

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Шевченко Александр Михайлович

МР-морфометрия в диагностике фокальной кортикальной дисплазии

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Меликян Арменак Григорьевич
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Пронин Игорь Николаевич

Москва - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Фокальная кортикальная дисплазия	11
1.2.1 ФКД I типа	13
1.2.2 ФКД II типа	14
1.3 Диагностика фокальной кортикальной дисплазии	15
1.3.1 МР-диагностика ФКД	15
1.3.2 Применение МРТ 7.0 Тл в диагностике ФКД	17
1.3.3 Роль МРТ 7.0 Тл в МР-морфометрии у пациентов с ФКД	20
1.4 Дополнительные МРТ методы исследования пациентов с эпилепсией	21
1.5 Особенности МР-диагностики в детском возрасте	23
1.6 Морфометрия на основе воксельного анализа (VBM)	24
1.7 Программные пакеты для проведения МР-морфометрии	25
1.7.1 Программный пакет SPM	25
1.7.2 Программный пакет FreeSurfer	25
1.7.3 Программный пакет FSL	26
1.7.4 Программный пакет AutoSeg	26
1.7.5 Программный пакет ANTs	26
1.8 МР-морфометрия на основе различных импульсных последовательностей	27
1.8.1 МР-морфометрия в диагностике ФКД с различными импульсными последовательностями, а также их комбинациями	28
1.8.2 МР-морфометрия в диагностике ФКД	28
1.9 Резюме	31
Глава 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1 Общая характеристика наблюдений	32
2.2 Характеристика методов исследования	34

2.3	Протокол МР-морфометрии	35
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ МР-МОРФОМЕТРИИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ		
		45
Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ МР-МОРФОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФКД		
		49
4.1	МР-морфометрия у пациентов с ФКД I типа	49
4.1.1	Анализ МР-негативных пациентов при ФКД I типа	59
4.1.2	Сравнительный анализ данных ЭЭГ и МР-морфометрии у пациентов с ФКД I типа	64
4.2	МР-морфометрия у пациентов с ФКД II типа	65
4.2.1	Анализ МР-негативных пациентов при ФКД II типа	79
4.2.2	Анализ ФКД с кистозным компонентом	84
4.2.3	Сравнительный анализ данных ЭЭГ и МР-морфометрии у пациентов с ФКД II типа	91
4.3	Сравнение послеоперационного исхода по шкале Engel у пациентов про- и ретроспективной групп	93
4.3.1	Применение МР-морфометрии для планирования инвазивного мониторинга	102
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
	ВЫВОДЫ	113
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	114
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	115
	СПИСОК ТЕРМИНОВ	116
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Фокальная кортикальная дисплазия (ФКД) — относится к группе аномалий развития головного мозга (ГМ) и характеризующегося нарушением пролиферации нейронов и нарушением архитектоники коры. ФКД является одной из основных причин фармакорезистентной эпилепсии. Выделяют три типа фокальной кортикальной дисплазии [17].

ФКД I типа подразделяются на три подгруппы: Ia тип — с аномальной радиальной кортикальной ламинацией, Ib тип — с аномальной тангенциальной кортикальной ламинацией, Ic тип — с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией.

ФКД II типа подразделяются на две подгруппы: Pa тип — с дисморфическими нейронами, Pb тип — с дисморфическими нейронами и балонными клетками.

При ФКД III типа выделяют четыре подгруппы: IIIa тип — локализация в височной доле с ассоциацией с гиппокамповым склерозом, IIIb тип — характерно дополнительное сочетание с глиальной или глионейрональной опухолью, IIIc тип — характерно дополнительное наличие сосудистой мальформации, IIId тип — в сочетании с любым другим патологическим субстратом, приобретенным в раннем возрасте (травма, порэнцефалия и др.)

Магнитно-резонансная томография (МРТ) с высоким пространственным разрешением является золотым стандартом для диагностики и предоперационной подготовки пациентов с ФКД [16, 51, 76, 90]. Методы нейровизуализации, такие как диффузионно-взвешенная визуализация (ДВИ) [59], функциональная МРТ (фМРТ), магнитно-резонансная спектроскопия [88], позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [70] и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [50, 53] позволили получить дополнительную информацию о структуре и метаболической активности мозга в зоне фокальной кортикальной

дисплазии, что без сомнения улучшило наше понимание о биологическом строении патологической области мозга и помогает определению границ распространения дисплазии, что бы оптимизировать тактику хирургического лечения.

Одной из перспективных методик МРТ в этом отношении является магнито-резонансная морфометрия (МР-морфометрия) на основе воксельного анализа, которая позволяет количественно оценивать анатомию коры головного мозга и сравнивать морфометрические характеристики пациента с контрольной группой здоровых добровольцев. Методика представляет собой воксельное количественное сравнение вероятностных карт серого и белого вещества отдельных пациентов с усредненным изображением серого и белого вещества из контрольной группы здоровых добровольцев. Метод обладает рядом важных диагностических возможностей, в частности может оценивать, как качественные, так и количественные характеристики фокальных кортикальных дисплазии, а также других пороков развития головного мозга [42, 43, 44, 49, 84].

Фокальная кортикальная дисплазия является одной из основных причин фармакорезистентной эпилепсии. Хирургическая резекция является наиболее эффективным методом лечения данной патологии. При этом радикальная резекция зон с ФКД стала наиболее важным предиктором благоприятного исхода и прекращения приступов. МРТ является методом «первой линии» среди различных диагностических методов, которые используются, для распознавания ФКД и ее локализации. Тем не менее в немалой части случаев, особенно у пациентов с I типом ФКД, обычной визуальной оценки данных МРТ для этого недостаточно.

Разработка и применения в клинике новых методов визуализации для улучшения предоперационной диагностики ФКД является актуальной задачей. В настоящее время морфометрические исследования на основе воксельного анализа стали наиболее перспективной МР-технологией для верификации зон ФКД [45]. Воксельная морфометрия подчеркивает такие особенности ФКД, как размытие перехода серого и белого вещества, и локальное увеличение объема серого вещества. Региональные изменения объема мозга (атрофия или гипертрофия) также могут играть важную роль в комплексной оценке ФКД. По данным Wagner J. et al.

(2011) [84] после хирургического лечения патологического субстрата у 77% пациентов в лобных долях эпилептическая активность полностью не регрессировала. Следовательно, поиск количественного метода оценки измененных участков серого и белого вещества у пациентов с ФКД имеет важное клиническое значение. Объемный морфометрический анализ уже использовался Yaakub S. N et al. (2019) [91] при исследованиях склероза гиппокампа. Однако применение методики автоматического исследования с объемным анализом не было акцентировано у пациентов с ФКД, а применяемые в настоящее время методы анализа анатомических изображений трудоемки и требуют привлечения целого ряда математических программ, что ограничивает более широкое применение метода МР-морфометрии в клинике.

Цель исследования

Совершенствование МРТ-диагностики в комплексе предхирургического обследования у пациентов с фокальными кортикальными дисплазиями и эпилепсией для улучшения результатов ее хирургического лечения.

Задачи исследования

1. Разработать и описать протокол МР-морфометрии (постобработка первичных данных, вычисление параметрических карт зон перехода серого-белого вещества, расчет толщины коры и автоматический поиск зон с ФКД по этим признакам).
2. Проанализировать информативность МР-морфометрии у пациентов с ФКД для характеристики локализации мальформаций и их границ путем ретроспективного сопоставления до- и послеоперационных сведений, данных ЭЭГ, морфологического исследования и окончательного исхода лечения эпилепсии.
3. Проанализировать информативность МР-морфометрии у МР-негативных пациентов с ФКД I и II типа.
4. Оценить точность МР-морфометрии в комплексе предхирургического обследования у пациентов с ФКД для рациональной стратегии имплантации

электродов при инвазивной ЭЭГ, а также в ходе последующей резекции мальформации.

5. Сопоставить радикальность резекций ФКД по данным послеоперационных МРТ и исходов лечения эпилепсии в группах пациентов, оперированных с и без учета данных МР-морфометрии.

Научная новизна исследования

На основе разработанного оригинального алгоритма полу- и автоматической МР-морфометрии выполнено исследование по оценке информативности нового метода в клинической практике.

На большом клиническом материале с применением МР-морфометрии были проанализированы признаки фокальной кортикальной дисплазии, такие как утолщение коры и нарушение границ серого и белого вещества с построением цветовых карт в трехмерном пространстве и ко-регистрацией их со структурными изображениями.

Впервые в России проведен качественный и количественный анализ данных морфометрии при ФКД, с их сопоставлением с результатами хирургии и гистологическими данными.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрение МР-морфометрии в клиническую практику позволят существенно повысить диагностическую эффективность МРТ в выявлении фокальной кортикальной дисплазии.

Метод МР-морфометрии следует использовать в качестве дополнительной технологии в оценке ФКД, что может повлиять на тактику хирургического лечения и точность получения гистологической характеристики патологического процесса.

Методика МР-морфометрии позволяет сократить время обследования пациента и время интерпретации данных МРТ врачом-рентгенологом.

Метод МР-морфометрии может быть использован на амбулаторном этапе диагностики, что позволит сократить количество инвазивных процедур,

применяемых в настоящее время на предоперационном этапе диагностики у пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Автоматическая и полуавтоматическая МР-морфометрия являются высокоинформативными методами для характеристики локализации мальформаций и их границ у пациентов с фокальной кортикальной дисплазией (ФКД). Ретроспективное сопоставление до- и послеоперационных данных, а также результатов ЭЭГ и морфологического исследования позволяет достоверно оценить влияние этих методов на окончательный исход лечения эпилепсии.

2. Применение МР-морфометрии в предхирургическом обследовании демонстрирует, что использование МР-морфометрии способствует разработке рациональной стратегии имплантации электродов при инвазивной ЭЭГ. Это, в свою очередь, улучшает результаты последующей резекции мальформации и повышает эффективность хирургического лечения эпилепсии.

3. Сопоставление радикальности резекций ФКД показало, что учет данных МР-морфометрии значительно повышает качество хирургического вмешательства. В группах пациентов, оперированных с учетом данных МР-морфометрии, наблюдается более высокий процент успешных исходов по сравнению с группой без учета этих данных.

Работа проводилась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава Российской Федерации (РФ) от 19.06.2003 г. № 266. Протокол диссертационного исследования на тему «МР-морфометрия в диагностике фокальной кортикальной дисплазии» одобрен локальным этическим комитетом при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от определения целей и задач исследования, до анализа полученных данных и формулировки выводов. Автор принимал непосредственное участие в рентгенологическом обследовании пациентов, проводил анализ и постобработку МР-данных. Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, подготовке к публикации результатов исследования. Самостоятельно написан текст диссертационной работы и автореферата.

Методология и методы исследования

Данное исследование представляет собой одноцентровое исследование. Обследовано 94 пациента с фокальной кортикальной дисплазией I и II типа.

Проспективной группе пациентов (n=14) МР-морфометрия выполнялась на дооперационном этапе и учитывалась при планировании операции. Ретроспективной группе пациентов (n=82) морфометрия не влияла на тактику хирургического лечения и была нацелена на анализ пациентов с плохим послеоперационным исходом по шкале Engel и оценку информативности методики.

Пациенты были консультированы нейрохирургом, эпилептологом и врачом функциональной диагностики и госпитализированы в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Внедрение в практику

Метод МР-морфометрии успешно внедрен в практику отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и используется у пациентов с фокальной кортикальной дисплазией. МР-морфометрия позволит повысить выявляемость ФКД на амбулаторном этапе, а также поможет при подготовке к хирургическому лечению таких пациентов.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на отечественных конференциях: Материалы диссертационной работы представлены и обсуждены на: Конгрессе РОПР (Москва 8-10 ноября 2022); VI съезд национального общества нейрорадиологов (Адлер, 29-30 сентября 2023); Всероссийском Форуме молодых ученых, посвященному 300-летию РАН и 80-летию создания Академии медицинских наук СССР (РАМН) (Москва, 18–19 апреля 2024); Международном научно-практический форуме «Ратнеровские чтения» Эпоха мозга. К 90-летию профессора А.Ю. Ратнера (Казань, 31–1 июня 2024); VII Съезда Национального общества нейрорадиологов (Москва 4–6 сентября, 2025); Российском диагностическом саммите (Москва, 1–3 октября 2025); EANS (г. Вена, 9 октября 2025); на совместном расширенном заседании проблемных комиссий «Детская нейрохирургия» и «Нейрорадиология и ядерная медицина» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 09.10.2025.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в которых полностью отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 6 статей - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерстве образования и науки Российской Федерации, 3 работы – в виде тезисов докладов на конференциях и симпозиумах.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 таблицами и 56 рисунками. Работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка терминов, списка литературы. Библиографический указатель содержит 91 источника, из них 7 – отечественных, 84 – зарубежных.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Фокальная кортикальная дисплазия

Фокальная кортикальная дисплазия является наиболее частой причиной фармакорезистентной эпилепсии у детей [60, 65]. Эпилепсия представляет собой заболевание, которое характеризуется приступами с нарушением, как правило, двигательных, чувствительных, вегетативных, мыслительных или психических функций, возникающих вследствие чрезмерных нейронных разрядов в сером веществе коры головного мозга. По всему миру от данного «недуга» страдает свыше 50 млн человек [5,35].

Фокальные кортикальные дисплазии представляют собой нарушение пролиферации и миграции нервных клеток, и их организации в коре мозга. Классификация фокальной кортикальной дисплазии впервые была представлена в статье Taylor et al. (1971) [75]. Авторы сообщали о 10 пациентах с лекарственно-резистентной эпилепсией, потребовавшей проведения хирургической резекции [75]. Микроскопическое исследование выявило своеобразную гистопатологическую картину: кортикальная дезорганизация, дисморфные нейроны. Причем у половины пациентов были выявлены баллонные клетки.

Ранее Crome L et al. (1957) [30] описал три случая фармакорезистентной эпилепсии. В гистологической части своей работы он описал «дисморфные нейроны», как «гигантские нервные клетки».

После этого многие исследователи использовали различные описательные обозначения и термины при обсуждении понятия ФКД. Хотя этиология изменений точно неизвестна, считается, что многие поражения связаны с изменением коркового развития, вызванным множеством факторов [69]. В 1992 году Meencke и Veith Meencke HJ, Veith G. [63] представили «микродисгенез» как незначительную паренхиматозную мальформацию у пациентов с генерализованной эпилепсией. Они описали многие характерные гистологические находки на основании изучения своих случаев. Эти результаты легли в основу современной существующей

системы классификации ФКД. В 1996 году был введен термин «пороки развития коры головного мозга» для обозначения общей группы расстройств у детей с задержкой в развитии и молодых людей с эпилепсией [12].

В 2004 году Palmiini et al. [68] предложил свою классификацию ФКД. После группового обсуждения было предложено следующее: 1) использовать особую терминологию для различных типов аномальных клеток, встречающихся в коре головного мозга пациентов с ФКД; 2) провести переоценку значимости различных гистопатологических аномалий, обычно относящихся к термину «микродисгенез», и предложили отказаться от этой терминологии; 3) применить более подробную и понятную классификацию различных гистопатологических признаков, которые обычно включаются в неоднородный термин «фокальная корковая дисплазия».

В настоящее время наиболее широко распространенной считается классификация, предложенная Blumcke et al. (2011) [17] (Таблица 1).

Таблица 1 - Классификация ФКД по Blumcke (2011)

ФКД I типа			
Ia тип: ФКД с аномальной радиальной кортикальной ламинацией	Ib тип: ФКД с аномальной тангенциальной кортикальной ламинацией	Ic тип: ФКД с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией	
ФКД II типа			
IIa тип: ФКД с дисморфическими нейронами		IIb тип: ФКД с дисморфическими нейронами и балонными клетками	
ФКД III типа			
IIIa тип: ФКД в височной доле, ассоциированная с гиппокампальным склерозом	IIIb тип: ФКД дополнительно с глиальной или глионейрональной опухолью	IIIc тип: ФКД дополнительно с сосудистой мальформацией	IIId тип: ФКД в сочетании с любым другим патологическим субстратом, приобретенным в раннем возрасте (травма, порэнцефалия и др.)

1.2.1 ФКД I типа

ФКД I типа — это порок развития, характеризующийся наличием аномальных изменений кортикального слоя. ФКД Ia типа обусловлена аномальной радиальной миграции нейронов. При ФКД Ib типа отмечается тангенциальная миграция неокортекса. ФКД Ic типа (Рисунок 1) представляет собой поражение с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией. При ФКД I типа граница белого-серого вещества обычно менее четко разграничена из-за увеличения числа гетеротопических нейронов. В этом варианте клеточные аномалии могут включать незрелые нейроны или гипертрофированные пирамидальные нейроны вне 5 слоя [17].

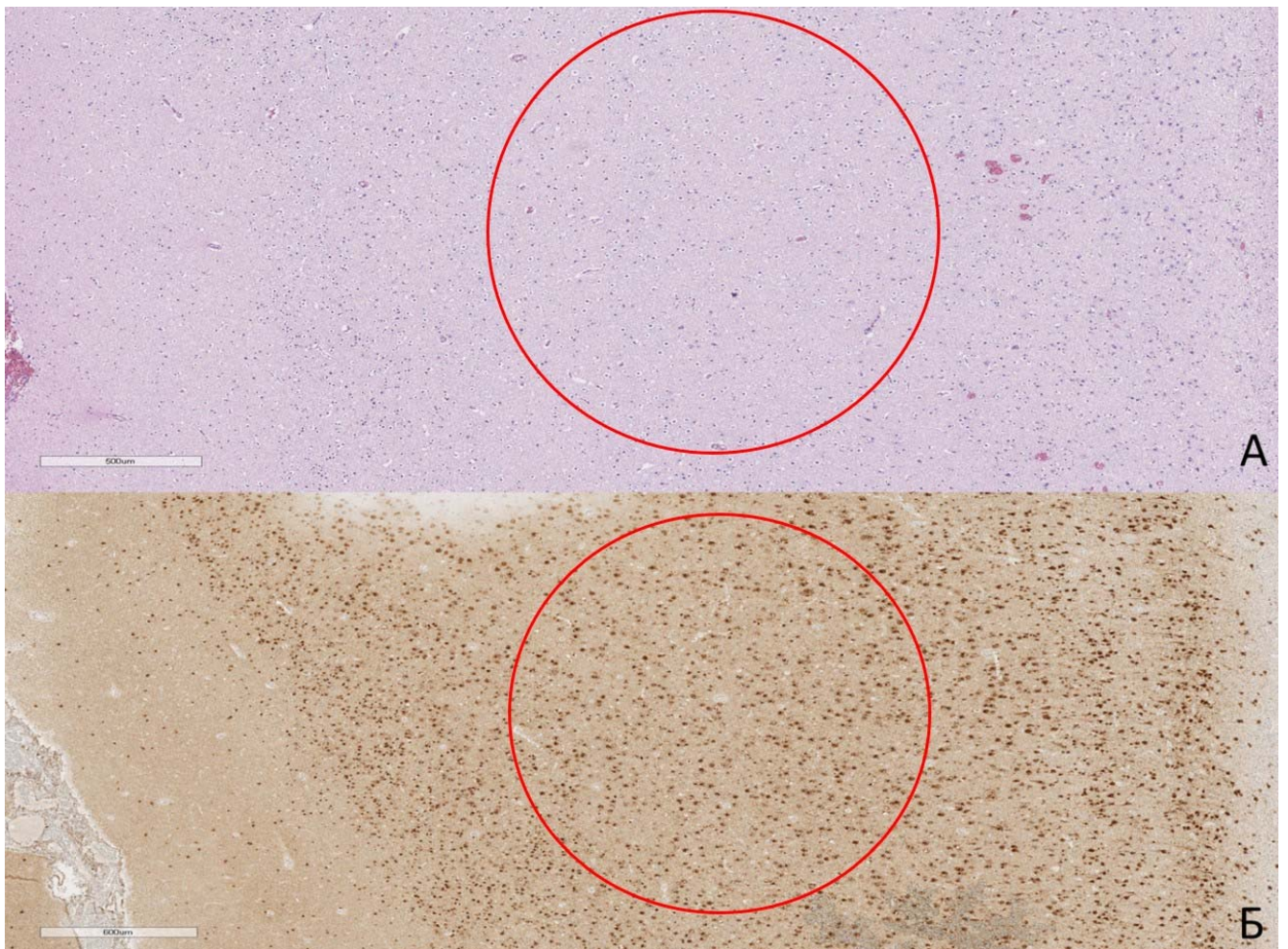


Рисунок 1 - Изображение неокортекса малым увеличением (А - Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x5, Б - Иммуногистохимическая реакция с антителами к NeuN, NF, Vimentin, увеличение x5) при ФКД типа Ic. В отличие от нормального неокортекса, многие нейрональные клетки при ФКД типа Ic показывают радиальное и тангенциальное выравнивание (красная область)

1.2.2 ФКД II типа

Отличительной чертой этого варианта ФКД является наличие корковой дисламинации и дисморфических нейронов (ФКД Па тип) (Рисунок 2) и сочетание с баллонными клетками (ФКД Пб тип) (Рисунок 3).

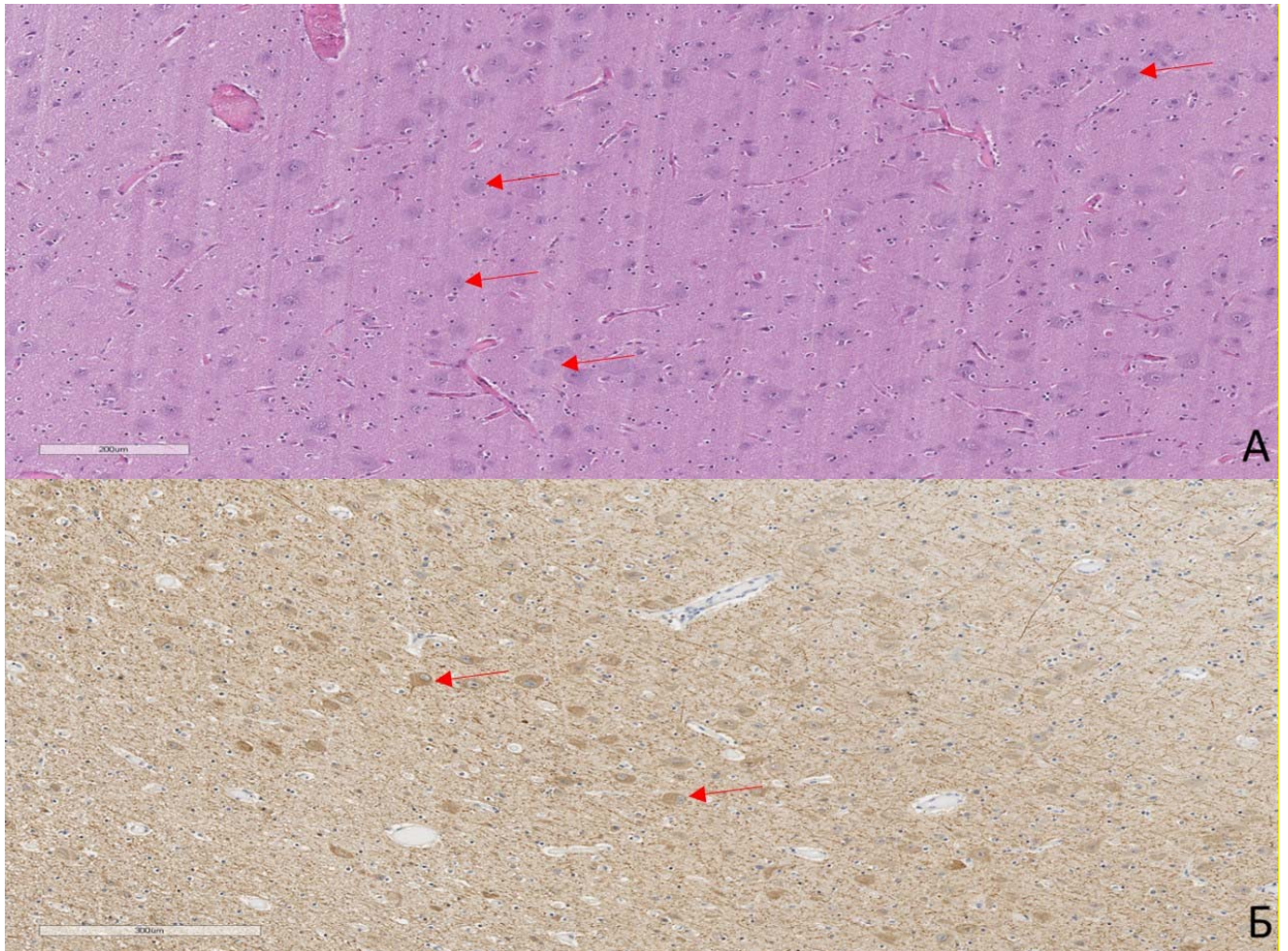


Рисунок 2 - Гистопатологическая картина ФКД типа Па. Изображение малым увеличением (А — Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 10$, Б — Иммуногистохимическая реакция с антителами к NeuN, NF, Vimentin, увеличение $\times 10$) показывает кортикальную дисламинацию, что означает нарушение нормальных шести слоев неокортекса. При исследовании препарата с высоким разрешением отмечается множество крупных дисморфических нейронов (красные стрелки)

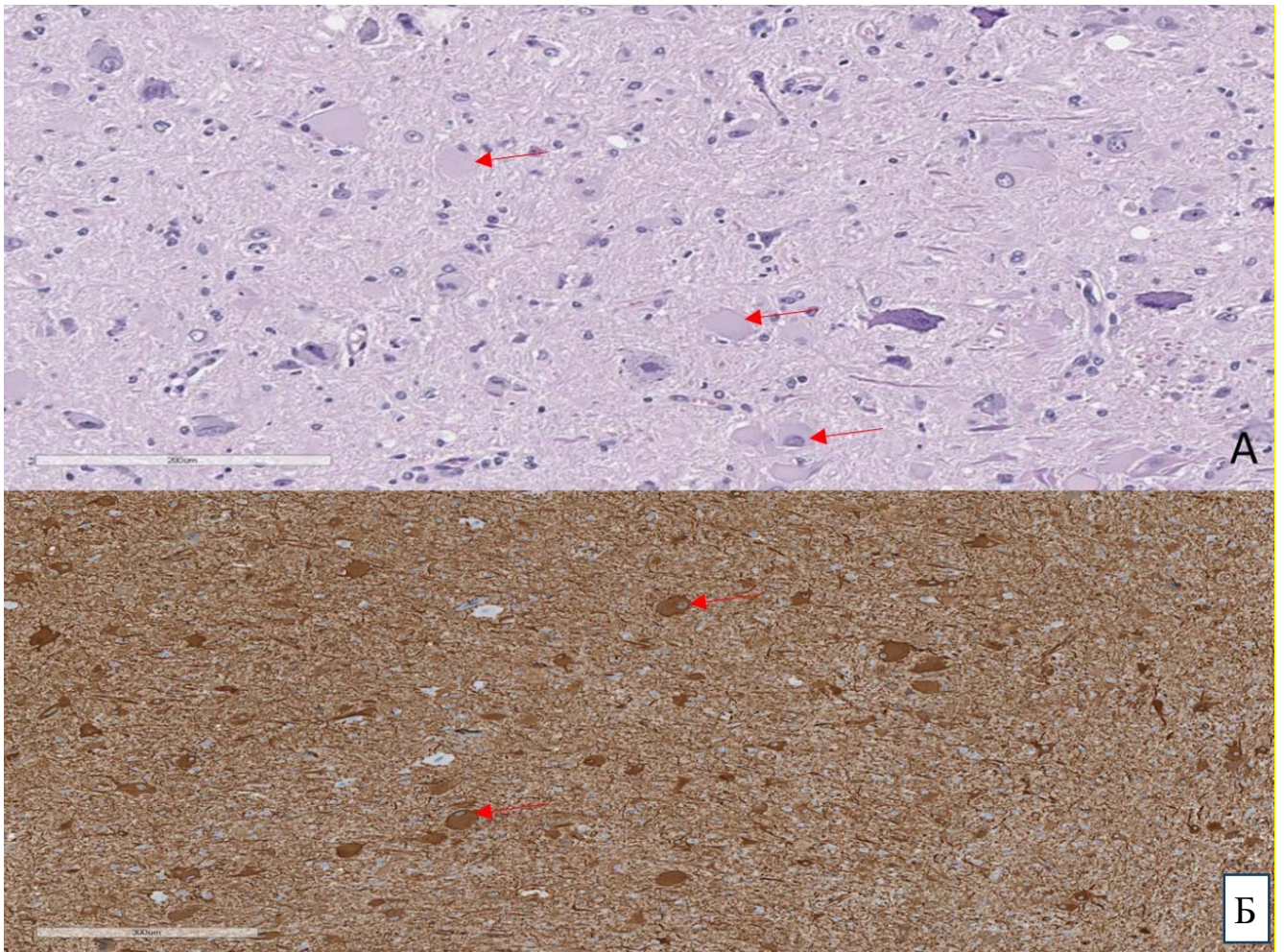


Рисунок 3 - Гистопатологическая картина ФКД типа IIb. Изображение малым увеличением (А — Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x20, Б — Иммуногистохимическая реакция с антителами к NeuN, NF, Vimentin, увеличение x10) показывает кортикальную дисламинацию как ФКД типа IIb. Изображение в высоком разрешении показывает множество крупных дисморфических нейронов с наличием баллонных клеток (красные стрелки)

1.3 Диагностика фокальной кортикальной дисплазии

1.3.1 МР-диагностика ФКД

Клинически ФКД обычно проявляется симптоматической эпилепсией, как правило, плохо или совсем не купируемой приемом противосудорожных препаратов. Прямая визуализация кортикального поражения крайне важна при определении потенциальной эффективности хирургической тактики лечения. «Золотым стандартом» в отборе пациентов для оперативных вмешательств является магнитно-резонансная томография с высоким пространственным

разрешением [16, 29, 51, 76, 90]. Однако в большинстве центров МР-диагностическое исследование проводят по стандартному протоколу, результатом чего является недостаточная информативность исследования и/или неправильная интерпретация полученных данных [1, 6-7].

Международная противозепилептическая Лига (МПЭЛ, англ. — International League Against Epilepsy, ILAE) предложила стандартизированный протокол для обследования пациентов с эпилепсией. Протокол HARNESS-MRI (англ. — the harmonized neuroimaging of epilepsy structural sequences magnetic resonance imaging, унифицированный МР-протокол нейровизуализации структурных последовательностей при эпилепсии) — основной структурный протокол МРТ, разработанный Рабочей группой ILAE по нейровизуализации, который можно применять как для обследования взрослых, так и детей [15]. Он обладает преимуществом с точки зрения временных затрат, так как в протоколе всего три импульсных последовательности. Поскольку каждая из них длится приблизительно 7-10 мин., общее время исследования не превышает 30 мин. При этом рекомендовано использовать многоканальные катушки (8, 12, или 32 канала) с ускоренной параллельной визуализацией (например, протоколы GRAPPA, ASSET, SENSE), что немало важно для диагностики пациентов детского возраста. В таблице 2 указаны параметры импульсных последовательностей по протоколу HARNESS-MRI [15].

Таблица 2 - Протокол HARNESS-MRI: параметры импульсных последовательностей

Последовательность	T1-ВИ	T2-ВИ	T2-ВИ
Тип	GRE	TSE	TSE
Наименование	MPRAGE	3D FLAIR	2D TSE
Измерение	3D	3D	2D
Ориентация	Сагиттальная	Сагиттальная	Коронарная
TR (мсек)	2300	5000	10810
TE (мсек)	2.98	386	81
TI (мсек)	900	1800	Неприменимо
Турбо фактор	N/A	155	17
Угол наклона вектора	9°	T2 вариабельно	119°
FOV (мм) (поле обзора)	256	256	203
Матрица	256×256	256×256	512×512
NEX (повтор)	1	1	1
Количество срезов	176	176	60
Толщина среза	1 (нулевое расстояние между срезами)	1 (нулевое расстояние между срезами)	1 (нулевое расстояние между срезами)
Размер вокселя	1,0×1,0×1,0	1,0×1,0×1,0	0,4×0,4×2,0
Ширина полосы пропускания	240	781	222
РАТ фактор	2	2	Off
РАТ режим	GRAPPA	GRAPPA	N/A
Время сканирования	5:30	6:22	5:47

1.3.2 Применение МРТ 7.0 Тл в диагностике ФКД

Диагностическая значимость МРТ при поражениях головного мозга напрямую зависит от напряженности магнитного поля томографа [53, 84]. МР-томографы со сверхвысокой напряженностью магнитного поля (7.0 Тесла), имея более высокое соотношение сигнал/шум, обеспечивают более высокое пространственное разрешение и улучшают разграничение мозговых структур, по сравнению с МРТ до 1.5 Тл [28, 37, 57, 61, 81]. Большинство исследований у пациентов с эпилепсией было выполнено с использованием МР-томографов с напряженностью магнитного поля 1.5 и 3.0 Тл. Было показано, что МРТ 3.0 Тл позволяет улучшить визуализацию ФКД. Особенно, если речь идет о негативных

формах при МРТ 1.5 Тл. При этом многие исследователи считают, что МР-томографы с напряженностью магнитного поля 7.0 Тл могут дать дополнительную ценную информацию в диагностике с эпилепсии и, в частности, Breyer T. et al. (2010) [19] продемонстрировали это в оценке пациентов с фармакорезистентной формой заболевания. В настоящее время представлено несколько работ, где представлено сравнение диагностической значимости МРТ 3.0 и 7.0. Colon A. J. et al. (2016) [27] провели сравнение диагностической значимости МРТ с напряженностью магнитного поля 1.5, 3.0 и 7.0 Тл у 10 взрослых пациентов с эпилепсией и подозрением на фокальную кортикальную дисплазию. Всем пациентом было проведено МРТ с напряженностью магнитного поля 7,0 Тл. Был использован в исследовании следующий протокол: 3D T1 (TR 4,2 мс, TE 1,88 мс, размер вокселя $0,9 \times 0,9 \times 0,9$ мм), 3D FLAIR (TR 7900 мс, TE 300 мс, TI 2200 мс, размер вокселя $0,85 \times 0,85 \times 0,85$ мм), T2 TSE (TR 3000 мс, TE 58 мс, размер вокселя $0,5 \times 0,5 \times 1,0$ мм) и T2* (TR 1764 мс, TE 25 мс, размер вокселя $0,24 \times 0,24 \times 1,0$ мм). Общее время исследования составляло один час. Все изображения были проанализированы двумя опытными рентгенологами, включая также и ранее выполненные МР-изображения с напряженностью магнитного поля 1.5 и 3.0 Тл. ФКД была выявлена у всех пациентов. Однако при анализе T1 изображений рентгенологи отметили более четкое утолщение и размытие коры на МРТ 7.0 Тл. Несколько основных признаков ФКД (размытость серого-белого вещества, усиление МР-сигнала на T2 и T2-FLAIR, видимость перехода к нормальной коре, аномальная внутренняя структура) наблюдались у всех девяти пациентов. При этом очаговое утолщение коры наблюдалось у восьми пациентов, наличие аномального рисунка извилин у шести. У семи пациентов на МРТ 7.0 Тл было более отчетливо визуализировано размытие перехода серого и белого вещества, и трансмантийный тяж, чем на МРТ 3.0 Тл. Все пациенты в последующем были прооперированы, с гистологически верифицированным диагнозом ФКД у 9 пациентов и ганглиоглиомой у одного. Основным выводом этого исследования стало единодушное мнение рентгенологов о том, что при обычном визуальном анализе все поражения были обнаружены, но лучше детализированы с применением МРТ

7.0 Тл.

В исследовании De Ciantis A et al. (2016) [31] была выявлена высокая диагностическая ценность МРТ с напряженностью магнитного поля 7.0 Тл. в группе пациентов с эпилепсией, из которых было 17 взрослых и 4 ребенка. Пациентам было выполнено МРТ головного мозга с применением аналогичного МР-протокола исследования, как в работе A. J. Colon et al. (2016) [27]. Также всем пациентам было выполнено МРТ с напряженностью магнитного поля 1.5 и 3.0 Тл. Двадцати пациентам был проведен длительный видео-ЭЭГ-мониторинг (> 24 ч). Одному пациенту была проведена одночасовая запись видео-ЭЭГ в состоянии бодрствования и сна. Три рентгенолога с многолетним опытом работы оценивали полученные данные. При оценке МРТ 7,0 Тл выявлены структурные изменения у 6 (29%) из 21 пациента. Диагностически значимыми последовательностями были 2D T2* (GRE) и T2-FLAIR. Из этих шести пациентов у одного видео-ЭЭГ не дал никаких результатов. Четверо из шести пациентов с патологией, обнаруженной на МРТ 7.0 Тл., были прооперированы. Гистологический анализ выявил ФКД у всех прооперированных пациентов. У остальных 15 пациентов по результатам МРТ 7,0 Тл. не было выявлено никакой патологии; 4 из них были прооперированы по поводу эпилепсии, где гистологический анализ выявил глиоз. Авторы продемонстрировали высокую диагностическую значимость МРТ 7.0 Тл. у пациентов с фокальной эпилепсией по сравнению с МРТ 1.5 и 3.0 Тл.

Исследование Wang Z.I. (2021) [87] на большей выборке (47 пациентов) также подтверждает лучшую диагностическую информативность МРТ 7.0 Тл. в диагностики эпилепсии. Авторы включили пациентов с различной патологией, которая вызывала эпилепсию (фокальная кортикальная дисплазия, склероз гиппокампа, перивентрикулярную узловую гетеротопию и полимикрогирию). При МРТ 7.0 Тл. выявлены дополнительные, более мелкие поражения у 19% (9/47) пациентов. Сравнение МРТ 3.0 Тл и 7.0 Тл, проведенное группой нейрорадиологов, показало, что визуализация поражения, а также границы поражения были значительно лучше различимы при МРТ 7.0 Тл. ($p < 0,001$), особенно для ФКД, перивентрикулярной узловой гетеротопии и полимикрогирии.

1.3.3 Роль МРТ 7.0 Тл в МР-морфометрии у пациентов с ФКД

В последнее время было опубликовано несколько исследований, где изучали МР-морфометрию на основе применения МРТ 7.0 Тл.

В работе Chen C. (2021) [21] было проведено сравнение МР-морфометрии, проведенной по данным МРТ 3.0 Тл. и МРТ 7.0 Тл. В исследования участвовало 35 пациентов с фармакорезистентной фокальной эпилепсией. Авторы указывают, что на МРТ 7.0 Тл. четко визуализировалась ФКД у 9 из 11 (81,8%) пациентов с подозрительными изменениями на МРТ 3.0 Тл. С помощью МРТ 7.0 Тл. размытие серого и белого вещества было наиболее частым наблюдаемым признаком ФКД (во всех случаях на T1-ВИ и примерно в половине случаев на T2-ВИ и FLAIR). На картах перехода серого и белого вещества 7.0 Тл. лучше обнаружена ФКД (10/11), чем на картах по толщине коры (0/11). 3D-изображения T1-ВИ при МРТ 7.0 Тл. показали превосходную контрастность серого и белого вещества головного мозга, более явное размытие границ серого-белого вещества. Более того визуализировались дополнительные зоны ФКД у 4 из 24 (16,7%) у пациентов на МРТ-3.0 Тл. с негативными формами.

В исследование Wang I. Et al. (2020) [85] вошла большая группа пациентов с эпилепсией (67 человек), которые на МРТ 3.0 Тл. рассматривались как МР-негативные. Морфометрия проводилась на основе T1-ВИ с изотропным вокселем 1.0x1.0x1.0 мм. Визуальный анализ проводился опытным нейрорентгенологом, и показал, что на изображениях МРТ 7.0 Тл. удастся распознать ранее незаметные поражения в 22% (15/67). При использовании МР-морфометрии выявляемость поражений увеличилась до 43% (29/67). Полученные результаты, по мнению авторов, показывают диагностическую ценность МР-морфометрии с применением МРТ 7.0 Тл. в оценке пациентов с подозрением на ФКД, особенно при МР-негативных формах по данным МРТ 1.5 или 3.0 Тл.

1.4 Дополнительные МРТ методы исследования пациентов с эпилепсией

Дополнительными программами в исследовании пациентов с эпилепсией являются методы *функциональной МРТ*, основанные на эффекте BOLD (blood oxygenation level depended), позволяющие визуализировать зоны повышенной нейрональной активности. фМРТ используется для функционального картирования коры мозга в ответ на стандартные (двигательные, слуховые и др.) стимулы.

Диффузно-тензорная МРТ применяется для визуализации проводящих путей головного мозга (метод МР-трактографии) при предоперационной подготовке, для предотвращения их прямого повреждения [59].

Протонная МР-спектроскопия позволяет получить информацию о метаболизме отдельных участков головного мозга по измерению изменений резонансной частоты протонов, входящих в состав различных химических соединений. Для диагностики эпилепсии, не связанной с нейроонкологическими поражениями, наибольшее значение представляют величины сдвигов нейронального маркера N-ацетиласпартата и глиальных маркеров холина и креатина, а также их соотношений [73]. Некоторые исследования с применением протонной МР-спектроскопии были проведены у пациентов с пороками развития коры головного мозга. Снижение N-ацетиласпартата было наиболее частым обнаружением при индивидуальных и при групповых сравнениях. В некоторых исследованиях измерения отдельных метаболитов были аномальными при некоторых пороках развития и нормальными при других, что свидетельствует о метаболической гетерогенности. Даже в пределах одного объема головного мозга, измененного при МР-спектроскопии метаболически нормальные области чередовались с метаболически аномальными зонами. Может ли МР-спектроскопия способствовать различию между глиомами низкой степени злокачественности и очаговой фокальной кортикальной дисплазией остается нерешенной проблемой [88].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография являются функциональными методами нейровизуализации на основании введения радиофармпрепаратов (РФП). ОФЭКТ позволяет изучать кровоснабжение головного мозга во время иктального и интраиктального периодов [48], а ПЭТ-КТ в свою очередь применяют для изучения мозговых метаболических нейрхимических процессов. При эпилепсии, *ПЭТ-КТ с [18F] фтор-2-дезоксид-глюкозой (18ФДГ)* обычно используется для оценки интериктального и редко иктального церебрального метаболизма. Данный способ визуализации особенно полезен в дооперационной оценке пациентов с фармакорезистентным типом эпилепсии, и призван локализовать место начала приступа, зоны распространения и зоны функционального и метаболического дефицита [70]. При этом результаты визуализации критически зависят от времени введения РФП в иктальный, постиктальный или межприступный, а также зависят от типа эпилептических приступов [39, 79]. Так, например для иктальной интерпретации данных ОФЭКТ важно знать тип приступов, частоту, симптоматику и данные электроэнцефалографии (ЭЭГ). Обе методики и ПЭТ-КТ, и ОФЭКТ в иктальный период улучшают прогнозирование благоприятных эффектов после операции по поводу эпилепсии [53]. ОФЭКТ в иктальный период считается наиболее чувствительным методом для визуализации зоны начала приступа при невисочной форме эпилепсии [50, 53].

В настоящее время в диагностике эпилепсии, чаще всего используется *ПЭТ-КТ с [18F] фтор-2-дезоксид-глюкозой*. Так гипометаболизм глюкозы обычно охватывает зону иктального начала. Имеются данные, свидетельствующие о том, что как зона иктального начала, так и пути распространения нейрональной активности взаимно переходят в гипометаболизм, представляя в итоге более широкую зону функционального дефицита [70, 80]. Разница между зоной иктального начала и зоной функционального дефицита наиболее четко проявляется при иктальном ПЭТ-сканировании с 18ФДГ [79]. В этих случаях зона иктального начала является гиперметаболической, а зона функционального дефицита – гипометаболической.

ФКД демонстрирует очаговую или региональную область гипометаболизма при ПЭТ-КТ с 18ФДГ примерно в 65-80% случаев [20,38]. ПЭТ-КТ с 18ФДГ особенно полезна для выявления более мелких поражений ФКД I типа, которые могут быть не видны на МРТ [50, 71]. Гипометаболизм глюкозы часто наблюдается за пределами зоны ФКД, что согласуется с наблюдением о том, что зона функционального дефицита распространяется шире, чем эпилептогенная зона. Поэтому, по-прежнему, важно интерпретировать ПЭТ-КТ с 18ФДГ в совокупности с предоперационной клиникой, ЭЭГ и МР-исследованиями.

1.5 Особенности МР-диагностики в детском возрасте

Магнитно-резонансные изображения головного мозга детей в возрасте до 3 лет отличаются от изображений у взрослых. Основной причиной этому является неполная миелинизация белого вещества. Считается, что после 3-летнего возраста характеристики МР-сигнала аналогичны характеристикам взрослого мозга, но объем мозга меньше, чем у взрослых. Миелин — это богатая липидами структура с низким содержанием белка и воды. Он содержит только 40% воды, а немиелиновая часть белого вещества содержит около 80% воды [77,78]. Миелинизация инициируется с черепно-мозговых нервов на пятом месяце внутриутробного развития. Она начинается с головного мозга и заканчивается в спинном мозге. Важные функциональные системы, которые наиболее используются у ребенка раннего возраста (прецентральные и постцентральные извилины, затылочная кора), миелинизируются раньше других систем мозга. Периферическое белое вещество миелинизируется последним. Миелинизация начинается с 9-12 месяцев в затылочных долях, в 11-14 месяцев в лобных долях, височных долях. На МРТ миелинизация характеризуется укорочением времени релаксации T1 и T2, уменьшением диффузии воды, увеличением анизотропии диффузии и увеличением эффекта переноса намагниченности. Соответственно, сигнал белого вещества изменяется с гипоинтенсивного на гиперинтенсивный относительно серого вещества на T1-взвешенные изображения и от гиперинтенсивности к гипоинтенсивности относительно серого вещества на T2-

взвешенных изображениях [11, 13]. Считается, что в момент этого перехода (в возрасте от 6 до 18 месяцев), как правило, трудно выявить небольшие эпилептогенные поражения. Легче обнаружить, например, фокальные дисплазии коры сразу после рождения или в возрасте 2 или 3 лет, когда становятся очевидными различия в сигналах между серым и белым веществом [33]. Считается, что, если при МРТ, выполненной в возрасте от 9 до 18 месяцев не визуализирован субстрат эпилепсии, следует провести еще одно сканирование после достижения возраста 2 лет [82].

1.6 Морфометрия на основе воксельного анализа (VBM)

Впервые описание методики МР-морфометрии на основе анализа воксельных данных (VBM—voxel-based morphometry) было опубликовано в 2000 году [10].

Воксель — элемент объемного изображения, содержащий значение элемента растра в трехмерном пространстве. Воксели являются аналогами двумерных пикселей для трехмерного пространства [62].

МР-морфометрия на основе воксельного анализа в общих словах включает в себя пространственную нормализацию всех изображений в одном и том же стереотаксическом пространстве, извлечение серого вещества из нормализованных изображений, сглаживание и, наконец, выполнение статистического анализа для локализации и вывода о групповых различиях. Результатом метода является статистическая параметрическая карта, показывающая регионы, где объем серого вещества значительно различается между группами.

При МР-морфометрии применяется статистический анализ — соотнесение непараметрических данных. Ряд специализированных алгоритмов обработки в каждом вокселе, предшествующих обнаружению абсолютных значений объема, сводят к минимуму риск получения некорректных данных [40]. Для МР-морфометрии на основе воксельного анализа, как правило, используются данные МР-томографов с напряженностью магнитным полем 3.0 Тл, однако можно использовать и МРТ 1.5 Тл. Тем не менее, по общему мнению, при применении МРТ 3.0 Тл. хорошо видны объемы однородных тканей и повышается

чувствительность к изменениям морфологического строения головного мозга [9]. Одно из важных преимуществ МР-морфометрии — возможность выявлять минимальные значения потери объемов структур головного мозга для конкретного больного, не прибегая к сравнительному анализу анатомии в общей популяции [4].

Центральной точкой МРТ-морфометрии является постобработка, которая нивелирует недостатки, присущие «ручному» способу разделения структур головного мозга [2]. МР-морфометрию можно проводить для вычисления объемов любых зон интереса с помощью так называемых "масок" (шаблонов) для каждой области головного мозга. Создание маски включает в себя ряд операций для определения, какие воксели должны быть включены в анализ. Основным способом создания маски данных VBM является вычисление порогового значения: если воксель опускается ниже порога, то он исключается из анализа. С появлением технологий высокого разрешения и открытием метода воксельных преобразований трехмерных данных, МР-морфометрия структур ГМ получила широкое распространение в диагностике различных заболеваний центральной нервной системы [9].

1.7 Программные пакеты для проведения МР-морфометрии.

1.7.1 Программный пакет SPM

SPM (Statistic parametric mapping) — представляет собой пакет функций статистического анализа для ПЭТ-КТ и МРТ, и разработан для работы с изображениями ГМ различных модальностей (в формате Nifti) с постобработкой в Matlab. Программный пакет основан на итеративном алгоритме, ориентированном на определенное число классов тканей, нормальное распределение интенсивностей вокселей для каждого из классов, и априорные данные о распределении тканей (в соответствии с атласом Неврологического института Монреаля) [3].

1.7.2 Программный пакет FreeSurfer

FreeSurfer — это программный пакет инструментов для автоматизированной реконструкции и анализа структур ГМ. С помощью FreeSurfer можно производить

сегментацию белого вещества и серого вещества (кортикального и субкортикального), анализировать различные ткани методом проекции индивидуальных изображений головного мозга на сферическую поверхность стандартного размера. Программа FreeSurfer также используется для получения статистических данных о толщине, площади и объеме любой анатомической области ГМ. Кроме алгоритмов реконструкции поверхности, FreeSurfer имеет автоматизированный алгоритм сегментации внутренних анатомических структур [36].

1.7.3 Программный пакет FSL

FSL (библиотека программного обеспечения FMRIB) — это обширная библиотека инструментов анализа функциональных, структурных и диффузионных данных МРТ - изображений головного мозга, написанная в основном членами Analysis Group, FMRIB, Оксфорд. Также позволяет анализировать различные ткани методом проекции индивидуальных изображений ГМ. Алгоритм требует знаний программирования.

1.7.4 Программный пакет AutoSeg

AutoSeg — это программный пакет, позволяющий протраивать вероятностную сегментацию с последующим картированием и обозначением подкорковых структур, например карт анатомических областей интереса и карт разделения участков головного мозга. Алгоритм сегментации полностью автоматический, с применением деформирующей (неригидной) регистрации, с вероятностными значениями пространственных зон интереса.

1.7.5 Программный пакет ANTs

ANTs извлекает информацию из сложных наборов данных, включающих изображения (Word Cloud) [67]. Программный пакет полезен для управления, интерпретации и визуализации многомерных данных. ANTs считается современным набором инструментов для регистрации и сегментации медицинских

изображений. Большим преимуществом ANT является то, что при коррегистрации можно изменить большое количество параметров, которые в свою очередь влияют на конечный результат.

Все указанные программные пакеты обладают рядом преимуществ и недостатков. Наиболее перспективным программным пакетом на сегодняшнее время является FreeSurfer. Он позволяет более детально сегментировать анатомические структуры, а также многие этапы сегментации проводятся в автоматическом режиме, что делает его более интуитивно понятным.

1.8 МР-морфометрия на основе различных импульсных последовательностей

Исследование информативности МР-морфометрии на основе различных импульсных последовательностей проводилось при различной патологии, например, мезиальной височной эпилепсии (MTLE), связанной со склерозом гиппокампа, которая, как правило, резистентная к фармакотерапии. МР-морфометрия на основе вокселей (VBM) T1-взвешенных изображений выявила широко распространенную картину атрофии серого (GM) и белого вещества (WM) при MTLE. В нескольких исследованиях изучалась роль T2-взвешенных изображений для выявления атрофии белого вещества с использованием МР-морфометрии. В работе Braga V. et al. (2012) [18] целью исследования было сравнение показателей атрофии белого вещества между T1- и T2-взвешенными изображениями с помощью МР-морфометрии. У 55 пациентов с MTLE и 60 здоровых добровольцев авторы проанализировали T1 и T2-взвешенные изображения с помощью SPM8, используя алгоритм VBM/DARTEL для извлечения карт серого и белого вещества. Вторым этапом SPM использовался для исследования областей атрофии белого вещества между групп. По результату исследования обе импульсные последовательности показали двустороннюю распространенную атрофию белого вещества. T1-взвешенные изображения демонстрировали более высокую чувствительность в выявлении областей атрофии белого вещества в обеих группах мезиальной височной эпилепсии. T2-взвешенные

изображения также показали области атрофии белого вещества, но в более ограниченной форме, чем на T1-взвешенных изображениях. В диагностике мезиальной височной эпилепсии МР-морфометрия с использованием T1-взвешенных изображений показала более высокую чувствительность для обнаружения минимальных изменений белого вещества, по сравнению с T2-взвешенным изображениям.

1.8.1 МР-морфометрия в диагностике ФКД с различными импульсными последовательностями, а также их комбинациями

В исследовании Kotikalapudi R. et al. (2018) [54] авторы хотели объективизировать выбор сглаживания и статистических отсечений с использованием T1-взвешенного изображения. Это позволило авторам систематически сравнивать диагностическую ценность МР-морфометрии с использованием T1-взвешенного изображения и мультиспектральной МР-морфометрии на основе нескольких комбинаций МР-импульсных последовательностей (T1+T2, T1+FLAIR и T1+T2+FLAIR) у пациентов с МР-негативной фокальной эпилепсией. Проведено исследование 62 здоровых добровольца и 13 пациентов с МРТ-негативной криптогенной эпилепсией. Все пациенты и здоровые добровольцы были просканированы на МРТ-сканере 3.0 Тл. Авторы обнаружили наилучшие характеристики T1-ВИ при 1 мм и T-пороге (статистическом пороге) 3,7 для анализа объема серого вещества. Когда включили эти параметры, после экспертной визуальной интерпретации согласующихся и несоответствующих результатов, авторы определили T1 + T2-FLAIR как лучшую модель для применения в МР-морфометрии.

1.8.2 МР-морфометрия в диагностике ФКД

Морфометрические карты подчеркивают типичную особенность ФКД, такую как размытие серого и белого вещества. В то время как изображения толщины коры часто указывают не только на наиболее аномально утолщенную часть коры, но и на аномально глубоко расположенную.

Когда поражение уже известно и его обнаружение не является диагностической проблемой, морфометрический анализ МРТ все еще может быть полезен для определения границ зоны поражения, особенно с помощью карт «перехода серого и белого вещества». Морфометрический анализ считается наиболее достоверным, когда все морфометрические карты выделяют типичные особенности ФКД в одном и том же месте. Однако не в каждом случае с ФКД проявляются все признаки диспластического поражения. Наличие этих признаков зависит от гистопатологического подтипа ФКД [55]. Часто только одна из морфометрических карт указывает на аномалию, а остальные карты нет. В этой ситуации карты «перехода серого и белого вещества» демонстрирует как самую высокую чувствительность, так и самую высокую специфичность из двух морфометрических карт. Возможно, признаки размытия серого вещества и белого вещества встречается в значительной степени во всех подтипах ФКД. Даже при ФКД I типа [68] он присутствует в большинстве случаев, тогда как такие признаки, как увеличение толщины коры головного мозга или дисгирия, наблюдаются менее, чем в 10% и 17% случаев соответственно [55]. Морфометрический анализ МРТ также может помочь выявить причины неудачной операции по удалению измененного участка, вызывающего эпилепсию.

За рубежом было выполнено достаточно большое количество исследований по визуализации ФКД путем применения МР-морфометрии. Но, как правило, детально исследовался только 2-й тип ФКД, или же это были исследования со всеми группами ФКД, но малыми выборками. Также не было исследований, где проводились сравнения чувствительности и специфичности МР-морфометрии при оценке 1 и 2 типов ФКД. В исследовании Chen et al. (2018) [23] было ретроспективно изучено 16 пациентов с гистологически подтвержденными формами ФКД. Среди них у восьми пациентов не выявились изменения на МРТ, у трех визуально имелись аномалии, которые частично совпадали с расположением областей хирургической резекции, а у двоих пациентов зоны резекции и зоны ФКД на МРТ не совпадали. МР-морфометрия была выполнена на основе T1-взвешенных изображений головного мозга с высоким пространственным разрешением,

полученных на основе импульсной последовательности градиентного эха (MPRAGE). Применялся программный пакет MorphoBox. ROC (receiver operating characteristic) анализ использовался для оценки эффективности МР-морфометрии. По результатам исследования у всех пациентов были обнаружены аномалии объема, включая атрофические и гипертрофические зоны. Эпилептогенные области обнаружены в структурах головного мозга с аномальным объемом у 87,5% (14/16) пациентов. У 71,4% пациентов (10/14) эти зоны полностью располагались в областях с атрофическим объемом. Это говорит о том, что ФКД чаще возникает в областях с атрофией серого вещества, чем в областях с гипертрофией серого вещества. При оптимизированном пороговом значении, чувствительность, специфичность и AUC оценок объема составляли 93,9%, 79,6% и 0,89 соответственно. В исследовании Во Jin (2018) [47] МР-морфометрия была проведена у большой группы пациентов (61 пациент) с фармакорезистентной эпилепсией и гистологически доказанной ФКД II типа. За основу для МР-морфометрии была взята последовательность BRAVO (T1-ВИ), которая была выполнена на МРТ с напряженностью 3.0 Тл. (MR750, GE Healthcare, USA). Таким же образом была исследована контрольная группа здоровых добровольцев из 120 человек. Исследовали также 15 пациентов с гистологически подтвержденным склерозом гиппокампа для оценки специфичности. МР-морфометрия была выполнена с помощью программного пакета FreeSurfer v5.3. Характеристики были рассчитаны и включены в классификатор нелинейной нейронной сети, который был обучен идентифицировать очаги поражения. Авторы оптимизировали порог выходной карты вероятностей из классификатора, выполнив анализ рабочих характеристик приемника (ROC). Успех обнаружения определялся перекрытием между окончательным кластером и ручной маркировкой. Порог 0,9 показал оптимальную чувствительность 73,7% и специфичность 90,0%. Частота истинно положительных результатов была значительно ниже у пациентов МР-отрицательной картиной, чем у МР-положительных пациентов. Анализ подгрупп показал, что размер учебной группы и обычная контрольная база данных повлияли на производительность классификатора.

1.9 Резюме

Таким образом, проведенный анализ данных литературы показал:

- недостаточную изученность информативности МР-морфометрии в диагностике ФКД I и II типом;
- недостаточную информативность существующих алгоритмов МР-морфометрии у пациентов с МР негативными формами ФКД;
- отсутствие данных о влиянии МР-морфометрии на послеоперационный исход.

Поэтому изучение информативности МР-морфометрии в сопоставлении с послеоперационным исходом обладает высокой клинической актуальностью. Выявление зон ФКД, а также определение ее границ позволит повысить качество диагностики и оптимизировать тактику хирургического лечения.

Глава 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика наблюдений

Всего было обследовано 105 пациентов с фокальной кортикальной дисплазией I и II типа. В проспективную группу вошли 12 пациентов с ФКД I типа и 2 пациента II типа, в ретроспективную группу 34 пациентов с ФКД I типа и 57 пациентов II типа. Пациенты были консультированы нейрохирургом, эпилептологом и врачом функциональной диагностики и госпитализированы в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Всем 105 пациентам выполнено оперативное вмешательство с удалением фокальной кортикальной дисплазии с последующей гистологической верификацией процесса.

Также была исследована контрольная группа (35 человек) без органической патологии вещества головного мозга.

Для пациентов с фокальной кортикальной дисплазией головного мозга и контрольной группы были определены критерии включения и исключения:

Критерии включения:

- 1) Дети в возрасте от 2 до 18 лет, направленные на хирургическое лечение и контрольная группа без органической патологии вещества головного мозга, подписавшие информированное добровольное согласие на обследование;
- 2) Наличие фокальной кортикальной дисплазии I и II типов;
- 3) Гистологическая верификация типа ФКД.

Критерии исключения:

- 1) Фокальная кортикальная дисплазия III типа или сопутствующая патология головного мозга;
- 2) Предшествующие оперативные вмешательства;
- 3) Наличие магнитных имплантов, брекетов, клипс и т.д.
- 4) Отказ от подписания информированного согласия.

В ходе исследования и обработки полученных данных 9 из 105 пациентов были исключены из исследования. У 3-х пациентов была сочетанная патология головного мозга, у 2-х пациентов не завершился процесс миелинизации, у 4-х пациентов было неудовлетворительное качество МР-изображений.

Среди включенных в исследование пациентов: 42 пациента были с фокальной кортикальной дисплазией I типа (7 пациентов с ФКД IA типа – средний возраст 5,7 года, 1 пациент с ФКД IB типа – 3 года, 9 пациентов с ФКД IC типа – средний возраст 10 лет, 25 пациентов без уточнения подтипа), 54 пациента – с фокальной кортикальной дисплазией II типа (5 пациентов с ФКД IIA типа – средний возраст 6,4 года, 49 пациентов с ФКД IIB типа – средний возраст 8 лет).

Таким образом, в исследование были включено 96 пациентов с гистологически подтвержденной фокальной кортикальной дисплазией различного типа в соответствии с критериями МПЭЛ – международная противозепилептическая лига (Рисунок 4) [32]. Всем пациентам был проведено ЭЭГ до хирургического лечения.

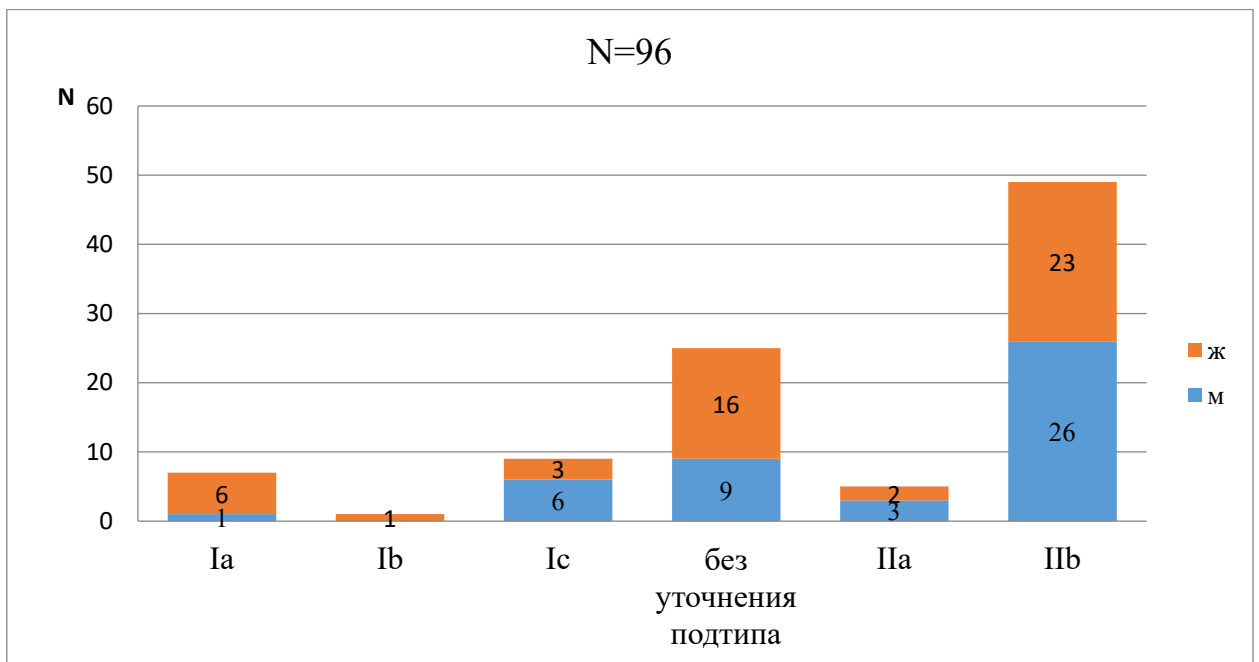


Рисунок 4 - Распределение ФКД в группе исследования по гистологическому типу, количеству и полу

После проведенного хирургического лечения все пациенты оценивались по шкале Engel. Хороший послеоперационный исход составлял Engel IA,

неудовлетворительный исход ранжировался в диапазоне от IB до IVС. Проспективной группе пациентов (n=14) на дооперационном этапе выполнялась морфометрия и ее данные учитывались при планировании операции. Ретроспективной группе пациентов (n=82) выполнялась морфометрия после проведенной операции, для оценки радикальности удаления ФКД, как при благоприятном, так и при неблагоприятном послеоперационном исходе.

Дополнительно была сформирована небольшая группа пациентов (n=5), которым проводился инвазивный мониторинг. Двум пациентам проводилась установка глубинных электродов, трем пациентам устанавливались субдуральные электроды. Из них 3 пациента входили в проспективную группу, двое в ретроспективную.

В качестве контрольной группы были обследованы 35 добровольцев без органического поражения вещества головного мозга в возрасте от 15 до 50 лет (Таблица 3). Возраст контрольной группы был выше, чем у исследуемых пациентов в связи с отсутствием доступных МР-данных здоровых добровольцев детского возраста, так как в основной массе детям до 10-12 лет требуется проведение МРТ с анестезиологическим пособием, что не позволило создать сопоставимую по возрасту контрольную группу.

Таблица 3 - Контрольная группа здоровых добровольцев

Количество пациентов	Средний возраст, лет	Распределение по полу	
		м	ж
35	32,4	14	21

2.2 Характеристика методов исследования

Перед госпитализацией всем проспективным пациентам были выполнены ЭЭГ-мониторинг и магнитно-резонансная томография на 3.0 Тл МР-томографе General Electric Signa HDxt (GE Healthcare) с использованием 8 канальной головной катушки. Исследование состояло из нескольких этапов. На первом этапе всем пациентам выполнялась стандартная магнитно-резонансная томография головного

мозга в режимах 3D T1 FSPGR по 1 мм, T2-FLAIR по 3 мм, T2-FLAIR-CUBE по 1.4 мм, ДВИ с толщиной среза 5 мм и T2 HI-RES с матрицей 512x512 по 3 мм, в аксиальной, коронарной и сагиттальной проекциях. У ретроспективных пациентов были взяты T1-ВИ с изотропным вокселем 1.0x1.0x1.0 мм.

За основу МР-морфометрии были взяты T1-ВИ с изотропным вокселем 1.0x1.0x1.0 мм.

2.3 Протокол МР-морфометрии

Протокол МР-морфометрии включал в себя следующие этапы:

1) Получение исходных данных МРТ

В ходе разработки алгоритма морфометрии начальная постобработка данных МРТ была выполнена в программе FreeSurfer [36]. Последующие элементарные преобразования изображений (такие, как вычитание из одного изображения другого, бинаризация, сглаживание, создание двоичной маски) были выполнены в программах ANTs и FSL [67,74]. Для исследования применяли FSPGR с изотропным вокселем $1 \times 1 \times 1$ мм³. Расчет морфометрических карт включал следующие шаги: постобработку МРТ, вычисление параметрических карт зон перехода серого-белого вещества, расчет толщины коры, автоматический поиск зон ФКД.

2) Постобработка МРТ

Постобработка МР-изображений выполнялась автоматически с помощью скрипта `reson-all` из программного пакета FreeSurfer. Сначала проводились нормализация и коррекция интенсивности МР-сигнала структур мозга (шаг 1). Далее этот скрипт вычислял параметрическую карту, где интенсивность вокселя равна толщине коры (в миллиметрах) в выбранном месте. Помимо параметрической карты толщины коры, данный скрипт генерировал множество вспомогательных файлов, среди которых бинарная маска мозга, бинарные карты сегментации на серое, белое вещество и спинномозговую жидкость (шаг 2). С помощью программы ANTs вычислялись вероятностные карты белого и серого вещества, то есть, эти карты в каждом вокселе показывают вероятность наличия

серого или белого вещества. В программы ANTs и FreeSurfer загружалось изображение FSPGR, а также вспомогательные файлы: шаблон с усредненным изображением мозга здоровых добровольцев и вероятностные карты, определяющие на шаблоне маску мозга, серое/белое вещество и т.п. Вспомогательные файлы были взяты из базы изображений MICCAI2012-Multi-Atlas-Challenge-Data. Усредненный шаблон был получен на основе FSPGR у 150 здоровых добровольцев. Вероятностные карты этой базы изображений были рассчитаны после ручной разметки каждого среза для каждого добровольца.

MPT детей сопоставлялись с усредненным шаблоном MPT взрослых путем аффинных и нелинейных трансформаций входного изображения, для определения границы мозга на FSPGR. На одном из первых этапов скрипт `reson-all` вычисляет маску мозга пациента и в дальнейшем работает с FSPGR, на котором удалены кости черепа и субарахноидальные пространства. Во всех случаях, когда FreeSurfer давал ошибочные результаты, маска мозга вычислялась некорректно. Исправление маски на начальном этапе работы `reson-all` из FreeSurfer позволило на последующих этапах получить корректные результаты с параметрическими картами толщины коры и сегментации на серое и белое вещество.

FreeSurfer выполняет коррекцию неоднородности магнитного поля на изображениях по FSPGR. Все математические операции по FSPGR, которые далее будут описаны в тексте, выполнялись на MPT с коррекцией неоднородности магнитного поля, а также с удалением внемозговых структур. Также программой FreeSurfer были удалены те мозговые структуры в которых ФКД I и II типов не могла бы располагаться (базальные ядра, гиппокамп).

3) Вычисление параметрических карт зон перехода серого-белого вещества

Используя результаты сегментации на серое и белое вещество для каждого здорового добровольца и больного с ФКД, мы вычислили индивидуальные пограничные значения интенсивности МР-сигнала по FSPGR, которые были рассчитаны по формуле:

$$GM_mean + 0,5 \times GM_sd \text{ и } WM_mean - 0,5 \times WM_sd,$$

где GM_mean — среднее значение интенсивности сигнала на T1-ВИ в сером веществе здоровых добровольцев и пациентов с ФКД, GM_sd — стандартное отклонение интенсивности сигнала на FSPGR в сером веществе здоровых добровольцев и пациентов с ФКД, WM_mean — среднее значение интенсивности сигнала на FSPGR в белом веществе здоровых добровольцев и пациентов с ФКД, WM_sd — стандартное отклонение интенсивности сигнала на FSPGR в белом веществе здоровых добровольцев и пациентов с ФКД (шаг 3).

Чтобы найти участки переходов из серого в белое вещество, на анализируемом FSPGR всем вокселям вне области коры мозга, а также всем вокселям, интенсивность которых не попадала в интервал пограничных значений, было присвоено нулевое значение интенсивности. Полученное изображение бинаризовали, т. е. всем ненулевым вокселям было присвоено значение интенсивности, равное единице. Затем изображение сгладили с помощью функции трехмерной свертки с ядром $5 \times 5 \times 5$ вокселей (шаг 4).

Сравнение с контрольной группой (шаг 5). Чтобы компенсировать вариативность толщины зон переходов серого-белого вещества в разных областях мозга, полученное сглаженное изображение сравнивали с контрольной группой здоровых добровольцев, обследованных на том же магнитно-резонансном томографе (МРТ), как и для пациентов с патологией. Следует отметить, что на этом шаге использовались данные НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, а не изображения базы MICCAI2012-Multi-Atlas-Challenge-Data, данные которой использовались на предыдущем этапе. Использование базы изображений MICCAI2012-Multi-Atlas-Challenge-Data на шаге 5 было невозможно из-за того, что изображения были получены на других томографах и с другими настройками сканирования.

Набор данных и обработка для контрольной группы проводилась так же, как описано в шагах 1–4. Затем по FSPGR здоровых добровольцев с удаленными внемозговыми структурами был реконструирован усредненный шаблон. Это построение выполнялось с помощью скрипта

antsMultivariateTemplateConstruction.sh из программного пакета ANTs. Все сглаженные изображения переходов серое-белое вещество у здоровых добровольцев с помощью аффинных и нелинейных преобразований были переведены в пространство полученного шаблона, по ним затем было вычислено усредненное изображение юкстакортикальной области.

Расчет карты z-показателя (шаг 6). По сглаженным изображениям переходов серое-белое вещество была рассчитана параметрическая карта, где интенсивность в каждом вокселе с индексом $[i, j, k]$ равна стандартному отклонению по вокселям с такими же индексами $[i, j, k]$ для группы здоровых добровольцев. На заключительном этапе из сглаженного изображения переходов серое-белое вещество исследуемого пациента вычитается аналогичное усредненное изображение группы здоровых добровольцев, а затем делится на параметрическую карту стандартных отклонений сглаженных изображений группы здоровых добровольцев. Чтобы снизить влияние ошибок корегистрации на границе анатомии, карта стандартных отклонений предварительно сглаживалась с помощью гауссового фильтра с ядром $6 \times 6 \times 6$ мм. Яркие участки в полученном изображении соответствуют областям с менее четкой границей между серым и белым веществом, а также с более широкой переходной зоной по сравнению с контрольной группой.

Тем не менее оказалось, что подкорковые структуры и перивентрикулярные области могут иметь повышенную яркость на карте z-показателя, если интенсивность их сигнала попадает в диапазон значений интенсивностей, рассчитанных на шаге 2.1, и отличается от величин, полученных в группе здоровых добровольцев. Эти изменения представлены на рисунке 5. Для исключения таких «ложноположительных» областей ФКД, подкорковые структуры и зоны у желудочков каждого испытуемого были исключены из статистического анализа. Так как FreeSurfer помимо сегментации коры и белого-серого вещества выполняет сегментацию субкортикальных структур, были исключены следующие зоны с отступом на 1 мм вокруг них: боковые желудочки и третий желудочек, скорлупа, бледный шар, таламус.

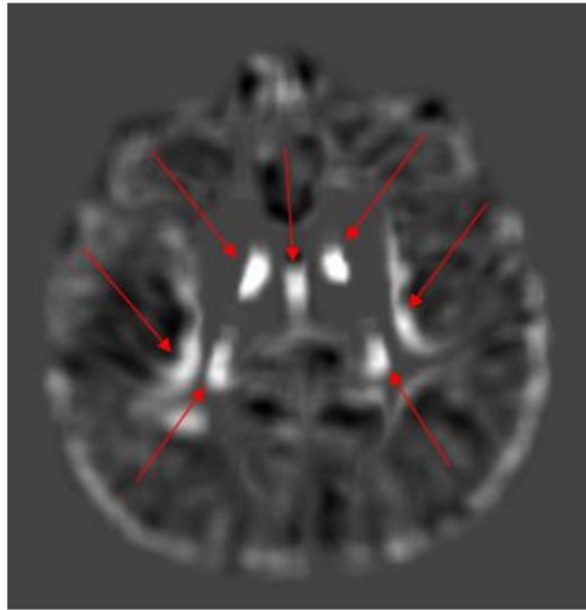


Рисунок 5 - Изображение перехода серого-белого вещества на основе FSPGR, z-показатель перехода серого и белого вещества. Зоны аномальной повышенной яркости в перивентрикулярных областях, не являющиеся областями фокальной кортикальной дисплазии (стрелки)

4) Расчет толщины коры

С помощью скрипта FreeSurfer для каждого испытуемого была вычислена параметрическая карта толщины коры. Как и на этапе 2.1, все параметрические карты были переведены в пространство усредненного шаблона изображений здоровых добровольцев (шаг 7).

Далее проводилось сравнение с контрольной группой здоровых добровольцев. Для компенсации изменчивости толщины коры в разных областях мозга выполнялись те же математические операции, что и при вычислении z-оценки параметрических карт зон переходов серое-белое вещество: из карты толщины коры исследуемого пациента вычитали карту средних значений толщины коры в группе здоровых добровольцев (шаг 8). Полученное изображение делили на карту стандартных отклонений толщины коры по группе здоровых добровольцев, которую предварительно сгладили гауссовым фильтром с ядром $6 \times 6 \times 6$ мм (шаг 9).

На усредненном изображении контрольной группы всем вокселям с нулевыми значениями (т. е. где ни один из вокселей здоровых добровольцев

контрольной группы не имеет серого вещества) было присвоено значение, равное средней интенсивности ненулевых вокселей. Таким образом, любая аномалия толщины коры может оцениваться в участках, где есть отклонение от данных контрольной группы. В противном случае необычно глубокие борозды очень сильно отличались бы от данных контрольной группы, даже если толщина коры была нормальной в этой локализации.

На полученном изображении z-оценки яркие зоны определяли области с аномально увеличенной толщиной коры (Рисунок 6,7).

Расчет параметрических карт зон переходов белое-серое вещество

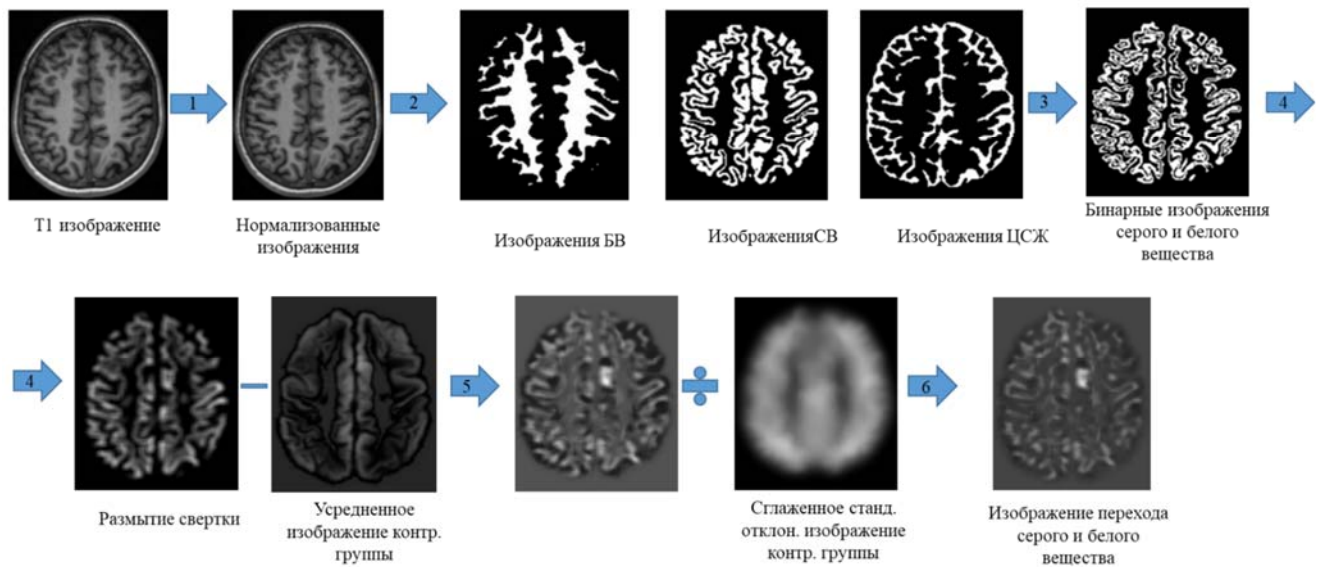


Рисунок 6 - Этапы обработки изображений, необходимых для расчета морфометрических изображений. Предварительная обработка: 1-нормализация и коррекция интенсивности, 2-сегментация. Вычисление параметрических карт зон переходов белое-серое вещество: 3-фильтрация и преобразование в двоичное изображение; содержащее воксели интерфейса серое вещество–белое вещество; 4-свертка; 5-сравнение с контрольной группой; 6-расчет карты z-показателя

Расчет параметрических карт толщины коры

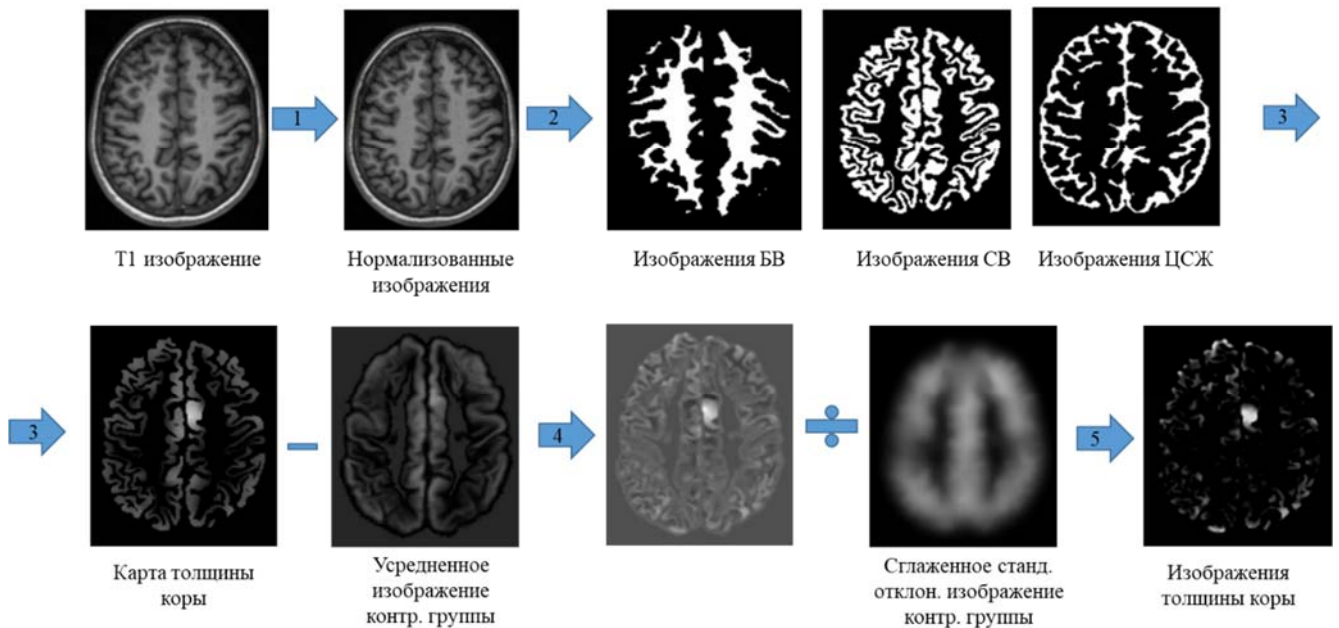


Рисунок 7 - Этапы обработки изображений, необходимых для расчета морфометрических изображений. Предварительная обработка: 1-нормализация и коррекция интенсивности, 2-сегментация, 3- построение параметрической карты толщины коры; 4-сравнение с контрольной группой; 5-расчет карты z-показателя

5) Автоматический поиск зон ФКД

Зоны ФКД можно автоматически оконтурить по z-картам толщины коры и переходов серое-белое вещество. Для этого нами был написан скрипт на Matlab, который выделяет аномально яркие связанные области на параметрических картах. Яркость таких областей мы определяли как выбросы в распределении интенсивностей вокселей изображения. Используя формулу Тьюки, была определена нижняя граница яркости аномальных вокселей:

$$I = Q3 + k \times (Q3 - Q1),$$

где k – это параметрический коэффициент, который по умолчанию равен 1,5, $Q1$ – первый квартиль, а $Q3$ – третий квартиль. Из формулы видно, что чем выше значение параметра k , тем меньшее количество и объем областей выделяет программа.

На z-картах, построенных по T1-ВИ здоровых добровольцев, также присутствовали аномально яркие связанные области, определенные с использованием формулы Тьюки. Единственное отличие таких областей от зон

ФКД у пациентов – их объемы существенно меньше объемов зон ФКД. При применении значений ниже пороговых будут выявляться множественные яркие участки на z-картах у здоровых добровольцев, которые распределены по всему изображению объема мозга (Рисунок 8). У пациентов с ФКД, как правило, выявляется один наиболее крупный яркий участок выше пороговых значений и множество мелких ярких участков, которые будут распределены по всему объему мозга. Поэтому было принято решение использовать второй параметр в скрипте для Matlab – пороговый объем: программа оконтуривала только те яркие области z-карт, у которых объем был больше 50 мм³.

Полученные z-показатели можно совмещать с анатомическими структурными FSPGR изображения головного мозга, чтобы определить конкретную локализацию ФКД. Эта операция проводилась в программе «Mango и ITK-SNAP», при этом можно использовать любую цветовую гамму. Нами была использована цветовая гамма «Overlay». Зоны, не соединенные между собой и с разным объемом окрашивались различными цветами. Зона с наибольшим объемом и следственно с наибольшим предположением отмечалась красным цветом.

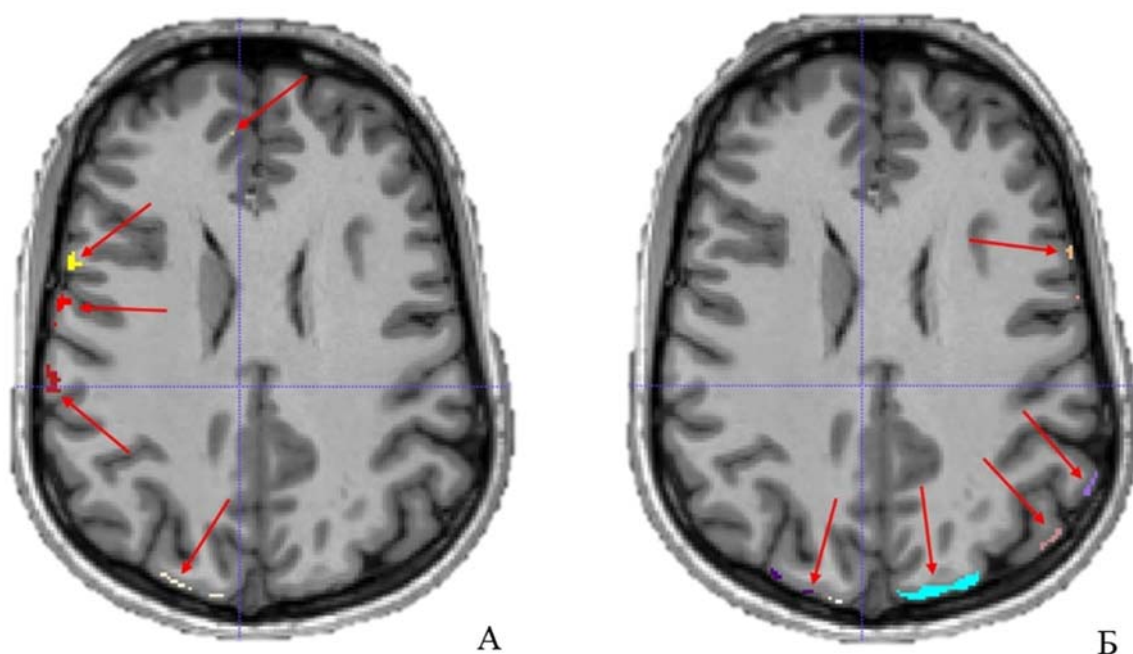


Рисунок 8 - Структурная T1-взвешенные изображения с совмещенными z-картами утолщения кора (А), и перехода серого и белого вещества у здорового добровольца (Б). Красными стрелками указаны множественные ложноположительные зоны. Зоны разного цвета указывают на отсутствие взаимосвязи между собой и имеют разные объемы

Чтобы достоверно определить ложноположительные зоны были построены «тепловые» карты с учетом анализа z-карт у всех пациентов. При исследовании карт ФКД II типа было обнаружено, что наиболее яркие зоны у всех пациентов были расположены по z-картам нарушения границ серого и белого вещества: парасагиттально в лобных областях, в области передней спайки, верхушек пирамид височных костей. По z-картам утолщения коры: в области передней спайки, верхушек пирамид височных костей, венозных синусов и твердой мозговой оболочки (Рисунки 9,10). Также были построены «тепловые» карты истинно-положительных зон, которые совпали с зоной резекции и гистологической верификацией.

Цветовая гамма полученных зон при помощи автоматического анализа зависела от объема полученной зоны и ее интенсивности. Зоны, не связанные между собой, разные по объему и интенсивности разделялись на разные цвета. Наиболее крупная и интенсивная зона отображалась красным цветом.

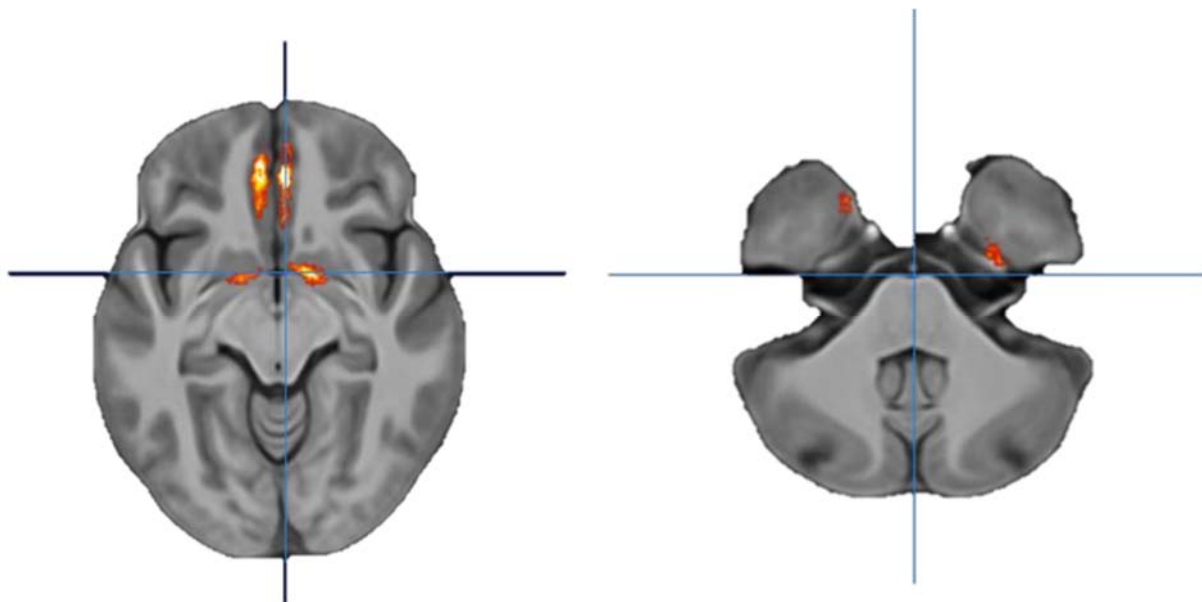


Рисунок 9 - Усредненный шаблон всех пациентов, с совмещением «тепловых» карт ложноположительных зон по признаку нарушения границ серого и белого вещества

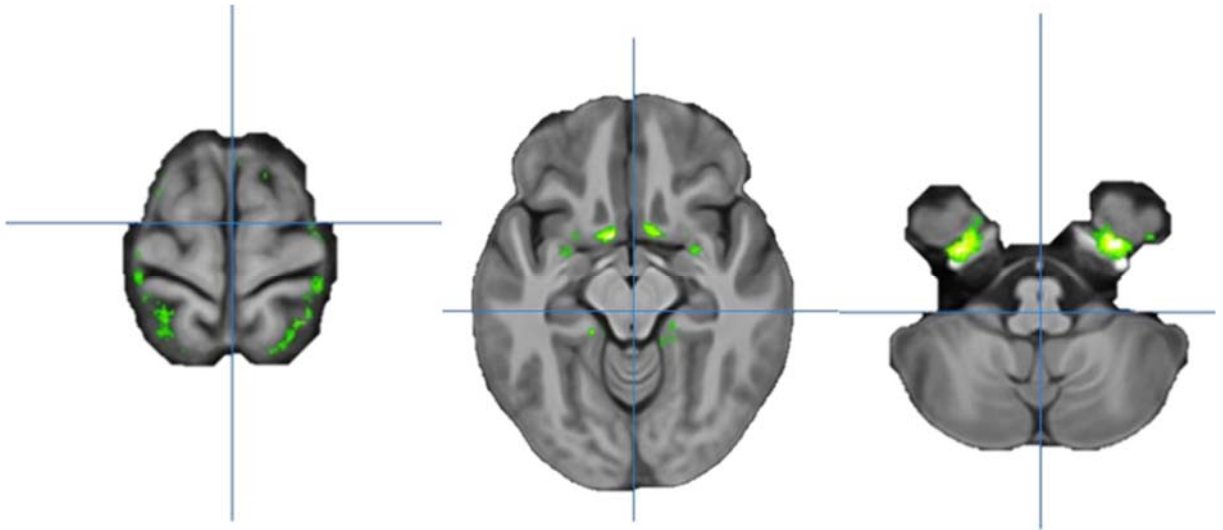


Рисунок 10 - Усредненный шаблон всех пациентов с совмещением тепловых карт ложноположительных зон по утолщения коры

После анализа тепловых карт ФКД II типа была создана исключаящая маска мозга, где аномально яркие зоны, входящие в зону исключаящей маски, не учитывались при подсчете в автоматической МР-морфометрии. В исключаящую маску мозга не вошли такие области как парасагиттальные лобные области, конвекситальные области на границе с ТМО и венозные синусы, так как граница их областей могла пересекаться с зоной ФКД. Корректное сегментирование ТМО от поверхности мозга не было возможным из-за малого объема ТМО и почти полного отсутствия разницы МР-сигнала коры и ТМО. Это позволило несколько уменьшить объем аномально ярких зон на z-картах. У ФКД I типа исключаящая маска мозга не была применена из-за обширности зон поражения, которые пересекались с истинно-положительными зонами.

При анализе полученных данных (истинно- и ложноположительных зон) было принято решение о подсчете выявляемости признаков ФКД в процентах, так как чувствительность и специфичность вычислить невозможно, из-за того, что ложноположительные зоны невозможно подтвердить с помощью гистологического анализа.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ МР-МОРФОМЕТРИИ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

Обследовано 35 добровольцев в возрасте от 15 до 50 лет без органической патологии головного мозга (средний возраст 32,4 лет). Исследования проводились на магнитно-резонансном томографе Signa HDxt 3.0 Тл (GE, Healthcare) с использованием головной 8-канальной катушки по эпилептическому протоколу с импульсными последовательностями T2-ВИ в коронарной и аксиальной проекциях, матрицей 512x512 (толщина среза 3 мм), T2-FLAIR CUBE в сагиттальной проекции, с изотропным вокселем 1.0x1.0x1.0 мм, 3D-FSPGR в аксиальной проекции, с изотропным вокселем 1.0x1.0x1.0 мм. Время исследования составляло около 60 минут. После проведения МРТ опытным нейрорентгенологом визуально оценивались все мозговые структуры с целью исключения любой патологии головного мозга.

В последствии проводилась МР-морфометрия с использованием режима FSPGR. Были получены z-карты толщины коры и границ серого и белого вещества. С помощью автоматического алгоритма МР-морфометрии были выявлены множественные мелкие аномально яркие зоны при пороговых значениях k 1.5 и объема 50 мм³, которые были расположены в основном в конвекситальных отделах больших полушарий (Рисунок 11).

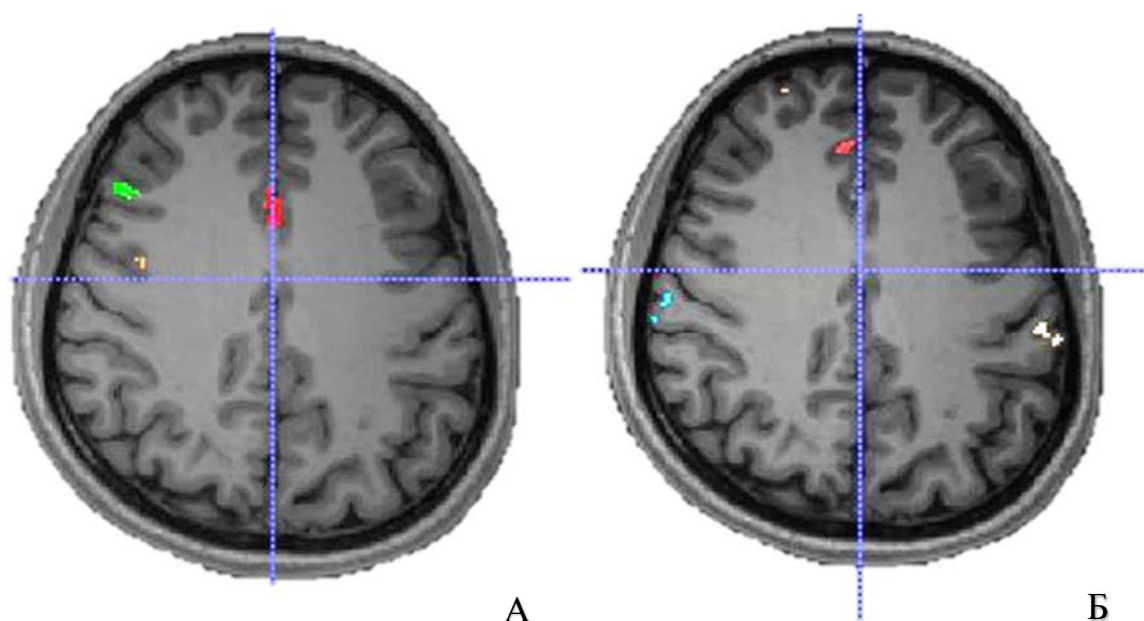


Рисунок 11 - Структурная T1-взвешенные изображения с совмещенными z-картами (А) перехода серого и белого вещества и утолщения коры у здорового добровольца (Б). Красными стрелками указаны множественные ложноположительные зоны. Зоны разного цвета указывают на отсутствие взаимосвязи между собой и имеют разные объемы

Как правило, объем ложноположительных зон и интенсивность сигнала на z-картах была меньше, чем при истинно-положительных зонах у пациентов с ФКД. Также у добровольцев не было выявлено тенденции появления аномально ярких зон по двум признакам в одной и той же области.

При построении точечных диаграмм по признаку нарушения границ серого и белого вещества (Рисунок 12) и по признаку утолщения коры (Рисунок 13) было выявлено множество ложноположительных зон с различным объемом и фактором k . При изменении фактора k количество ложноположительных зон становилось несколько меньше, но статистически не значимым. Объем ложноположительных зон был различным, вплоть до 2000 мм^3 по признаку утолщения коры и до 1600 мм^3 по признаку нарушения грани серого и белого вещества.

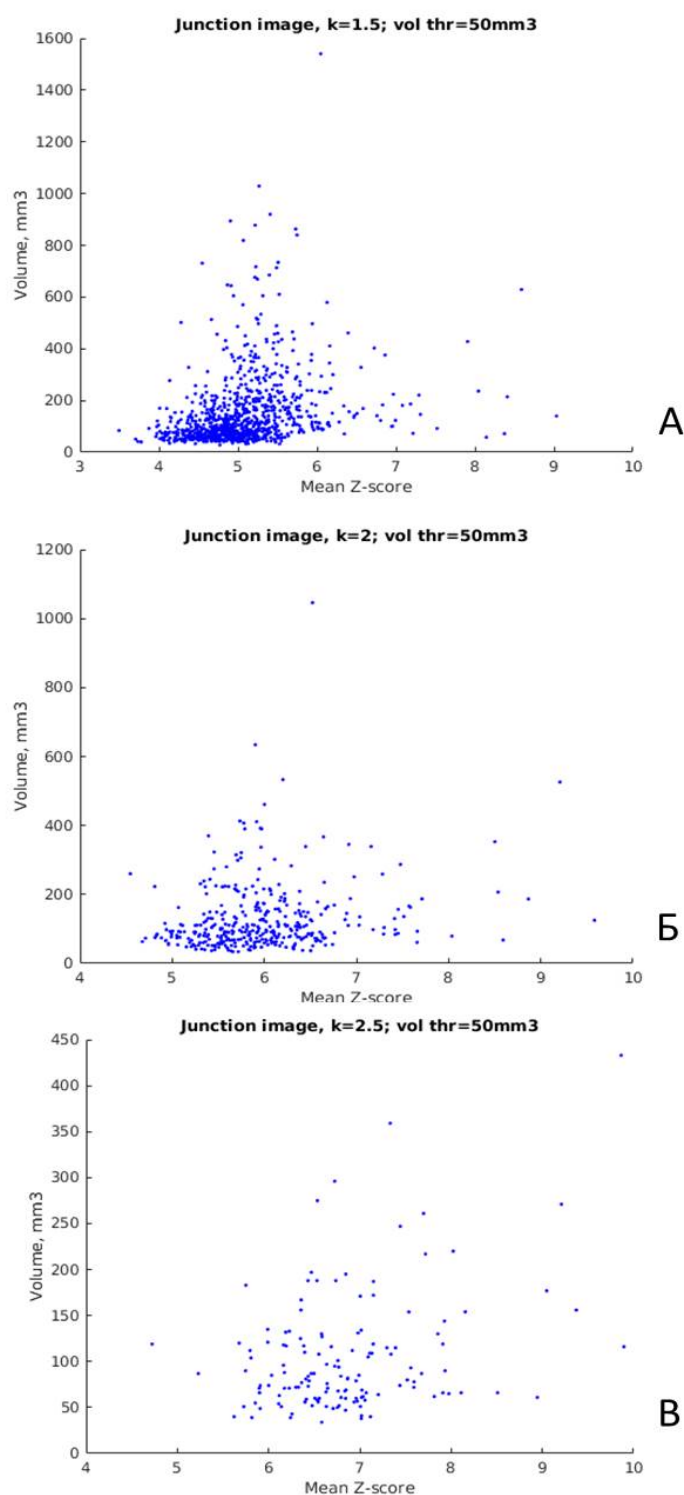


Рисунок 12 - Точечные диаграммы ложноположительных зон по признаку нарушения границ серого и белого вещества. А – с фактором $k = 1.5$, Б – с фактором $k = 2$, В – с фактором $k = 2.5$. Опытным путем мы пришли к наиболее оптимальному пороговому значению фактора k , который составил 1.5. Диаграмма показывает вариабельность расположения ложноположительных зон по объему и интенсивности сигнала. Наиболее мелкая ложноположительная зона была менее 200 мм^3 , с интенсивностью 4.5 по шкале z-score, а наиболее крупная была более 1500 мм^3 и интенсивностью 9.5, что говорит о большой вариабельности ложноположительных зон по данным параметрам

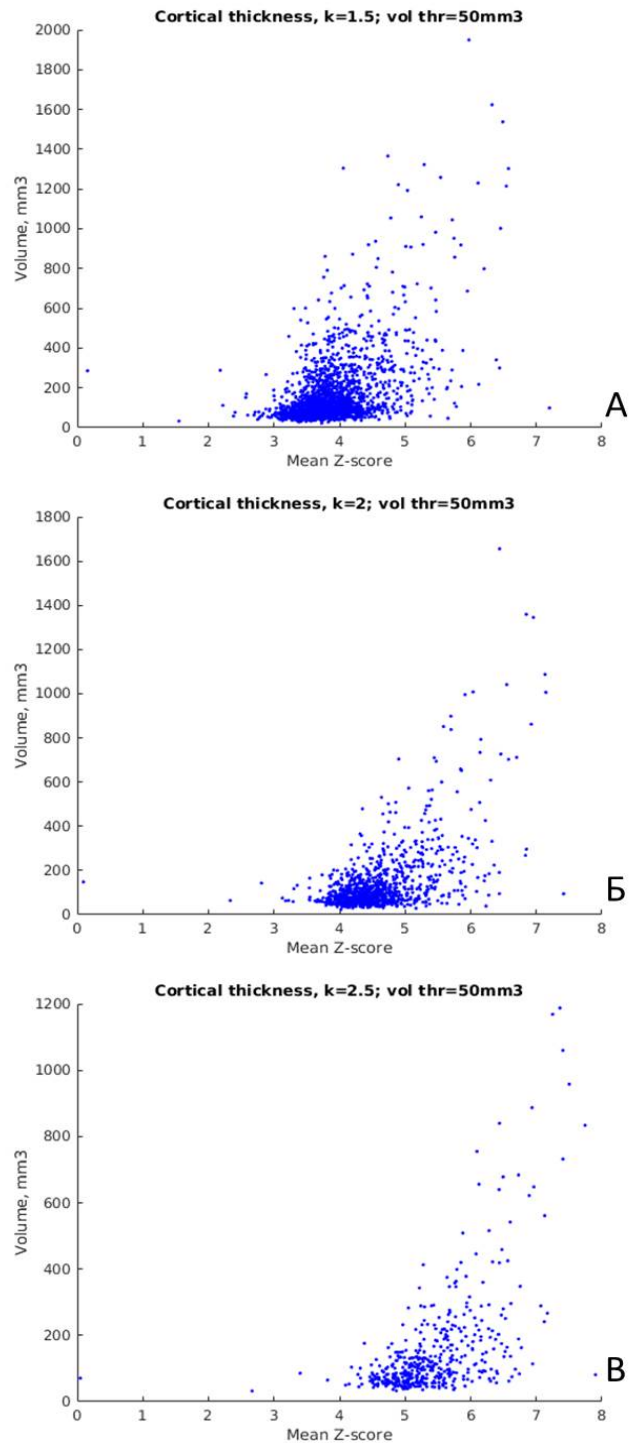


Рисунок 13 - Точечные диаграммы ложноположительных зон по признаку утолщения коры. А – с фактором k 1.5, Б – с фактором k – 2, В – с фактором k 2.5. Опытным путем мы пришли к наиболее оптимальному пороговому значению фактора k , который составил 1.5. Диаграмма показывает вариабельность расположения ложноположительных зон по объему и интенсивности сигнала. Диаграмма показывает вариабельность расположения ложноположительных зон по объему и интенсивности сигнала. Наиболее мелкая ложноположительная зона была менее 200 мм^3 , с интенсивностью 0.2 по шкале z-score, а наиболее крупная была более 1700 мм^3 и интенсивностью 7.4, что говорит о большой вариабельности ложно положительных зон по данным параметрам

Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ МР-МОРФОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ ФКД

4.1 МР-морфометрия у пациентов с ФКД I типа

ФКД I типа — это порок развития, характеризующийся наличием аномального кортикального слоя. ФКД типа Ia обусловлена аномальной радиальной миграции нейронов. При ФКД типа Ib отмечается тангенциальная миграция неокортекса. ФКД типа Ic представляет собой поражение с аномальной радиальной и тангенциальной кортикальной ламинацией.

Характерным симптомом ФКД I типа является начало эпилепсии в младенчестве или раннем детстве, которая обычно локализуется в коре задней половины гемисфер головного мозга: теменной, задней височной и затылочной долях [42, 66]. По гендерному признаку не было выявлено статистически значимых различий. У пациентов с ФКД I типа эпилепсия часто становится трудноизлечимой и фармакорезистентной к противосудорожным препаратам, как правило с задержкой психомоторного развития. МРТ считается золотым стандартом диагностики ФКД I типа, часто выявляя размытие границ серого и белого вещества [12, 66], эти изменения объясняют избыточным количеством гетеротопических нейронов в слое U-волокон, формирующих локальные синаптические сплетения, которые также интегрируются в синаптическую цепочку вышележащих корковых эпилептических сетей [72]. Тем не менее, при ФКД I типа отмечается не такой интенсивный МР-сигнал в режимах T2 и T2-FLAIR, как при ФКД II типа [12, 66]. Аномальное расположение корковых нейронов не изменяет клеточную плотность мозговой ткани или ее сосудистую перфузию. Трансмантийный знак, часто выявляемый на МРТ при ФКД II типа, как правило, не встречаются при ФКД I типа. Однако даже при МР-негативных ФКД, такие исследования как позитронно-эмиссионная томография, могут показать очаговые изменения в метаболизме головного мозга. Важными методами диагностики ФКД является электроэнцефалография, а также интраоперационная электрокортикография, включая установку глубинных электродов. Последние позволяют локализовать

эпилептогенный очаг, однако тип пароксизмальной активности недостаточно различим, чтобы отличить ФКД I типа от других структурных поражений коры головного мозга, приводящих к эпилепсии. Поскольку поражение часто является обширным и может затрагивать несколько долей головного мозга, локализация очага с помощью ЭЭГ обычно затруднена [66]. Трудности визуализации таких очагов на МРТ, делают прогноз заболевания не таким благоприятным, как при ФКД II типа. Причинами являются не только резистентность ФКД I типа к медикаментозному лечению приступов, но и трудность определения границ зоны резекции при планировании хирургического лечения. У многих пациентов отмечено продолжение приступов после хирургического лечения с различной реакцией на медикаментозную терапию [66].

Нами было обследовано 42 пациента детского возраста (16 мальчиков и 26 девочек, средний возраст = 7 лет, диапазон = 2-16 лет), у которых в дальнейшем была диагностирована фокальная кортикальная дисплазия I типа.

Все пациенты прошли МРТ и ЭЭГ обследование до операции. Гистопатологический диагноз этих пациентов представлен в таблице 4 в соответствии с классификацией по Blümcke [17].

Таблица 4 - Распределение подтипов ФКД I типа в группе исследования по количеству и полу

Характер процесса	Количество пациентов	Распределение по полу	
		м	ж
Фокальная кортикальная дисплазия Ia типа	7	1	6
Фокальная кортикальная дисплазия Ib типа	1	-	1
Фокальная кортикальная дисплазия Ic типа	9	6	3
Фокальная кортикальная дисплазия без уточнения подтипа	25	9	16

В исследовании участвовало 12 проспективных пациентов, которым были выполнены ЭЭГ-мониторинг и магнитно-резонансная томография на 3.0 Тл МР-

томографе General Electric Signa HDxt (GE Healthcare) с использованием 8 канальной головной катушки.

После проведения МР-томографии были детально изучены полученные изображения. У 30 пациентов по МРТ были выявлены признаки ФКД. У 12 из 42 пациентов при обычном визуальном анализе не было выявлено никаких изменений в веществе головного мозга. У 9 из 42 пациентов зоны ФКД распространялись за границу одной доли головного мозга, у остальных 33 - дисплазия затрагивала только одну долю мозга. Локализация зон ФКД представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Локализация зон ФКД у пациентов с ФКД I типа

Лобная доля	Теменная доля	Височная доля	Затылочная доля
17	2	14	-

После проведения МР-томографии всем пациентам была выполнена МР-морфометрия. Процедура проводилась аналогично морфометрии при ФКД II типа. За основу методики также был взят режим 3D-FSPGR. Исключающие маски на начальном этапе мы не применяли как у ФКД II типа, из-за большей распространенности дисплазии. Исключающие маски могли захватить зону с ФКД. После проведения всех этапов полуавтоматической МР-морфометрии были получены z-карты толщины коры и нарушения перехода серого и белого вещества. На данных z-картах были выявлены патологические зоны, которые определяли области с аномально увеличенной толщиной коры и нарушением перехода серого и белого вещества. В последующем при помощи скрипта в Matlab, с установленным объемом 50 мм^3 и факторами k, которые составляли 1.5, 2, 2.5, были автоматически получены z-показатели по признакам нарушения перехода серого и белого вещества и толщины коры. Полученные z-показатели были совмещены с анатомическими структурными FSPGR головного мозга, чтобы определить конкретную локализацию ФКД. Совмещение проводилось в программе «Mango и ITK-SNAP». В последующем были рассчитаны точечные диаграммы по каждому фактору k. При анализе диаграмм были выявлены множественные ложноположительные зоны, которые заметно не разделялись от

истиноположительных на разных факторах k (Рисунки 14, 15), как и при ФКД II типа. В связи с этим было принято решение использовать k фактор 1.5, чтобы избежать потери небольших истиноположительных зон.

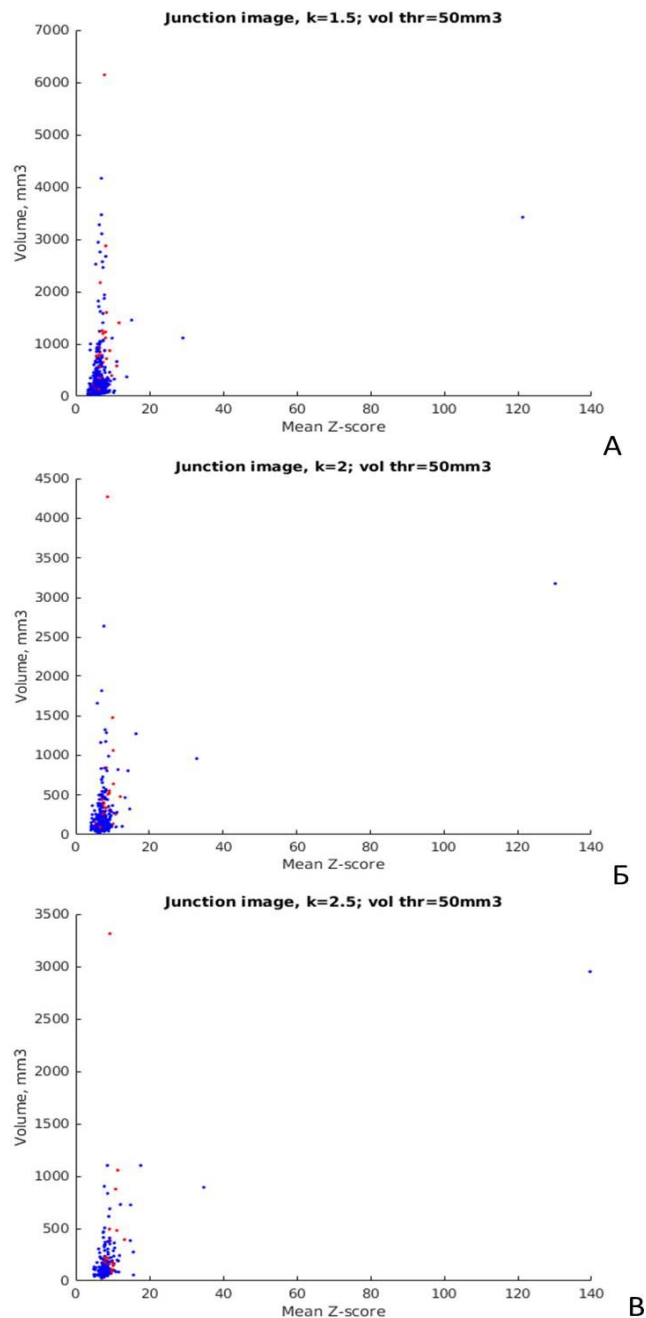


Рисунок 14 - Точечные диаграммы с фактором k 1.5(А), 2(Б), 2.5(В) по признаку нарушения перехода серого и белого вещества. Красные точки – истиноположительные зоны, синие - ложноположительны. Красные точки – истинно-положительные зоны, синие – ложноположительные. Диаграммы показывают, что нет статистически значимого разграничение истинно- и ложноположительных зоне между собой. Истинно- и ложно положительные зоны пересекались между собой (красные и синие точки) с учетом различного фактора k и объема предполагаемых зон ФКД, что делает невозможным разграничить истинно- и ложно положительные зоны по объему и фактору k

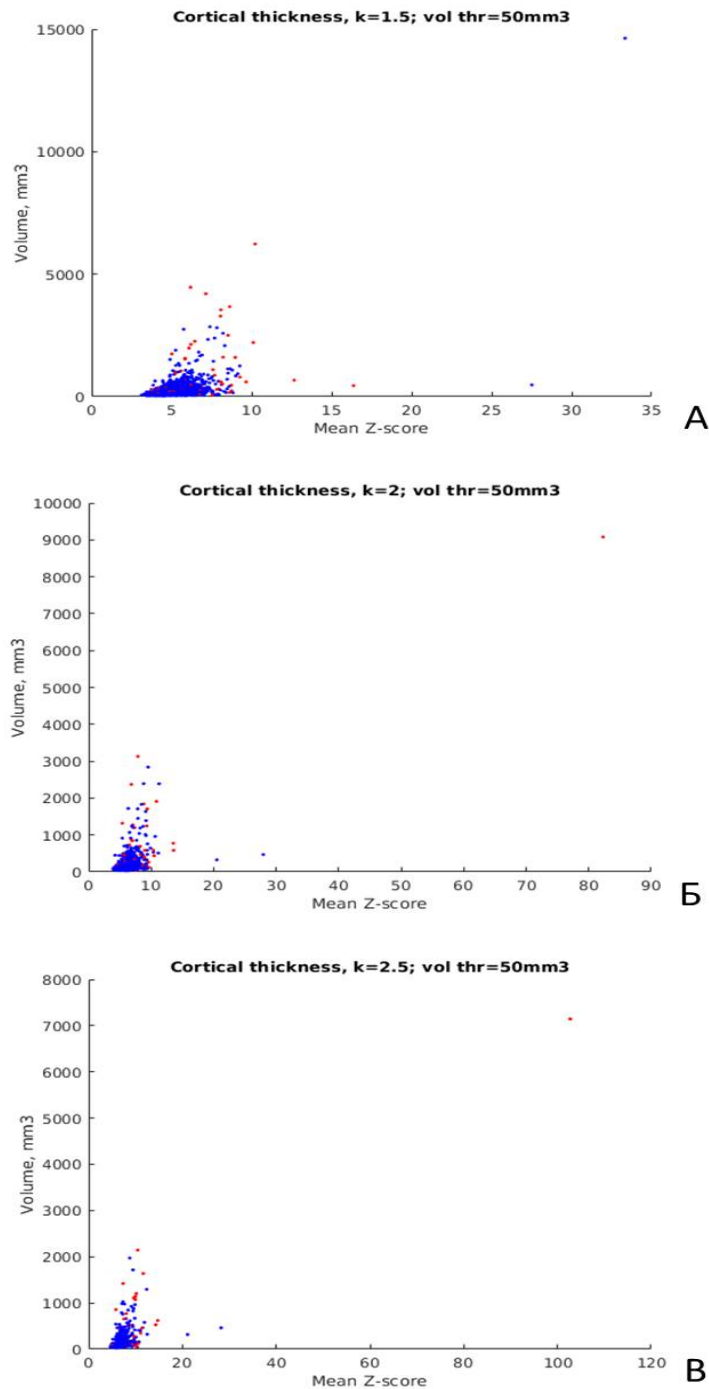


Рисунок 15 - Точечные диаграммы с фактором k 1.5(А), 2(Б), 2.5(В) по признаку утолщения коры. Красные точки – истинноположительные зоны, синие – ложноположительные. Красные точки – истинноположительные зоны, синие – ложноположительны. Диаграммы показывают, что нет статистически значимого разграничение истинно- и ложноположительных зоне между собой. Истино- и ложно положительные зоны пресекались между собой (красные и синие точки) с учетом различного фактора k и объема предполагаемых зон ФКД, что делает невозможным разграничить истинно- и ложно положительные зоны по объему и фактору k

После проведения МР-морфометрии были проанализированы z-показатели, полученные с помощью полу- и автоматической МР-морфометрии. Из 42 пациентов у 24 (57%) были выявлены аномально яркие зоны на z-картах по обоим признакам, у 12 (28%) были выявлены аномально яркие зоны только по одному признаку, у 6 (15%) пациентов не было выявлено никаких признаков ФКД (Рисунок 16).

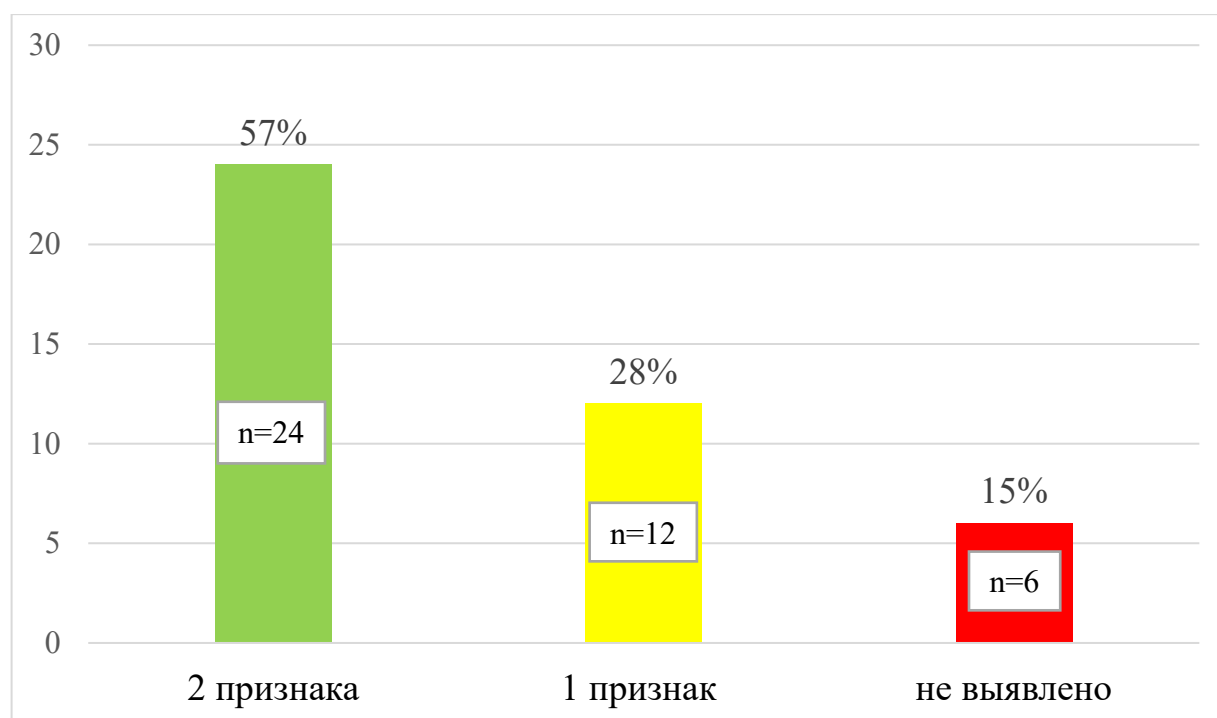


Рисунок 16 - Выявляемость МР-морфометрии у пациентов с ФКД 1 типа по признакам изменения объема серого вещества и нарушение перехода серого и белого вещества

По данным визуального анализа у 28 (67%) были выявлены признаки ФКД, у 14 (33%) не было выявлено никаких признаков ФКД (Рисунок 17).

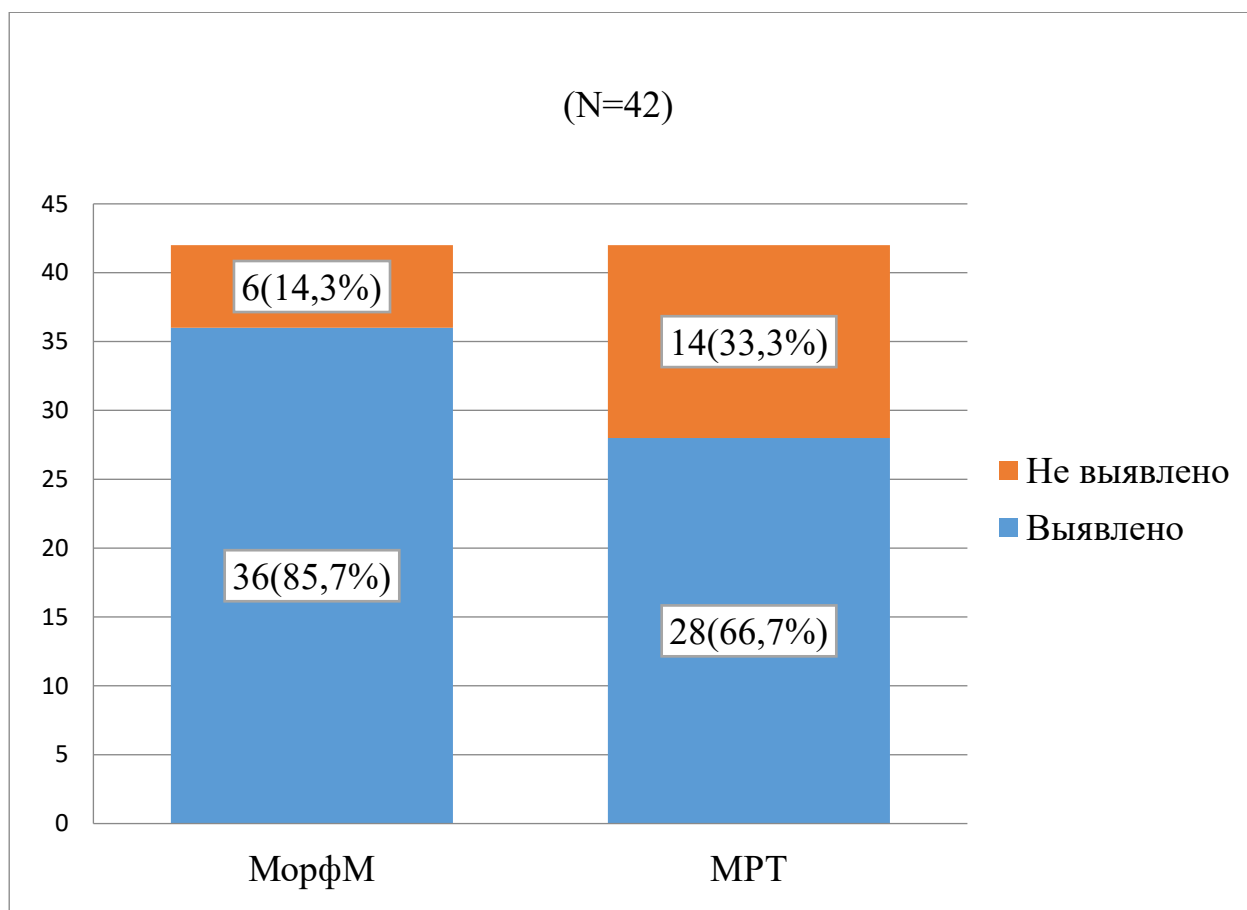


Рисунок 17 - Сравнение выявляемости ФКД I типа по данным МР-морфометрии и визуального анализа МРТ. Данные гистограммы показывают, что с применением МР-морфометрии увеличилась выявляемость и сократилось число МР-негативных случаев

Исходя из полученных данных ниже приведем несколько клинических наблюдений.

Клиническое наблюдение №1

Девочка 8 лет. Дебют приступов в 1,5 мес. в виде тонического напряжения в конечностях до 2 мин. В последствии приступы учащались до 10 раз в сутки. Стал проявляться правосторонний гемипарез. По данным ЭЭГ: эпилептиформная активность в левом полушарии. На МРТ отмечается обширная зона нарушения перехода серого и белого вещества в левой лобно-островковой области. При проведении МР-морфометрии было выявлено несколько аномально ярких зоны в правой лобно-островковой области (Рисунок 18). С учетом полученных данных была проведена операция «Вертикальная парасагиттальная гемисферотомия слева».

Послеоперационная зона совпала с полученными данными МР-морфометрии. Гистологический анализ показал ФКД I. Послеоперационный период протекал без осложнений. Исход по шкале Engel – IA.

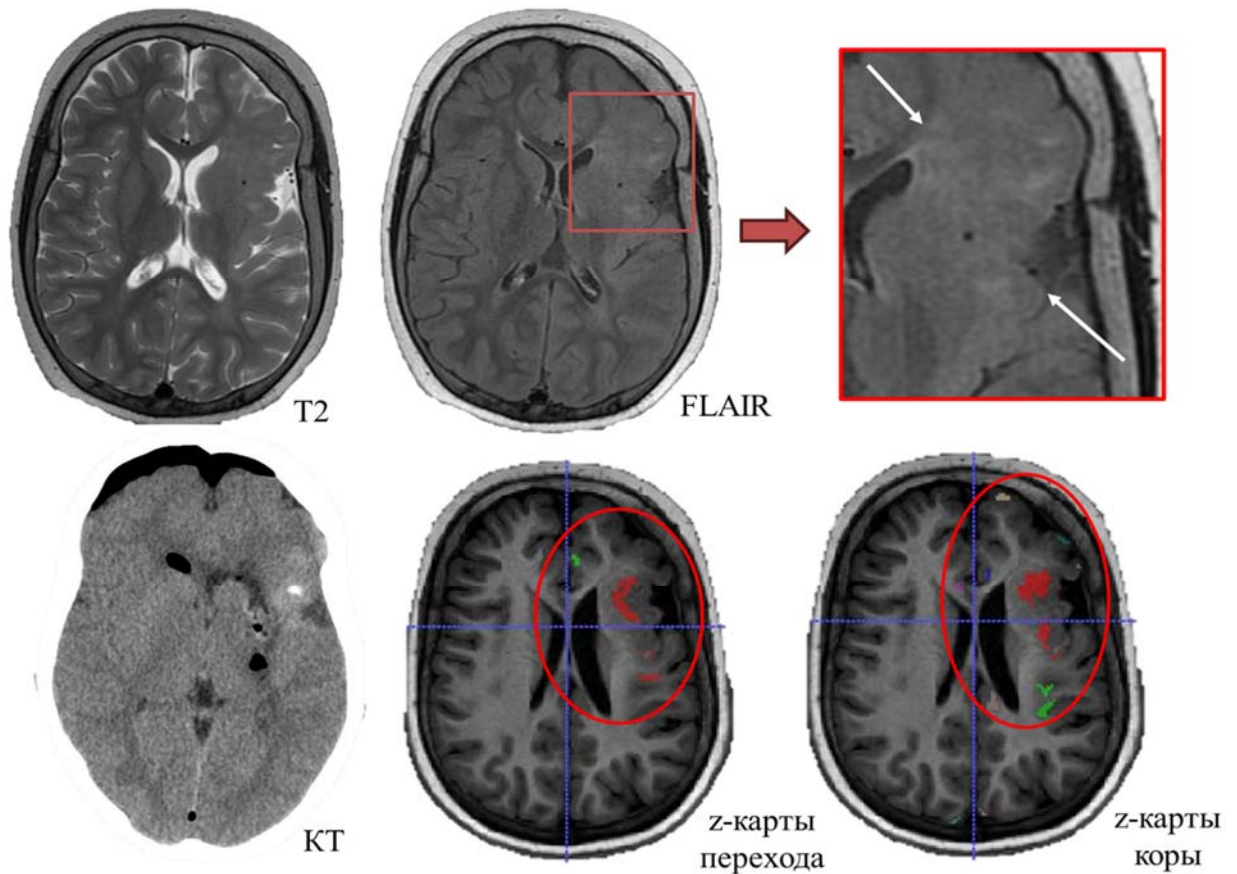


Рисунок 18 - МРТ и КТ-исследования пациента с ФКД I типа левой лобно-островковой области. На МРТ изображениях отмечается зона нарушения перехода серого и белого вещества в левой лобно-островковой области (красный квадрат). z-карты толщины коры и нарушения границы перехода серого и белого вещества демонстрируют множественные аномально яркие зоны (красный круг), совпадающие с данными МРТ-исследования

При обширном поражении головного мозга данный клинический пример демонстрирует множественные аномально яркие зоны по морфометрии, которые требуют сопоставление с МРТ и ВЭМ, чтобы избежать неправильную интерпретацию данных, воспринимая их за ложноположительные зоны и требуют опыт использования данных морфометрии врачом.

Клиническое наблюдение №2

Девочка 12 лет. Дебют приступов в 11 лет с наличием резких взмахов правой рукой. Через год стал отмечался фокальный приступ с вторичной генерализацией, с последующим повторением приступов. На момент исследования:

- фокальные моторные приступы в сохранном сознании в виде поднятия правой руки вверх, отведения правого угла рта - до 10 приступов в сутки; после приступа онемение в правой руке до 1 мин;

- фокальные приступы с переходом в билатеральные тонико-клонические 1 раз в неделю.

По данным ЭЭГ: эпилептиформная активность в левом полушарии (периодически начало в С3-Р3).

По данным МРТ отмечается смазанность границ серого и белого вещества в верхней лобной извилине слева. Пациентка была проанализирована на консилиуме, где было решено, что иных патологических зон не было выявлено. При проведении МР-морфометрии были выявлены аномально яркие зоны по обоим признакам, соответствующие выявленной зоне на МРТ (Рисунок 19).

Пациентке выполнено ПЭТ-КТ с 18ФДГ, где была выявлена зона гипометаболизма в левой теменной, височных долях (больше слева), центральных извилинах (больше слева на 10%), которая могла свидетельствовать о большей обширности дисплазии, чем по данным МРТ.

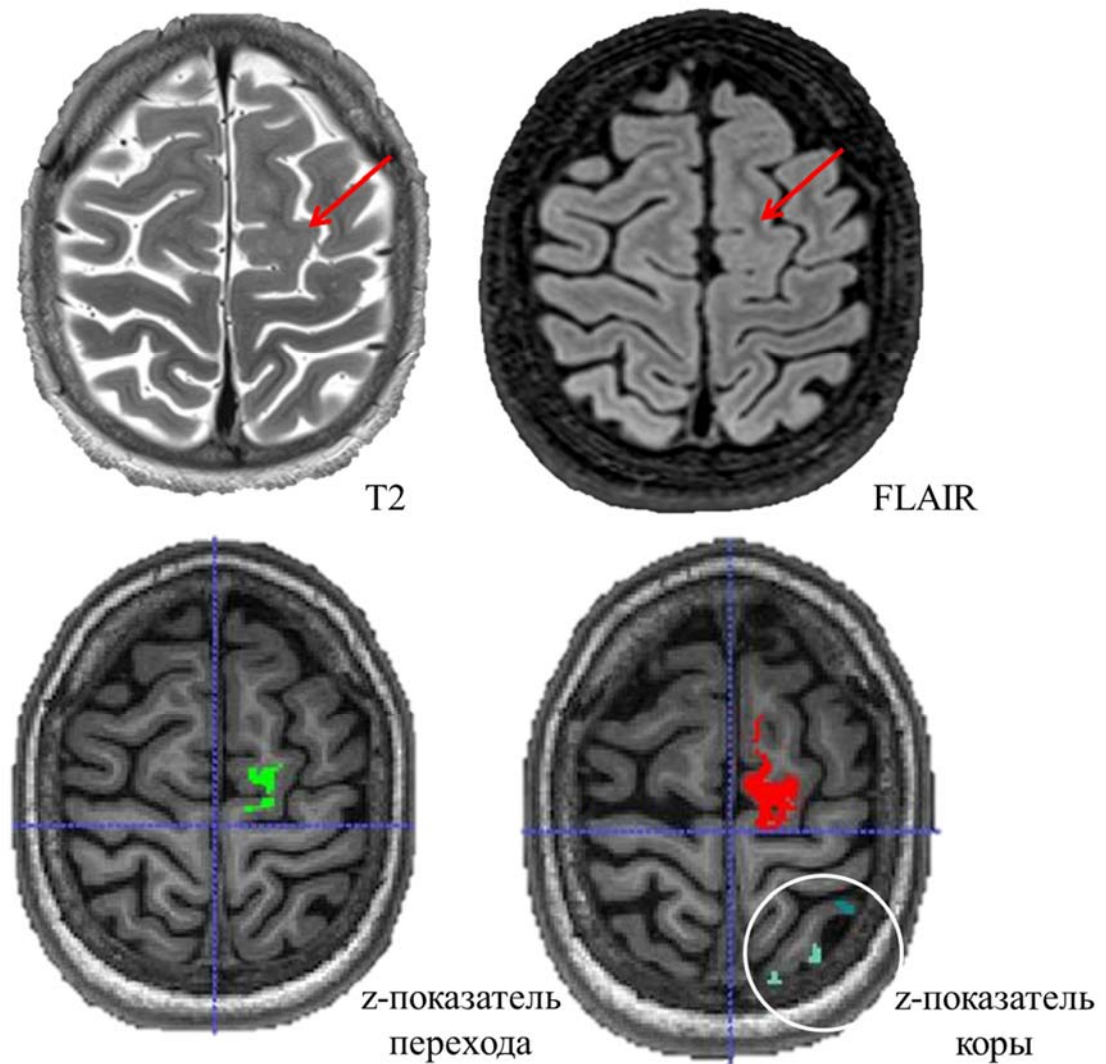


Рисунок 19 - МРТ исследование пациента с ФКД левой лобной доли. На МРТ изображения выявляется зона нарушения перехода серого и белого вещества в левой верхней лобной извилине. z-карты толщины коры (красная зона) и нарушения границы перехода серого и белого вещества (зеленая зона) демонстрируют аномально яркие зоны, совпадающие с данными МРТ-исследования. В белом круге обозначены условно ложноположительные зоны

При анализе z-карт была выявлена дополнительная зона в области левой поясной извилины, не визуализируемая на данных МРТ (Рисунок 20). С учетом найденной дополнительной зоны пациентке была выполнена резекция обеих найденных зон левой лобной доли с интраоперационным нейромониторингом и стереотаксической навигацией. Гистологический анализ показал ФКД Ic в обеих зонах найденных МР-морфометрией. В послеоперационном периоде повторных эпилептических приступов не было. Исход по шкале Engel – IA.

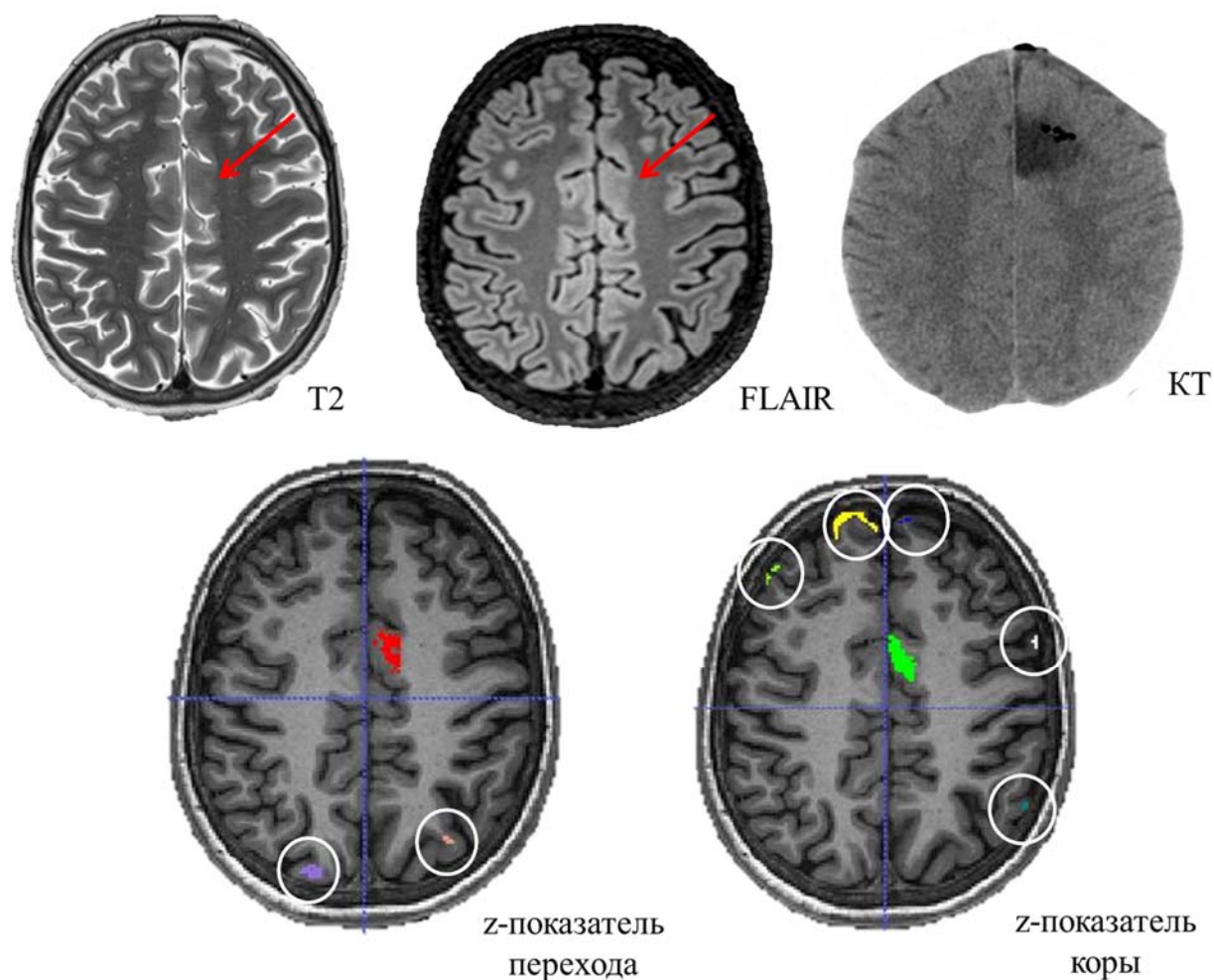


Рисунок 20 - МРТ пациента с ФКД левой лобной доли. На МРТ изображениях без явной патологии. z-карты толщины коры (зеленая зона) и нарушения границы перехода серого и белого вещества (красная зона) демонстрируют anomalно яркие зоны, совпадающие с зоной резекции. В белых кругах обозначены условно ложноположительные зоны

У 6 (14%) из 42 пациентов по данным МР-морфометрии не было выявлено никаких изменений. Из них у 4-х пациентов были выявлены структурные изменения на МРТ. У двоих пациентов не было найдено убедительных структурных изменений при анализе МР-изображений. С учетом дополнительных методик обследования пациенты были прооперированы, с гистологически подтвержденной ФКД I типа.

4.1.1 Анализ МР-негативных пациентов при ФКД I типа

Была проанализирована группа данным МР-негативных пациентов с ФКД I типа. Таких пациентов оказалось из 14 из 42. При анализе МР-томограмм не было

выявлено никаких видимых изменений. При проведении МР-морфометрии у 6 (42%) пациентов из 14 были выявлены оба признака ФКД. У 6 (42%) пациентов морфометрия выявила один признак ФКД, при этом зона, выявленная на морфометрии, совпала с послеоперационной зоной. При гистологическом анализе у всех 14 пациентов была выявлена ФКД I типа. У 2 (14%) пациентов из 14 не было выявлено ни одного признака ФКД по данным морфометрии и также по данным визуального анализа четко не определялись зоны дисплазии. В то время данные ЭЭГ четко показали начало приступа. Дополнительные методы диагностики (ПЭТ-КТ, ВЭМ, глубинные электроды, магнитоэнцефалография (МЭГ) помогли определить границы зоны резекции) (Рисунок 21).

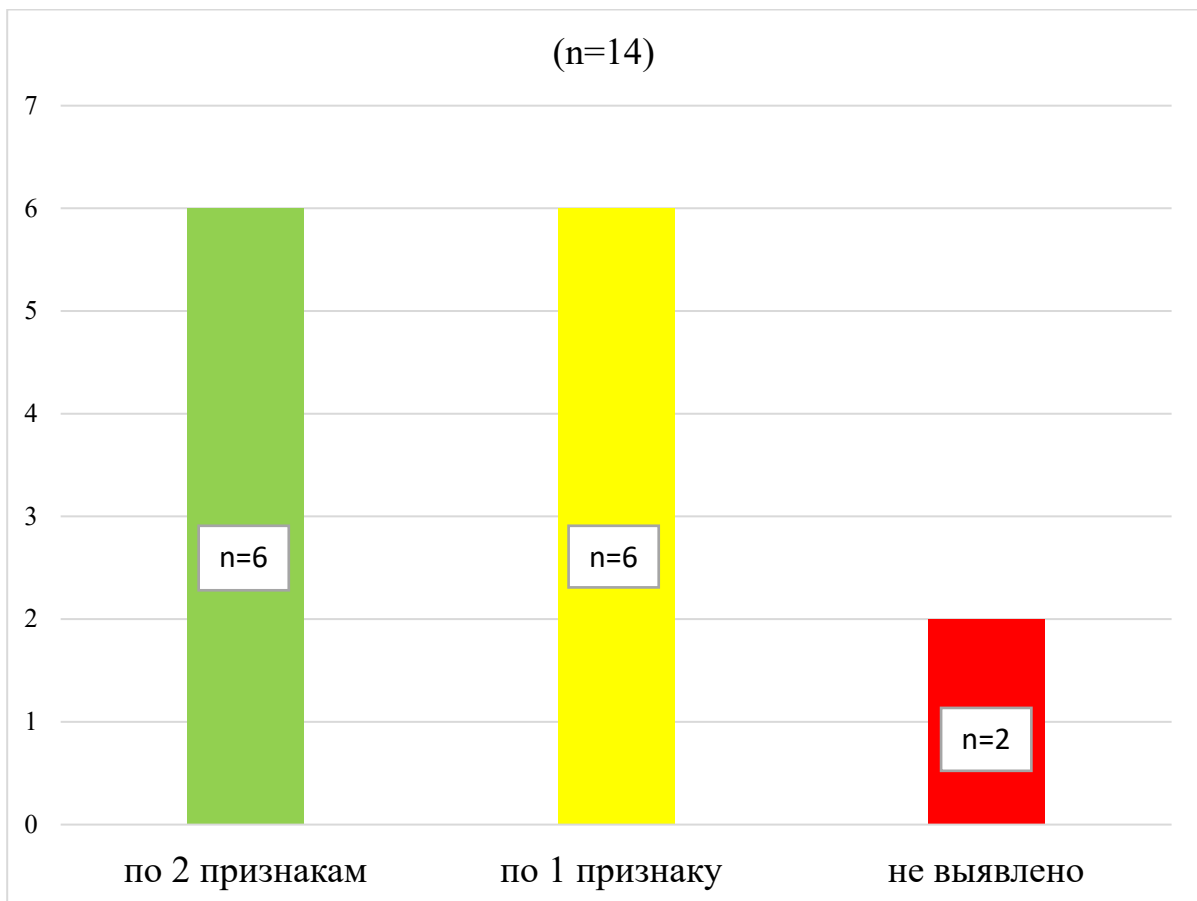


Рисунок 21 - Гистограмма отражающая выявляемость признаков ФКД I типа у МР-негативных пациентов

В качестве демонстрации можно предоставить 2 клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение №3

Девочка 7 лет. Дебют приступов в 8 месяцев мес в виде гипермоторных приступов во время сна, с присоединением спазмов. Приступы с частотой 1 раз в неделю в ночное время в виде: через 30 мин после засыпания, тонический приступ с гипермоторным компонентом, серия спазмов, тонический приступ. По данным ВЭМ: зона начала приступов отчетливо не определяется. По данным МЭГ: иктальная запись в правой лобной доле. На ПЭТ-КТ с 18Ф-ФДГ: обширная зона гипометаболизма в правом полушарии. Анализ МРТ не показал явных видимых изменений головного мозга. При проведении МР-морфометрии были автоматически найдены аномально яркие зоны в правой лобно-оперкулярной области. Зона, найденная по признаку утолщения коры, была наиболее яркая по z-показателю и имела наибольший объем среди остальных зон. Однако найденная зона по признаку нарушения перехода серого и белого вещества не входила в десять самых больших зон, определяемых автоматическим методом по объему и интенсивности сигнала, но она полностью совпадала по локализации с зоной, найденной по признаку утолщения коры (Рисунок 22). Пациентке была выполнена операция «Резекция коры правой лобной доли с нейромониторингом ЭКоГ». Гистологий анализ показал - ФКД I типа. Зона резекции и данные МР-морфометрии полностью совпали. Исход по шкале Engel – IIIA.

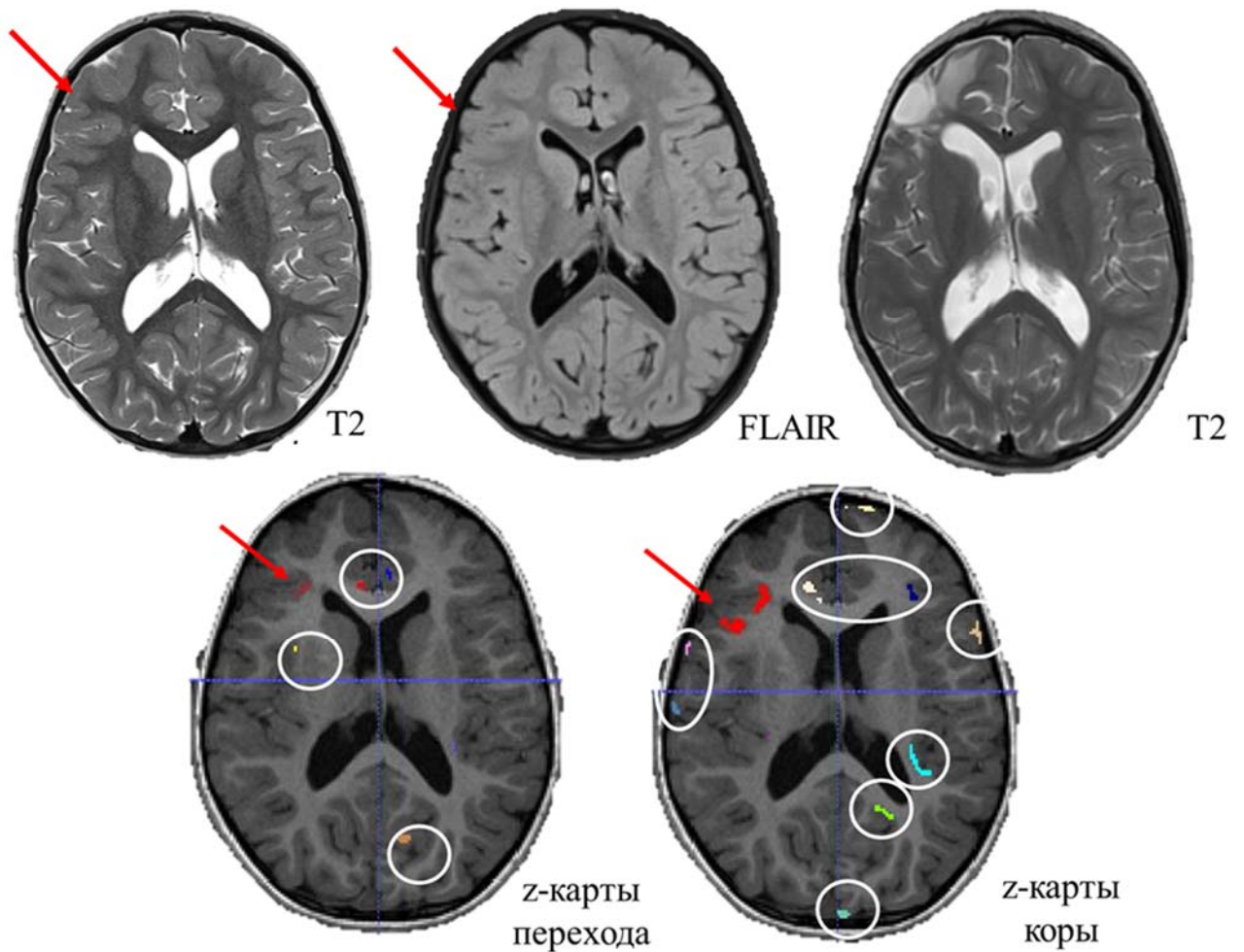


Рисунок 22 - МРТ пациента с ФКД правой лобной доли. На структурных МРТ четких изменений характерных для ФКД не было выявлено. z-карты толщины коры и нарушения границы перехода серого и белого вещества демонстрируют аномально яркие зоны (красные стрелки) совпадающие с зоной резекции. В белых кругах обозначены условно ложноположительные зоны

Клиническое наблюдение №4

Мальчик 5 лет. Дебют приступов в 4 года с наличием общего тонического напряжения и выраженной тахикардии. На момент исследования до 7 серий эпилептических спазмов с сохранным сознанием. По данным ВЭМ: правополушарные диффузные разряды. Анализ МРТ не показал видимых изменений головного мозга. МР-морфометрия показала яркую зону в правой задневисочной области по признаку утолщения коры. Зона не была в первой пятерке, найденной автоматическим алгоритмом (по объему и интенсивности сигнала). z-карты по признаку утолщения коры не дали результата (Рисунок 23). С

целью уточнения начала приступа пациенту проводился длительный инвазивный ВЭМ, в ходе которого было зафиксировано начало приступа от затылочно-височного электрода, что совпало с данными МР-морфометрии. В последующем пациенту была проведена операция «Микрохирургическая резекция фокальной дисплазии правой затылочно-задневисочной области». Гистологический анализ показал – ФКД Ic типа. Исход по шкале Engel – IA.

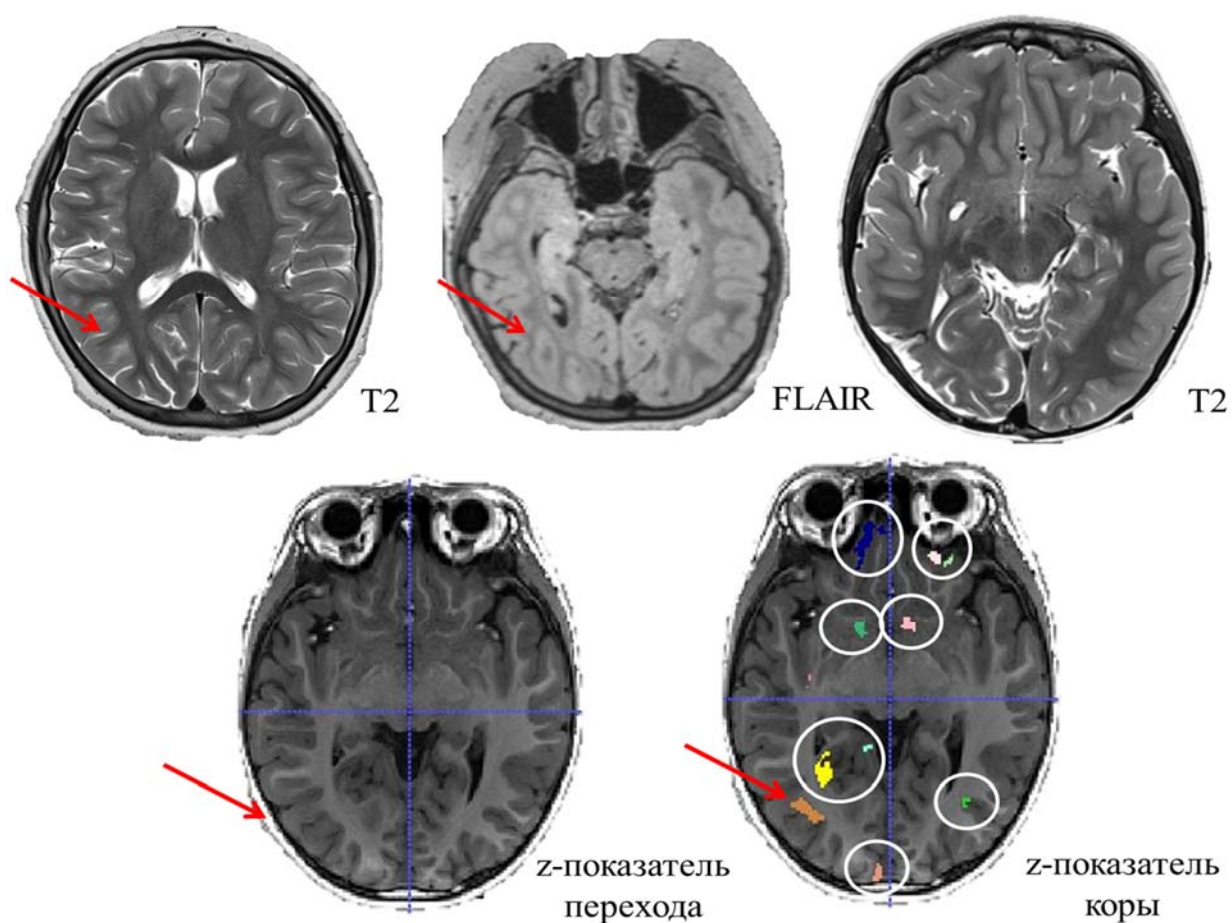


Рисунок 23 - МРТ пациента с ФКД правой височно-затылочной области. На структурных МРТ четких изменений характерных для ФКД не было выявлено. z-карты толщины коры демонстрируют аномально яркую зону (красные стрелки), совпадающие с зоной резекции. z-карты нарушения границы перехода серого и белого вещества не дали никаких результатов. В белых кругах обозначены условно ложноположительные зоны

4.1.2 Сравнительный анализ данных ЭЭГ и МР-морфометрии у пациентов с ФКД I типа

Был проведен сравнительный анализ данных ЭЭГ и МР-морфометрии.

Из 42 пациентов по данным ЭЭГ у 21 (52%) пациентов зоны начала эпилептического приступа полностью совпала с зонами, найденными на МР-морфометрии и зоной хирургической резекции. У 19 (48%) пациентов зона начала эпилептического приступа распространялась на несколько долей головного мозга и была больше зоны ФКД по данным МРТ, МР-морфометрии и зоны резекции (Рисунок 24).

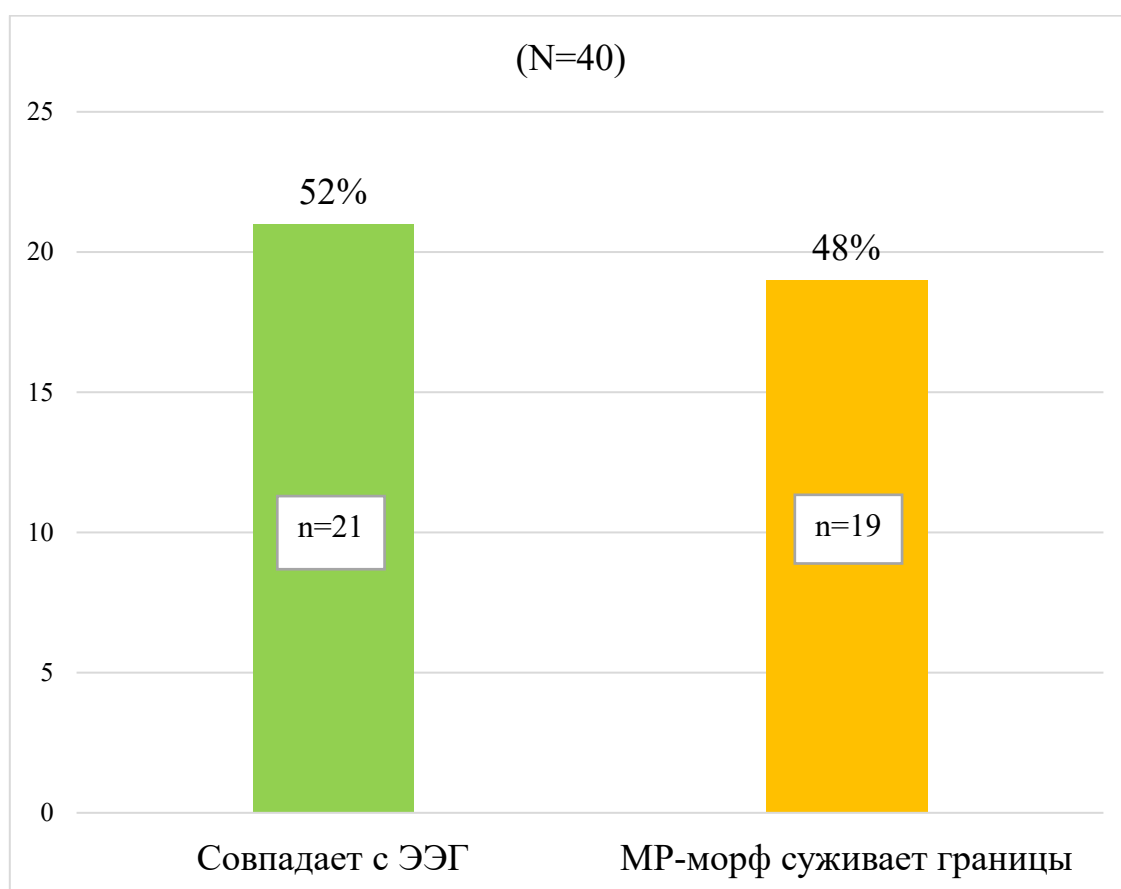


Рисунок 24 - Гистограмма сравнения данных МР-морфометрии и ЭЭГ у пациентов с ФКД I типа. В 48 % случаев МР-морфометрия позволила сузить зону ФКД, при сравнении с данными иктального ЭЭГ

Исходя из полученных данных МР-морфометрия позволяет сузить границы дисплазии в 48%, тогда как данные иктального ЭЭГ, как правило показывали обширную зону поражения и не позволяли определить примерные границы ФКД.

4.2 МР-морфометрия у пациентов с ФКД II типа

Фокальная кортикальная дисплазия II типа представляет собой нарушение строения коры с наличием дисморфических нейронов (ФКД тип IIa) и с баллонными клетками (ФКД тип IIb), которая является наиболее частой причиной фармакорезистентной формы эпилепсии [34].

Обнаружение этих поражений на МРТ по-прежнему представляет собой сложную задачу, поскольку ФКД могут быть МР-негативными и не выявляться при обычном визуальном анализе [8, 14, 41], что затрудняет определение тактики хирургического лечения. Типичными признаками ФКД являются: нарушение границы перехода серого и белого вещества, утолщение коры, а также типичной особенностью ФКД II типа является так называемый «трансмантийный тяж» [25, 26, 58]. Иногда эти признаки встречаются вместе и делают поражение более заметным [64]. Тотальное удаление ФКД - основной путь лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, которое приводит к прекращению эпилептических приступов у пациентов в 50-75% [22, 24, 28, 56].

Большой вклад в дооперационную диагностику ФКД II типа в дополнение к визуальному анализу МР-изображений вносит МР-морфометрия [89]. Этот метод основан на выявлении признаков ФКД таких, как нарушение границы перехода серого и белого вещества, и утолщение коры.

Нами было обследовано 54 пациента детского возраста (27 мальчиков и 27 девочек, средний возраст = 7 лет, диапазон = 2-17 лет), у которых была диагностирована фокальная кортикальная дисплазия II типа. В нашем центре было обследовано 26 проспективных пациентов. У остальных 28 ретроспективных пациентов были получены T1-ВИ с изотропным вокселем.

Все пациенты прошли МРТ и ЭЭГ обследование до операции. Гистопатологический диагноз этих пациентов представлен в таблице 6 в соответствии с классификацией по Blümcke (2011) [17].

Таблица 6 - Распределение пациентов с ФКД II типа по гистологическому диагнозу и возрасту

Характер процесса	Количество пациентов	Распределение по полу	
		муж	жен
Фокальная кортикальная дисплазия IIa типа	5	3	2
Фокальная кортикальная дисплазия IIb типа	49	26	23

В исследовании участвовало 2 проспективных пациента, которым были выполнены ЭЭГ-мониторинг и магнитно-резонансная томография на 3,0 Тл МР-томографе General Electric Signa HDxt с использованием 8 канальной головной катушки.

После проведения МР-томографии были детально изучены все полученные изображения. Из 54 пациентов у 9 пациентов при обычном визуальном анализе не было выявлено каких-либо изменений в веществе головного мозга. У 45 пациентов ФКД визуализировалась хотя бы по одному признаку, с определением локализации зоны ФКД, которые представлены в таблице 7. Из 54 пациентов у 4 пациентов зоны ФКД при автоматическом анализе было выявлено несколько отдельных зон, которые входили в зону ФКД. У 33 пациентов был выявлен «трансмантийный тяж».

Таблица 7 - Локализация зон ФКД у пациентов (ФКД II типа)

Лобная доля	Теменная доля	Височная доля	Островковая доля	Затылочная доля
30	5	9	1	5

После проведения МР-томографии всем 54 пациентам была выполнена МР-морфометрия. За основу МР-морфометрии была взята T1-ВИ с изотропным вокселем 1.0x1.0x1.0 мм. МР-морфометрия проведена в автоматическом режиме по схеме.

На полученных z-картах были выявлены яркие зоны, которые определяли области с аномально увеличенной толщиной коры и нарушением перехода серого

и белого вещества. В последующем при помощи скрипта в Matlab, с установленным объемом $50,0 \text{ мм}^3$ и факторами k (параметрический коэффициент, который указывает интенсивность зон), составляли 1.5, 2, 2.5, были автоматически получены z -показатели по признакам нарушения перехода серого и белого вещества, и толщины коры. Полученные z -показатели были совмещены с анатомическими структурными FSPGR-изображения головного мозга, для определения локализации ФКД. Эта операция проводилась в программе «Mango и ИТК-SNAP». В последующем были рассчитаны точечные диаграммы по каждому фактору k . При анализе диаграмм были выявлены множественные ложноположительные зоны, которые заметно не разделялись от истинно-положительных на разных факторах k (Рисунки 25,26). В связи с этим было принято решение использовать k фактор 1.5, чтобы избежать потери небольших истинно-положительных зон.

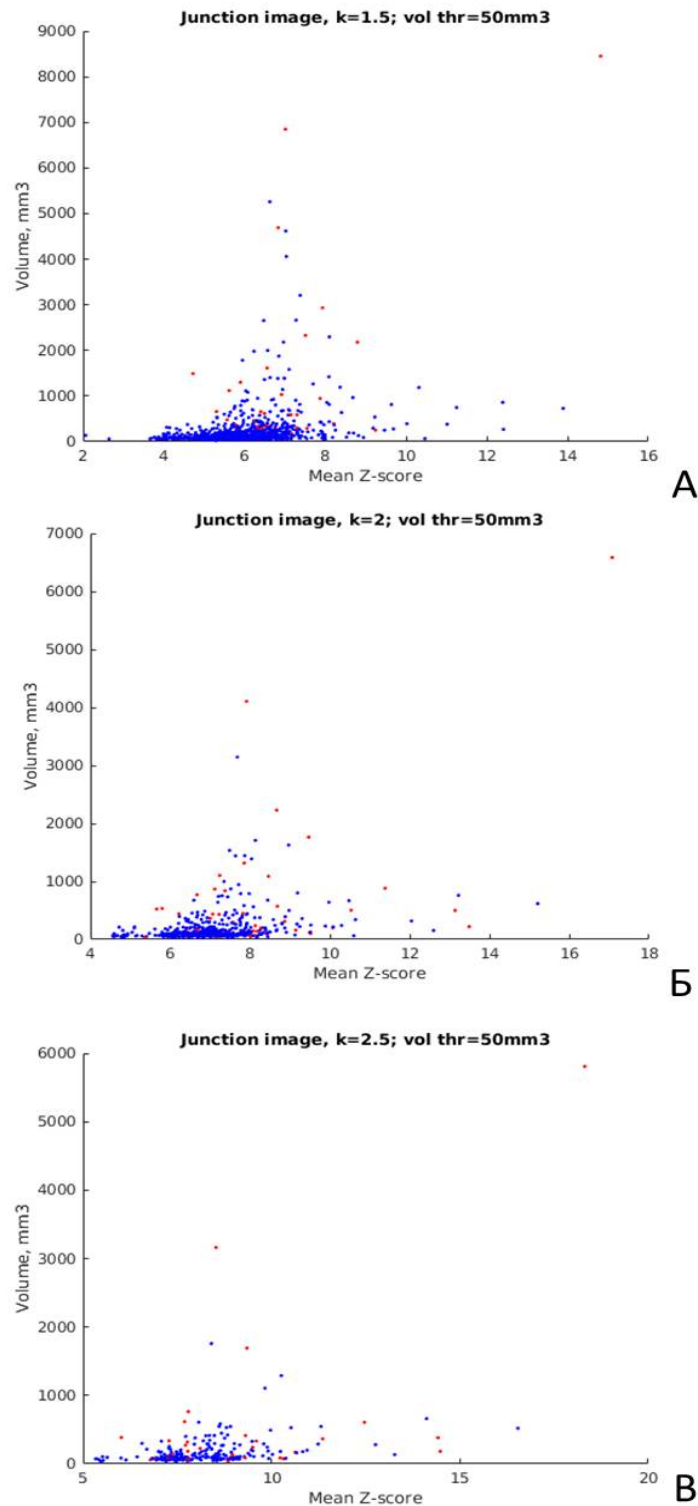


Рисунок 25 - Точечные диаграммы с фактором k 1.5(А), 2(Б), 2.5(В) по признаку нарушения перехода серого и белого вещества. Красные точки – истинноположительные зоны, синие – ложноположительные. Диаграммы показывают, что нет статистически значимого разграничение истинно- и ложноположительных зон между собой. Истино- и ложноположительные зоны пресекались между собой (красные и синие точки) с учетом различного фактора k и объема предполагаемых зон ФКД, что делает невозможным разграничить истинно- и ложноположительные зоны по объему и фактору k

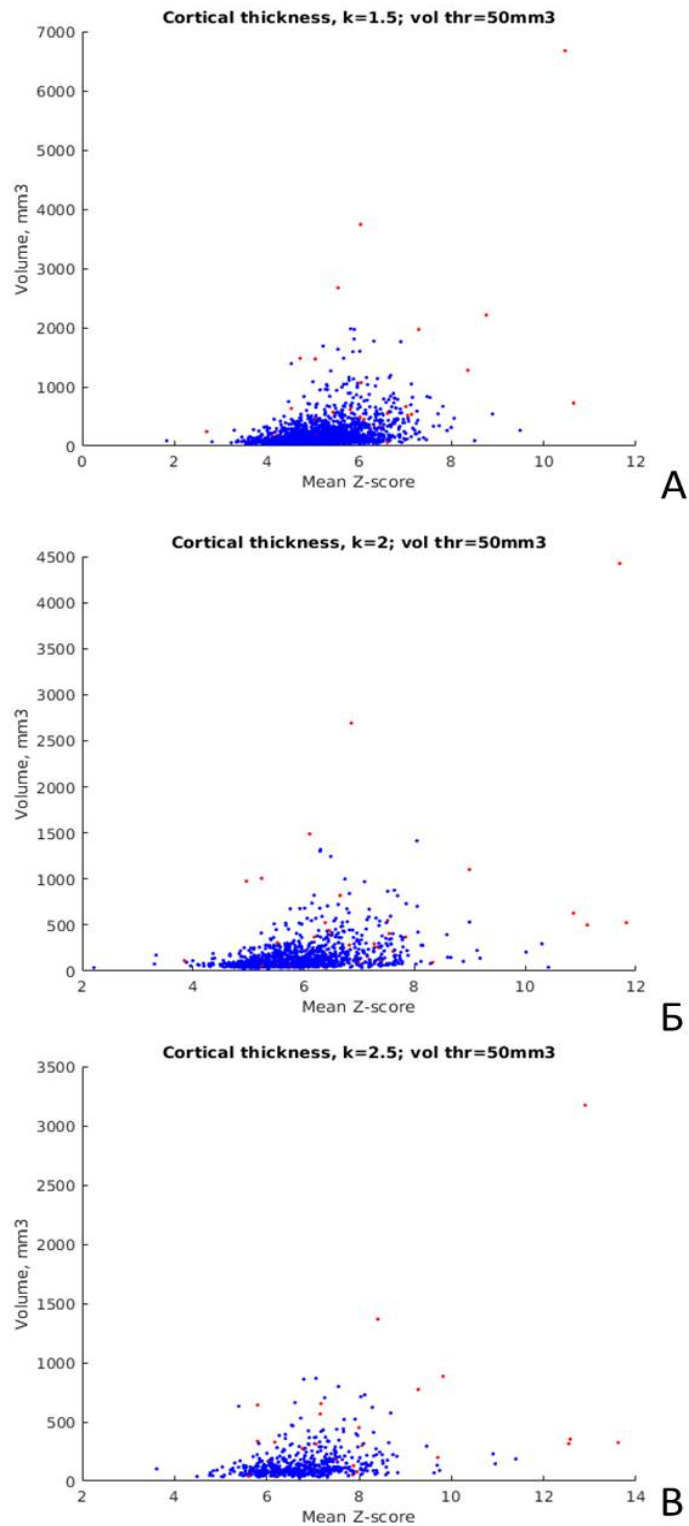


Рисунок 26 - Точечные диаграммы с фактором k 1.5(А), 2(Б), 2.5(В) по признаку утолщения коры. Красные точки – истинно положительные зоны, синие – ложноположительные. Диаграммы показывают, что нет статистически значимого разграничение истинно- и ложноположительных зоне между собой. Истинно- и ложно положительные зоны пресекались между собой (красные и синие точки) с учетом различного фактора k и объема предполагаемых зон ФКД, что делает невозможным разграничить истинно- и ложно положительные зоны по объему и фактору k

После проведения МР-морфометрии были проанализированы z-показатели, полученные с помощью полу- и автоматической МР-морфометрии и получены аномально яркие зоны, которые совпали с зоной ФКД по данным послеоперационной зоны и данным гистологического анализа. Из 54 пациентов у 34 (64%) были выявлены аномально яркие зоны на z-картах по обоим признакам, у 17 (31%) были выявлены аномально яркие зоны только по одному признаку, у 3 (5%) не было выявлено аномально ярких зон (Рисунок 27).

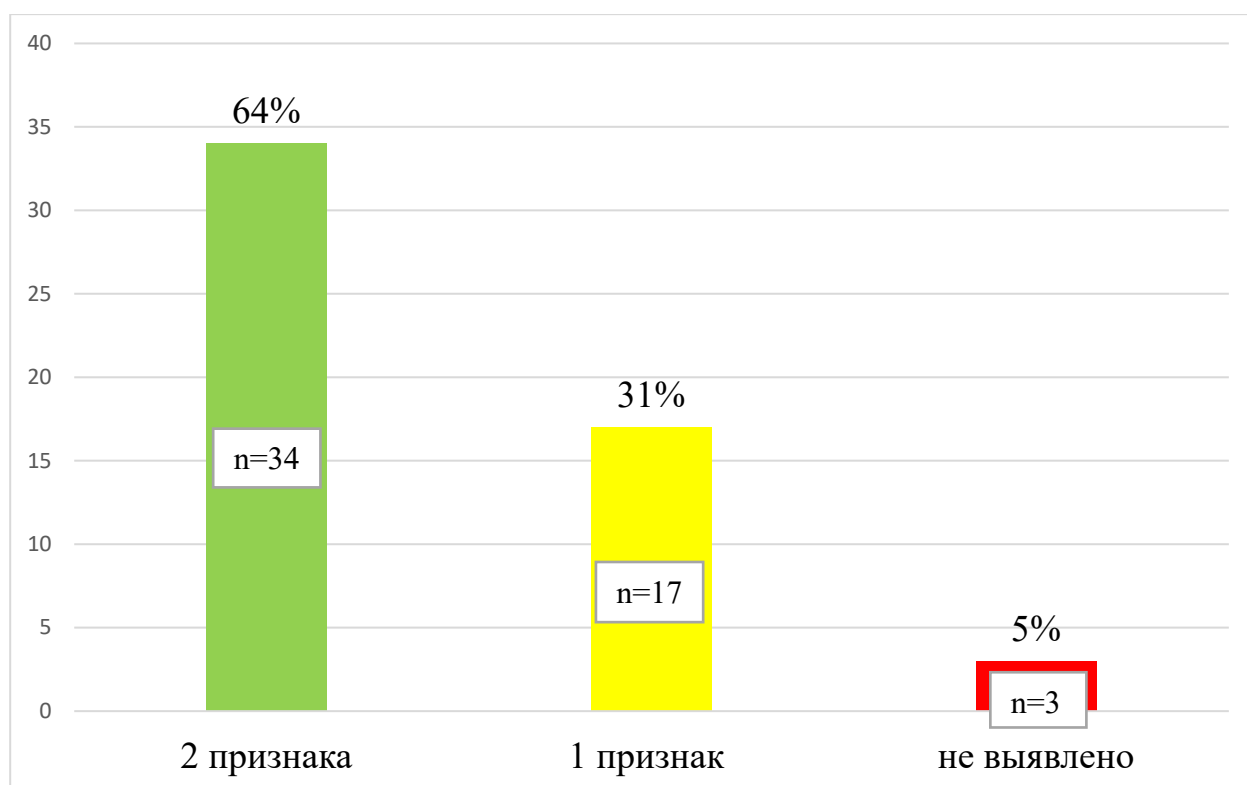


Рисунок 27 - Выявляемость МР-морфометрии у пациентов с ФКД 1 типа по признакам изменения объема серого вещества и нарушение перехода серого и белого вещества

По данным визуального анализа у 46 (88%) были выявлены признаки ФКД, у 8 (14%) не было выявлено никаких признаков ФКД (Рисунок 28).

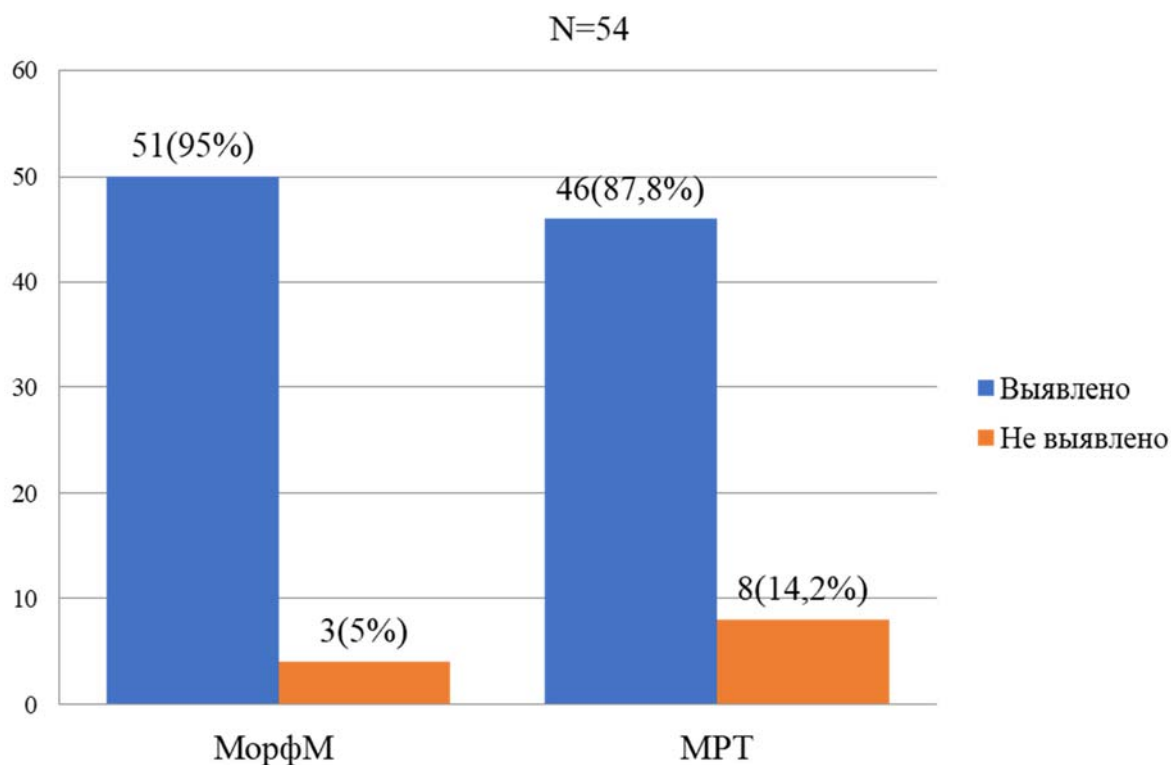


Рисунок 28 - Сравнение выявляемости ФКД II типа по данным МР-морфометрии и визуального анализа МРТ. По данным МР-морфометрии выявляемость увеличилась на 8%, а также сократилось число МР-негативных случаев с 14% до 5% в сравнении с визуальным анализом

В качестве примера примененной МР-морфометрии можно привести следующие клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение №5

Девочка 16 лет. С 5 лет диалептические приступы с интервалом 1 раз в 6-12 мес. Приступы с частотой 6 раз в месяц в виде ауры в виде страха, чувства déjà vu, который переходил в аутомоторный приступ с жестовыми автоматизмами и гипермоторным компонентом (яктации) и далее унилатеральное моргания правого века. Длительностью до 20 сек. По данным ЭЭГ: эпилептическая активность в правой лобной области (F4-F8). На МРТ изображениях в правой лобной доле выявляется зона нарушения перехода серого и белого вещества, а также изменения формы извилин. При проведении МР-морфометрии автоматически найденные аномально яркие зоны в правой лобной доле, которые полностью совпали с

клиническими данными и данными ЭЭГ (Рисунок 29). Впоследствии была проведена операция "Резекция ФКД правой лобной доли (нейромониторинг: электрокортикография (ЭКоГ)". Послеоперационный период протекал без осложнений. В неврологическом статусе после операции без очагового дефицита. Гистологический анализ подтвердил ФКД IIb. Исход по Engel Ia.

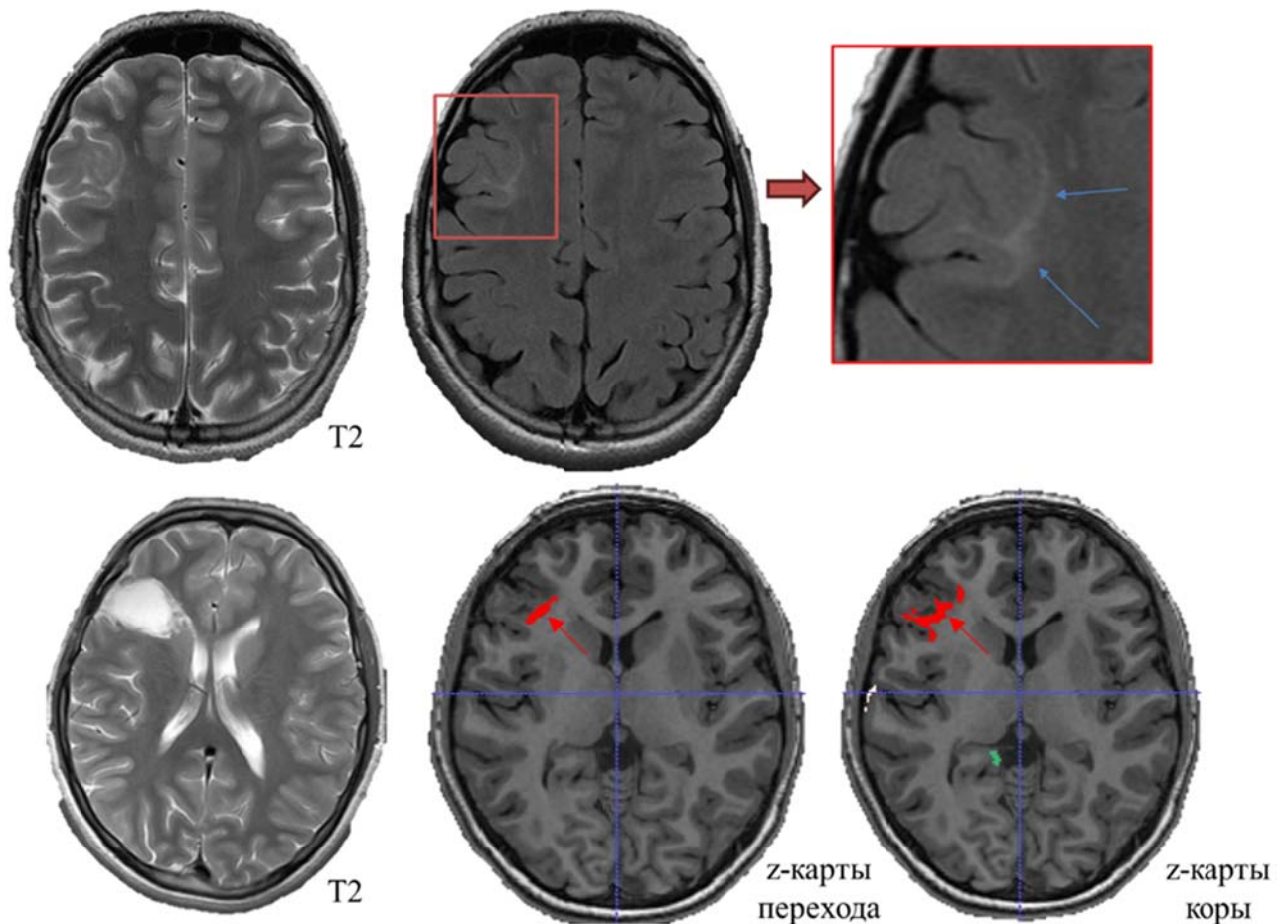


Рисунок 29 - МРТ пациента с ФКД правой лобной доли (красный квадрат). По данным МРТ отмечаются структурные изменения в правой лобной доле, в виде нарушения перехода серого и белого вещества, а также изменение формы извилин (синие стрелки). z-карты толщины коры и нарушения границы перехода серого и белого вещества демонстрируют аномально яркие зоны (красные стрелки), совпадающие с данными МРТ-исследования и зоной резекции

Клиническое наблюдение №6

Мальчик 9 лет. Дебют приступов с 4,5 лет в виде поворота глаз вправо, клонуса в правой руке, правой ноге. После приступа отмечалась рвота. В последствии стали проявляться ежедневные фокальные приступы с клониями в правой руке, длительностью до 1 мин. По данным ЭЭГ: в состоянии бодрствования зарегистрировано уплощение корковой ритмики в левых теменно-затылочных отведениях (P3O1). Во сне epileptiformная активность представлена преимущественно диффузными разрядами. На МРТ отмечалась зона нарушения границ между серым и белым веществом в левой теменно-затылочной области, с повышением МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR, который тянулся до треугольника левого бокового желудочка. При проведении МР-морфометрии автоматически найденные аномально яркие зоны в левой теменно-затылочной области, которые совпали с клиническими данными и данными ЭЭГ (Рисунок 30). Впоследствии была выполнена операция «Микрохирургическая резекция эпилептогенного очага с интраоперационным нейромониторингом (МЕР моторной коры и ЭКоГ)». В нейроофтальмологическом статусе отмечается появление изменений по типу нижнеквадрантной гомонимной гемианопсии. Гистологический анализ подтвердил ФКД IIb. Исход по Engel IIА.

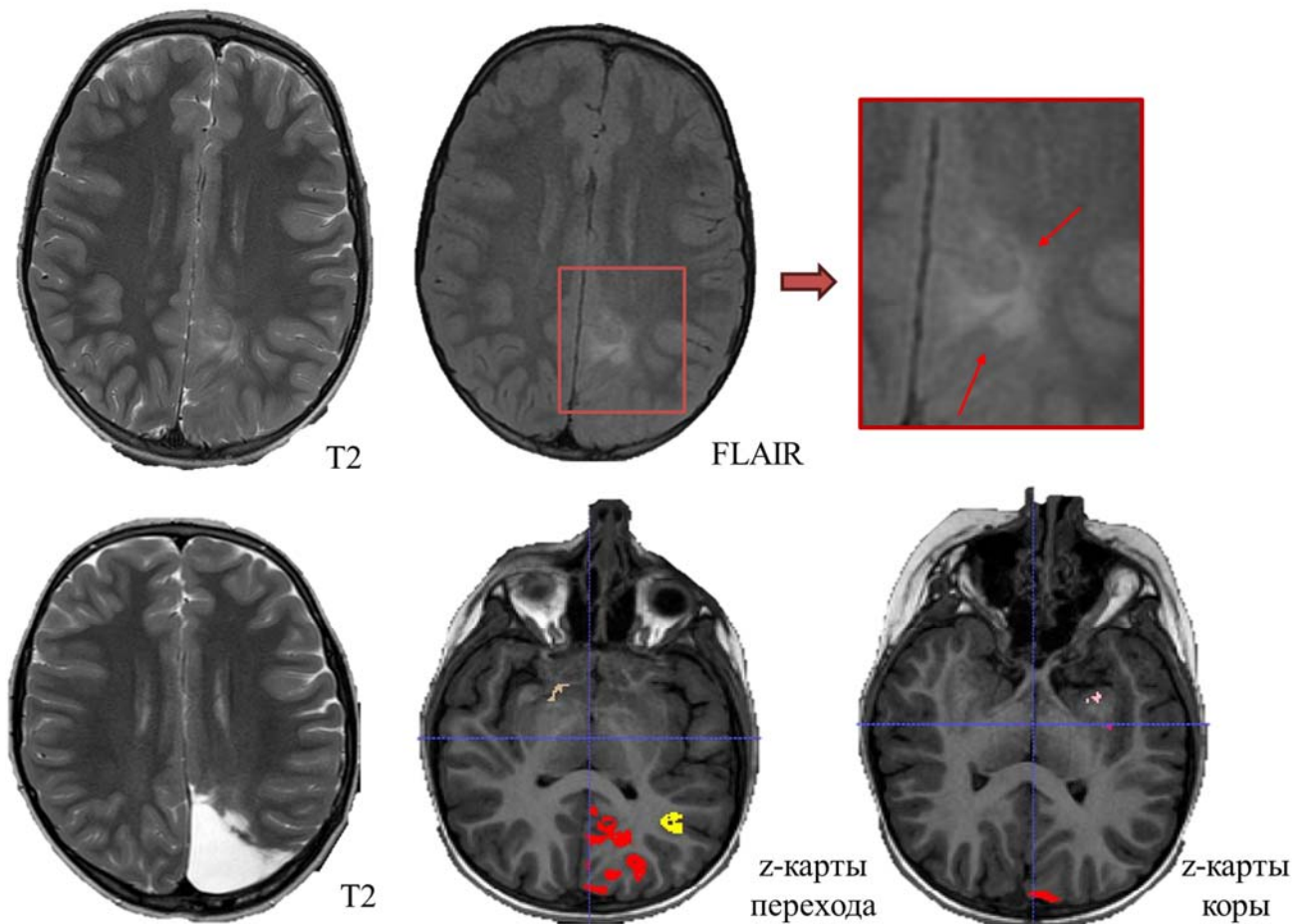


Рисунок 30 - МРТ пациента с ФКД левой теменно-затылочной области (красный квадрат). По данным МРТ отмечаются структурные нарушения левой теменно-затылочной области, в виде нарушения перехода серого и белого вещества (красные стрелки). z-карты границы перехода серого и белого вещества демонстрируют аномально зону, совпадающую с данными МРТ-исследования и зоной резекции. z-карта по признаку утолщения коры была не информативной. Зоны различной цветовой гаммы обозначают отсутствие явной взаимосвязи между собой

При последующем анализе послеоперационного исхода и данных МР-морфометрии, было выявлено, что вторая зона, выявленная на морфометрии (отмеченная желтым цветом), не вошла в зону хирургической резекции. Детальный осмотр МРТ в данной зоне также обратил на себя внимание слабо выраженный участок нарушения границы серого и белого вещества в данной области (Рисунок 31). После повторной операции гистологический анализ подтвердил ФКД IIb. После повторной операции исход по Engel Ia.

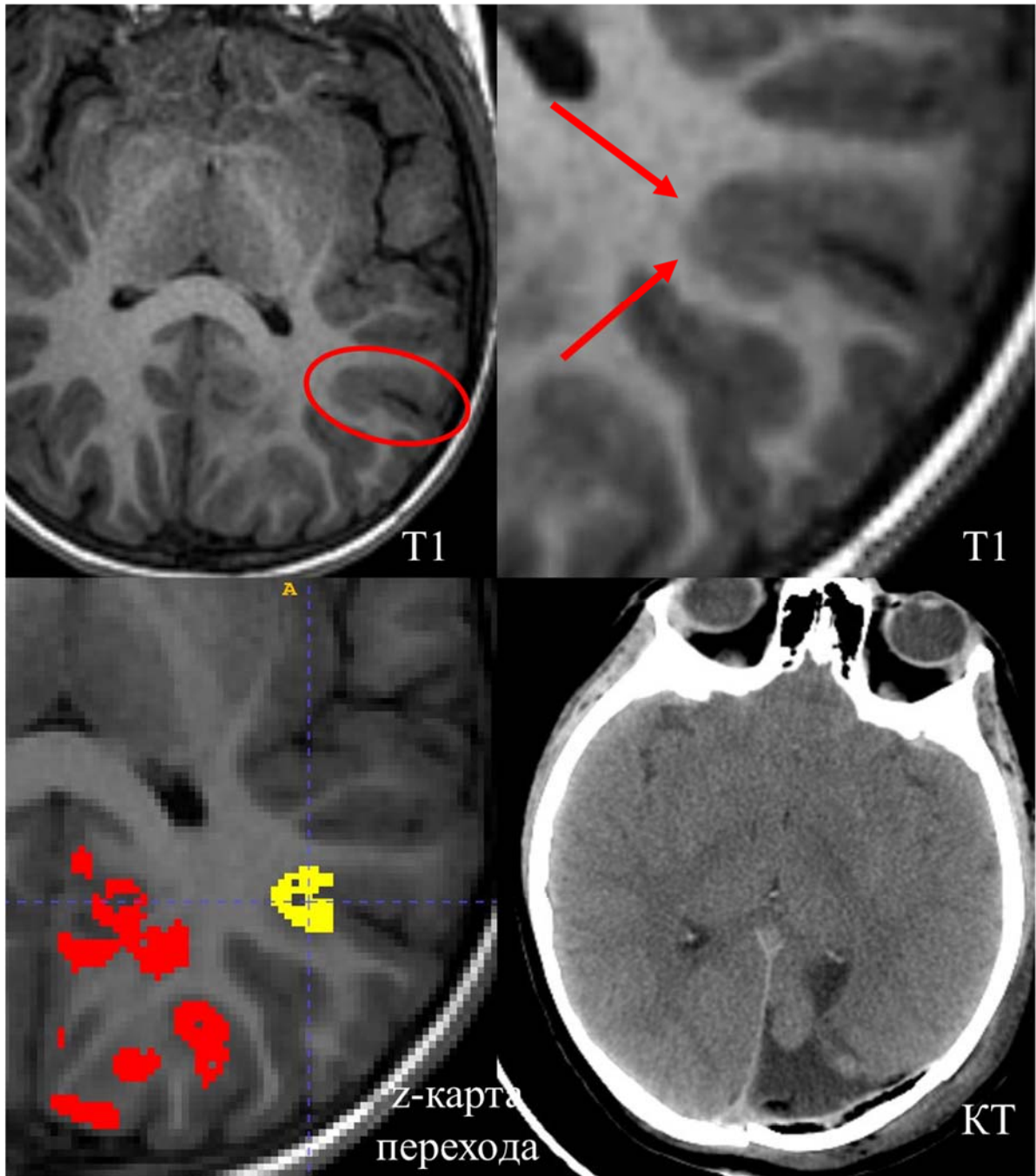


Рисунок 31 - МРТ и КТ-исследования пациента с ФКД левой теменно-затылочной области (красный круг). По данным МРТ отмечаются структурные нарушения левой теменной области, в виде нарушения перехода серого и белого вещества (красные стрелки). z-карты границы перехода серого и белого вещества демонстрируют дополнительную аномально зону (желтый цвет), совпадающие с данными МРТ-исследования и зоной резекции

Клиническое наблюдение №7

Мальчик 9 лет. Дебют приступов в 11 месяцев в виде замирания с отведением головы вправо. Приступы ежедневные (преимущественно во сне) в виде: аура в виде головокружения, учащенное дыхание, клонии глазных яблок, клонии правого века и правой руки. Длительностью до 1 мин. Частота до 20 раз в сутки. Был выполнен видео ЭЭГ-мониторинг (ВЭМ): зарегистрирована региональная эпилептиформная активность в левой теменной области (индекс в бодрствовании низкий, во сне до высоких значений). Также отмечались участки сгруппированной эпилептиформности по левым теменно-височно-вертексным отделам, продолжительностью до 2,5 сек. Зарегистрирован 1 фокальный эпилептический приступ в виде приоткрывания и легкого подергивания глаз. Зона начала приступа предположительно расположена в левой теменной области. На МРТ отмечалась зона нарушения границ между серым и белым веществом в левой затылочной области, с повышением МР-сигнала в режимах T2 и T2-FLAIR, который тянулся до заднего рога левого бокового желудочка. При проведении автоматической МР-морфометрии найдены аномально яркие зоны в левой затылочной доле, а также в левой теменной доле только по признаку нарушения границы перехода серого и белого вещества, которые частично совпали с данными ВЭМ. Так как последний показал эпилептиформную активность в левой теменной области (Рисунок 32). В последствии была проведена операция «Иссечение ФКД медиальных отделов левой затылочной доли с интраоперационной ЭКоГ». Гистологический анализ подтвердил ФКД Ib. После проведенного хирургического лечения послеоперационный исход составил Engel IIIa.

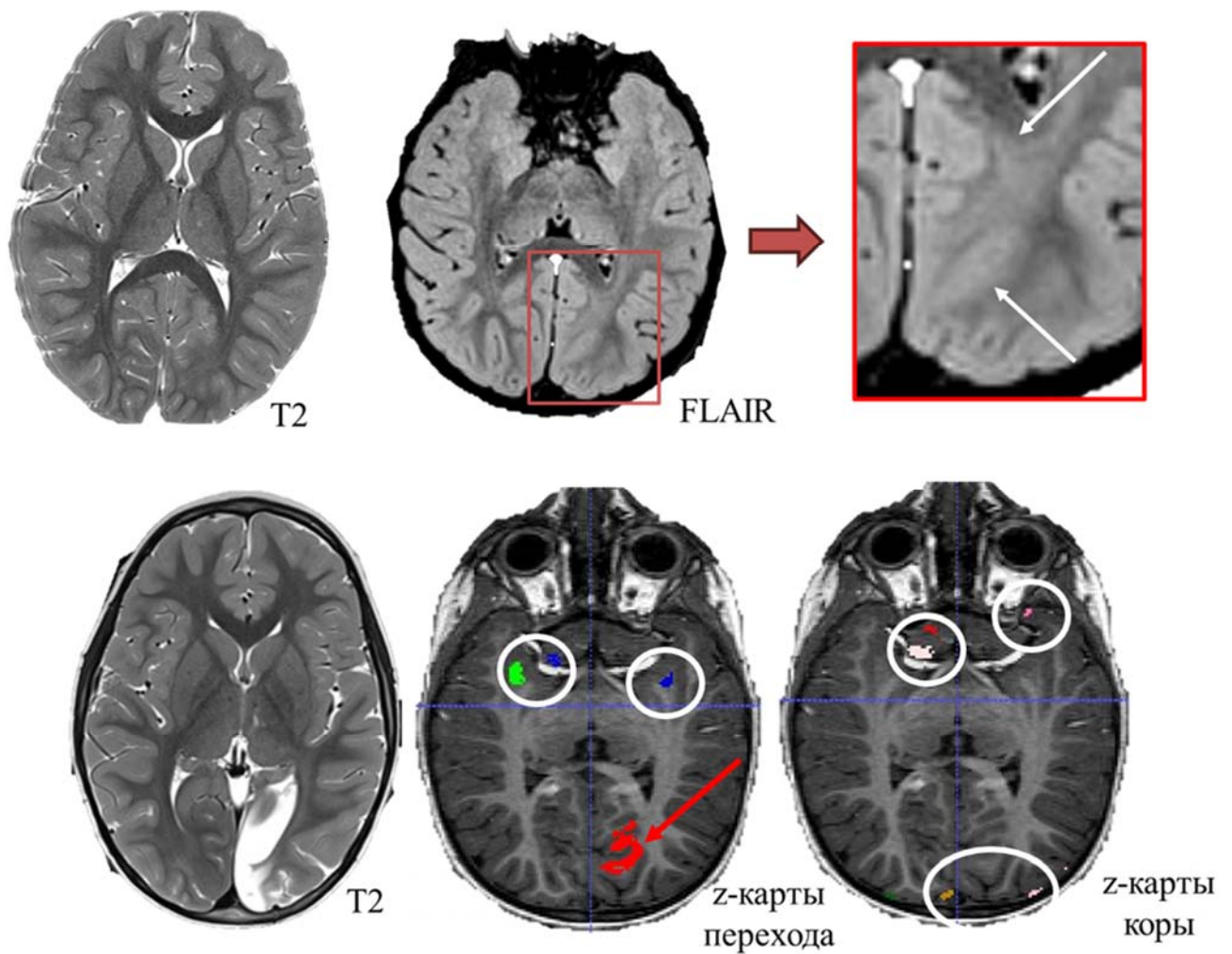


Рисунок 32 - МРТ пациента с ФКД левой затылочной доли (красный квадрат). По данным МРТ отмечаются структурные нарушения левой затылочной области, в виде нарушения перехода серого и белого вещества. z-карта нарушения границы серого и белого вещества демонстрирует аномально яркую зону (красная стрелка), совпадающие с данными МРТ-исследования и зоной резекции. В белых кругах отмечаются условно ложноположительные зоны

После неудовлетворительного послеоперационного исхода были дополнительно проанализированы дооперационные МРТ, с сопоставлением с данными МР-морфометрии и данными ВЭМ. По данным МР-морфометрии обращает на себя аномально яркая зона, которая расположена на небольшом отдалении от зоны хирургической резекции в медиальных отделах левой теменной доли. При прицельном визуальном анализе выявленной зоны отмечается небольшая зона размытия границ серого и белого вещества в медиальных отделах левой теменной доли (Рисунок 33).

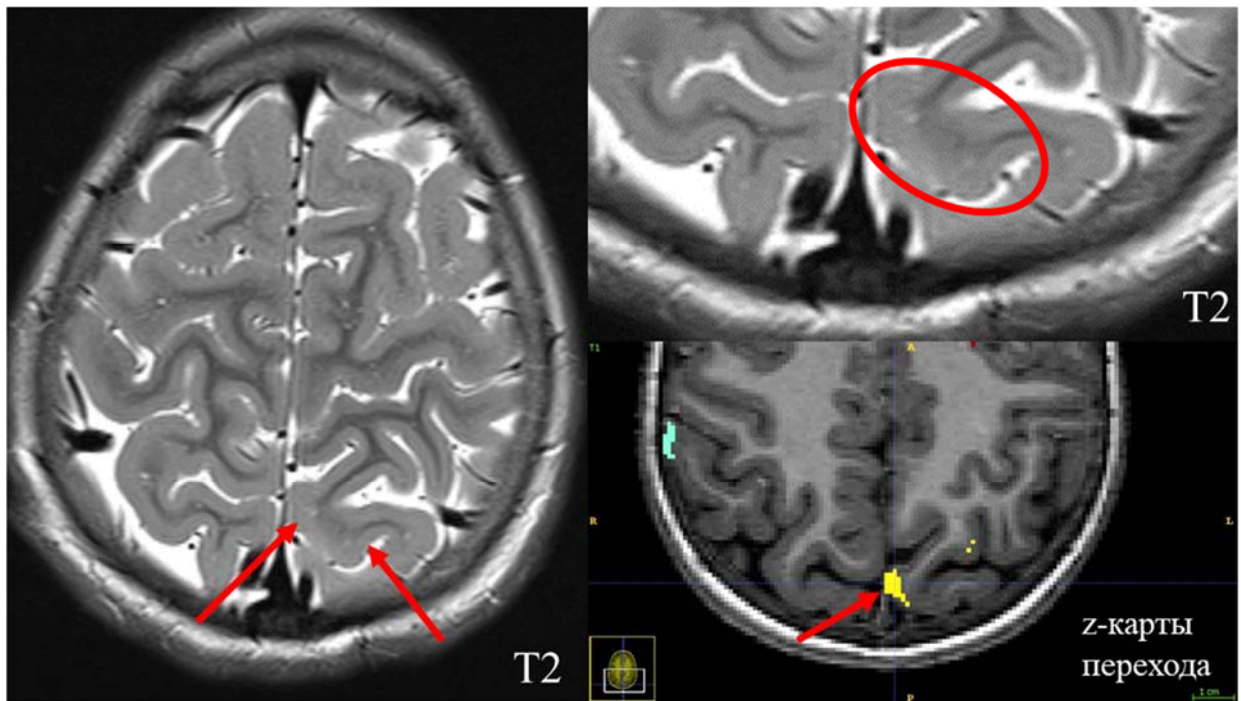


Рисунок 33 - МРТ пациента с ФКД левой теменной доли (красный круг, красные стрелки). По данным МРТ отмечаются структурные нарушения левой теменной области, в виде небольшой зоны нарушения перехода серого и белого вещества. z-карта нарушения границы серого и белого вещества демонстрирует anomalно яркую зону (красная стрелка), совпадающая с данными МРТ-исследования

Данному пациенту на консилиуме было рекомендовано повторное хирургическое лечение, в виде иссечения данной зоны, от которой пациент воздержался в пользу консервативной терапии.

Обращают на себя внимание пациенты, где МР-морфометрия не выявила никаких изменений – 3(5%) пациента из 54.

У первого пациента по данным ЭЭГ была обширная зона эпилептического приступа, с четкими изменениями по данным МРТ, которые совпадали с клинической картиной. Отсутствие предполагаемого результата на морфометрии, более вероятно, связано за счет неточной сегментации анатомических структур на начальном этапе. У второго пациента 3-х лет на МРТ в режиме FSPGR зона ФКД имела повышенный МР-сигнал, резко отличающийся по интенсивности от всех остальных ФКД. Из-за anomalно яркого МР-сигнала программа не смогла идентифицировать изменения как ФКД, так как в алгоритм программы не был занесен протокол по поиску зон с anomalно повышенным МР-сигналом (Рисунок

34). При анализе множественных источников отмечалось вариабельность релаксационных паттернов диспластических очагов в зависимости от возраста пациента при МР-исследовании. Так, сообщалось, что в инфантильную фазу (до 2-х лет) ФКД демонстрирует гипоинтенсивный сигнал на T2-взвешенном изображении и в некоторых случаях гиперинтенсивный сигнал на T1-взвешенных изображениях. Так как у данного пациента отмечается завершённый процесс миелинизации белого вещества, однако релаксационные свойства ФКД могут еще схожее проявление с инфантильной фазой. У третьего пациента была найдена четкая зона начала эпилептического приступа, но при этом неоднозначные данные МРТ. Также отрицательный результат по морфометрии, в большей степени связан за счет неточной сегментации анатомических структур на начальном этапе морфометрии. Из совокупности данным МРТ, клинической картины и данных ЭЭГ все три пациента были прооперированы с гистологическим анализом ФКД IIb.

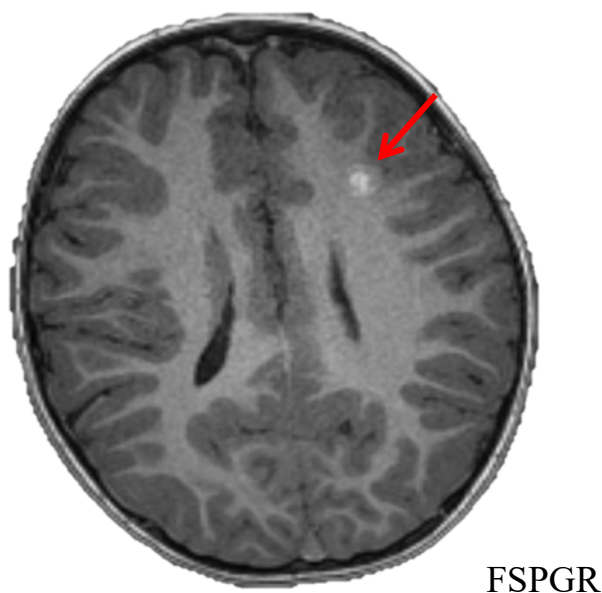


Рисунок 34 - МРТ-исследование 3-х летнего пациента с ФКД левой лобной доли. Красной стрелкой отмечена аномальная зона повышенного МР-сигнала в режиме FSPGR. Гистологический анализ показал наличие II B тип

4.2.1 Анализ МР-негативных пациентов при ФКД II типа

Была проанализирована группа МРТ-негативных пациентов в количестве 9. При анализе МР-томограмм убедительно не было выявлено ни одного типичного

признака ФКД. При проведении МР-морфометрии у 4 (44%) пациентов из 9 были выявлены оба признака ФКД. У 3 пациентов из 9 (33%) был выявлен один МР-признак ФКД, гистологический анализ показал IIb тип. У 2 (22%) гистологически подтвержденных пациентов с ФКД IIb не было выявлено ни одного МР-признака ФКД по данным МР-морфометрии (Рисунок 35).

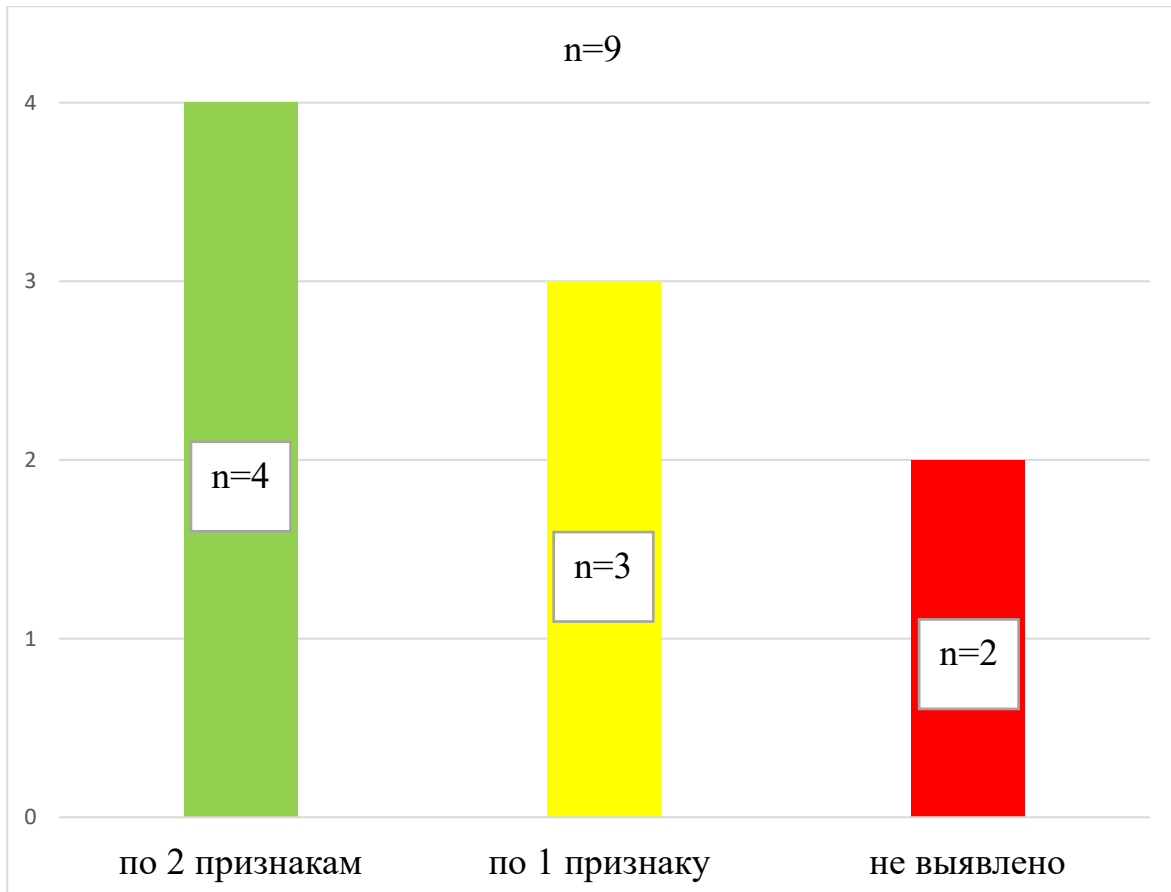


Рисунок 35 - Гистограмма отражающая выявляемость признаков ФКД 1 типа у МР-негативных пациентов

В качестве примера можно предоставить 2 клинических наблюдения.

Клиническое наблюдение №8

Мальчик 17 лет. Дебют приступов в 9 мес. в виде девиации глазных яблок влево. Отмечались ежедневные (ночные) приступы в виде гипермоторных спазмов с 14 лет. ВЭМ зарегистрировал несколько фокальных моторных приступов (во время сна). Зона начала приступов левая лобная доля (F3). Интериктально

зарегистрировано периодическое замедление электрической активности головного мозга в данной области. Анализ МРТ не выявил видимых изменений головного мозга. При проведении автоматической МР-морфометрии были найдены аномально яркие зоны в левой лобной доле по обоим признакам (Рисунок 36). В последующем проведена операция «Иссечение ФКД левой лобно-оперкулярной области с интраоперационной ЭКоГ». Гистологий анализ - ФКД ПА. Послеоперационный исход по шкале Engel – IA.

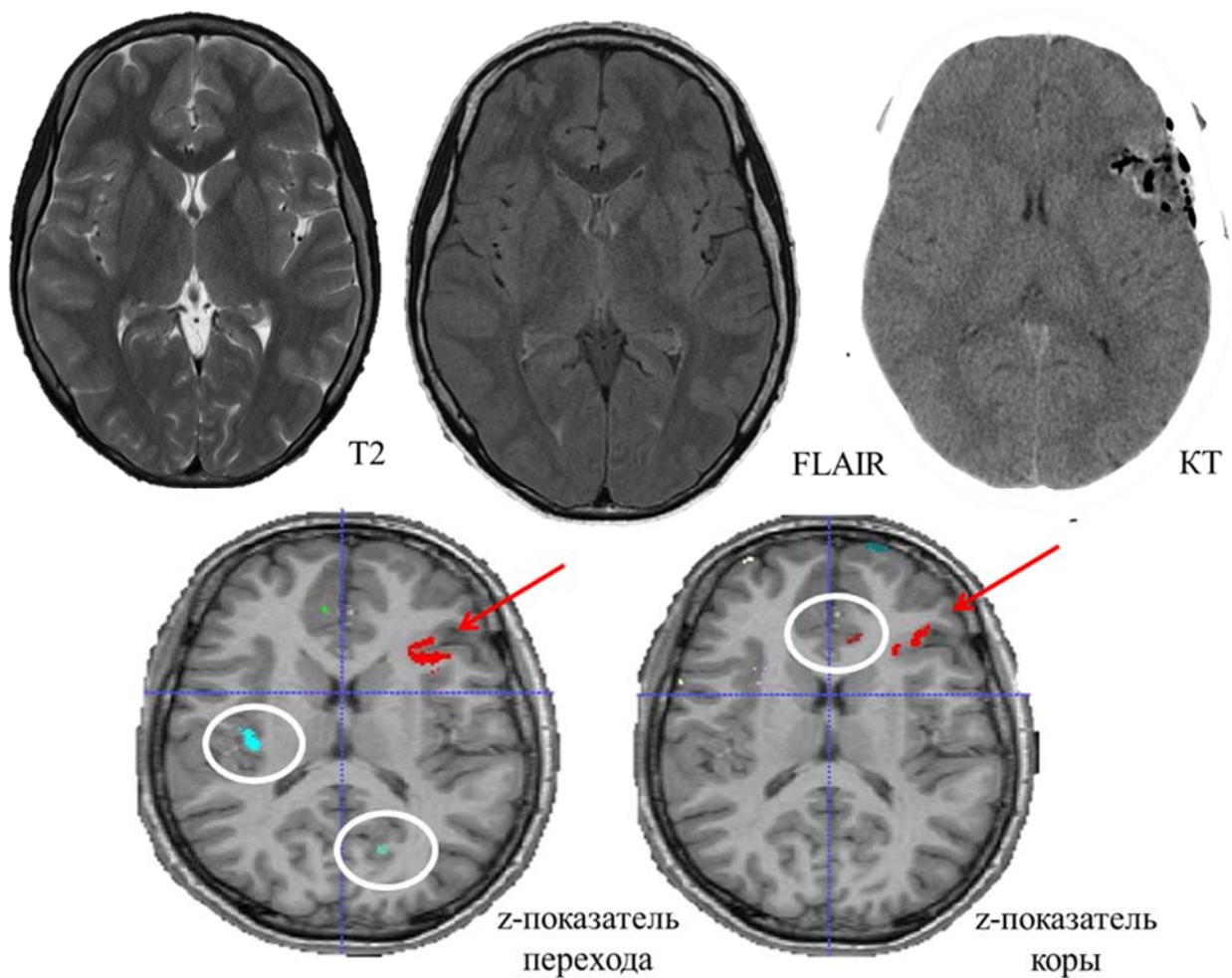


Рисунок 36 - МРТ и КТ-исследования пациента с ФКД левой лобной доли. z-карты толщины коры и нарушения границы перехода серого и белого вещества демонстрируют аномально яркие зоны (красные стрелки и красные зоны), совпадающие с данными МРТ-исследования и зоной резекции. Белые круги обозначают условно ложноположительные зоны

Клиническое наблюдение №9

Девочка 4 лет. Со слов родителей, в возрасте 1г. 4 мес. отмечалась рвота, на фоне назначенного диакарба был положительный эффект. В дальнейшем появились приступы по 60-70 раз в сутки, в виде пареза взора длительностью до 2 сек., затем напряжение мышц туловища и крик. Продолжительность эпизодов до 1 мин. На МРТ головного мозга в медиальных отделах правой лобной доли имелось подозрение на наличие зоны нарушения перехода серого и белого вещества (Рисунок 37). По данным неоднократных ВЭМ отмечались приступы с локализацией в правой лобной доле. Была проведена первая операция «Резекция эпилептогенного очага в правой лобной доле». Гистологический анализ показал ФКД IIb.

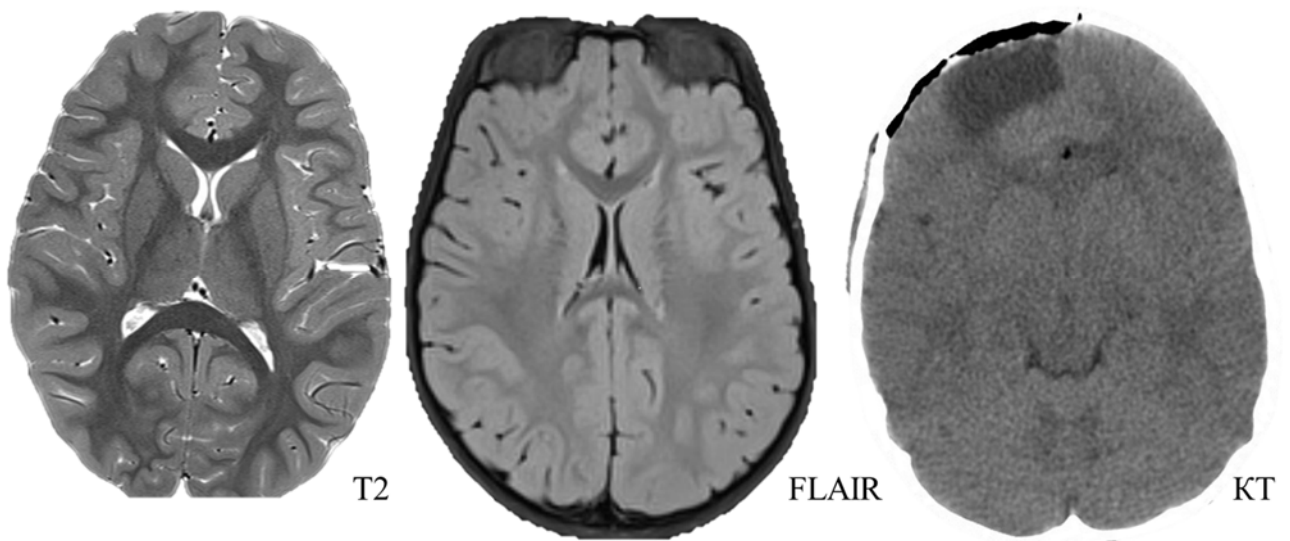


Рисунок 37 - МРТ пациента с ФКД правой лобной доли. На МРТ нечеткость перехода серого и белого вещества в медиальных отделах правой лобной доли (красные стрелки). Послеоперационное МРТ с зоной резекции медиальных отделов правой лобной доли

В первые сутки у ребенка развилось четыре эпилептических приступа. Затем приступы прошли. Спустя 3 месяца после операции приступы возобновились. Протекали с прежней семиологией. Частота приступов доходила до 50 в сутки.

Через несколько месяцев была проведена повторная операция «Резекция ФКД правой лобной доли». В послеоперационном периоде нарастания очагового дефицита не выявлено. На фоне приема противосудорожных препаратов приступов

после операции не зафиксировано. Через несколько месяцев отмечается возобновление эпилептических приступов, с последующим учащением от 1 до 10 раз в сутки. Послеоперационный исход по шкале Engel – IV.

Ретроспективно была проведена МР-морфометрия по дооперационным МРТ. При анализе z-показателя нарушения перехода серого и белого вещества были выявлены множественные обширные аномально яркие зоны в правой лобной доле парасагиттально (в основном расположенные в области поясной извилины), выходящие за зоны резекции (Рисунок 38), с учетом плохого операционного исхода, зона хирургической резекции, вероятно, меньше зоны дисплазии, что говорит о не полном удалении ФКД.

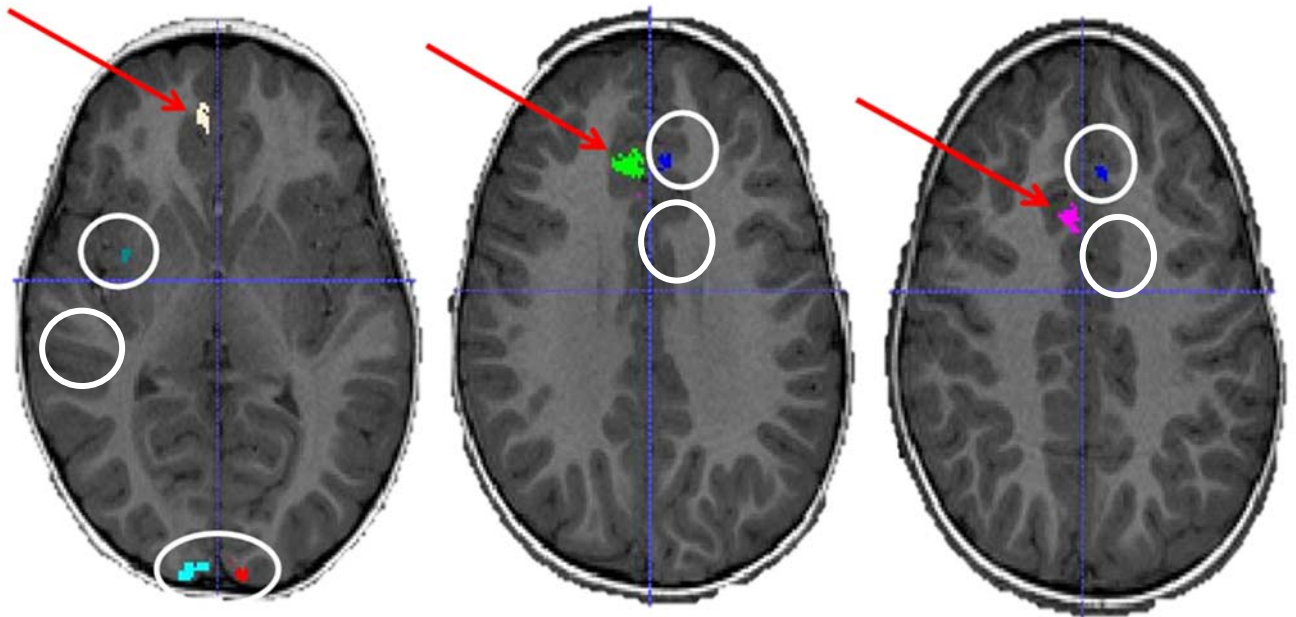


Рисунок 38 - МР-изображения девочки 4 лет с совмещенным z-показателем по признаку нарушения перехода серого и белого вещества у пациента с ФКД правой лобной доли. Красные стрелки указывают вероятное расположение ФКД. В белых кругах отмечаются условно ложноположительные зоны

4.2.2 Анализ ФКД с кистозным компонентом

Нами было проанализировано 12 пациентов из 54, у которых на МРТ отмечалась необычная МРТ картина выраженным повышением в режиме T2 (Таблица 8). По сигнальным характеристикам МР-сигнал соответствовал ликвору. Из 12 пациентов у 9 отмечалось подавление МР-сигнала в режиме T2-FLAIR, что могло говорить о присутствии свободной жидкости (Рисунок 39), у 3-х пациентов МР-сигнал оставался высоким в этом режиме. Все пациенты были прооперированы, с гистологическим диагнозом ФКД IIb и послеоперационным исходом IA по шкале ENGEL.

Таблица 8 - Общая таблица данных пациентов с ФКД

Номер пациента	Возраст	Локализация, доля	Высокий сигнал в T2	МР-сигнал в режиме FLAIR	Трансмантийный тяж
1	4	правая височная	+	низкий	-
2	8	правая височная	+	высокий	+
3	3	левая затылочная	+	низкий	+
4	6	левая теменная	+	низкий	+
5	2	левая лобная	+	низкий	+
6	3	правая теменная	+	низкий	+
7	3	правая лобная	+	низкий	+
8	2	правая височная	+	низкий	-
9	2	левая лобная	+	высокий	+
10	6	правая островковая	+	низкий	+
11	3	правая теменная	+	низкий	+
10	14	левая теменно-затылочная	+	высокий	+

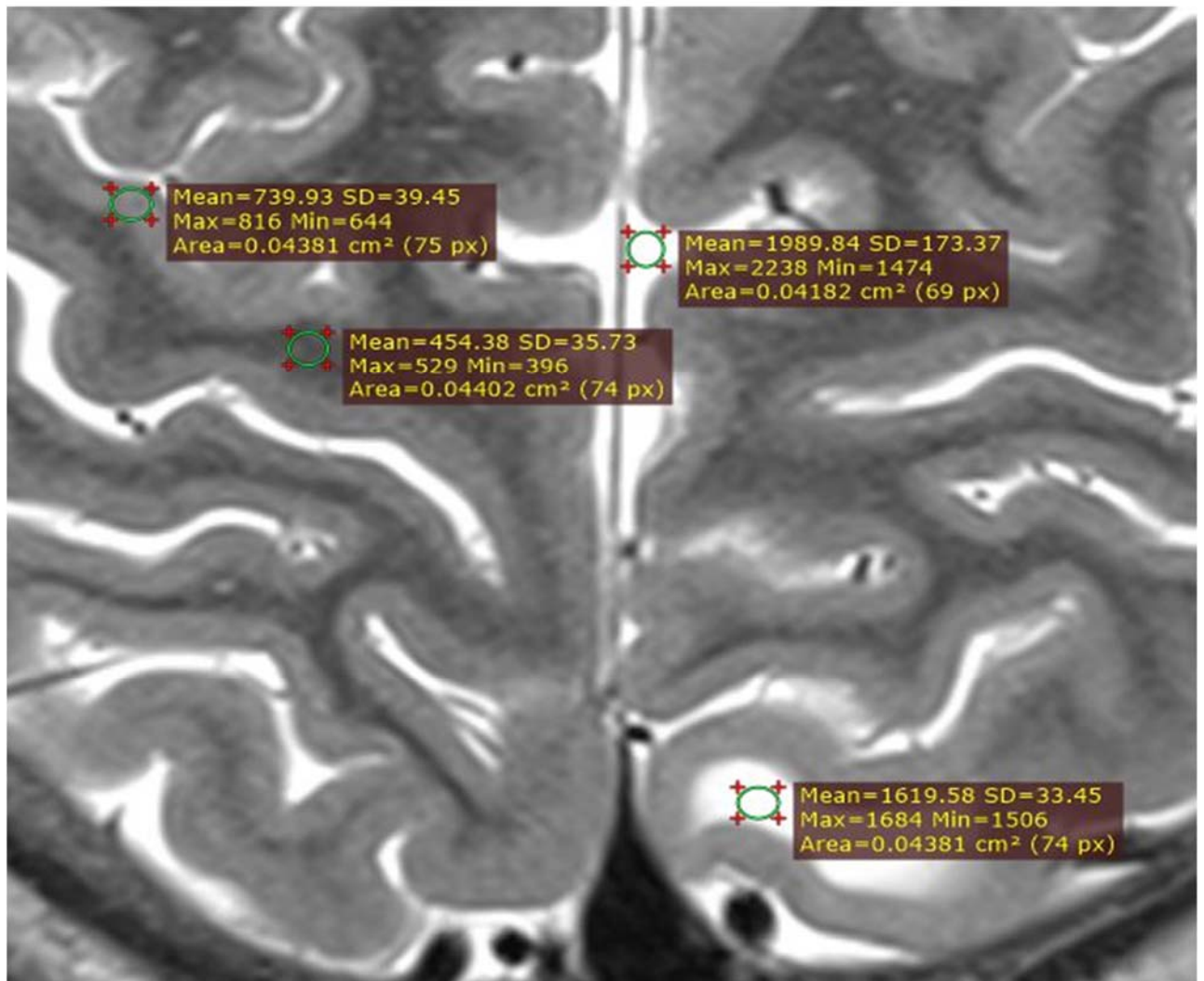
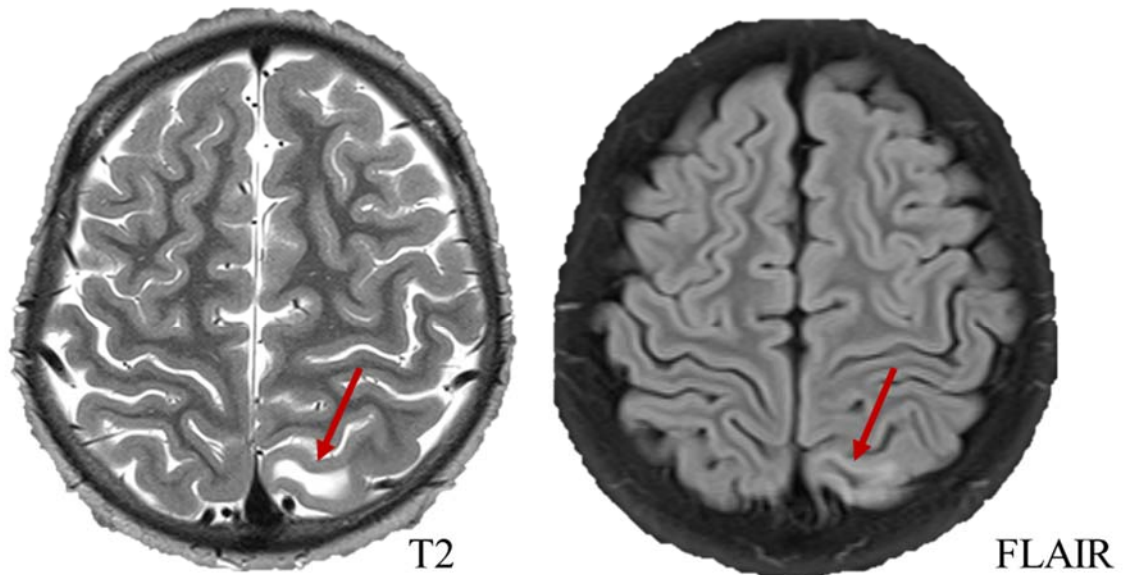


Рисунок 39 - МРТ-изображения пациента с ФКД левой теменной доли с аномально высоким МР-сигналом в режиме T2 и подавлением его в режиме T2-FLAIR. Стрелками указана ФКД левой теменной доли. Среднее значение МР-сигнала в области интереса была сопоставима со средними значениями в цереброспинальной жидкости

При проведении МР-морфометрии было выявлено, что на начальном этапе морфометрической методики, когда происходит разделение сред на серое, белое веществе и цереброспинальную жидкость отмечалось выпадение зоны ФКД. Алгоритм МР-морфометрии из-за необычно высокого МР-сигнала в режиме T2 воспринимал зону ФКД за ликвор и исключал ее из дальнейшей сегментации анатомических структур (Рисунок 40). Однако по периферии зоны с выражено повышенным МР-сигналом в режиме T2 визуализировалась перифокальная зона, которая соответствовала нарушению перехода серого и белого вещества, этот участок определялся на МР-морфометрии, как патологическая зона.

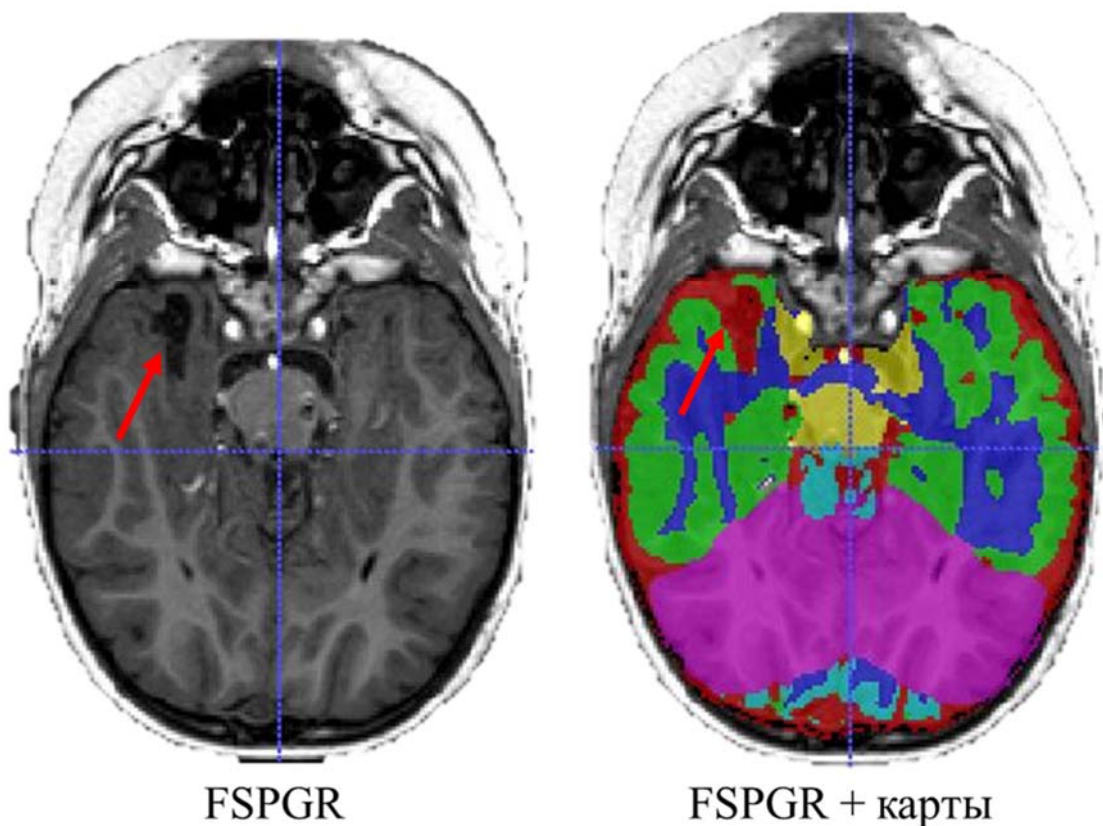


Рисунок 40 - МРТ исследование пациента с ФКД правой височной доли. После совмещения с картами сегментации головного мозга, зона ФКД сегментировалось как ликворное пространство (красная стрелка). Стрелкой указана ФКД правой височной доли

У всех пациентов были пересмотрены гистологические препараты и сопоставлены с данными МР-морфометрии, на которых зона ФКД отмечалась как ликворное пространство. В рассматриваемых гистологических образцах определились признаки фокальной кортикальной дисплазии IIb типа. Во всех биоптатах наблюдалось нарушение архитектоники коры по смешанному типу, в

части случаев с полной стертойостью слоев. Граница между серым и белым веществом была слабо различимая. Отмечались дисморфичные нейроны с крупными, светлыми ядрами, оттесненными на периферию клетки. В белом веществе наблюдалась нейрональная гетеротопия в виде отдельных нейронов или их скоплений, а также баллонные клетки с обильной, опаловидной, гомогенно эозинофильной цитоплазмой. Ядра относительно размеров клеток были мелкие, с эксцентричным расположением и гетерогенным распределением хроматина. И дисморфичные нейроны, и баллонные клетки являются патологическими формами нейронов. В половине биоптатов отмечались различной степени выраженности гиперплазия глии, разрыхление и фибриллярность стромы, микрокистозная дегенерация, являющиеся признаками дистрофических изменений в мозговой ткани. Часто выявлялся значительный перичеселлюлярный отек (Рисунок 41).

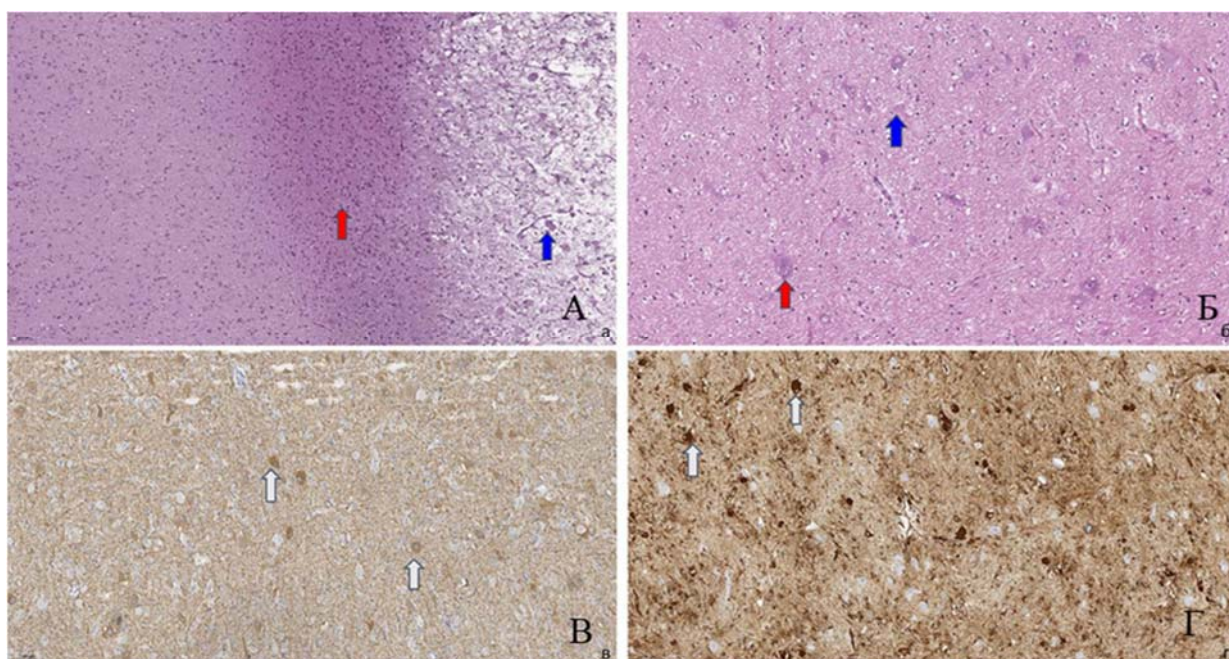


Рисунок 41 - ФКД IIb. А) Край коры, без явной границы переходящей в белое вещество с глиозом (красная стрелка), баллонными клетками и резким разрежением нейропиля (синяя стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x100. Б) Белое вещество с дисморфичными нейронами (красная стрелка), баллонными клетками (синяя стрелка), фибриллярностью нейропиля и перичеселлюлярным отеком. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение x200. В) Патологическое накопление нейрофиламентов в дисморфичных нейронах (белые стрелки). Иммуногистохимическая реакция с антителами к NF, увеличение x100. Г) Баллонные клетки (стрелки). Иммуногистохимическая реакция с антителами к Vimentin, увеличение x100

Так участки повышенного МР-сигнал в режиме T2, с подавлением на T2-FLAIR и учетом гистологического анализа указывают на наличие разрыхления и фибриллярность стромы, а также микрокистозную дегенерацию в этих областях.

В качестве примера следует представить несколько клинических случаев.

Клиническое наблюдение №10

Мальчик 3 лет. Дебют приступов с года, отмечались судорожные приступы 2-3 раза в день. Продолжительность приступов до 15 мин. На МРТ головного мозга в правой теменной доле визуализируется ФКД с наличием выраженного повышенного МР-сигнала в режиме T2 и его подавлением в режиме T2-FLAIR. Была выполнена МР-морфометрия, на которой зона с измененным МР-сигналом сегментировалась как ликворное пространство. При этом аномально яркие зоны по признаку нарушения перехода серого и белого вещества определились по границе зоны с аномально повышенным МР-сигналом. По признаку утолщения коры методом МР-морфометрии не было выявлено аномальных зон (Рисунок 42). Была выполнена операция «Иссечение ФКД правой теменной доли с интраоперационной ЭКоГ». Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологический диагноз - ФКД Ib. Исход по Engel – IA.

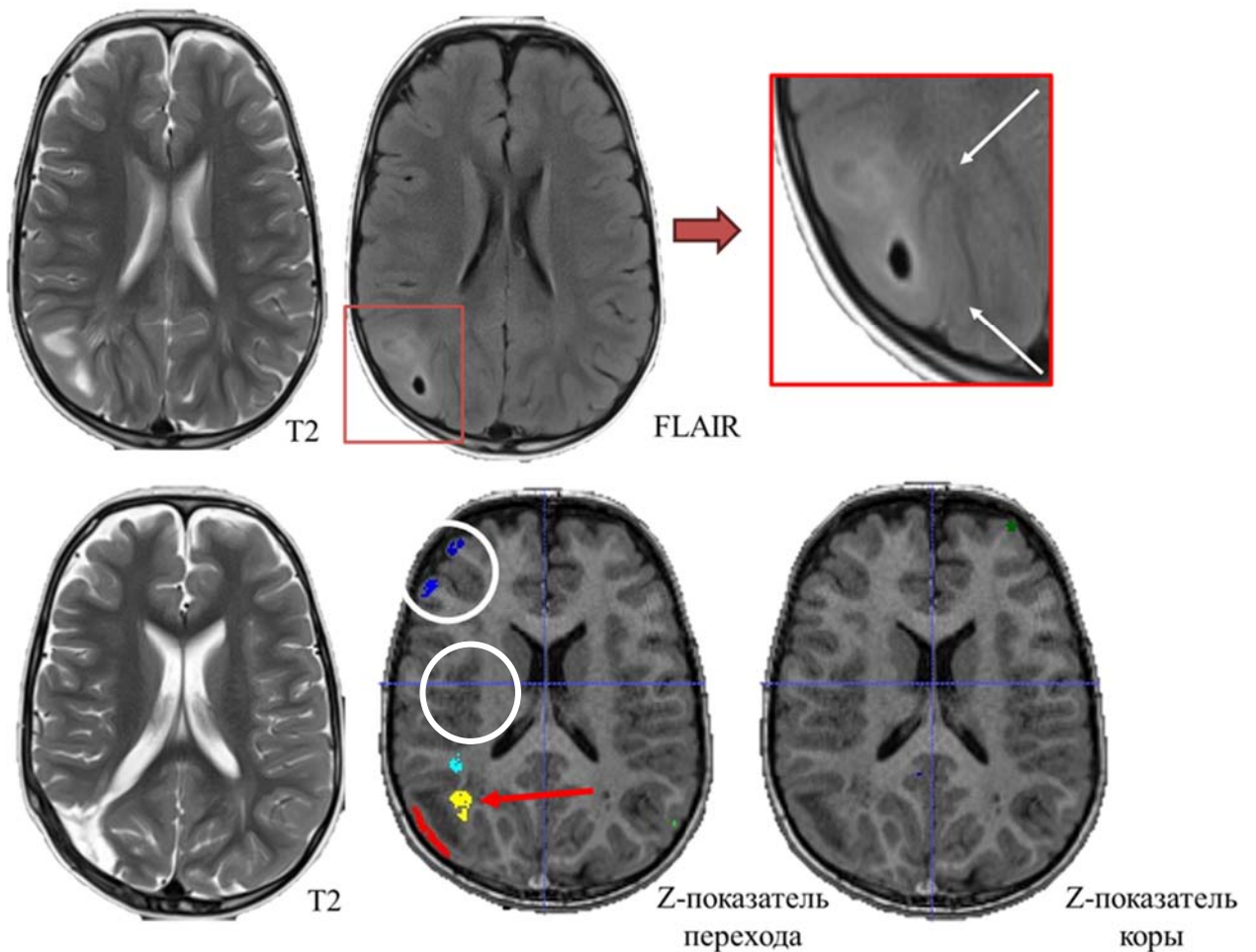


Рисунок 42 - МРТ пациента с ФКД правой теменной доли (красный квадрат). На изображениях с наложением z-показателя нарушения перехода серого и белого вещества выявляются аномально яркие зоны (красные стрелки). Расположенная рядом красная зона является ложноположительной, так как она тянется в непосредственной близости от твердой мозговой оболочки. В белых кругах обозначены условно ложноположительные зоны

Клиническое наблюдение №11

Девочка 3 лет. С 4,5 мес. стали отмечаться инфантильные спазмы. После назначения противосудорожных препаратов ремиссия до 1г. 11 мес. С 1г. 11 мес. стали отмечаться приступы в виде: тарацит глаза, поворот головы в сторону (вправо или влево), напряжения руки, клонии. После приступа левосторонний Готтдовский парез в течении 10 мин. На ВЭМ зарегистрирована патологическая активность: устойчивое, продолженное региональное дельта-замедление корковой ритмики в правой височной области (Т4-Т6), с выраженной тенденцией к распространению на правые передневисочные, лобно-центральные отделы (F8, F4, С4). На МРТ головного мозга в правой височной доле визуализируется ФКД с

наличием выраженного повышенного МР-сигнала в режиме T2 и его подавлением в режиме T2-FLAIR, а также перифокальной зоной МР-сигнала с соответствующими МР-характеристиками ФКД. Найденная зона изменений на МРТ совпадает с данными ВЭМ. В последующем была выполнена МР-морфометрия, на которой зона с повышенным МР-сигналом сегментировалась как ликворное пространство. Выявленные аномально яркие зоны по признаку нарушения перехода серого и белого вещества и утолщения коры определены на отдалении от зоны аномально повышенного МР-сигнала (Рисунок 43). Пациентке проведена операция «Височная лобэктомия справа (нейромониторинг ЭКоГ)». Гистологический анализ показал ФКД IIb. На фоне приема противосудорожной терапии приступов после операции не отмечалось. Исход по Engel – IA.

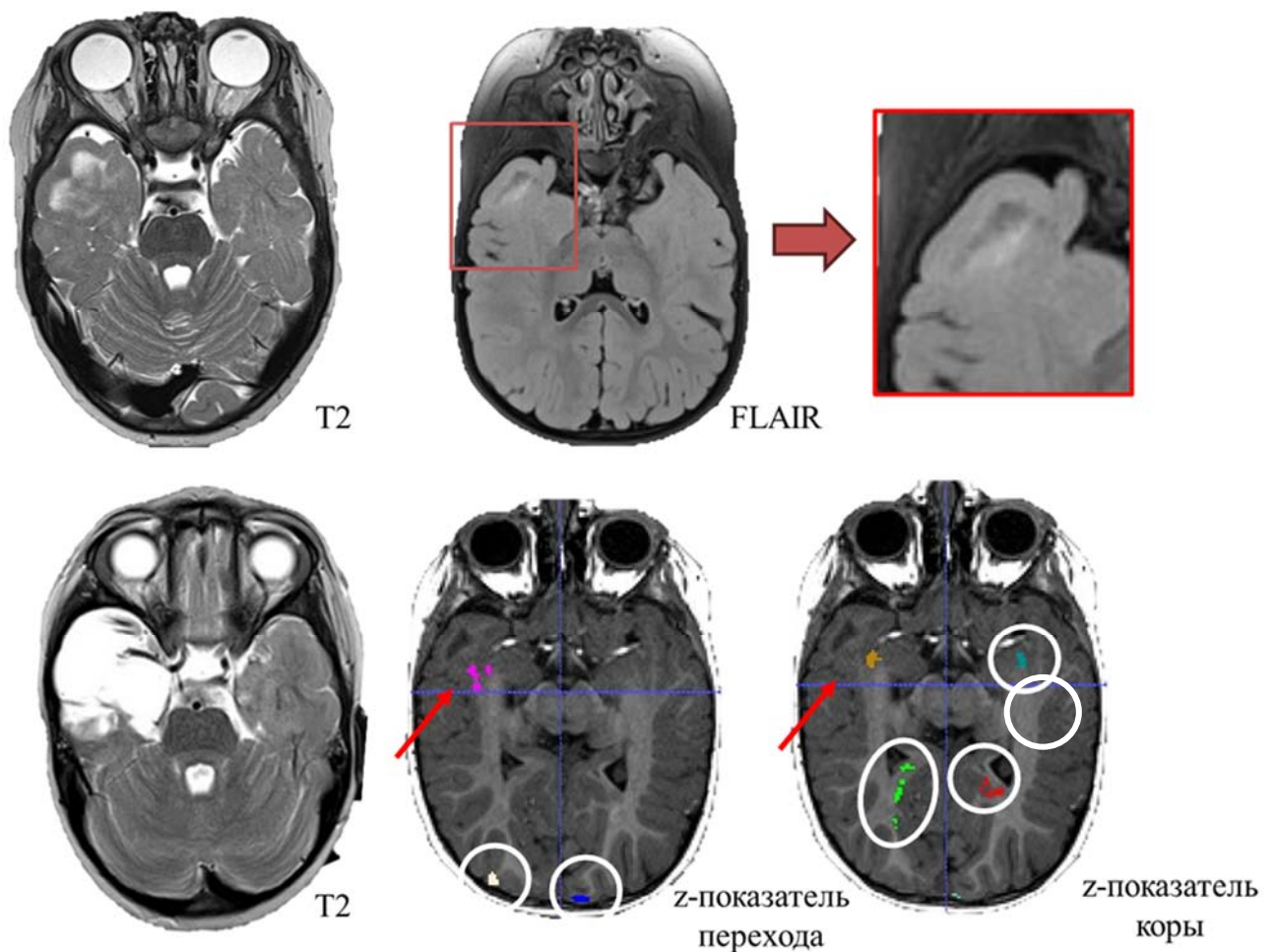


Рисунок 43 - МРТ пациента с ФКД правой височной доли (красный квадрат). На изображениях с наложением z-показателя нарушения перехода серого и белого вещества выявляется аномально яркая зона и аномально яркая зона по признаку утолщения коры (красные стрелки). В белых кругах обозначены условно ложноположительные зоны

Следует отметить, что хирургическая резекция таких мальформация происходит всем ее видимом объемом, также вместе с кистозной частью мальформации. МР-морфометрия не всегда точно выявляет такие дисплазии, с учетом неправильной сегментации на начальном этапе, но при этом такие ФКД хорошо видны на самом этапе удаления и имеют благоприятный клинический прогноз.

4.2.3 Сравнительный анализ данных ЭЭГ и МР-морфометрии у пациентов с ФКД II типа

Нами также был проведен сравнительный анализ данных ЭЭГ и МР-морфометрии. Из 54 пациентов у 3-х пациентов МР-морфометрия не выявила никаких изменений, у 2-х пациентов из-за давности проведенного лечения не удалось получить данные ЭЭГ. Было проведено сопоставление данных ЭЭГ и МР-морфометрии у 49 пациента по критериям совпадения зоны иктального ЭЭГ и зоны МР-морфометрии. Из 49 пациентов по данным ЭЭГ у 39 (80%) пациентов зоны начала эпилептического приступа полностью совпала с зонами, найденными на МР-морфометрии и зоной хирургической резекции. У 10 (20%) пациентов зона начала эпилептического приступа распространялась на несколько долей головного мозга и была больше зоны ФКД по данным МРТ, МР-морфометрии и зоны резекции (Рисунок 44).

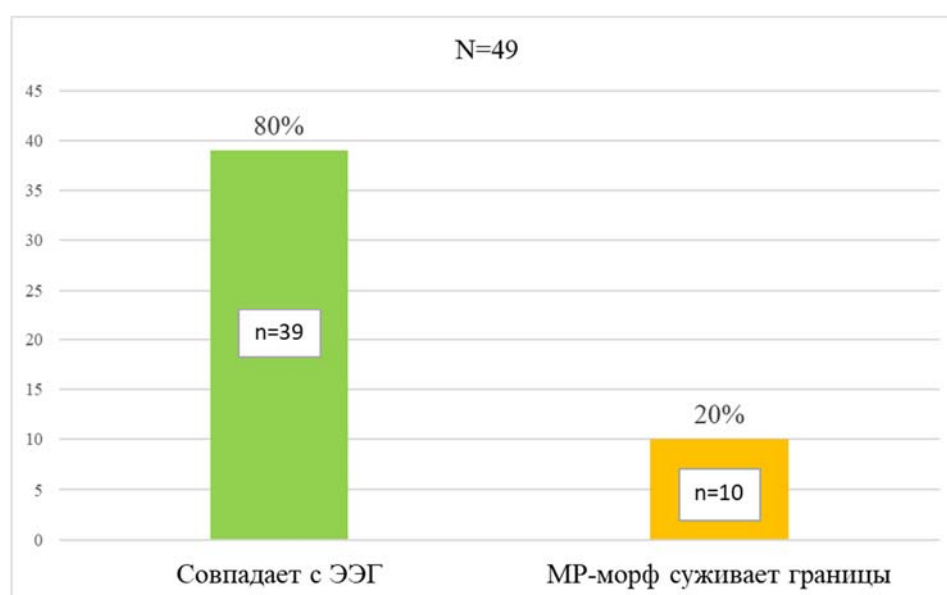


Рисунок 44 - Гистограмма сравнения данных МР-морфометрии и ЭЭГ у пациентов с ФКД II типа. В 20 % случаев МР-морфометрия позволила сузить зону ФКД, при сравнении с данными иктального ЭЭГ

Исходя из полученных данных, МР-морфометрия позволяет сузить границы дисплазии в 20%, тогда как данные иктального ЭЭГ, как правило показывали обширную зону поражения и не позволяли определить примерные границы ФКД. В качестве примера приведен один клинический случай.

Клиническое наблюдение №12

Девочка 5 лет. Дебют приступов с 2 лет в виде «замирания», заведения глаз влево. Длительностью до 40-50 сек. В последнее время отмечаются практически ежедневные приступы (2-3 эпизода в день). По данным ВЭМ: в бодрствовании и во сне в правой затылочно-теменно-задневисочной области регистрируется пролонгированное замедление, в структуре которого регистрируется региональная эпилептиформная активность. Зона начала приступа - правая затылочная и теменная область. На структурных МРТ визуализируется обширная зона нарушения перехода серого и белого вещества в правой затылочной доле. По данным МР-морфометрии отмечаются аномально яркие зоны на z-картах толщины коры и нарушения перехода серого и белого вещества в правой затылочной доле, ее медиальных отделах (Рисунок 45). Была проведена операция «Микрохирургическая резекция правой затылочной доли с интраоперационным нейромониторингом ЭКоГ». Гистологический анализ показал ФКД IIa. Данные МР-морфометрии полностью совпадают с зоной хирургической резекцией. На момент выписки пациента приступов не зафиксировано. В отдаленном периоде данных по наличию приступов и послеоперационного МРТ нет.

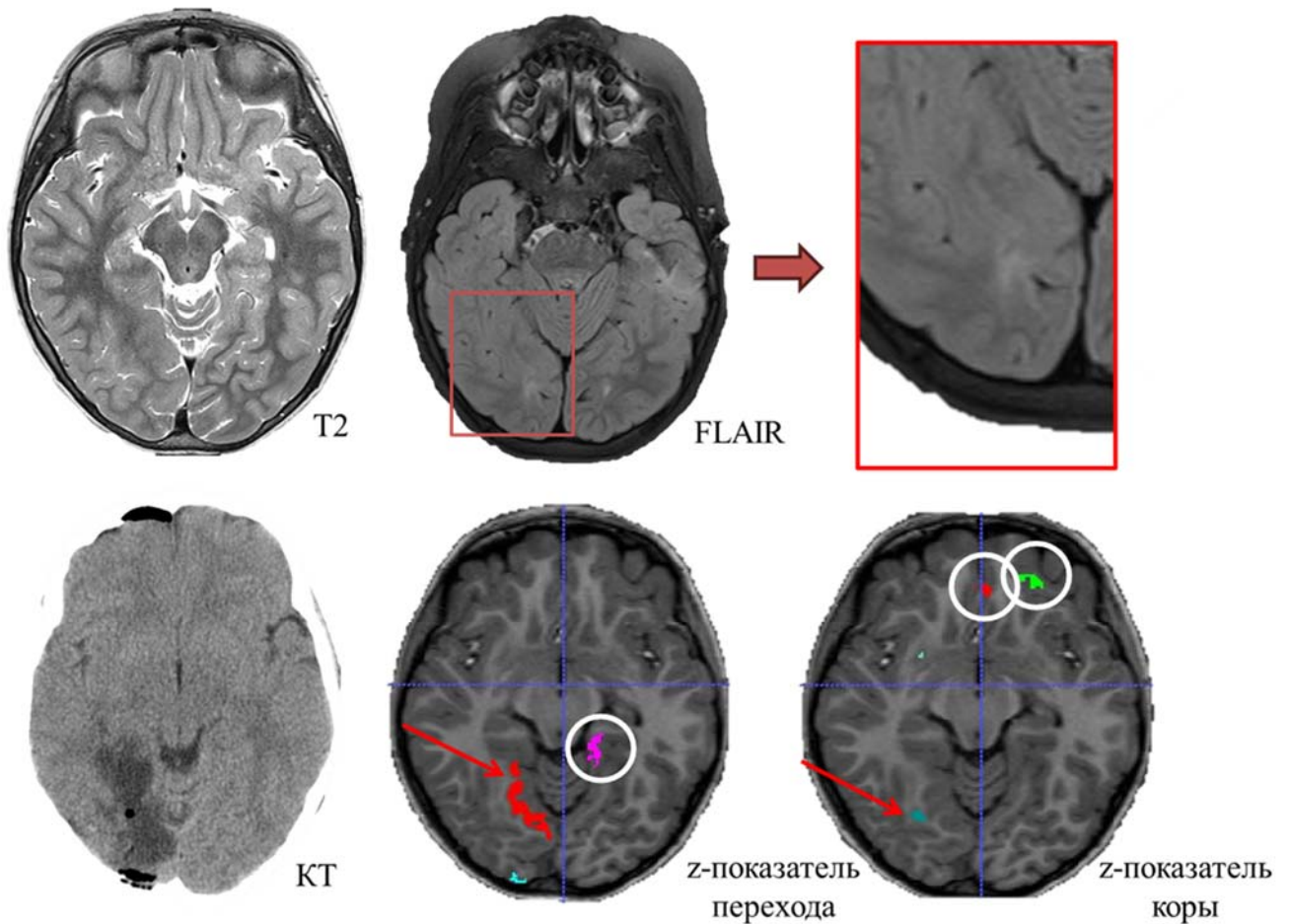


Рисунок 45 - МРТ и КТ исследования пациента с ФКД правой затылочной доли (красный квадрат). На МРТ отмечается обширная зона нарушения перехода серого и белого вещества в правой затылочной доле, без четких границ. На изображениях с наложением z-показателя нарушения перехода серого и белого вещества выявляется аномально яркая зона и аномально яркая зона по признаку утолщения коры (красные стрелки). В белых кругах отмечены условно ложноположительные зоны

4.3 Сравнение послеоперационного исхода по шкале Engel у пациентов про- и ретроспективной групп

С целью определения значимости МР-морфометрии был проведен анализ исходов по шкале Engel про- и ретроспективной группы пациентов (n=94). Проспективной группе пациентов (n=14) МР-морфометрия выполнялась на дооперационном этапе и учитывалась при планировании операции. Ретроспективной группе пациентов (n=82) морфометрия не влияла на тактику хирургического лечения и была нацелена на анализ пациентов с плохим послеоперационным исходом по шкале Engel и оценку информативности

методики.

В ходе исследования было выполнено сопоставление результатов хирургического лечения пациентов ретро- и проспективной групп. В проспективную группу вошли 12 пациентов с I типом ФКД и 2 пациента со II типом ФКД. Ретроспективную группу пациентов составили 72 пациент (29 пациента с I типом и 45 пациента со II типом ФКД). У 8 пациентов исход по шкале Engel определить не удалось.

Все пациенты были разделены на 2 категории: пациенты с хорошим послеоперационным исходом по шкале Engel IA и пациенты с неудовлетворительным послеоперационным исходом по шкале Engel от IB до VIC.

В проспективной группе операция проводилась с учетом данных морфометрии. 9 пациентов имели исход IA, а у 3 пациентов исход составил IB – VIC соответственно. Оставшиеся 2 пациента имели II тип дисплазии, и во всех случаях после операции наблюдался хороший послеоперационный исход - Engel IA.

В ретроспективной группе МР-морфометрия была проведена после хирургического лечения данной группы пациентов на основании дооперационных МРТ. Из них 54 пациента имели послеоперационный исход Engel IA, у 20 пациентов исход варьировался от IB до VIC.

При анализе про- (n=12) и ретроспективных (n=74) групп пациентов статистически значимого различия в послеоперационном исходе не было выявлено. Исход Engel IA у проспективной группы составил 75% (Рисунок 46), у ретроспективной группы Engel IA составил 73% (Рисунок 47). Отсутствие статистически значимых результатов, по нашему мнению, связанное с усреднением данных за счет хорошего послеоперационного исхода у пациентов с ФКД II типа, а также небольшой выборкой проспективных пациентов и учетом функционально важных зон при планировании хирургического лечения.

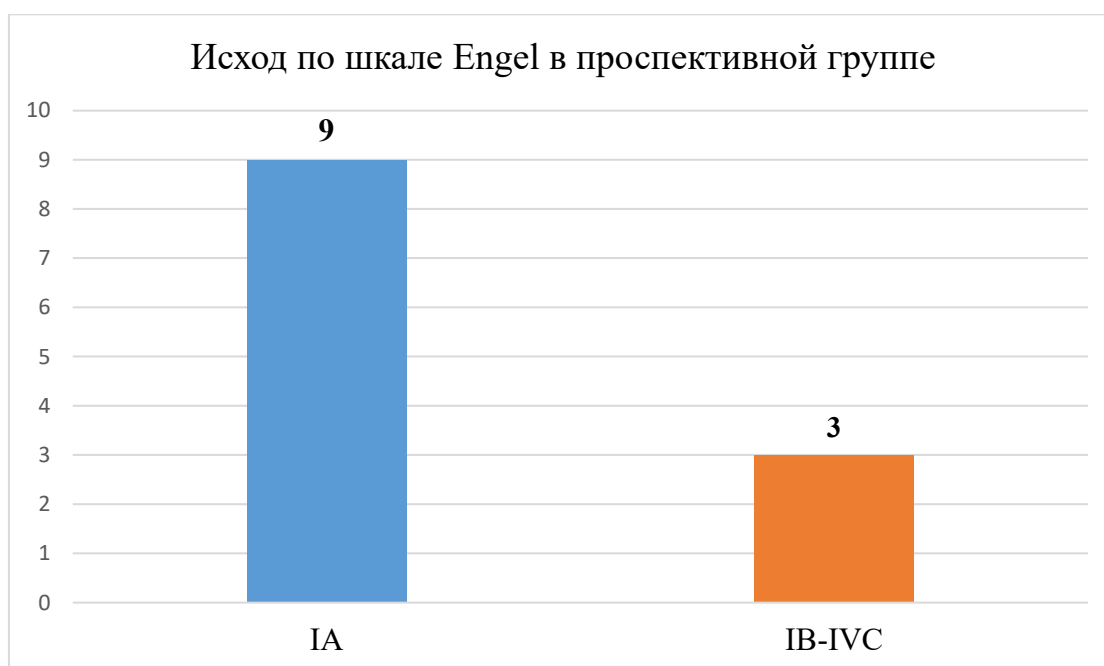


Рисунок 46 - Гистограмма пациентов из проспективной группы с хорошим послеоперационным исходом Engel IA и неудовлетворительным исходом Engel от IB до VIC

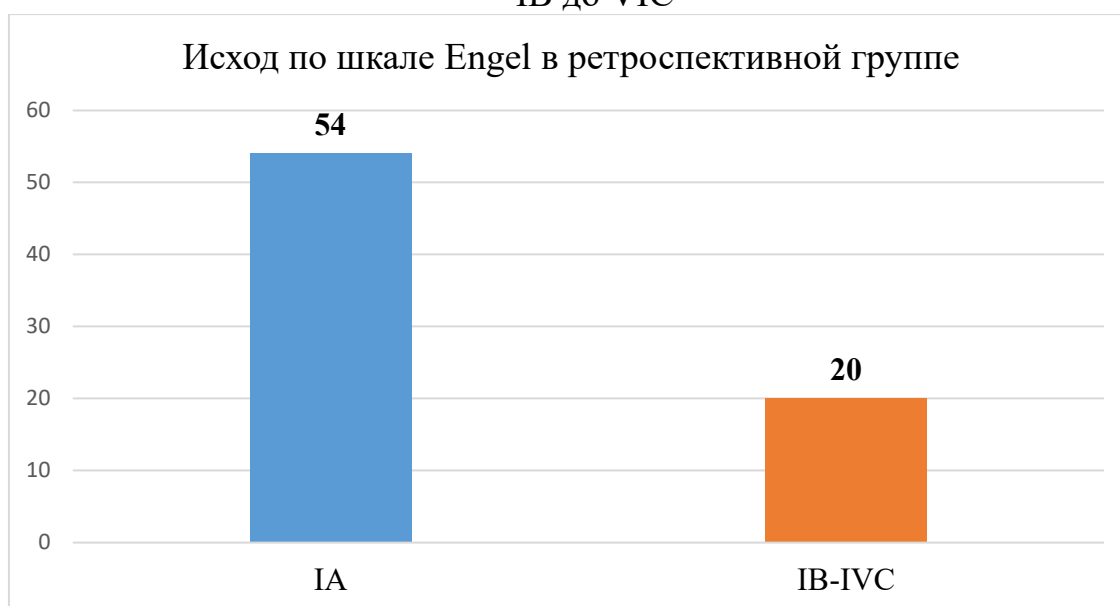


Рисунок 47 - Гистограмма пациентов из ретроспективной группы с хорошим послеоперационным исходом Engel IA и неудовлетворительным исходом Engel от IB до VIC

При этом анализ пациентов с ФКД I типа показал, что применение МР-морфометрии на дооперационном этапе улучшает послеоперационный исход на 10%. Исход Engel IA у проспективной группы составил 75% (n=9), у ретроспективной группы Engel IA 65% (n=19). Неблагоприятный исход от IB до

VIC по шкале Engel у проспективной группы составил 25% (n=3), у ретроспективной группы 35% (n=10) (Рисунок 48).

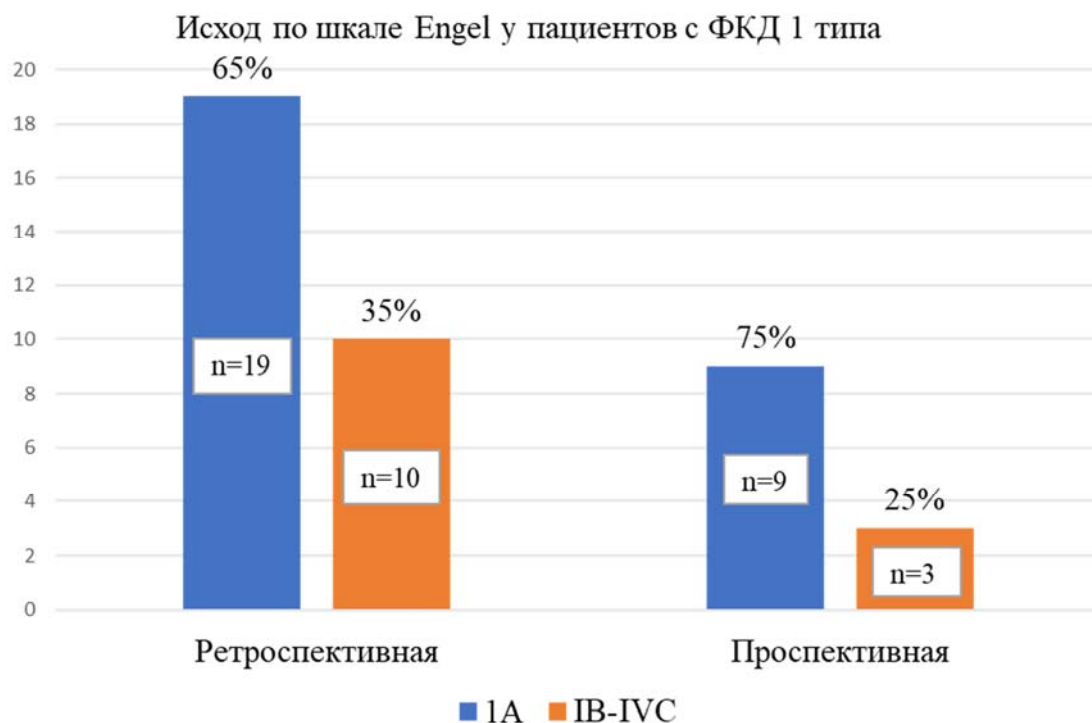


Рисунок 48 - Сравнение послеоперационного исхода по шкале Engel у про- и ретроспективных пациентов с ФКД I типа. По данным гистограммы применение МР-морфометрии при планировании хирургического лечения повысило благоприятны послеоперационный исход на 10%

Статистический анализ у пациентов с ФКД II типа не проводился в связи с малой выборкой пациентов в проспективной группе (n=2), как правило, пациенты с II типом имели достаточно очевидную МР-картину и не требовали проведения МР-морфометрии. Тем не менее, морфометрия была использована у двух пациентов, в связи с сомнениями в протяженности мальформации. В этих случаях морфометрия помогла определить границы ФКД для последующего хирургического лечения. Послеоперационный исход у данных пациентов составил Engel IA.

При анализе проспективной группы с ФКД I типа у 9 человек с исходом Engel IA обнаружены при морфометрии зоны совпали с областью хирургической

резекции ФКД. У 3 пациентов полного излечения от приступов не было отмечено, при этом количество приступов сократилось. У двух пациентов зоны ФКД по данным морфометрии полностью совпали с зоной хирургического лечения, при этом исход по Engel составил IID и IIB. Это связано обширностью зоны ФКД и отсутствия возможности радикального иссечения мальформации из-за близкого расположения функционально значимых зон, при этом послеоперационный улучшился у этих пациентов. У одного ребенка послеоперационный исход составил Engel IIIA, при этом у него было выявлено три отдельных ФКД по данным визуального анализа, одна из которых была резецирована. Морфометрия также подтвердила наличие 3-х независимых между собой участков дисплазии. Случай представлен в виде клинического примера.

Клиническое наблюдение №13

Мальчик 6 лет. Дебют приступов в 3,5-4 мес. по типу инфантильных спазмов. Отмечался общий регресс в развитии ребенка (перестал держать голову и гулить). Начат курс противосудорожной терапии – б/з эффекта.

По данным ВЭМ эпилептиформность: бифронтальная; в теменно-височно-центральных областях билатерально; в левой центральной области. На отдельных участках записи паттерн модифицированной гипсаритмии. Однократно паттерн тонического приступа из теменно-затыльно-задневисочных областях.

По данным МРТ головного мозга определяется область с изменениями в виде нарушения границы серого и белого вещества в левой лобной доле, также были выявлены изменения, описанные как глиоз в левой затылочной доле (Рисунок 49).

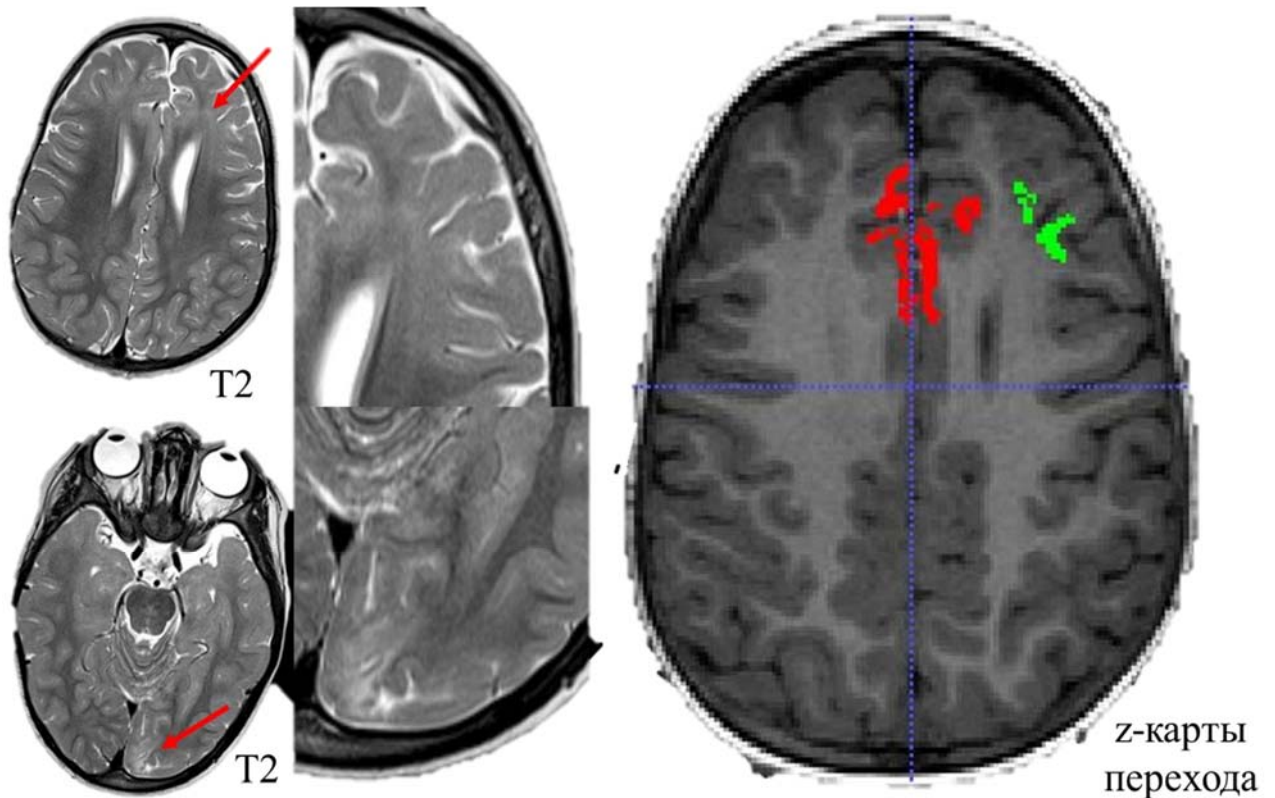


Рисунок 49 - МРТ головного мозга ребенка в режиме T2-ВИ с признаками ФКД в левой лобной доле, а также структурными изменениями в левой затылочной доле.

T1-ВИ с совмещенными z-картами перехода серого и белого вещества, с аномально яркой зоной в левой лобной доле (зеленый цвет), дополнительно визуализируется аномально яркая зона в медиальных отделах левой и правой лобной долях (красный цвет)

Так как основная часть приступов была зафиксирована в левой лобной доле, а также отсутствие четких границ мальформации по МРТ, было принято решение о проведении «передней каллозотомии с дисконнекцией левой лобной доли», с забором гистологического материала. Гистологический анализ показал ФКД I типа.

После операции в течении нескольких месяцев отмечались приступы. 1 раз в 2-3 дня в виде кивка головой с последующим замиранием. Через 6 месяцев приступы прекратились. Спустя год, после перенесенной коронавирусной инфекции приступы возобновились - в виде ежедневных приступов из сна «серия спазмов до 15 минут». Пациенту была назначена МЭГ, на которой не исключались зоны инициации эпиактивности из медиальных отделов левой височной доли или из левой затылочной доли. При ВЭМ также была зафиксирована регионарная эпилептиформная активность в виде бифронтальных разрядов, а также

эпиактивность в левой затылочной области с распространением на соседние отделы. После пересмотра МРТ изменения в левой затылочной доле были интерпретированы как ФКД. Исходя из совокупности данных пациенту была проведена затылочная лобэктомия (Рисунок 50). Гистологический анализ также показал I тип дисплазии.

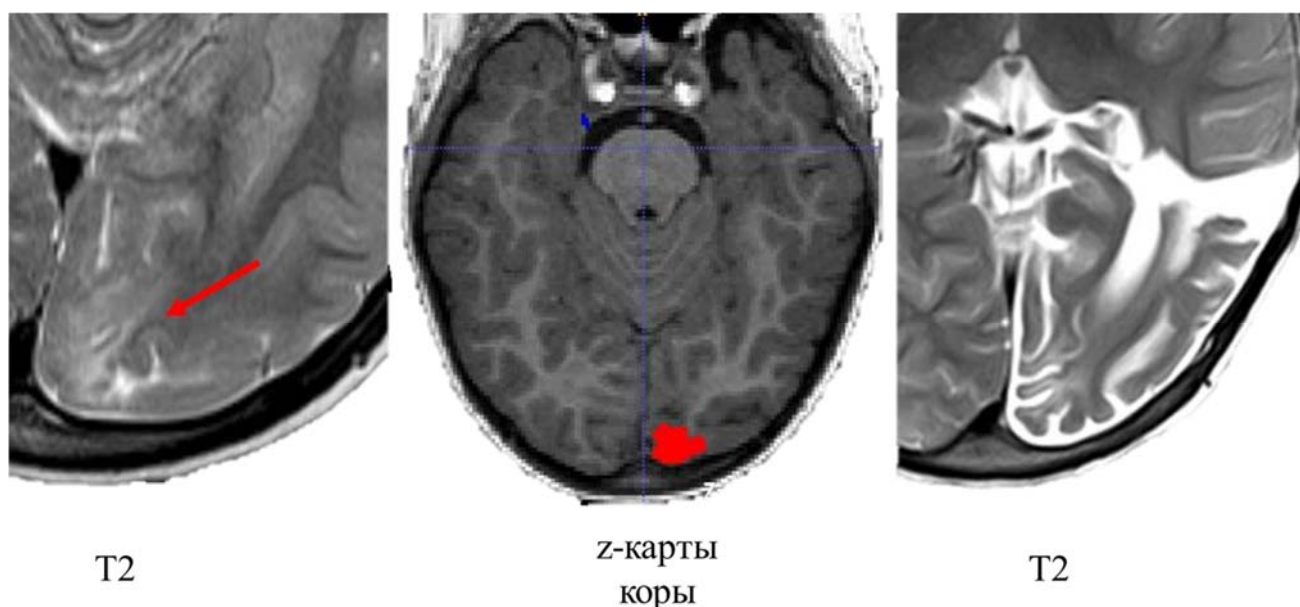


Рисунок 50 - МРТ головного мозга ребенка в режиме T2-ВИ с признаками ФКД в левой затылочной доле, а также послеоперационными изображениями. T1-ВИ с совмещенными z-картами перехода серого и белого вещества, с аномально яркой зоной в левой затылочной доле (красный цвет)

После повторного хирургического лечения приступы полностью не прошли, но стало отмечаться снижение их частоты. Сохранились также бифронтальные разряды по данным ВЭМ.

Результаты морфометрии демонстрировали изменения в правой лобной доле, где отмечалась аномально яркая зона по признаку нарушения границ серого и белого вещества, расположенная преимущественно в медиальных отделах. При визуальном анализе также отмечается нарушение границ серого и белого вещества в правой лобной доле. В совокупности данных также нельзя исключить ФКД в правой лобной доле (Рисунок 51). Исходя из-за уменьшения частоты приступов и раннее проведенных операций было принято решение о консервативной терапии.

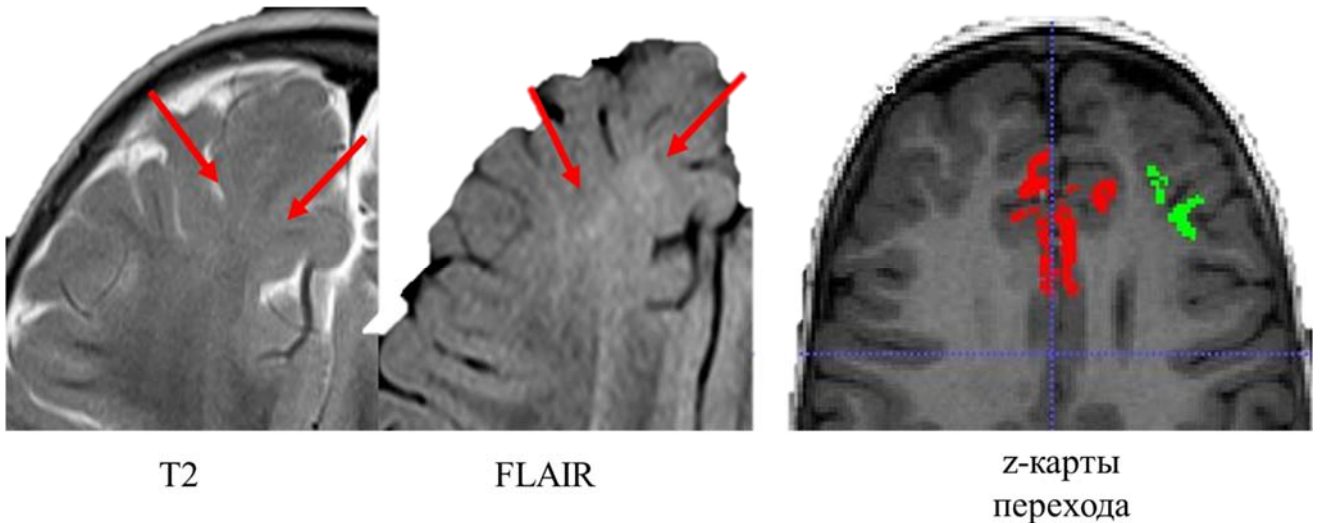


Рисунок 51 - МРТ головного мозга ребенка в режиме T2-ВИ и T2-FLAIR с признаками ФКД в правой лобной доле. T1-ВИ с совмещенными z-картами перехода серого и белого вещества, с аномально яркой зоной в медиальных отделах левой и правой лобной долях

Представленный клинический случай показывал, возможности морфометрии в выявлении множественных зон дисплазии.

Был проведен анализ ретроспективной группы пациентов с неудовлетворительным послеоперационным исходом (Engel IB-VIC). Из 74 случаев у 20 пациентов был неудовлетворительный послеоперационный исход. У 16 пациентов из 20 зона, выявленная при морфометрии, выходила за границу зоны резекции, что с высокой степенью вероятности объясняет неудовлетворительный послеоперационный исход. У 3 пациентов из 20 зона по данным МР-морфометрии совпала с зоной хирургической резекции. Это связано с тем, что исходное МРТ было не очень хорошего качества. В связи с этим начальный этап морфометрии (разделение на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость) недостаточно корректно проводил сегментацию, что в свою очередь повлияло на конечный этап морфометрии. У 1 пациента из 20 была сочетанная патология, в виде атрофии полушария и признаками дисгирии. Далее представлен клинический случай, где зона, выявленная по данным МР-морфометрии, выходила за границы зоны резекции. В качестве примера, приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение №14

Девочка 7 лет. Дебют приступов с 8 месяцев. Гипермоторные приступы из сна. Приступы с частотой 1 раз в неделю в ночное время в виде тонического приступа через 30 мин после засыпания с гипермоторным компонентом с переходом в серию спазмов. Отсутствие клинического эффекта трех противоэпилептических препаратов. По данным ВЭМ эпилептиформность была выявлена в правой лобной доле. По данным МРТ было выявлено утолщение коры и нарушение перехода серого и белого вещества в правой лобной доле, преимущественно расположенное в средней лобной извилине. Также прослеживался «трансмантийный тяж», который тянулся до переднего рога правого бокового желудочка. На картах морфометрии выявляется наиболее яркая и крупная зона по признаку утолщения коры в области правой средней и нижней лобных извилин (Рисунок 52).

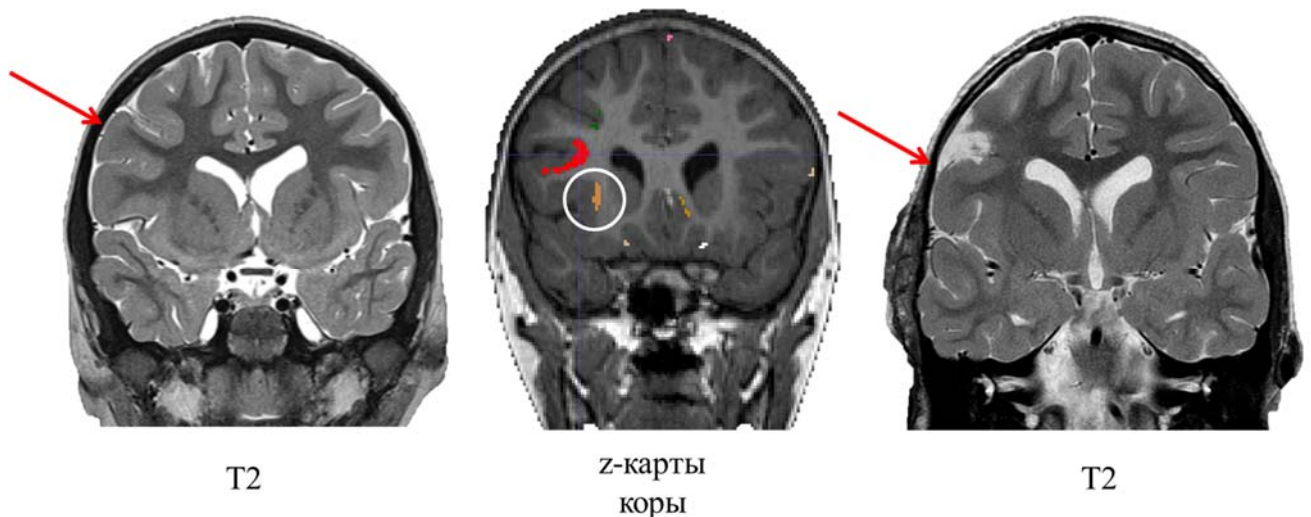


Рисунок 52 - Структурное МРТ и совмещенное МРТ с z-показателем коры пациента с ФКД правой лобной доли. На МРТ изображениях, до хирургического лечения, отмечаются признаки ФКД в средней лобной извилине справа, в виде утолщения коры и нарушения перехода серого и белого вещества. z-показатель коры совмещенное с T1 взвешенным изображением. Наиболее крупная зона (красная) отражает утолщение коры, которая начинается от средней лобной извилины и распространяется на верхние отделы нижней лобной извилины. По данным послеоперационного МРТ зона изменений при морфометрии входит за границы зоны резекции. Кругом отмечена ложноположительная зона

На картах по признаку нарушения перехода серого и белого вещества, также выявлялась яркая зона. После хирургического лечения наблюдались повторные, но

более редкие приступы у пациента, исход по Engel IIIA. При сопоставлении данных морфометрии и послеоперационного МРТ, зона, найденная по морфометрии, выходит за границы зоны резекции, что вероятно, обуславливает плохой послеоперационный исход.

4.3.1 Применение МР-морфометрии для планирования инвазивного мониторинга

Из 94 пациентов с ФКД 5-ти пациентам были имплантированы электроды на дооперационном этапе – в 2-х случаях это были глубинные электроды, а в 3-х случаях субдуральные электроды. Всем пациентам морфометрия проводилась до планирования хирургического лечения, у 4-х из них послеоперационный исход составил Engel IA. У одного пациента с установленными субдуральными электродами исход по шкале Engel составил IIIA. Это связано с тем, что дисплазия распространялась на область центральных извилин и не было возможным радикальное удаление мальформации. Далее представлен клинический пример, где морфометрия позволила скорректировать установку глубинных электродов.

Клиническое наблюдение №15

Девочка 7 лет. Дебют приступов в 2г.11 мес. - в бодрствовании стали отмечаться отведения левого угла рта. Также присоединялись клонии верхнего левого века. На момент госпитализации отмечались приступы во время сна в виде отведения левого угла рта, клонии верхней губы и левого верхнего века. Длительностью 10-20 сек (редко до 1 минуты). Частота 1-10 раз за ночь. Отсутствие клинического эффекта трех противоэпилептических препаратов. По данным ВЭМ региональное замедление и эпилептиформность в правой лобно-центрально-теменной области. Зарегистрированы фокальные моторные приступы с инициацией из правой лобно-центральной области. На МРТ отмечались субтильные, локальные изменения в области перехода прецентральной извилины и средней лобной извилины правой лобной доли, с локальным утолщением коры (предположительная зона ФКД). Дополнительно было выполнено ПЭТ-КТ с 18-

ФДГ для уточнения локализации дисплазии. При совмещении данных ПЭТ и МРТ была выявлена локальная зона гипометаболизма в области перехода правой прецентральной извилины и средней лобной извилины (Рисунок 53).

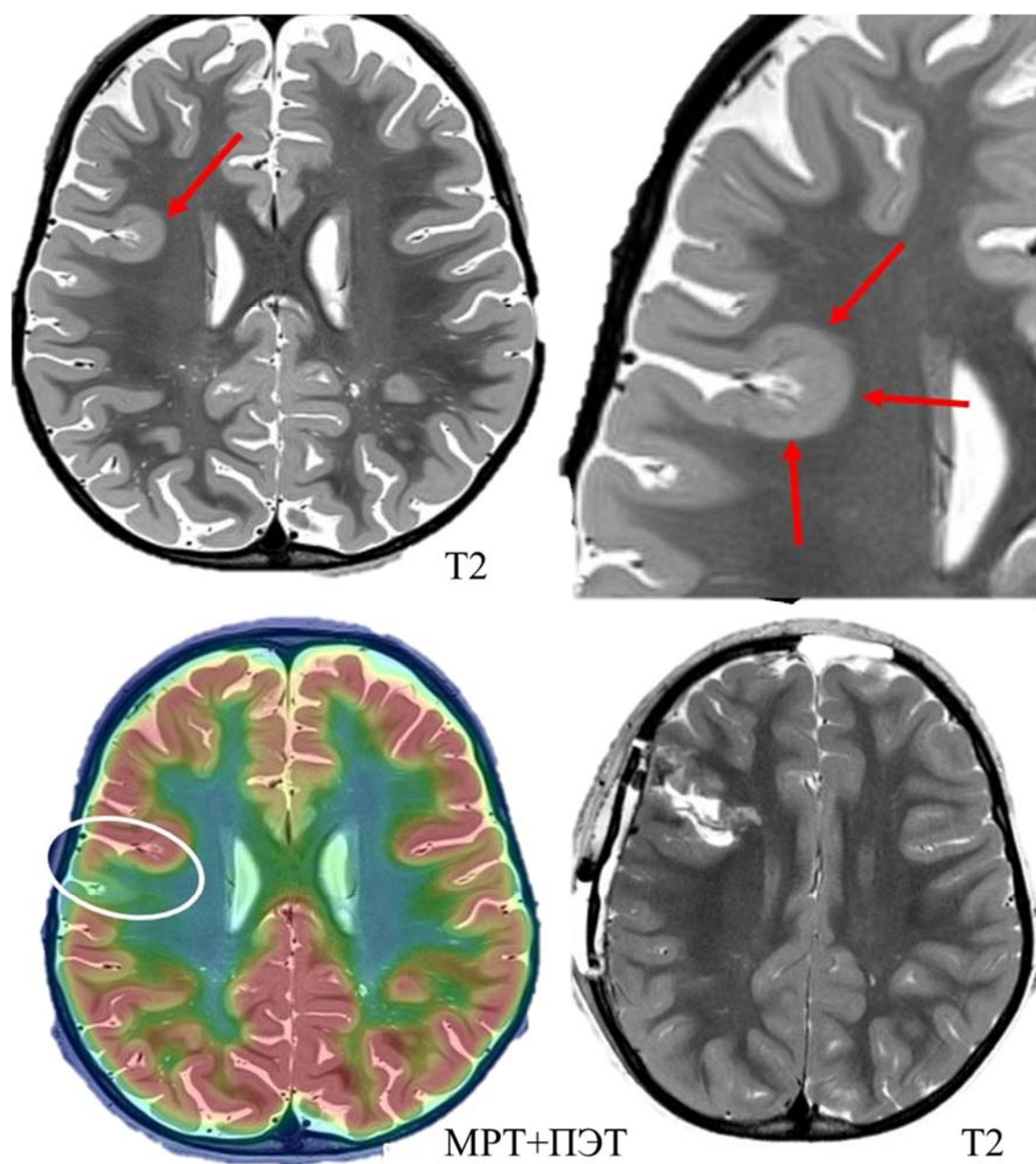


Рисунок 53 - МРТ и ПЭТ пациента с проявлениями ФКД правой лобной доли. В области перехода прецентральной извилины и средне лобной извилины отмечается локальный участок утолщение коры и зона гипометаболизма 18-ФДГ

По совокупности данных ребенку была проведена операция в виде иссечения epileptogenic участка лобно-оперкулярной коры справа. Гистологический анализ показал неизменную мозговую ткань. После операции приступы

сохранялись 1-2 раза за ночь через 1-2 суток, в виде отведения левого угла рта, клонии верхней губы и левого верхнего века. Длительностью до 20 сек. Исход по шкале Engel – IV.

В последующем пациенту была проведена МР-морфометрия, на которой была выявлена аномально яркая зона кзади от зоны резекции в основании центральной борозды справа (Рисунок 54).

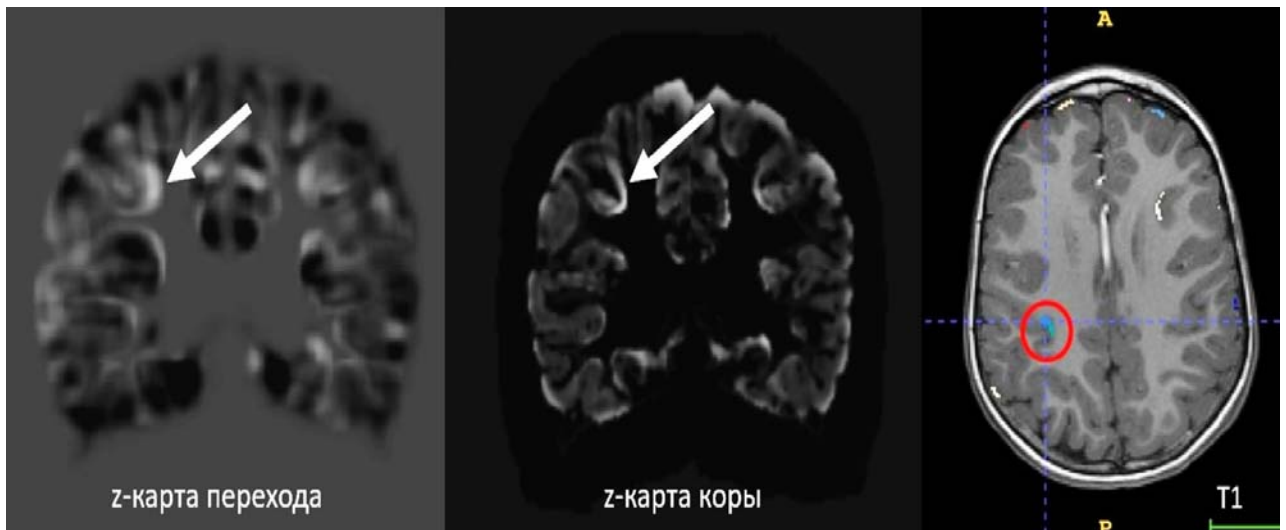


Рисунок 54 - z-карты перехода серого и белого вещества и коры, совмещенное структурное изображение с картами морфометрии. На картах морфометрии отмечается аномально яркая зона, расположенная в основании центральной борозды правого полушария

Для уточнения локализации ФКД была выполнена стереотаксическая имплантация временных внутримозговых электродов для инвазивного мониторинга, с учетом данных морфометрии. После установки электродов было выполнено контрольное КТ и МРТ для определения позиции электродов с последующим их совмещением между собой (Рисунок 55). За первые сутки записи в отделении интенсивной терапии зарегистрировано 12 эпилептических приступов, 2 приступа и серия из 8 приступов после пробуждения после установки глубинных электродов, 2 приступа из ночного сна. Продолжительность до 1 мин. В последующие двое суток зафиксировано 25 эпилептических фокальных моторных приступов. Приступы продолжительностью до 1 мин. По итогам 3-х суточного мониторинга приступы локализовались в области центральной извилины, с распространением на среднюю лобную извилину.

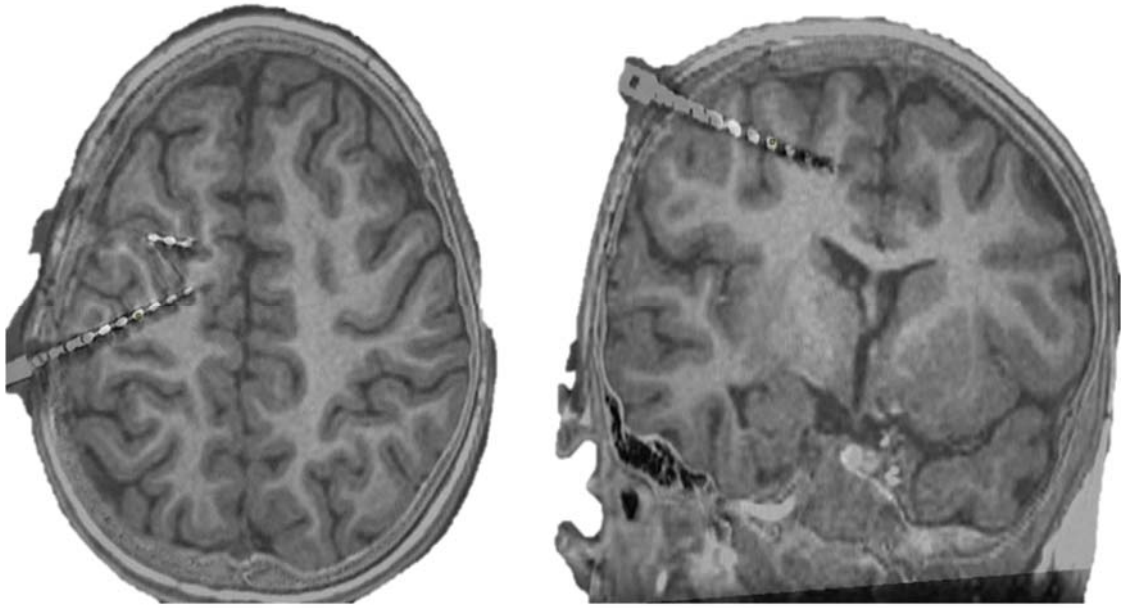


Рисунок 55 - Совмещенное МРТ и КТ головного мозга с имплантированными стереотаксическими электродами

После локализации зоны начала приступа было принято решение о повторном проведении хирургического лечения. Было проведено иссечение эпилептогенной зоны в лобной доле с нейромониторингом и навигацией. В первые и последующие сутки после операции приступы полностью регрессировали. Исход по шкале Engel – IA. Гистологический анализ показал ФКД IIВ. Контрольное МРТ определило полное иссечение зоны дисплазии (Рисунок 56).

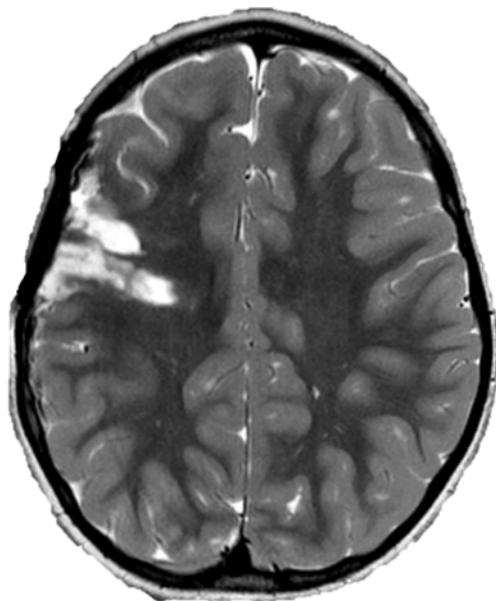


Рисунок 56 - МРТ головного мозга в режиме T2-ВИ после хирургического лечения ФКД. На контрольной МРТ отмечаются две зоны резекции в правой лобной доле

У ретроспективного пациента, с установленными субдуральными электродами, где послеоперационный исход составил Engel IA была выявлена распространенная ФКД I типа в правой лобно-теменной области, которая затрагивала центральные извилины. Исходя из того, что в зону ФКД были вовлечены функционально важные зоны, было принято решение о проведении частичной резекции мальформации, это не избавило пациента от приступов, но существенно сократило количество.

Представленные наблюдения позволяют сделать предварительные выводы высокой информативности и важность проведения морфометрии на этапе планирования установки глубинных или субдуральных электродов, особенно при МР-негативных формах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фокальные кортикальные дисплазии (ФКД) представляют собой область мозга с нарушением пролиферации и миграции нейронов, и их организации [17]. ФКД являются одной из самых частых причин развития фармакорезистентной структурной эпилепсии у детей в нейрохирургической практике [60, 65].

Хирургическая резекция наиболее эффективный метод лечения эпилепсии у пациентов с фокальной кортикальной дисплазией и одним из наиболее важных предикторов благоприятного исхода и прекращения приступов, является радикальность удаления зон ФКД [46].

Золотым стандартом в обследовании пациентов для оперативных вмешательств является МРТ с высоким пространственным разрешением [16, 51, 76, 90]. Также диагностическая значимость МРТ при ФКД напрямую зависит от напряженности магнитного поля томографа [52, 83]. Чтобы стандартизировать выполнение МРТ у пациентов с эпилепсией и снизить риски неправильной диагностики международная противоэпилептическая Лига в 2019 году предложила ввести протокол исследования HARNESS. Однако даже после введения протокола HARNESS сохраняются риски пропуска эпилептогенного очага.

В последнее время отмечается возрастающий интерес к применению МР-морфометрии, которая позволяет выявить, такие признаки ФКД, как утолщение коры и нарушение перехода серого и белого вещества.

Важным аспектом в лечении фокальной кортикальной дисплазии является топография и анатомические границы патологии. В клинической практике нередко встречаются дисплазии, которые не определяются очевидным образом на МРТ и наиболее часто это наблюдается у лиц с ФКД I типа.

МР-морфометрия на основе воксельного анализа основана на пространственной нормализации всех изображений в одном и том же стереотаксическом пространстве, извлечении объема серого вещества из нормализованных изображений, сглаживании и, наконец, выполнении

статистического анализа о групповых различиях и их локализации. Результатом обработки является статистические параметрические карты, показывающие регионы, где объем серого вещества значительно различается между группами, а также участки нарушения границ серого и белого вещества [10].

Целью настоящего исследования являлось изучение информативности МР-морфометрии в диагностике ФКД I и II типов, установление возможности определения границ дисплазии, сопоставление с данными ЭЭГ, и в роли метода принятия решения о хирургической резекции эпилептического очага и ее объеме.

Мы провели анализ информативности МР-морфометрии в диагностике ФКД I и II типов. Для этого были разработаны оригинальный полуавтоматический и автоматический алгоритмы МР-морфометрии, нацеленные на выявление типичных признаков ФКД: нарушение границ серого и белого вещества, и утолщение коры. Был произведен ретроспективный и проспективный анализ 96 пациентов с ФКД I и II типом, проходивших обследование и последующее хирургическое лечение в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

В ходе разработки алгоритма морфометрии начальная постобработка данных МРТ была выполнена в программе FreeSurfer [34]. Последующие элементарные преобразования изображений (такие, как вычитание из одного изображения другого, бинаризация, сглаживание, создание двоичной маски) были выполнены в программах ANTs и FSL [67, 74]. В качестве исходных данных для исследования использовали МРТ импульсную последовательность 3D-FSPGR с изотропным вокселем $1.0 \times 1.0 \times 1.0$ мм³. Расчет морфометрических карт включал следующие шаги: постобработку МРТ, вычисление параметрических карт зон перехода серого-белого вещества, расчет толщины коры, автоматический поиск зон с ФКД на основе сравнения с данными, которые получили на группе здоровых добровольцах (n=150).

В ходе работы по применению автоматической МР-морфометрии был написан скрипт на Matlab, который выделяет аномально яркие связанные области на параметрических картах. Яркость таких областей мы определяли как «выбросы» в распределении интенсивностей вокселей изображения.

Для определения пороговых значений мы проанализировали группу здоровых добровольцев ($n=35$) и группы пациентов с ФКД ($n=96$), и определили наиболее оптимальные значения, которые состояли из двух параметров: k – это параметрический коэффициент и пороговый объем. Полученные z -показатели совмещались с анатомическими структурными 3D-FSPGR изображениями головного мозга, для определения конкретной локализации ФКД. Эта операция проводилась в программе «Mango и ITK-SNAP». При анализе полученных результатов было выяснено, что из-за несовершенства программных пакетов и качества исходных изображений, на z -картах могут появляться ложно положительные зоны. Чтобы избежать появления таких зон мы изменяли пороговые значения, но при этом возникал риск пропуска истинно положительных зон. С учетом проделанной работы, было принято решение о стандартизации показателей МР-морфометрии с применением пороговых значений: фактор $k-1,5$ и пороговый которые должны быть больше 50 мм³.

При работе с выбранными параметрами для МР-морфометрии мы отдавали себе отчет в том, что отсутствие гистологической верификации ложноположительных зон не позволяет нам объективно сравнивать их с истинно положительными на основе показателей чувствительности и специфичности.

Анализ пациентов с ФКД I типа показал, что из 42 пациентов у 24 (57%) были выявлены аномально яркие зоны на z -картах по обоим признакам, у 12 (28%) были выявлены аномально яркие зоны только по одному признаку, у 6 (15%) пациентов не было выявлено никаких признаков ФКД. Общая выявляемость хотя бы по одному из признаков составила 85%.

При анализе МР-негативных (3-мя рентгенологами) пациентов ($n=14$) у 6 (42%) пациентов из 14 были выявлены оба признака ФКД. У 6(42%) пациентов из 14 был выявлен один признак ФКД. У 2(14%) пациентов из 14 не было выявлено ни одного признака ФКД.

При сравнительном анализе данных ЭЭГ и МР-морфометрии у 19 (48%) пациентов зона начала эпилептического приступа распространялась на несколько долей головного мозга и была больше зоны ФКД по данным МРТ, МР-морфометрии и

зоны резекции. У 21(52%) из 42 пациентов зоны начала эпилептического приступа полностью совпала с зонами, найденными на МР-морфометрии и морфологически верифицированной мальформации.

МР-морфометрия позволяет повысить выявляемость ФКД I типа на 18%. При МР-негативных формах мальформаций этого типа выявляемость по данным МР-морфометрии составила 84% и при сравнении с данными ЭЭГ МР-морфометрия позволила сузить зону поиска дисплазии в 48% случаев.

После анализа пациентов с ФКД II типа из 54 пациентов у 34 (64%) были выявлены аномально яркие зоны на z-картах по обоим признакам, у 17 (31%) были выявлены аномально яркие зоны только по одному признаку, у 3 (5%) не было выявлено ни одной аномально яркой зоны. Общая выявляемость хотя бы по одному из признаков составила 95%.

При анализе МР-негативных (3-мя рентгенологами) пациентов (n=9) у 4 (44%) пациентов были выявлены оба признака ФКД по результатам МР-морфометрии. У 3 пациентов (33%) был выявлен один признак ФКД. У 2 (23%) пациентов из 9 не было выявлено ни одного признака ФКД.

При сравнительном анализе данных ЭЭГ и МР-морфометрии у 49 пациентов по данным ЭЭГ у 39 (80%) пациентов зоны начала эпилептического приступа полностью совпала с зонами, найденными на МР-морфометрии и зоной хирургической резекции. У 10 (20%) пациентов зона начала эпилептического приступа распространялась на несколько долей головного мозга и была больше зоны ФКД по данным МРТ, МР-морфометрии и зоны резекции.

МР-морфометрия позволила повысить выявляемость ФКД II типа на 11%. При МР-негативных формах выявляемость по данным МР-морфометрии составила 77%. При сравнении с данными ЭЭГ МР-морфометрия позволила сузить зону поиска дисплазии в 20% случаев.

Из 54 пациентов с ФКД II типа была выделена подгруппа из 12 пациентов, у которых на этапе сегментации на серое, белое вещество и цереброспинальную жидкость МР-морфометрия неправильно сегментировала ФКД, принимая ее основной объем за цереброспинальную жидкость. При анализе этих пациентов

было выявлено, что по сигнальным характеристикам изображений таких пациентов, дисплазия соответствовала ликвору и была отчетливо видна даже при быстром просмотре. У всех этих пациентов гистологический анализ показал ФКД IIb тип, без опухолевых клеток и хороший послеоперационный исход (Engel IA). С учетом очевидности ФКД у таких пациентов по МР-изображениям мы не стали искать пути решения неправильной сегментации таких пациентов.

Полученные данные показали, что МР-морфометрия не всегда корректно может сегментировать структуры мозга, в тех местах, где присутствует свободная жидкость, в том числе в некоторых ФКД IIb типа.

При анализе проспективной (n=14) и ретроспективной (n=74) групп пациентов у пациентов проспективной группы, где была применена МР-морфометрия отмечался более благоприятный исход по шкале Engel после хирургического лечения, особенно у пациентов с I типом дисплазии. При анализе ретроспективной группы пациентов с плохим послеоперационным исходом было выявлено, что на МР-морфометрии зона была обширнее зоны выполненной резекции, что указывает на неполное удаление всей дисплазии. Подобное отмечено, в основном, у пациентов с ФКД I типа, у которых границы дисплазии наиболее сложно определить на обычных структурных МРТ.

Анализ пациентов (n=5) с инвазивным мониторингом показал, что МР-морфометрия позволила оптимизировать тактику инвазивного мониторинга и сократить количество установленных электродов, а также улучшить послеоперационных исход таких пациентов.

Анализ литературы показал, что у некоторых авторов также был неблагоприятный послеоперационный исход хирургического лечения ФКД [23, 86]. Наши данные и данные других авторов показывают, что найденные зоны по МР-морфометрии были больше зоны хирургического лечения. Анализ таких пациентов показал, что неблагоприятный послеоперационный исход связан с отсутствием радикального удаления мальформации.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что МР-морфометрия оказывает помощь и полезна в диагностике ФКД, особенно при МР-негативных случаях.

Также МР-морфометрия помогает сузить границы распространенности дисплазии при сравнении с данными иктального скальпового ЭЭГ-мониторинга и дополнить сведения о топографии и анатомических границах мальформации, оптимизировать проведение инвазивного мониторинга.

Несмотря на то, что достоверность этих сведений зависит от вариабельности установки пороговых значений результаты данного исследования, позволяют оптимизировать тактику хирургического лечения таких пациентов.

Преимуществом МР-морфометрии является то, что данная методика не увеличивает время исследования пациента, не сопряжено с лучевой нагрузкой, в перспективе может работать по нескольким импульсным последовательностям, а также может заменить некоторые инвазивные методики диагностики зон ФКД и сократить время для подготовки оперативного вмешательства.

В сомнительных случаях МР-морфометрия позволяет акцентировать внимание на потенциальных зонах эпилептической активности при установке глубинных электродов.

ВЫВОДЫ

1. Разработанный протокол МР-морфометрии на основе T1-ВИ с изотропным вокселем 1x1x1 мм позволяет определить МР-признаки ФКД на основании толщины коры и нарушении демаркации между серым и белым веществом.

2. МР-морфометрия с использованием двух основных диагностических признаков продемонстрировала высокую информативность в выявлении ФКД I типа, что привело к улучшению визуализации границ и распространенности мальформации до 86% наблюдений (при 67% при визуальном анализе). При ФКД II типа улучшение визуализации достигнуто 95% по сравнению с 88% при визуальной оценке.

3. У пациентов с МР-негативными формами МР-морфометрия выявила признаки ФКД в 77% случаев при II типе и в 84% случаев при I типе.

4. МР-морфометрия продемонстрировала высокую информативность в общей группе пациентов, повысив точность выявления ФКД I типа на 18% и на 11% при II типе и оптимизировала планирование имплантации стерео-ЭЭГ.

5. Использование МР-морфометрии в предоперационной подготовке у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и МР-негативными формами позволяет расширить показания к оперативному вмешательству, особенно у ранее считавшихся инкурабельных пациентов с высоким показателем благоприятного послеоперационного исхода (Engel IA с применением МР-морфометрии 75% и 65% без применения МР-морфометрии).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении МР-морфометрии качество исходных МРТ данных является одним из наиболее важных факторов. Для обеспечения максимального пространственного разрешения рекомендуется использовать высокопольный магнитно-резонансный томограф с магнитной индукцией не менее 3.0 Тл.

2. При планировании протокола исследования необходимо получить изотропные 3D-изображения с наименьшим размером изотропного вокселя (1,0x1,0x1,0 мм).

3. При использовании МР-морфометрии в групповых исследованиях или динамическом наблюдении пациентов необходимо точно соблюдать МРТ протокол, не допуская изменения параметров МР-сканирования.

4. При постпроцессинговой обработке необходимо точно соблюдать стандартизированную методику и не допускать использования других программ и алгоритмов для выполнения одной задачи у разных пациентов.

5. На каждом этапе исследования необходимо проводить визуальный контроль полученных результатов. Качество исходных МР-данных рекомендуется проверять непосредственно в момент исследования для возможности немедленного повторного их получения. Также необходимо осуществлять визуальный контроль полученных z-карт перед переходом к этапу автоматического анализа.

6. При оценке z-карт следует обращать внимание на сочетание признаков, находящихся в одной зоне, так как сочетание обоих признаков в большей степени может говорить о наличии ФКД.

7. МР-морфометрию рекомендуется применять при МР-негативных формах ФКД, планировании имплантации стерео-ЭЭГ, а также при неблагоприятных послеоперационных исходах лечения ФКД.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 18ФДГ - [18F] фтор-2-дезоксид-глюкоза
- ВИ – взвешенное изображение
- ВЭМ – видео ЭЭГ-мониторинг
- ГМ – головной мозг
- ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
- МЗ – министерство здравоохранения
- МРТ- магнитно-резонансная томография
- МЭГ - магнитоэнцефалография
- НМИЦ – национальный медицинский исследовательский центр
- МПЭЛ - Международная противоэпилептическая Лига
- ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ПЭТ - позитронная эмиссионная томография
- РФП - радиофармпрепарат
- ФГАУ – федеральное государственное автономное учреждение
- фМРТ – функциональное МРТ
- ФКД – фокальная кортикальная дисплазия
- ЭКоГ - электрокортикография
- ЭЭГ - электроэнцефалография
- FSPGR – T1 изображения с ускоренным градиентным эхо
- GE – General Electric
- GM – серое вещество
- MTLE - медиальная височная эпилепсия
- ROC - receiver operating characteristic
- SD – стандартное отклонение
- SPM – Statistic parametric mapping
- WHO - Всемирная Организация Здравоохранения
- WM – белое вещество

СПИСОК ТЕРМИНОВ

- ANTs - программный пакет для визуализации многомерных данных
- BOLD – контрастность, зависящая от степени насыщения крови кислородом
- ENGEL – шкала исходов хирургического лечения пациентов с эпилепсией
- FLAIR – последовательность инверсии-восстановления с «отсечением» сигнала от свободной жидкости
- FLAIR-CUBE- последовательность инверсии-восстановления с «отсечением» сигнала от свободной жидкости и наличием градиентное
- FOV - размер зоны визуализации
- FSL – программный пакет для проведения МР-морфометрии
- FSPGR - импульсная последовательность градиентное эхо с ускоренным сбором данных
- GRAPPA – методика параллельного сбора данных
- GRE - импульсная последовательность градиентное эхо
- HARNES-MRI - унифицированный МР-протокол нейровизуализации структурных последовательностей при эпилепсии
- NEX - количество сканирований исследуемой области
- NfTI – файловый формат данных
- PAT - параллельный метод формирования изображений
- SPM – программный пакет на основе статистических параметрических карт
- TE - время эхо
- TI - время инверсии
- TR - время повтора
- TSE - турбо спин эхо
- VBM – МР-морфометрия на основе воксельного анализа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева, Н.И., Ежова Р.В., Халиков А.Д., Тотолян А.А. Алгоритм МРТ исследования при эпилепсии: необходимо и достаточно. Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. 2017: 526–527.
2. Воронков, Л.В. Возможности воксель-базированной морфометрии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга / Л. В. Воронков, А. Г. Труфанов, В. А. Фокин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — Вып. 1, № 37. — С. 203-206.
3. Казанкова, О.С. Возможности программных пакетов для сегментации томограмм головного мозга и количественной оценки тканей/ О.С. Казанкова, А.О. Казначеева// Альманах современной науки и образования. - 2015. - № 5 (95). - С. 75-78.
4. Колесниченко, Ю.А. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга / Ю. А. Колесниченко, В. В. Машин, С. Н. Иллариошкин, Р. Дж.Зайц // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2007. — Т. 1, вып. 4. — С. 35-42.
5. Пядушкина, Е. А. Клинико-экономическое исследование препарата лакосамид у пациентов с парциальной эпилепсией / Е. А. Пядушкина, М. Ю. Фролов. — Текст: непосредственный // ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2016. — Т. 9, вып. 3. — С. 38-47.
6. Тотолян, А. А. Алгоритмы МРТ головного мозга у пациентов с локализационно-обусловленной эпилепсией / А. А. Тотолян // Лучевая диагностика и терапия. — 2014. — Т. 3, вып. 5. — С. 43-51.

7. Тотолян, А. А. Магнитно-резонансная томография в оценке структурных изменений головного мозга у пациентов с локализационно-обусловленной эпилепсией, комплексный подход / А. А. Тотолян // Лучевая диагностика и терапия. — 2013. — Т. 4, вып. 4. — С. 42-50.
8. Ahmed B. et al. Cortical feature analysis and machine learning improves detection of "MRI-negative" focal cortical dysplasia. *Epilepsy & Behavior*, 2015. Vol. 48. P. 21-28.
9. Ananth H. et al. Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry // *Am J Psychiatry*, 2002. Vol. 159. P. 1497–1505.
10. Ashburner J. et al. Voxel-Based Morphometry—The Methods // *Neuroimage*, 2000. Т. 11. № 6. P. 805–821.
11. Barkovich A.J. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology // *American Journal of Neuroradiology*, 2000. Vol. 21. № 6. P. 1099–1109
12. Barkovich A.J. et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012// *Neuroradiology*, 2012. Vol. 135. № 5. P. 1348-69
13. Barkovich A.J. et al. Normal maturation of the neonatal and infant brain: MR imaging at 1.5 T // *Radiology*, 1988. Vol. 166 (1 Pt 1). P.173–180
14. Becker A.J. Neuropathology and classification of cortical malformations: where do they develop? // *Epilepsia*, 2006. Vol. 47. № 6. P. 949-51.
15. Bernasconi A. et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force// *Epilepsia*, 2019. Vol. 60. №6. P. 1054-1068.
16. Bien C.G. et al. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-negative epilepsies // *Arch Neurol*, 2009. № 66 P. 1491-1499.
17. Blümcke I. et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission// *Epilepsia*, 2011. Vol. 52. №1. P. 158-74.

18. Braga B. et al. White Matter Atrophy in Patients with Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Voxel-Based Morphometry Analysis of T1- and T2-Weighted MR Images // *Radiology Research and Practice*, 2012. Vol. 2012: 481378
19. Breyer T. et al. Imaging of patients with hippocampal sclerosis at 7 Tesla: initial results // *Academic Radiology*, 2010. Vol. 17. №4. P. 421–426.
20. Chassoux F. et al. FDG-PET improves surgical outcome in negative MRI Taylor-type focal cortical dysplasias // *Neurology*, 2010. Vol. 14. №75. P. 2168–2175.
21. Chen C. et al. 7T MRI with post-processing for the presurgical evaluation of pharmaco-resistant focal epilepsy // *Therapeutic Advances in Neurological Disorders: Sage Journals*, 2021. Vol.14. № 17562864211021181.
22. Chen H.H. et al. Cognitive and epilepsy outcomes after epilepsy surgery caused by focal cortical dysplasia in children: early intervention maybe better // *Child's Nervous System*, 2014. Vol. 30. №11. P.1885-1895.
23. Chen X. et al. Quantitative volume-based morphometry in focal cortical dysplasia: A pilot study for lesion localization at the individual level // *European Journal of Radiology*, 2018. №105. P. 240-245.
24. Choi S.A. et al. Surgical outcome and predictive factors of epilepsy surgery in pediatric isolated focal cortical dysplasia // *Epilepsy Research*, 2018. Vol.139. P. 54-59.
25. Colombo N. et al. Focal cortical dysplasia type IIa and IIb: MRI aspects in 118 cases proven by histopathology // *Neuroradiology*, 2012. Vol. 54. №10. P. 1065-77.
26. Colombo N. et al. Imaging of malformations of cortical development // *Epileptic Disord*, 2009. Vol. 11. №3. P.194-205.
27. Colon, A.J. et al. Detection superiority of 7 T MRI protocol in patients with epilepsy and suspected focal cortical dysplasia // *Acta Neurologica Belgica*, 2016. Vol. 116. P. 259–269.
28. Conijn M.M. et al. Cerebral microbleeds on MR imaging: comparison between 1.5 and 7 T // *American Journal of Neuroradiology*, 2011. Vol. 32. № 6. P. 1043–1049.
29. Cossu M. et al. Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures // *Epilepsia*, 2008. Vol. 49. №1. P. 65-72.
30. Crome L. et al. Infantile cerebral gliosis with giant nerve cells// *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry, 1957. Vol.20, №2. P.117-24

31. De Ciantis A. et al. 7T MRI in focal epilepsy with unrevealing conventional field strength imaging // *Epilepsia*, 2016. Vol. 57. № 3. P. 445-54.
32. Egesa I.J. et al. Evaluation of the International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications of seizure semiology and etiology in a population-based cohort of children and adults with epilepsy // *Epilepsia Open*, 2022. Vol.7. № 1. P. 98-109.
33. Eltze C.M et al. Taylor-type focal cortical dysplasia in infants: some MRI lesions almost disappear with maturation of myelination // *Epilepsia*, 2005. Vol. 46. №12. P.1988–1992.
34. Fauser S. et al. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia // *Epilepsia*, 2015. Vol. 56. №1. P. 66-76.
35. Fountain N. B. et al. Quality improvement in neurology: AAN epilepsy quality measures: Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*, 2011. Vol. 76. №1. P. 94-99.
36. FreeSurfer Analysis Pipeline Overview Allison Moreau, 2017 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FreeSurferAnalysisPipelineOverview>).
37. Fukunaga M. et al. Layer-specific variation of iron content in cerebral cortex as a source of MRI contrast // *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. Vol. 107. № 8. P. 3834–3839.
38. Goffin K. et al. Anatomy-based reconstruction of FDG-PET images with implicit partial volume correction improves detection of hypometabolic regions in patients with epilepsy due to focal cortical dysplasia diagnosed on MRI // *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2010. Vol. 37. P. 1148–1155.
39. Goffin K. et al. Neuronuclear assessment of patients with epilepsy // *Seminars in Nuclear Medicine*, 2008. Vol. 38. P. 227–239.
40. Good C. D. Voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains // *A. Neur. Image*, 2001. V. 14. №1. P. 21–36.
41. Harvey A.S. et al. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients // *Epilepsia*, 2008. Vol. 49. № 1. P. 146-55.

42. Hildebrandt M. et al. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies // *Acta Neuropathol*, 2005. Vol. 110. № 1. P. 1-11.
43. Huppertz H.J. et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis // *Epilepsy Research*, 2005. Vol. 67. № 1-2. P. 35-50.
44. Huppertz H.J. et al. Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level // *Epilepsia*, 2009. Vol.50. №1. P. 155-156.
45. Huppertz H.J. et al. Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia // *Epilepsia*, 2008. № 49. P. 772–785.
46. Jayalakshmi S. et al. Predictors of surgical outcome in focal cortical dysplasia and its subtypes // *J Neurosurg*, 2021. Vol. 136. № 2. P. 512-522.
47. Jin B. et al. Automated detection of focal cortical dysplasia type II with surface-based magnetic resonance imaging postprocessing and machine learning // *Epilepsia*, 2018. Vol.59. №5. P. 982-992.
48. Kapucu O.L. et. al. EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2 // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2009. № 36. P. 2093–2102
49. Kassubek J. et al. Detection and localization of focal cortical dysplasia by voxel-based 3-D MRI analysis // *Epilepsia*, 2002. Vol. 43. № 6. P. 596-602.
50. Kim J.T. et al. Comparison of various imaging modalities in localization of epileptogenic lesion using epilepsy surgery outcome in pediatric patients // *Seizure*, 2009. Vol. 18. P. 504–510.
51. Kloss S. et al. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome // *Neuropediatrics*, 2002. Vol.33. №1. P. 21-26
52. Knake S. et al. 3 T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study // *Neurology*, 2005. Vol. 65. № 7. P. 1026–1031.
53. Knowlton R.C. et al. Functional imaging: II. Prediction of epilepsy surgery outcome// *Annals of Neurology*, 2008. Vol. 64. P. 35–41.
54. Kotikalapudi R. et al. Systematic Assessment of Multispectral Voxel-Based Morphometry in Previously MRI-Negative Focal Epilepsy // *American Journal of*

Neuroradiology, 2018. Vol.39. №11. P. 2014-2021.

55. Krsek P. et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia // *Annals of Neurology*, 2008. Vol. 63. P. 758–769.
56. Krsek P. et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II // *Epilepsia*, 2009. Vol. 50. № 1. P. 125-137.
57. Kwan J.Y. et al. Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 Tesla MRI and pathology. // *PLoS One*, 2012. Vol. 7. № 4. P. e35241.
58. Leach J.L. Magnetic resonance imaging abnormalities in the resection region correlate with histopathological type, gliosis extent, and postoperative outcome in pediatric cortical dysplasia // *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 2014. Vol. 14. №1. P. 68-80.
59. Lee S.K. et al. Diffusion tensor MRI visualizes decreased subcortical fiber connectivity in focal cortical dysplasia // *Neuroimage*, 2004. Vol. 22. №4. P. 1826-9.
60. Leventer R.J. et al. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood // *Neurology*, 1999. № 53. P. 715-722.
61. Li T.Q. et al. Extensive heterogeneity in white matter intensity in high-resolution T2*-weighted MRI of the human brain at 7.0 T // *Neuroimage*, 2006. Vol. 32. № 3. P. 1032–1040.
62. Magnetic Resonance - Technology Information Portal // Member of Soft Ways' Medical Imaging Group // Voxel. (<http://www.mr-tip.com/serv1.php?type=db1&db=Voxel>).
63. Meencke H.J. et al. Migration disturbances in epilepsy // *Epilepsy Res Suppl*, 1992. Vol. 9:31-9. P. 39-40.
64. Mellerio C. et al. Optimizing MR imaging detection of type 2 focal cortical dysplasia: best criteria for clinical practice // *American Journal of Neuroradiology*, 2012. Vol. 33. № 10. P. 1932-1938.
65. Mirzaa G.M. et al. Introduction: brain malformations // *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 2014. № 166C. P. 117-123.

66. Najm I.M. et al. Epilepsies associated with focal cortical dysplasias (FCDs) // *Acta Neuropathol*, 2014. Vol. 128. № 1. P. 5-19.
67. Nicholas J. T. et al. Longitudinal Cortical Thickness Pipeline View for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative-Based Evaluation Study // *J Alzheimers Disease*, 2019. V. 71. № 1. P. 165-183.
68. Palmini A. et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias // *Neurology*, 2001. Vol. 62. №3. P. 2–8.
69. Perry A. et al. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach*, 2nd Edition, 2018. P. 617-632.
70. Rosenow F. et al. Presurgical evaluation of epilepsy // *Brain*, 2001. № 124. P. 1683–1700.
71. Salamon N. et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy // *Neurology*, 2008. Vol. 11 № 71. P. 1594–1601.
72. Sarnat H.B. Synaptic plexi of U-fibre layer beneath focal cortical dysplasias: Role in epileptic networks // *Clin Neuropathol*, 2018. Vol. 37. № 6. P. 262-276.
73. Simone I.L. et al. Metabolic changes in neuronal migration disorders: evaluation by combined MRI and proton MR spectroscopy // *Epilepsia*, 1999. Vol.40. №7. P.872-9.
74. Smith, S. M. Fast robust automated brain extraction// *Human Brain Mapping*, 2002. № 3(17). P. 143-155.
75. Taylor, D.C. et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1971. Iss. 34, № 4. P. 369-87.
76. Téllez-Zenteno J.F. et al. Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: a systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Res*, 2010. Vol. 89(2-3). P. 310-318.
77. Van der Knaap M. et al. MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life // *Neuroradiology*, 1990. Vol. 31. № 6. P. 459–470.
78. Van der Knaap M. et al. *Magnetic resonance of myelination and myelin disorders* // Springer Berlin Heidelberg, 2005. P. 1–19
79. Van Paesschen W et al. Cognitive deficits during status epilepticus and time course of recovery: a case report // *Epilepsia*, 2007. Vol. 48. P. 1979–1983.
80. Van Paesschen W. et al. The use of SPECT and PET in routine clinical practice

in epilepsy // *Current Opinion in Neurology*, 2007. Vol. 20. P. 194–202.

81. Van Veluw S.J. et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7 T MRI // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2013. Vol. 33. № 3. P. 322–329.
82. Vezina L.G. MRI-negative epilepsy: protocols to optimize lesion detection // *Epilepsia* Vol. 52. Suppl. 4. P. 25–27.
83. Von Oertzen J. et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2002. Vol. 73. № 6. P. 643–647.
84. Wagner J. et al. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II // *Brain*, 2011. Vol. 134. № 10. P. 2844–2854.
85. Wang I. et al. Value of 7T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation // *Epilepsia*, 2020. Vol. 61. № 11. P. 2509–2520.
86. Wang ZI et al. Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies // *Ann Neurol*, 2015 № 77(6), P. 1060–75.
87. Wang Z.I. et al. Radiological and Clinical Value of 7T MRI for Evaluating 3T-Visible Lesions in Pharmacoresistant Focal Epilepsies // *Frontiers in Neurology*, 2021. Vol. 12. Art. 591586.
88. Woermann F.G. et al. Quantitative short echo time proton magnetic resonance spectroscopic imaging study of malformations of cortical development causing epilepsy // *Brain*, 2001. №124. Pt.2. P. 427–436.
89. Wong-Kissel L.C. et al. Morphometric analysis on T1-weighted MRI complements visual MRI review in focal cortical dysplasia // *Epilepsy Research*, 2018. Vol. 140. P. 184–191.
90. Wyllie E. Surgery for catastrophic localization-related epilepsy in infants // *Epilepsia*, 1996. Vol. 37. №1. P. 22–25.
91. Yaakub S.N. Abnormal temporal lobe morphology in asymptomatic relatives of patients with hippocampal sclerosis: A replication study // *Epilepsia*, 2019. Vol. 60. № 1. P. e1–e5.