomography (SPECT): an anthology of selected reminiscences. *Phys Med Biol.* 2006 Jul 7;51(13): R99-115. Epub 2006 Jun 20. Review. PubMed PMID: 16790923. doi:10.1088/0031-9155/51/13/R07.
10. O'Brien, T.J., So, E.L., Mullan, B.P., Hauser, M.F., Brinkmann, B.H., Bohnen, N.I., Hanson, D., Cascino, G.D., Jack, C.R. Jr, Sharbrough, F.W. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology.* 1998 Feb;50(2):445-54. PubMed PMID: 9484370.
11. Lee, J.Y., Joo, E.Y., Park, H.S., Song, P., Young Byun, S., Seo, D.W., Hong, S.B. Repeated ictalSPECT in partial epilepsy patients: SISCOM analysis. *Epilepsia.* 2011 Dec;52(12):2249-56. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03257.x. Epub 2011 Sep 13. PubMed PMID: 21913912.