

ASPECTE ELECTRO-CLINICE LA PACIENȚII CU EPILEPSIE FOCALĂ SIMPTOMATICĂ CU FENOMEN DE SINCRONIZARE BILATERALĂ LA EEG

Svetlana Hadjiu, Andrei Bunduchi, Ana Bunduchi, Cornelia Calcîi

Departamentul Pediatrie, Clinica neuropediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”,
Centrul Medical „Excellence”

Summary

Electro-Clinical aspects of the patients with symptomatic focal epilepsy with phenomenon of secondary bilateral synchronization on EEG

Symptomatic focal epilepsy is met frequent in children, the clinic is expressed by polymorph seizures, often with kinematics generalized characteristics. The onset of the seizures has a maximum incidence under the age of 3, with a higher prevalence of tonic seizures. FSBS is responsible for the large polymorphism of the epileptic seizures and cognitive deficiency. Pathophysiological mechanisms, make EEG diffuse patterns, correlated with epileptic generalized seizures, although the trigger zone is located in unilateral cortical source. Video-EEG monitoring is the method of choice in assessing the diagnosis by identifying the semiological types of seizure and of the electroencephalographic patterns with establishing the clinical-electroencephalographic correlation.

Rezumat

Epilepsia simptomatică focală se întâlnește frecvent la copii, tabloul clinic fiind exprimat prin crize polimorfe, deseori cu caracteristici chinematice generalizate. Debutul crizelor are o incidență maximală sub vârsta de 3 ani, cu prevalența crizelor tonice. Fenomenul de sincronizare bilaterală secundară (FSBS) este responsabil de polimorfismul vast al crizelor epileptice și a deficiențelor cognitive. Mecanismele patofiziologice ale FSBS realizează patterne EEG difuze, corelate cu crizele epileptice generalizate, deși punctul de plecare (zona trigger) se află în focar cortical unilateral. Monitorizarea Video-EEG este metoda de elecție în aprecierea diagnosticului prin identificarea tipurilor semiologice de crize și a patternelor electroencefalografice ictale cu stabilirea corelației clinico-electroencefalografice.

Introducere

Epilepsia simptomatică focală asociată cu fenomen de sincronizare bilaterală secundară (FSBS), atestat electroencefalografic, se caracterizează printr-un polimorfism vast al crizelor epileptice, acompaniat cu deficiențe cognitive de diferit grad de severitate și are prognostic rezervat sau chiar dezaforabil.

„Descărcarea bilaterală sincronă cu punctul de plecare din focarul cortical unilateral, numim fenomen de sincronizare bilaterală secundară” [9]. Această definiție clasică a fost dată de Tuckel și Jasper în anul 1952 și a inițiat studierea acestui fenomen.

Cu toate acestea, se merită de remarcat faptul, că conceptul fenomenului de sincronizare bilaterală secundară, în premieră, a fost prezentat de neurologul și neurofiziologul canadian Herbert Jasper (clinica din Penfield) la al II-lea Congres Internațional consacrat Electroencefalografiei (a. 1949, Paris). Mai apoi, în anul 1951, Jasper în colaborare cu Pertuiset și Flamigan au descris FSBS la pacienți cu epilepsie de lob temporal [7].

Termenul de “sincronizare” se referă la apariția simultană a unor patterne identice EEG de la multipli electrozi în cadrul unei emisfere. “Sincronizarea bilaterală” presupune apariția simultană a unor patterne EEG identice pe ambele emisfere de la electrozi omologi. Acest fenomen poate fi primar - în cadrul epilepsiilor idiopatice generalizate, cauzate de instabilitate membranară difuză (canalopatii) [3, 5] și secundar – în epilepsiile focale idiopatice și simptomatice, care au punctul de plecare din focarul cortical unilateral [1, 2, 9].

Definiția modernă a FSBS, conform Blume & Pillay (a.1985) susține: ”FSBS atestă un pattern EEG, prezentat prin secvențe de vîrfuri, polivîrfuri, complexe vîrf-undă, mai rar de unde lente, succedate imediat de bufeuri bilateral sincrone simetrice de tip complexe vîrf-undă cu

difuziune extinsă pe ambele emisfere... și totodată acest pattern trebuie să se repete ca aspect neschimbat, cel puțin de 2 ori într-o perioadă scurtă de timp în înregistrarea EEG” [2].

Potrivit lui Blume & Pillay, FSBS este semnificativ mai frecvent în epilepsia simptomatică frontală. Comparand datele înregistrărilor EEG la pacienți cu diferite forme de epilepsii simptomatice focale, autorii au atestat prezenta FSBS în focare epileptogene de lob frontal în 51% cazuri , iar în 28% cazuri acest fenomen a fost depistat în focare de lob temporal [2].

Datele acestui studiu au demonstrat în 96% cazuri prezența a 2 sau mai multe focare epileptogene la unul și același pacient. În aceste cazuri FSBS a avut punctul de plecare doar din unul din focare, care se consideră dominant.

FSBS este de o importanță practică deosebită. Depistarea acestui fenomen în cadrul oricărei forme de epilepsie semnaleză posibilitatea de apariție a noi tipuri de crize, apariția sau progresia tulburărilor cognitive și în general o evoluție mai puțin favorabilă , iar în unele cazuri, chiar defavorabilă. Caracterul crizelor asociate cu FSBS este foarte variat. Acestea poate fi absențe atipice , crize atonice, mioclonice, atonico-astatice, tonico-clonice generalizate, etc. [1, 2].

Depistarea fenomenului FSBS la EEG dictează necesitatea de a revizui strategiile terapeutice la acești pacienți. Paradoxul este că acest fenomen se depistează la EEG în cadrul epilepsiilor focale, iar drogurile antiepileptice tradiționale utilizate în tratamentul epilepsiilor parțiale nu sunt recomandate în situațiile cand este depistat FSBS.

Medicația cu carbamazepină, gabapentină în aceste cazuri poate agrava evoluția bolii, exprimată prin intensificarea crizelor semiologice existente și inducerea a noi tipuri de crize, la fel conduce la apariția și progresia tulburărilor cognitive.

Scopul

Identificarea tipurilor semiologice de crize și a particularităților EEG la pacienții cu epilepsii focale simptomatice sau suspect-simptomatice.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 65 de pacienți: 38 sex masculin și 27 sex feminin; cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 38 ani (varsta medie a constituit 14 ani). Pacienții cu vârsta sub 18 ani au constituit 79% , iar peste 18 ani - 21%. Perioada de supraveghere a variat de la 6 luni până la 4 ani (în mediu 2,5 ani). Pacienții au fost devizați în 2 loturi în funcție de vârsta de debut a crizelor. Lotul I a inclus pacienți cu debutul crizelor în primii 3 ani de viața , iar al II-lea cu debutul după vârsta de 3 ani.

Criteriile de includere în studiu:

1. Diagnosticul stabilit de epilepsie parțială simptomatică sau suspect- simptomatică.
2. Depistarea FSBS prin examen electroencefalografic de rutină și prin monitorizarea Video-EEG.

Toți pacienții au fost supuși unui examen neuro-psihologic complex, testați prin examene imagistice (neurosonografia, CT, RMN), examen EEG de rutină, monitorizarea Video-EEG (pe un sistem Nicolet One, SUA, cu 48 canale, cu utilizarea a 23 de electrozi cu amplasarea pe scalp după sistema Internațională Jasper , „10-20”) cu înregistrarea în stare de veghe activă și pasivă, în somnul fiziologic de zi sau noapte. Durata înregistrării a variat de la 1 la 12 ore (în mediu constituind 4 ore). Au fost utilizate probe funcționale de provocare prin închiderea-deschiderea ochilor, fotostimulația intermitentă ritmică (în banda de frecvențe 3-30 Hz) și hiperventilație. În fiecare din cele 2 loturi de studiu au fost evaluate datele obținute cu aprecierea tipurilor semiologice de crize și a patternelor EEG.

Rezulate

Vârsta de debut a crizelor a variat de la vârsta de o lună la 18 ani (în mediu la 6 ani). S-a constatat, că debutul crizelor epileptice a avut o incidență maximă la vârsta sub 3 ani. În această

perioadă, debutul bolii s-a atestat la 39 (60%) pacienți. Debutul după vârsta de 3 ani (între 4 și 18 ani) a fost constatat la 26 pacienți (40 %). A fost efectuat interogatoriul părinților și pacienților. În urma analizei, s-a confirmat, că epilepsia a debutat prin crize febrile convulsive în 12% cazuri în I lot de studiu. În restul cazurilor epilepsia a debutat cu crize generalizate tonico-clonice în 21% cazuri în I lot și 46% cazuri în al II lot de pacienți; prin absențe atipice în 18% cazuri în I lot și 20,9% în al II-lea; prin crize tonice în 32% cazuri în I lot și în 2% cazuri în al II-lea; prin crize parțiale - în 18% cazuri în I lot și 31,1% cazuri în al II-lea (în I lot: motorii - 4,1%, automotorii - 2%, versive - 11%, în lotul II: motorii - 16%, automotorii - 10,1% , versive - 5%).

În urma analizei efectuate s-a demonstrat că evoluția bolii în loturile de pacienți avea următoarea incidență a tipurilor semiologice de crize (Vezi *tab.1*).

Tabelul 1

Incidența tipurilor semiologice de crize

crize	I lot, %	al II-le lot, %
febrile	12	
Tonico-clonice generalizate		65
Absențe atipice	53	42
Parțiale total:	77	30,7
motorii	17	11,5
atonice	12	-
versive	48	19,2
Tonice	89	34
Mioclonus epileptic palpebral	17	
Mioclonus epileptic a membrelor	10	
Atonico-astatice	5	
Absențe mioclonice	12	3

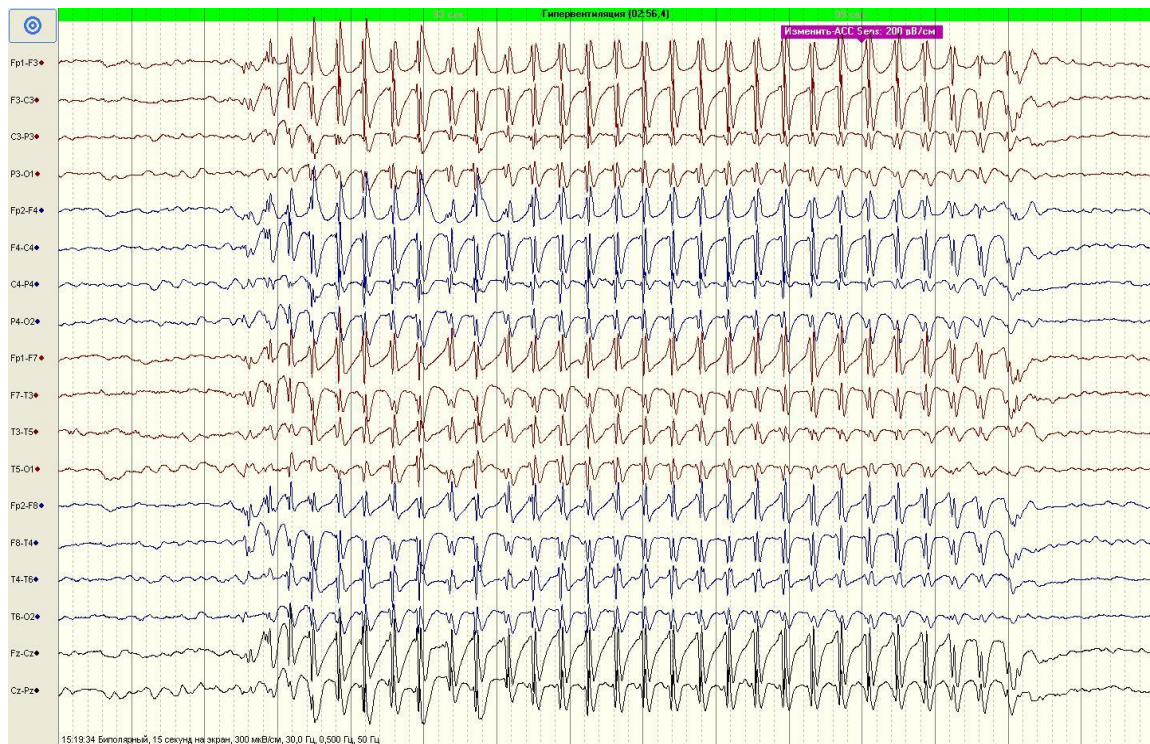
După cum vedem în lotul I, la debutul bolii, predominau crizele tonice - 32% din cazuri. Din anamneză am concretizat că evoluția acceselor respective era catastrofală, se declanșau zilnic, în serie, de la zece la cateva zeci de crize, iar în unele cazuri până la sute pe zi.

La pacienții din lotul II de studiu, predominau crizele tonico-clonice generalizate (46%) vizavi de 21% în I lot. S-a demonstrat un polimorfism al crizelor epileptice în tabloul clinic al pacienților evaluați. S-a apreciat o asociere de 3 tipuri de crize în lotul I de studiu (28% cazuri) și în al II-lea lot (26%); o asociere de 2 tipuri de crize s-a întâlnit în 64% din cazuri în I lot și 35% - în al II-lea. Un singur tip de crize s-a diagnosticat în 17% cazuri în I lot și 8% în lotul II.

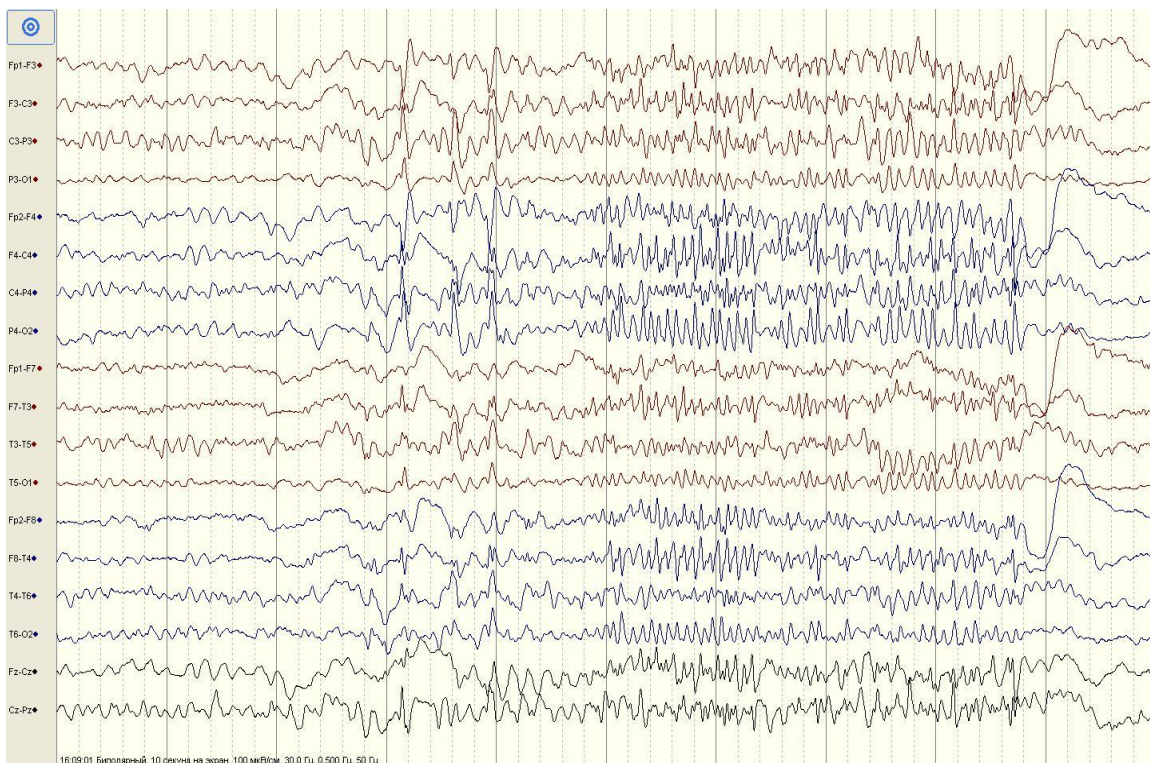
Testele neuropsihologice au raportat, că în I lot de studiu a fost depistat deficit cognitiv de diferit grad de severitate în 82% cazuri, iar în lotul II - 42%.

Modificările EEG interictale în cadrul studiului, au fost înregistrate sub diferite aspecte și au constituit 100%.

1. **Lentoare a ritmicii corticale de fond**, a fost înregistrată în 76% cazuri în lotul I și în 19% - în lotul II.
2. **Încetinire (în banda theta-delta) regională uni- ori bilaterală**, cel mai frecvent în ariile frontale, urmată de temporale, rareori occipitale. S-a atestat în 16% cazuri în I lot și 9% cazuri în lotul II.
3. **Activitate epileptiformă multiregională**, prezentă prin grafo-elemente izolate sau grupate de tip vîrfuri, unde ascuțite bi- și polifazice, complexe undă ascuțită-undă lentă, varf-undă. S-a înregistrat în 35% în lotul I și 19% -în lotul II.
4. **Combinarea unor grafo-elemente epileptiforme regionale de tip unde-ascuțite, spik-uri, complexe undă ascuțită-undă lentă cu patterne epileptiforme difuze**. S-a despistat în 100% cazuri în ambele loturi.



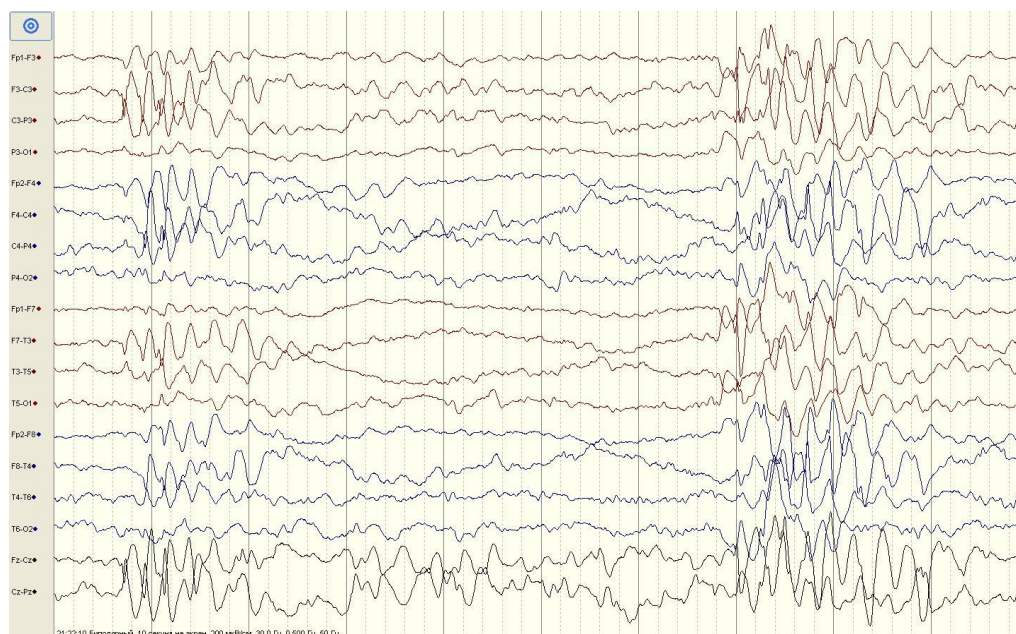
Des. 1. Pattern ictal absență atipică (M.N., 10 ani)



Des. 2. Pattern ictal în criza tonică (V.M., 14 ani)

Paternelle difuze, reprezentate prin FSBS, îmbrăcau aspectul unor descărcări difuze bilateral sincrone de complexe undă ascuțită-undă lentă, cu frecvența 0,5-4 Hz (preponderent 2,5 Hz), cu durata variabilă 5,0-20,0 sec., precedate de grafo-elemente regionale epileptforme și uneori cu asimetrie interemisferică de amplitudine pe una din derivații, cel mai frecvent fronto-temporale. Menționăm aici, că în 13% cazuri am înregistrat paternelle difuze cu aspect morfologic de “petit-mal”, reprezentat prin complexe bilateral sincrone generalizate varf-undă cu frecvența 3

c/sec. Acestea s-au înregistrat mai frecvent în lotul II de studiu. Criteriul de diferențiere de epilepsiile primar generalizate în aceste cazuri era debutul regional, asimetric al patternului în combinație cu grafo-elemente regionale epileptiforme, neatașate de patternul difuz. Monitorizările Video-EEG au demonstrat, că focarul epileptogen, responsabil de generarea FSBS a prezentat localizare de lob frontal în 66% cazuri în lotul I și 61.2% cazuri în al II-lea; de lob temporal în 20.8% cazuri în lotul I și 35% în al II-lea; de lob occipital în 10.7% cazuri în I lot și 3.8% cazuri în al II-lea. Localizarea focarului epileptogen în lobul parietal a fost înregistrată în 2.5% cazuri în I lot de studiu.



Des. 3. Fenomen FSBS (A.T., 2 ani și o lună)

În cazurile în care au fost depistate mai multe focare epileptogene s-a demonstrat, că generarea fenomenului FSBS avea punctul de plecare din unul singur, acesta fiind dominant.

Paternelle ictale EEG, înregistrate prin monitorizarea Video-EEG au fost reprezentate de absențe atipice în 24% cazuri. Electroencefalografic acestea erau traduse prin descărcări bilateral sincrone difuze de complexe varf-undă cu frecvența 2.0-2.5 Hz, cu durata 4.0-20.0 sec., cu accent de amplitudine de obicei în derivațiile frontale.

Paternelle ictale ale crizelor mioclonice s-au înregistrat în 8% cazuri. Acestea au fost caracterizate prin descărcări scurte (0.5 – 2 sec.), difuze, de varfuri și complexe polivîrf-undă.

Mioclonus epileptic palpebral, atestat în 2% cazuri, electroencefalografic s-a prezentat prin descărcări frecvente, foarte scurte (0.1 – 0.3 sec.) de varfuri, mai rar complexe polivîrf-undă.

Crizele tonice, diagnosticate în 21% cazuri, au fost înregistrate electroencefalografic prin descărcări de activitate rapidă beta 20-30 Hz („epileptic recruiting rithm”), care s-a întâlnit preponderent în lotul II de studiu, iar în lotul I crizele tonice au fost confirmate electroencefalografic prin activitate rapidă beta de amplitudine joasă LAFA (Low Amplitude Fast Activity).

Discuții

Conform datelor publicate de Bureau & Maton (1998), FSBS este identificat (prin EEG) la pacienții cu epilepsie focală simptomatică ori probabil simptomatică în 36% cazuri [4]. Gobbi & coautorii (1989) raportează prezența acestui fenomen în 17% cazuri de „epilepsie malignă” [6], iar Ohtahara (1995) în 33% cazuri în cadrul „a diverse variante de sindrom Lennox-Gastaut”

[8]. Toți autorii menționează incidența maximă a FSBS la vârsta copilăriei și a adolescenței [2,5].

În ultimele două decenii, au apărut tot mai multe publicații valoroase, dedicate studiului FSBS. Cele din urmă studii subliniază polimorfismul vast și frecvența înaltă a crizelor, declanșate de FSBS. Caracteristicile cinematice ale acestor crize sunt similare crizelor generalizate. Blume (1994) descrie cele mai frecvente tipuri de crize la pacienți cu FSBS la EEG : tonico-clonice generalizate; atonice; absențe atipice; tonice și mioclonice. Autorul remarcă că crizele parțiale complexe se pot întâlni la fel, dar niciodată nu sunt dominante în tabloul clinic [3].

Beaumanoir (2003) în publicațiile sale relatează predominarea absențelor atipice, a crizelor tonice (inclusiv versive, atonice și mioclonice) [1].

După cum se poate observa din rezultatele studiului nostru, la pacienții cu epilepsie asociată cu FSBS la examenul EEG, în tabloul clinic, predomină crize cu caracter generalizat, în deosebi, la debutul bolii și la vârsta fragedă a copilăriei. Caracteristicile cinematice generalizate ale crizelor, pe de o parte, și diagnosticarea insuficientă prin metode relevante cum ar fi Video-EEG monitorizarea și RMN, pe de altă parte, adesea conduc la stabilirea unui diagnostic eronat de epilepsie generalizată.

Este important de menționat, că deși crizele declanșate de FSBS au caracteristici cinematice generalizate și sunt traduse electroencefalografic prin patterne difuze, conform mecanismului de inițiere din focar cortical unilateral, cele din urmă se prezintă a fi focale. Această situație a invocat apariția unui nou termen de crize “pseudo-generalizate” propus de K. Mukhin [12] în baza unui studiu care a inclus 74 copii cu vârsta cuprinsă de la o lună până la 21 ani cu diagnosticul de epilepsie focală simptomatică asociat cu FSBS la EEG. Utilizarea acestui termen, din punctul de vedere al autorului, va contribui la evitarea confuziilor terminologice și a erorilor diagnostice [12]. În sprijinul acestui concept se pronunță și S. Aivazean [10] cu publicația în care prezintă datele unui studiu, care a inclus examinarea prin monitorizarea Video-EEG (cu durata 6-24 ore) a 785 de copii cu vârsta cuprinsă între o lună și 21 ani, care prezentau în tabloul clinic diverse crize cu caracter generalizat, dar era presupus diagnosticul de epilepsie focală simptomatică în baza datelor imagistice. Conform datelor obținute, autorul relatează în 92,1% cazuri identificarea focarului epileptogen cu diversă localizare topografică (frontală, temporală, occipitală, parietală), care susține diagnosticul unei epilepsii focale. În aceste situații responsabil de declanșarea crizelor cu caracteristici cinematice generalizate se face FSBS. Cu alte cuvinte - punctul de plecare al acestor crize este focarul cortical unilateral, iar mecanismul patofiziologic de dezvoltare al crizei este FSBS. Din acest punct de vedere terminologic este corect de utilizat noțiunea de crize “pseudo-generalizate” spre deosebire de crizele generalizate din cadrul epilepsiilor idiopatice primar-generalizate, unde mecanismul patofiziologic presupune o sincronizare bilaterală primară, cauzată de instabilitate membranară difuză [10]. Cele expuse mai sus sunt extrem de importante deoarece la stabilirea unui diagnostic de epilepsie focală, preparatul de elecție, utilizat tradițional este carbamazepina. Însă este cu certitudine stabilit faptul, că medicația cu carbamazepină în situațiile, cand este asociat FSBS, conduce la agravarea evoluției bolii, exprimată prin creșterea frecvenței crizelor, apariția a noi tipuri de crize, apariția sau progresia deficiențelor cognitive. Prin urmare, semnificația clinică a fenomenului FSBS este exprimată prin polimorfism variat al crizelor asociat cu deficit cognitiv de diferit grad de severitate și rezistența la politerapia antiepileptică. Această situație mimează sindroame epileptice majore cum ar fi sindromul West, Lenox Gastau, sindromul Dravet, sindromul Doose [13, 14].

Prognosticul rezervat, iar uneori chiar nefavorabil, necesitatea unor strategii terapeutice foarte subtile și diferențiate, a impus elaborarea unor criterii cert definite de apreciere a fenomenului FSBS. Acestea s-au regăsit în lucrările lui Blume & Pillay (1999), Hanz Holthausen (2000), Mukhin & Petruhin (2004), Beaumanoir (2005) [2, 11, 12]. În recenta publicare (2011) dedicată studierii acestui fenomen, K.Mukhin & coautorii au revizuit și completat criteriile de diagnosticare a FSBS, care vor fi utile atât clinicienilor cât și neurofiziologilor:

1. Descărcările bilateral sincrone secundare, reprezintă paterne repetitive, stereotipe, mai adesea sub aspect de complexe ample undă ascuțită- undă lentă. Frecvența complexelor epileptioforme, de obicei, constituie 2,0 - 2,5 Hz, uneori 1,5 – 4,0 Hz.
2. Complexele epileptiforme, din structura patternului, trebuie să fie distribuite în mod bilateral sincron, adică difuz, pe toate derivațiile. Se admite asimetria de amplitudine a complexelor pe una din derivații, cel mai frecvent frontale ori bifrontale.
3. Descărcarea bilateral sincronă secundară trebuie să fie precedată de grafo-elemente epileptiforme regionale de tip varfuri, unde-ascuțite ori varf – undă.
4. Morfologia grafo-elementelor epileptiforme regionale, care precedează nemijlocit FSBS, trebuie să fie similară cu alte grafo-elemente epileptiforme regionale, neatașate fenomenului de sincronizare bilaterală secundară.
5. Grafo-elementele regionale “trigger”, prezintă o trecere imediată în descărcare difuză, realizând patternul FSBS. Sfarșitul descărcării este de obicei mai lent și se realizează prin activitate epileptiformă regională ori încetinire regională.
6. Localizarea topografică a patternelor regionale de finiș de obicei corespunde cu zona „trigger”.
7. Durata descărcărilor trebuie să fie cel puțin 2,0 secunde.
8. Este necesar ca FSBS să-și facă apariția, cel puțin de 2 ori, într-o înregistrare EEG.
9. Factorii precipitanți în declanșarea FSBS sunt hiperventilația, administrarea preparatelor de carbamazepină, somnul lent. FSBS este de obicei refractar la fotostimulația intermitentă ritmică [11, 12].

În mai multe publicații: Beaumanoir 2005, Zenkov 2007, Mukhin 2011[1, 12, 13, 14] este abordată influența descărcărilor epileptiforme difuze interictale asupra funcțiilor cognitive ale pacienților. Autorii susțin că acestea au o acțiune „devastatoare” asupra funcțiilor superioare psihice. Astfel, în literatura de specialitate a apărut termenul de „**dezintegrare epileptiformă cognitivă**”. Acest fenomen este foarte reprezentativ în epilepsia Landau-Kleffner, epilepsia cu status electric epileptic în somnul lent, în regresul autistic epileptiform. În aceste afecțiuni, deși, rareori pacientul prezintă clinic crize epileptice, deficiențele cognitive sunt majore și se datorează descărcărilor epileptiforme difuze [13].

În epilepsia simptomatică focală, descărcările epileptiforme interictale, îndeosebi la vârsta fragedă a copilăriei, conduc la deficiențe cognitive majore ireversibile. K.Mukhin subliniază, ca riscul apariției deficiențelor cognitive la copii este maximal, în cazurile cand frecvența descărcărilor este înaltă și acestea prezintă accent bifrontal. În publicația sa autorul menționează farmacorezistența rebelă în epilepsiile asociate cu FSBS. Terapia include de obicei mai multe droguri în combinație, dar și în aceste cazuri remisiunea clinico-electroencefalografică este obținută doar în 12,2% cazuri [12]. În rezistența absolută mai mulți autori pledează pentru tratamentul chirurgical: de la calosotomie și rezecții corticale selective la metode radicale – hemisferotomie.

Concluzii

1. Epilepsia simptomatică focală se întâlnește frecvent la copii. Debutul crizelor, cel mai frecvent - tonice, având o incidență maximală sub vârsta de 3 ani.
2. Epilepsia simptomatică focală asociată cu pattern EEG tip-FSBS se caracterizează printr-un polimorfism vast al crizelor epileptice, deficiențe cognitive și are un prognostic rezervat sau chiar defavorabil.
3. Caracteristicile cinematice generalizate ale crizelor epileptice - pe deoparte și mecanismul de inițiere din focar cortical unilateral - pe de altă parte, optează pentru termenul de crize “pseudo-generalizate”.
3. Modificările EEG în epilepsia simptomatică focală sunt reprezentate prin paterne epileptiforme difuze tip-FSBS în combinație cu grafo-elemente regionale epileptiforme.
4. Diagnosticul diferențial în epilepsia simptomatică focală asociată cu FSBS se va face cu sindroame epileptice majore (encefalopatiile „devastatoare” – sindromul West, sindromul

Lennox-Gastaut, Dravet, Landau-Kleffner, regresul autistic epileptiform, status electric epileptic în somnul lent) etc.

5. Monitorizarea Video-EEG este metoda de elecție și constituie „Standardul de Aur” în aprecierea tipurilor semiologice de crize epileptice și a patternelor electroencefalografice ictale. Aceasta va permite identificarea crizelor discrete și voalate, contribuind la alegerea medicației antiepileptice adecvate și aprecierea prognosticului bolii.

Bibliografie

1. Beaumanoir A. & Mira L. Secondary bilateral synchrony: significant EEG pattern in frontal lobe seizures. In: Frontal lobe seizures and epilepsies in children. A. Beaumanoir, F. Andermann, P. Chauvel, L. Mira, B. Zifkin. – Paris: John Libbey Eurotext, 2003, P. 195-205.
2. Blume W. T. & Pillay N. Electroencephalographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*, 1985. V.26/6, P. 636-641.
3. Blume W. T. Lennox-Gastaut syndrome and secondary bilateral synchrony a comparison. In: *Epileptic seizures and syndromes*. Eds. P. Wolf. London, 1994, P. 285-297.
4. Bureau M. & Maton B. Valeur de l'EEG dans le pronostic precoce des epilepsies partielles non idiopathiques de l'enfant. In: *Epilepsies partielles graves pharmaco-resistantes de l'enfant: strategies diagnostiques et traitements chirurgicaux*. Eds. M. Bureau, P. Kahane & C. Munari. Paris: John Libbey Eurotext, 1998, P. 67-77.
5. Gastaut H. & Zifkin B. G. Secondary bilateral synchrony and Lennox-Gastaut syndrome. In: *The Lennox-Gastaut syndrome (Neurology and neurobiology, Vol. 45)*. Eds. E. Niedermeyer & R. Degen. New York: Alan R. Liss, 1988, P. 221-242.
6. Gobbi G., Tassinari C.A., Roger J., Bureau M., Dravet C. & Salas Puig X. Particularites electroencephalographiques des epilepsies partielles symptomatiques de l'enfant. *Neurol. Physiol. Clin.*, 1989, V.19, P. 209-218.
7. Jasper H., Pertuiset B. & Flamigan H. EEG and cortical electrogram in patients with temporal lobe seizures. *Acta Neurol. Psychiatry*, 1951, V.65, P. 272-292.
8. Ohtahara S., Ohtsuka Y., Kobayashi K. Lennox – Gastaut syndrome: a new vista. *Psychiatr. Clin. Neurosci.*, 1995, V. 49, P. 179-183.
9. Tukul K. & Jasper H. The electroencephalogram in parasagittal lesions. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1952, V.4, P. 481-494.
10. Айвазян С. О., Ширяев Ю. С., Гоовтеев А. Л., и др. Неиванзивный Видео-ЭЭГ мониторинг в диагностике фокальных зпилепсий у детей. *Рус. Журн. Дет.неврологии* 2009, Т1, с. 17-24.
11. Мухин К. Ю. А. С. Петрухин. Л. Ю. Глухова. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики. Москва, Альварес Пабблишинг, 2004, С. 364-388.
12. Мухин К. Ю., Миронов М. Б., Тысячина М. Д., и др. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ. *Рус. жур. дет. невр.* 2011, Т2 с 42-63.
13. Мухин К. Ю., А. С. Петрухин., А. А. Холин. Эпилептические Энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва. АртСервис 2011, С. 114-147; 176-222;
14. Зенков Л. Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства. Москва. Медпресс-информ 2007. С. 280;