UDK: 616. 831. 3 - 007.1 - 073
616. 853 - 073

EEG KOD MALFORMACIJA KORTIKALNOG RAZVOJA

Nebojša Jović

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

Apstrakt: Malformacije kortikalnog razvoja (MKR) predstavljaju heterogenu grupu anomalija. Klasifikovane su na poremećaje neuronske i glijalne proliferacije, neuronske migracije i kortikalne organizacije. EEG svojstva MKR uglavnom se ne razlikuju značajno od obrazaca koji se vide kod drugih simptomatskih, pa i idiopatskih epilepsija. Normalni EEG nalazi su retki. Obrazac sa paroksizmima na zaravnjenom crtežu udružen je sa nepovoljnom kliničkom prognozom. Bilateralna pražnjenja šiljak-talasa mogu se videti kod bolesnika sa žarišnom ili jednostranom disgenezijom i, obratno, bolesnici sa difuznom malformacijom mogu imati jasno žarišno ili jednostrano izmenjen EEG zapis. Kod čak trećine (37.7%) naših bolesnika, EEG pražnjenja nisu bila u vezi sa lokalizacijom i obimom disgenezije korteksa vizuelizovane MR pregledom. Prekomerna, abnormalno visokonaponska i brza ritmička EEG aktivnost u prvoj godini života, specifična je za lisencefaliju. EEG zapisi kod holoprozencefalije pokazuju regione bez električne aktivnosti. Interiktusni EEG zapis bolesnika sa subkortikalnim heterotopijama pokazuje lateralizovane promene. Kod trakastih heterotopija češća su višežarišna i generalizovana epileptiformna pražnjenja. Kod dece sa Lenoks-Gastoovim sindromom i MKR, interiktusni obrazac nema posebne karakteristike. Unilateralna lokalizacija polimikrogirije je često udružena sa razvojem električnog statusa u NREM spavanju. Tehnike EEG pregleda ne mogu značajno pomoći u određivanju etiologije MKR. Međutim, praćenje elektrokliničkih karakteristika može značajno doprineti predviđanju kliničkog toka i prognoze.

Ključne reči: *malformacije kortikalnog razvoja, epilepsija, EEG*

Uvod

Sazrevanje mozga je proces koji se sastoji iz vremenski tačno omeđenih događaja. Nepovoljni uticaji koji deluju u određeno vreme tokom ovog procesa imaju uticaja na kvalitet i obim određene razvojne etape, tako da i manji insulti mogu narušiti sled maturacionih promena.

Događaji u procesu sazrevanja neurona posle indukcije i početka formiranja neuronske cevi su ključ za razumevanje specifičnih tipova moždanih malformacija i posledičnih neuroloških ispada i moždanih disfunkcija. Malformacije nervnog sistema su jedinstvene ne samo po svojim anatomskim osobinama, već i po različitim funkcionalnim posledicama morfološki sličnih anomalija. Glavni događaji u ovom složenom procesu su: 1) mitotička proliferacija neuroblasta i nastanak neurona (neuronogeneza); 2) programirana smrt viška neuroblasta (apoptoza); 3) migracija neuroblasta; 4) rast aksona i dendrita; 5) razvoj električne polarizacije ćelijske membrane; 6) nastanak sinapsi (sinaptogeneza); 7) biosinteza neurotransmitera i 8) mijelinacija aksona.

Malformacije nervnog sistema su brojne. Sarnat i Flores-Sarnat [1] su naveli klasifikaciju ovih anomalija u odnosu na prethodno navedene etape embrionalnog razvoja mozga (Tabela 1).

Tabela 1. Klasifikacija anomalija nervnog sistema

Poremećaj embrionalnog događaja	Anomalija
Poremećaji neurulacije (1-4 nedelje gestacije – n.g.)	Anencefalija (aprozencefalija sa otvorenom lobanjom), cefalocele (encefalocele), meningomijelocele (rahishiza, cistična spina bifida)
Malformacije središnje linije prednjeg mozga (4-8 n.g.)	Holoprozencefalija, izolovana arinencefalija i Kalmanov sindrom septo-optička i pituitarna displazija agenezija *corpus-a callosum-a*, kolpocefalija
Poremećaji rane neuroblastne migracije (8-20 n.g.)	Lisencefalija (agirija) Tip 1 (Miler-Dikerov sindrom) Tip 2 (Voker-Varburgov sindrom) subkortikalna laminarna heterotopija (trakasta heterotopija, sindrom dvostruke kore) bilateralna periventrikularna nodularna heterotopija, shizencefalija, hemimegalencefalija
Poremećaji kasne neuroblastne migracije (posle 20. n.g.)	Poremećaji koji daju reaktivnu gliozu
Poremećaji cerebelarnog razvoja (32. dan gestacije – 1 godina posle rođenja)	Izolovana aplazija vermisa selektivna aplazija cerebelarne hemisfere Dendi-Vokerova malformacija Kjarijeve malformacije fokalna i globalna cerebelarna hipoplazija

Malformacije korikalnog razvoja (MKR) predstavljaju heterogenu grupu u odnosu na patogenetske mehanizme, gensku osnovu, kliničku sliku, patološko-anatomske karakteristike i rezultate neuroslikanja [2]. Ranije su smatrane za retke poremećaje koji se sreću izuzetno i uglavnom kod bolesnika sa teškom umnom zaostalošću i onesposobljujućim neurološkim ispadima. Primena savremenih postupaka neuroslikanja i molekularno-genetičkih ispitivanja su pokazali da su neokortikalne malformacije značajno češće nego što se smatralo.

Sistem malformacija kortikalnog razvoja još nije potpun. Primenom optimalnih MR tehnika, Barkovič i saradnici [3] su predložili Klasifikaciju MKR, zasnovanu na osnovnim fazama embrionalnog razvoja kore na: a) anomalije proliferacije neuroblasta i glioblasta, b) poremećaje migracije neuroblasta i c) poremećaje vertikalne i horizontalne organizacije i aksonske i dendritske ramifikacije ćelija kore. Razvojna kortikalna displazija uključuje poremećaje proliferacije neurona i glije, migracije neurona i organizacije korteksa.

Postojanje žarišnih, tj. lokalizovanih kortikalnih i moždanih malformacija ne isključuje pojavu neuroloških disfunkcija koje svojim obimom prevazilaze veličinu i lokalizaciju lezije. Najznačajniji poremećaji udruženi sa disgenezijom korteksa su epilepsije, neurološki ispadi, umna zaostalost i sistemske anomalije [4]. Patogeneza ovih malformacija još nije u potpunosti jasna. Izvesno je da genetski činioci imaju veliku, a za određene MKR i ključnu ulogu. Anomalije koje su genski uslovljene, uglavnom su rasute, obostrane i obimne, ali mogu biti i žarišne. Identifikovano je za sada više gena koji su neposredno odgovorni za nastanak humanih MKR udruženih s epilepsijom [5]. Pokazano je da se one mogu nasleđivati na skoro sve do sada poznate načine.

Pojava epileptičkih napada predstavlja karakteristiku, zajedničku za skoro sve oblike malformacija kortikalnog razvoja. Smatra se da se ove malformacije javljaju u etiologiji kod više od 20% svih bolesnika s epilepsijom, a da se pojedine malformacije (lisencefalija, TSK, hemimegalencefalija i dr.) karakterišu pojavom napada u 70-90% bolesnika [6]. I kortikalne disgenezije male veličine i obima imaju snažan epileptogeni potencijal, pa se u više od 30% žarišnih kortikalnih resekcija mozga kasnijom analizom otkrivaju MKR. Kod ovih bolesnika se mogu javiti skoro svi tipovi napada.

Značajan je broj dece sa farmakorezistentnim epilepsijama, koja imaju različite oblike malformacija kortikalnog razvoja. Pritom se žarišna displazija korteksa prepoznaje kao uzrok parcijalnih napada kod više od trećine dece sa žarišnim napadima otpornim na lekove. Ove anomalije uglavnom pripadaju poremećajima migracije neurona. Malformacije se najčešće rano otkrivaju ako su u osnovi epilepsije i umne zaostalosti, ali se neretko vizuelizuju tehnikama neuroslikanja tek u odraslom dobu ako uzrokuju samo napade kod bolesnika sa normalnim psihomotornim razvojem i neurološkim nalazom [4]. Pretpostavlja se da poremećaj distribucije neurona dovodi do preki-

da sinapsne povezanosti. Stvaranje međuneuronskih veza je ključno za morfogenezu, pa poremećaj ovog procesa dovodi do dismorfogeneze i epileptogeneze. Na taj način poremećaj neuronske lokalizacije i moždana disfunkcija, kao odvojeni poremećaji, mogu odražavati zajednički poremećaj sazrevanja neurona [7].

Pokazano je da epileptička aktivnost potiče direktno iz nenormalnih neuronskih grupacija kod heterotopija sive mase i žarišnih displazija korteksa [8]. Epileptogeneza kod displazija korteksa je vezana i za "unutrašnja" neuronska svojstva. Za razliku od drugih nedisplastičkih epileptogenih lezija kod kojih epileptička aktivnost potiče iz normalnih neurona koji se nalaze uz oštećeno tkivo, kod displazija epileptogeneza je vezana za neurone unutar morfološke lezije. Genski poremećaji koji uzrokuju takvu malformaciju, na taj način su neposredno uključeni u proces epileptogeneze [9]. Epileptiformna aktivnost može nastati neposredno iz heterotopičnih neurona kod subkortikalne nodularne heterotopije i subkortikalne trakaste heterotopije, i nezavisno od aktivnosti moždane kore. Na taj način se vidi da su heterotopni neuroni sinapsno povezani sa drugim neuronima i da imaju unutrašnji epileptogeni potencijal. Ostaje, međutim, nejasno da li je povezanost ograničena samo na heterotopičko tkivo ili uključuje i neurone koji su prošli kroz proces normalne migracije [10]. Koncept unutrašnje epileptogeneze je osnažen kasnijim radovima [11] koji su invazivnim neposrednim elektrokortikalnim registrovanjem pokazali visok stepen epileptogenog potencijala žarišnih MKR. Iktusna ili kontinuirana epileptogena pražnjenja registrovana su u žarišnim displazijama korteksa.

Odnos epileptogenog potencijala i patohistološke slike MKR i dalje je nejasan. Bunajapist i saradnici [11] su analizovali ovaj odnos kod 15 bolesnika sa MKR i žarišnom epilepsijom otpornom na lekove. U cilju ekstraoperativne procene epileptičkog žarišta i kortikalne mape, uvedene su im subduralne elektrode. Zone elektrokortikografskog interiktusnog pražnjenja šiljaka i iktusnog žarišnog pražnjenja tokom operacije naknadno su patohistološki analizirane. Autori su pokazali da određeni interiktusni epileptički obrasci korelišu sa patološkim osobinama disgenezije korteksa i lokalizacijom zone početka napada. Obrasci epileptiformne aktivnosti mogu da zavise od patohistoloških svojstava displastičnog kortikalnog tkiva. U skladu sa rezultatima njihovog istraživanja, regioni kore koji se, pored cito-arhitektonske dezorganizacije, karakterišu prisustvom dismorfičkih neurona, pokazuju najviši iznos pražnjenja sporih šiljaka i često se preklapaju sa zonama lokalizacije iktusnog predvodnika žarišnog napada. Ni u jednom slučaju tkivo sa baloniranim ćelijama nije sadržalo epileptogeno žarište, pa su autori pretpostavili da ove ćelije imaju zaštitnu ulogu u epileptogenezi (za razliku od hiperekscitabilnih dismorfičkih ćelija) ili je došlo do značajnog prekida u neuronskoj mreži u displastičnom tkivu koje ih sadrži.

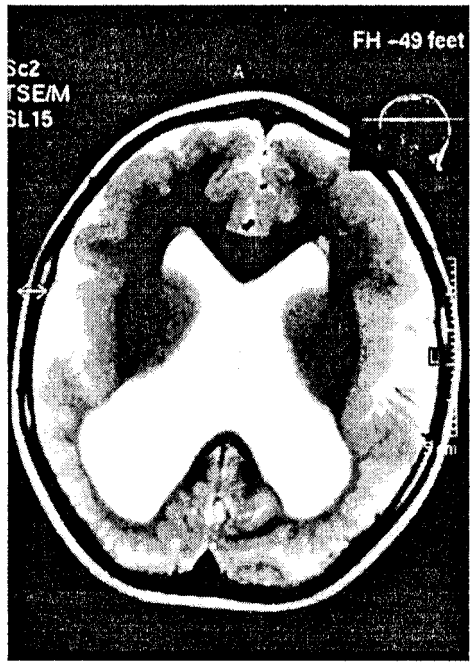
EEG u dijagnostici disgenezija korteksa

U odnosu na vrednost MR pregleda u dijagnostici MKR, retki su EEG obrasci koji specifično usmeravaju ka ovoj etiologiji. U okviru diferencijalno-dijagnostičke procene EEG zapisa kod bolesnika sa različitim malformacijama u razvoju korteksa, treba imati u vidu da se njihova EEG svojstva uglavnom ne razlikuju značajno od obrazaca koji se vide kod drugih simptomatskih, pa i idiopatskih epilepsija.

Disgenezije korteksa **u neonatalnom dobu** mogu dati EEG promene različite težine. Obrazac sa paroksizmima na zaravnjenom crtežu (hemimegalencefalija, Ekardiev sindrom i dr.) udružen je sa nepovoljnom kliničkom prognozom. Analiza interiktusnog zapisa kod dece sa Ekardievim sindromom može pokazati asinhronu unilateralnu hipsaritmiju (po tipu obrasca "split brain"). EEG pokazuje višežarišne paroksizme i krupnu disritmiju sa međuhemisfernom asinhronijom. Iktusna pražnjenja se ponekada teško razlikuju od izmenjene osnovne aktivnosti. Brzi alfa ritam visoke amplitude, koji se sreće kod lisencefalije, ne beleži se kod novorođenčadi [12].

Normalni EEG nalazi su retki kod bolesnika sa displazijom korteksa i epilepsijom [13,14]. Lokalizovana polimorfna sporotalasna aktivnost je daleko češća. Podgrupa dece i odraslih sa žarišnom ili jednostranom disgenezijom konzistentno pokazuje obostrana pražnjenja šiljak-talasa i obratno, bolesnici sa difuznom disgenezijom mogu imati jasno žarišno ili jednostrano izmenjen EEG obrazac [15,16]. Kod čak trećine naših bolesnika, EEG pražnjenja nisu bila u vezi sa lokalizacijom i obimom disgenezije korteksa vizuelizovane MR pregledom. Loša korelacija između epileptičkog sindroma i EEG promenâ i lokalizacije/obima disgenezije na MR pregledu nije retka, tako da deca sa generalizovanim epileptičkim sindromima (Vestov i Lenoks-Gastoov sindrom) mogu imati žarišnu displaziju korteksa, a bolesnici sa žarišnim napadima imaju difuzne moždane malformacije (difuzne heterotopije, polimikrogirije, klasične lisencefalije). Jilmaz i saradnici [17] su pokazali odsustvo značajne veze između hipoperfuzionih regiona na interiktusnim nalazima SPECT i EEG kod dece sa klasičnom lisencefalijom i epilepsijom. Bolesnici sa EEG difuznim "šiljak-spori" talas pražnjenjima su uglavnom imali žarišne ili višežarišne hipoperfuzione zone. EEG promene nisu bile u vezi sa lokalizacijom i obimom kortikalne disgenezije viđene MR pregledom, kod 23 od 61 bolesnika (37,7%).

Slika 1. MR mozga (Đ. M. 7 god.). Lisencefalija (klasični tip)



Slika 2. Interiktusni EEG pregled u budnom stanju (isti bolesnik). Osnovna aktivnost u okviru teta trake, ne ublažuje se na otvaranje očiju. Dugotrajni, bilateralni, asimetrični paroksizmi šiljak-talasa od 2.5-4/c, visoke amplitude sa desnostranim fronto-parijeto-temporalnim maksimumom



Rana pojava infantilnih spazama i žarišnih napada kod dece često se razvija sa lisencefalijom, difuznom pahigirijom, trakastom heterotopijom, hemimegalencefalijom, obostranom perisilvijevom ili okcipitalnom polimikrogirijom i lokalizovanim kortikalnim disgenezijama. Interiktusni EEG nalaz ovih bolesnika ne pokazuje samo hipsaritmiju, već i druge EEG obrasce, kao što su paroksizmi na zaravnjenom crtežu i višežarišni šiljci [18,19].

Rejmond i saradnici [15] su prikazali analizu serijskih EEG nalaza 22 dece i odraslih osoba sa **žarišnom disgenezijom korteksa**, tokom perioda praćenja od bar pet godina. EEG je bio normalan samo kod jednog šestogodišnjaka bez epilepsije. Normalna osnovna aktivnost je registrovana kod 18 od 22 bolesnika. Sporotalasna aktivnost je zabeležena kod jedanaest bolesnika (kod nekih pacijenata tek u drugoj deceniji). Epileptiformna pražnjenja su registrovana kod dvadeset bolesnika, i tokom praćenja su kod većine bila lako izraženija. Kod šestoro su ova pražnjenja bila skoro stalna. Spavanje nije aktiviralo nove EEG promene. Autori zaključuju da žarišne (lokalizovane) disgenezije, za razliku od difuznih oblika poremećaja neuronske migracije, gde su EEG promene izraženije u detinjstvu, mogu biti neprimetne u EEG nalazu sve do kasnijeg detinjstva i adolescencije. Različiti obrasci evolucije EEG nalaza mogu pružiti važne podatke o mehanizmima epileptogeneze u velikoj populaciji bolesnika sa disgenezijom korteksa i epilepsijom.

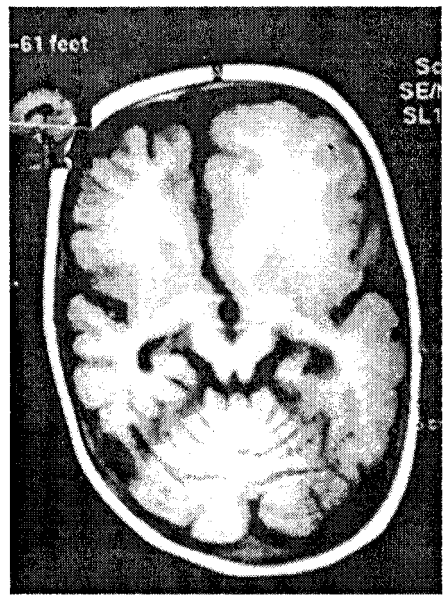
Generisanje pravilnog žarišnog ili generalizovanog ritma predstavlja dijagnostičku osobinu poremećaja neuronske migracije. Pojava tzv. ekstremnih vretena spavanja kod dece sa teškom umnom zaostalošću i ometenim neurološkim razvojem u nekim slučajevima mogu se povezati sa razvojnom disgenezijom.

Smatra se da EEG koji se karakteriše prekomernom, abnormalno visokonaponskom (300 μV) i brzom (10-16 Hz) ritmičkom aktivnošću, neodgovarajućom za uzrast, predstavlja *specifičan obrazac za* **lisencefaliju** kada se registruje pre navršene prve godine života [15,20]. Difuzni brzi ritam, bez reakcije na otvaranje očiju, i ritmička nesenzitivna aktivnost visoke amplitude, smatraju se karakterističnim.

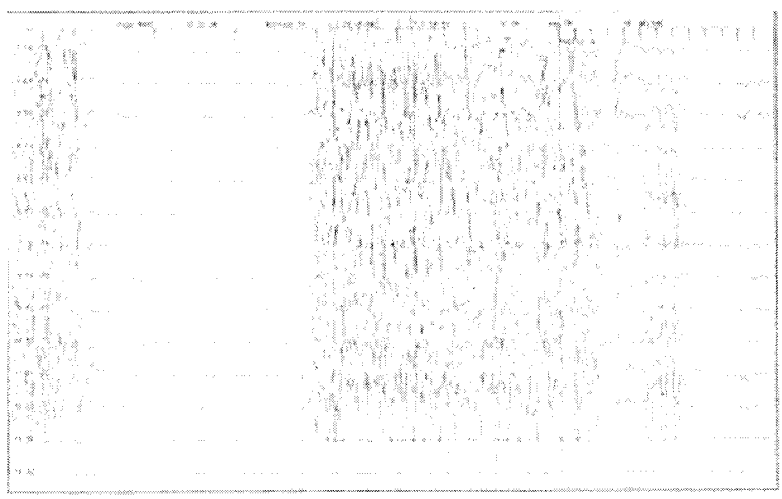
Kod veoma male dece sa **hemimegalencefalijom** opisan je osnovni ritam koji je u okviru alfa trake (9-10/s), ali se od fiziološkog razlikuje po difuznoj pojavi, nereaktivnosti i frekvenciji koja je brža u odnosu na uzrast [12]. Ritmičko usporenje osnovne aktivnosti, uz umetnute grupe brzih šiljaka u okviru beta trake iznad zahvaćene hemisfere, često se vide kod dece sa hemimegalencefalijom. Trifazni kompleksi visoke amplitude su zapaženi na EEG-u dece sa ovom anomalijom, sa ranim početkom napada i lošom prognozom [21]. U podgrupi dece sa hemimegalencefalijom, teškim psihomotornim zastojem i farmakorezistentnim napadima, i mi smo registrovali EEG obrazac po tipu "burst suppression pattern". EEG pokazuje učestale paroksizme (u trajanju od nekoliko sekundi), visokonaponskih višestrukih šiljaka, oštrih i sporih talasa koji se smenjuju sa prestankom električne aktivnosti (zaravnjenim EEG crtežom). Navedeni EEG obrazac se uglavnom beleži to-

kom spavanja, ali se može videti i u budnom stanju. Kod naših bolesnika su paroksizmi na zaravnjenom crtežu češće bili asimetrični, ili jednostrani, zahvatajući uglavnom onu stranu na kojoj se nalazi malformacija. Obostrani paroksizmi na zaravnjenom crtežu se odlikuju asinhronijom između hemisfera.

Slika 3. MR mozga (N. M., 3 god.) Hemimegalencefalija desne moždane hemisfere



Slika 4. Interiktusni EEG pregled u spavanju (isti bolesnik). Učestalo se beleže paroksizmi (u trajanju od 3 do 5 sekundi), visokovoltažnih multiplih šiljaka, oštrih i sporih talasa sa anteriornim maksimumom, praćeni izoelektričnom linijom (paroksizmi na zaravnjenom crtežu – "burst suppression EEG pattern". Fazni fenomeni spavanja se ne prikazuju.



EEG zapisi kod **holoprozencefalije** pokazuju regione bez električne aktivnosti. Analiza veze između elektrokliničkih osobina epileptičkih napada i malformacija CNS na primeru alobarne holoprozencefalije pokazuje da su serije žarišnih epileptičkih napada, često u formi Džeksonove propagacije, bile praćene EEG promenama po tipu višestrukih epileptogenih žarišta u obe hemisfere. Ovi EEG nalazi odgovaraju obostranim difuznim histološkim anomalijama, uglavnom rudimentarne moždane kore kod ove dece [22].

Karakteristična trajna ili ponavljana epileptička pražnjenja na elektrokortikogramu i ritmička epileptiformna pražnjenja na EEG zabeležena su kod bolesnika sa **žarišnom displazijom korteksa** i epilepsijom otpornom na lekove. Jednostrani "burst-suppresion" EEG obrazac kod ove dece može kasnije da pređe u epileptička pražnjenja koja odgovaraju lokalizaciji žarišne displazije korteksa [19]. Naša dva bolesnika sa žarišnom kortikalnom dizgenezijom i EEG zapisom koji je sličan obrascu sa zaravnjenom linijom potvrđuju ovo zapažanje, tako da se zamena ovog obrasca zrelijim oblikom javila u skladu sa povoljnijim tokom bolesti i može označiti izvestan stepen neurofiziološkog sazrevanja [2].

Bolesnici sa žarišnom displazijom korteksa i rano nastalim infantilnim spazmima, često imaju i žarišne napade. Kod ove dece žarišna displazija korteksa može delovati kao epileptogeno žarište izazivajući složene žarišne krize. Resekcija korteksa i uklanjanje displazije mogu biti delotvorni. Ova deca mogu imati EEG zapis koji pokazuje paroksizme na zaravnjenom crtežu (burst-suppression pattern), slične onima kod Otaharinog sindroma. Ovaj EEG obrazac je uzrokovan poremećajem subkortikalno-kortikalne regulacije i teškom kortikalnom disfunkcijom. Međutim, moguća je njegova pojava i kod dece sa žarišnom displazijom, u odsustvu drugih moždanih malformacija i teških neuroloških i kognitivnih deficita [18]. Prikazana je slepa devojčica sa epileptičkim statusom i rezistentnim žarišnim motornim napadima u čijoj osnovi je bila žarišna displazija korteksa. Epileptiformna pražnjenja su registrovana iznad desnostranih parijeto-temporalnih regiona, sa širenjem na okcipitalne oblasti. Resekcija parijeto-temporalne kore u prvoj godini, uz uklanjanje žarišne displazije, dovela je do kontrole napada i uspostavljanja vida čije sazrevanje je bilo poremećeno pražnjenjima [23].

Dok interiktusni EEG zapis bolesnika sa **subkortikalnim heterotopijama** pokazuje fokusne ili lateralizovane promene koje odgovaraju mestu malformacije [20], EEG bolesnika sa periventrikularnim heterotopijama ne mora pokazati promene, ili su interiktusna pražnjenja smeštena iznad temporalnih regiona.

Interiktusni EEG zapisi kod **trakaste heterotopije** korelišu sa tipom i težinom napada i najčešće pokazuju višežarišna i generalizovana epileptiformna pražnjenja i generalizovanu sporotalasnu aktivnost. Ukoliko je trakasta heterotopija udružena sa slikom Lenoks-Gastoovog sindroma, interiktusni obrazac ne odstupa značajno od obrazaca koji se viđaju kod ove encefalopatije, bez obzira na etiologiju. Iako ektopična siva masa generiše epileptička

pražnjenja, semiologija napada i iktusni EEG obrasci se ne razlikuju od onih koji se registruju kod drugih simptomatskih generalizovanih epilepsija [24]. Interiktusni i iktusni obrasci ni po čemu nisu specifični za sindrom dvostruke kore, iako su ranije navođeni anteriorna teta aktivnost i intermitentni ritmički delta ritam, kao osobeni za trakastu heterotopiju. Zapisi dobijeni primenom dubinskih elektroda pokazuju spontana i nezavisna epileptiformna pražnjenja koja potiču iz heterotopijskih traka. Epileptička pražnjenja koja se generišu u ektopijskoj traci, ili se šire između kore i subkortikalne trake, mogu imati neuobičajen izgled. Iktusni EEG zapisi ne moraju simultano da uključe heterotopičnu sivu masu u pražnjenja tokom napadâ. Oni, međutim, pokazuju da učešće heterotopičnih neurona ne dovodi do jedinstvenog ili neuobičajenog obrasca pražnjenja paralelnog kortikalnog omotača. Na taj način se teško može lokalizovati početak napada u spoljašnjoj kori, ektopičnoj traci ili drugoj subkortikalnoj strukturi. Na osnovu eksperimentalnih modela, može se zaključiti da napadi počinju difuzno u spoljašnjoj kori. Interiktusni EEG nalazi odgovaraju tipu napada ili definisanom epileptičkom sindromu, i ne podržavaju pretpostavku po kojoj bi trakaste heterotopije bile udružene sa posebnim ili specifičnim EEG obrascem.

Analiza EEG karakteristika kod bolesnika sa **polimikrogirijom** i ranim početkom napada pokazala je da bolesnici sa obostranom polimikrogirom ili malformacijom u jednoj hemisferi, udruženom sa drugim moždanim lezijama (porencefalija npr.) imaju od početka bolesti farmakorezistentne napade (često infantilne spazme). S druge strane, jednostrana lokalizacija polimikrogirije je bila često udružena sa razvojem **električnog statusa u spavanju** i napadima čiju je kontrolu bilo moguće uspostaviti. I bolesnici sa multilobarnom polimikrogirijom mogu razviti sliku epilepsije sa kontinuiranim šiljak-talasima u sporotalasnom spavanju. Otsuka i saradnici [19] prikazali su rezultate kliničke EEG analize petnaest bolesnika sa polimikrogirijom. Kod petoro je pre četvrte godine života došlo do razvoja sindroma sa kontinuiranim šiljak-talasima u NREM spavanju, ili epilepsije sa električnim statusom u spavanju. Pre i/ili posle pojave bioelektričnog statusa, interiktusni EEG zapisi su pokazali višestruke šiljke, povremeno udružene sa pojavom obostranih šiljak-talasa, uglavnom u spavanju. Lateralizovanost dominantnog žarišta bila je u vezi sa stranom malformacije. U poređenju sa klasičnim opisom sindroma, bioelektrični status kod opisanih bolesnika uglavnom je bio asimetričan, a povremeno i jednostran. Indeks šiljak-talasa u celonoćnom spavanju bio je od 46-87% (samo kod jednog bolesnika je dosegao iznos >85%). Vremenom je došlo do narušenja kognitivnih i motornih sposobnosti uz povoljnu kontrolu napada. Klinički tok kod bolesnika sa obimnom polimikrogirijom i žarišnom epilepsijom, suprotno očekivanom, nije bio nepovoljan. U poređenju sa žarišnim displazijama korteksa, koje pokazuju unutrašnju epileptogenezu, polimikrogirna malformacija u celini ne mora biti epileptogena [19]. EEG u spavanju bolesnika sa žarišnom polimikrogirijom često beleži učestale, asimetrične obostrane šiljke, visokog napona iznad hemisfere

sa lezijom [13]. Među malformacijama razvoja korteksa, polimikrogirija je češće udružena sa razvojem sindroma kontinuiranih šiljak-talasa u NREM spavanju. Pretpostavlja se da očuvanost horizontalnih neuronskih veza, koja se javlja kod polimikrogirije, može olakšati širenje pražnjenja šiljak-talasa. Suprotno polimikrogiriji, druge malformacije prekidaju horizontalnu kortikalnu laminaciju i za rezultat imaju nastanak žarišnih epileptičkih pražnjenja koja se ne mogu lako širiti [25].

U ranijoj fazi praćenja bolesnika sa **obostranim, urođenim perisilvijevim sindromom** zapažaju se učestala nepravilna pražnjenja šiljak-talasa uz relativnu očuvanost osnovne aktivnosti. Kasnije dolazi do usporenja ovog ritma uz naglašeniju asimetriju paroksizama i žarišne promene. Prikazan je slučaj trinaestogodišnjaka sa više epizoda nekonvulzivnog epileptičkog statusa, koje su se klinički ispoljavale kao **bilateralni anteriorni operkularni sindrom** (facijalna diplegija, anartrija, smetnje gutanja, paraliza ruku i hipersalivacija) iako je MR mozga pokazala normalan nalaz. Jedna od epizoda je kupirana fenitoinom. Dečak je kasnije, tokom osam meseci, lečen okskarbazepinom [26]. Autori su pretpostavili da je ovo stanje blisko benignoj rolandičkoj epilepsiji. Paskval-Kastrovieho i saradnici [27] prikazali su trinaest bolesnika sa jednostranom polimikrogirijom i hemiparezom. Kod 10 od 13 slučajeva postojali su epileptički napadi koji su najpre bili generalizovani (toničko-klonički, mioklonički i atonički), a zatim dominantno žarišni. Samo jedan bolesnik je imao žarišne motorne napade u spavanju (često opisivane kod dece sa jednostranom polimikrogirijom). EEG pregledima registrovana su paroksizmalna pražnjenja iznad cele polimikrogirne hemisfere. U tri slučaja nisu zapaženi ni napadi niti EEG promene. U pomenutom slučaju abdominalne epilepsije i obostrane polimikrogirije, iktusni EEG pregledi su pokazali da žarišne elektrografske krize potiču iz levostranog fronto-temporalnog regiona.

Iako se primenom tehnika neuroslikanja mnoge malformacije razvoja korteksa mogu dijagnostikovati, veliki je broj bolesnika sa disgenezijama korteksa čija se priroda ne može rasvetliti ovim tehnikama. Tehnike EEG pregleda ne mogu značajno doprineti u etiološkom definisanju određene MKR. Međutim, praćenje elektrokliničkih karakteristika može značajno doprineti predviđanju kliničkog toka i prognoze kod ovih bolesnika.

EEG IN MALFORMATIONS OF CORTICAL DEVELOPMENT

Nebojsa Jovic

Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade

Abstract: Malformations of cortical development (MCD) are a heterogeneous group of anomalies. They are classified as disorders of neuronal and glial proliferation, neuronal migration and cortical organization. There are no major differences when compared EEG records in MCD with patterns recorded in other symptomatic and idiopathic epilepsies. Normal EEG records are rare. Burst-suppression EEG pattern is associated with unfavorable clinical prognosis. Bilateral spike-wave discharges could be seen in patients with focal or unilateral malformations, while EEGs in patients with diffuse dysgenesias may show focal and unilateral abnormalities. There was no correlation between EEG discharges and localization or extent of MCD, defined by MRI scanns in more than third (37,7%) of our patients. Excessive, abnormally high-voltage and fast, rhythmic EEG activity during the first year of life, is considered to be a specific pattern for lissencephaly. EEG records in children with holoprosencephaly often show regions without electrical activity. Lateralized interictal EEG abnormalities are mainly seen in subcortical heterotopias, differently from multifocal and generalized epileptic discharges, recorded in band heterotopias. Interictal EEG patterns are not specific for etiology in children with Lennox-Gastaut syndrome and underlying MCD. Unilateral polymicrogyric malformation is often associated with electrical status during NREM sleep. EEG is valuable in prediction of both clinical course and long-term prognosis in patients with various MCD.

Key words: *malformations of cortical development, epilepsy, EEG*

References

1. Sarnat HB, Flores-Sarnat L. Developmental disorders of the nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, editors. Neurology in clinical practice. Philadelphia, Elsevier Inc; 2004. p. 1763-88.
2. Jović N. Kortikalne disgenezije i epilepsije. U: Epileptološke teme III. Zbornik radova, 6. Epileptološka škola, Iriški venac; 2005. p. 41-61.
3. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrard P. A Classification scheme for malformations of cortical development. Neuropediatrics 1996; 27:59-63.
4. Soto-Ares G, Joyes B, Lemaitre MP, Vallee S, Pruvo JP. MRI in children with mental retardation. Pediatr Radiol 2003; 33:334-45.
5. Jović N, Todorović S. Molekularna genetika epilepsija razvojnog doba 2003. U: Todorović S, Romac S, editors. Molekularna genetika u dečjoj neurologiji. Odabrana poglavlja. Beograd: Medicinski fakultet; 2003. p. 7-36.
6. Crino PB. Reelin in cenes for cortical dysplasia. Epilepsy Currents 2001; 1(2):61-5.
7. Sisodiya SM. Wiring, dysmorphogenesis and epilepsy: a hypothesis. Seizure 1995; 4:169-85.
8. Munari C, Francione S, Kahane P, et al. Usefulness of stereo EEG investigations in partial epilepsy associated with cortical dysplastic lesions and gray matter heterotopia. In: Guerrini R, et al., editors. Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy. Philadelphia, New York: Lippincot-Raven;1996. p. 383-94.
9. Boncinelli E, Faiella A, Brunelli S, Guerrini R. Homeobox genes in the developing brain. In: Berkovic SF, et al., editors. Genetics of focal epilepsies. London: John Libbey Co Ltd;1999. p. 215-26.
10. Guerrini R, Dobyns WB, Dulac O, et al. Genetically determined forms of partial symptomatic epilepsies: clinical phenotype, neuropathology and neurogenetic basis of seizures. In Berkovic SF, et al., editors. Genetics of focal epilepsies. London: John Libbey Co Ltd;1999. p. 125-47.
11. Boonayapist K, Najm I, Klem G, et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. Epilepsia 2003; 44(1):69-76.
12. Niedermeyer E, Samson-Dolfus D. Rôle de l'electroencephalograhie dans la pathologie cérébrale de l'âge de 6 semaines à 15 ans en dehors de l'épilepsie. In : Samson-Dolfus D, editor. Electroencephalographie de l'enfant. Paris: Masson; 2001. p.93-123.
13. Caraballo RH, Cersosimo RO, Mazza E, Fejerman N. Focal polymicrogyria in mother and son. Brain Dev 2000; 22:336-9.
14. Gondo K. Reorganization of the primary somatosensory area in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. Dev Med Child Neurol 2000; 42(12):839-42.

15. Raymond AA, Fish DR, Boyd SG, Smith SJM, Pitt MC, Kendell B. Cortical dysgenesis: serial EEG findings in children and adults. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1995; 94:309-39.
16. Јовик Н. Развојни малформации на мозочниот кортекс и фармакорезистентна епилепсија. Епилепсија 2001; 5(9-10):7-14.
17. Yilmaz Y, Ozmen M, Adalet I, et al. ^{99}Tc-HmPAO SPECT in 13 patients with classic lissencephaly. Pediatr Neurol 2000; 22:292-7.
18. Ohtsuka Y, Sato M, Sanada S, Yoshinaga H, Oka E. Suppression-burst patterns in intractable epilepsy with focal cortical dysplasia. Brain Dev 2000; 22:135-8.
19. Ohtsuka Y, Tanaka A, Kobayashi K, Ohta H, Abiru K, Nakano K, et al. Childhood-onset epilepsy associated with polymicrogyria. Brain Dev 2002; 24:758-65.
20. Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. Brain Dev 2002; 24:2-12.
21. Yoshioka H, Hasegawa K, Sakamoto T, et al. Modified functional hemisferectomy in hemimegalencephaly. Brain Dev 1999; 21:125-8.
22. Takahashi S, Takahashi Y, Kondo N, Orii T. Epileptic seizures and structural abnormalities in a patient with holoprosencephaly. Brain Dev 2001; 23: 264-8.
23. Shanar E, Hwang PA. Prolonged epileptic blindness in an infant assiociated with cortical dysplasia. Dev Med Child Neurol 2001; 43(2):127-9.
24. Grant AC, Rho JM. Ictal EEG patterns in band heterotopia. Epilepsia 2002; 43(4):403-7.
25. Guerrini R, Genton P, Bureau M, Parmeggiani A, Salas-Puig X, Santucci M, et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures and sleep-related electrical status epilepticus. Neurology 1998; 51:504-12.
26. Lopez-Pison J, Bajo-Delgado AF, Mallada P, Calvo Romer MR, Cabrerizo de Diago R, Pena Segura JL. Bilateral anterior opercular syndrome as a manifestation of a non-convulsive epileptic state. Rev Neurol 2004; 38(10):934-7.
27. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viano J, Martinez V, Palencia R. Unilateral polymicrogiria: a common cause of hemiplegia of prenata origin. Brain Dev 2001; 23:216-22.

Prof. dr Nebojša JOVIĆ, Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

Prof. Nebojsa JOVIC, MD, PhD, Clinic for Neurology and Psychiatry for Children and Youth, Belgrade

E-mail: njjovic@EUnet.yu