

Симптоматическая эпилепсия и нейропсихиатрические расстройства, ассоциированные с туберозным склерозным комплексом

Symptomatic epilepsy and neuropsychiatric disorders
associated with the tuberous sclerosis complex

Резюме

Туберозный склероз, или туберозный склерозный комплекс (ТСК) – заболевание с характерным поражением гамартомами ЦНС, внутренних органов, костей, со специфическим поражением глаз и кожи с аутосомно-доминантным типом наследования, с популяционной частотой от 1 на 6000 до 1 на 10 000 населения. Симптоматическая эпилепсия сопутствует туберозному склерозу в 85–92% случаев, обычно дебютирует в раннем детском возрасте и в одной трети является фармакорезистентной. В статье изложен обзор литературы, касающийся особенностей течения эпилепсии у пациентов детского возраста с ТСК.

Ключевые слова: туберозный склерозный комплекс, синдром Веста, синдром Леннокса – Гасто, симптоматическая фокальная эпилепсия.

Abstract

Tuberous sclerosis or tuberous sclerosis complex (TSC) is a disease with a characteristic lesion of hamartomas of the central nervous system, internal organs, bones, with specific eye and skin damage with an autosomal dominant type of inheritance. Symptomatic epilepsy accompanies tuberous sclerosis in 85–92% of cases, usually debuts in early childhood and in one third is pharmacoresistant. The article reviews the literature on the peculiarities of the course of epilepsy in children with TSC.

Keywords: tuberous sclerosis complex, Vest syndrome, Lennox-Gasto syndrome, symptomatic focal epilepsy.

Туберозный склероз, или туберозный склерозный комплекс (ТСК), известный так же как болезнь Бурневилля, относится к группе фактоматозов. Это заболевание с характерным поражением гамартомами

ЦНС, внутренних органов, костей, со специфическим поражением глаз и кожи с аутосомно-доминантным типом наследования. Для ТСК характерна 100%-ная пенетрантность и варьирующая экспрессивность. ТСК ассоциирован с мутациями в генах TSC1 и TSC2, кодирующими супрессоры опухолевого роста – белки гамартин и туберин соответственно. Популяционная частота варьирует от 1 на 6000 до 1 на 10 000 населения [1–7].

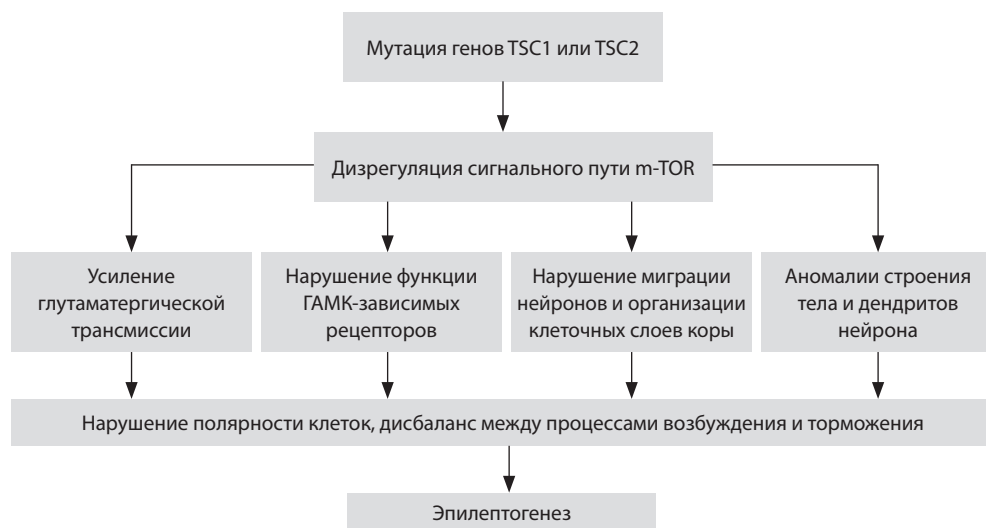
В настоящее время для верификации диагноза ТСК используются диагностические критерии, рекомендованные в 2012 International Tuberosus Sclerosis Complex Consensus Conference Hope Northrup. Независимым диагностическим критерием для постановки безусловно-го диагноза служит обнаружение патогенетических мутаций TSC1 или TSC2 [5–7].

Также определены большие и малые клинические признаки ТСК. К большим признакам относятся гипопигментные пятна (≥ 3 , по крайней мере 5 мм в диаметре), ангиофибромы (≥ 3) или фиброзные бляшки на голове, фибромы дистальной фаланги (≥ 2), участок шагреновой кожи, множественные гамартомы сетчатки, кортикальные дисплазии в виде туберов и радиальных миграционных линий в белом веществе головного мозга, субэпендимальные узелки, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитомы, рабдомиома сердца, лимфангиолейомиоматоз легких (ЛАМ), ангиомиолипомы почек (≥ 2). К малым признакам относятся кожные поражения типа «конфетти», углубления в зубной эмали (> 3), фибромы полости рта (≥ 2), ахроматические участки сетчатки, множественные кисты почек и внепочечные гамартомы [5–7].

Клинически достоверный безусловный ТСК формулируется при наличии 2 больших признаков или 1 большого и 2 и более малых признаков. Если у пациента есть один большой признак или 2 и более малых признаков, то диагноз звучит как возможный ТСК [5, 7].

Симптоматическая эпилепсия, ассоциированная с ТСК

Симптоматическая эпилепсия – это один из самых частых (72–85%) признаков поражения ЦНС при ТСК [1, 3–6, 8, 9]. Первое обращение пациента с ТСК за медицинской помощью в большинстве случаев происходит по поводу эпилептических припадков. Причиной развития эпилепсии при ТСК является каскад изменений в ЦНС, обусловленных мутациями в генах TSC1 или TSC2 (рис. 1). Изменения структуры гена приводят к последующим нарушениям TSC1–TSC2 белкового комплекса и сигнального регулирующего пути mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих) с образованием туберов в период 7–20 недель внутриутробного развития [4–6, 9–12]. Нарушение миграции нейронов и организации слоев коры, изменение размеров тела нейронов, аномалии дендритов и дизрегуляция потенциал-зависимых калиевых каналов [13], усиление глутаматергической нейротрансмиссии и нарушение функции ГАМК зависимых рецепторов [14], нарушение поляриности клеток с последующим дисбалансом между возбуждением и торможением являются звеньями эпилептогенеза у пациентов с ТСК [4–6, 10, 15–17]. На рисунке отражен механизм эпилептогенеза у пациентов с ТСК.



Механизм эпилептогенеза у пациентов с ТСК

В соответствии с современными взглядами эпилептологов, не только множественные кортикальные дисгенезии способствуют формированию фармакорезистентной эпилепсии при ТСК. Значительный вклад вносят белки фармакорезистентности: MDR-1 (multidrug resistance) и MRP-1 (multidrug resistance-associated protein-1), образование которых повышено вследствие дизрегуляции сигнального пути mTORC1 [18].

Международная противозепилептическая лига (ILAE – International League Against Epilepsy) в 2017 году ратифицировала новую трехуровневую классификацию эпилепсии, где первый уровень – это тип припадка, второй уровень – тип эпилепсии, третий уровень – синдром эпилепсии. Работа с новой классификацией заставляет врача думать об этиологии эпилепсии на каждом этапе, так как это имеет значительные последствия для лечения. Этиология эпилепсии разбита на шесть подгрупп, которые включают структурную, генетическую, инфекционную, метаболическую, иммунную и неуточненную. Одной из положительных черт этой классификации является ее динамичность. Например, пациент с ТСК имеет как структурную, так и генетическую причину эпилепсии. Структурные нарушения имеют решающее значение для хирургического метода лечения эпилепсии, в то время как генетическая этиология имеет ключевое значение для генетического консультирования и применения новых методов терапии, таких как ингибиторы сигнального пути mTOR: сиролимус, эверолимус и другие [19].

При ТСК эпилепсия может протекать в виде следующих клинических вариантов: эпилептические энцефалопатии (синдром Веста (СВ), синдром Леннокса – Гасто (СЛГ) и симптоматическая фокальная эпилепсия (СФК) [4–6]. В большинстве случаев характеризуются фармакорезистентным течением [4–6].

Синдром Веста

СВ представляет собой эпилептическую энцефалопатию с наличием эпилептических припадков в виде инфантильных спазмов (ИС) с характерными изменениями на ЭЭГ в виде гипсаритмии и с регрессом психомоторного развития [1, 3–5, 20]. Частота встречаемости СВ при ТСК составляет от 30 до 50% [5, 20]. 25% всех случаев инфантильных спазмов приходится на ТСК [21]. Проявляются эти приступы как двустороннее, часто асимметричное тоническое напряжение мышц сгибателей или разгибателей с так называемым кивком, склонны к серийности, происходят чаще в период пробуждения и во время засыпания [1, 3].

Для ИС при ТСК в отличие от таковых при другой патологии в дебюте приступа характерен фокальный компонент – версия глаз в сторону, ритмичные подергивания глазных яблок, асимметрия лица, насильственная улыбка, начало с тонического напряжения в одной из конечностей [1, 2, 20–23]. Формируется так называемый асимметричный ИС – фокальный приступ, наложенный на кинематическую матрицу симметричного ИС [2].

Наиболее неблагоприятный вариант течения СВ чаще наблюдается у пациентов, имеющих мутации в гене TSC2. При этом заболевание начинается в возрасте 3–6 месяцев, сопровождается утратой приобретенных к тому времени моторных навыков и эмоциональных реакций, с катастрофическим нарастанием частоты припадков и с минимальной реакцией на проводимое противозепилептическое лечение [3].

Hypsarrhythmia (hypselos – от греческого «высокое») – это типичная межиктальная электрофизиологическая картина при СВ в виде высокоамплитудной (>300 мкВ), хаотичной медленно-волновой активности с многочисленными спайками, острыми и медленными пик-волновыми комплексами без существенной синхронизации – как во время бодрствования, так и в фазу non-REM сна, с выраженным затуханием в фазе REM сна [1–3, 24]. Для ИС, ассоциированных с ТСК, характерна модифицированная асимметричная гипсаритмия, так называемый зонально-акцентуированный вариант с максимальным проявлением в определенных долях головного мозга, преимущественно в лобных [3].

Во время иктальной ЭЭГ могут наблюдаться короткие пробеги генерализованной низкоамплитудной быстрой активности, периоды внезапной генерализованной десинхронизации (уплощения) – «электро-отрицательная реакция» длительностью несколько секунд, появление высокоамплитудной диффузной медленно-волновой активности, генерализованных полифазных комплексов, пик-волн и полипик-волн, острых-медленных волн. Часто наблюдается сочетание нескольких паттернов с последующей супрессией биоэлектрической активности [24].

Наличие на ЭЭГ регионально акцентуированной гипсаритмии в передних отделах полушарий с явлениями билатеральной синхронизации и пробегах быстрых коротких разрядов полиспайков к 2 годам является риском для развития СЛГ в дальнейшем [3]. Постепенное редуцирование гипсаритмии с нарастанием на ЭЭГ устойчивой региональной или мультирегиональной активности говорит о трансформации СВ в фокальные формы эпилепсии [3]. Фармакорезистентное течение СВ при ТСК наблюдается в 75–95% случаев [8].



Синдром Леннокса – Гасто

Симптоматический вариант СЛГ при ТСК в большинстве случаев развивается при трансформации из СВ. Для него характерно: дебют в возрасте 2–5 лет, наличие у пациента полиморфных припадков (тонических, атипичных абсансов, миоклонических, атонических, миотонических падений, эпилептического статуса «малых моторных приступов», генерализованных судорожных, фокальных), типичных изменений на ЭЭГ, выраженной задержки психического развития в сочетании с нарушениями поведения [1–3]. Частота встречаемости СЛГ при ТСК практически совпадает с частотой СВ и составляет до 30% [20].

Облигатный клинический симптом СЛГ – это тонические припадки, которые могут быть аксиальные, аксоризомелические и глобальные, по клиническим проявлениям тонико-вегетативные, тонические с автоматизмами, тонико-вibratorные и короткие тонические аксиальные спазмы. Наиболее типичны для СЛГ, по мнению Tassinari и Ambrosetto (1988), тонико-вегетативные припадки. При их большой продолжительности могут возникать витальные нарушения. В дебюте заболевания припадки ночные, ближе к пробуждению при дальнейшем развитии патологии увеличивается продолжительность приступов и наблюдается учащение их во время бодрствования.

Атипичные абсансы при видео-ЭЭГ-мониторинге регистрируются в 82% случаев [3]. В связи с особенностями психического развития пациентов и кратковременностью флюктуации сознания с сохранением возможности выполнить простые команды во время абсанса эти припадки часто остаются незамеченными для родителей пациентов.

Наиболее травматичны для пациентов тонические приступы падений, во время которых пациенты как бы «врезаются» в опору головой и лицом. Чаще этот вид пароксизмов отмечен после пробуждения.

Эпилептический статус при СЛГ наиболее часто проявляется в форме статуса спутанного сознания и статуса тонических приступов. Частота его может быть до 90% [3]. Статус тонических приступов представляет реальную угрозу для жизни пациентов с СЛГ, применение диазепама в большинстве случаев нецелесообразно из-за усиления припадков, наиболее эффективно применение глюкокортикостероидов парентерально [3]. После эпилептического статуса ухудшаются ментальные функции, восстановление до исходного уровня происходит в течение недель или месяцев жизни.

В развернутой стадии СЛГ у пациентов имеется более одного, чаще более двух видов эпилептических пароксизмов. Учащение припадков характерно при снижении уровня бодрствования и при пробуждении. Выражение Леннокса «Активность – есть антагонизм припадка» весьма актуально для пациентов с СЛГ. Отмечено течение болезни с наличием «хороших» и «плохих» дней в плане частоты приступов без видимой на то причины.

Общепринятыми ЭЭГ-паттернами при СЛГ являются: замедление основной активности фоновой записи – 1–2-й степени по сравнению с возрастной нормой; диффузная медленная активность острая-медленная волна или пик-волна, захватывающая 2 гемисферы; пробеги быстрой 10–20 Гц активности в фазу медленного сна. Степень замедления фоновой активности обычно коррелирует со степенью интеллектуально-мнестических нарушений у пациента [3].

Фазы и стадии сна при СЛГ достаточно дифференцированы, К-комплексы и вертекс-потенциалы могут быть едва заметными, по мере углубления сна появляется рекрутирующий ритм, возможно укорочение REM-сна, в период non-REM сна эпилептиформная активность приобретает характерную зубовидную форму, состоящую из высокоамплитудных медленных волн дельта-диапазона с включением низкоамплитудных едва заметных спайков [3].

Иctalная ЭЭГ зависит от вида припадка. При тонических спазмах появляется короткая десинхронизация фоновой активности с уплотнением, так называемый electro decremental event [3], а затем генерализованная быстрая 10–25 Гц полиспайковая активность нарастающей амплитуды с преобладанием в передних отведениях с внезапным окончанием. Атипичные абсансы представлены нерегулярными диффузными медленными комплексами острая-медленная волна с частотой 1–2,5 Гц и продолжительностью 5–30 с. Миоклонические припадки – это разряды полиспайков короткой продолжительности с последующими одной или несколькими медленными волнами с региональной акцентуацией паттернов в лобных отделах [3]. Эпилептический статус характеризуется гипсаритмией, при наличии коротких тонических приступов появляется низкоамплитудная быстрая активность Iafa [3, 20]. Фармакорезистентное течение СЛГ при ТСК наблюдается в 75–92% случаев [20].

Симптоматическая фокальная эпилепсия

СФЭ при ТСК Kahane и соавт. в 2005 г. разделили на две формы: с ранним (до 2 лет) и с поздним началом (после 2 лет) [3]. СФЭ с ранним началом характеризуется асимметричными эпилептическими спазмами, фокальными моторными (включая унилатеральные), вторично-генерализованными и атоническими припадками с высокой частотой. При СФЭ с поздним началом преобладают сложные фокальные припадки, нередко имеется только один тип приступов. Частота встречаемости СФЭ при ТСК – 50–70% [20].

Для уточнения фокуса эпилептиформной активности при СФЭ, обусловленной ТСК, используют рутинную ЭЭГ, видео-ЭЭГ мониторинг с регистрацией всех видов эпилептических приступов, МРТ головного мозга по программе эпилептологического сканирования, ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография) с фтордезоксиглюкозой, АМТ/ПЭТ [25–29], ОФЭКТ (однофотонную эмиссионную компьютерную томографию) [25, 30, 31], магнитоэнцефалографию [25, 32], инвазивный видео-ЭЭГ мониторинг. Это важно для определения дальнейшей тактики ведения пациента, в том числе применение хирургического метода.

Течение эпилепсии у детей, подростков и взрослых с ТСК трудно предсказуемо. Чаще всего у одного пациента имеется несколько видов приступов, отражающих наличие множества туберов и зон кортикальной дисплазии с переменной эпилептогенной активностью. Более половины взрослых пациентов имеют более чем один вид припадков, в большинстве случаев фокальных (93%) [8].

Несмотря на использование нескольких противоэпилептических препаратов и применение нефармакологических подходов, одна треть эпилепсий у детей и у взрослых с ТСК является фармакорезистентной [9, 33–35].



К прогностическим факторам формирования фармакорезистентной эпилепсии при ТСК относятся: дебют эпилептических пароксизмов в первый год жизни, наличие нескольких типов припадков у маленьких пациентов, мультифокальные изменения на ЭЭГ, раннее возникновение феномена билатеральной синхронизации, появление новых очагов на ЭЭГ при динамическом наблюдении [36].

Нейропсихиатрические расстройства

Говоря об эпилепсии при ТСК, необходимо остановиться и на сопутствующих заболеванию нейропсихиатрических расстройствах. Так, уже в 1880 г. Bourneville описывал ТС как заболевание нервной системы, проявляющееся не только специфическим фенотипом, эпилепсией и новообразованиями головного мозга, но и нарушениями умственного развития. В большинстве случаев у пациентов, страдающих ТС, отмечается мультидисциплинарный ряд патологических состояний в области психиатрии, неврологии и психологии. С 2012 г. эти проявления заболевания, согласно рекомендациям The International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group, классифицируются как туберозный склерозный комплекс ассоциированные нейропсихиатрические расстройства или сокращенно ТАНР (от английского: tuberous-sclerosis-associated neuropsychiatric disorders, TAND) [7].

Классификация ТАНР состоит из шести групп: поведенческие нарушения, когнитивные нарушения, психиатрические заболевания, нейропсихологические расстройства, трудности в обучении и проблемы в психосоциальном взаимодействии [5]. Классификация ТАНР не идеальна и имеет спорные моменты, так как одни и те же критерии могут быть отнесены в разные группы. На протяжении жизни у 90% лиц, страдающих туберозным склерозом, встречается одно и более отклонений, относящихся к ТАНР [7].

Среди всех ТАНР наиболее изученными являются расстройства аутистического спектра (РАС) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), относящиеся к психиатрическим заболеваниям [5]. РАС встречаются у 40–50% лиц с ТС, причем риск развития РАС в два раза выше у пациентов с СЭГА, чем у пациентов с ТС без данных новообразований [37]. Наличие РАС отрицательно сказывается на интеллектуальных способностях людей, страдающих ТС: у лиц имеющих РАС на фоне ТС гораздо выше вероятность формирования умственной отсталости по сравнению с пациентами с ТС и без РАС [38].

Стоит отметить, что прослеживается закономерность между мутациями генов, являющихся причиной ТС, и наличием у пациента РАС [37]. ТС, развившийся вследствие мутации гена TSC2, достоверно чаще сопровождается РАС, чем ТС на фоне мутации гена TSC1 [37]. СДВГ, считающийся одним из самых негативных проявлений ТАНР, отмечается в 30–50% случаев ТС [5].

Из всех типичных поведенческих нарушений у пациента с ТС наиболее важными являются агрессивное поведение, раздражительность, склонность к самотравматизму, подавленность [5]. По разным данным агрессивное поведение встречается у 13–58%, раздражительность у 13–48%, самоповреждение – у 27–41%, подавленность – у 19–43% у лиц с верифицированным ТС [5, 8, 37, 38].

Когнитивные нарушения и трудности в обучении являются неотъемлемой частью психологического профиля лица с ТС. Эпидемиологическое исследование, посвященное оценке влияния ТС на когнитивные функции, выявило, что примерно у 50% пациентов с ТС имеется умственная отсталость, причем в большинстве случаев отмечена тяжелая и глубокая степень [5]. Среди 30% лиц, имеющих нормальный уровень интеллекта, на фоне ТС отмечены проблемы с правописанием, чтением, произношением и выполнением математических действий [5]. Стоит отметить деструктивное влияние эпилепсии на интеллектуальный профиль пациентов с ТС. В 1979 г. в одном из первых исследований, посвященных изучению влияния эпилепсии на умственные способности детей с ТС, было показано, что у 100% детей, имеющих умственную отсталость, была эпилепсия, а среди детей с нормальным уровнем когнитивного развития примерно у 1/3 отсутствовали приступы [37]. Между возрастом манифестации эпилепсии и уровнем интеллектуального развития есть четкая связь: чем раньше начались судорожные приступы, тем сильнее будут последующие когнитивные нарушения [8]. Практически у 100% детей с дебютом эпилепсии до 2 лет отмечается умственная отсталость, причем начало эпилепсии в грудном возрасте сопровождалось наиболее сильными интеллектуальными нарушениями. Среди пациентов, у которых эпилепсия началась в возрасте 2–5 лет и старше 5 лет, умственная отсталость встречается примерно в 40% и 30% случаев соответственно [8]. Также свой негативный вклад в формирование умственной отсталости у лиц с ТС вносит и отсутствие должного контроля над припадками: устойчивые к проводимой терапии, регулярные судорожные приступы ухудшают когнитивные способности [39]. Среди всего разнообразия типов судорожных приступов, являющихся проявлением эпилепсии при ТС, именно инфантильным спазмам отводится главенствующая роль в развитии умственной отсталости [39].

Для пациентов с ТС характерны такие нейропсихологические расстройства, как плохая переключаемость внимания, «застревание» на предыдущем способе осуществления деятельности или «соскальзывание» на второстепенные детали, отсутствие гибкости мышления и плохая память [5].

К проблемам в психосоциальном взаимодействии при ТС относятся низкая самооценка пациентов, страдающих ТС, проблемы семейного характера, постоянный стресс родителей и плохие взаимоотношения со сверстниками [5].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпилепсия при ТСК наблюдается в 72–85% случаев, из них СВ – в 30–50%, СЛГ – в 30%, СФЭ – в 50–70%. При эпилептических энцефалопатиях, ассоциированных с ТСК, фармакорезистентное течение отмечается в 75–95% случаев, при СФЭ – у 1/3 пациентов. Почти у 90% людей, страдающих ТСК, имеются нейропсихиатрические расстройства, тяжесть которых нарастает при сопутствующей эпилепсии. Знание особенностей течения эпилепсии при ТСК, подходов к диагностике позволяет правильно планировать тактику ведения пациентов с данной патологией.



■ ЛИТЕРАТУРА

1. Aikardi Z.H. (2011) *Tuberoznii skleroz* [Tuberous sclerosis]. *Zabolevaniya nervnoi sistemi u detei* [Diseases of the nervous system in children]. Moscow: Izdatel'stvo Pamfilova, pp. 114–119.
2. Petruhin A.S. (2008) *Tuberoznii skleroz* [Tuberous sclerosis]. *Klinicheskaya detskaya neurologiya* [Clinical pediatric neurology]. Moscow: Publishing House "Medicine", pp. 532–540.
3. Muhin K., Petruhin A., Holin A. (2011) *Tuberoznii skleroz* [Tuberous sclerosis]. *Epilepticheskie entsefalopatii i shozhie sindromi u detei* [Epileptic encephalopathy and similar syndromes in children]. Moscow: ArtServisLtd., pp. 176–222.
4. Curatolo P., Moavero R. (2012) mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex. *Current Neuropharmacology*, no 10, pp. 404–415.
5. Curatolo P., Moavero R., Petrus J. de Vries (2015) Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurology*, vol. 14, pp. 733–45.
6. Dorofeeva M., Saharova O. (2012) Put' signal'noi peredachi PI3K/Akt/mTOR – kak mishen' patogeneticheskoi terapii rasseyannogo skleroza [The path of signal transmission PI3K/Akt/mTOR – as a target for pathogenetic therapy of multiple sclerosis]. *Medical advice*, no 1, pp. 91–100.
7. Krueger D., Care M., Agricola K., Tudor C., Mays M., Franz D.N. (2013) Everolimus long – term safety and efficacy subependymal giant cell astrocytoma. *Neurology*, vol. 80, no 5, pp. 474–580.
8. Chu-Shore C.J., Major P., Camposano S., Muzykewicz D., Thiele E.A. (2010) The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, vol. 51, no 7, pp. 1236–1241.
9. Vignoli A., La Briola F., Turner K. (2013) Epilepsy in TSC: certain etiology does not mean certain prognosis. *Epilepsia*, vol. 54, no 12, pp. 2134–2142.
10. Kinirons P., Cavalleri G.L., O'Rourke D. (2006) Vigabatrin retinopathy in an Irish cohort: lack of correlation with dose. *Epilepsia*, vol. 47, no 2, pp. 311–317.
11. Bolton P., Park R., Higgins J., Griffiths P., Pickles A. (2002) Neuroepileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous sclerosis complex. *Brain*, vol. 125, no 6, pp. 1247–1255.
12. Crino P., Nathanson K., Henske E. (2006) The tuberous sclerosis complex. *Medicine*, vol. 355, no 13, pp. 1345–1356.
13. Curatolo P., D'Argenzio L., Cerminara C., Bombardieri R. (2008) Management of epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Expert Rev Neurother*, vol. 8, no 3, pp. 457–467.
14. Fukushima K., Inoue Y., Fujiwara T., Yagi K. (2001) Long-term follow-up study of West syndrome associated with tuberous sclerosis. *Brain Dev*, vol. 23, no 7, pp. 698–704.
15. Joinson C., O'Callaghan F., Osborne J., Martyn C., Harris T., Bolton P.F. (2003) Learning disability and epilepsy in an epidemiological sample of individuals with tuberous sclerosis complex. *Physiological Medicine*, vol. 33, no 2, pp. 335–344.
16. O'Callaghan F., Harris T., Joinson C. (2004) The relation of infantile spasms, tubers, and intelligence in tuberous sclerosis complex. *Arch Dis Child*, vol. 89, no 6, pp. 530–533.
17. Hamano S., Tanaka M., Mochizuki M., Sugiyama N., Eto Y. (2003) Long-term follow-up study of West syndrome: differences of outcome among symptomatic etiologies. *Pediatrics*, vol. 143, no 2, pp. 231–235.
18. Lazarowski A., Lubieniecki F., Camarero S. (2004) Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy. *Pediatric neurology*, vol. 30, no 2, pp. 102–106.
19. Scheffer I., Berkovic S., Capovilla G. (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, vol. 58, no 4, pp. 512–522.
20. Saxena A., Sampson J.R. (2015) Epilepsy in Tuberous sclerosis: Phenotypes, Mechanisms, and Treatments. *Thieme Medical Publishers, Seminar Neurology*, no 35, pp. 269–276. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1552616>.
21. Thiele E.A. (2004) Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Child Neurology*, vol. 19, no 9, pp. 680–686.

22. Curatolo P., Verdecchia M., Bombardieri R. (2002) Tuberous sclerosis complex: a review of neurological aspects. *Paediatric Neurology*, vol. 6, no 1, pp. 15–23.
23. Curatolo P., Seri S., Verdecchia M., Bombardieri R. (2001) Infantile spasms in tuberous sclerosis complex. *Brain Dev*, vol. 23, no 7, pp. 502–507.
24. Pressler R., Cooper R., Robinson R. (2007) Neonatal and Pediatric Clinical Neurophysiology. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
25. Holthausen H., Pieper T., Eitel H., Kudernatsch M. (2015) Epilepsy surgery in patients with tuberous sclerosis. *Pediatric Neurology*, vol. 10, no 1, pp. 40–46. doi: 10.17650/2073-8803-2015-1-40-46
26. Asano E., Chugani D.C., Muzik O. (2000) Multimodality imaging for improved detection of epileptogenic foci in tuberous sclerosis complex. *Neurology*, vol. 54, no 10, pp. 1976–84.
27. Chugani D.C., Chugani H.T., Muzik O. (1988) Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C] methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurology*, vol. 44, no 6, pp. 858–66.
28. Juhász C., Chugani D.C., Muzik O. (2003) Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology*, vol. 60, no 6, pp. 960–8.
29. Kagawa K., Chugani D.C., Asano E. (2005) Epilepsy surgery outcome in children with tuberous sclerosis complex evaluated with alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography (PET). *Child Neurology*, vol. 20, no 5, pp. 429–38.
30. Abolan M.S., Wong-Kisiel L., Rank M. (2011) SISCOM in children with tuberous sclerosis complex related epilepsy. *Pediatric Neurology*, vol. 45, no 2, pp. 83–8.
31. Koh S., Jayakar P., Resnick T. (1999) The localizing value of ictal SPECT in children with tuberous sclerosis complex and refractory partial epilepsy. *Epileptic Disorders*, vol. 1, no 1, pp. 41.
32. Jansen F.E., Huiskamp G., van Huffelen A.C. (2006) Identification of the epileptogenic tuber in patients with tuberous sclerosis: a comparison of high-resolution EEG and MEG. *Epilepsia*, vol. 47, no 1, pp. 108–14.
33. Curatolo P. (1996) Neurological manifestations of tuberous sclerosis complex. *Childs Nerv Syst*, vol. 12, no 8, pp. 515–521.
34. Elliott R.E., Carlson C., Kalthorn S.P. (2009) Refractory epilepsy in tuberous sclerosis: vagus nerve stimulation with or without subsequent resective surgery. *Epilepsy Behav*, vol. 16, no 3, pp. 454–460.
35. Moavero R., Cerminara C., Curatolo P. (2010) Epilepsy secondary to tuberous sclerosis: lessons learned and current challenges. *Childs Nerv Syst*, vol. 26, no 11, pp. 1495–1504.
36. Curatolo P., Bombardieri R., Verdecchia M., Seri S. (2005) Intractable seizures in tuberous sclerosis complex: from molecular pathogenesis to the rationale for treatment. *Child Neurology*, vol. 20, pp. 318–325.
37. Kothare V. (2014) Genotype/phenotype in tuberous sclerosis complex: Associations with clinical and radiologic manifestations. *Epilepsy*, vol. 55, no 7, pp. 1020–1024.
38. Jeste S., Sahin M., Bolton P., Ploubidis G., Humphrey A. (2008) Characterization of Autism in Young Children With Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology*, vol. 23, no 5.
39. Humphrey A. (2014) Intellectual development before and after the onset of infantile spasms: a controlled prospective longitudinal study in tuberous sclerosis. *Epilepsia*, vol. 55, no 1, pp. 108–116.