

EEG E ALTRI PARAMETRI NEUROFISIOLOGICI NELLE EPILESSIE MIOCLONICHE E NEI DISORDINI DEL MOVIMENTO

EEG and other neurophysiologic findings in myoclonus epilepsies and movement disorders

S. Franceschetti
I. Gilioli
L. Canafoglia
N. Nardocci*

*U.O. Neurofisiologia Clinica ed Epilettologia Diagnostica;
* U.O. Neuropsichiatria Infantile, Fondazione IRCCS
Istituto Neurologico "C. Besta"*

RIASSUNTO

I test neurofisiologici sono uno strumento utile per lo studio dei disordini del movimento e sono anche di supporto nella diagnosi clinica.

In questo capitolo, abbiamo brevemente riassunto le tecniche neurofisiologiche che possono essere applicate per valutare la disfunzione delle strutture cerebrali e dei circuiti coinvolti nella generazione dei disordini del movimento e del mioclono in particolare. Abbiamo esaminato le diverse sindromi epilettiche che si presentano con mioclono e abbiamo sottolineato l'utilità delle registrazioni polimiografiche, che possono essere facilmente applicate nell'infanzia, fornendo informazioni fondamentali per la caratterizzazione del mioclono ed elementi utili alla diagnosi differenziale nell'ambito del gruppo di malattie del sistema nervoso centrale che si presentano anche con un disordine del movimento.

SUMMARY

Neurophysiological tests should be considered as a suitable tool to investigate movement disorders and to support the clinical diagnosis. In this chapter, we briefly summarize the electrophysiological techniques that can be applied to evaluate the dysfunction of the brain structures/circuitry underlying movement disorders and namely myoclonus. We especially focused on the different epileptic syndromes presenting with myoclonus and on the usefulness of polygraphic recordings, which can be easily applicable in infancy and childhood, and capable of providing fundamental information needed to characterize the myoclonic presentation and to support differential diagnosis among the heterogeneous nervous system diseases presenting also with movement disorders.

INTRODUZIONE

Gli esami neurofisiologici sono uno strumento essenziale per la definizione di molti disordini del movimento, e per lo studio di fenomeni motori, quale il mioclono o le variazioni del tono muscolare e/o della postura, associate alle crisi epilettiche. L'applicazione dei differenti test ha differenti finalità, secondo il contesto clinico.

Molti degli esami comunemente in uso sono ben applicabili in età pediatrica anche se l'imaturità del sistema nervoso, soprattutto nel neonato e nel primo anno di vita, può limitare il valore diagnostico o la sicurezza dei risultati ottenibili.

Certamente applicabile con successo a qualsiasi età è la poligrafia, includente vari parametri neurofisiologici e in particolare l'EEG e la polimiografia. Infatti, con tale tecnica semplice e non invasiva è possibile:

1. Identificare e caratterizzare le specifiche condizioni di vigilanza in cui si manifestano i movimenti oggetto di diagnosi (ad esempio sonno sincro, passaggio sonno-veglia, addormentamento, ecc.).
2. Definire il tipo di movimento, le modalità e la durata della contrazione muscolare, le sue relazioni con particolari stimoli, l'andamento tempo-

PAROLE CHIAVE

Co-registrazione EEG-EMG - Riflesso C - Potenziali evocati somatosensoriali - Mioclono - Disordini del movimento

KEY WORDS

EEG-EMG recording - Long-loop reflex - Somatosensory evoked potentials - Myoclonus - Movement disorders

rale e la relazione con particolari transienti o ritmi EEG.

3. Sostenere la diagnosi differenziale fra movimenti accessuali su base organica e attività motorie di origine psicogena (stereotipie, o movimenti apparentemente involontari nell'ambito di quadri psichiatrici).
4. Attribuire uno specifico movimento involontario a uno specifico sistema (neocorteccia, tronco encefalico, altre strutture sottocorticali). A tal fine, è talora necessaria l'associazione con altri tests neurofisiologici o con tecniche di post-elaborazione dei segnali acquisiti.

In età infantile, occorre comunque tenere conto che – sebbene applicabili e non invasive – le varie tecniche richiedono tempo: il bambino deve essere manipolato (applicazione di elettrodi, stimoli, ecc.) con cura evitando ove possibile l'interferenza di una sedazione farmacologica importante e, a maggior ragione, l'anestesia. Infatti tali procedure potrebbero influenzare l'eccitabilità dei circuiti studiati durante i test neurofisiologici. Occorre quindi che gli operatori siano addestrati, abbastanza rilassati e capaci di intrattenere il piccolo paziente con gentilezza e fermezza e che le condizioni ambientali siano gradevoli e adatte a intrattenere un bambino. I genitori vanno rassicurati in modo che non trasferiscano la loro ansia al bambino e agli operatori. Il *setting* di registrazione deve essere quindi complessivamente pronto ad affrontare gli specifici problemi dell'età pediatrica.

Riportiamo brevemente alcuni dati metodologici e le indicazioni per alcuni test neurofisiologici il cui insieme può essere utile/necessario alla diagnosi sindromica o differenziale.

REGISTRAZIONE POLIMIOGRAFICA (CON EVENTUALE MONITORAGGIO VIDEO)

Come già detto, la registrazione di superficie, con elettrodi a ciò destinati, è abitualmente ben tollerata a qualsiasi età. La scelta dei muscoli da registrare è conseguenza del quesito diagnostico e/o dell'osservazione di uno specifico paziente. Un'indicazione clinica il più possibile precisa è quindi fondamentale per la buona riuscita della registrazione. Occorre in ogni caso ricordare che talora fugaci e moderate

contrazioni muscolari possono non essere chiaramente visibili durante una semplice osservazione. La registrazione da muscoli omologhi dei due emisomi è spesso opportuna anche nel caso che il movimento oggetto di studio appaia clinicamente unilaterale. La registrazione di vari muscoli prossimali e distali è molto informativa e consigliabile, anche se il *setting* di registrazione dipenderà comunque oltre che dal quesito, anche dalla condizione particolare del piccolo paziente. Il monitoraggio video permetterà di meglio differenziare, in fase di analisi, i movimenti volontari da quelli involontari e il particolare tipo di movimento.

La registrazione EMG dovrà permettere di comprendere e descrivere:

- sempre, la durata e l'andamento nel tempo del movimento patologico;
- sempre, la relazione temporale (andamento sincrono o asincrono) della contrazione muscolare sulle coppie di muscoli antagonisti;
- sempre, la relazione fra movimenti involontari e volontari;
- sempre, la relazione fra movimenti involontari e specifici stimoli;
- in base al quesito, la relazione temporale della contrazione di muscoli diversi (i.e. latenza fra contrazione di gruppi prossimali e distali, di muscoli cranici, degli arti, dell'asse);
- in base al quesito clinico, il coinvolgimento di gruppi muscolari diversi oltre a quelli specificamente richiesti dal "task" motorio (come talvolta si osserva in pazienti affetti da distonia).

L'analisi delle relazioni EEG-EMG permette immediatamente di comprendere la relazione fra movimento involontario e livello di vigilanza o anomalie epilettiche a valore "critico". In alcuni casi una post-elaborazione del segnale serve per evidenziare correlati EEG-EMG che richiedono tecniche di media o applicazione di tecniche di analisi particolari.

Una tecnica semplice, utile a evidenziare o escludere la presenza di un correlato EEG a fenomeni fasici e brevi (vari tipi di mioclono o altri movimenti a inizio brusco) è quella definita come jerk-locked back averaging (JLBA)¹, che si basa sulla media di molte epoche (abitualmente centinaia) contenenti il fenomeno motorio oggetto di valutazione. La tecnica può essere applicata in modo automatico o scegliendo, uno per uno, i fenomeni motori che serviranno da trigger per

il processo di analisi dell'epoca EEG immediatamente precedente. Ciò che conta è l'avere a disposizione molti eventi con pattern stabile (cioè potenziali EMG sempre simili), separati da intervalli ragionevolmente lunghi (di solito eccedenti i 200-300 ms) e non gravati da eccessivi artefatti. Il risultato della media può evidenziare un transiente EEG che precede il burst EMG, e permettere quindi di calcolare il tempo di trasferimento EEG-EMG, oppure evidenziare un transiente EEG tardivo (successivo all'inizio del burst EMG), oppure escludere la presenza di un correlato EEG.

Una tecnica alternativa è costituita dall'analisi di coerenza e di fase dei segnali EEG-EMG^{2,3}. Tale tecnica richiede analisi moderatamente più complesse, ma si applica meglio della tecnica di JLBA a fenomeni ritmici (mioclono ritmico, tremori), ad alta frequenza. Il tempo di trasferimento EEG-EMG è calcolato in base alla funzione di fase.

ALTRI PARAMETRI NEUROFISIOLOGICI

Molte tecniche neurofisiologiche possono essere utili (e talora necessarie) nello studio del mioclono e di altri disordini del movimento. Alcune devono far parte del normale processo clinico-diagnostico, a completamento della poligrafia, altre sono tecniche di uso meno comune, che possono fornire elementi di valore clinico-diagnostico, ma per il momento sono maggiormente utilizzate nello studio di casistiche.

Risposte Riflesse, nelle sindromi miocloniche includono lo studio del riflesso C o *long-loop-reflex* (LLR), che fornisce una valutazione di eccitabilità della corteccia sensori-motoria ed è l'equivalente elettrofisiologico del mioclono riflesso¹. Il documentare la presenza di un fenomeno mioclonico riflesso ha valore diagnostico nelle mioclono-epilessie e in malattie neurodegenerative che si associano a mioclono riflesso⁴. Alcune componenti di tale risposta riflessa possono essere aumentate e presenti a riposo anche in disordini neurologici che coinvolgono il sistema piramidale-extrapiramidale-cerebellare⁵.

Per lo studio dell'ipereccitabilità a vari livelli del sistema nervoso centrale, possono essere analizzati altri fenomeni riflessi, inclusi i riflessi spinali (riflesso H, risposta F). Solo in alcune forme, in particolare quando siano presenti fenomeni distonici, può essere valutato il ciclo di recupero del riflesso di ammiccamento (*blink-*

reflex) che fornisce una valutazione dell'eccitabilità a carico di circuiti tronco-encefalici.

Uno studio particolare merita di essere eseguito in pazienti in cui è presente (o sospettato) un mioclono massivo riflesso, evocato da stimoli esterni. In tale condizione è possibile includere sia il *mioclono reticolare riflesso* (e.g. mioclono post-anossico)^{6,7} che la risposta *startle*, presente nella forma classica, geneticamente determinata della *startle disease*^{8,9}, ma anche in altri quadri sindromici o malattie. Il mioclono reticolare riflesso e la risposta *startle* hanno simile sequenza di attivazione dei muscoli ad innervazione cranica, ma diverse latenze di reclutamento dei muscoli ad innervazione spinale¹⁰. La valutazione della risposta "startle" richiede inoltre l'esecuzione di protocolli che valutano l'assenza di abitudine per sequenze di stimoli ripetuti.

1. *Potenziali evocati*. I potenziali evocati da stimoli sensitivi, ma anche altri tipi di potenziali evocati (in particolare quelli visivi) meritano di essere studiati, poiché un'ampiezza aumentata delle componenti corticali precoci è molto suggestiva di un'ipereccitabilità corticale, classicamente presente in alcune malattie evolutive che si presentano con crisi o mioclono corticale^{1,10}.
2. *Stimolazione Magnetica Transcranica (TMS)*. Seppure tale tecnica non abbia valore diagnostico specifico nei quadri che si presentano con mioclonie o altri disordini del movimento, protocolli particolari possono evidenziare una riduzione dell'inibizione corticale che può supportare l'ipotesi di un'origine corticale dei fenomeni ipercinetici¹¹.

Ovviamente, le indagini elettrofisiologiche possono essere utilmente associate a tecniche di *neuroimaging* "funzionale". In generale, tali tecniche hanno però limitazioni per la bassa capacità di risoluzione temporale e per la grande suscettibilità agli artefatti da movimento.

APPLICAZIONI NELLE EPILESSIE E SINDROMI MIOCLONICHE

Caratterizzazione del mioclono nelle epilessie

Sono definiti come mioclonici fenomeni motori involontari, tutti caratterizzati da un inizio brusco e da una durata relativamente breve, variabili per eziologia, distribuzione, modalità di occorrenza (spontaneo, riflesso), e generatori.

Nelle epilessie il mioclono è ritenuto essere di origine corticale o talamo-corticale. Occorre ricordare che il mioclono corticale può essere sia positivo (burst di potenziali di azione) che negativo (improvvisa e breve interruzione o riduzione del tono) (Figg. 1A, 1B), ma più comunemente è positivo, seguito da una breve fase di caduta del tono. La durata del mioclono corticale è abitualmente breve (inferiore a 100 ms), ma in alcune situazioni una distinzione fra "mioclonie" (brevi) e "clonie" (di maggior durata) non si basa su criteri comuni ed è, anche sul piano terminologico, incompletamente definita. Inoltre, in forme evolutive, al mioclono spontaneo più propriamente "epilettico" si associano fenomeni più frammentari, talora non associati a correlati EEG visibili con la semplice ispezione visiva, spontanei (polimioclono) oppure riflessi a stimoli sensoriali o evocati dal movimento (mioclono riflesso o mioclono d'azione)¹². L'andamento nel tempo del mioclono può inoltre essere aritmico o ritmico (Fig. 1C).

Nelle epilessie generalizzate idiopatiche, mioclonie associate a scariche EEG, abitualmente di polipunta-onda, richiedono una registrazione EEG-poligrafica al fine di caratterizzare bene la fenomenologia elettroclinica e identificare mioclonie di piccola ampiezza, talora mal visibili alla pura osservazione clinica. Abi-

tualmente l'origine corticale (o talamo-corticale) non richiede però tecniche particolari, di media o di post-analisi del segnale, poiché la corrispondenza fra punte e mioclonie è visibile, anche se non quantificabile con precisione in termini di latenza (Fig. 2). La poligrafia è però importante nella diagnosi di forme che si presentino con qualche atipia (ad esempio asimmetria delle mioclonie che possano suggerire un'origine focale anziché generalizzata delle crisi). La registrazione EMG è poi importante in forme particolari, come l'epilessia mioclonica benigna infantile, nella cui forma classica le crisi, costituite da poche mioclonie si associano ad altrettanto brevi scariche di poli punta-onda. Tali fenomeni devono essere documentati e distinti da altri movimenti patologici o fisiologici, ad esempio dalle mioclonie ipniche¹³. La poligrafia è certamente essenziale in forme particolari, come l'epilessia con assenze miocloniche¹⁴, in cui le mioclonie corrispondono a elementi di punta-onda ritmiche, ma sono di durata piuttosto lunga e s'inseriscono su un progressivo lieve incremento del tono muscolare (Fig. 2).

La poligrafia e lo studio di risposte evocate e riflesse sono fondamentali se vi è il sospetto di una forma di mioclono-epilessia progressiva (che inizialmente deve essere distinta da epilessie generalizzate idiopatiche che insorgono nella stessa fascia di età). In tal caso l'identificazione poligrafica di mioclono riflesso e/o d'azione, di mioclono negativo, di mioclonie parcel-

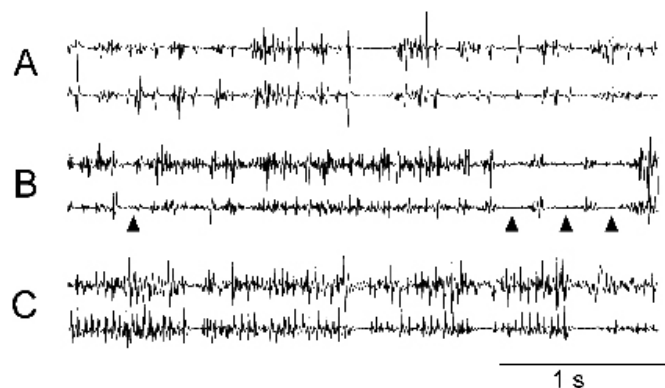


FIG. 1. Registrazione EMG da coppie di muscoli antagonisti distali (flessore ed estensore del carpo). A: mioclono corticale con andamento aritmico, irregolare costituito da burst brevi di potenziali EMG che attivano in modo sincrono coppie di muscoli antagonisti. B: mioclono "negativo" che diviene evidente durante il mantenimento di postura e si associa a brevi riduzioni del tono muscolare (vedi frecce); C: Mioclono ritmico.

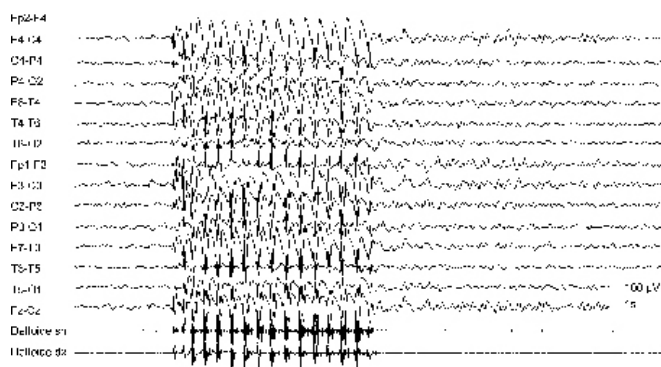


FIG. 2. Registrazione EEG-EMG in un paziente con assenze miocloniche. Sono da notare le mioclonie ritmiche, piuttosto lunghe, che si inseriscono su un lieve progressivo aumento del tono muscolare associate ad una scarica di punta-onda a proiezione bilaterale sincrona sul tracciato EEG.

lari spontanee correlate o non a parossismi EEG, è un elemento importante per orientare verso una forma ereditaria progressiva. Analogamente, potenziali somatosensoriali di grande ampiezza e la presenza a riposo di un riflesso C sono elementi a sostegno di forme progressive che richiedono un percorso diagnostico specifico.

Ancora fondamentale è la poligrafia per caratterizzare il mioclono nelle encefalopatie epilettiche infantili, in cui la presenza di mioclonie in uno specifico contesto EEG e clinico, può essere un criterio di orientamento diagnostico, come ad esempio nella sindrome di Dravet e nell'epilessia mioclono-astatica (Sindrome di Doose) in cui ai fenomeni tipo mioclono negativo o atonia si associano fenomeni mioclonici positivi. Analogamente, fenomeni mioclonici spesso di piccola ampiezza e clinicamente mal definibili, caratterizzano "stati mioclonici" in encefalopatie progressive e non-progressive talora assumendo caratteristiche simili a quelle identificabili nelle mioclono-epilessie progressive come per esempio nella sindrome di Rett¹⁵ o la sindrome di Angelman¹⁶. In alcuni casi, l'associazione della poligrafia con altre tecniche (soprattutto lo studio delle risposte evocate) è fondamentale nel suggerire specifiche diagnosi di malattia (e.g. ceroidolipofuscinosi ...).

Mioclonie (spesso mescolate a fenomeni di maggior durata, clonie o vere fasi d'ipertono) caratterizzano inoltre varie forme di epilessia focale.

Le forme cliniche che in modo più caratterizzato si presentano con mioclonie, sono le epilessie parziali continue, che si possono presentare sia in occasione di danno cerebrale acuto (ad esempio in alcune encefalo miopatie mitocondriali) o in forme statiche o croniche, tra cui la sindrome di Rasmussen¹⁷. Benché si possa considerare che tali forme abbiano una fisiopatologia diversa da quanto ipotizzato per forme ad origine generalizzata o corticale "diffusa" (epilessie miocloniche, statiche o progressive) in alcuni casi vi sono fenomeni comuni che è opportuno ben valutare. Ad esempio, le mioclonie come sintomo di un danno focale¹⁸ possono essere talora "scatenate" o intensificate da stimoli sensoriali o dal movimento volontario, così come succede in forme di mioclono-epilessia progressiva. In tal caso, l'intensificazione dei fenomeni mioclonici abitualmente non cessa alla fine dello stimolo (o dell'attività motoria), ma tende a protrarsi nel tempo. Tale differenza

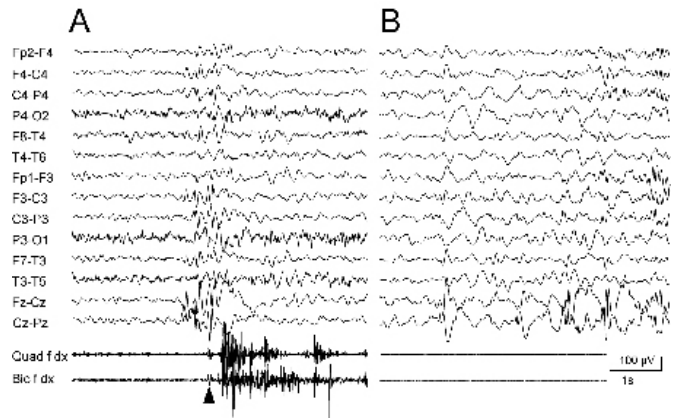


FIG. 3. A: Mioclonia positiva, seguita da una breve inibizione del tono, registrata a carico dei muscoli quadricipite e bicipite femorale destro, in concomitanza con la comparsa di punte la cui morfologia è evocativa di una forma di epilessia focale benigna, sulla regione EEG di vertice e centrale di sinistra. La contrazione muscolare successiva alla mioclonia è dovuta al tentativo della paziente di riaggiustare la postura per evitare la caduta. B: Spezzone di tracciato EEG in sonno che evidenzia la morfologia delle anomalie epilettiformi intercritiche che interessano il vertice e la regione fronto-centrale sinistra.

è ben documentabile poligraficamente sia per l'andamento dei burst EMG che per l'andamento dei correlati EEG. Un'ultima condizione, che comporta eccezionalmente mioclono, ma in cui lo studio elettrofisiologico può essere dirimente, è costituita da forme di epilessia benigna dell'infanzia, in cui fenomeni di mioclono (positivo o negativo)¹⁹ meritano di essere correttamente identificati mediante studio poligrafico (Fig. 3).

Di fatto sono disponibili in letteratura pochissimi studi mirati a confrontare la fisiopatologia e semeiologia clinico-neurofisiologica (includendo lo studio delle risposte riflesse e dei potenziali evocati) del mioclono tra forme associate ad epilessia focale rispetto a quelle generalizzate. Solo pochi importanti contributi hanno puntualizzato la fisiopatologia dei differenti tipi di mioclono²⁰.

CONCLUSIONI

Le indagini neurofisiologiche sono un elemento diagnostico fondamentale nel caratterizzare vari disordini del

movimento, nel differenziarli rispetto alla presenza di movimenti fisiologici (ad esempio le mioclonie ipniche particolarmente accentuate) e nel sostenere la diagnosi differenziale. In generale sono non-invasivi e ben applicabili in età pediatrica. Specialmente applicabile appare la poligrafia che include parametri EEG ed EMG, ma anche altri parametri fisiologici che possono offrire informazioni indirette (ad esempio brusche variazioni della frequenza respiratoria). L'EEG poligrafico deve quindi essere considerato in età pediatrica un esame di base, che dovrebbe essere applicato estensivamente

prolungando i tempi di registrazione con un po' di esperienza e un po' di pazienza. Tale semplice tecnica d'indagine, meglio se associata a monitoraggio video, è capace di restituire informazioni diagnostiche preziose, che possono in seguito orientare successive indagini specifiche, più complesse.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano i tecnici di Neurofisiopatologia Alessandra Peirano, Barbara Rigoldi, Paola Anversa per la loro assistenza alle registrazioni neurofisiologiche.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Shibasaki H, Hallett M. *Electrophysiological studies of myoclonus*. Muscle Nerve 2005;31:157-74.
- 2 Brown P. *Cortical drives to human muscle: the Piper and related rhythms*. Prog Neurobiol 2000;60:97-108.
- 3 Panzica F, Canafoglia L, Franceschetti S, et al. *Movement-activated myoclonus in genetically defined progressive myoclonic epilepsies: EEG-EMG relationship estimated using autoregressive models*. Clin Neurophysiol 2003;114:1041-52.
- 4 Monza D, Ciano C, Scaioli V, et al. *Neurophysiological features in relation to clinical signs in clinically diagnosed corticobasal degeneration*. Neurol Sci 2003;24:16-23.
- 5 Deuschl G, Lücking CH. *Physiology and clinical applications of hand muscle reflexes*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990;41(Suppl):84-101.
- 6 Hallett M. *Physiology of human post-hypoxic myoclonus*. Mov Disord 2000;15(Suppl 1):8-13.
- 7 Hallett M. *Neurophysiology of brainstem myoclonus*. Adv Neurol 2002;89:99-102.
- 8 Andermann F, Andermann E. *Excessive startle syndromes: startle disease, jumping, and startle epilepsy*. Adv Neurol 1986;43:321-38.
- 9 Brown P. *Neurophysiology of the startle syndrome and hyperekplexia*. Adv Neurol 2002;89:153-9.
- 10 Canafoglia L, Ciano C, Panzica F, et al. *Sensorimotor cortex excitability in Unverricht-Lundborg disease and Lafora body disease*. Neurology 2004;63:2309-15.
- 11 Cantello R. *Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders*. J Clin Neurophysiol 2002;19:272-93.
- 12 Ugawa Y, Hanajima R, Okabe S, et al. *Neurophysiology of cortical positive myoclonus*. Adv Neurol 2002;89:89-97.
- 13 Fejerman N. *Nonepileptic disorders imitating generalized idiopathic epilepsies*. Epilepsia 2005;46 (Suppl 9):80-3.
- 14 Bureau M, Tassinari CA. *Epilepsy with myoclonic absences*. Brain Dev 2005;27:178-84.
- 15 Guerini R, Bonanni P, Parmeggiani L, et al. *Cortical reflex myoclonus in Rett syndrome*. Ann Neurol 1988;43:472-479.
- 16 Guerini R, De Lorey TM, Bonanni P, et al. *Cortical myoclonus in Angelman syndrome*. Ann Neurol 1996;40:39-48.
- 17 Dulac O, Plouin P, Shewmon A. *Myoclonus and epilepsy in childhood: 1996 Royumont meeting*. Epilepsy Res 1998;30:91-106.
- 18 Palmieri A, Halasz P, Scheffer IE, et al. *Reflex seizures in patients with malformations of cortical development and refractory epilepsy*. Epilepsia 2005;46:1224-34.
- 19 Fernández-Torre JL, Otero B. *Epileptic negative myoclonus in a case of atypical benign partial epilepsy of childhood: a detailed video-polygraphic study*. Seizure 2004;13:226-34.
- 20 Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. *The spectrum of cortical myoclonus. From focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy*. Brain 1985;108 (Pt 1):193-24.

Corrispondenza: Silvana Franceschetti, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", via Celoria 11, 20133 Milano - Tel. +39 02- 23942250 - Fax +39 02 23942731 - E-mail: franceschetti@istituto-besta.it