



UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET



mr sc. dr Ivana Marković

**ZNAČAJ MAGNETNE REZONANCE U DIJAGNOSTICI
KONGENITALNIH MALFORMACIJA MOZGA**

Doktorska disertacija

Niš, 2012

UNIVERZITET U NIŠU
MEDICINSKI FAKULTET

mr sc. dr Ivana Marković

**ZNAČAJ MAGNETNE REZONANCE U DIJAGNOSTICI
KONGENITALNIH MALFORMACIJA MOZGA**

Doktorska disertacija

Mentor: Doc. dr Zoran Radovanović

Niš, 2012

Želela bih da se pre svega, zahvalim profesoru dr Petru Bošnjakoviću zato što mi je uvek i svesrdno pomagao u profesionalnoj afirmaciji od specijalizantskih dana do izrade ove teze. Zahvaljujući njemu pedijatrijska neuroradiologija je postala predmet mog užeg interesovanja u okviru radiologije.

Docentu dr Zoranu Radovanoviću se zahvaljujem kao mentoru ali i kao najdražem saradniku koji je svojim profesionalnim optimizmom takodje uticao na moje opredeljenje da doktoriram iz ove oblasti.

Docentu dr Draganu Stojanovu se zahvaljujem kao načelniku MR dijagnostike i kao kolegi koji je pokazao veliko razumevanje za moj rad sa decom.

Profesor dr Tanja Stošić Opinčal je detaljno pratila moj rad iz ove oblasti od prvih početničkih prezentacija preko kongresa i neuroradioloških škola, sve do izrade ove teze te mi je posebna čast što je član ove komisije.

Kada nekoga možete nazvati svojim učiteljem i prijateljem što je za mene profesor dr Miroslava Živković, koja je bila i komentor u izradi moje magistraske teze, onda to govori koliko ste se uspešno ostvarili i profesionalno i lično kroz svoj rad.

Zahvaljujem se prijateljici i kolegici dr Vesni Stokanović koja mi je nesebično pomogla u izradi ove teze.

Mimi, Didiju i Ringu posvećujem ovu doktorsku disertaciju, kao minimalnu nadoknadu za stipljenje i ljubav koje su mi pružili tokom rada na njoj.

Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije:

1. Prof. dr Petar Bošnjaković, predsednik
2. Doc. Dr Zoran Radovanović, mentor i član
3. Doc. Dr Dragan Stojanov, član
4. Prof. dr Tatjana Stošić-Opinčal, član sa Medicinskog Fakulteta u Beogradu
5. Prof. dr Miroslava Živković, član

datum odbrane doktorske disertacije:

Naučni doprinos doktorske disertacije:

Kongenitalne malformacije mozga su značajan uzrok prevremenog rođenja, dečjeg morbiditeta i mortaliteta. Najčešća prezentacija kongenitalnih malformacija mozga je u vidu razvojnog kašnjenja, mentalne retardacije i epilepsije što su glavne indikacije za neuroradiološki pregled. MRI je radiološki modalitet izbora u sagledavanju i dijagnostikovanju urođenih anomalija mozga. Kompromis između visokokvalitetnih tomograma u pedijatrijskoj neuroradiologiji i trajanja pregleda postignut je primenom određenih MR protokola koji zavise od uzrasta deteta i patološkog stanja. Istraživanje predstavlja prospektivno-retrospektivnu analizu MR pregleda načinjenih kod 4000 bolesnika u dečjem uzrastu u Centru za radiologiju KC Niš u periodu od 2006. do 2009. godine.

Na osnovu dobijenih rezultata analize MR pregleda predloženi su optimalni MR protokoli za sagledavanje endokranijalnih struktura kod dece kao i mogućnost klasifikacije kongenitalnih malformacija mozga što je od izuzetnog značaja za dalje kliničko sagledavanje, tok i prognozu bolesti.

SKRAĆENICE

MR – magnetna rezonanca

MRI – magnetno rezonantni imidžing

T1W – T1 otežano (sekvenca)

T2W - T2 otežano (sekvenca)

DWI – difuziono otežan imidžing

TIVA – totalna intravenska anestezija

CMV – citomegalo virus

PHPV – perzistentni hiperplastični primarni vitreus

NMR – nuklearna magnetna rezonantna

Rö - rendgen

CT – kompjuterizovana tomografija

SE – spin echo (sekvenca)

STIR – short inversion recovery (sekvenca)

FLAIR – fluid-attenuated inversion recovery

ADC – apparent diffusion coefficient map

GE – gradient echo

MPR - multiplanarno

HASTE - half-fourier acquisition single-shot turbo spin-echo

MR BOLD - blood oxygen level–dependent funkcionalni magnetno rezonantni imidžing

GABA - gamma-aminobutyric acid

CSF – cerebrospinalni fluid

2D TOF – dvodimenzionalna time-of-flight (angiografija)

FSE – fast spin echo

RGCS –specijalizovane radijalne glijalne ćelije

3D FT – trodimenzionalni Fourier transformation

3D FSE – trodimenzionalni fast spin echo

PD – proton density

AP - anteroposteriorni

HQ – viskog kvaliteta

3D TOF – trodimenzionalna time-of-flight (angiografija)

ddg. – diferencijalno dijagnostički

SADRŽAJ

1. UVOD.....	7
2. OPŠTI DEO	10
2.1. Magnetna rezonanca	10
2.1.1. Primena magnetne rezonance u dijagnostici kongenitalnih malformacija mozga - specifičnosti primene magnetne rezonance u dečjem uzrastu	12
2.1.2. Fetalni neuroimidžing	14
2.2. Embriologija	14
2.2.1. Histogeneza nervnog tkiva.....	14
2.2.1.1. Obrazovanje nervne cevi.....	15
2.2.2. Organogeneza, razviće nervnog sistema.....	17
2.2.2.1. Razviće telencefalona	18
2.2.2.2. Razviće diencefalona	19
2.2.2.3. Razviće mezencefalona.....	19
2.2.2.4. Razviće metencefalona	19
2.2.2.5. Razviće mijelencefalona	19
2.3. Normalan razvoj neonatalnog i dečjeg mozga i kalvarije.....	20
2.3.1. Normalan prenatalni razvoj mozga.....	20
2.3.2. MR imaging fetusa i prematurusa.....	21
2.3.3. Normalan postnatalni razvoj mozga	23
2.3.3.1. Spin Echo MR Imaging postnatalnog razvoja mozga.....	24
2.3.3.1.1. T1W tomogrami.....	24
2.3.3.1.2. T2W tomogrami.....	25
2.3.3.2. Terminalne zone.....	26
2.3.3.3. Uzroci skraćenja T1 i T2 relaksacionih vremena u procesu mijelinizacije.....	27
2.3.3.4. Normalan postnatalni MR razvoj korpus kalozuma	28
2.3.3.5. MR izgled normalnog razvoja pituitarne žlezde.....	29
2.3.3.6. Normalan razvoj lobanje i paranazalnih šupljina.....	30
2.3.3.6.1. Lobanja	30
2.3.3.6.2. Kranijalne fontanele i suture	31
2.3.3.6.3. Maturacija paranazalnih šupljina	31
2.3.3.7. Difuzioni imaging (DWI) maturacije mozga.....	32

2.4. Kongenitalne malformacije mozga	33
2.4.1. Anomalije cerebralnih komisura.....	33
2.4.1.1. MR Imaging kalozalnih anomalija.....	34
2.4.1.2. Kalozalna agenezija sa interhemisferičnom cistom	34
2.4.2. Intrakranijalni lipomi	34
2.4.3. Cefaloccele i ostali defekti kalvarije i baze kranijuma	35
2.4.3.1. Okcipitalne cefaloccele.....	36
2.4.3.2. Frontoetmoidalne cefaloccele, nazalni dermoidi i nazalni gliomi.....	36
2.4.3.3. Parijetalne i atretične cefaloccele	37
2.4.4. Malformacije u razvoju cerebralnog korteksa	37
2.4.4.1. Embriologija cerebralnog korteksa	37
2.4.4.2. Uzroci nastanka kortikalnih malformacija.....	39
2.4.4.3. Klasifikacija kortikalnih malformacija	39
2.4.4.4. Specijalne imaging tehnike za detekciju kortikalnih malformacija...39	
2.4.4.5. Malformacije nastale zbog poremećaja proliferacije stem ćelija ili apoptoze	40
2.4.4.5.1. Mikrocefalija sa uprošćenim giralnim izgledom i mikrolizencefalija	40
2.4.4.5.2. Fokalna kortikalna displazija sa Balloon ćelijama (Fokalna „transmantle“ kortikalna displazija)	40
2.4.4.5.3. Šizencefalija (Schizencephalia)	40
2.4.4.5.4. Hemimegalencefalija (Hemimegaencephalia) ili Unilateralna Megaencefalija (Megaencephalia)	41
2.4.5. Malformacije zbog poremećaja neuralne migracije.....	42
2.4.5.1. Klasična lizencefalija (lisencephalia) ili Agirija-Pahigirija Kompleks	42
2.4.5.1.1. Heterotopija.....	43
2.4.5.2. Malformacije zbog poremećaja kortikalne organizacije i kasne migracije	45
2.4.5.2.1. Polimikrogirija	45
2.4.5.2.2. Fokalna Kortikalna Displazija bez Balloon ćelija	46
2.4.5.2.3. Holoprozencefalija (Holoprosencephalia)	47
2.4.5.2.4. Sintelencefalija (Syntelencephalia).....	48
2.4.5.2.5. Septo-optička displazija	48

2.4.5.2.5. Izolovan nedostatak septum pelluciduma	48
2.4.5.2.6. Chiari malformacije	49
2.4.6. Klasifikacija cerebelarnih malformacija	52
2.4.6.1. Anomalije sa cerebelarnom hipoplazijom	53
2.4.6.1.1. Generalizovana hipoplazija sa cistom- Dandy-Walker syndrom.	53
2.4.6.1.2. Generalizovana i fokalna cerebelarna hipoplazija bez ciste	55
2.4.6.2. Anomalije sa cerebelarnom disgenezijom: disgenezijom vermisa	55
2.4.6.2.1. Joubert Syndrom i slični poremećaji/sindromi sa „ Molar Tooth“ malformacijom.....	55
2.4.6.2.2. Rhombencephalosynapsis	56
2.4.6.2.3. Nesindromske Fokalne i Difuzne Cerebelarne Kortikalne Disgenezije.....	56
2.4.7. Anomalije moždanog stabla.....	56
2.4.8. Anomalije hipotalamo-hipofizne osovine.....	57
2.4.8.1. Embriologija	57
2.4.8.2. Odsustvo, Hipoplazija, Duplikacija pituitarne žlezde.....	57
2.4.8.3. Anomalije hipofize udružene sa hormonskim deficitom	58
3. CILJ RADA	59
4. BOLESNICI I METODOLOGIJA	61
4.1. Karakteristike bolesnika.....	61
4.2. Tehnika MR pregleda	61
4.2.1. Sedacija i anestezija pacijenata	62
4.2.1.1 Izvođenje TIVA:	63
4.2.2. Protokoli MR pregleda.....	63
5. REZULTATI.....	67
5.1. Statistički, demografski i klinički podaci.....	67
5.2. Rezultati MRI pregleda endokranijuma dece	70
Agenezija korpus kalozuma	74
Agenezija korpus kalozuma	76
Agenezija korpus kalozuma sa interhemisferičnom cistom tip 1	77
Agenezija korpus kalozuma sa interhemisferičnom cistom tip 1	78
Hipogenezija korpus kalozuma.....	79
Parcijalni nedostatak ili potisnuće korpus kalozuma sa interhemisferičnom cistom i heterotopijom sive mase.....	80

Prenatalna dijagnostika agenezije korpus kalozuma.....	81
Hipogenezija korpus kalozuma.....	82
Intrakranijalni lipom	83
Okcipitalna cefalocela i perzistentni falcini sinus	84
Frontoetmoidalne cefalocele	85
Parijetalna cefalocela	87
Prenatalna dijagnostika cefalocele	89
Bilateralna fokalna posteriorna pahigirija (agirija-pahigirija kompleks).....	90
Fokalna kortikalna displazija	92
Fokalna kortikalna displazija (sa balon ćelijama) ili fokalna „transmantle”kortikalna displazija.....	93
Fokalna kortikalna transmantle displazija vs. heterotopija „transmantle”, ddg. schisencephalia „closed lips”	94
Schisencephalia tipa „open lips”	95
Schisencephalia tipa „closed lips”	97
Prenatalna dijagnostika schisencephalia - fetalni MRI.....	99
Mikronodularna subependimna heterotopija	100
Mikronodularna subependimna heterotopija	101
Subkortikalna nodularna heterotopija	102
Subkortikalna i subependimna heterotopija.....	104
Polimikrogirija	105
Kongenitalna infekcija citomegalo virusom	106
Polimikrogirija vs. heterotopija	107
Fokalna kortikalna displazija (bez balon ćelija)	108
Poremećaj ćelijske proliferacije, migracije i organizacije - mikrocefalija sa uprošćenim giralnim izgledom	109
Alobarna holoprozencefalija.....	111
Semilobarna holoprozencefalija.....	112
Izolovani nedostatak septum pelluciduma	114
Nedostatak septum pelluciduma udružen sa heterotopijom sive mase.....	115
Chiari I malformacija	116
Chiari I malformacija	117
Chiari I sa siringohidromijelijom.....	118
Chiari II sa meningomijelocelom.....	120

Chiari II (stanje nakon reparacije lumbalne mijelomeningocele i ventrukuloperitonealnog šantiranja)	122
Chiari II sa meningomijelocelom - fetalni MRI	124
Dandy - Walker malformacija	125
Cerebelarna hipoplazija – fokalna hipoplazija.....	126
Disgenezija vermisa - „mollar tooth” znak u okviru Joubert-ov sindrom	127
Pontocerebelarna hipoplazija	128
Pontocerebelarna hipoplazija	129
Pontocerebelarna hipoplazija sa mikrocefalijom i uprošćenim giralnim izgledom	130
Pituitarna hipoplazija i ektopija neurohipofize	131
Mikroftalmične malformacije - perzistentni hiperplastični primarni vitreus (PHPV).....	132
Mikroftalmične malformacije - coloboma ili coloboma sa cistom.....	134
Arahnoidne ciste	135
Arahnoidna cista vs. cisterna magna.....	136
Ahondroplazija.....	137
6. DISKUSIJA	138
6.1 Pedijatrijski neuroimidžing.....	138
6.2 Statistički podaci.....	139
6.3. Protokoli.....	140
6.4. Fetalni MR imidžing.....	143
6.5. Normalan MR nalaz u dečjem uzrastu.....	144
6.6. Stečena patološka stanja koja treba razlikovati od kongenitalnih malformacija	148
6.7. Kongenitalne malformacije.....	150
6.7.1. Agenezija korpus kalozuma.....	151
6.7.2. Intrakranijalni lipomi	152
6.7.3. Cefalocelice	152
6.7.4. Malformacije kortikalnog razvoja.....	152
6.7.5. Holoprozencefalija.....	153
6.7.6. Chiari malformacije	154
6.7.7. Malformacije malog mozga i moždanog stabla.....	154
6.7.8. Anomalije osovine hipotalamus – hipofiza.....	154

6.7.9. Anomalije oka.....	155
7. ZAKLJUČAK.....	156
8. LITERATURA	158

1. UVOD

“ A sad end to a happy dream”

Shinagare B, Patil NK. Imaging of Congenital Malformations of Brain: A Pictorial Essay . Internet J Radiol 2008; 9:1

Navedeni citat možda najbolje pokazuje potrebu, značaj i mogućnosti savremenog neuroimidžinga u što ranijoj i preciznijoj dijagnostici razvojnih anomalija čije sekvele nisu samo negativan emocionalni bilans i problem porodice koja je suočena sa teškoćama odgajanja takvog deteta već i potreba tj. obaveza društva da takvu uslovno hendikepiranu decu integrišu i osposobe za život.

Prenatalna i postnatalna dijagnostika ovakvih poremećaja uključuje različite invazivne i neinvazivne dijagnostičke procedure od kojih se posebno izdvojila magnetna rezonanca zbog svoje neinvazivnosti, danas već široke primene i pre svega visoke rezolutivne moći slika koje nam anatomsku strukturu i patološka stanja prikazuju u formatu “in vivo”.

S obzirom da i ultrazvuk i magnetna rezonanca spadaju u često korišćene radiološke modalitete u dijagnostici ovih stanja neophodno je da svaki pedijatar i radiolog budu upoznati sa osnovnim karakteristikama najčešćih urođenih anomalija mozga.

U radu smo pokušali da koncizno prezentujemo radiološke karakteristike najčešćih kongenitalnih anomalija mozga. Takođe smo prezentovali jednu od mogućih klasifikacija kongenitalnih anomalija mozga uz odgovarajuće karakteristične MR tomograme. Biće prikazan i manji broj retkih ali interesantnih odnosno kompleksnih anomalija.

Osnovni preduslov u ovakvom radu je multidisciplinarni pristup, odnosno bliska saradnja dečjeg neurologa, pedijatra, neonatologa i radiologa da bi se klinička dijagnoza i sumnja na ovakve poremećaje isključila ili potvrdila radiološkim kriterijumima.

Najznačajnije je potenciranje razlike u pregledu dece i odraslih na magnetnoj rezonanci i preporuka za neke od MR protokola koji daju visok kvalitet a kraće trajanje pregleda.

Kongenitalne malformacije mozga mogu se definisati kao strukturni i funkcionalni poremećaj endokranijalnih struktura genetski determinisan, ili nastao kao posledica dejstva intrauterine traume usled dejstva spoljašnjih faktora.

Urodjene anomalije mozga su značajan uzrok prevremenog rođenja, dečjeg morbiditeta i mortaliteta. Epidemiološke studije pokazuju da je teško odrediti njihovu pravu učestalost, jer ona zavisi od geografske širine, rase, starosti majke, familijarne anamneze, konačno i od uslova života u smislu postojanja spoljašnjih teratogenih faktora. Odsustvo uniformne i sistematične obrade podataka i vrlo različita distribucija odnosno zastupljenost moderne neuroradiološke opreme u različitim zemljama odnosno regionima takodje daju nerealnu sliku učestalosti u različitim sredinama. Neki od novijih podataka pokazuju da je prevalenca svih razvojnih anomalija 2.9/1000 a da je učestalost CNS malformacija visoka i iznosi do 30% svih kongenitalnih malformacija (1).

Kongenitalne anomalije su uzrok 20-25% svih perinatalnih smrtnih ishoda (2).

Oko 3% novorodjenčadi ima veliku fizičku anomaliju što uključuje kozmetički ili funkcionalni nedostatak. Kongenitalne malformacije mozga se javljaju u 10 slučajeva na 1000 živorođene dece, anomalije srca u 8, bubrega u 4, dok ekstremiteta u 1 na 1000 novorodjenčadi. Ostale kombinovane urodjene anomalije imaju incidencu od 6 na 1000 živorođene dece (3).

Hereditarnom mutacijom gena ili delovanjem intrauterine traume (hipoksija, infekcija, mehanička trauma, radijacija) na embrion nastaju defekti zatvaranja neuralne tube, cefalocela, holoproencefalije, anomalije rombencefalona i meningea, dok delovanjem na fetus mlađi od 20 nedelja dolazi do kortikalnih malformacija i malformacija bele mase. Često su kongenitalne malformacije udružene jer se većina endokranijalnih struktura (cerebralni korteks, c.callosum, cerebellum i duboka siva masa) formira skoro u isto vreme. Sa druge strane ne postoje dve potpuno iste malformacije. Razlike su viđene i u anomalijama determinisanim istim hromozomskim mutacijama. Takodje mutacija i jednog gena koji determiniše razvoj više struktura rezultira malformacijama više endokranijalnih struktura koje se inače formiraju u različito vreme. Neuroradiološkom eksploracijom nemoguće je utvrditi da li su anomalije nastale mutacijom gena ili dejstvom traume in utero.

Važno je grupisati slične kongenitalne malformacije, jer bez klasifikacije nemamo informaciju o prognozi, optimalnoj terapiji i potencijalnom genetskom prenošenju. Postavlja se pitanje da li je cefalocela sa heterotopijom sive mase i kalozalnom agenezijom anomalija defekta zatvaranja neuralne tube, poremećaj kortikalnog razvoja ili komisuralna anomalija. Zbog takvih poteškoća u praktičnom radu se sve više koristi deskriptivna klasifikacija. Izuzetak od deskriptivne koncepcije u grupisanju kongenitalnih malformacija su kortikalne malformacije čija klasifikacija je bazirana na embriologiji tj. vremenu formiranja pojedinih struktura korteksa (4).

Najčešća prezentacija kongenitalnih malformacija mozga je u vidu razvojnog kašnjenja, mentalne retardacije i epilepsije što su i glavne indikacije za neuroradiološki pregled. Indikacija za prenatalni odnosno fetalni MRI je odstupanje od normalnog nalaza na ultrazvučnom pregledu.

Sagledavanje potencijalnih teratogenih faktora, adekvatno kliničko praćenje, pregled seruma majke, genetski skrining (amniocenteza) jesu osnova za dalje neuroradiološko sagledavanje odnosno dijagnostiku razvojnih poremećaja (5).

Ultrazvuk je poslednjih decenija postao nezaobilazni i najviše primenjivan dijagnostički modalitet kako u radiologiji, tako i u opstetriciji gde se prvenstveno kontinuiranim pregledima u toku graviditeta pratila biometrija (biparijetalni dijametar, dužina femura, obim abdomena), odnosno dinamika rasta i razvića ploda. Istovremeno je bilo moguća rana dijagnostika kongenitalnih anomalija kako centralnog nervnog sistema tako i ostalih organskih sistema. Korišćenje Dopplerovog efekta je značajno naročito u sagledavanju kardiovaskularnog sistema. Osim dijagnostičkog koristi se i interventni ultrazvuk pri izvođenju različitih dijagnostičkih i terapijskih procedura u toku trudnoće.

Ehsonografskom pregledu u toku trudnoće komplementaran je fetalni MRI, dok se obe metode skoro jednako koriste u perinatalnom, odnosno postnatalnom periodu. Nedovoljna kontrastna rezolucija slika, fiziološko zatvaranje fontanela kao jedino mogućeg „ehsonografskog prozora“ i subjektivnost doktora u interpretaciji nalaza čine ehsonografiju manje pouzdanim neuroimaging modalitetom i ako je najdostupnija i najjeftinija metoda (6).

Dobro sagledavanje endokranijalnih struktura i mogućnost šire primene kompjuterizovane tomografije svakako da i ovaj radiološki modalitet svrstavaju dijagnostičke metode ali je visoka doza zračenja bitan limitirajući faktor. Zato su indikacije za pregled kompjuterizovanom tomografijom u dečjoj populaciji vrlo uske, gotovo svedene samo na traumu i eventualno praćenje hidrocefalusa. Magnetna rezonanca zato ostaje modalitet izbora u dijagnostici razvojnih poremećaja i u kasnijem postnatalnom periodu.

2. OPŠTI DEO

2.1. *Magnetna rezonanca*

Nuklearnu Magnetnu Rezonancu (NMR), koju su otkrili i Bloch i Parcel polovinom prošlog veka, skoro dve decenije istraživači širom sveta koristili su uglavnom za proučavanje hemijskog sastava raznih jedinjenja, na osnovu detekcije karakterističnih NMR signala koje su poticali od prisustva vodonikovih atoma. Pošto vodonikovih atoma ima u molekulima vode, a u telu odraslog čoveka ima oko oko 60% vode, onda je bilo pitanje dana kada će neko da pokuša da primeni NMR metod za vizualizaciju ljudskog organizma.

Ovaj zadatak koji je uspešno rešen krajem sedamdesetih i ranih osamdesetih godina prošlog veka, pa su time bili ostvareni svi uslovi da metod NMR krene u svet medicine. Početak je bio zaista uspešan, ali pošto zračenje kojim se obasjava pacijent nije bilo destruktivno (korišćeni su radio-talasi umesto razornog rendgenskog zračenja), odnosno nije se koristilo ništa od nuklearne tehnike, onda je dogovoreno da se umesto skraćenice NMR koristi skraćenica MRI (prema engleskom izrazu Magnetic Resonance Imaging), ili jednostavno MR.

Korišćenje MRI uređaja, odnosno MRI skenera, pokazalo se veoma korisno za brzo i precizno postavljanje dijagnoze u slučajevima kada treba pregledati meka tkiva, posebno u slučajevima pregleda mozga i srca. Kod ovih uređaja ne postoji opasnost od jonizujućeg (Rö) zračenja, što im je glavna prednost u odnosu na metod kompjuterizovane tomografije (CT). Zato su Pol Loterbur i Piter Mensfeld dobili Nobelovu nagradu za fiziologiju i medicinu 2003. godine. Mada je u stvaranju MRI metoda učestovalo više istraživača, nagrada Loterburu i Mensfeldu je bila zaista opravdana. U svetu je 2002. godine postojalo više od 22000 MRI uređaja, a dotada je bilo urađeno, koristeći ove uređaje, u proseku 60 miliona pregleda godišnje (7).

MRI se zasniva na kretanju protona (malog magnetnog dipola sa severnim i južnim polom) iz jezgra vodonika, koji sadrži tzv. magnetni moment ili spin. Ljudsko telo, se većim delom, sastoji od masti i vode. Mast i voda, se sastoje od mnogo atoma vodonika, ili ljudsko telo se sastoji od 63% atoma vodonika. Atom vodonika emituje za MRI signale, koji prikazuje sliku, uglavnom zahvaljujući signalima iz njegovog jezgra. U svakoj ćeliji se nalaze molekuli vode. Svaki molekul vode sastoji se od jednog atoma kiseonika i dva atoma vodonika, a svaki atom vodonika sadrži samo jedan proton. Atomska jezgra elemenata sa

neparnim brojem protona (kao što je vodonik) i/ili neutrona poseduju mehanički moment (spin) i njemu pridruženi magnetni moment, koji se može predstaviti i kao slabo magnetno polje, koje emituje signale za MRI. Kako spin poseduje i mehanički moment, on se ponaša i kao čigra koju spoljašnje magnetsko polje ne može potpuno da orijentiše već ga navodi na precesiono kretanje i u spoljašnjem magnetskom polju spin precesuje oko pravca polja nagnut pod određenim uglom. Pri čemu je precesiona frekvencija jednaka rezonantnoj frekvenciji.

Energija spina u spoljašnjem magnetskom polju, zavisi od ugla koji spin zaklapa sa poljem, a svakom uglu odgovara određena energija, te su energetska stanja spina podeljena na diskretne, dobro definisane nivoe. Spinovi iz jednog energetskog nivoa mogu da pređu u drugi pod uticajem elektromagnetnih talasa, ako je energija elektromagnetnog talasa jednaka energetskej razlici među nivoima.

Kad se bolesnik izloži snažnom magnetnom polju, svi njegovi protoni slažu se u smeru magnetnog polja (slično kao što se igla kompasa okreće u Zemljinom magnetskom polju). Pri tom protoni ne miruju nego rotiraju oko smera magnetnog polja u kojem se nalaze. Učestalost tog rotiranja je proporcionalna jačini spoljnjeg magnetskog polja.

Telo bolesnika postaje namagnetisano, a jačina namagnetisanosti zavisi od broja protona unutar volumena tkiva, odnosno od gustine protona. Kako u telu postoji veliki broj protona, nastaje jaka magnetna indukcija, koja stvara električnu struju u namotajima smeštenim oko dela tela koji se izlaže magnetnom polju.

Nakon što se bolesnik položi u jako magnetno polje, dodatno se prema njemu usmere radiofrekventni elektromagnetni talasi. Ti naknadno proizvedeni talasi uzrokuju da se protoni, već ranije složeni u pravcu ravni jakog magnetnog polja, odmaknu od glavne ravni i počnu oko nje rotaciju u smeru kazaljke na satu. Da bi se to dogodilo, frekvencija primenjenih elektromagnetskih radiotalasa mora biti jednaka frekvenciji procesuirajućih protona, (tzv. „fenomen magnetne rezonance“, po čemu je metoda dobila ime).

U trenutku rotacije protona oko ravni jakog magnetnog polja indukuje se električna struja (MR signal) koju registruju zavojnice locirane oko delova tela koji se snima. Jačina tog signala zavisi od jačine magnetnog polja i zbog toga je važna jačina glavnog magnetskog polja - što je ono jače, to je slika svetlija i bolja za kasniju analizu.

Tkiva koja imaju jači magnetizam (sadrže više protona) daju će jači signal i slika će biti svetlija i obratno, tkiva sa manjom magnetizacijom daju tamniju sliku. Tako nastaje kontrastna rezolucija dobijene slike, odnosno mogućnost da se pojedina tkiva razlikuju zavisno o jačini namagnetisanosti koju poseduju i stvorenog električnog signala na namotajima smeštenim oko delova tela koji se snimaju.

Gustina protona jedan je od činilaca koji utiče na osvetljenost i kontrastnost slike. Ali postoji još nekoliko parametara koji utiču na odnos signala koje pojedini delovi tkiva emituju. Najvažniji od njih su vremena kad se registruje električni impuls u namotaju koji prima magnetizaciju. U vremenu između dve indukcije radiofrekventnim talasima, protoni tkiva prolaze kroz dva različita vremena - vremena relaksacije (T1 i T2);

T2 je vreme u kojem se većina protona (63%) vratila nakon prestanka indukcije radiosignala nazad u glavno magnetno polje.

T1 je vreme u kojem glavno magnetno polje vraća većinu svog maksimuma.

Različita tkiva imaju različito trajanje T1 i T2 vremena, na osnovu čega se takođe stvara kontrastna rezolucija. Kombinacijom dobijanja slike u T1 i T2 vremenu lekar dobija potpuniju informaciju i tako stvara sliku kombinacije intenziteta raznih tkiva. Zatim se ocenjuje da li ispitivani organi imaju signal, kao kod zdravih tkiva, ili neka tkiva šalju promenjene signale, što upućuje na mogućnost da su takva tkiva zahvaćena nekim procesom.

Svi dobijeni podaci računarski se obrađuju i serijski snimaju slojeve tkiva u sve tri glavne ravni a kombinacijom tih ravni, dobija se i savršena prostorna rezolucija. (8)

2.1.1. Primena magnetne rezonance u dijagnostici kongenitalnih malformacija mozga - specifičnosti primene magnetne rezonance u dečjem uzrastu

Potreba za sedacijom i opštom anestezijom usled nesaradnje malih pacijenata zbog bolesti ili uzrasta, razlika morfo-fizioloških karakteristika dečjeg mozga i nalaženja prave mere između saosećanja sa patnjama deteta i profesionalizma čine radiološku opsrevaciju teškom i kompleksnom.

Kompromis između visokokvalitetnih MR tomograma koji su imperativ u pedijatrijskoj neuroradiologiji i trajanja pregleda se objektivno realizuje primenom određenih MR protokola koji zavise od uzrasta deteta kao i patološkog stanja.

Analiza anatomskih struktura i procena mijelinizacije bele mase kao indikator maturacije, uz povećan sadržaj vode u mozgu, što zahteva veću kontrastnu rezoluciju, nametnuli su MR protokol napravljen za decu uzrasta do 2 godine koji uz standardne SE sekvence (T1W, T2W) podrazumeva i neke dodatne kao što su dual echo STIR sekvence (TE 30/128ms, TR 5400ms, TI 130ms), dok je FLAIR manje koristan (9). Korišćene su i DWI sekvence (diffusion weighted imaging, ADC mapa) koje imaju jednak značaj kao kod odraslih.

Za decu stariju od 2 godine primenjivan je standardni protokol koji u našim ustanovama čine T1W sagitalni, T2W/FLAIR aksijalni te T2W koronalni tomogrami. Alternativa ovom protokolu je takodje kombinacija dve osnovne sekvence u dve ravni kao minimum MR pregleda uz različitu kombinaciju bazičnih sekvenci po tipu: aksijalni T2W, koronalni FLAIR, koronalni i sagitalni T1W. Dodatne specijalne MR tehnike pregleda su ostvarene kroz primenu i sledećih sekvenci: volumetrijski T13D GE, mpr, T2W* GE, DWI, ADC, MRA, postkontrastne MR studije.

Ipak mogu postojati i manje razlike među standardnim protokolima koji se koriste za pregled moždanih struktura kod dece u različitim ustanovama. Ove razlike mogu biti posledica različitih tehničkih mogućnosti MR aparata koji se koriste, kao i razlike u stavovima. Osnovno je da se protokoli prilagode uzrastu deteta. U literaturi se nalaze i sledeći protokoli:

- za pregled endokranijuma dece mlađe od 2 godine:

dual echo STIR aksijalni i koronalni preseci

T1W koronalni i sagitalni preseci

DWI u sve tri ravni i ADC mapa

GE aksijalni preseci za detekciju hemosiderina

- za pregled endokranijuma kod dece starije od 2 godine

fast spin echo T2W aksijalni preseci

FLAIR koronalni preseci

T1W koronalni i sagitalni preseci

DWI u sve tri ravni i ADC mapa

GE sekvenca za detekciju hemosiderina

- za pregled endokranijuma dece mlađe od 2 godine sa kontrastom

dual echo STIR aksijalni i koronalni preseci

T1W koronalni preseci

postkontrastni T1W aksijalni, koronalni i sagitalni preseci

GE sekvenca za detekciju hemosiderina

- za pregled endokranijuma dece starije od 2 godine sa kontrastom

fast spin echo T2W aksijalni preseci

FLAIR koronalni preseći
T1W koronalni preseći
postkontrastni T1W aksijalni, koronalni i sagitalni preseći
GE sekvenca za detekciju hemosiderina (10)

2.1.2. Fetalni neuroimidžing

Prenatalni dijagnostički ultrazvuk i fetalni MRI primenjuju se kao komplementarne tehnike. Fetalni MRI optimalno se izvodi posle 18. nedelje gestacije fetusa, zato što u ranoj embrionalnoj fazi postoje ograničenja zbog veličine i pokreta ploda. Ne postoje opisani štetni biološki efekti za majku i plod niti je potrebna sedacija majke i ploda.

Pregled se obično izvodi nakon ultrazvučnog pregleda i može se ponavljati u smislu kontrole i praćenja patoloških stanja fetusa. Trudnica je u položaju supinacije, koristi se body kalem dok se nakon načinjenih lokalajzera standardne tri ravni podesavaju prema položaju fetusa. Koriste se SE, GE, HASTE sekvence ali standardni fetalni program sadrži uglavnom T2W sekvence. Nije potrebno aplikovanje gadolinijuma kao kontrastnog sredstva (10).

Glavne indikacije za fetalni MRI su fetalna biometrijska odstupanja od normalnog nalaza i fetalna patološka stanja dijagnostikovana ehosonografskim pregledom. To su obično dijagnostikovana ventrikulomegalija / hidrocefalus, agenezija corpus callosuma, cistične lezije zadnje jame po tipu Dandy Walker malformacija, embrionalni tumori.

Više od same tehnike pregleda teža je interpretacija nalaza jer postoje značajne morfofiziološke razlike mozga fetusa odnosno neonatusa koje koreliraju sa gestacijskom starošću trudnoće. Postoji realna opasnost da se normalna razvojna i fiziološka stanja oglase patološkim te je pre svega potrebno dobro poznavanje normalne anatomije i normalnog razvoja endokranijanih struktura.

2.2. Embriologija

2.2.1. Histogeneza nervnog tkiva

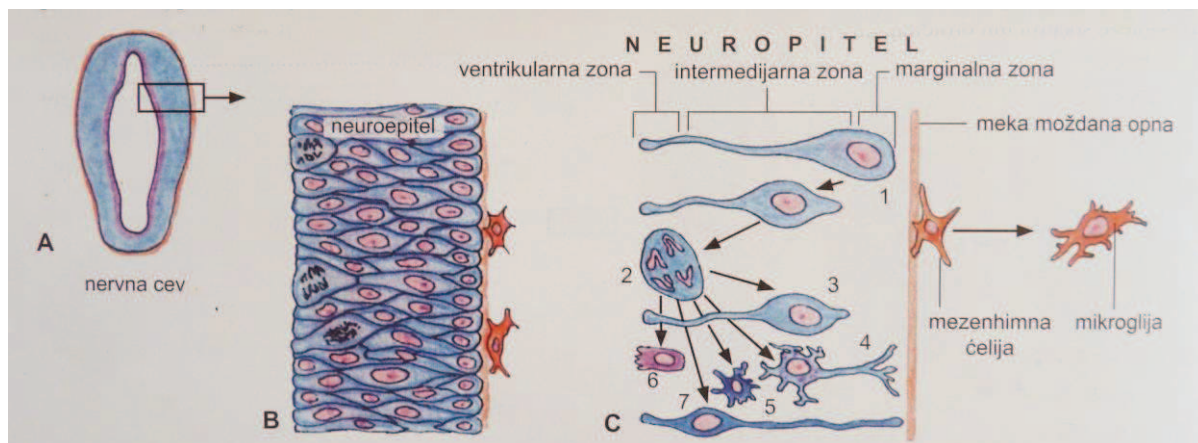
Nervno tkivo i nervni sistem, uključujući i neuroepitel čulnih organa, razvijaju se iz tri dela ektoderma. Prvi deo je nervna ploča (lamina neuralis) od koje se formiraju centralni nervni sistem i motorna vlakna kranijalnih nerava. Drugi deo je nervni greben (crista neuralis) od kojeg nastaju periferni nervni sistem, autonomni nervni sistem i spinalni ganglioni. Treći deo su plakode (placodae neurales), optička, otička i olfaktorna koje daju osnovu za stvaranje očnog sočiva i ćelija čula sluha i mirisa (11).

2.2.1.1. Obrazovanje nervne cevi

Proces obrazovanja nervne cevi od ektoderma naziva se neurulacija. Ovaj proces počinje 18. dana razvika. Čelije nervne ploče pod induktivnim uticajem notohorde i prehordalne ploče, proliferišu i diferenciraju se formirajući pseudoslojevit neuroektoderm, odnosno neuroepitelne čelije. Lateralni delovi nervne ploče rastu intenzivnije tako da duž ose ploda formiraju centralno nervi žleb ili sulcus neuralis koji se produbljuje i formira nervni oluk. Lateralni delovi nervnog oluka zadebljavaju i odvajaju se dajući nervni greben ili krestu. Kada se nervni oluk na dorzalnoj strani potpuno spoji i prekrije površnim ektodermom, formira se nervna cev ili tubus neuralis koja je kranijalno i kaudalno otvorena neuroporama. Preko neuropora postoji komunikacija sa amnionskom tečnošću. Kranijalna neuropora se zatvara 24. a zadnja ili kaudalna 27. dana gestacije. Nakon zatvaranja neuropora nervna cev se sastoji od pseudoslojevitog neuroepitela.

Prva zona ovih neuroepitelnih čelija je ventrikularna ili matriks zona (stratum ependymale) čije se čelije diferenciraju u neuroblaste od kojih će nastati neuroni i glioblaste od kojih će nastati čelije makroglije (ependimne čelije, oligodendrociti i astrociti). Mikroglia vodi poreklo od mezoderma odnosno prolazi formu mezenhimne čelije. Čelijski ciklus neuroepitelnih čelija traje 5 do 10 časova kada same čelije menjaju položaj u neuroepitelnom zidu. Daljom proliferacijom čelija ventrikularne zone njihovi produžeci formiraju drugu marginalnu zonu (stratum marginale) koja je osnova za stvaranje bele mase odnosno puteva od mijelinizovanih nervnih vlakana. Dalja proliferacija čelija ventrikularne zone dovodi do njihovog gubitka veze sa ventrikularnom površinom te migriraju u zonu između ventrikularne i marginalne koja se naziva intermedijarna (stratum intermedium s. paliale). Intermedijarna zona je osnova za stvaranje sive mase centralnog nervnog sistema. Čelije intermedijarne zone predstavljaju nezrele neurone, permanentne su, odnosno ne dele se.

Migracija neuroblasta odvija se duž radijalnih glija čelija. To je poseban razvojni oblik neuroglijskih čelija koje se prostiru celom širinom zida nervne cevi. Za vreme migracije neuroni ostvaruju interaktivne kontakte po tipu prepoznavanja sa radijalnim glija ćelijama, drugim neuronima i molekulima ekstracelularnog matriksa.



Slika 2.1. Prikazana je diferencijacija ćelija nervne cevi, A, B) detalj nervne cevi sa neuroepitelom, C) tri zone neuroepitela iz kojih se ćelije diferenciraju na neurone i neuroglijske ćelije: 1-neuroepitelna ćelija, 2- mitoza, 3- neuroblast, 4- neuron, 5- glioblast, 6- ependimna ćelija, 7- radijalna glija ćelija (11)

Diferencijacija neuroblasta ili neurogeneza predstavlja stvaranje različitih morfoloških i funkcionalnih tipova neurona. To je proces u kojem, pod uticajem induktora i neurotrofičkih faktora, u neuroblastima dolazi do sinteze proteina, do biohemijskih i morfogenetskih promena koje se ogledaju u promeni oblika, rastu aksona i dendrita i stvaranju sinapsi. Uspostavljanje sinapsi (sinaptogeneza) je najintenzivnija od 4. do 6. meseca razvića.

Paralelno sa neurogenezom odvija se gliogeneza tj. proces stvaranja glijalnih ćelija. Odvija se od početka fetuskog perioda razvića pa sve do rođenja. Neuroglijske ćelije (osim mikroglije) vode poreklo od glioblasta koji kao i neuroblasti nastaju od neuroepitela. Ependimske i ćelije horioidnih pleksusa potiču od glioblasta koji i nakon diferencijacije ostaju u vezi sa šupljinom nervne cevi. Astroцитi i oligodendrociti takodje nastaju od glioblasta koji diferencijacijom i migriranjem dobijaju mesto oko kapilara ili neurona kao potporni elementi ili imaju nutritivnu i izolacionu funkciju. Ćelije mikroglije imaju mezodermalno poreklo. Periferna neuroglia (Schwannove ćelije) nastaje od ćelija nervnog grebena.

Pri nastanku zona u nervnoj cevi, granični sulkus (sulcus limitans) deli nervnu cev na dorzalnu alarnu ploču i ventralnu bazalnu ploču.

Nervna cev se diferencira u centralni nervni sistem, odnosno mozak i kičmenu moždinu, a njen lumen tj. nervni kanal daje komorni sistem i centralni kanal kičmene moždine.

2.2.2. Organogeneza, razviće nervnog sistema

Od nervne cevi, koja se širi u cefaličnom, kranijalnom delu, u četvrtoj nedelji razvića se obrazuju tri primarna moždana mehura, idući u kraniokaudalnom smeru: prozencefalon (prosencephalon), mezencefalon (mesencephalon) i rombencefalon (rhombencephalon). U petoj nedelji razvića obrazuje se pet sekundarnih moždanih vezikula.

Prozencefalon se deli na telencefalon (telencephalon) koji će dati paleo i neokorteks, strijatne korpuse i olfaktivne lobuse, i diencefalon (diencephalon) iz koga nastaje epitalamus, hipotalamus, talamus, optički put, neurohipofiza i epifiza.

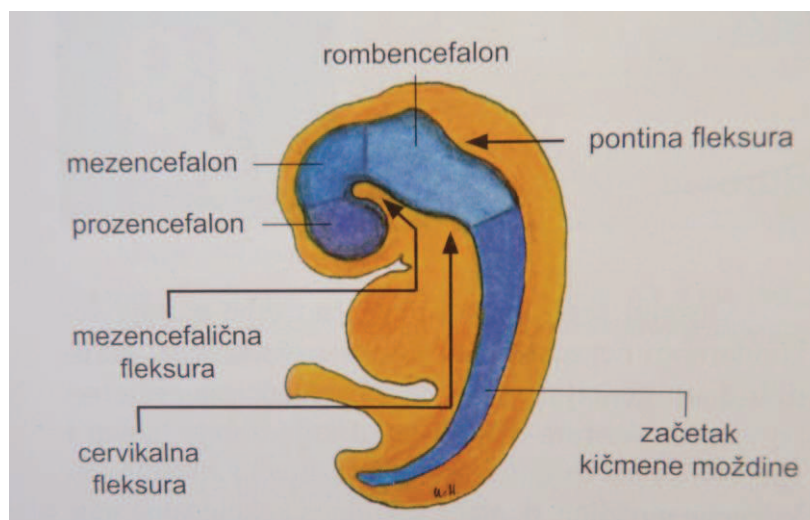
Mezencefalon ostaje nepromenjen i daje tektum, tegmentum i cerebralne kruseve.

Rombencefalon se deli na metencefalon (metencephalon) od koga nastaje pons i cerebelum, i mijelencefalon (myelencephalon) koji daje produženu moždinu. Ostatak nervne cevi kaudalno od rombencefalona daje kičmenu moždinu.

Od šupljina moždanih vezikula nastaju moždane komore i spinalni centralni kanal.

Nervna cev se tokom razvića savija na tri mesta, u periodu od 4. do 8. nedelje. Savijanje nervne cevi i pojava mezencefalične, cervikalne i pontine fleksure su posledica kraniokaudalnog savijanja i rasta embriona u dužinu.

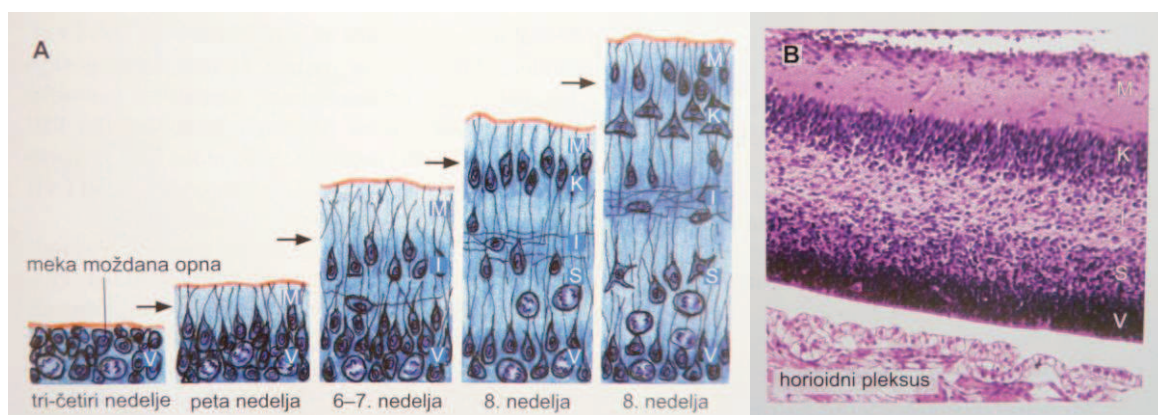
Šupljine u hemisferama telencefalona formiraće lateralne komore, u diencefalonu treću, dok u rombencefalonu četvrtu moždanu komoru.



Slika 2.2. Prikazuje fleksure nervne cevi. Posle primarne neurulacije, koja rezultuje formiranjem nervne cevi, dolazi do morfoloških promena čija je posledica nastanak primarnih moždanih vezikula i fleksura (koleno, pregib). (11)

2.2.2.1. Razviće telencefalona

Veliki mozak ili telencephalon se razvija od proencefalona. Kranijalni deo proencefalona se proširuje bočno i formira srednji deo i dve cerebralne vezikule tj. buduće hemisfere velikog mozga. One brzo rastu i do 16. nedelje razvića nadrastaju diencefaon, mezencefalon i rombencefalon. Kora velikog mozga se razvija iz zida telencefalona. U drugom mesecu razvića kora sadrži ranije opisane tri zone: ventrikularnu, intermedijarnu i marginalnu. Takođe tokom drugog meseca formira se i subventrikularna zona od ventrikularnih ćelija koje proliferišu i migriraju. U osmoj nedelji pojedini neuroni iz ventrikularne zone migriraju između intermedijarne i marginalne zone i formiraju nov sloj tzv. kortikalnu ploču ili kortikalni plato.



Slika 2.3. Prikazana je citodiferencijacija neokorteksa, A) vidi se postepeno razviće zona neokorteksa u embrionalnom periodu (V- ventrikularna zona, M- marginalna zona, I- intermedijarna zona, S- subventrikularna zona, K- kortikalna ploča), na B) vidi se laminarna građa neokorteksa fetusa u 11. nedelji razvića. (11)

Kortikalna ploča sadrži neurone koji se više ne dele i ne migriraju. Neuroni kortikalne ploče imaju radijalnu orijentaciju. Između embrionalnog i fetusnog perioda kora velikog mozga ima slojevit, laminarnu gradju. Neki njeni delovi zadržavaju troslojnu gradju (alokorteks) dok se u drugim formira šestoslojna kora (neokorteks). Tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće razvijaju se sulkusi, girusi te površina velikomoždanih hemisfera dobija prepoznatljivu giralnu morfologiju. I ako se većina neurona kore velikog mozga stvori već tokom sredine fetusnog perioda razvića, njihova funkcionalna zrelost se postiže postnatalno.

2.2.2.2. Razviće diencefalona

Diencefalon nastaje od proencefalona. Razvija se od alarnih ploča. Diencefalon ima tri zadebljanja zida: epitalamus, talamus i hipotalamus. Na krovu diencefalona razviće se horioidni pleksus i epifiza. Delovi dna diencefalona daju osnovu za razvoj neurohipofize i mamilarnih tela dok lateralne evaginacije učestvuju u formiranju oka.

2.2.2.3. Razviće mezencefalona

Neuroblasti njegove alarne ploče formiraju kolikuluse tektalnog platoa. Neuroblasti bazalne ploče formiraju jedra IV i VI kranijalnog nerva, Westphal Edingerovo jedro III kranijalnog nerva, substanciju nigru i crvena jedra.

2.2.2.4. Razviće metencefalona

Metencefalon daje most (pons) i mali mozak (cerebellum).

Pons nastaje kada se u njemu razviju jedra i putevi. Putevi ponsa nastaju iz marginalnog sloja bazalnih ploča metencefalona. Senzitivni neuroblasti alarne ploče ponsa formiraju jedra V, VII i VIII kranijalnog nerva i pontina relejna jedra. Motorni neuroblasti bazalne ploče ponsa obrazuju jedra V, VI i VII kranijalnog nerva kao i gornje salivarno jedro.

Mali mozak nastaje od cerebelarne ploče koja nastaje produbljivanjem pontine fleksure i spajanjem rombičnih usana koje su u stvari zadebljanje alarne ploče metencefalona. Cerebelarna ploča centralno formira vermis a lateralno cerebelarne hemisfere na kojima se tek u toku sedmog meseca razvića pojavljuju fisure, folije i brazde.

Sivu masu malog mozga čini troslojni korteks i četiri para jedara koji nastaju procesima diferencijacije. U trećem mesecu razvića nastaje prva proliferacija neuroblasta iz intermedijarne u marginalnu zonu, a u četvrtom mesecu druga proliferacija stvara unutrašnji i spoljašnji granularni sloj. Purkinieovi neuroni su izuzetak i nastaju iz ventrikularnog sloja iz kojeg migriraju u srednji sloj kore.

2.2.2.5. Razviće mijelencefalona

Mijelencefalon daje produženu moždinu (medulu oblongatu). Od senzitivnih alarnih neuroblasta nastaju dorzalna jedra, donja olivarna jedra, solitarna jedra i jedra V i VIII kranijalnog nerva. Motorni neuroblasti bazalne ploče daju jedra IX, X i XII nerva i nukleus ambiguus. Krov produžene moždine formira pod IV moždane komore sa horioidnim pleksusom (11).

2.3. Normalan razvoj neonatalnog i dečjeg mozga i kalvarije

Pre razvoja savremenih neuroimidžing metoda nije bilo moguće analizirati normalno sazrevanje, maturaciju mozga in vivo. Procena maturacije moždanog parenhima podrazumeva sagledavanje razvoja sulkusa tj giralne morfologije, procenu stepena mijelinizacije bele mase, razvoj biohemijskih procesa moždanog parenhima, promene u difuziji slobodnih molekula vode, promene u krvnom protoku (12).

Neuroimaging metode koje nam omogućavaju sagledavanje razvoja fetalnog odnosno neonatalnog i dečjeg mozga su ultrazvuk i magnetna rezonanca. Procena moždane arhitektonike odnosno giralne morfologije i sulkusa je jednako moguća ultrazvučnim pregledom kao i magnetnom rezonancom ali nam ultrazvuk ne daje informacije o stepenu mijelinizacije bele mase. Zbog loše kontrastne rezolucije procena mijelinizacije je loša i na CT pregledu. Visoka doza zračenja i zbog toga što CT pregled ne daje više informacija od ultrazvuka i magnetne rezonance. CT pregled se ne preporučuje kao neuroimidžing modalitet kod fetusa i prematurusa (13).

Magnetna rezonanca tako ostaje idealni modalitet za pre/peri i postnatalno sagledavanje i procenu mijelinizacije, giralne morfologije čak i biohemijske maturacije moždanog parenhima primenom funkcionalnog MRI.

Procena mijelinizacije bele moždane mase je vrlo bitna jer omogućava normalnu transmisiju nervnih impulsa kroz CNS. Mijelinizacija se može procenjivati na osnovu promena T1 i T2 relaksacionog vremena na standardnim SE sekvencama ili indirektno procenom kretanja slobodnih molekula vode na difuzionom imagingu (DWI) (14). Konačno promene u regionima moždane aktivnosti mogu biti determinisane lokalnim protokom krvi, odnosno oksigenacijom što se sagledava funkcionalnim MR BOLD imagingom (15).

2.3.1. Normalan prenatalni razvoj mozga

Bilateralne moždane vezikule ili moždani mehurovi koji će dati cerebralne hemisfere pojavljuju se oko 35. dana gestacije kao pupoljci telencefalona iz regija oko Monroovih foramena. U doba začetka zidovi moždanih mehurova su uniformno tanki i povezani u mediosagitalnoj ravni laminom terminalis. Kako se mehurovi šire tako se zadebljava sloj ćelija unutar zida formirajući germinativni matriks. On je inicijalno sastavljen od ćelija koje čine ventrikularnu zonu a kako razvoj napreduje formira se više periferna subventrikularna zona. Između njih je periventrikularna zona bogata vlaknima. Dugo se verovalo da samo ventrikularna zona daje većinu neurona cerebralnog korteksa dok subventrikularna zona

učestvuje u stvaranju glijalnih ćelija. Novije zapažanje je da i u subventrikularnoj zoni postoje GABAergički interneuroni koji potiču od medijalne ganglionarne eminencije u zidu IV moždane komore odakle migriraju tangencijalno do zida lateralnih komora pre nego što radialno konačno migriraju u korteks koji se formira.

Okcipitalni pol velikomoždanih hemisfera formira se oko 43. dana gestacije dok temporalni polovi aproksimativno oko 50. dana gestacije. Tokom rane gestacije mozak je gladak, agiričnog izgleda. Prvo se pojavljuju filogenetski stariji sulkusi dok se filogenetski novije stečeni sulkusi pojavljuju kasnije. Primitivna Sylvijeva fisura vidi se kao najraniji fetalni sulkus oko 20. nedelje gestacije. U slično vreme, do 24. nedelje gestacije pojavljuje se i cingularni sulkus dok se oko 27. nedelje gestacije pojavljuju Rolandični ili centralni sulkusi i gornji temporalni sulkusi. Sekundarni i tercijarni sulkusi se razvijaju tokom poslednja dva meseca gestacije (16). Sulkusi i posledična giralna morfologija kod novorođenčeta u terminu imaju vreme pojavljivanja koje korelira sa gestacijskom starošću. Pre procene sulkacije tj giralne morfologije neophodno je znati što tačniju gestacijsku tj. postkonceptcionalnu starost ploda. Zrelost girusa meri se njihovom širinom i dubinom sulkusa. Postoje regije mozga gde je fiziološki brži razvoj giralne arhitektonike kao što su regije senzomotornih i vizuelnih puteva. Sporiji razvoj giralne morfologije očekuje se u frontobazalnim i frontopolarnim regijama kao i temporalnim polovima a ove regije takodje pokazuju sporiju mijelinizaciju i metaboličku maturaciju.

Razvoj sulkusa mozga je brži in utero nego ex utero, odnosno sulkusi se ranije vide i brže razvijaju kod fetusa in utero nego kod prematurusa iste postkonceptijske / gestacijske starosti odnosno fetusa rođenih prevremeno kod kojih se razvitak sulkusa nastavlja ex utero (7).

2.3.2. MR imaging fetusa i prematurusa

Pre 24. nedelje gestacije, mozak je agiričan sa izuzetkom postojanja širokih vertikalno orijentisanih Sylvijevih fisura. Mozak je u celini mali, korteks je vrlo tanka i prilikom pregleda moraju se koristiti tanki slojevi od 3mm ili manje. MRI pokazuje korteks na T1W sekvencama kao hiperintenzan u odnosu na ispodležeću belu masu dok je na T2W jako hipointenzan u komparaciji sa belom masom. Germinalni matriks nije još involuirao te se prikazuje kao izointenzan u odnosu na korteks u obe SE sekvence. Germinativni matriks je tanji kod starijih fetusa i postaje diskontinuiran sa daljom maturacijom. Germinativni matriks je najdeblji u regiji uz glavu n. Caudatusa i treba ga razlikovati od hemoragije u germinativnom matriksu u ovoj lokalizaciji. Više centralna ventrikularna zona i periferna

subventrikularna zona ne mogu se razlikovati in vivo imagingom. Između germinativnog matriksa i korteksa na MR tomogramima fetusa uočava se intermedijarna zona signala koja odvaja korteks i germinativni matriks. Ranije se verovalo da ova intermedijarna zona predstavlja glijalne ćelije koje migriraju dok se danas smatra sa zona intermedijarnog MR signala predstavlja intermedijarnu zonu ili buduću belu masu. Periferno od intermedijarne zone ka korteksu nalazi se zona koja se vidi kod mlađjih fetusa oko 20. Nedelje gestacije kao produženo T1 i T2 relaksaciono vreme i u kojoj se akumuliraju talamokortikalni aksoni pre konačnog ulaska u kortikalni plato. Ova zona se naziva subplato. U ovo doba više se vide lateralne komore i cisterne oko moždanog stabla i cerebeluma nego III i IV moždana komora, jer je mozak vrlo mali.

Između 24. i 28. nedelje gestacije cerebralni korteks pokazuje razvoj centralnih, kalkarinih, perikalozalnih, iterparijetalnih i gornjih temporalnih sulkusa. Moguće je videti i mijelinizaciju kao T1W hiperintenzitet u moždanom stablu odnosno hipointenzitet na T2W sekvencama. Bazalne ganglije i talamusi u ovom periodu imaju isti intenzitet signala kao korteks na obe T1W i T2W sekvence. Trigonumi i okcipitalni rogovi lateralnih komora su u ovom periodu manje izraženi u odnosu na 22-23. nedelje gestacije.

Od 31. do 32. nedelje gestacije može se videti operkulum. Cisterne oko moždanog stabla i cerebeluma kao i CSF prostori u okcipitalnim regijama i interhemisferično ostaju prominentni tj. široki. Postoje i izraženi su cavum septi pellucidi i cavum Vergae i takvi su do 40. nedelje gestacije. Dorzalno moždano stablo je mijelinizovano i vidi se kao T1W hiperintenzitet ili T2W hipointenzitet u odnosu na nemijelinizovano ventralno moždano stablo. Intenzitet signala celog korteksa je uniforman i na T1W i na T2W. Germinativni matriks je involuirao i mogu se videti njegovi ostaci kao zone anteriorno uz frontalne robove bočnih komora. Srednji cerebelarni pedunkuli su izointenzni sa belom masom jer su nemijelinizovani. Mijelinizaciju tj. T2W hipointenzitet pokazuju dorzalno moždano stablo, gornji i donji cerebelarni pedunkuli, deo putamena i ventrolateralni talamusi. Čitava bela masa velikomoždanih hemisfera je nemijelinizovana.

U 34. do 36. nedelji gestacije cerebralni korteks se i dalje podebljava i razvijaju se sulkusi. Postoji T1W hipointenzitet i T2W hiperintenzitet zadnjeg kraka kapsule interne u komparaciji sa lentikularnim nukleusima. Još uvek su izražene Sylvijeve fisure i u manjoj meri ekstracerebralni prostor okcipitalnih regija. U ovom dobu moguće su velike individualne

razlike te neki fetusi pokazuju sulkaciju tj. giralnu morfologiju skoro jednaku novorođenčetu u terminu dok drugi pokazuju sliku nezrelog mozga.

Od 38. do 40. nedelje gestacije mozak fetusa pokazuje gotovo adultni izgled što se tiče sulkusa. Sulkusi su formirani ali nisu dovoljno duboki što će se desiti u narednom periodu razvitka. Može se uočiti mijelinizacija u centralnom delu corone radiate (kortikospinalni trakt) u zadnjem kraku kapsule interne i dorzalnom moždanom stablu što se uočava kao T1W hiperintenzitet. Frontalna i okcipitoparijetalna bela masa su nemijelinizovane i T2W hiperintenzivne u odnosu na intenzitet korteksa. Sylvijeve fisure i širi ekstracerebralni prostori okcipitalno mogu biti izraženiji i u ovom i u neposrednom postnatalnom periodu. Cavum septi pellucidi i cavum Vergae često se vide i na rođenju dok se ne spoje listovi septuma u potpunosti. Takođe su velike, prominentne bazalne cisterne i cisterna magna (17).

Childs i saradnici su ustanovili sistem za gradaciju i procenu zrelosti mozga u prematurusa. Skoring sistem uzima u obzir stepen mijelinizacije bele mase, broj i dubinu sulkusa i involuciju germinativnog matriksa (7).

2.3.3. Normalan postnatalni razvoj mozga

Postnatalni razvoj mozga se prvenstveno procenjuje na osnovu stepena mijelinizacije. Procena se zasniva na sekundarnoj izmeni intenziteta signala moždanog tkiva u procesu mijelinizacije.

Mijelinizacija počinje tokom petog fetalnog meseca sa mijelinizacijom kranijalnih nerava i nastavlja se dalje postnatalno. Generalno, mijelinizacija napreduje od kaudalnih ka kranijalnijim delovima mozga i od dorzalnih ka ventralnim delovima. Takođe prvo mijelinizuju centralni delovi u odnosu na periferne tj. ima centrifugalni smer. Tako moždano stablo mijelinizuje pre nego cerebelum i bazalne ganglije dok cerebelum i bazalne ganglije mijelinizuju pre nego cerebralne hemisfere. Drugo pravilo je da u bilo kom delu mozga posteriorne regije u odnosu na ventralne mijelinizuju prvo. Tako prvo mijelinizuje dorzalno moždano stablo sa medijalnim lemniskusom i medijalnim longitudinalnim fascikulom u odnosu na kasnije mijelinizovan kortikospinalni trakt u ventralnom delu moždanog stabla. Isto tako okcipitalni lobusi mijelinizuju pre nego frontalni lobusi (7,18).

Dalje, pravilo je da mijelinizacija napreduje mnogo brže u funkcionalnim sistemima koji se ustanovljuju ranije u životu od onih koji se potpuno razvijaju kasnije. Tako u

moždanom stblu pre mijelinizuju putevi koji prenose vestibularne, akustičke, taktilne i proprioceptivne senzacije nego srednji cerebelarni pedunkul koji prenosi motorne impulse u cerebelum. Slično i u velikom mozgu pre mijelinizuju optički, proprioceptivni i senzitivni regioni nego parijetalni, temporalni i frontalni delovi u kojima se nalaze senzorne asocijacione zone u kojima se kompleksno integriše osećaj dodira, odnosno senzibilitet. Yakovlev i saradnici smatraju da mijelinizacija brzo napreduje do druge godine života. Smatra se da vlakna koja idu u asocijacione zone mozga nastavljaju mijelinizaciju i u trećoj i četvrtoj dekadi života (19).

2.3.3.1. Spin Echo MR Imaging postnatalnog razvoja mozga

Generalno se promene u maturaciji, sazrevanju bele mase bolje uočavaju na T1W tomogramima tokom prvih šest do osam meseci života a na T2W tomogramima u uzrastu od 6 do 18 meseci. Procena maturacije moždanog stabla i cerebeluma je bolja na T2W tomogramima.

U proceni mijelinizacije koriste se konvencionalne aksijalne spin echo T1W i T2W sekvence sa standardnim parametrima. Mogu se koristiti i drugi parametri koji daju otežanje i T1W i T2W. Na primer Fast spin echo T2 sekvence će pokazati promene u mijelinizaciji ali generalno mozak izgleda više mijelinizovan na fast spin echo sekvenci nego na konvencionalnoj spin echo sekvenci. Smatra se da konvencionalne, standardne spin echo sekvence imaju bolju kontrastnu rezoluciju (20).

2.3.3.1.1. T1W tomogrami

Na T1W sekvenci mijelinizovana bela masa se prezentuje kao hiperintenzna. Povećanje intenziteta signala bele mase cerebeluma vidi se pri kraju prvog meseca života i progresivno raste do trećeg meseca kada izgled malog mozga liči na adultni. Povišenje intenziteta signala u bazi ponsa napreduje sporije i uočava se od trećeg do šestog meseca života.

Hiperintenzitet napreduje rostralno od ponsa duž kortikospinalnog traktusa u cerebralne pedunkule, posteriorni krak kapsule interne i centralne delove centruma semioavle. Bela masa pre i postcentralnih girusa je jako hiperintenzna u prvom mesecu života. U novorodjenčeta mladjeg od mesec dana hiperintenzitet se vidi u optičkoj hijazmi i optičkim traktusima. U trećem mesecu hiperintenzitet se uočava okcipitalno oko kalkarinog sulkusa. Visok signal u prednjem kraku kapsule interne se uočava u drugom do trećem mesecu u komparaciji sa hiperintenzitetom zadnjeg kraka kapsule interne koji postoji i na

rodjenju. Splenium corpus callosuma pokazuje hiperintenzitet kod sve dece starosti četiri meseca. Hiperintenzitet napreduje anteriorno. Tako je genu corpus callosuma hiperintenzno u šestom mesecu života. Maturacija subkortikalne bele mase osim u motornoj i optičkoj regiji počinje u trećem mesecu. Duboka bela masa mijelinizuje od u smeru od duboke okcipitalne bele mase koja mijelinizuje prva do prednje frontalne i temporalne koje mijelinizuju poslednje. Periferna ekstenzija mijelinizacije napreduje u sedmom mesecu u okcipitalnim regijama i od osmog do jedanestog meseca u frontalnim i temporalnim lobusima.

2.3.3.1.2. T2W tomogrami

Izgled mozga novorodjenčeta na T2W tomogramima liči na izgled adultnog mozga na T1W tomogramima jer je bela masa višeg intenziteta signala u odnosu na sivu masu. Maturacija bele mase tj. mijelinizacija se uočava kao sniženje intenziteta signala na T2W.

Infratentorijalno, ventralno moždano stablo postaje slično hipointenzno kao dorzalno moždano stablo u petom mesecu života. Srednji cerebelarni pedunkul pokazuje smanjen intenzitet signala u drugom i trećem mesecu života. Cerebralni krusevi su hipointenzni u četvrtom mesecu dok su crvena jedra sniženog signala u petom postnatalnom mesecu (21). Sniženje intenziteta signala u subkortikalnoj cerebelarnoj belojoj masi počinje od petog do osmog meseca dok adultni izgled mali mozak dostiže u 18. mesecu života.

Supratentorijalno, hipointenzitet se uočava u precentralnom i postcentralnom girusu. U drugom mesecu hipointenzitet se vidi parcijalno u centrumu semiovale. Hipointenzitet u optičkim traktusima vidi se od prvog do trećeg meseca dok se kalkarini sulkusi vide u četvrtom mesecu.

Većina puteva bele mase velikomoždanih hemisfera pokazuje sniženje intenziteta signala u uzrastu između 6 i 12 meseci. Zadnji krak kapsule interne je potpuno hipointenzan u 10 meseci. Prednji krak kapsule interne je potpuno hipointenzan u 11 meseci. Splenium pokazuje hipointenzitet u šestom, dok genu corpus callosuma pokazuje sniženje intenziteta signala u osmom mesecu. Bazalne ganglije su izointenzne sa subkortikalnom belom masom oko desetog meseca. Značajno sniženje intenziteta signala globus palidusa u odnosu na belu masu je pri kraju prve dekade života što je posledica deponovanja gvoždja (22).

Ostala bela masa osim Rolandičnih i kalkarinih regija sazreva kasnije po već objašnjenom generalnoj šemi odnosno pravcima napredovanja mijelinizacije od centra ka periferiji i od posteriornih ka anteriornim delovima mozga.

Bela masa temporalnih lobusa mijelinizuje poslednja. Periferna ekstenzija sniženja intenziteta signala subkortikalne bele mase počinje oko prve godine života i kompletna je oko druge godine života.

2.3.3.2. Terminalne zone

Kod velikog broja dece, čak i adolescenata, mogu se naći zone povišenog intenziteta signala u beloj masi peritrigonalno (dorzalno i superiorno) na T2W tomogramima. Ove zone su najčešće homogene mada mogu biti i nehomogene što je redje (23). Primarno se kao uzrok nastanka ovih zona smatrala zakasnela mijelinizacija vlakana puteva koji ulaze u asocijativne zone posteriornog parijetalnog i temporalnog korteksa. Prošireni perivaskularni prostori takodje doprinose ovom T2W peritrigonalnom hipersignalu. Yakovlev i Lecours su ove zone nazvali terminalnim zonama zato što aksoni u ovim regijama mogu ostati nemijelinizovani sve do četvrte dekade života (19). Obično ove zone T2W peritrigonalnog hipersignala bele mase perzistiraju tokom prve pa i druge dekade života kod nekih pacijenata. Treba naglasiti značaj razlikovanja ovih fizioloških zona od patoloških stanja kao što je periventrikularna leukomalacija gde postoji oštećenje i gubitak bele mase dok se kod terminalnih zona uočava sloj mijelinizovane bele mase između nje i zida lateralne komore. Kada se radi o periventrikularnoj leukomalaciji onda izostaje sloj normalno mijelinizovane bele mase.

Drugo stanje kada se može uočiti T2W periventrikularni hipersignal su prošireni perivaskularni prostori. I ako je većina pacijenata sa dilatiranim perivaskularnim prostorima bez neuroloških simptoma, postoji pretpostavka da kod ovakvih pacijenata postoji veća incidenca neuropsihijatrijskih poremećaja u odnosu na opštu pedijatrijsku populaciju (24)

Tokom prvih šest meseci života T1W tomogrami su korisniji za procenu normalne moždane maturacije, odnosno mijelinizacije. Na T1W tomogramima u trećem mesecu života treba da postoji hiperintenzitet u prednjem kraku kapsule interne i očekuje se širenje hiperintenziteta od duboke cerebelarne bele mase do cerebelarnih folija. Splenium corpus callosuma pokazuje hiperintenzitet u četvrtom, dok genu dostiže povišen signal u šestom mesecu života (25). Generalizovano, adultni izgled mozga se očekuje u osmom mesecu života sa izuzetkom odsustva hipersignala subkortikalne bele mase u prednjim frontalnim i prednjim temporalnim regijama.

Na T2W tomogramima splenium corpus callosuma je hipointenzan u šestom, dok je genu sniženog intenziteta signala u osmom mesecu života. Hipointenzitet prednjeg kraka kapsule interne uočava se u 11. mesecu života. Duboka frontalna bela masa pokazuje sniženje

intenziteta signala u 14. mesecu života dok ceo mozak dobija adultni izgled u 18. mesecu, sa izuzetkom perifernih vlakana.

2.3.3.3. Uzroci skraćenja T1 i T2 relaksacionih vremena u procesu mijelinizacije

Interesantna je činjenica da se moždana maturacija prikazuje u različitom stepenu i vremenu pojavljivanja na T1W SE, T2W SE, spin echo i STIR (inversion recovery images with short inversion time) tomogramima. Tačan razlog za ovakve razlike nije još ustanovljen. Smatra se da je uzrok što postoje dva različita tipa vode u beloj moždanoj masi koji se prikazuju na MR tomogramima. Prvi tip je intramijelična voda koja pokazuje relativno kratka T1 i T2 relaksaciona vremena dok je drugi tip ili komponenta aksonalna i ekstracelularna voda koja ima duža T1 i T2 relaksaciona vremena.

U vremenskoj skali tipičnih T1 vrednosti, mijelična voda difuzijom prolazi kroz aksonalne i mijelinske membrane i ima interakciju sa molekulima vode u drugim delovima. Zna se da je T1 skraćenje relaksacionog vremena bele mase koja se razvija korelira sa povećanjem holesterola i glikolipida duž mijelinske membrane oligodendrocitnih nastavaka. Galakto cerebrozidi koji su najzastupljeniji glikolipidi u mijelinu pokazuju značajno T1 skraćenje T1 relaksacionog vremena. Tako je interakcija između vode iz holesterola i galaktocerebrozida na površini bilaminarne mijelinske membrane odgovorna za rano skraćenje T1 relaksacionog vremena koje vidimo u beloj masi koja se razvija (26).

T2W sekvence tj. tomogrami koji se koriste u pedijatrijskom protokolu imaju relativno dugo echo vreme te promene na T2W tomogramima nastaju samo od signala iz aksonalne i ekstracelularne vode. T2W hipointenzitet koji se javlja tokom razvoja bele mase korelira sa hemijskom maturacijom/razvitkom mijelinskih omotača odnosno stvaranjem mijelinske spirale oko aksona (promene u proteinima mijelina) i saturacijom nesaturisanih masnih kiselina unutar mijelinskih omotača. Tako T2 signal reprezentuje smanjenje protonske gustine.

Postoje različiti vodiči i šeme koje olakšavaju gradaciju moždane maturacije prema promenama na T1W i T2W tomogramima. Najjednostavnije je zapamtiti kako napreduje mijelinizacija prema pravcima kaudalno-kranijalno, centralno-periferno, posteriorno-anteriorno i imati šeme koje olakšavaju interpretaciju.

Dietrich i saradnici su napravili gradaciju moždane maturacije deleći u nekoliko faza razvoj prema izgledu mozga na T2W SE tomogramima

Infantilni tip / izgled mozga - od rođenja do 6. meseca života

Izointenzni izgled – od 8. do 12. meseca života

Rani adultni – posle 10. meseca života (27):

U infantilnom tipu, cerebralna bela masa je hiperintenzna u odnosu na sivu masu dok je kod adultnog tipa bela masa dominantno hipointenzna. Izointenzan izgled mozga i rani adultni tip kasne u pacijenata sa usporenim psihomotornim razvojem (28).

Postoji i drugi kompleksniji staging sistem maturacije mozga koji faze razvoja deli u pet tipova (29). Bird i saradnici smatraju da siva i bela masa pokazuju normalno izointenzan izgled u četvrtom mesecu na T1W tomogramima i od devetog do desetog meseca na T2W tomogramima (30).

Postoji optimalni vremenski prozor u okviru koga se može na MR tomogramima detektovati kašnjenje mijelinizacije. Ovo vreme je između četvrtog meseca i druge godine života. Kašnjenje mijelinizacije se može uočiti i kod dece starije od dve godine kada je vrlo ozbiljan i težak poremećaj.

2.3.3.4. Normalan postnatalni MR razvoj korpus kalozuma

Aksoni corpus callosuma se pružaju od cerebralnog korteksa ka mediosagitalnoj liniji indukovani razvojem velikomoždanih hemisfera. Ovi aksoni se inicijalno ukrštaju tj. prelaze medijalnu liniju blizu Monroovih foramena, u nivou spoja budućeg kolena i tela korpus kalozuma. Aksoni formiraju prvo posteriorni deo kolena prvo, zatim telo, splenium, prednji deo kolena i konačno rostrum. Odgovarajući deo mozga interhemisferično kao supstrat se formira između 8. i 16. nedelje gestacije. Aksoni se neće ukrstiti ako se ovo “ležište“ ne pripremi. Prvi pionirski aksoni se ukrste oko 12. Nedelje gestacije dok zadnji prelaze medijalnu liniju između 18. i 20. nedelje gestacije. I ako sve komponentne korpus kalozuma postoje u 20. nedelji, rast i razvoj ove strukture su daleko od potpunih. Od 20. nedelje do termina dužina se poveća za 25%, debljina tela za 30% i kolena za 270%. Pošto su sva kalozalna vlakna tj. aksoni prisutni na rođenju, postnatalni kalozalni rast i razvoj direktno odlikava mijelinizaciju aksona (31).

Izgled korpus kalozuma je potpuno različit kod fetusa i prematurusa od onog kod neonatusa u terminu i sasvim drugačiji u novorođenčeta i odojčeta u odnosu na izgled kod odraslih. Adultni izgled se polako razvija tokom prvih osam do deset meseci života (32).

Kod fetusa i prematurusa korpus kalozum je hipointenzan u komparaciji sa sivom masom na T1W tomogramima i izointenzan sa okolnim moždanim parenhimom na T2W tomogramima. Ekstremno je tanka, uniformne debljine i teško se uočava na sagitalnom tomogramu kod fetusa mlađeg od 24. nedelje gestacije.

Kod neonatusa rođenog u terminu i blizu termina korpus kalozum je obično vidljiv i pokazuje intenzitet signala kao kortikalna siva masa na T1W tomogramima. I u ovom dobu korpus kalozum je tanak i ravan. Prva morfološka postnatalna promena je postepeno zadebljanje kolena tokom drugog i trećeg meseca života. Uvećanje kolena reflektuje mijelinizaciju interhemisferičnih konekcija donjih delova precentralnih i postcentralnih girusa, odnosno bazičnih zona za motornu i cenzornu funkciju koje se razvijaju rano. Na rođenju je splenium srednje veličine između veličine tela i kolena. Splenium zadebljava polako tokom četvrtog i petog meseca života dok se nakon toga rapidno uvećava. Krajem sedmog meseca splenium je jednak kolenu korpus kalozuma po veličini. U devetom i desetom mesecu korpus kalozum dobija izgled sličan adultnom. Aksoni spleniuma potiču od vizuelne i vizuelne asocijativne zone korteksa. Zato i brz razvoj spleniuma korelira sa razvojem vizuelne pažnje deteta od četvrtog do šestog meseca života. U ovo doba dete razvija binokularni vid i mogućnost identifikacije objekata a obe funkcije zavise od interhemisferičnih veza.

Telo korpus kalozuma nastavlja rast i razvoj kroz detinjstvo i konačno je telo relativno uniformne debljine osim što se kod izvesnog broja individua nailazi na fokalno stanjenje tela na spoju sa spleniumom koje neki nazivaju „isthmusom“, smatra se fiziološkim varijetatom i ne treba ga oglašavati hipoplazijom (32). U odnosu na koleno i splenium, telo korpus kalozuma više postepeno raste a to je zbog toga što reflektuje mijelinizaciju aksona iz filogenetski novijih regija, odnosno iz regija koje kasnije mijelinizuju (asocijativne zone u temporalnim i parijetalnim lobusima odakle polaze vlakna za telo korpus kalozuma) a manje su značajne u ranom životu u odnosu na vizuelnu i senzornu funkciju.

Dužina korpus kalozuma se povećava postepeno tokom prve godine života. Smatra se da kalozalna dužina više korelira sa veličinom i oblikom glave nego uzrastom. U prilog tome ide činjenica da je odnos kalozalne dužine i anteroposteriornog dijametra mozga konstantan kod dece tokom prve godine života (33). Promene u obliku i intenzitetu signala korpusa kalozuma koreliraju sa normalnom moždanom maturacijom i vrlo su važni parametri u proceni normalnog razvitka mozga.

2.3.3.5. MR izgled normalnog razvoja pituitarne žlezde

Kod fetusa i neonatusa hipofiza pokazuje konveksnu gornju ivicu i skraćenje T1 relaksacionog vremena odnosno uniformno viši intenzitet signala nego ostali deo mozga. Veličina i intenzitet signala se polako smanjuju tokom prva dva meseca života tako da u drugom mesecu života hipofiza ima izgled kao kod starijeg deteta, odnosno pokazuje

zaravnjenu gornju ivicu i intenzitet signala normalne sive mase na T1WSE tomogramima. Tokom detinjstva hipofiza pokazuje rast u svim dimenzijama, ima ravnu ili blago konkavnu gornju ivicu, sa visinom od 2 do 6mm na sagitalnom tomogramu. Što se tiče infundibuluma pituitarne žlezde njegov maksimalni dijametar na sagitalnom i koronalnom tomogramu ne prelazi 2.6 mm. Sa pubertetom evidentira se izraženo uvećanje hipofize koje se prezentuje konveksnom gornjom ivicom. Visina hipofize može dostići 10mm kod devojčica i 7-8mm kod dečaka. Nakon toga se veličina polako smanjuje i hipofiza dobija adultni izgled (7).

2.3.3.6. Normalan razvoj lobanje i paranazalnih šupljina

2.3.3.6.1. Lobanja

Na rođenju, intenzitet signala koštane srži klivusa i diploičnog prostora kalvarije je niskog intenziteta signala prema mozgu i sfeno-okcipitalnoj sinhondrozi. To je rezultat dominacije crvene aktivne koštane srži. Krajem druge godine života, koštana srž kriste gali i nazalnih nastavaka frontalne kosti razvija visok intenzitet signalana T1W tomogramima. Tokom treće godine života fokalne / krpaste zone povišenog intenziteta signala počinju da se javljaju u klivusu na T1W tomogramima. Tokom razvoja za tri - četiri godine ovi fokusi T1 skraćanja konfluiraju. U 10. godini koštana srž klivusa je uniformno povišenog signala na T1W sekvenci. Samo mali fokusi sniženog signala mogu ostati u drugoj dekadi života (34).

Nakon administracije intravenskog paramagnetnog kontrastnog sredstva nezrela lobanja pokazuje varijabilno pojačanje signalnih vrednosti kod odojčeta i male dece. Intenzitet pojačanja je u korelaciji sa uzrastom i tako se nezrela homogena koštana srž mladje dece pojačava postkontrastno više u odnosu na manje intenzivno kontrastno pojačanje nehomogene koštane srži starije dece (7).

Pre pneumatizacije sfenoidnog sinusa uočava se zona povišenog intenziteta signala u presfenoidnom delu sfenoidne kosti. Ovaj visok signal, najverovatnije od masnog sadržaja, pojavljuje se između sedam meseci i druge godine i onda se polako gubi kako napreduje pneumatizacija sfenoidnog sinusa posle druge godine života.

Maturacija diploičnog prostora kalvarije se poklapa vremenski sa maturacijom klivusa. Fokusi T1W hipersignala pojavljuju se unutar diploe oko uzrasta od tri godine. Vremenom ovi fokusi konfluiraju i u uzrastu od sedam godina diploični prostor je uniformno visokog intenziteta signala.

Na MRI sfeno-okcipitalna sinhondroza ostaje izražena, uočljiva tokom detinjstva i može se videti i u trećoj dekadi života. Komparacije radi na CT sfeno-okcipitalna

sinhondroza je patentna u osmoj godini kada se pojavljuju osifikacioni centri dok je spajanje bazisfenoida i baziokciputa kompletirano na CT u 13. godini.

2.3.3.6.2. Kranijalne fontanele i suture

Kod neonatusa se opisuju šest velikih sutura kalvarije: jedna mediosagitalna metopična sutura između parnih frontalnih kostiju, dve koronalne suture između frontalnih i parijetalnih kostiju, dve lambdoidne suture između parijetalnih i okcipitalne kosti i jedna sagitalna sutura koja u medijalnoj liniji razdvaja dve parijetalne kosti.

Kod neonatusa postoji jedna velika fontanela, zove se i prednja, a nalazi se na spoju metopične, koronalnih i sagitalne suture. Postoji i pet malih fontanela od kojih je posteriorna jedna i nalazi se na spoju sagitalne i lambdoidnih sutura i dok su anterolateralne i posterolateralne manje parne fontanele.

Normalno vreme zatvaranja sutura i fontanela je veoma značajno jer prevremeno srastanje često zahteva hiruršku korekciju i vrlo često je u sklopu nekog sindroma ili metaboličkog poremećaja.

Prvo se zatvaraju fontanele, i toposteriorna sa dva meseca, anterolateralne sa tri meseca, velika prednja između 15 i 18 meseci i posterolateralne oko druge godine. Prva glavna sutura koja se zatvara je metopična, od trećeg do devetog meseca kada je u potpunosti srasla. Precizno vreme srastanja ostalih sutura još uvek nije tačno utvrđeno i one se u potpunosti ne zatvore sve do adultnog doba.

Kao opšte pravilo se smatra da nijedan deo sagitalne, koronalne i lambdoidne suture ne treba da se zatvori tj. sraste unutar prve godine života.

2.3.3.6.3. Maturacija paranazalnih šupljina

Od paranazalnih šupljina prvo se razvijaju maksilarni sinusi. Na rođenju su maksilarni sinusi rudimentarni, postavljeni medijalno u odnosu na orbite. Često su parcijalno ili kompletno opacifikovani / ispunjeni. Sinusi se brzo razvijaju tokom detinjstva sve do puberteta kada se konačno formira facijalni masiv. Lateralna ivica / zid sinusa projektuje se ispod medijalnog zida orbite krajem prve godine. Sinus se širi lateralno prolazeći nivo infraorbitalnog kanala oko četvrte godine života a doseže nivo tvrdog nepca tek oko devete godine (34).

Na rođenju se etmoidni sinusi razvijaju više anteriorno nego posteriorno. Nedostatak pneumatizacije zadnjih etmoidnih ćelija se smatra normalnim sve do šeste godine.

Pneumatizacija napreduje posteriorno i u kasnijoj fazi zadnje ćelije su veće nego prednje etmoidne ćelije.

Fetalni sfenoidni sinusi se sastoje od malih kavitacija (konhalni sinusi) u sfenoidnoj kosti koja se razvija. Ubrzo nakon rođenja kavitacije počinju da se pneumatizuju. CT visoke rezolucije može detektovati pneumatizaciju sfenoidnih sinusa već u uzrastu od dve godine. Pneumatizacija napreduje inferiorno, posteriorno i lateralno. Prvo se razvija presfenoidni deo, obično između 5. i 10. godine života a nakon toga se razvija baza sfenoida (basissphenoid), obično posle 10. godine života.

Frontalni sinusi se razvijaju kao poslednje paranazalne šupljine. Nastaju ekstenzijom prednjih etmoidnih celula. Na rođenju se ne vide i prezentuju se kao normalna kost sa crvenom kostnom srži. Rana pneumatizacija se vidi oko orbitalnog nastavka frontalne kosti oko druge godine života. Oko četvrte godine života pneumatizacija doseže nazion, dok krov orbita dostiže u osmoj godini života. Konačno, oko 10. godine sinusi se nalaze u vertikalnom delu frontalne kosti. Razvoj se nastavlja sve do kraja puberteta.

2.3.3.7. Difuzioni imaging (DWI) maturacije mozga

Specijalna tehnika koja se koristi u cilju merenja stepena i pravca difuzije odnosno kretanja molekula vode u mozgu. Najčešće se koristi diffusion weighted image- DWI, koji sadrži difuzione i parametre vezane za T2W sekvencu i ADC ili apparent diffusion coefficient map u kojoj je slika determinisana intenzitetom kretanja / difuzije vode u svakom pojedinačnom vokselu.

Stepen difuzije slobodnih molekula vode u mozgu zavisi od stepena zrelosti mozga te kako on napreduje u razvoju količina slobodnih molekula vode koji se kreću opada verovatno kao posledica sazrevanja bele moždane mase i napredovanja mijelinizacije. DWI ili difuziono/difuzijom otežani tomogrami sadrže informacije i od difuzije i od T2 relaksacije (7, 10).

U prematurusa dominira difuzioni efekat i to dovodi do toga da je skoro čitava bela masa hipointenzna u odnosu na sivu masu. Izuzetak od ovoga je zadnji krak kapsule interne koji je izo- ili hiperintenzan u odnosu na sivu moždanu masu.

U novorodjenčadi blizu termina bela masa perirolandičnih regija je nešto hiperintenznija u odnosu na prematuruse, skoro je izointenzna sa iznad ležećim korteksom, dok je i posteriorni krak kapsule interne takodje izointenzan sa okolnim parenhimom.

U uzrastu od tri meseca duboka bela masa postaje izointenzna u odnosu na iznadležeci korteks koji je hipointenzan. Izmedju treceg i devetog meseca bela masa postaje hipointenzna u odnosu na iznadležeci korteks.

Postnatalno, tokom prvih meseci zivota, interna kapsula postaje progresivno hipointenzna, tako da posteriorni krak postaje hipointenzan sa 3-4 meseca starosti dok prednji krak postaje hipointenzan sa 20 meseci.

Nakon uzrasta od devet meseci duboka bela masa postaje uniformno hipointenzna u odnosu na iznadležeci korteks i tako ostaje do adultnog perioda.

Prematurusi i deca pokazuju anizotropiju difuzije vode u cerebralnom korteksu. To je zbog radijalne organizacije nezrelog cerebralnog korteksa.

Kortikalna anizotropija nestaje prva tokom 30. gestacijske nedelje. Anizotropija najduze perzistira u prednjem temporalnom i precentralnom korteksu gde se to odrzava do oko 37. gestacijske nedelje.

2.4. Kongenitalne malformacije mozga

2.4.1. Anomalije cerebralnih komisura

U cerebralne komisure spadaju prednja komisura (commissura anterior) koja povezuje olfaktorni korteks (paleocortex) dve hemisfere, hipokampalna komisura koja povezuje olfaktorni korteks (archicortex) i limbički sistem hemisfera i corpus callosum koji povezuje neokorteks (dominantno neurone u kortikalnim slojevima 2, 3 i 5) velikomozdanih hemisfera. Sve tri komisure potiču od istog komisuralnog platoa i treba procenjivati sve tri kod dece sa suspektnim malformacijama mozga (31).

Corpus callosum može biti potpuno odsutan kada je reč o ageneziji ili parcijalno formiran kada se radi o hipogeneziji. Kada je hipogenezija korpusa, delovi formirani ranije (posteriorno koleno, prednji deo tela) biće formirani dok delovi korpusa kalozuma formirani kasnije (posteriorni deo tela, splenium, deo kolena i rostrum) neće biti razvijeni. Ovo pomaže u razlikovanju hipogenezije korpusa kalozuma od sekundarne destrukcije u različitim patološkim stanjima ili nakon hirurške intervencije. Kada postoji anomalija korpusa kalozuma tipično su zahvaćene i prednja i hipokampalna komisura. Ponekad uvećana hipokampalna komisura može kod pacijenata sa agenezijom korpusa kalozuma da imitira splenium na mediosagitalnim tomogramima (35). Analiza koronalnog tomograma pokazaće da komisura spaja fornixe a ne cerebralne hemisfere.

Kalozalne anomalije su često deo kompleksih sindroma i najčešći sindromi udruženi sa kalozalnom agenezijom su: Aicardi sindrom, Apertov sindrom, Chiari II malformacija, Cogan sindrom, Dandy-Walker malformacija.

2.4.1.1. MR Imaging kalozalnih anomalija

Agenezija korpusa kalozuma se može uočiti na aksijalnim tomogramima, mada sagitalni i koronalni tomogrami bolje pokazuju udružene posledične morfo-anatomske promene.

Na aksijalnom tomogramu mogu se uočiti karakterističan paralelan tok lateralnih komora i lateralni konveksitet frontalnih rogova, ekstenzija treće moždane komore u interhemisferičnu fisuru između lateralnih komora, kolpocefalija. Lakše kalozalne anomalije teže je uočiti na aksijalnom tomogramu. Najbolja procena većine kalozalnih anomalija je na mediosagitalnom tomogramu. Kada se radi o hipogeneziji posteriorni delovi i inferiorno koleno i rostrum su obično odsutni. Tako hipogenetični korpus kalozum uključuje posteriorno koleno, posteriorno koleno i prednji deo tela, koleno i celo telo, ili koleno, telo i splenium, bez rostruma. Ostale MR karakteristike u odsustvu korpus kalozuma uključuju perzistentnu inverziju cingularnih girusa, sa medijalno orijentisanim hemisferičnim sulksuima koji se propagiraju do III moždane komore, polumesečast, lučan izgled lateralnih komora (zbog medijalno pozicioniranih Probstovih vlakana), nekompletna inverzija hipokampusa, inferomedijalna ekstenzija temporalnih rogova i ekstenzija III moždane komore u interhemisferičnu fisuru.

2.4.1.2. Kalozalna agenezija sa interhemisferičnom cistom

Smatra se posebnim patološkim stanjem koje može imati drugi uzrok nastanka. Postoje dva tipa od kojih je tip 1 kada cista komunicira sa ventrikularnim sistemom dok je tip 2 kada postoje multipne ciste koje ne komuniciraju sa ventrikularnim sistemom. Obe anomalije su često udružene sa hidrocefalusom i heterotopijom sive mase. Kašnjenje u psihomotornom razvoju je češće kod tipa 1 (7).

2.4.2. Intrakranijalni lipomi

Smatra se da nastaju usled poremećene abnormalne difirencijacije primitivnog mezenhima koji okružuje mozak koji se razvija. Normalno se primitivni mezenhim(meninx primitiva) u moždane ovojnice i subarahnoidni prostor. Kod nekih individua se iz nepoznatih razloga ovaj mezenhim diferencira u masno tkivo koje formira intrakranijalne lipome. Oni se

smatraju malformacijom a ne tumorom zato što se masne ćelije dalje ne dele (mogu da hipertrofišu samo kao i ostale masne ćelije u telu) i gotovo nikada ne pokazuju mass efekat na okolne moždane strukture. Najčešće lokalizacije intrakranijalnih lipoma su: interhemisferična fisura, dorzalno od korpus kalozuma (40-50%), tektalni plato/supracelebelarne cisterne (20-30%), supraselarne/ interpedunkularne cisterne (10-20%), cisterne pontocerebelarnih uglova (oko 10%) i Sylvijeve cisterne (oko 5%). Ponekad se interhemisferični lipomi nazivaju kalozalni i ako su od njih odvojeni. Onda mogu biti udruženi sa agenezijom/hipogenezijom korpus kalozuma. Uopšte mediosagitalni, midline razvojni poremećaji često imaju intrakranijalne interhemisferične lipome kao deo kompleksnog sindroma (7).

MR izgled, karakteristike intrakranijalnih lipoma su da su to hiperintenzne mase na T1W sekvencama dok postaju hipointenzne sa produženjem TR i TE. Veliki lipomi mogu pokazivati chemical shift artefakt. Primena sekvenci sa fat saturacijom (supresijom masti) prikazuje lipome kao hipointenzne u odnosu na sivu masu i potvrđuje dijagnozu. Tektalni i supraselarni lipomi su obično mali dok su interhemisferični veći.

2.4.3. Cefalocela i ostali defekti kalvarije i baze kranijuma

Termin cephalocela se odnosi na defekt lobanje i dure sa ekstrakranijalnom ekstenzijom intrakranijalnih struktura. Cefalocela se dele u 4 tipa (36) Meningoencefalocela su hernijacije likvora, moždanog tkiva i moždanih ovojnica kroz defekt lobanje. Meningocele se odnose samo na hernijaciju meningeja i likvora. Atretične cefalocela se sastoje od dure, fibroznog tkiva i degenerisanog moždanog tkiva i najčešće su u parietooccipitalnoj regiji. Gliocela se sastoje od cisti sa zidom od glijalnih ćelija koje sadrže likvor. U svim ovim slučajevima defekt lobanje i hernijacija se najčešće javljaju u mediosagitalnoj liniji. Tačan razlog nastanka cefalocela nije poznat te neki autori smatraju da nastaju kao posledica nepotpunog zatvaranja primarne neuralne tube dok drugi smatraju da nastaje u postneurulacionom periodu kada bubuće moždano tkivo prolabira kroz primitivni mezenhim koji će dati ovojnice (37, 38, 39).

Cefalocela se klasifikuju prema lokalizaciji koštanog defekta kroz koji prolabira intrakranijalni sadržaj. Cefalocela se tako mogu podeliti na: okcipito-cervikalne, okcipitalne, parijetalne, frontalnetemporalne, fronto-etmoidalne, sfeno-maksilarne, sfeno-orbitalne, nazofaringealne i lateralne (duž lambdoidne i koronalne suture).

2.4.3.1. Okcipitalne cefalocele

Čine 80% cefalocela u beloj populaciji Evrope i Severne Amerike. Dijagnozu je moguće postaviti vrlo često i klinički ali je MR pregled potreban da se utvrdi postojanje eventualno udruženih anomalija i stanje odnosno anomalije duralnih venskih sinusa i da li se involviraju u cefalocelu. Osim standardnog MR protokola indikovano je uraditi i MR venografiju, obično 2D TOF koronalni venogram (40).

2.4.3.2. Frontoetmoidalne cefalocele, nazalni dermoidi i nazalni gliomi

Zajednički se pomenuti entiteti zovu kongenitalne midline nazalne mase i nastaju zbog nepotpune regresije embrionalnog foramen cekuma u prednjoj lobanjskoj jami između nosne kosti i nosne hrskavice koje se formiraju. Ako prolabirana dura bude fiskirana i za kožu dolazi do stvaranja dermalnog trakta sa formiranjem „rupice“ na koži. Duž trakta se mogu razvijati dermoidni i epidermoidni razvojni tumori. Prava cefalocela je kada dodje do prolabiranja moždanog tkiva i dure kroz embrionalni foramen cekum.

Nazalni gliomi su displastično moždano tkivo u nosnom kavumu ili subkutanom masnom tkivu koje je u potpunosti odvojeno od intrakranijalnog sadržaja.

Osim standardnog MR protokola sa tankim sagitalnim preseccima od 2mm ili tanje preporučuje se da se urade T1W i T2W sekvence u sagitalnoj, aksijalnoj i koronalnoj ravni sa preseccima debljine 1-2mm. Preporučuje se fast spin echo FSE T2 sekvenca jer se mogući artefakti od kosti, vazduha i moždanog tkiva minimiziraju. Volumetrijski fast spin echo sa tankim slojevima je idealan jer nema „preskakanja“ u slojevima te su reformativni tomogrami odličnog kvaliteta odnosno rezolucije. Treba razlikovati kostnu srž kriste gali i nosnog procesusa frontalne kosti od dermoidnog tumora.

Magnetna rezonanca je superiorna u odnosu na CT u evaluaciji cefalocela zato što direktno pokazuje ekstenziju cefalocela kroz koštani defekt i prisustvo ili odsustvo nazalnog glioma. Optimalan je sagitalni tankoslajski T1W/T2W tomogram. Nazalni gliom ima sličan intenzitet signala kao moždano tkivo ili kao epidermoidni tumori (41). Zato je kod ovih malformacija bitnije sagledavanje anatomskih detalja odnosno kompetentnosti prednje lobanjske jame. MR je takodje superiorna zbog mogućnosti sagledavanja udruženih multipnih anomalija. Nazalne frontoetmoidalne cefalocele su često udružene sa hipogenezijom korpus kalozuma, interhemisferičnim lipomima i kortikalnim malformacijama. Takodje je čest hipertelorizam kod ovih cefalocela.

2.4.3.3. Parijetalne i atretične cefaloccele

Parijetalne cefaloccele su retke i čine oko 10% svih cefalocela. Obično su udružene sa teškim anomalijama ispodležećeg moždanog parenhima i imaju lošu prognozu. Najčešće udružene anomalije su Dandy-Walker malformacija, kalozalna agenezija sa interhemisferičnom cistom, Walker-Warburg sindrom i holoprozencefalija (42). Zbog blizine cefaloccele sa gornjim sagitalnim sinusom važno je utvrditi tačnu lokalizaciju i vezu što je neophodno za neurohirurški tretman. Veliki procenat parijetalnih cefalocela čine atretične cefaloccele koje se prezentuju kao male (5-15mm) nekosome formacije blizu verteksa u mediosagitalnoj liniji. Defekt kalvarije može biti jako mali da bi se jasno uočio na standardnom MR pregledu. Zato je neophodno načiniti tanke preseke (1-2mm) gradijent eho sekvenci ili fast spin eho. Udružene anomalije kod ovih cefalocela su česte i uključuju porencefaliju, interhemisferičnu cistu i kalozalnu ageneziju. U najvećeg broja pacijenata vide se venske anomalije, kao fenestracija gornjeg sagitalnog sinusa i perzistiranje embrionalnog falcinog sinusa (7). Ponekad se vidi odsustvo Galenove vene i sinus rektusa.

2.4.4. Malformacije u razvoju cerebralnog korteksa

Malformacije u razvoju cerebralnog korteksa se sve češće otkrivaju kod dece sa razvojnim kašnjenjem i kod pacijenata sa parcijalnim / fokalnim epilepsijama zbog jako usavršenih neuroimaging tehnika i zbog veće pažnje i ciljanog traženja ovakvih lezija korteksa.

Nekoliko studija je pokazalo da su kortikalne malformacije uzrok u 23-26% rezistentnih epilepsija u dece i adolescenata (43,44) Ovaj broj potencira činjenicu da se kortikalne malformacije moraju isključiti kod svakog deteta sa razvojnim kašnjenjem i epilepsijom. Većina malformacija razvoja cerebralnog korteksa je uzrokovana hromozomskim mutacijama (45,46)

2.4.4.1. Embriologija cerebralnog korteksa

Osnovno u razumevanju kortikalnih malformacija je poznavanje normalnog razvoja cerebralnog korteksa. Neki od neurona koji formiraju cerebralni korteks nastaju u zidu lateralnih komora dok se razvijaju dok drugi nastaju u zidu treće moždane komore.

Tokom sedme nedelje gestacije dolazi do proliferacije mladih neurona u subependimalnom sloju zidova lateralnih komora. Ova zona ćelijske proliferacije poznata kao germinativni matriks u kojem dolazi do mitoze stem ćelija i nastanka neurona i glije koji će

formirati moždani parenhim. Nakon mitoze neke od ćelija ostaju u germinativnom matriksu i podležu daljoj deobi dok dok druge migriraju iz germinativnog matriksa u konačna odredišta (16). Tokom osme nedelje gestacije prvi mladi neuroni radijalno migriraju iz germinativne zone da formiraju korteks. Inicijalno je proces migracije jednostavan i nastaje tako što se ćelije izdužuju a jedro se dislocira što perifernije od zida komore a kada se prekine kontakt sa zidom komore ostatak ćelije se spaja sa jedrom. Kako cerebralne hemisfere rastu sve je veća distanca u migraciji neurona te se razvija više sofisticiran način migracije neurona. Većina neurona koja će formirati cerebralni korteks migrira do konačne lokacije duž specijalizovanih radijalnih glijalnih ćelija (RGCs) koje pokrivaju čitav volumen od zida komore do pijačne površine hemisfera. Glijalne ćelije su poput vodiča duž kojih migriraju neuroni. Radijalne glijalne ćelije se grupišu u fascikuluse koji sadrže 4-10 ćelija. Oni čine vertikalnu laminaciju neokorteksne ploče. Migracija neurona duž glijalnih ćelija zavisi od prepoznavanja glijalne ćelije od neurona, njihovog spajanja i ulaska kalcijuma u neuron. Takođe zavisi od specifičnih molekularnih liganada na površini migrirajućih neurona i radijalnih glijalnih ćelija. I ako se većina neokortikalnih neurona stvara u ventrikularnoj zoni odakle migrira duž radijalnih glijalnih ćelija, smatra se da 35% GABAergičkih neurona nastaje strijatalnoj ventrikularnoj zoni (ganglionarne eminencije gde se formira većina neurona bazalnih ganglija). Ovi neuroni migriraju duž aksona, paralelno sa kortikalnom površinom i perpendikularno na radijalne glijalne ćelije. Ovi tangencijalno migrirali neuroni su GABAergički dok oba, glutamatergički i GABAergički migriraju radijalno od ventrikularne i subventrikularne zone. Neuroni koji dolaze iz različitih germinativnih zona imaju različite molekularne karakteristike i različitu ulogu u kortikalnoj aktivnosti. Nivo u kome se neuron odvaja od glijalne ćelije zavisi od interakcije sa drugim ćelijama u poslednjoj mitozu dok je ćelija još u germinativnom matriksu. Ovo odvajanje zahteva lučenje glikoproteina nazvanog reelin. Reelin dovodi do migracije ćelija u naredni sloj. Generalno, neuroni migriraju od germinativne zone do korteksa po pravilu / redosledu „inside out“. Najdublji kortikalni sloj, sloj 7 ili kortikalni subplato migrira rano i praćen je migracijom neurona za sloj 6, 5, 4, 3, i konačno sloj 2. Izuzetak od inside out pravila je sloj 1 čiji neuroni migriraju prvi u korteks. Posle dolaska u korteks neuroni se redjaju u tzv. lamine i uspostavljaju sinapse sa lokalnim i udaljenim neuronima u procesu poznatom kao kortikalna organizacija. Smatra se da veliku ulogu u kortikalnoj organizaciji ima subplato (tranzitni sloj 7 korteksa čiji se naziv odnosno broj sloja posle gubi) (47).

2.4.4.2. Uzroci nastanka kortikalnih malformacija

Bilo koji faktor koji narušava normalnu proliferaciju, migraciju i organizaciju dovešće do malformacija korteksa. Ovi faktori su: hromozomske mutacije, trauma u vidu infekcije ili ishemije, egzogeni faktori ili toksini (droga, alkohol) ili endogeni (metabolički uzroci).

2.4.4.3. Klasifikacija kortikalnih malformacija

Kortikalne malformacije se dele u 3 kategorije u zavisnosti u kojoj fazi je razvoj prekinut:

1. Proliferacija stem ćelija ili apoptoza
2. Migracija neurona
3. Kasna migracija i kortikalna organizacija

Kortikalne malformacije se pojavljuju u velikom broju različitih sindroma.

2.4.4.4. Specijalne imaging tehnike za detekciju kortikalnih malformacija

Magnetna rezonanca je imaging metoda izbora jer njena visoka kontrastna rezolucija omogućava bolju analizu cerebralnog korteksa više nego bilo koja druga imaging metoda. CT-om je moguće prevideti kortikalne malformacije u više od 30% pacijenata (48).

MR protokol za kortikalne malformacije sadrži:

T1 otežan volumetrijski trodimenzionalni Fourier transform (3DFT) spoiled gradijent eho sekvencu sa 1.0 ili 1.5mm debljinom preseka i reformativnim tomogramima u 3 ravni

T2 otežan 3DFSE sa volumetrijskom akvizicijom, takodje slojem od najmanje 1.5mm i multiplanarnim, tj. triplanarnim reformativnim tomogramima ili 2-3mm debljinom sloja sa SE ili FSE sekvencama u dve ravni (aksijalna, koronalna obično).

Suptilne lezije bele mase u kortikalnim malformacijama (posebno u kortikalnim displazijama) zahtevaju PD sekvence (proton density otežanje) ili FLAIR sekvence.

Obično je za većinu pacijenata dovoljno korišćenje standardnog kalema za glavu dok je za vrlo male diskretne lezije korisno upotrebiti phased array surface coil koji poboljšava rezoluciju slike.

Manje se koriste ali su u upotrebi i MR spektroskopija koja može detektovati relativno smanjenje N-acetilaspartata kao rezultat postojanja displastičnih ili nezrelih neurona u malformacijama (49).

Studije su takodje pokazale izmenjenu difuzionu aktivnost u smislu povećanja difuzije ispodležeće bele mase te se može koristiti i DWI i ADC u protokolu (50).

2.4.4.5. Malformacije nastale zbog poremećaja proliferacije stem ćelija ili apoptoze

2.4.4.5.1. Mikrocefalija sa uprošćenim giranim izgledom i mikrolizencefalija

Mikrocefalija sa uprošćenim giranim izgledom se odnosi na malformacije u kojima su deca sa manjim obimom glave i jednostavnim girusima i plićim sulkusima (manje od polovine dubine normalnih sulkusa). Primarni i sekundarni sulkusi su formirani dok tercijarni nisu. Volumen bele mase velikomoždanih hemisfera je smanjen. Ove malformacije se dele u šest grupa u zavisnosti od kliničkog toka i neuroradiološkog nalaza. Grupa 5 i 6 obuhvata decu sa pravom lizencefalijom (51).

2.4.4.5.2. Fokalna kortikalna displazija sa Balloon ćelijama (Fokalna „transmantle“ kortikalna displazija)

Kod ove malformacije postoji poremećena laminacija i nenormalne ćelije (displastične neurone i balloon ćelije) u korteksu i ispodležećoj beloju masi, sve do zida lateralnih komora. Ova malformacija se drugačije zove i Taylor-ov tip fokalne kortikalne displazije. Naziv transmantle je što se promena propagira kroz ceo cerebralni mantle do lateralne komore. Promene posećaju na tuberoznu sklerozu i ima smisla napraviti genetski skrining u tom smislu. U zavisnosti od lokacije i veličine promene pacijenti mogu imati motorno-senzorni neurološki deficit i skoro svi imaju parcijalnu epilepsiju. Histološki je poremećen normalan šestoslojni korteks prisustvom displastičnih neurona i balloon ćelija. Karakterističan MR nalaz pokazuje fokalno kortikalno zadebljanje, zamrljanu / nejasnu granicu sive i bele mase i T2 produženje signala ispodležeće bele mase. Intenzitet signala lezije bele mase zavisi od uzrasta odnosno stepena mijelinizacije koja kada se završi pokazuje promenu bele mase kao T2W hiperintenzitet dok se u prvim mesecima života bolje uočava na T1W sekvenci, takodje kao hiperintenzitet. Linearni hiperintenzitet bele mase najbolje se uočava na FLAIR sekvenci.

2.4.4.5.3. Šizencefalija (Schizencephalia)

Ova malformacija se odnosi na korteksom oivičen cleft ili rascep čitave velikomoždane hemisfere, od endodima lateralnih komora do pijačne površine korteksa (7). Šizencefalija je rezultat genetskih mutacija (na hromozomu 10q26) ili nastaje delovanjem intrauterine traume. Vreme delovanja štetnih faktora odnosi se na period proliferacije, migracije ili organizacije pa je teško klasifikovati šizencefaliju. Za prognozu je bitno da li je šizencefalija unilateralna (60%) ili bilateralna (40%). Mogu se podeliti i na one sa spojenim

delovima rascepa („fused lips“) i na odvojene „open lips“. Kada su veliki i otvoreni, likvor ispunjava rascepe od zidova lateralnih komora pa sve do subarahnoidnog prostora na konveksitetu hemisfera. Pacijenti sa šizencefalijom tipično imaju napade, hemiparezu i različit stepen razvojnog kašnjenja. Ozbiljnost kliničkih simptoma je u korelaciji sa zahvaćenom površinom mozga. Pokazalo se da su raniji i učestaliji napadi kod bilateralnog rascepa. Histološki je rascep oivičen displastičnim korteksom koji nema normalnu laminaciju.

MR pregled pokazuje rascep koji je prekriven zadebljalim neregularnim korteksom i široku komunikaciju rascepa sa ekstracerebralnim likvorskim prostorom na konveksitetu. Postoji nejasna granica displastičnog korteksa sa ispodležućom belom masom. Closed lip šizencefalija diferencijalno dijagnostički se razmatra sa heterotopijom tipa transmante ali kod šizencefalije na lateralnom zidu bočne komore postoji malo fokalno udubljenje ili „dimple“.

Vrlo često se nadje „mirror image“ displastičnog korteksa u suprotnoj hemisferi u odnosu na unilateralnu otvorenu šizencefaliju. Zato treba vrlo pažljivo tragati za displazijom korteksa u kontralateralnoj hemisferi. Nedostatak septum pellucidum-a viđa se u čak 70% šizencefalija, i to češće kod bilateralnih i otvorenih. Kod velikih otvorenih rascepa vrlo često je deo kalvarije ekspanđiran zbog CSF pulzacija koje se dugo prenose od zida lateralne komore kroz rascep.

2.4.4.5.4. Hemimegalencefalija (Hemimegaencephalia) ili Unilateralna Megaencefalija (Megaencephalia)

Prvi put je opisana 1835. i označavala je hamartomski uvećan rast svih delova velikomoždane hemisfere sa lezijama zbog defekata proliferacije, migracije i organizacije unutar zahvaćene hemisfere (52). Mozak može biti zahvaćen izolovano ili češće je poremećaj udružen sa kožnim promenama i hemihipertrofijom tela. Redje je udružena sa uvećanjem i displazijom istostrane cerebelarne hemisfere i moždanog stabla kada se radi o totalnoj hemimegalencefaliji. Klinički postoji makrocefalija, epi napadi, hemiplegija ili razvojno kašnjenje. Hemimegalencefalija može biti sindromska kada je udružena sa nekim formama fakomatoza. Zbog vrste poremećaja zahvaćena hemisfera može imati regije sa pahigirijom, polimikrogirijom i heterotopijom, a patološki se mogu naći dislaminacija korteksa i displastične i balon ćelije.

Na MRI može biti zahvaćen deo ili cela hemisfera sa zonama displastičnog zadebljanog korteksa sa širokim girusima, plitkim sulkusima, nejasnom granicom sive i bele

mase. Korteks može biti i agiričan. Postoji izmena signala ispodležeće bele mase zbog heterotopije, displastičnih ćelija i glije. Ipsilateralna bočna komora je uvećana sa izmenjenom konfiguracijom frontalnog roga koji je usmerene pravo i anterosuperiorno. Interesantno je da se radiološki nalaz može izmeniti u smislu smanjenja zahvaćene hemisfere. Pošto je zahvaćena hemisfera vrlo često u potpunosti izmenjena i izvor je čestih epi napada može se razmatrati hirurški tretman u smislu parcijalne ili totalne hemisferektomije ali je kontraindikacija za totalnu hemisferektomiju postojanje kortikalnih malformacija suprotne hemisfere te se i ona mora pažljivo sagledati u smislu isključenja kortikalnih malformacija. Noviji tretman ovog kompleksnog poremećaja je pokušaj embolizacije velikih krvnih sudova radi dekortikacije.

2.4.5. Malformacije zbog poremećaja neuralne migracije

Postoji izmena u klasifikaciji malformacija koje su ranije opisivane kao mikrocefalija vera i radijalni microbarin koje se sada nazivaju mikrocefalija sa uprošćenim giralnim izgledom.

Bitno je zapamtiti da agiričan, gladak izgled mozga može nastati iz više razloga, uključujući kongenitalne infekcije (cytomegalovirus), mikrocefaliju sa uprošćenim giralnim izgledom i konačno poremećenu migraciju neurona. Bitno je razmatrati veličinu mozga koji ako je smanjen sugerše mikrolizencefaliju, debljinu korteksa (smanjen broj neurona sugerše intrauterinu infekciju) i pravilnost granice siva-bela masa koja je iregularna kod polimikrogirije (53).

2.4.5.1. Klasična lizencefalija (lissancephalia) ili Agirija-Pahigirija Kompleks

Termin lizencefalija označava „gladak mozak“ i odnosi se na nedovoljno razvijene giruse i sulkuse na površini mozga. Agirija je odsustvo girusa sa jako zadebljanim korteksom i sinonim za agiriju je kompletna lizencefalija. Pahigirija se definiše kao prisustvo nekoliko širokih zaravnjenih girusa sa zadebljalim korteksom dok je sinonim za pahigiriju nekompletna lizencefalija. Nalaz širokih i zaravnjenih girusa i plitkih sulkusa u odsustvu zadebljanog korteksa smatra se uprošćenim giralnim izgledom (simplified gyral pattern).

Bitno je razlikovanje pahigirije od polimikrogirije gde kod pahigirije postoje normalni sulkusi kao u neuroanatomiji dok kod polimikrogirije sulkusi ne koreliraju sa onim u neuroanatomskim atlasima tj. nenormalnog su izgleda.

Agirija i pahigirija su posledica prekida migracije neurona dok je mikrocefalija sa uprošćenim giralnim izgledom posledica poremećaja proliferacije ili intenzivnije apoptoze

(programirana ćelijska smrt) dok cobblestone kortikalna malformacija nastaje zbog prekomerne migracije neurona.

Deca sa klasičnom lizencefalijom pokazuju izraženo psihomotorno razvojno kašnjenje i retardaciju i napade. Oko 75% pacijenata sa lizencefalijom ima mutacije gena 17p13.3 ili Xq22.3-23 (54).

Imaging studije pacijenata sa kompletnom klasičnom lizencefalijom otkrivaju glatku površinu mozga sa redukcijom volumena bele mase i plitkim vertikalno orijentisanim Sylvijevim fisurama. Tanak spoljašnji sloj korteksa je odvojen od dubljeg debljeg kortikalnog sloja zonom bele mase (cell-sparse zone). Mozak poprima morfologiju, oblik broja osam na aksijalnim tomogramima zbog izmenjenih Sylvijevih fisura. Može postojati kalozalna hipogenezija dok je moždano stablo malo. Ventrikularni trigonumi i okcipitalni rogovi su uvećani zbog nedovoljno razvijenih kalkarinih sulkusa.

Nekompletna lizencefalija koja je češća od kompletne može da znači da postoje kombinovane agirične i pahigirične zone, odnosno regije mozga ili čak i regije normalnog mozga. Zone pahigirije se poznaju po širokim zarvnjenim girusima, plitkim sulkusima. Može se razlikovati od polimikrogirije na tankoslajsnim visokorezolutivnim tomogramima. U pahigiriji granica siva-bela masa je glatka a ponekad se može detektovati zona bele mase kao cell sparse zona. U polimikrogiriji granica siva-bela masa je neravna. Pahigirija može biti fokalna i difuzna: kada je fokalna gotovo uvek je bilateralna (7). Kada je difuzna često je udružena sa regijama agirije i obično je izraženija u parijetookcipitalnim delovima mozga.

2.4.5.1.1. Heterotopija

Heterotopija sive mase su kolekcije ektopičnih nervnih ćelija na mestima gde im nije normalno mesto/položaj a nastaje zbog prekida migracije neurona. Engleska reč heterotopia je u množini dok je jednina ove imenice heterotopion. Heterotopija može biti izolovana ili udružena sa drugim strukturnim anomalijama. U širem smislu heterotopijom se mogu smatrati svi poremećaji migracije neurona (normalno formirane nervne ćelije u nenormalnoj lokaciji). U užem smislu heterotopija označava one slučajeve gde su ektopični neuroni u nodularnoj ili laminarnoj formi locirani van normalnog korteksa. Gotovi svi pacijenti sa heterotopijom imaju epi napade. Heterotopija se može podeliti u tri grupe/kategorije:

Subependimna/dimalna heterotopija

Većina pacijenata ima heterotopiju koja je asimetrična, nekoliko je fokusa i uglavnom su locirani oko trigonuma i temporalnih i okcipitalnih rogova. Retko je familijarna i često je

udružena sa Chiari II, cefalocelama i agenezijom korpus kalozuma. Manji broj pacijenta ima veliki broj manjih nodula koji su smešteni duž čitavih zidova lateralnih komora. Može biti familijarna, X vezana ili autozomno recesivna u nasledjivanju. Deca sa izolovanom heterotopijom (bez drugih udruženih anomalija mozga ili viscera) imaju blage kliničke simptome, nemaju neurološki deficit, imaju normalan razvoj i otkrivaju se u drugoj dekadi života nakon prvog epi napada. Devojčice sa X vezanom heterotopijom imaju često veliku cisternu magnu i mali cerebelarni vermis. Dečaci sa sindromskom heterotopijom imaju udružene kortikalne malformacije, sindaktiliju, anomalije uha i izraženu mentalnu retardaciju.

Na MRI heterotopija se prezentuje jasno definisanim, ovoidnim masama, nodulima koji su na svim sekvencama izointenzni sa sivom masom. Treba ih diferencirati od subependimnih hamartoma u tuberoznoj sklerozi po obliku (hamartomi u tuberoznoj sklerozi su dužom osovinom perpendikularni na ventrikularni zid), po intenzitetu signala (hamartomi nisu u svim sekvencama izointenzni sa sivom masom) i po kontrastnom pojačanju (heterotopijski noduli se ne pojačavaju za razliku od hamartoma).

Fokalna subkortikalna heterotopija

Deca sa velikim bilateralnim subkortikalnim heterotopičnim nodusima imaju klinički prezenzaciju umerene do teške psihomotorne retardacije. Ako je unilateralna i mala heterotopija može ići i bez simptoma uz normalan psihofizički razvoj.

Na MRI heterotopija se prezentuje kao velika heterogena masa, izointenzna sa kortikalnom sivom masom na svim sekvencama. Može proizvesti mass efekat na lateralnu komoru ili interhemisferično. Heterotopija se od tumora razlikuje po tome što tumor uvećava hemisferu, ima kompresivni mass efekat sa vidljivim perilezionim edemom i postkontrastno se pojačava.

Heterotopija ima u stvari pseudokompresivni efekat jer je mass efekat u stvari samo deformisana hemisfera zbog nodularne i nepravilne zone displastičnog korteksa.

Udružene anomalije sa heterotopijom su najčešće agenezija / hipogenezija korpus kalozuma i ipsilateralna displazija bazalnih ganglija.

Povremeno se dešava sa subkortikalna heterotopija ima radijalni tok od korteksa do ventrikularne površine. Onda se naziva transmantle heterotopija i treba je razlikovati od closed lip šizencefalije po odsustvu fokalnog udubljenja ili „dimple“ što ukazuje na odsustvo rasepa ili klefta hemisfera. Još uvek je nejasna diferencijalna dijagnoza između heterotopije tipa transmantle, zatvorene šizencefalije i transmantle kortikalne displazije.

Band heterotopija ili Dupli korteks

Deca sa ovim poremećajem obično od ranog detinjstva pokazuju psihomotorno kašnjenje različitog stepena i mešovite epi napade. Upadljiva je veća zastupljenost kod ženskog pola (više od 90%) i u korelaciji je sa genskom mutacijom na hromozomu Xq 22.3-q23 (mutacija doublecortin gena). Kod dečaka se javlja sekundarno u sklopu somatskog mozaicizma.

MRI pokazuje ovu vrstu heterotopije kao homogenu traku sive mase lociranu između lateralnih komora i cerebralnog korteksa odvojenu od oba slojem mijelinizovane bele mase. Iznadležeći korteks ima normalnu debljinu sa plitkim sulkusima. Band heterotopija može biti kompletna ili parcijalna kada je češća kod žena u frontalnim lobusima a kod muškaraca okcipitalno. Što je deblja traka heterotopičnog korteksa to su plići sulkusi iznadležeg korteksa (55,56).

2.4.5.2. Malformacije zbog poremećaja kortikalne organizacije i kasne migracije

2.4.5.2.1. Polimikrogirija

Zbog poremećaja u kasnim stadijumima migracije i nakon toga u organizaciji korteksa dolazi do izmene u dubljim slojevima cerebralnog korteksa i do formiranja multipnih malih girusa. Polimikrogirija ima različitu histološku prezentaciju ali je zajednička dezorganizacija normalnog šestoslojnog korteksa udružena sa dezorganizacijom u formiranju sulkusa te kod polimikrogirije nema normalnih sulkusa. U zavisnosti od veličine zahvaćene teritorije mozga klinički se manifestuje psihomotornim kašnjenjem u razvoju, različitim neurološkim deficitom i epi napadima. Može nastati nakon intrauterine infekcije (kongenitalna citomegalo virus infekcija), nakon intrauterine ishemije ili kompleksnim hromozomskim mutacijama. Loš prognostički znak je zahvaćenost korteksa bilateralno ili više od polovine jedne hemisfere. Malformacija može biti fokalna, multifokalna ili difuzna. Može biti unilateralna, bilateralna asimetrična i bilateralna simetrična. Najčešća lokalizacija je oko Sylvijeve fisure ali su često zahvaćeni frontalni, okcipitalni i temporalni lobusi.

Sindromi udruženi sa polimikrogirijom

Kuzniecky i saradnici su opisali sindrom bilateralne operkularne polimikrogirije ili Congenital Bilateral Perisylvian Syndrome. Ovaj sindrom može biti sporadičan ili familijaran. Heterogeno se nasledjuje i više genskih mutacija može učestvovati u nastanku. Klinički se manifestuje razvojnou pseudobulbarnom paralizom, psihomotornim kašnjenjem

u razvoju, epi napadima i ponekad kongenitalnom artrogripozom. Osim ovog najpoznatijeg sindroma opisani su i drugi sa polimikrogirijom uglavnom su sa bilateralnom simetričnom polimikrogirijom dok se razlikuju lokalizacije zahvaćenog korteksa.

MR imaging polimikrogirije

Polimikrogirija ima varijabilan izgled koji zavisi od upotrebene debljine MR preseka i od stepena/stadijuma mijelinizacije bele mase. Kortikalna površina može imati nepravilno ispupčen, čvornovat („bumpy“) izgled ili može biti paradoksalno gladak zbog fuzije spoljašnjeg kortikalnog sloja iznad mikrosulkusa. Displastičan korteks tipično pokazuje unutrašnju i spoljašnju neravnu granicu dok se redje može prezentovati izgledom pahigirije sa širokim zadebljalim sulkusima. Pošto su mikrogirusi mali polimikrogirija se može prevideti na rutinskim standardnim SE sekvencama. Imperativ je koristiti tanke slojeve sa optimalnim kontrastom siva-bela masa, a to su 3DFT spoiled gradient acquisition (T1W) i volumetrijski 3DFT fast spin echo (T2W) oba sa najmanje 1.5 partition size. Obavezan je pregled u sve tri ravni da bi se detektovala iregularnost spoja siva-bela masa koja je često jedini znak displastičnog moždanog parenhima. U nemijelinizovanim regijama polimikrogirični korteks izgleda tanak (2-3mm) i neravan dok u mijelinizovanim regijama izgleda deblje (5-8mm) i relativno je gladak (57). Razlog za ovo je postojanje 4-5mm sloja gliotične bele mase koja prolazi kroz polimikrogirični korteks.

Polimikrogirija može biti unilateralna (oko 40%) ili bilateralna (oko 60%). Najčešća lokalizacija je oko Sylvijeve fisure (oko 80%), zatim frontalni lobusi (oko 70%), parijetalni, temporalni i najredje u okcipitalnim lobusima (7%). Strijadni korteks, cingularni girus, hipokampus i girus rektus su tipično pošteđeni (58).

Na svim sekvencama polimikrogiričan korteks je izointenzna sa ostalim normalnim korteksom. Retko se može uočiti produženje T2 relaksacionog vremena u ispodležućem subkorteksu (oko 20% pacijenata) dok su kalcifikacije u polimikrogiričnom korteksu vrlo retke (u 5%) i vide se kod infekcija. Takođe se u polimikrogiričnom korteksu mogu naći anomalne venske drenaže u 50% slučajeva (59, 60, 61).

2.4.5.2.2. Fokalna Kortikalna Displazija bez Balloon ćelija

Fokalna kortikalna displazija bez balloon ćelija se može podeliti u tri grupe u zavisnosti da li postoji poremećena kortikalna laminacija, dismorfični neuroni i gigantski neuroni ili kombinacija ovih poremećaja (7).

Pacijenti sa ovim tipom kortikalne displazije imaju parcijalne napade i normalan neurološki nalaz.

MRI kod fokalne kortikalne displazije najčešće pokazuje fokalno kortikalno stanjenje sa hiperintenzitetom i gubitkom volumena ispodležeće bele mase, ako postoji prethodna ishemična trauma / lezija. Vrlo često se na inicijalnom MR pregledu lezija može prevideti. Triplanarni volumetrijski tankoslajсни T1W može pokazati fokalno zamrljanu, nejasnu granicu sive i bele mase. Takodje se lezija lakše uočava na FLAIR sekvenci. Ako međjutim postoji samo dislaminacija korteksa onda se promena ne može uočiti ni na visokorezolutivnim tomogramima (62). Sa vremenom odnosno kod starijeg uzrasta promena signala korteksa i ispodležeće bele mase može biti uočljivija. Fokalno proširen subarahnoidni prostor iznad zone udubljenja („dimple“) displastičnog korteksa je koristan znak za prepoznavanje (63).

Kortikalna displazija je često udružena sa neuroglijalnim tumorima (disembrioplastični neuroepitelijalni tumori, gangliogliomi) i mezijalnom temporalnom sklerozom.

2.4.5.2.3. Holoprozencefalija (Holoprosencephalia)

Holoprozencefalije su grupe poremećaja koje se karakterišu insuficijentnom / neadekvatnom diferencijacijom i podelom prozencefalona. Nastaju delovanjem i teratogenih i genetskih faktora. Najčešći teratogeni faktor je dijabetes majke dok se kao genetski poremećaj može videti u nekoliko genetskih sindroma (trizomija 13, trizomija 18). Često su praćene i facijalnim dismorfizmom odnosno rascepima facijalnog masiva u medijalnoj liniji (7).

Klinička prezentacija zavisi od težine malformacije i manifestuje se facijalnim dismorfizmom, makrocefalijom zbog hidrocefalusa i epi napadima. Lakše forme mogu biti prezentovane sa izvesnim psihomotornim kašnjenjem u razvoju.

DeMyer je podelio holoprozencefalije u tri subkategorije: alobarna, semilobarna i lobarna.

Alobarna holoprozencefalija je najteža forma. Većina se dijagnostikuje prenatalno ultrazvukom jer mali broj dece preživi i bude podvrgnut CT ili MR pregledu. Tanak sloj moždanog parenhima frontalnih lobusa, hipotalamusi i bazalne ganglije su spojeni dok III moždana komora ne postoji. Nema interhemisferične fisure, cerebralnog falksa niti korpus kalozuma. Postoji jedna zajednička komora koja se nastavlja u cistično dilatiran prostor koji ispunjava veći deo lobanje (64).

Semilobarna holoprozencefalija

Blaža forma u kojoj prednji frontalni delovi mozga ostaju nerazvijeni i spojeni dok postoji parcijalno tj. deo interhemisferične fisure i falks u posteriornim partijama. Septum pellucidum je odsutan kod svih holoprozencefalija. Takođe je to jedina malformacija kod koje ne postoje prednji delovi korpus kalozuma uz formirane zadnje delove korpus kalozuma. U manjem procentu je udružena sa facijalnim dismorfizmom.

Lobarna holoprozencefalija

Ovo je najlakša forma u kojoj pacijenti imaju blago psihomotorno kašnjenje i hipotalamo-hipofiznu disfunkciju. U ovoj formi obično nije formiran prednji deo interhemisferične fisure dok su frontalni rogovi displastični. Ostale strukture osim septum pelluciduma su formirane.

2.4.5.2.4. Sintelencefalija (Syntelencephalia)

Varijanta u kojoj je interhemisferična fisura formirana frontalno i okcipitalno dok su hemisfere parcijalno spojene u nivou zadnjeg dela frontalnih i parijetalnih lobusa. Interesantno je da je ovo jedna od retkih malformacija u kojoj su formirani koleno i splenium korpus kalozuma u odsustvu kalozalnog tela.

2.4.5.2.5. Septo-optička displazija

Ovaj sindrom koji je ustanovljen 1956. od strane Morsiera uključuje dva glavna znaka a to su: hipoplazija optičkih nerava i hipoplazija ili potpuno odsustvo septum pelluciduma. Oko dve trećine pacijenata pokazuje hipotalamo-hipofiznu disfunkciju. Klinička prezentacija je varijabilna i osim smanjenja vida uključuje i nistagmus mada pacijenti mogu imati i normalan vid (65). Postoje dve velike grupe ovih pacijenata prema MR nalazu. Kod jedne grupe su osim dva glavna znaka prisutne i kortikalne malformacije (šizencefalija, heterotopija) dok kod druge grupe pacijenata u potpunosti nedostaje septum pellucidum sa izraženom redukcijom bele mase i ventrikulomegalijom, a bez kortikalnih malformacija (66). Neki smatraju da je ova druga grupa u stvari blaga forma holoprozencefalije. Trećina pacijenata sa septo-optičkom displazijom ima ektopiju neurohipofize.

2.4.5.2.5. Izolovan nedostatak septum pelluciduma

Relativno retka anomalija koja može biti bez neuroloških manifestacija. Pošto je izolovana agenezija retka anomalija, uvek se mora pažljivo tagati za eventualno udruženom

anomalijom od kojih su najčešće holoprozencefalija, kalozalna agenezija, septo-optička displazija, šizencefalija, bilateralna polimikrogirija, Chiari II malformacija (67).

2.4.5.2.6. Chiari malformacije

1891. Chiari je opisao tri malformacije zadnje jame koje su bile udružene sa hidrocefalusom.

Chiari I

Chiari I malformacija se definiše kao kaudalna cerebelarna tonzilarna ektopija. To je kaudalna ekstenzija cerebelarnih tonzila kroz foramen magnum. Klinički se prezentuje sa okcipitalnom glavoboljom (posebno prilikom kašlja), ispadom odnosno deficitom donjih kranijalnih nerava, otoneurološkim poremećajem (tinitus, vertigo) ili disociranom anestezijom ekstremiteta zbog siringohidromijelije (68). Može se javiti i nistagmus i oslabljena orofaringealna funkcija.

Chiari I malformacija je rezultat više procesa. Najčešći tip Chiari I nastaje kao posledica male zadnje jame dok je klivus jako kratak. Postoji korelacija između veličine zadnje jame i stepena tonzilarne ektopije (69, 70). Takođe je velika incidenca kraniovertebralnih anomalija. Ostatak proatlase se vidja u 8% slučajeva. On se po pravilu spaja sa klivusom koji postaje elongiran i dovodi do ventralne kompresije nervnih struktura. U oko 92% postoji i središnja bazilarna invaginacija. Klivus je skraćen i zaravnjen. Mnogi pacijenti uz ovo imaju i C1 asimilaciju te dolazi do remodeliranja donje površine foramen magnuma. To dovodi dalje do posteriorne odontoidne invaginacije. Sve ovo uzrokuje progresivnu kompromitaciju nervnih struktura. Postoje i druge grupe pacijenata koje imaju tonzilarnu ekstenziju kroz foramen magnum i plosedičnu kompresiju medule. To su na primer pacijenti koji razvijaju Chiari I nakon plasiranja ventrikuloperitonelnog šanta kod tretmana hidrocefalusa. Derivacija likvora šantiranjem dovodi i do izvesne redukcije volumena mozga i preranog zatvaranja sutura. Kada mozak počinje da se ubrzano razvija u odnosu na sporiji razvoj kalvarije dolazi do tonzilarne ektenzije. Iz istih razloga Chiari I se može javiti i kod pacijenata sa kraniosinostozama kao rezultat male baze kranijuma. Jatrogeno Chiari I može nastati nakon šantiranja likvora iz lumbalnog dela spinalnog kanala u peritonelanu duplju i reverzibilan je nakon uklanjanja šanta.

Blaga cerebelarna tonzilarna ektopija (manje od 5mm ispod linije koja spaja bazion i opistion na mediosagitalnom tomogramu kod odraslih, bez suženja subarahnoidnog prostora kranio-cervikalnog prelaza i bez kompresije na medulu) nije klinički signifikantna u većine

pacijenata. Milhorat i saradnici su našli da su tonzile najmanje 5mm ispod foramen magnuma u 91% pacijenata sa simptomatskom Chiari I malformacijom (7). Kada su tonzile spuštene za više od 5mm kroz foramen magnum i kada postoji suženje subarahnoidnog prostora onda se sigurno razvijaju klinički simptomi. Step en asimptomatske tonzilatne ekstenzije kroz foramen magnum zavisi od uzrasta. Asimptomatska tonzilarna hernijacija od 6mm ne smatra se patološkom kod dece u uzrastu od 5 do 15 godina. Takodje je obavezna procena posteriorne inklinacije densa na mediosagitalnom tomogramu zbog veće incidence siringohidromijelije.

Standardni MR protokol je obično suficijentan za dijagnozu Chiari I. MR studije CSF protoka su korisne kod atipčnih ili border-line slučajeva. MR flow studije će pokazati smanjenu površinu/volumen CSF u nivou foramen magnuma, smanjen protok CSF kroz valekule i povećane pokrete moždanog stabla i cerebelarnih tonzila. Pacijenti sa normalnim CSF flow studijama su retko simptomatski a imaju Chiari I dok svi pacijenti sa Chiari I i siringohidromijelijom imaju patološki nalaz na flow MR imidžingu (71).

Chiari II

Chiari II malformacija je kompleksna anomalija koja zahvata zadnji mozak, kičmu i mezoderm baze lobanje i kičmenog stuba. Kod ovih pacijenata postoji i visoka udruženost supratentorijalnih anomalija. Gotovo svi pacijenti sa Chiari II imaju i mijelomeningocele. Često se mijelomeningocele otkriju in utero prenatalnim ultrazvukom i povećanjem alfa fetoproteina na amniocentezi. Posle zatvaranja mijelomeningocele, najčešće u prvih 48 sati života, više od 80% pacijenata razvija hidrocefalus te je najveći broj pacijenata sagledanih postnatalno od strane radiologa u cilju evaluacije hidrocefalusa (72). Manji broj pacijenata je sa simptomima kompresije moždanog stabla u nivou foramen magnuma. Pacijenti sa disfunkcijom moždanog stabla imaju i veći mortalitet čak i kada se podvrgnu dekompresivnoj hirurgiji. Epilepsija se može javiti kod pacijenata koji osim mijelomeningocele imaju i zone encefalomalacije, heterotopije i kalcifikacija.

Smatra se da nastaje zbog nedostatka ekspresije određenih molekula na površini neurona (cell adhesion molecules) neuralne tube koja se razvija. Oni su inače potrebni za kompetentno zatvaranje zadnje neuropore. Nakon fetalnog hirurškog zatvaranja mijelomeningocele dolazi do poboljšanja simptoma i znaka Chiari II malformacije zadnje jame.

Teorija McLone i Knepper objašnjava da se mali mozak normalne veličine razvija u maloj zadnjoj lobanjskoj jami te posledično dolazi do spuštanja i klizanja cerebelarnih tonzila van zadnje jame kroz foramen magnum (73). Tome doprinosi i niska insercija tentorijuma jer

takodje dovodi do rostralno-kaudalnog gradijenta pritiska. Pons i IV moždana komora su rastegnuti/dislocirani inferiorno kao i produžena moždina koja je ispod nivoa foramen magnuma. Ako se medula oblongata proteže još kaudalnije formira se tipičan cervikomedularni kink. Ligament dentatus sa svojim lateralnim pripojem u odnosu na medulu spinalis dozvoljava izvesnu ali i ograničenu kaudalnu ekstenziju kičmene moždine ili eventualno je u potpunosti sprečava te dolazi do pravljenja kinka između medule oblongate i medule spinalis. Tada se u stvari medula oblongata kaudalno dislocira ispod nivoa lig. dentata. Prevoj, omča se vidja u 70% pacijenata sa Chiari II. Cerebellum se proteže anterolateralno prema cerebelomedularnim i pontocerebelarnim cisternama te „obrgljuje“ moždano stablo. IV moždana komora je vertikalno orijentisana, smanjenog AP dijametra. Vermis je obično herniran, spušten u cervikalni spinalni kanal. Povremeno se IV moždana komora dislocira posteriorno i inferiorno ispod vermisa i iza medule kada se naziva „an encysted“ IV moždana komora. Kada se kod pacijenata sa Chiari II nadje IV moždana komora normalne veličine uvek treba tragati za hidrocefalusom. Kada je proširena IV moždana komora ili već postoji hidrocefalus obavezno treba pregledati kičmenu moždinu zbog velike udruženosti sa siringohidromijelijom. Važi i suprotno tj. da kod pacijenata nakon operativnog zbrinjavanja meningomijelocela dodje do pogoršanja siringohidromijelije obavezno treba pregledati i mozak radi sagledavanja potencijalnog pogoršanja hidrocefalusa odnosno „trapped“ IV komore. Kod pacijenata sa Chiari II postoji deformacija mezencefaličnog tektuma koji je potisnut posteriorno i inferiorno što se na sagitalnim tomogramima uočava kao rastegnut kvadrigeminalni plato odnosno na akisjlanim tomogramima kao „beaking“ tektum. On nastaje zbog kompresije od strane temporalnih lobusa zbog hidrocefalusa odnosno zbog pritiska cerebelarnih hemisfera na moždano stablo. Supratentorijalno, anomalije korpus kalozuma vide se u 70-90% pacijenata i sastoje se od hipoplazije ili odsustva spleniuma i rostruma ili može biti i teža forma kalozalne hipogenezije. Često se vidi uvećanje glave nukleus kaudatusa i mase intermedije (7). Cerebralni falks je fenestriran i postoje interdigitacije girusa/moždanog parenhima kroz fenestracije. Okcipitalni rogovi su prominentni/dilatirani zbog abnormalnog korpus kalozuma usled nedovoljnog broja puteva bele mase kroz taj deo mozga. U medijalnom delu okcipitalnih lobusa često je izmenjen giralni izgled dajući izgled multipnih malih girusa, naročito na sagitalnim tomogramima. Ovo nije polimikrogirija jer je korteks normalne debljine i ovakav izgled se naziva stenogyria. Neobično je videti baš sve supra i infratentorijalne manifestacije Chiari II kod jednog pacijenta. Malformacija može ići od blage sa cerebelarnom tonzilarnom ektopijom samo do ekstremno izražene kada je gotovo kompletno odsustvo cerebeluma. Pacijenti sa lakšom

formom se obično svrstavaju u Chiari I malformaciju dok prisustvo supratentorijalnih anomalija i mijelomeningocela upućuje na Chiari II. Treba napomenuti da se termin Arnold-Chiari malformacija odnosi na Chiari II malformaciju.

Chiari III

Chiari III se karakteriše hernijacijom sadržaja zadnje lobanjske jame (cerebelum i ponekad moždano stablo) kroz posteriornu spinu bifidu u nivou C1-C2. Malformacija bi se pre mogla smatrati visokom cervikalnom mijelocistocelom. Ekstremno je retka malformacija i Barkovich napominje da ih je video samo tri.

2.4.6. Klasifikacija cerebelarnih malformacija

Dugo se smatralo da je veliki mozak mnogo važniji u determinisanju kongnitivnog i neurološkog toka i ishoda urođenih anomalija te se u ranijim kalsifikacijama malom mozgu pridavao minorni značaj. Postalo je međjutim jasno da mali mozak ima veliku ulogu u kogniciji i naslednim motornim funkcijama. Cerebralne i cerebelarne anomalije trebale bi da se klasifikuju na osnovu molekularne biološke klasifikacije koja se zasniva na genetski determinisanim procesima moždanog razvoja ali je naše znanje o genetskoj etiopatogenezi isuviše skromno te se nameće morfološki bazirana klasifikacija kao najpraktičnija u svakodnevnom radu.

Morfološka klasifikacija zahteva preciznu terminologiju za procese koji su fundamentalno različiti kao što su hipoplazija cerebeluma i displazija. Kada postoji nepotpuno formiran ili mali cerebelum koji ima normalnu morfologiju radi se o hipoplaziji dok se cerebelum sa deformisanim, nenormalnim folijama i fisurama definiše kao displastičan. Hipoplastičan cerebelum nastaje zbog redukcije ili prevremenog prekida ćelijske produkcije / migracije ili pak zbog povećane apoptoze u cerebelumu koji se razvija. Redukcija ćelijske produkcije nije generalizovana i najviše pogađa Purkinjeove ćelije sa sledstvenom redukcijom granularnog sloja. Displastični cerebelum nastaje zbog poremećene ćelijske migracije i organizacije sa posledičnom izmenom normalne morfologije folija i fisura (74).

Nakon odredjivanja da li je došlo do nekompletnog formiranja (hipoplazija) ili nenormalnog formiranja (displazija) pristupa se kalsifikaciji da li je anomalija zahvatila deo kada je fokalna ili ceo cerebelum kada je generalizovana. Smatra se da su fokalni procesi posledica delovanja lokalizovane traume dok su generalizovani poremećaji nastali zbog metaboličkih ili genetskih faktora.

Demaerel je predložio klasifikaciju baziranu na poremećaju normalne folijacije i fisurizacije cerebeluma (75). On je klasifikovao anomalije prema tome da li su fisure malorijentisane, iregularne, nenormalne ili dismorfične a takodje je malformacije locirao i podelio na one koje zahvataju vermis ili one koje zahvataju cerebelarne hemisfere. Ranija slična klasifikacija delila je cerebelarne anomalije na one koje zahvataju medijalne ili pak lateralne strukture malog mozga. Praktičnija i primenljivija je podela na fokalne versus generalizovane poremećaje odnosno anomalije jer se dešava da izvesne anomalije zahvataju medijalne delove hemisfera i vermisa pa ih je nemoguće topografski klasifikovati. Takodje je uočeno da pacijenti sa generalizovanom cerebelarnom displazijom imaju gotovo uvek udruženu i cerebralnu displaziju dok pacijenti sa hipoplazijom i fokalnom displazijom uglavnom imaju normalan veliki mozak (76).

2.4.6.1. Anomalije sa cerebelarnom hipoplazijom

2.4.6.1.1. Generalizovana hipoplazija sa cistom- Dandy-Walker syndrom

Većina poremećaja koji spadaju u Dandy Walker kompleks imaju hipoplaziju cerebeluma. Medjutim ima i malformacija koje imaju kriterijume za Dandy Walker kompleks a imaju displaziju cerebeluma i prema tome mogu se klasifikovati i drugačije (76).

Klasično, cistične malformacije zadnje jame se mogu podeliti u DandyWalker malformaciju, DandyWalker varijantu i megacisternu magnu.

Dandy-Walker malformacija se sastoji od uvećane zadnje jame sa visokom insercijom tentorijuma, hipogenezijom ili agenezijom cerebelarnog vermisa i cističnom dilatacijom IV moždane komore koja skoro u potpunosti ispunjava zadnju jamu.

Dandy-Walker varijanta uključuje različite kriterijume. Neki ovim terminom označavaju hipoplastični donji vermis i veliku cisternu magnu bez cističnog uvećanja zadnje jame označavaju poremećaj

Drugi kao Dandy-Walker varijantu označavaju poremećaj u kome su jedan ili više otvora IV moždane komore patentni. Pošto nema dokaza da je patentnost otvora IV moždane komore značajna prognostički možda je prikaldnije Dandy-Walker varijantu klasifikoavti kao cerebelarnu hipoplaziju.

Megacisterna magna se sastoji od uvećane zadnje jame zbog dilatirane cisterne magne uz normalan cerebelarni vermis i IV moždanu komoru. Važno je proceniti veličinu vermisa kod pacijenata sa megacisternom magnom zato što hipoplazija vermisa može uzrokovati izgled velike cisterne magne.

Pacijenti sa ovim anomalijama pokazuju različit stepen razvojnog kašnjenja, povećan obim glave i znake i simptome hidrocefalusa.

DandyWalker kompleks obuhvata heterogene malformacije (76). Cerebelum može biti hipoplastičan ili displastičan. Malformacija se može videti u sklopu različitih sindroma i hromozomskih anomalija. Neke od njih su neurofibromatoza, neurokutana melanoza, osteopetrosis, anomalije hromozoma 3, 9, 11 i 13. Stepen psihomotornog razvojnog kašnjenja zavisi od stepena kontrolisanosti hidrocefalusa, udruženih supratentorijalnih anomalija i stepena lobulacije vermisa gde je prisustvo normalne lobulacije vezano za dobar psihointelektualni razvoj, odnosno ishod.

Hidrocefalus obično nije prisutan na rođenju ali se u uzrastu od tri meseca vidja u 75% pacijenata sa DandyWalker malformacijom. Hidrocefalus postoji u skoro 90% pacijenata u doba postavljanja dijagnoze (7). Kalozalna agenezija ili hipogenezija (tipično postoji samo genu) vide se u oko 32% pacijenata. Kortikalne malformacije, polimikrogirija i heterotopija vide se u 5-10% pacijenata. Okcipitalne encefalocle vide se u oko 16% pacijenata sa DandyWalker malformacijom. Od udruženih anomalija najčešće su polidaktilija i anomalije srca (77).

Klasična forma DandyWalker malformacije na MRI se vidi kao hipoplazija ili odsustvo cerebelarnog vermisa, hipoplazija cerebelarnih hemisfera, cistično dilatirana IV moždana komora i velika zadnja jama sa visokom insercijom tentorijuma. Moždano stablo je tipično potisnuto uz klivus. Cerebelum može biti hipoplastičan u različitom stepenu od blage do izražene hipoplazije. Može postojati megacisterna magna u prisustvu normalne veličine, orijentacije i lobulacije vermisa. Oba ova stanja treba razlikovati od tzv. Blake-ove pouch cyst u kojoj je inferiorni deo IV moždane komore hernirao kroz Mažandijev foramen u valemulu i retrovermisnu cisternu (78) Problem postoji u praktičnom radu jer nema preciznih MR imaging karakteristika pomoću kojih razlikujemo megacisternu magnu od Blake ove pouch ciste i lake forme DandyWalker malformacije.

Posle šantiranja cistično dilatirane zadnje jame u bilo kojoj formi pomenutih malformacija može doći do približavanja cerebelarnih hemisfera jedna drugoj i do lažne slike intaktnog vermisa na mediosagitalnom MR tomogramu. Medjutim na aksijalnim i koronalnim tomogramima može se uočiti sa su cerebelarne hemisfere primaknute jedna uz drugu a da između njih nema interponiranog vermisa. Važno je sagledati i prisustvo eventualnih udruženih supratentorijalnih anomalija jer je prognoza ovih pacijenata bolja u odsustvu tih anomalija.

2.4.6.1.2. Generalizovana i fokalna cerebelarna hipoplazija bez ciste

Postoji mnogo uzroka za nastanak generalizovane cerebelarne hipoplazije. Mnoge cerebelarne hipoplazije su rezultat urođenih grešaka metabolizma, kongenitalnih infekcija ili hromozomskih anomalija. Kod mnogih metaboličkih urođenih poremećaja cerebelarna atrofija počinje i pre rođenja. Druge nastaju u odsustvu formiranja ili migracije ćelija koje čine cerebelum. Unilateralna hipoplazija cerebelarne hemisfere može biti zbog rane fetalne traume ili mutacije gena sa somatskim mozaicizmom. Izolovana hipoplazija vermisa je izuzetno retka u odnosu na izolovanu/generalizovanu hipoplaziju cerebelarnih hemisfera (79).

Pons je često mali u cerebelarnoj hipoplaziji zbog toga što mnogo cerebelarnih neurona šalje i prima aksone iz ponsa, pogotovu ventralnih pontinih nukleusa, i zbog toga što se većina pontinih nukleusa formira iz istih struktura iz kojih se formiraju cerebelarni neuroni.

Najpoznatije malformacije ove grupe su pontocerebelarna hipoplazija tip I i tip II ali se ipak svi pacijenti sa hipoplazijom cerebeluma i ponsa ne mogu svrstati u ove dve grupe jer su poremećaji mnogo kompleksniji.

2.4.6.2. Anomalije sa cerebelarnom disgenezijom: disgenezijom vermisa

2.4.6.2.1. Joubert Syndrom i slični poremećaji/sindromi sa „Molar Tooth“ malformacijom

U 1969. Joubert je opisao petoro dece sa epizodama hiperpneje, poremećajima pokreta očnih jabučica, ataksijom i mentalnom retardacijom. Kasnije se pokazalo da postoji korelacija ovog sindroma sa karakterističnim patološkim promenama. Pacijenti sa Joubertovim sindromom imaju mali, displastičan cerebelarni vermis sa medijalnim rascepom, displazijom, heterotopijom cerebelarnih jedara, gotovo potpunim odsustvom piramidalne dekusacije i anomalijama u donjim olivarnim nukleusima, trigeminalnom traktusu i jedrima u dorzalnim kolumnama (80). Najnovija istraživanja ukazuju na odsustvo ukrštanja gornjih cerebelarnih pedunkula i centralnih pontinih puteva. Pretpostavlja se da je uzrok poremećaj tj. nemogućnost aksona zadnje jame da dosegnu do medijalne linije i ukrste se.

Najnovija istraživanja pokazuju da malformacije moždanog stabla/cerebeluma udružene sa Joubertovim sindromom („molar tooth midbrain-hindbrain malformation“) mogu da se vide sa udruženim anomalijama kod mnogo različitih sindroma. Manji broj pacijenata sa Joubertovim sindromom imaju mutaciju na hromozomu 9q34.3. To sugeriše da je anomalija

rezultat nekoliko različitih poremećaja. Pacijenti ne moraju da imaju klasičan Joubertov sindrom tj. mogu da nemaju respiratorne simptome.

MRI karakteristike molar tooth malformacije su karakteristične (7). Sagitalni MR tomogrami pokazuju da je mali vermis pozicioniran vrlo visoko dok je pontomezencefalični prelaz/spoj odnosno isthmus vrlo tanak. Izgled folija vermisa je dismorfičan / nenormalan.

Koronalni tomogrami pokazuju medijalni rascep vermisa(vermian cleft). Mali displastičan vermis daje trouglast izgled IV moždane komore u srednjem delu i bat-wing izgled u gornjem delu IV komore. Ispod vermisa dve cerebelarne hemisfere se susstiču jedna prema drugoj u medijalnoj liniji. Gornji cerebelarni pedunkuli se ne ukrštaju u dorzalnom moždanom stablu. Oni su veliki, paralelni i spajaju mezencefalom sa cerebelumom. Moždano stablo je malog mediosagitalnog AP dijametra. Ovo daje karakterističan izgled molar tooth na aksijalnim tomogramima.

Za radiologe je važno da postoji veliki broj različitih poremećaja sa sličnim nalazom u zadnjoj jami koji liče na Joubertov sindrom i da se pojedini sindromi ne mogu razlikovati samo na osnovu neuroimidžinga.

2.4.6.2.2. Rhombencephalosynapsis

Retka anomalija opisana kroz sporadične slučajeve i karakteriše se fuzijom cerebelarnih hemisfera sa odsustvom ili hipoplazijom cerebelarnog vermisa i fuzijom nukleus dentatusa i gornjih cerebelarnih pedunkulusa. Opisan je i slučaj udružen sa holoprozencefalijom. Klinička prezentacija je različita i ide od blage ataksije i normalnog kognitivnog ponašanja do izražene cerebralne paralize sa epilepsijom i mentalnom retardacijom.

2.4.6.2.3. Nesindromske Fokalne i Difuzne Cerebelarne Kortikalne Disgenezije

Ovde spadaju anomalije koje se suvereno identifikuju MR imagingom kao poremećaj morfologije cerebelarnog korteksa i izgleda folija. Obično se termin disgenezija cerebelarnog korteksa odnosi na cerebelarnu polimikrogiriju ili na cerebelarni heterotaksiju koja je obično udružena sa cerebralnim kortikalnim malformacijama (81).

2.4.7. Anomalije moždanog stabla

Kako se usavršava neuroimaging sve je izvesnije da se retke anomalije moždanog stabla mogu identifikovati. Moždano stablo je neophodno za osnovne vitalne funkcije odnosno preživljavanje ali postoji uska povezanost embrionalnog razvoja sa razvojem

cerebeluma te se kod dece sa cerebelarnim anomalijama mora pažljivo tragati za eventualnim blažim malformacijama moždanog stabla koje su kompatibilne sa životom (7).

Jedna od takvih je postojanje mezencefalnog klefta odnosno rascepa dok je agenezija mezen/metencefalona sa cerebelarnom hipoplazijom opisana ali je vezana za teške respiratorne apneje već u prvim danima života.

2.4.8. Anomalije hipotalamo-hipofizne osovine

Tokom MR pregleda anomalije hipofize se češće vidjaju nego anomalije hipotalamusa zbog toga što se hipotalamus teže diferencira od okolnih struktura i sa vrlo tankim presecima tokom pregleda.

2.4.8.1. Embriologija

Između 28. i 32. dana embrionalnog razvoja buduću hipofizu daje Rathkeov pupoljak kao izdanak, ranije se smatralo iz bukalne duplje, sada se zna sa neuroektoderma duž prednjeg neuralnog grebena. Bez obzira na poreklo on se spaja sa kaudalnom ekstenzijom embrionalnog hipotalamusa koji daje neurohipofizu. Između 42. i 44. dana gestacije dolazi do zatvaranja kanala tj. komunikacije sa bukalnom dupljom i od Rathkeovog pupoljka nastaje prednja ili adenohipofiza. Između 37. i 42. dana gestacije dolazi do formiranja lateralnih lobusa adenohipofize koji se kasnije diferenciraju u pars tuberalis. Medijalni deo adenohipofize se diferencira u pars intermedia. Oko 49. dana gestacije formirani su svi delovi hipotalamo-hipofizne osovine i podležu nakon toga daljoj maturaciji tj. sazrevanju.

Razvoj hipotalamusa nije razjašnjen do kraja. Zna se da nastaje iz ćelija nastalih na ventralnoj neuralnoj tubi koja se razvija. Najčešće su anomalije hipotalamusa udružene sa anomalijama separacije ventralnog prednjeg mozga tj. prozencefalona kao što je holoprozencefalija.

2.4.8.2. Odsustvo, Hipoplazija, Duplikacija pituitarne žlezde

Odsustvo ili hipoplazija hipofize je retka anomalija koja obuhvata odsustvo ili hipoplaziju oba njena dela i adeno i neurohipofize i u mnogim slučajevima i odsustvo pituitarnog infundibuluma. Obično je anomalija udružena sa hipoplazijom nadbubrega, tiroidne žlezde, testisa, ovarijuma. Sela je mala i zaravnjena i nekad prekrivena slojem dure. Pituitarna aplazija je uvek fatalna još na rođenju. Pacijenti sa hipoplazijom preživljavaju uz hormonsku supstituciju. Vrlo retko hipotalamus i hipofiza mogu biti udvojeni i obično je

anomalija udružena sa različitim facijalnim dismorfizmom ili agenezijom korpus kalozuma (82).

2.4.8.3. Anomalije hipofize udružene sa hormonskim deficitom

Obično se klinički manifestuju usporenim razvojem, niskim rastom, neadekvatnom denticijom i zakasnelom maturacijom skeleta. Dva do tri puta se češće javlja kod dečaka. Hormonski deficit se može odnosi samo na hormon rasta ili može obuhvatiti sve hormone adeno- i neurohipofize.

Neuroimaging pokazuje nalaze u rasponu od male sele turcice i hipofize u smislu hipoplazije, hipoplaziju ili odsustvo pituitarnog infundibuluma ili prisustvo ektopične neurohipofize duž infundibuluma sve do medijalnog hipotalamusa u vidu ectopičnog „bright spot“.

Samo 40% pacijenata sa ovakvim nalazima pokazaće klinički potpun hormonski deficit. Pacijenti sa multipnim hormonskim deficitom i nižim nivoom hormona rasta pokazaće ovakve MR nalaze. Nasuprot, MR nalazi kod pacijenata sa izolovanim deficitom hormona rasta obično imaju normalan MR izgled adenohipofize u odnosu na pacijente sa multipnim hormonskim deficitom.

Nadjena je veća učestalost multipnog hipofiznog hormonskog deficita i udruženih anomalija mozga-periventrikularne nodularne heterotopije kod pacijenata sa ektopičnom neurohipofizom (83, 84).

3. CILJ RADA

Imajući na umu veliki značaj i primenu magnetne rezonance u dijagnostici kongenitalnih malformacija mozga, i sve specifičnosti njene primene u pedijatrijskoj neuroradiologiji uz postojanje većeg broja protokola, postavljen je osnovni cilj istraživanja:

Da se pokaže da je MR radiološki modalitet izbora u dijagnostici kongenitalnih malformacija mozga i da je moguće sagledati anomalije koje se nisu videle ili adekvatno sagledale drugim dijagnostičkim metodama

Pored glavnog, postavljeni su i dodatni ciljevi istraživanja:

Da se odredi optimalan protokol koji nudi najbolji kompromis između vremena trajanja pregleda i dijagnostičkog kvaliteta dobijenih tomograma za određeni uzrast

Definisanje normalnog MR nalaza za određeni uzrast, radi izbegavanja dijagnostičkih grešaka i oglašavanja normalnih razvojnih faza kao patoloških

Da se prikaže učestalost i distribucija kongenitalnih anomalija na određenoj teritoriji republike Srbije dijagnostikovanih u Centru za radiologiju KC Niš i da se odredi zastupljenost pojedinih tipova malformacija u skladu sa deskriptivno-morfološkom klasifikacijom

Da se naglasi značaj deskriptivno-morfološke klasifikacije u daljoj kliničkoj obradi bolesnika

Na osnovu postavljenih ciljeva definisana je glavna i pomoćne HIPOTEZE
ISTRAŽIVANJA

Ha: Da je MRI suverena metoda u dijagnostici kongenitalnih malformacija mozga u bilo kom uzrastu, pri čemu visoka rezolucija MR tomograma omogućava uspešno sagledavanje svih morfoloških i strukturnih poremećaja mozdanog tkiva.

Pored glavne postavljene su i pomoćne hipoteze istraživanja:

Ha: Magnetna rezonanca omogućava optimalno sagledavanje normalnih razvojnih faza kroz sagledavanje morfologije i strukture endokranijuma, pri čemu adekvatan izbor sekvenci u vidu MR protokola determiniše dijagnostičku efikasnost, smanjuje trajanje pregleda kao i sedacije te pruža adekvatan komfor pregleda bez štetnih efekata.

Ha: Primena morfološke, deskriptivne klasifikacije razvojnih anomalija mozga ima ogroman značaj u kliničkoj primeni jer omogućava jednostavnije uklapanje radiološkog nalaza u kliničke sindrome.

4. BOLESNICI I METODOLOGIJA

Istraživanje je obuhvatilo MR preglede mozga kod pacijenata u dečjem uzrastu i predstavlja prospektivno-retrospektivnu analizu otkrivenih kongenitalnih malformacija mozga. Studija je rađena u periodu od 2006-2009. godine, na Institutu za Radiologiju Kliničkog centra u Nišu.

4.1. Karakteristike bolesnika

Analiza bolesnika obuhvatila je MR preglede dece uzrasta od 0-16 godina koja su bila upućivana kao hospitalni ili ambulantni pacijenti u Centar za Radiologiju, KC Niš. U istraživanje su uključena deca sa kliničkim simptomima i znacima morfo-funkcionalnih poremećaja centralnog nervnog sistema. Ukupno je radiološki obrađeno 4000 dece, od čega muskog pola 1820 a ženskog 2180. Deca su upućivana pod različitim uputnim dijagnozama (razvojno kašnjenje, mentalna retardacija, epilepsija, glavobolja) od strane neonatologa, dečjeg neurologa, neurohirurga, psihijatra i pedijatra. Deca koja su zbog pregleda trebala biti podvrgnuta opštoj anesteziji hospitalizovana su na dečjoj hirurškoj klinici a zatim u pratnji anesteziologa dovedena na pregled. Nakon pregleda su bila praćena od strane anesteziologa takodje u hospitalnim uslovima.

Takodje je urađeno 48 fetalnih MRI pregleda u toku 2008. i 2009. god. Trudnice su podvrgnute pregledu nakon ultrazvučnog pregleda sa gestacijskom starošću ploda u rasponu od 20 nedelja do 36 nedelja trudnoće. Pregledi su rađeni bez sedacije ploda ili majke.

Prisustvo metalnih strana tela ili različitih implanata je verifikovano anketnim upitnikom koji je popunjavan neposredno pre pregleda od strane roditelja ili staratelja čime su izbegnute sve kontraindikacije za pregled. Pismena saglasnost za MR pregled dobijena je od roditelja ili staratelja, uz njihovu prethodno upoznavanje sa načinom pregleda.

4.2. Tehnika MR pregleda

Pregledi su izvođeni na aparatu Siemens Avanto sa jačinom magnetnog polja od 1,5T. uz primenu pratećeg anesteziološkog monitoringa kompatibilnog sa MR poljem.

4.2.1. Sedacija i anestezija pacijenata

Deca starija od 7 godina koja su bila u mogućnosti da saradjuju pregledana su bez sedacije i anestezije. Novorođenčad do dva meseca su najčešće prirodno uspavana (hrana, komforni uslovi) dok je alternativno korišćena oralna sedacija hloral-hidratom ili najčešće klizme dijazepamama.

S obzirom da je softverski paket za redukciju artefakata (BLADE, Siemens) korišćen samo izvesno vreme (6 meseci) a da se upotreba ultrafast MR sekvenci ne preporučuje kod dece, većina malih pacijenata koja nije saradjivala sedirana je i anestezirana od strane anesteziologa uz kompletan monitoring i praćenje nakon pregleda.

U zavisnosti od uzrasta i opšteg stanja pedijatrijskih pacijenata primenjen je jedan od četiri modaliteta obezbeđivanja uslova za uspešno izvođenje MRI:

Bihejvioralne tehnike

Prirodan san

Sedacija

Anestezija

Bihejvioralne tehnike podrazumevale su smanjenje stepena anksioznost kod deteta i prisutnog roditelja kroz detaljno upoznavanje sa procedurom koja će biti izvedena.

Tehnika prirodnog sna primenjivana je kod novorođenčadi i odojčadi mlađih od tri meseca. Literaturno ukratko opisana kao „feed and wrap“, sastojala se u hranjenju novorođenčeta pre izvođenja procedure i smanjenju diskomfora, pre svega sprečavanjem hipotermije i smanjenjem nivoa buke. U slučaju neuspeha u ovoj uzrastnoj grupi primenjivana je sedacija pri čemu se vodilo računa o dubini sedacije ili je procedura odlagana najmanje 4h nakon unosa mleka zbog postojanja rizika aspiracije. Kod odojčadi uzrasta do šest meseci korišćene su klizme diazepamama u dozi 0,3-0,5 mg/kg tt. Kod dece starije od šest meseci rađena je totalna intravenska anestezija (TIVA) prema svim principima bezbednog izvođenja anestezije za rad van operacione sale i u magnetnom polju koji su podrazumevali:

Dobijanje pismenog pristanka roditelja / staratelja

Uzimanje anamnestičkih podataka (anesteziološka vizita) i popunjavanje kartona anestezije

Klinički pregled deteta uz posebnu pažnju posvećenju proceni disajnog puta

Prekid unošenja hrane (8h) i tečnosti (6h) pre izvođenja dijagnostičke procedure

Obezbeđenje adekvatne opreme (izvor kiseonika, aspirator, oprema prilagođena za rad u magnetnom polju) i monitoringa (puls, saturacija hemoglobina kiseonikom, krvni pritisak, uz korišćenje aparata Schiller Maglife light)

4.2.1.1 Izvođenje TIVA:

Sva deca starija od šest meseci premedicirana su intravenski (atropin 0,01 mcg/kg) i midazolam (0,1 mcg/kg). Nakon čega je rađena TIVA primenom jednog od sledećih protokola:

Tiopenton u prosečnoj ukupnoj dozi (5-6 mg/kg)

Ketalar u prosečnoj ukupnoj dozi (4-5 mg/kg)

Propofol u prosečnoj ukupnoj dozi (2-3 mg/kg)

Kombinacija ketalara i propofola u prosečnim ukupnim dozama od 1 mg/kg

Napred navedeni anestetici davani su u pojedinačnim bolus dozama.

4.2.2. Protokoli MR pregleda

Tehnika pregleda obuhvatila je primenu različitih protokola koji su birani na osnovu uzrasta, kliničke uputne dijagnoze i kliničkog stanja bolesnika.

Odluka za izmenu i dodavanje sekvenci donošena je tokom pregleda u zavisnosti od nađenog patološkog stanja.

Korišćeni su sledeći protokoli:

Standardni protokol

lokalajzer - MF 1.00; TR 4.6; TE 2.3; TA 00.87*3; BW 500.0; *tfi 2d1/70

T1W SE sag 2d1/89 - MF 1.00; TR 500.0; TE 7.8; TA 01:54; BW 130.0; SL.

5.0; FOV 230

T2W TSE tra 2d1-17/138 - MF 1.00; TR 4700.0; TE 93.0; TA 01:48; BW 140.0;

SL. 5.0; FOV 230

T2W TIRM dark-fluid 2d1-23/180 - MF 1.00; TI 2500.0; TR 8840.0; TE 111.0;

TA 35.77*2; BW 130.0; SL. 5.0; FOV 230

T1W SE tra 2d1/75 - MF 1.00; TR 600.0; TE 15.0; TA 02:14; BW 130.0; SL.

5.0; FOV 230

T2W TSE cor 2d1-15/150 - MF 1.00; TR 4280.0; TE 98.0; TA 01:38; BW 130.0;

SL. 5.0; FOV 230

DWI ep-b 0/90 - MF 1.00; TR 3600.0; TE 99.0; TA 00.43; BW 1445.0; SL. 5.0

ADC MAPA ep-b 0/90- MF 1.00; TR 3600.0; TE 99.0; TA 00.43; BW 1445.0;
SL. 5.0

3D TOF (TIME OF FLIGHT) MR ANGIOGRAFIJA fl 3d 1r-tm/25 - MF 1.00; TR
23.0; TE 7.2; TA 47.77*7; BW 130.0; FOV 184*204

Epi protokol 1

T1W SE 2d1/89 - MF 1.00; TR 500.0; TE 7.8; TA 01:54; BW 130.0; SL. 5.0;
FOV 230

T2W TSE 2d1-17/138 - MF 1.00; TR 4850.0; TE 93.0; TA 01:48; BW 140.0; SL.
5.0; FOV 230

T2W TIRM dark-fluid tra 2d1-23/180 - MF 1.00; TI 2500.0; TR 8840.0; TE
111.0; TA 35.77*2; BW 130.0; SL. 5.0; FOV 230

T1W MPR tra - TR 1020; TE 4.21; SL. 0.90; FOV 240

T2W TSE cor 2d1-15/150 - MF 1.00; TR 4370.0; TE 98.0; TA 01:38; BW 130.0;
SL. 5.0; FOV 230

T2W TSE paracor 2d1-15/150 - MF 1.00; TR 5370.0; TE 95.0; TA 01:48; BW
175.0; SL. 3.0 (postavljena na hipokampuse)

T2W TIRM dark fluid paracor 2d1-15/150 - MF 1.00; TI 2200.0; TR 7800.0; TE
107.0; TA 02:36; BW 100.0; SL. 3.0 (postavljena na hipokampuse)

T1 TIR cor – TR 7000; TE 68; SL 5.0; FOV 230 (po potrebi)

Epi protokol 2

T2W fast lokalajzer

T1W MPR ns sag – TR 1900; TE 2.97; FOV 230; SL. 1.50

T1W MPR tra – TR 1900; TE 2.97; FOV 230; SL. 1.50

T1W MPR ns paracor - TR 1900; TE 2.98; FOV 230; SL. 1.50

T2W TSE tra 320 pat 2

T2W spc ns dark-fluid – TR 6000; TE 302; FOV 260; SL. 1.5

ep 2d diff orth basic – TR 3600; TE 99; FOV 230; Sl. 5.0

Siemens protokol za decu do šest meseci:

lokalajzer

T1W SE sag 1500 p2 – TR 1500; TE 12; FOV 180; SL. 3.0

T2W TSE tra 448 p2 – TR 5440; TE 108; FOV 180; SL. 4.0
T2W FS tra dark-fluid p2 – TR 7850; TE 125; FOV 180; SL. 4.0
T1W SE tra 1500 p2 - TR 1500; TE 12; FOV 180; SL. 4.0
T2W TSE cor 448 p2 - TR 6000; TE 108; FOV 180; SL. 4.0
T2W cor dark-fluid p2 – TR 7500; TE 117; FOV 180; SL. 4.0
postkontrastno:

T1W SE FS tra p2
T1W SE cor p2 – SL. 4.0
T1W SE sag p2

Siemens protokol za decu od šest meseci do godinu dana:

T1W SE sag 1000 p2 – TR 1000; TE 12; FOV 180; SL. 3.0
T2W TSE tra 448 p2 – TR 5440; TE 108; FOV 180; SL. 4.0
T2W FS tra dark-fluid p2 – TR 7850; TE 125; FOV 180; SL. 4.0
T1W SE tra 1000 p2 - TR 1000; TE 12; FOV 180; SL. 4.0
T2W TSE cor 448 p2 - TR 6000; TE 108; FOV 180; SL. 4.0
T2W cor dark-fluid p2 – TR 7500; TE 117; FOV 180; SL. 4.0
postkontrastno:

T1W SE FS tra p2
T1W SE cor p2 – SL. 4.0
T1W SE sag p2

Protokol za Fetalni MRI:

T2W fast lokalazer
T2W fast peciz
T2W trufi HQ - TR 214.11; TE 1.76; FOV 230; SL. 3.0
T2W trufi FAST - TR 214.11; TE 1.76; FOV 230; SL. 3.0
T2W trufi single shot
real time
tf2d rt 1 slice nontrig

Protokol za MR pregled hipofize:

T2W fast lokalajzer
T1W SE sag - TR 701; TE 13, FOV 160; SL. 3.0

T1W TSE cor - TR 600; TE 14; FOV 160; SL. 3.0

T2W TSE cor – TR 4020; TE 95; FOV 160; SL. 3.0

postkontrastno:

T1W TSE cor - SL. 3.0

T1W SE sag - SL. 3.0

Protokol za MR pregled orbita:

T2W fast lokalajzer

T2W TSE rst tra – TR 4340; TE 89; FOV 200; SL. 3.0

T2W TSE FS rst tra – TR 4800; TE 87; FOV 200; SL. 3.0

T2W TSE cor 448 pat2 - TR 4000; TE 104; FOV 230; SL. 3.0

T2W TSE FS cor 448 - TR 3520; TE 69; FOV 230; SL. 3.0

postkontrastno:

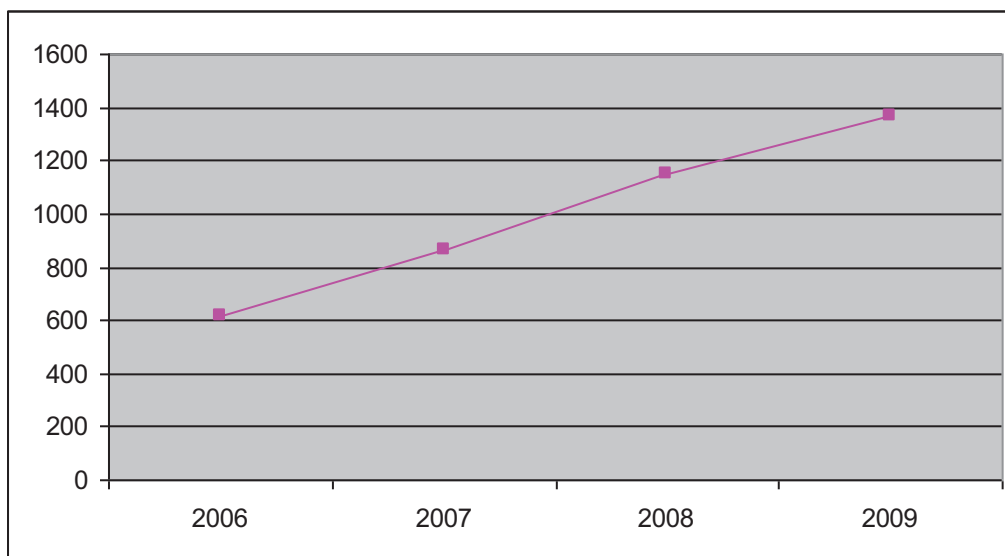
T1W vibe FS tra pat2 – TR 9.00; TE 3.43; FOV 200; SL. 0.80

T2W TSE parasag 2 slabs

5. REZULTATI

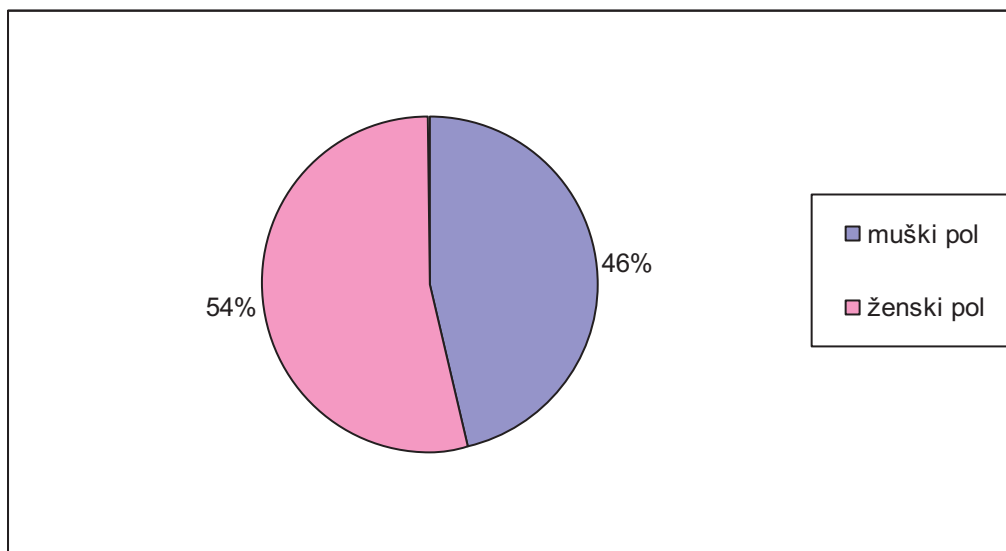
5.1. Statistički, demografski i klinički podaci

Za vreme trajanja studije, tokom četiri godine, urađeno je ukupno 4000 MR pregleda endokranijuma kod dece. Najmanje pregleda bilo je 2006. godine, ukupno 618, zatim se svake sledeće godine broj urađenih pregleda povećavao. Sledeće, 2007. godine ovaj broj je iznosio 864, 2008. godine bilo je 1150 pregleda, dok je 2009. godine urađeno 1368 MR pregled.



Grafik 5.1. Broj pregleda po godinama u periodu od 2006. do 2009. godine

Od ukupno 4000 pregledane dece 1840 (46%) bilo je muškog pola, a 2160 (54%) ženskog. Najmlađe dete kod koga je urađen MRI pregled endokranijuma bilo je staro samo 20 dana, a najstarije je imalo 15 godina i 7 meseci.

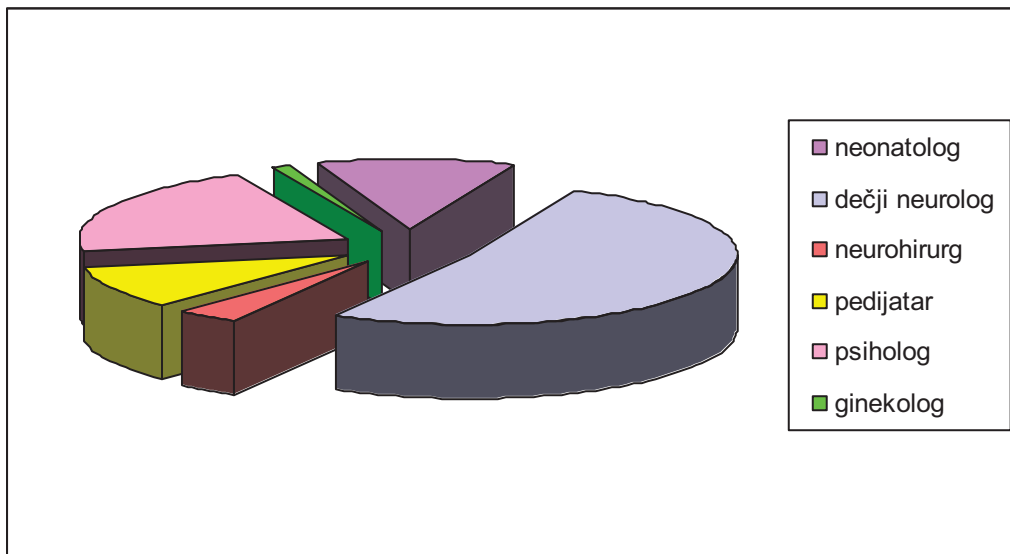


Grafik 5.2. Struktura pregledane dece prema polu

Tabela 5.1. Struktura pregledane dece prema uzrastu

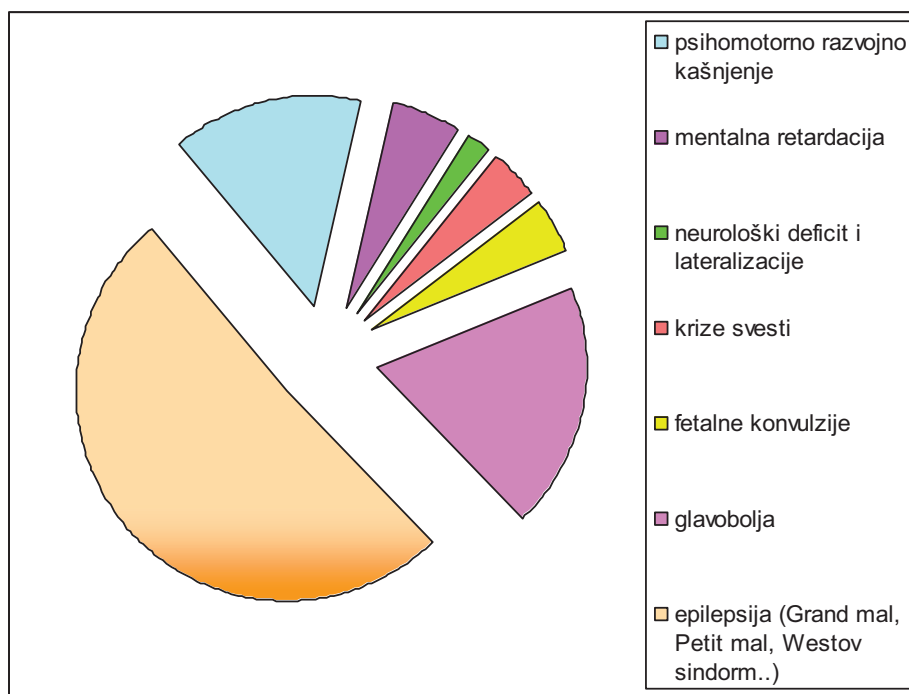
Uzrast pregledane dece	Broj pregleda
0 – 30 dana	35
1 – 12 meseci	251
2 – 3 godine	407
4 – 6 godina	627
7 -16 godina	2680

Deca su na MR pregled endokranijuma u Centar za radiologiju KC Niš dolazila kao hospitalizovana ili ambulantno po uputu specijalista neonatologije, dečje neurologije, pedijatrije, neurohirurgije ili psihologa. Indikacije za fetalni MRI pregled postavljali su specijalisti ginekologije.



Grafik 5.3. Struktura lekara specijalista koji su indikovali MR preglede endokranijuma dece i fetalne MR preglede

Deca su na pregled dolazila sa velikim brojem različitih uputnih dijagnoza koje su svrstane u odgovarajuću grupu poremećaja i prikazane na sledećem grafiku.



Grafik 5.4. Uputne dijagnoze sa kojima su dece dolazila na MR endokranijum pregled

U toku trajanja istraživanja pregledano je i 48 trudnica, starosti od 19 do 39 godina kod kojih je urađen Fetalni MRI pregled endokranijuma ploda. Gestacijska starost fetusa bila je između 20-te i 36-te nedelje. Ovi pregledi su vršeni po uputu ginekologa koji su na osnovu

rutinskog ultrazvučnog pregleda trudnice i ploda postavili sumnju na postojanje kongenitalnih malformacija fetalnog endokranijuma.

5.2. Rezultati MRI pregleda endokranijuma dece

MR pregledima u toku periodu koje je istraživanje obuhvatilo kongenitalne malformacije mozga otkrivene su kod 212 deteta, što čini 5,24% od ukupnog broja pregledane dece.

U osam slučajeva nađene su udružene dve kongenitalne malformacije mozga. Takođe kod 17 dece nađene su kongenitalne malformacije endokranijuma udružene sa malformacijama kičmenog stuba ili disrupcijama u razvoju moždanih struktura.

Tabela 5.2. Klasifikacija i broj otkrivenih malformacija endokranijuma

MALFORMACIJE MOZGA			broj otkrivenih malformacija
ANOMALIJE CEREBRALNIH KOMISURA			25
INTRAKRANIJALNI LIPOMI			11
CEFALOCELE I DRUGI DEFEKTI KALVARIJE I BAZE LOBANJE	Okcipitalne cefalocele		6
	Frontoetmoidalne cefalocele, nazalni dermoidi i nazalni gliomi		1
	Parijetalne i atretične cefalocele		4

MALFORMACIJE RAZVOJA MOŽDANE KORE	Malformacije nastale zbog proliferacije ili apoptoze stem ćelija	Mikrocefalija sa uprošćenim giralnim izgledom i mikrolizencefalijom	4
		Fokalna kortikalna displazija sa balon ćelijama (Fokalna "transmantle" kortikalna displazija)	6
		Šizencefalija	11
		Hemimegalencefalija (unilateralna megalencefalija)	0
	Malformacije nastale zbog abnormalne migracije neurona	Malformacije sa manjim brojem sulkusa ili plitkim sulkusima	0
		"Cobblestone" malformacije	0
		Klasična lizencefalija (kompleks agirija – pahigirija)	1
		Heterotopija (subependimna, fokalna subkortikalna i "band" heterotopija)	24
	Malformacije nastale zbog abnormalne organizacije kore i kasne migracije	Polimikrogirija	29
		Fokalna kortikalna displazija bez balon ćelija	9

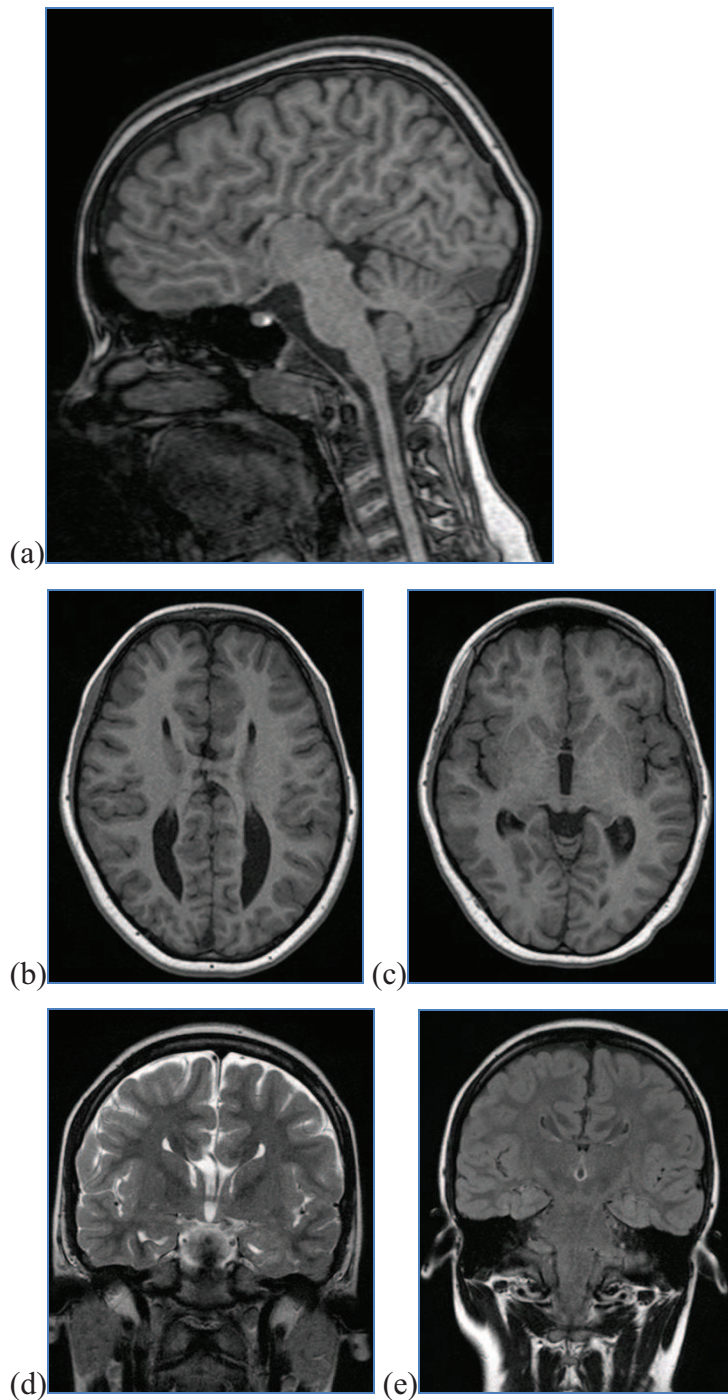
HOLOPROZENCEFALIJA	Alobarna		1
	Semilobarna		2
	Lobarna		0
	Sintelencefalija (srednja interhemisferična varijanta)		0
ARHINIJA			0
SEPTO-OPTIČKA DISPLAZIJA			0
ODSUSTVO SEPTUM PELLUCIDUM-A			12
CHIARI MALFORMACIJE	Chiari I		23
	Chiari II		12
	Chiari III		0
ANOMALIJE SA HIPOPLAZIJOM MALOG MOZGA	Generalizovana cerebelarna hipoplazija sa cistom (Dandy – Walker kompleks)		6
	Generalizovana i fokalna cerebelarna hipoplazija bez ciste		15
ANOMALIJE SA DISGENEZIJOM MALOG MOZGA	Disgenezija vermisa	Sindrom Joubert i poremećaji/sindromi povezani sa "molar tooth" malformacijom	5
		Rombencefalosinapsa	0
	Hemisferične disgenezije		0

ANOMALIJE MOŽDANOG STABLA	Rascep mezencefalona		0
	Agenezija mezencefalona i metencefalona sa cerebelarnom hipoplazijom*		0
ANOMALIJE OSOVINE HIPOTALAMUS - HIPOFIZA	Odsustvo, hipoplazija i duplikacija hipofiza		8
	Hipofizarni patuljasti rast		0
	Kallman sindrom		0
	Hipotalamička disgenezija		0
ANOMALIJE OKA	Anoftalmija		0
	Mikroftalmične malformacije		5
	Makroftalmija		0
	Druge urođene anomalije oka		0

*Pontocerebelarne malformacije su svrstane u grupu anomalija moždanog stabla sa cerebelarnom hipoplazijom.

U sedam slučajeva detektovana agenezija korpus kalozuma bila je udružena sa interhemisferičnom cistom. Heterotopija je u četiri slučaja bila udružena sa nedostatkom septum pelluciduma, u dva sa interhemisferičnom cistom i u tri slučaja šizencefalije. U jednom slučaju sa pontocerebelarnom hipoplazijom uočeno je i postojanje mikrocefalije sa uprošćenim giralnim izgledom. Chiari II malformacija je od 12 otkrivenih slučajeva u osam bila udružena sa postojanjem meningomijelocela.

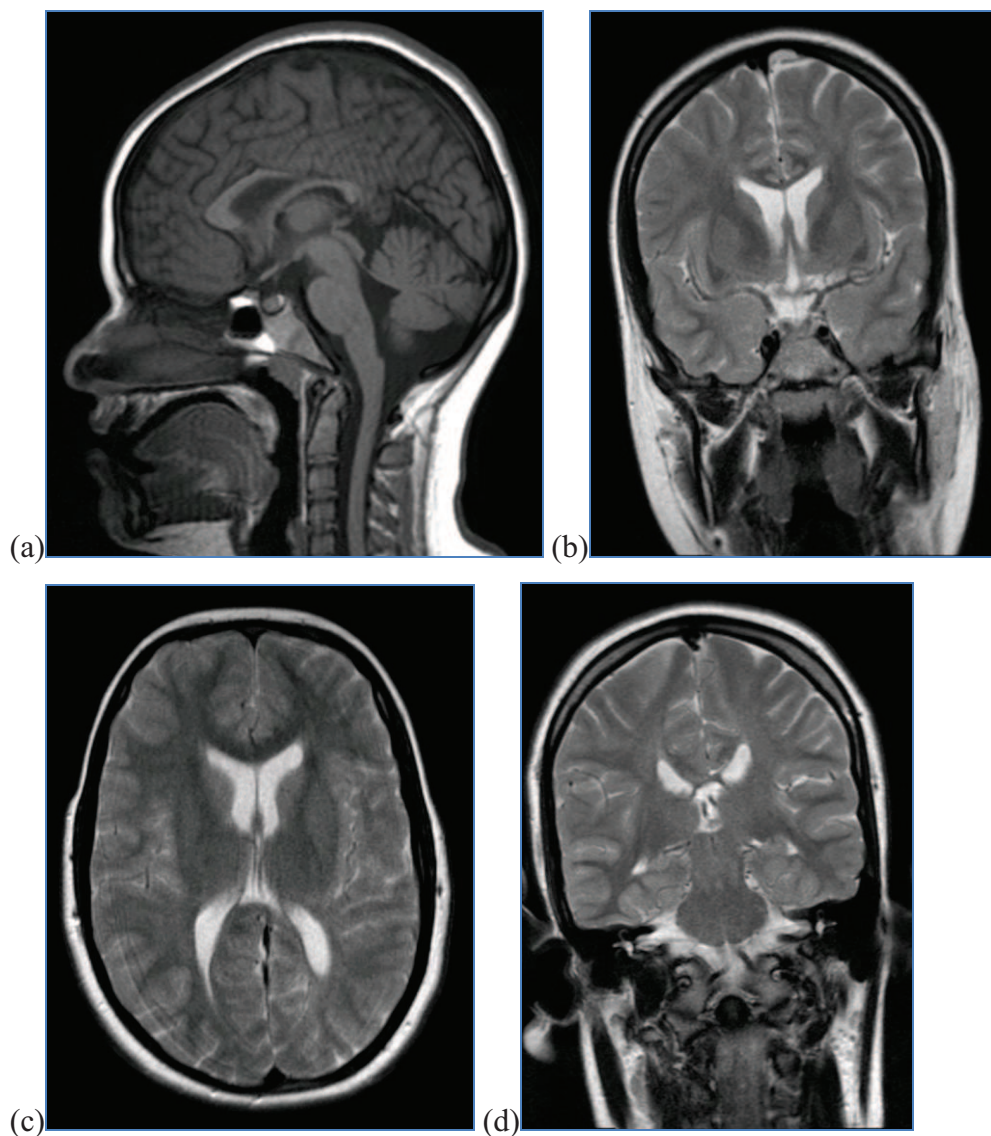
Agenezija korpus kalozuma



Slika 5.1. a) sagitalni MPR T1W pokazuje radijalno pružanje medijalnih hemisferičnih sulkusa ka III moždanoj komori usled nedostatka inverzije cingularnog girusa, b, c) aksijalni MPR T1W tomogram pokazuje paralelan tok lateralnih komora i blagu kolpocefaliju, d) koronalni SE T2W pokazuje komprimovane frontalne robove Probstovim

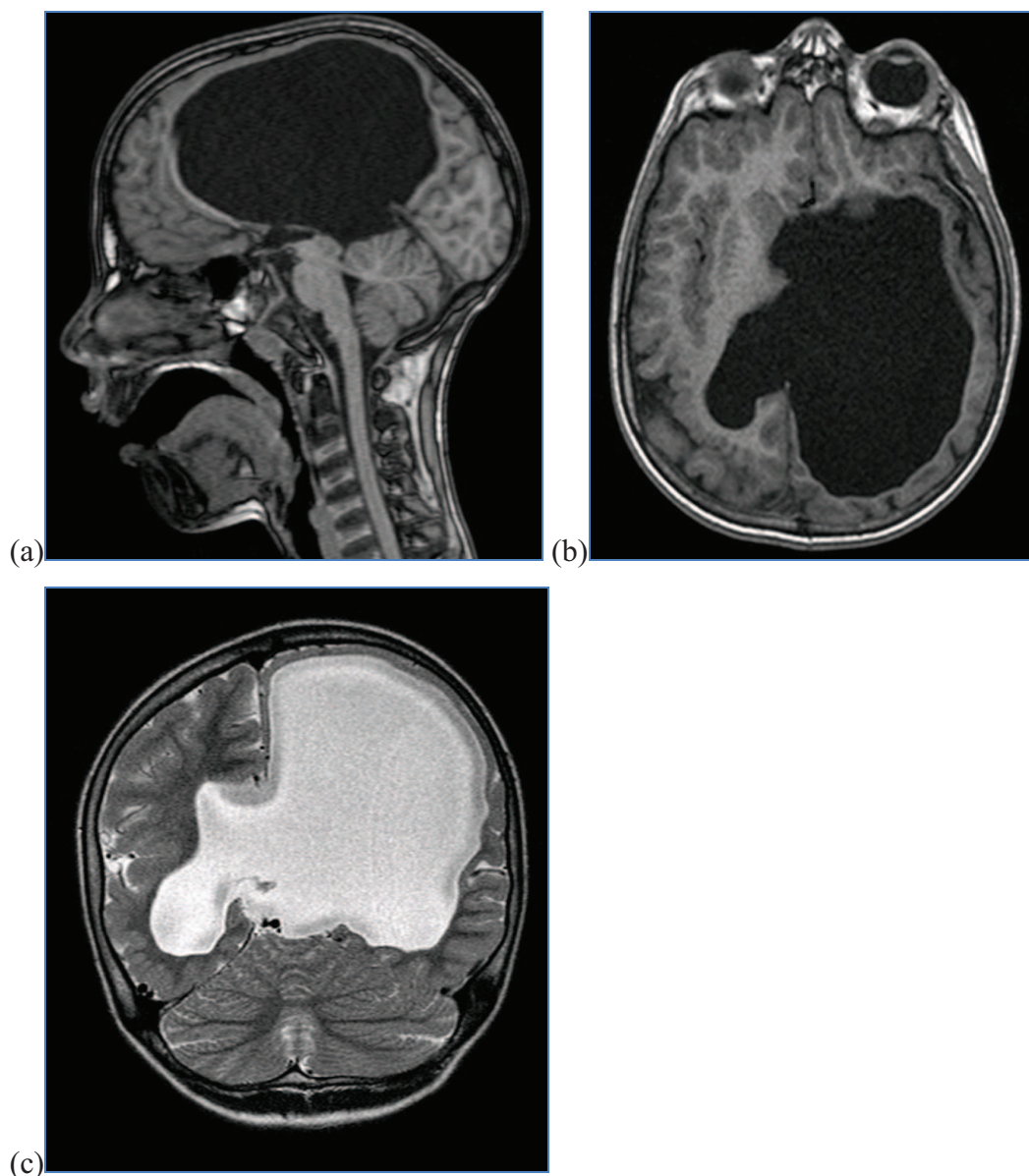
vlaknima i visoko postavljenu III moždanu komoru, e) koronalni FLAIR tomogram pokazuje nedostatak normalne morfologije cingularnog girusa.

Agenezija korpus kalozuma



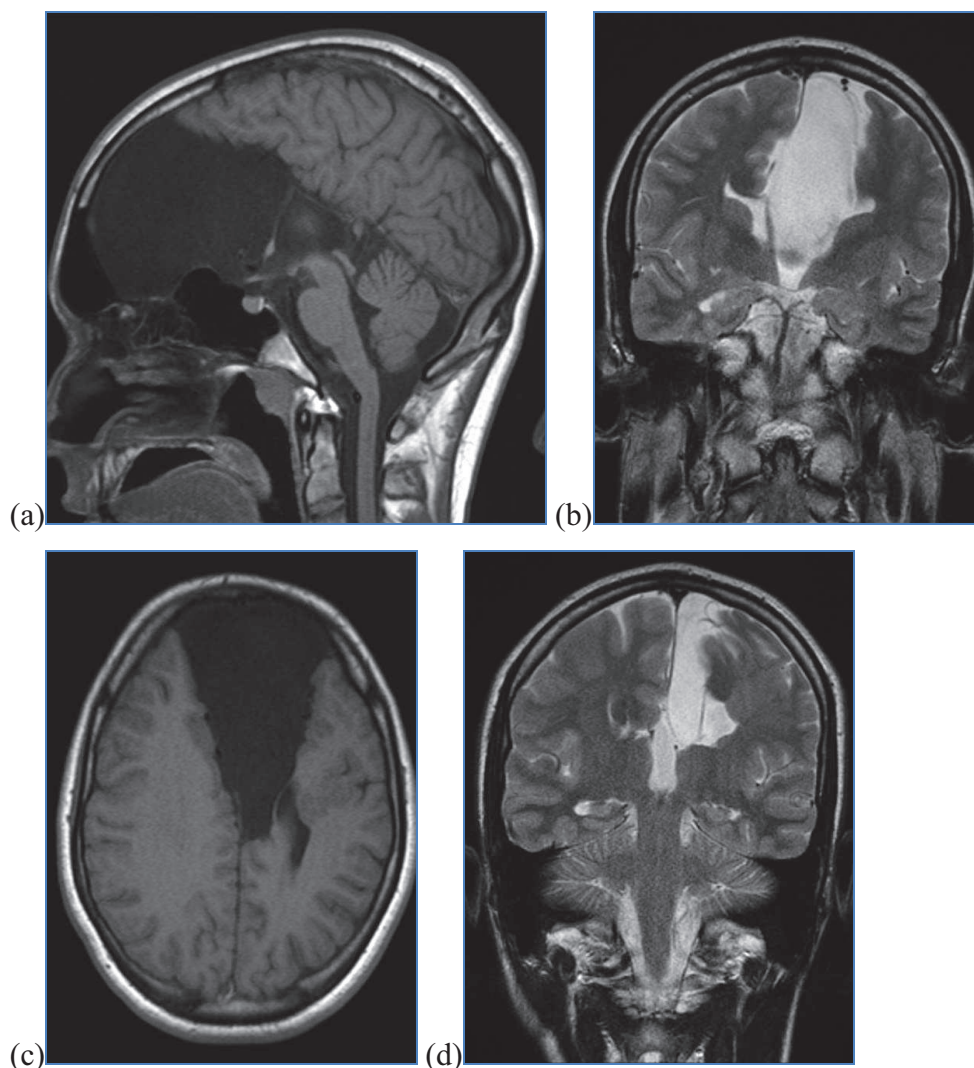
Slika 5.2. a) na sagitalnom SE T1W tomogramu se uočava nedostatak posteriornog dela tela i spleniuma korpus kalozuma. Vidi se uvećana hipokampalna komisura koja imponuje kao splenium, b) na koronalnom SE T2W se uočava da postoji ukrštanje kalozalnih vlakana u prednjem delu, c) aksijalni SE T2W i d) koronalni SE T2W pokazuju da komisura spaja fornikse i da je to hipokampalna komisura a ne splenium.

Agenezija korpus kalozuma sa interhemisferičnom cistom tip 1



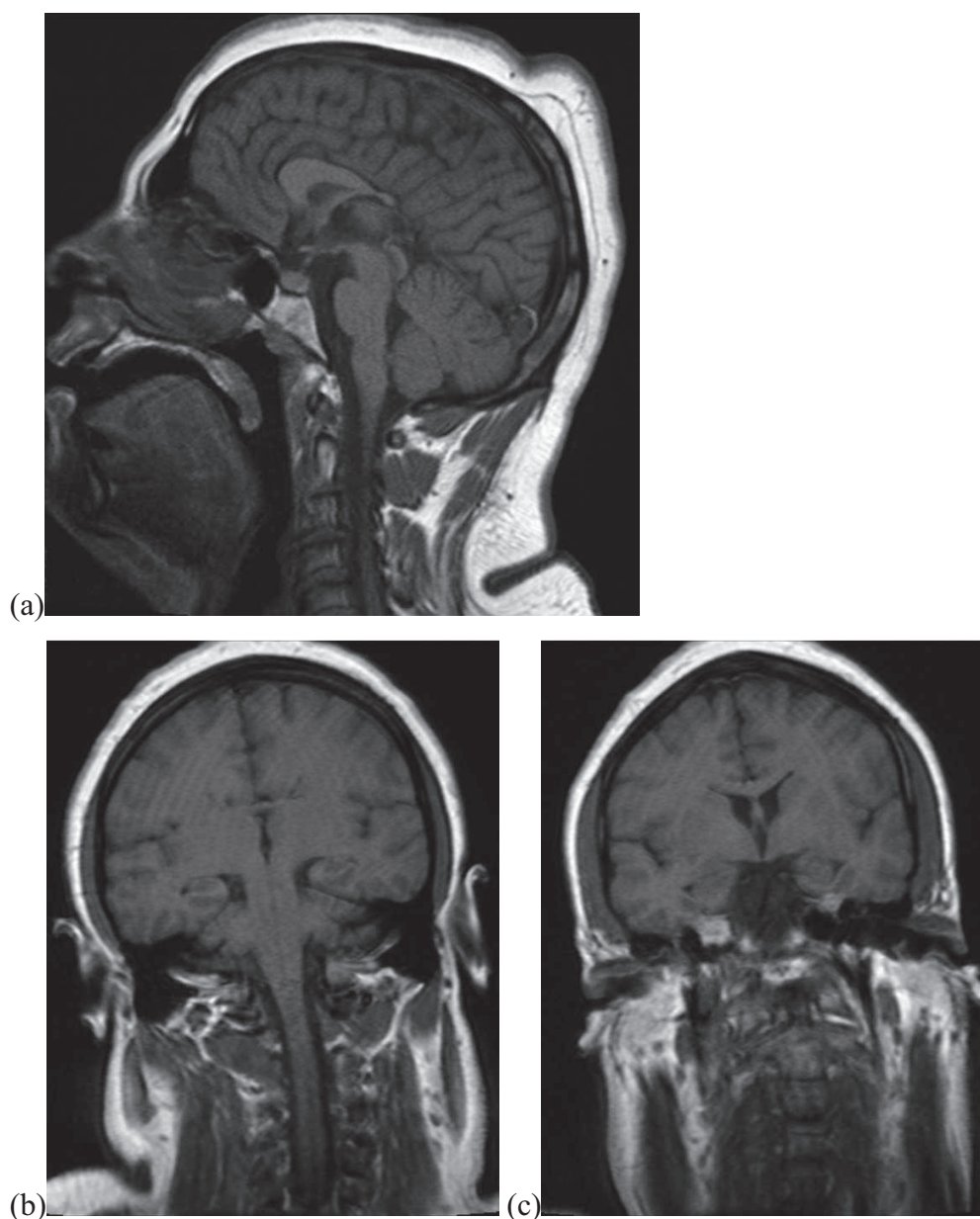
Slika 5.3. a) sagitalni MPR T1 tomogram pokazuje veliku mediosagitalnu cistu i nedostatak korpus kalozuma, b) aksijalni MPR T1 tomogram i c) koronalni SE T2W tomogram pokazuju izraženu redukciju volumena mase leve velikomoždane hemisfere i komunikaciju ciste i komornog sistema koji se prezentuju kao jedna šupljina.

Agenezija korpus kalozuma sa interhemisferičnom cistom tip 1



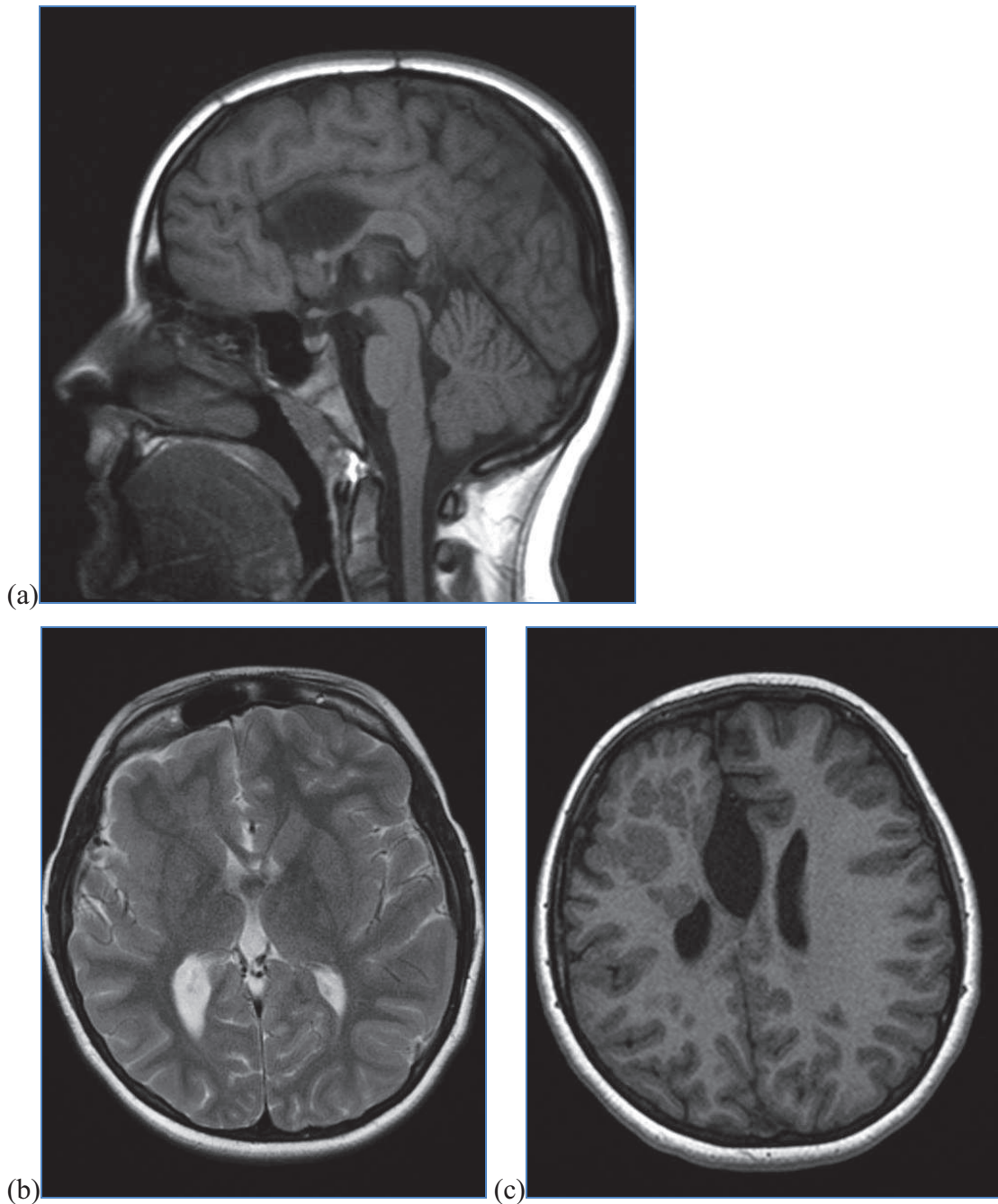
Slika 5.4. a) Sagitalni SE T1W tomogram pokazuje veliku cistu u prednjoj lobanjskoj jami, potpuni nedostatak korpus kalozuma i medijalnu orijetaciju postojećih sulkusa velikomoždanih hemisfera ka III moždanoj komori, b) na koronalnom SE T2W tomogramu se uočava široka komunikacija između ciste i komornog sistema, dok aksijalni SE T1W tomogram (c) pokazuje osim ciste i postojanje kortikalne malformacije u vidu displastičnog korteksa koji se pruža do lateralnog zida leve bočne komore po tipu „transmantle” heterotopije što se uočava i na koronalnom T2W tomogramu (d). Nepostojanje tzv. „dimple” nam ukazuje na heterotopiju a ne na „closed lip” šizencefaliju.

Hipogenezija korpus kalozuma



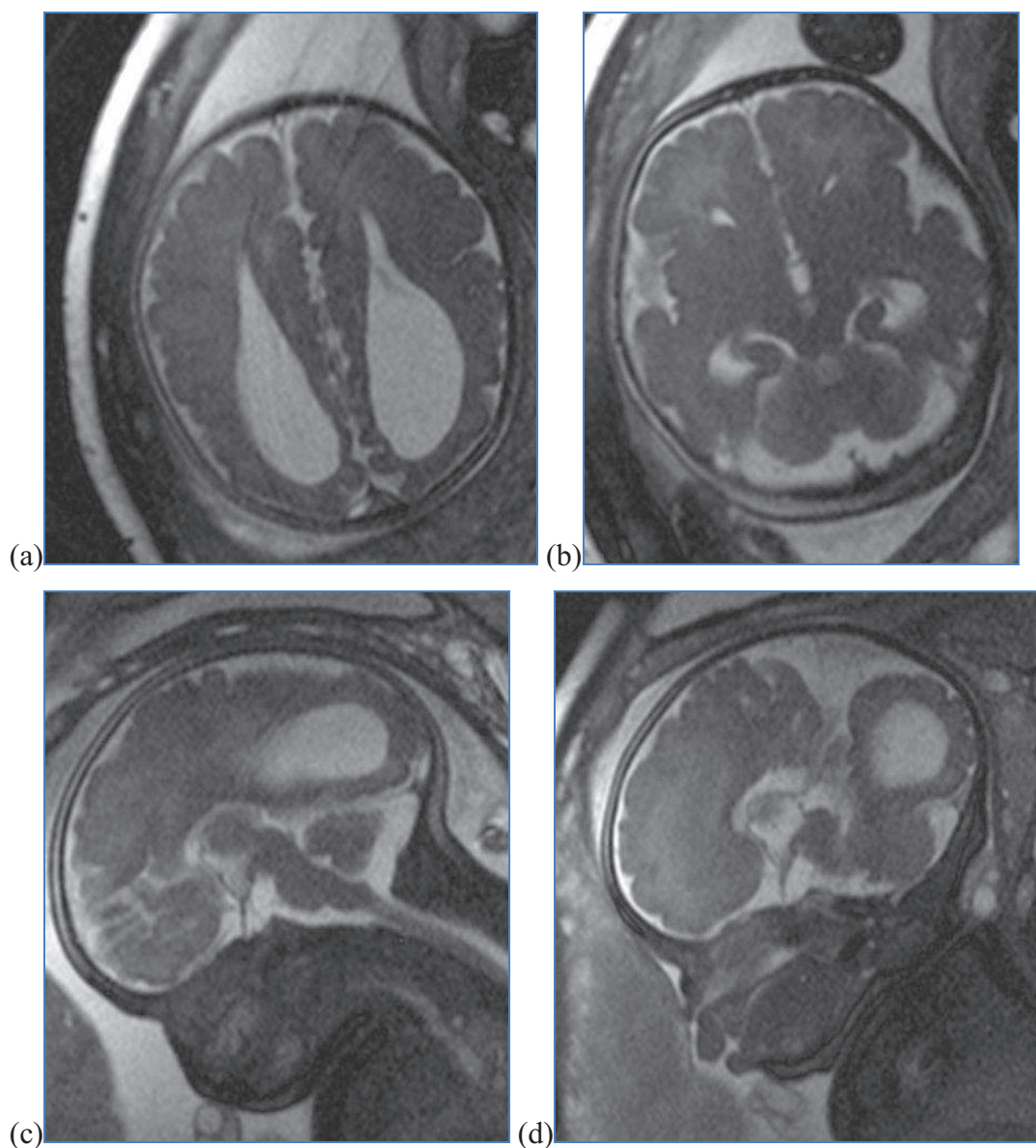
Slika 5.5 a) sagitalni SE T1W tomogram pokazuje postojanje kolena i tela korpus kalozuma dok splenium i rostrum nedostaju. Uvećana hipokampalna komisura daje utisak da postoji splenium. Nedostatatak dela cingularnog sulkusa u posteriornim delovima korpus kalozuma kao znak parcijalne agenezije prezentuje se susticanjem medijalnih sulkusa velikomoždanih hemisfera ka III moždanoj komori, b) koronalni SE T1W tomogram pokazuje da hipokampalna komisura spaja fornikse i da samo imitira splenium koji ne postoji, c) prednji deo korpus kalozuma uočava se u nivou frontalnih rogova i normalne je prezentacije.

Parcijalni nedostatak ili potisnuće korpus kalozuma sa interhemisferičnom cistom i heterotopijom sive mase



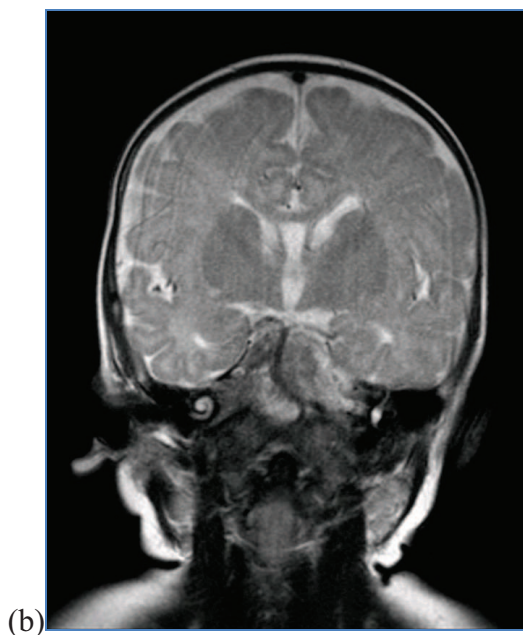
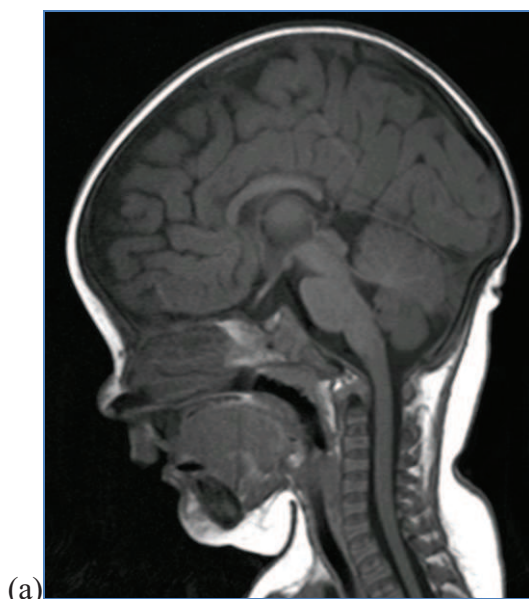
Slika 5.6. a) Na sagitalnom SE T1W tomogramu se ne prikazuje koleno i prednji deo kalozalnog tela uz postojanje interhemisferične ciste, b) aksijalni SE T2W tomogram na kome se ne uočava dilatacija i komunikacija komornog sistema i ciste, c) aksijalni MPR T1 mpr tomogram otkriva ektopičnu sivu masu u frontalnoj beloj masi desno po tipu subkortikalne heterotopije.

Prenatalna dijagnostika agenezije korpus kalozuma



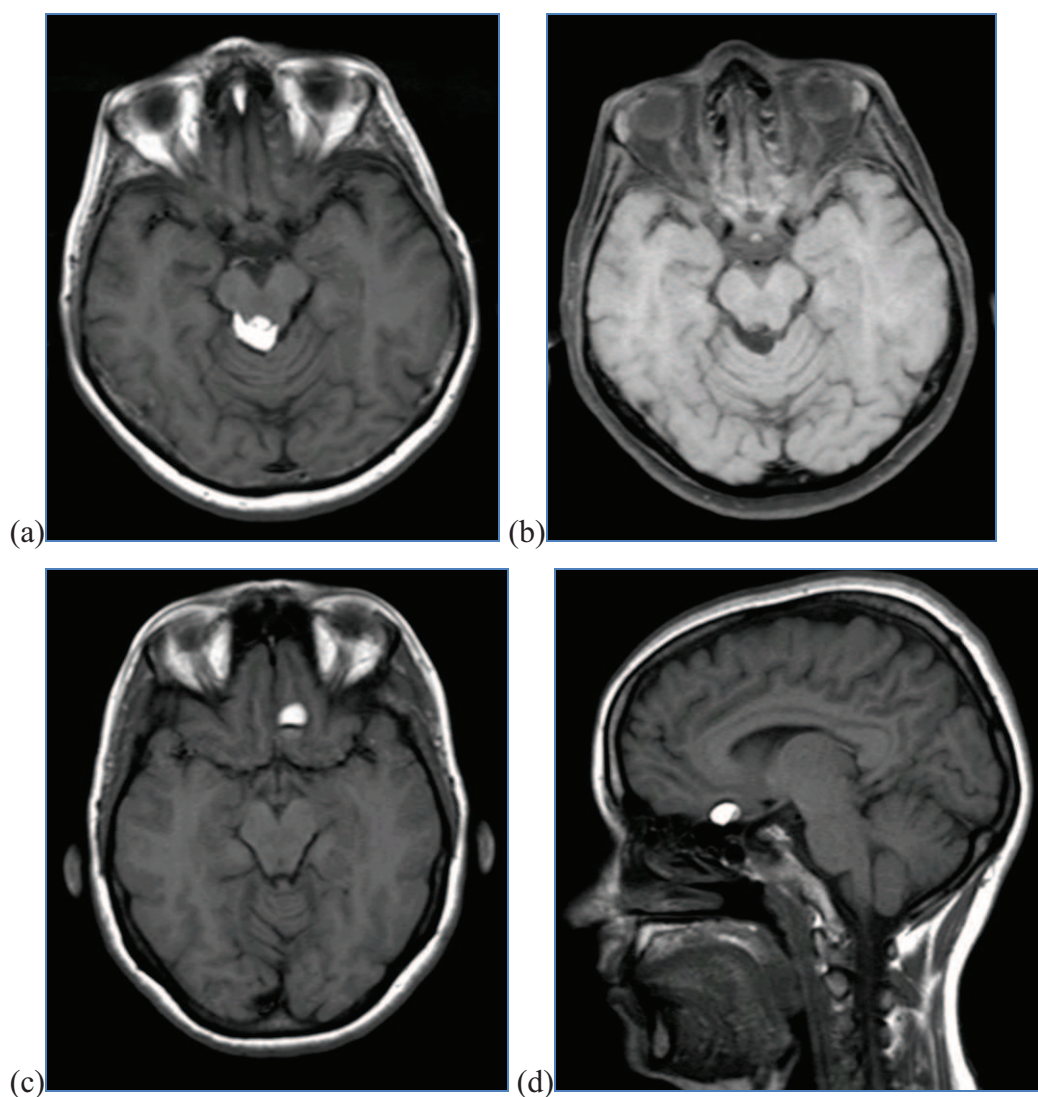
Slika 5.7. fetalni MRI kod ploda starosti 36 nedelja: a) aksijalni T2W HQ tomogram pokazuje izraženu kolpocefaliju zbog proširenih trigonuma i okcipitalnih rogova, b) koronalni T2W HQ tomogram pokazuje visoko postavljenu III moždanu komoru, “razmaknute” frontalne robove Probstovim vlaknima i dilataciju temporalnih rogova usled hipoplazije hipokampusu, c), d) sagitalni T2W HQ tomogram pokazuju nedostatak formacije korpus kalozuma i medijalno susticanje sulkusa velikomoždanih hemisfera ka III moždanoj komori.

Hipogenezija korpus kalozuma



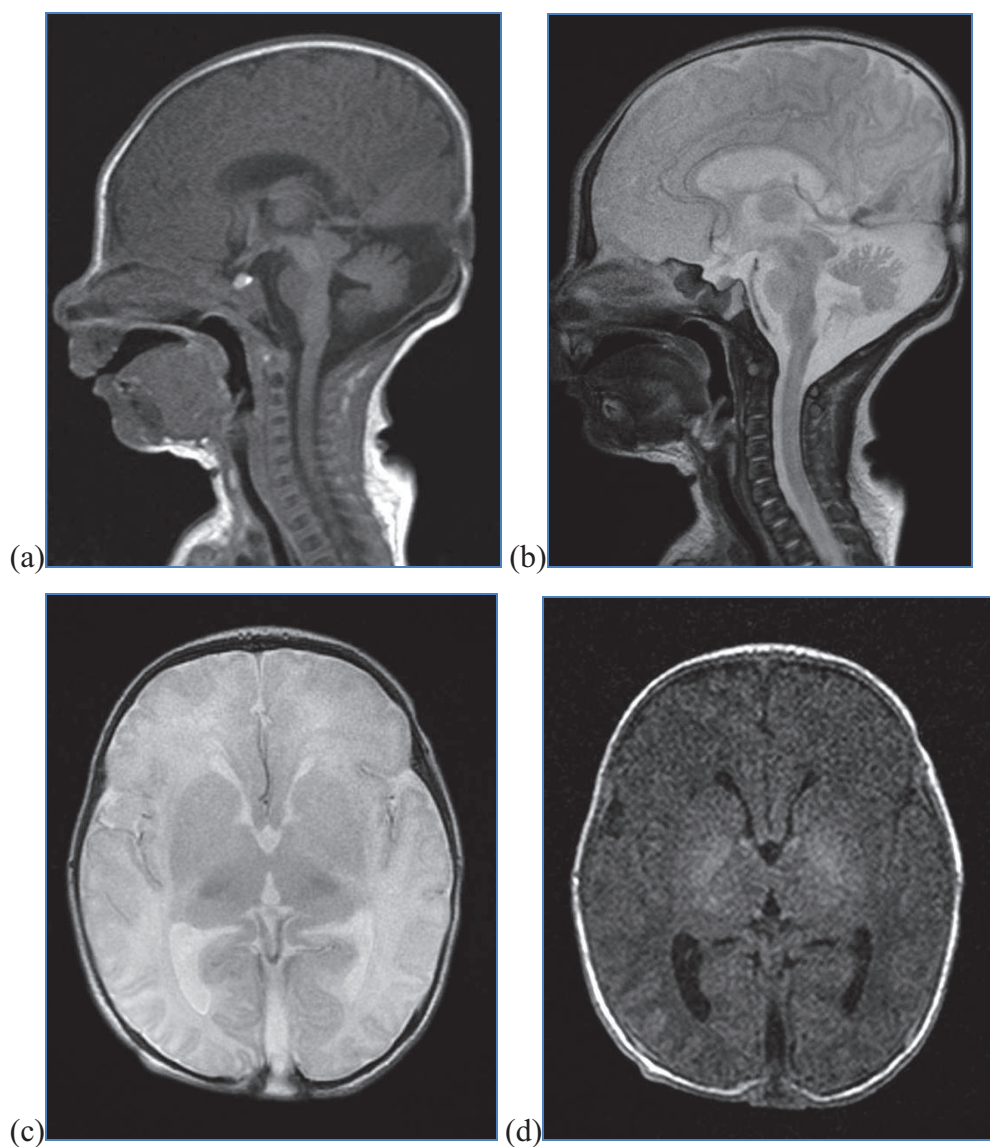
Slika 5.8. a) na SE T1W postoji nedovoljno razvijen genu i rostrum i ako se cingularni sulkus prati do polovine kalozalnog tela. Takođe postoji nedovoljno razvijen splenium, b) koronalni SE T2W pokazuje prisustvo ukrštenih kalozalnih vlakana.

Intrakranijalni lipom



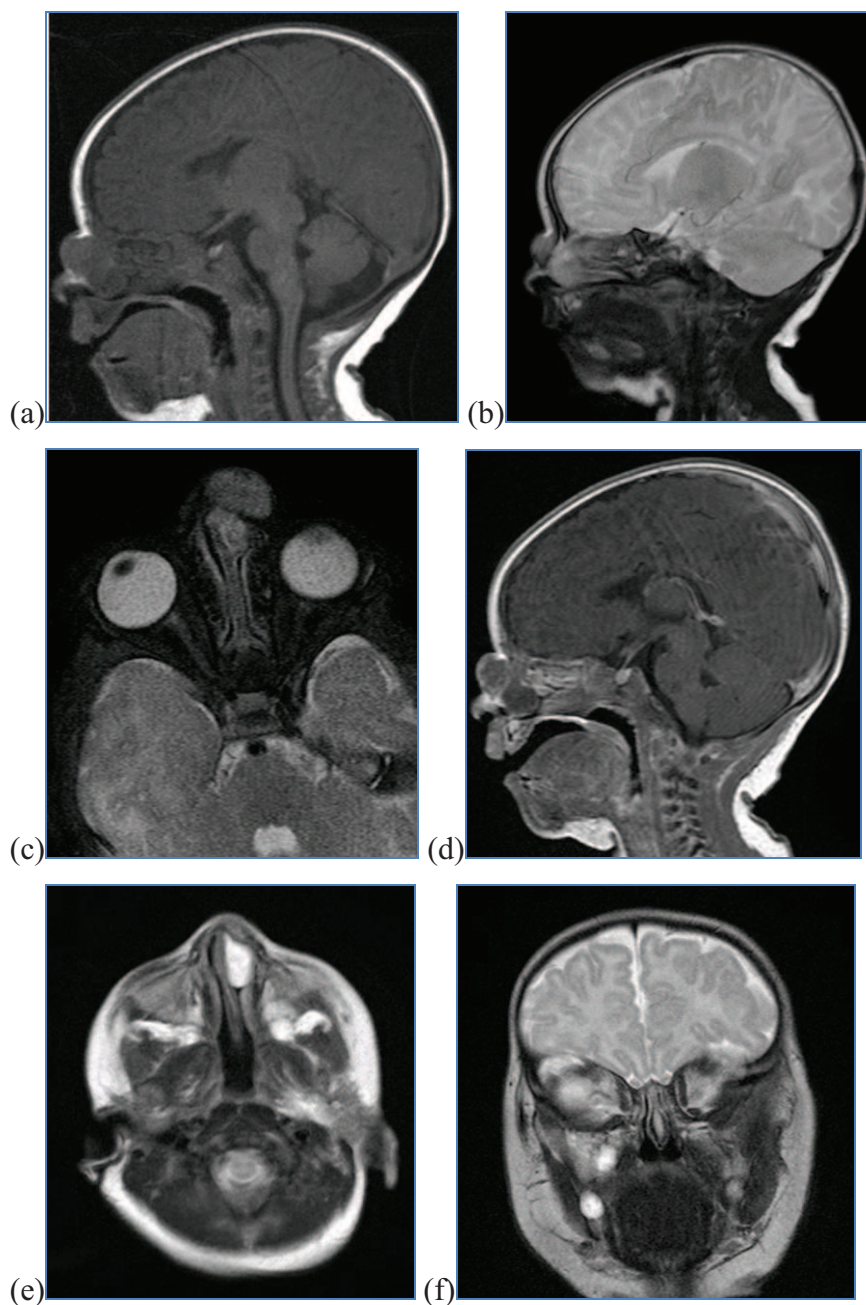
Slika 6.9. a) aksijalni SE T1W tomogram pokazuje tektalni lipom kao intenzivno hipersignalnu formaciju, b) aksijalni T1W FS (“brisanje masti”) dokazuje da se radi o masnom tkivu, c) aksijalni SE T1W tomogram pokazuje parasagitalno levo u girus rektusu lipom kao jasno definisanu hipersignalnu leziju dok se na d) sagitalnom SE T1W lipom prezentuje na sfenoidnom planumu.

Okcipitalna cefalocela i perzistentni falcini sinus



Slika 5.10. a) sagitalni SE T1W, b) sagitalni SE T2W, c) aksijalni SE T2W i d) aksijalni SE T1W pokazuju atretičnu okcipitalnu cefalocelu, odsustvo sinus rectusa i perzistentni falcini sinus. Skraćenje T1 i T2 relaksacionih vremena odgovara mijelinizovanoj belojoj masi.

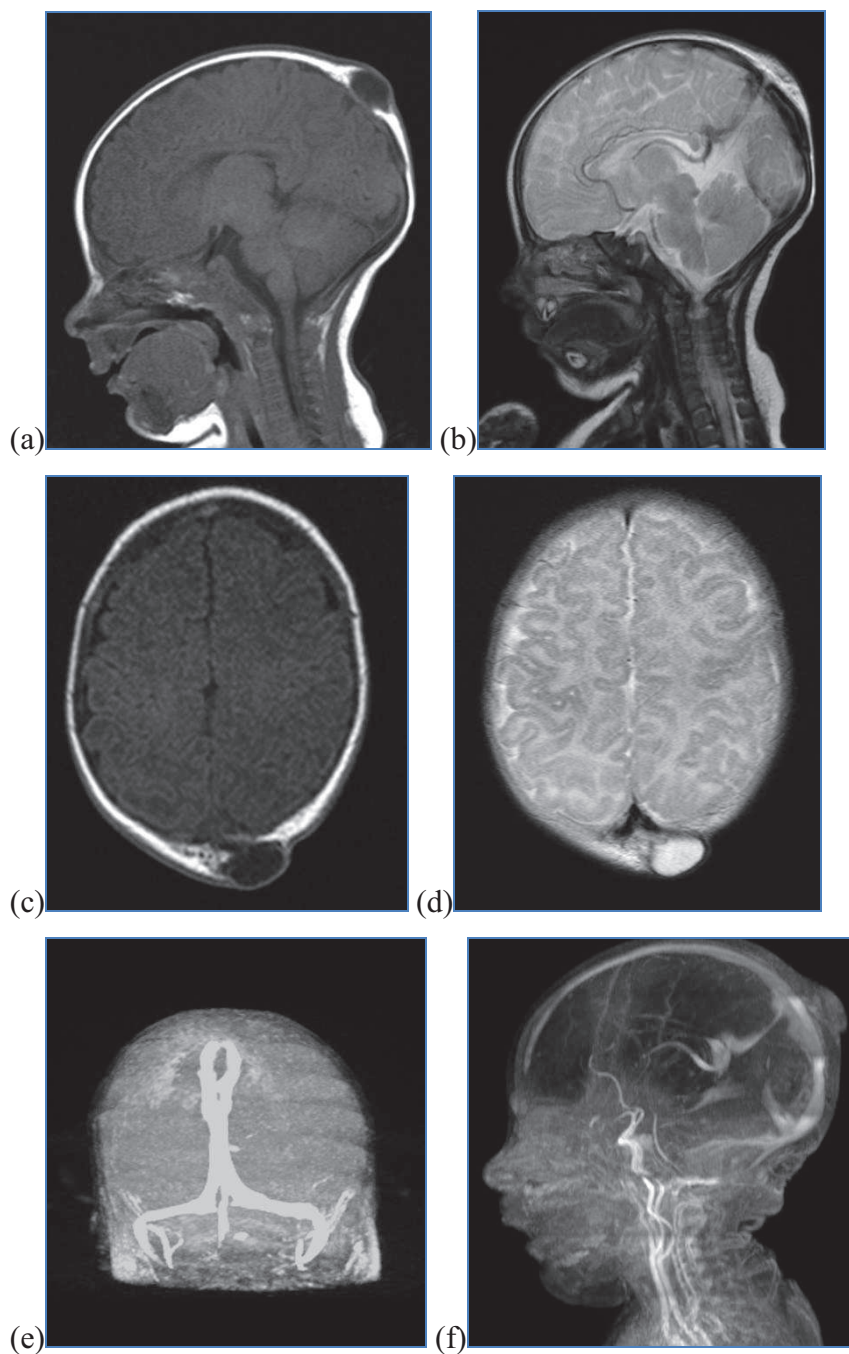
Frontoetmoidalne cefalocele



Slika 5.11. a) sagitalni SE T1W, b) sagitalni SE T2W tomogramima pokazuju glabelarnu masu i cističnu formaciju u nosnom kavumu. Na tankoslajsnom (2mm) T2W uočava se nekompetentnost prednje lobanjske jame u smislu perzistiranja mikrootvora u kome se uočava intenzitet signala likvora, c) aksijalni T1W sa FS pokazuje prisustvo glabelarne mase koja ne pokazuje konekciju sa moždanim parenhimom dok se u manjem delu prikazuje cistični deo u nosnom kavumu, d) postkontrastno se uočava solidniji površni deo mase i cistični deo koji je po tipu meningocele mada jasne komunikacije sa CSF prednje lobanjske jame nema, e) na

aksijalnom SE T2W tomogramu cistična formacija u nosnom hodniku sa njenom kaudalnom propagacijom, f) koronalni SE T2W tomogram pokazuje kompetentnost prednjih frontalnih odnosno olfaktornih girusa.

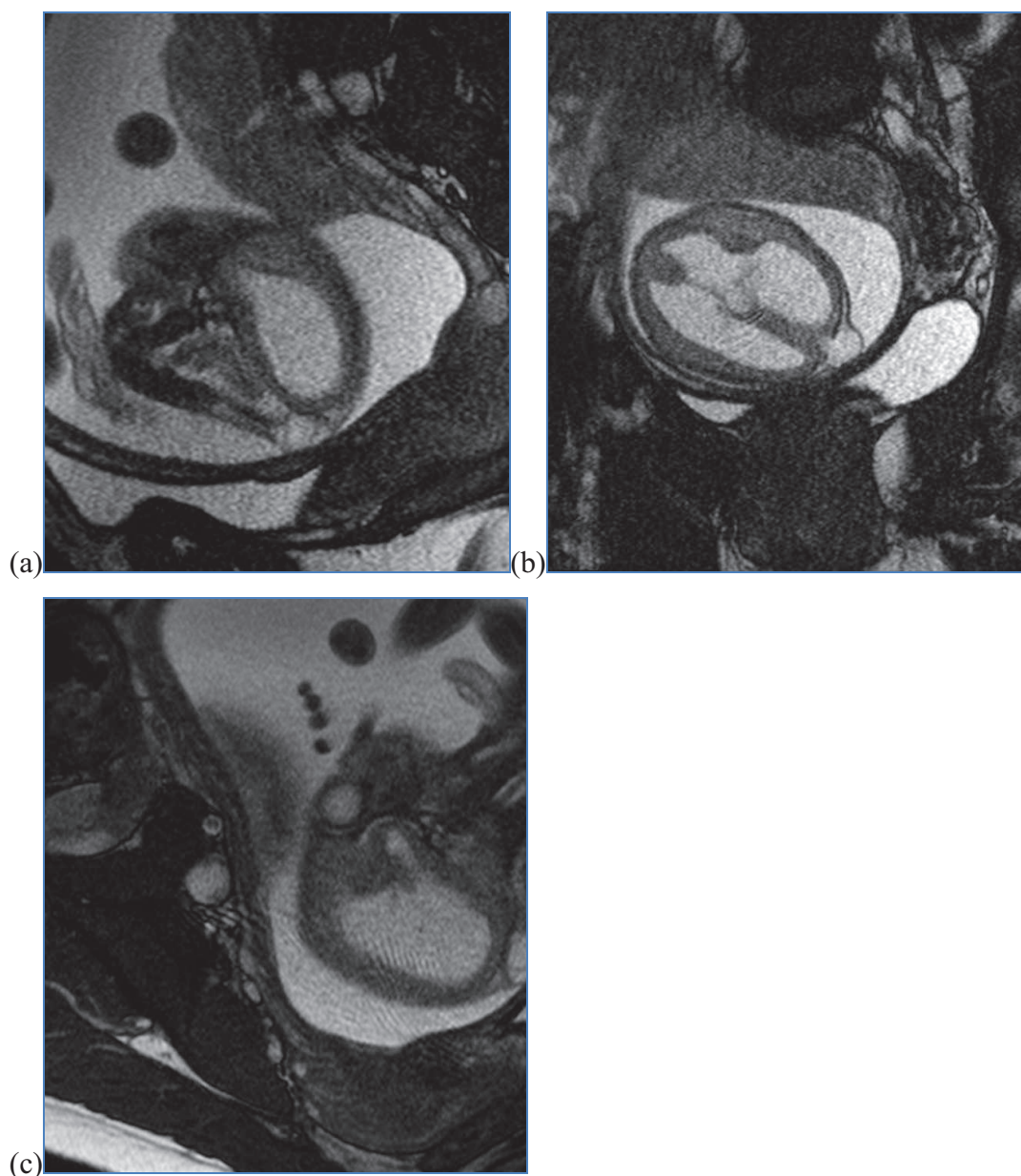
Parijetalna cefalocela



Slika 5.12. a) sagitalni SE T1W pokazuje parijetalnu cefalocelu kao jasno definisanu cističnu formaciju signala CSF, b) sagitalni SE T2W tomogram ukazuje i na postojanje embrionalnog falcinog sinusa koji se proteže do nivoa cefalocela koja je i u ovoj sekvenci intenziteta signala CSF, c) aksijalni SE T1W i d) aksijalni SE T2W pokazuju položaj cefalocela parasagitalno levo i njenu definisanost prema ispodležecim strukturama, e)

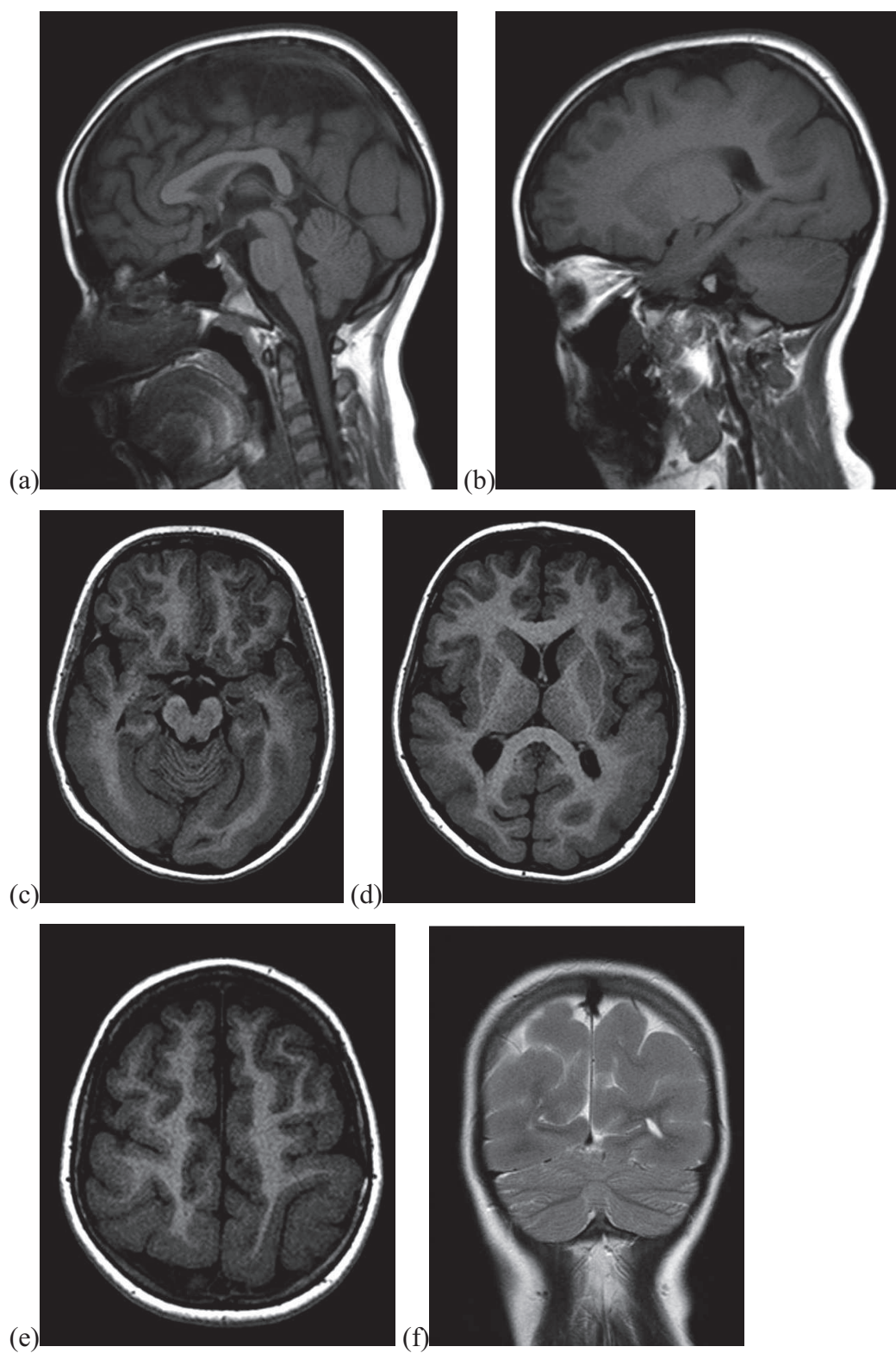
koronalni venski 3D TOF MR angiogram pokazuje fenestraciju gornjeg sagitalnog sinusa, f)
sagitalni venski 3D TOF MR angiogram pokazuje perzistentni falcini sinus.

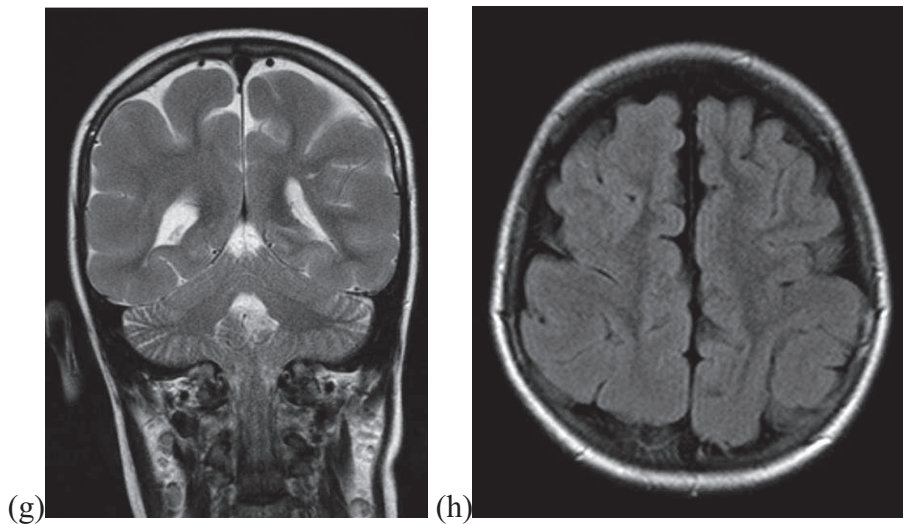
Prenatalna dijagnostika cefalocele



Slika 5.13. fetalni MRI ploda gestacijske starosti 25 nedelja: a) parakoronarni T2W HQ, b) aksijalni T2W HQ i c) sagitalni T2W HQ tomogrammi pokazuju prekid kontinuiteta kalvarije u okcipitalnom delu sa prolabiranjem meningocele. Postoji i hidrocefalus sa redukovanim odnosno potisnutim moždanim parenhimom.

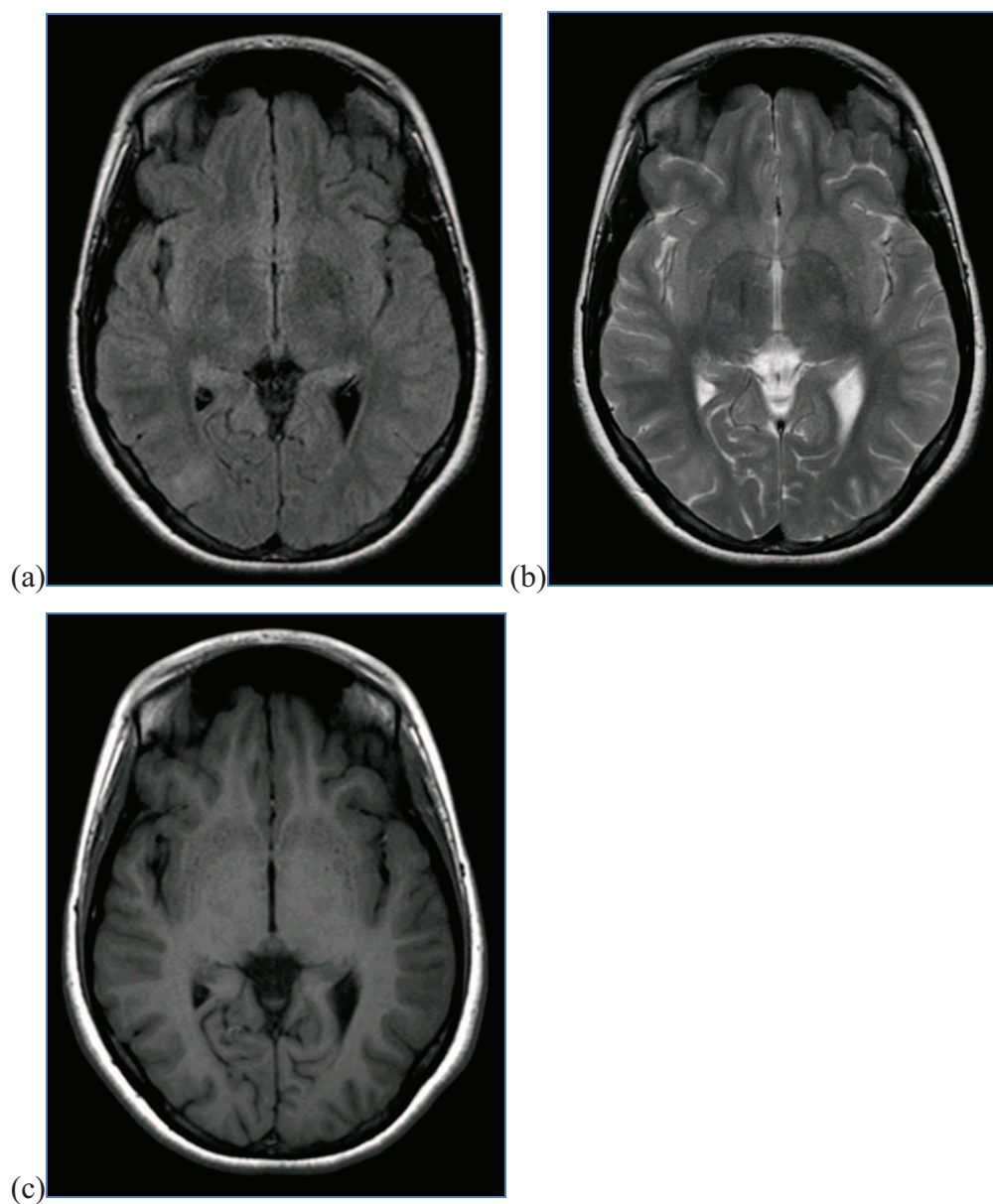
Bilateralna fokalna posteriorna pahigirija (agirija-pahigirija kompleks)





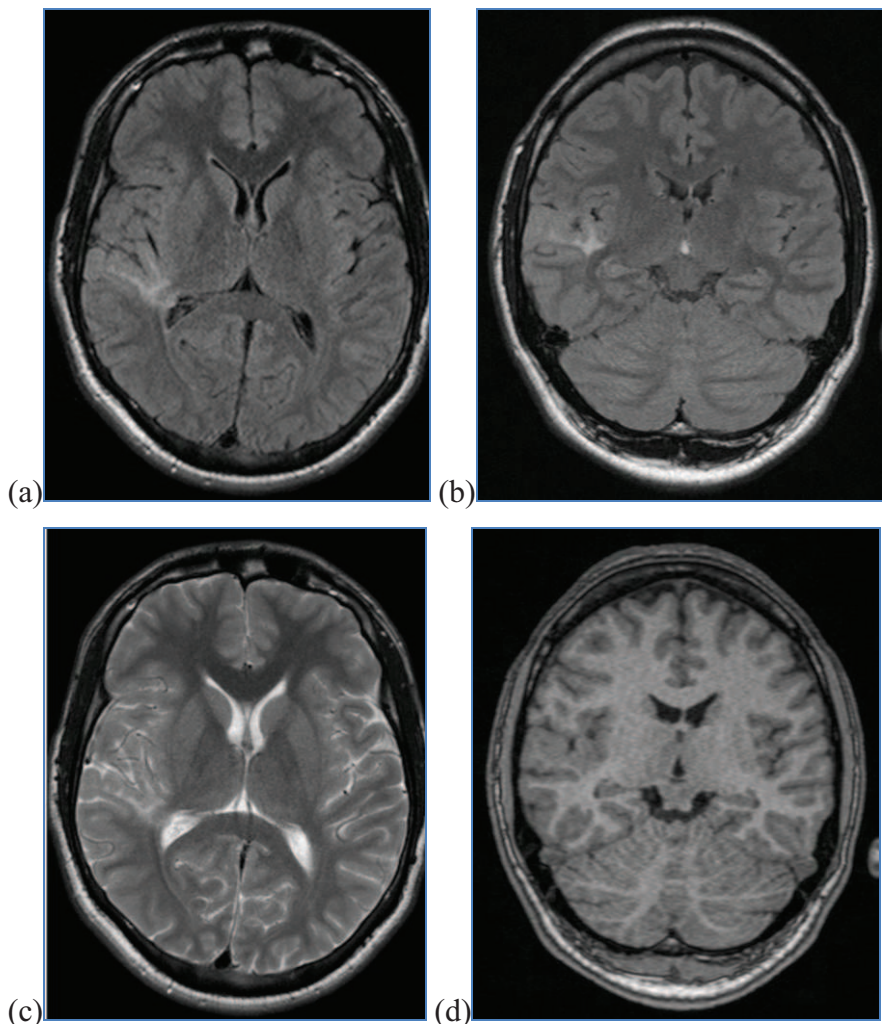
Slika 5.14. a) mediosagitalni SE T1W i b) parasagitalni SE T1W tomogrami pokazuju odsustvo sekundarnih kortikalnih sulkusa u parijetookcipitalnoj regiji, b), c) i d) T1W MPR aksijalni tomogrami pokazuju izmenjenu giralnu morfologiju posteriornih parijetookcipitalnih regija sa plitkim sulkusima, širokim girusima i zadebljanim korteksom koji pokazuje glatku jasnu granicu prema beloј masi dok se u okviru zadebljanog korteksa uočava tanka linija bele mase koja odgovara „sparse zone“, f) i g) koronalni SE T2W tomogramtakodje pokazuju izmenjenu giralnu arhitektoniku ali se manje jasno uočava granica sive i bele mase, h) aksijalni T2W FLAIR tomogram pokazuje bilateralno pahigiričan korteks perirolandično postcentralno, takodje sa plitkim sulkusima i širokim girusima.

Fokalna kortikalna displazija



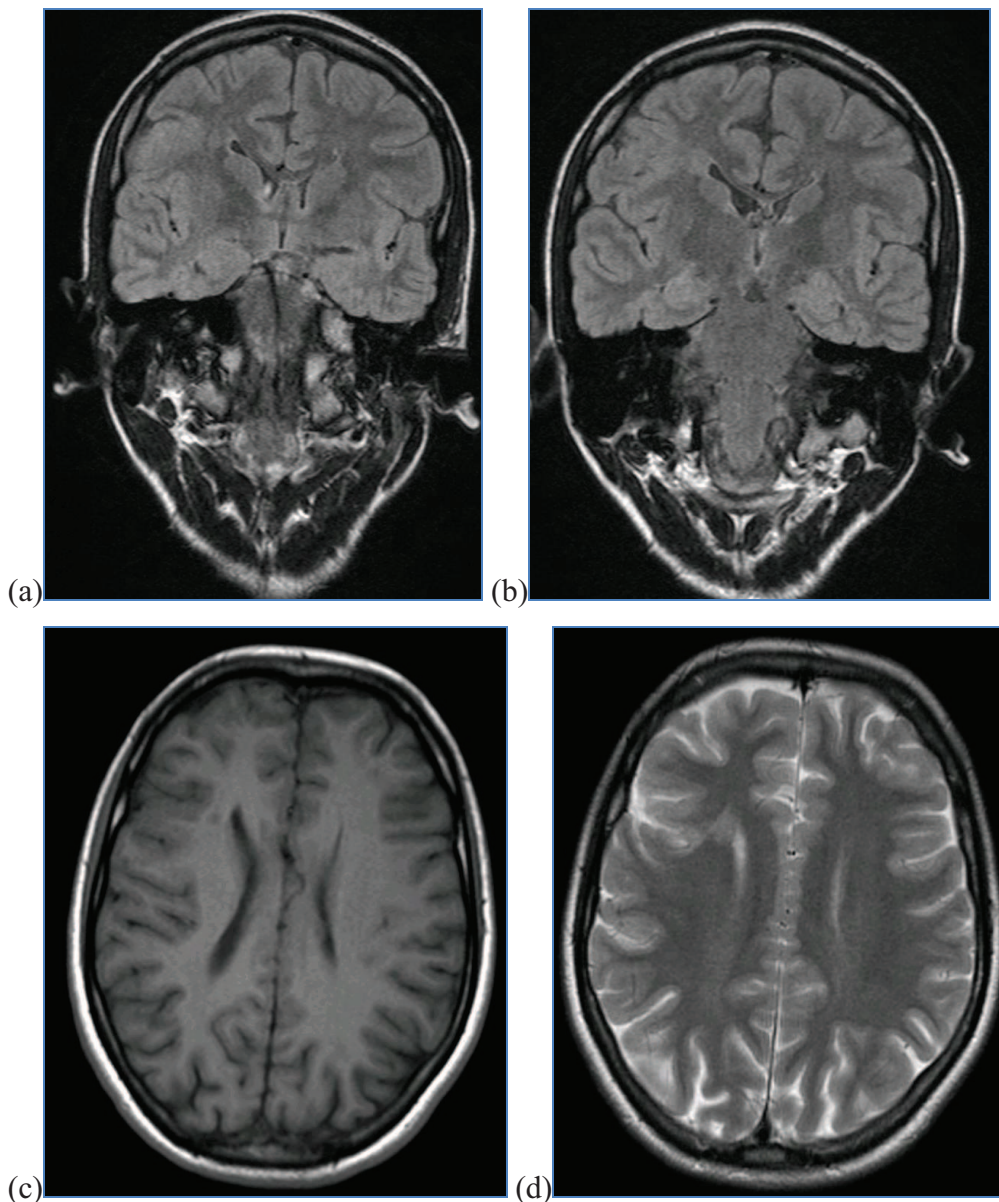
Slika 5.15. a) aksijalni FLAIR i b) aksijalni SE T2W pokazuju minimalni hiperintenzitet subkorteksa sa nejasnom granicom prema korteksu uz lateralni okcipitotemporalni sulkus što se na c) aksijalnom SE T1W uočava kao neregularna nejsana granica displastičnog stanjenog korteksa sa ispodležecom belom masom.

Fokalna kortikalna displazija (sa balon ćelijama) ili fokalna „transmantle”kortikalna displazija



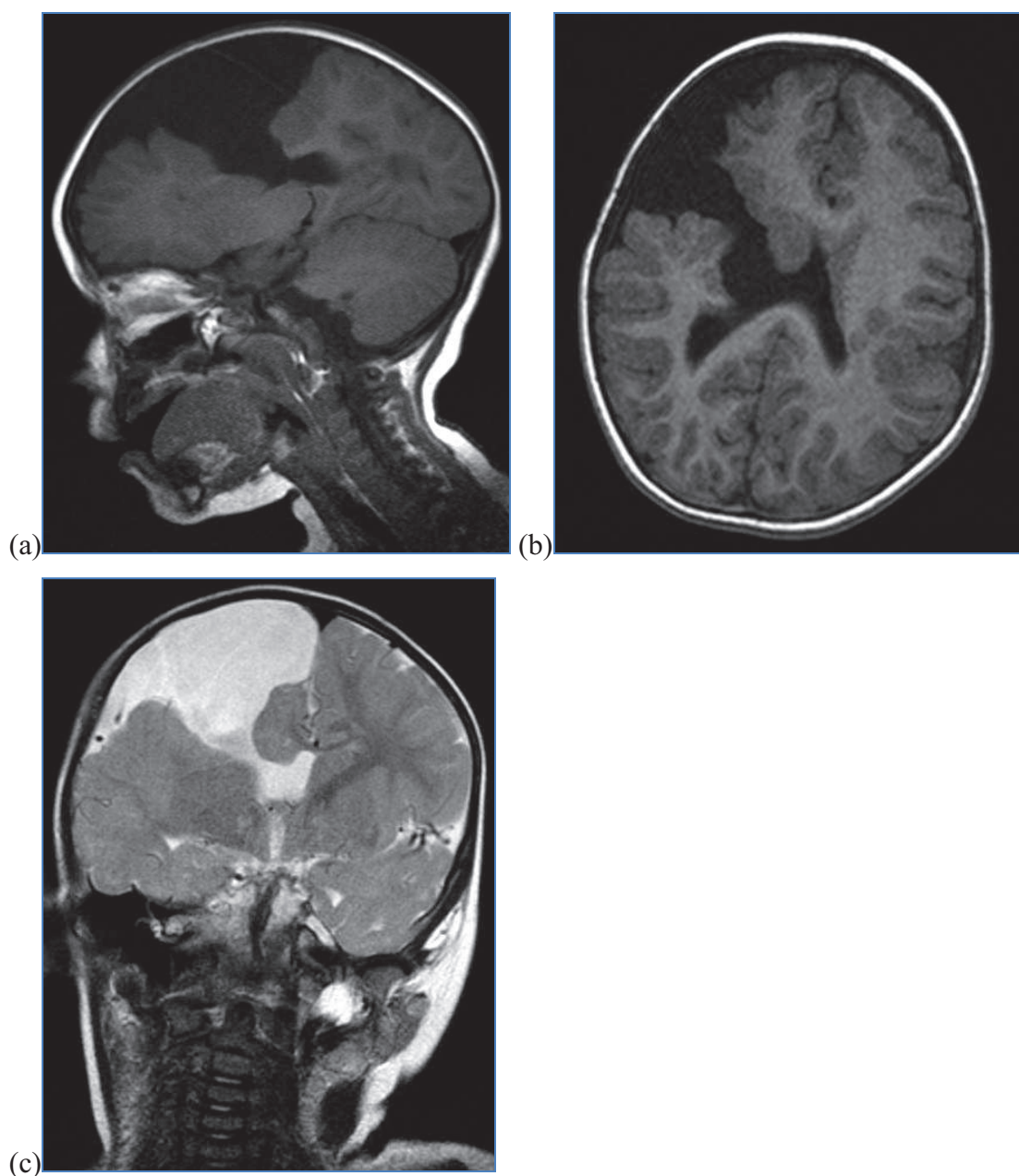
Slika 5.16. a) aksijalni FLAIR i b) koronalni FLAIR tomogramima pokazuju intenzivan hipersignal bele mase od displastičnog perinzularnog korteksa do lateralnog zida desne bočne komore, c) na koronalnom SE T2W vidi se da ne postoji jasna granica displastične sive mase i ispodležućeg subkorteksa što se najbolje uočava na d) tankoslajsnom koronalnom MPR T1W gde se uočava da je korteks perinzularno zadebljan i sa nejasnom zamrljanom granicom prema beloј masi.

**Fokalna kortikalna transmante displazija vs. heterotopija „transmantle”,
ddg. schisencephalia „closed lips”**



Slika 5.17. a), b) koronalni FLAIR tomogrami pokazuju zadebljan displastičan korteks donjeg frontalnog girusa desno iznad lateralnog sulkusa sa linearnim fokusom sive mase koja se proteže do lateralnog dela frontalnog roga desne bočne komore, bez uočavanja „dimple” ili fokalnog udubljenja na zidu komore što bi bilo patognomonično za šizencefaliju zatvorenog tipa, c) aksijalni MPR T1W pokazuje izraženo zadebljanje korteksa sa zamrljanom nejasnom granicom prema ispoležećem subkorteksu i na d) SE T2W tomogramu propagaciju ektopične sive mase do zida desne bočne komore.

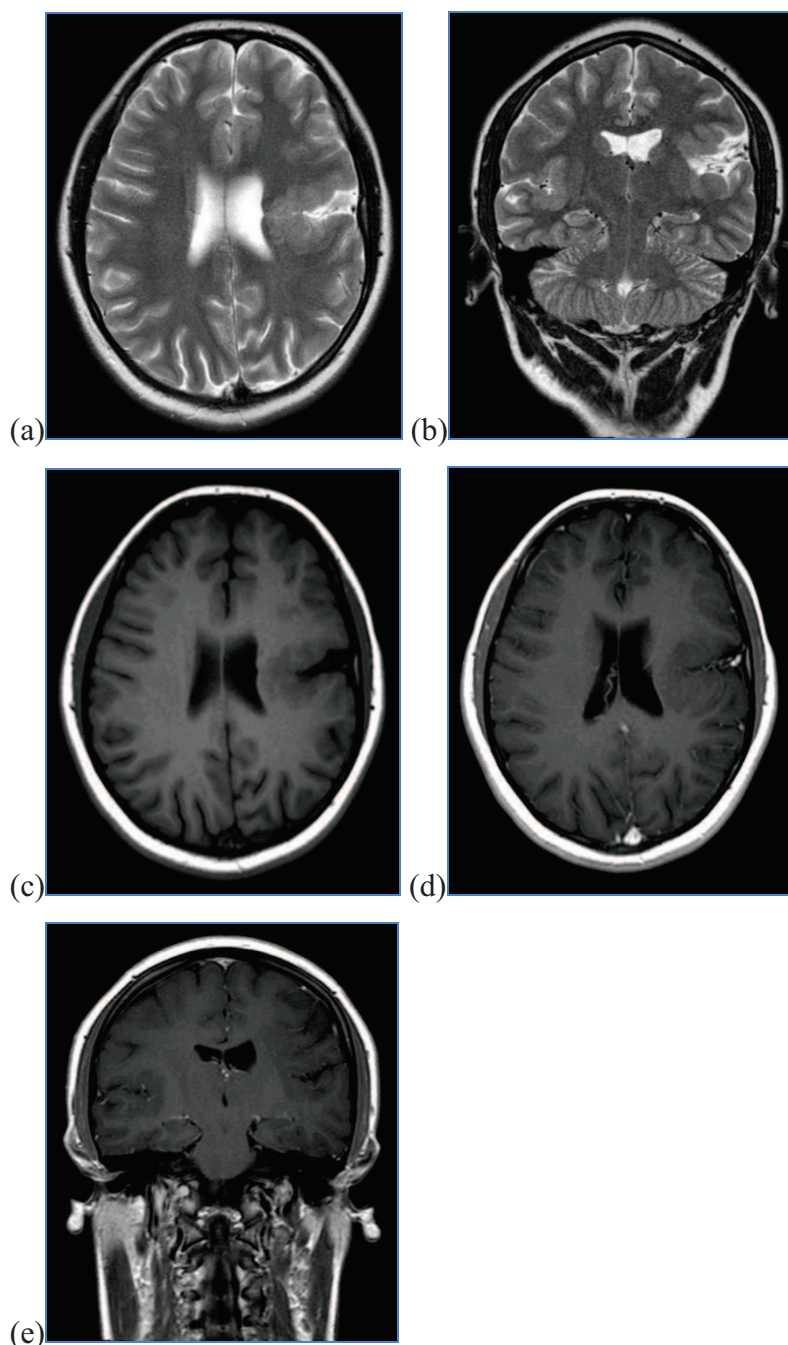
Schisencephalia tipa „open lips”



Slika 5.18. a) parasagitalni SE T1W tomogram pokazuje veliki rascep desne velikomoždane hemisfere koji komunicira sa komornim sistemom, b) aksijalni MPR T1W tomogram pokazuje veliki rascep, „cleft” desne velikomoždane hemisfere koji povezuje periferni likvorski prostor i komorni sistem i koji je oivičen displastičnim i polimikrogiričnim korteksom. Leva bočna komora je smanjena i deformisana. Po tipu „mirror- image” u levoj hemisferi se vide zone heterotopične sive mase u periventrikularnoj beloj masi i displastičan

zadebljan frontalni korteks, c) koronalni SE T2W tomogram prikazuje pre svega rascep, njegov odnos sa komornim sistemom i nedostatak septum pelluciduma.

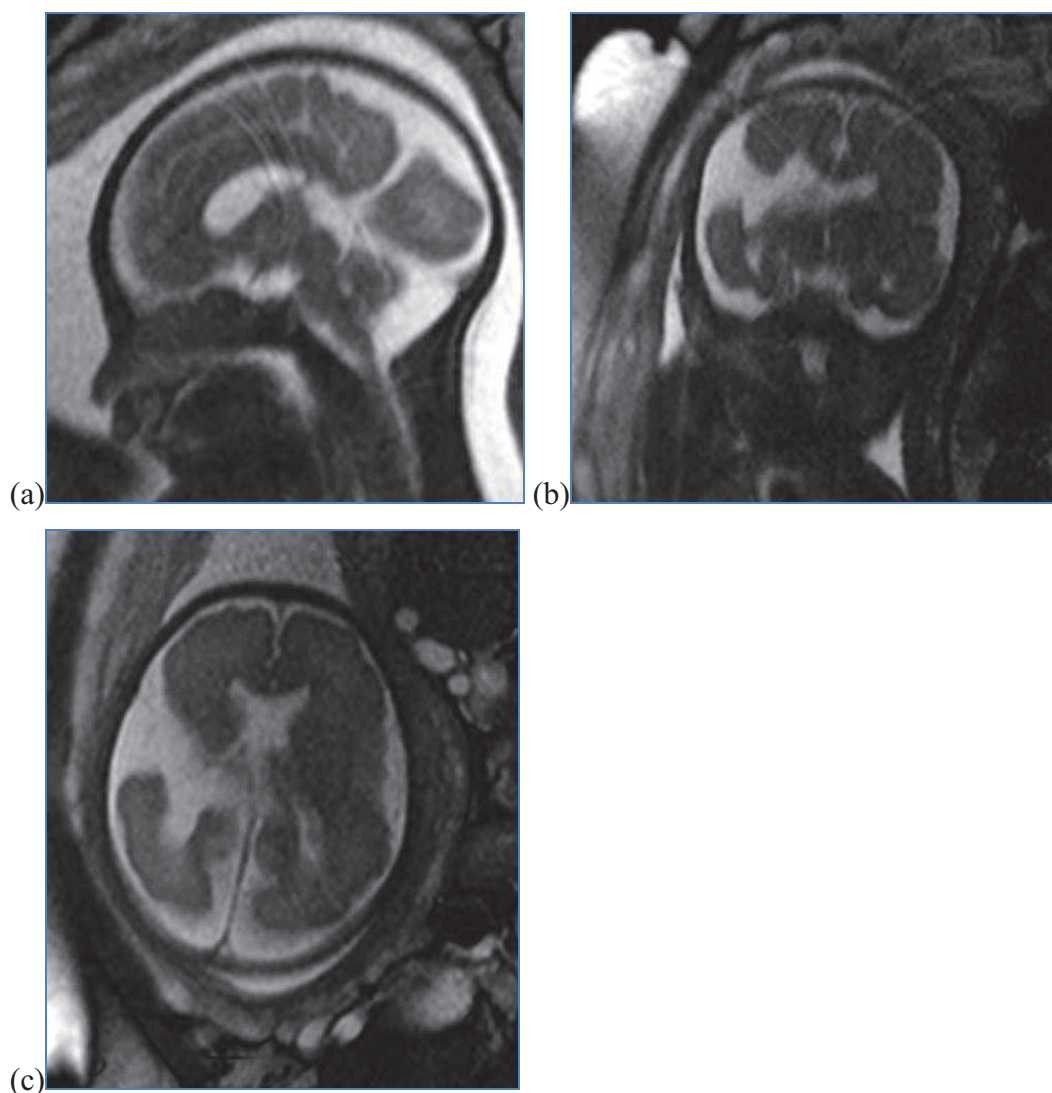
Schisencephalia tipa „closed lips”



Slika 5.19. a) aksijalni SE T2W i b) koronalni SE T2W pokazuju „cleft” ili rascep leve velikomoždane hemisphere koji je oivičen zadebljanim displastičnim korteksom i koji doseže do lateralnog zida leve bočne komore na kome dovodi do malog fokalnog udubljenja „dimple” što je patognomičan znak za šizencefaliju, b) koronalni SE T2W pokazuje zadebljan displastičan korteks u kontralateralnoj hemisferi u lateralnom sulkusu („mirror-image”), c) aksijalni SE T1W bolje pokazuje strukturu displastičnog korteksa koji ovičava rascep, dok d)

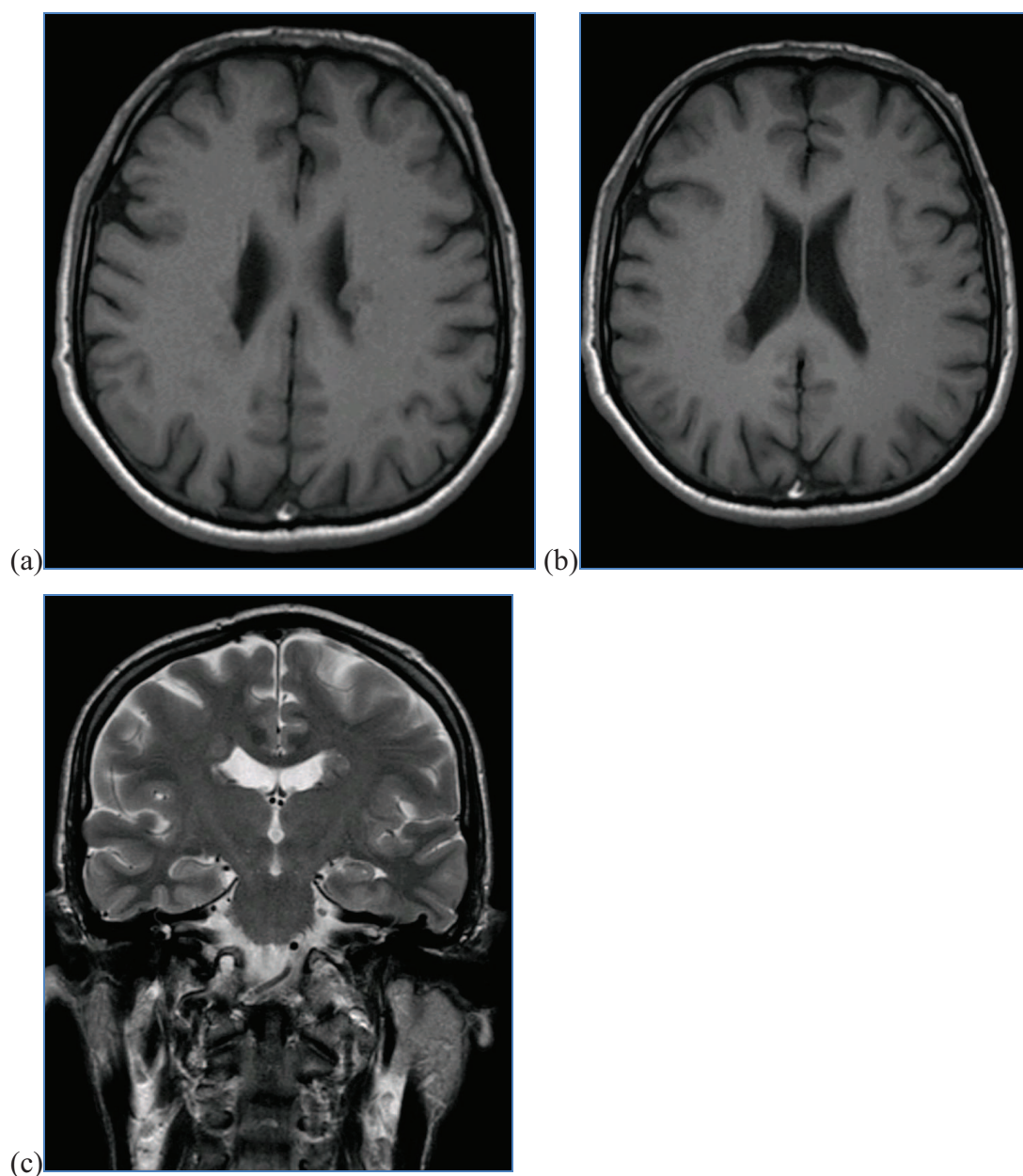
aksijalni postkontrastni i e) koronalni postkontrastni tomogrami ne pokazuju fokalno patološko pojačanje signala.

Prenatalna dijagnostika schisencephalia - fetalni MRI



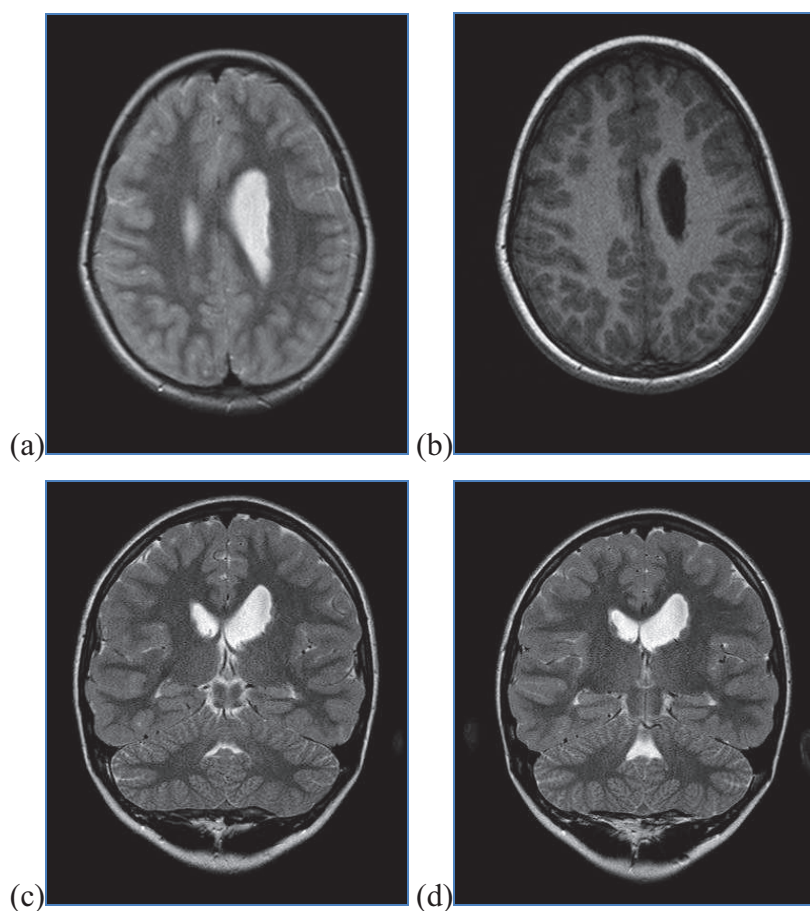
Slika 5.20. fetalni MRI ploda gestacijske starosti 30 nedelja: a) na sagitalnom T2W HQ tomogramu uočava se potpuni rascep desne velikomoždane hemisfere u regiji parijetalno. Uočava se korpus kalozum, b) koronalni T2W HQ i c) aksijalni T2W HQ tomogramu pokazuju da je rascep frontalno, da postoji široka komunikacija sa komornim sistemom i da se ne uočava septum pellucidum.

Mikronodularna subependimna heterotopija



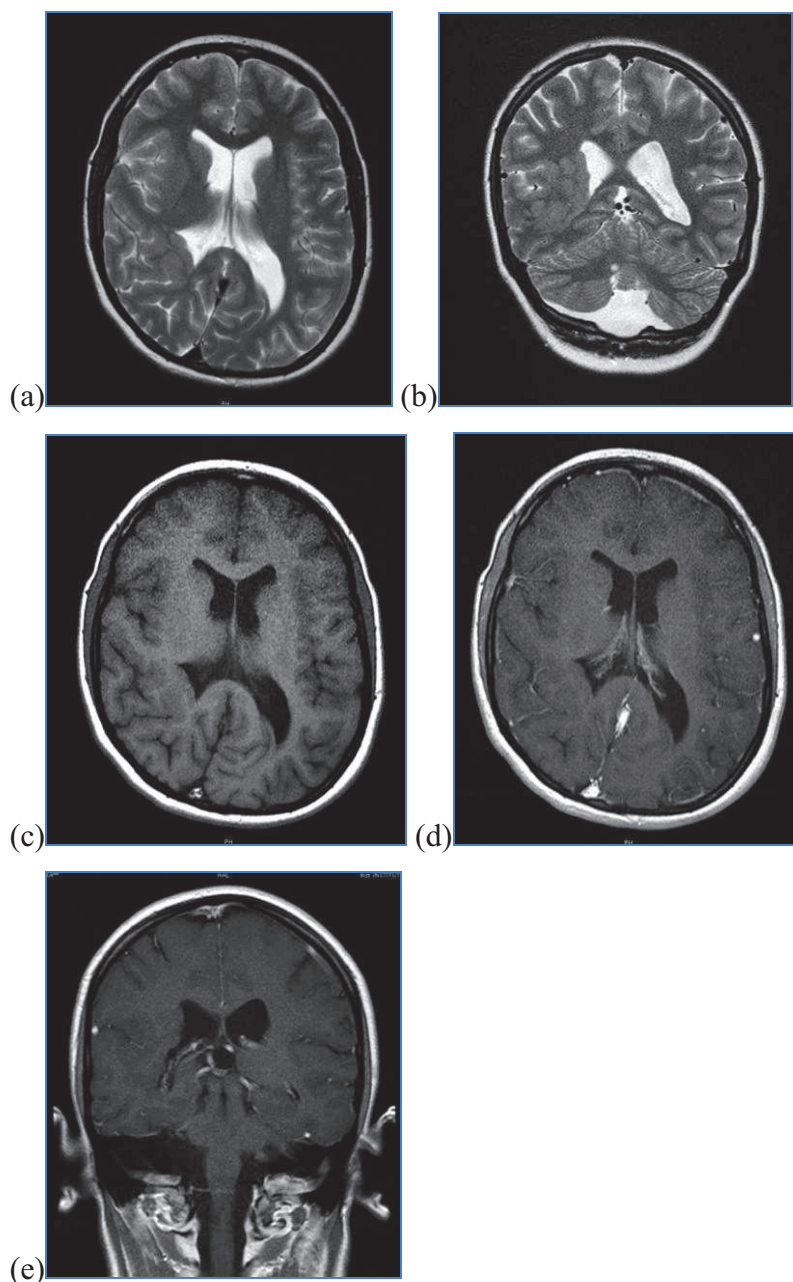
Slika 5.21. a) i b) aksijalni SE T1W tomogrami pokazuju bilateralne fokalne nodularne lezije subependimno u lateralnim zidovima bočnih komora koje su izointenzne sa korteksom, c) koronalni SE T2W pokazuje da su nodusi ektopične sive mase istog intenziteta kao regularan korteks i na sekvenci sa dugim relaksacionim vremenom.

Mikronodularna subependimna heterotopija



Slika 5.22. a) aksijalni SE T2W i b) aksijalni MPR T1W tomogramima pokazuju mikronoduse ektoپیčne sive mase subependimno u lateralnom zidu leve bočne komore. U obe sekvence lezije su istog signala kao i korteks, c) koronalni SE T2W i d) koronalni SE T2W pokazuju mikronoduse subependimno ali pre svega asimetriju odnosno dilataciju leve bočne komore i redukciju volumena bele mase leve velikomoždane hemisfere.

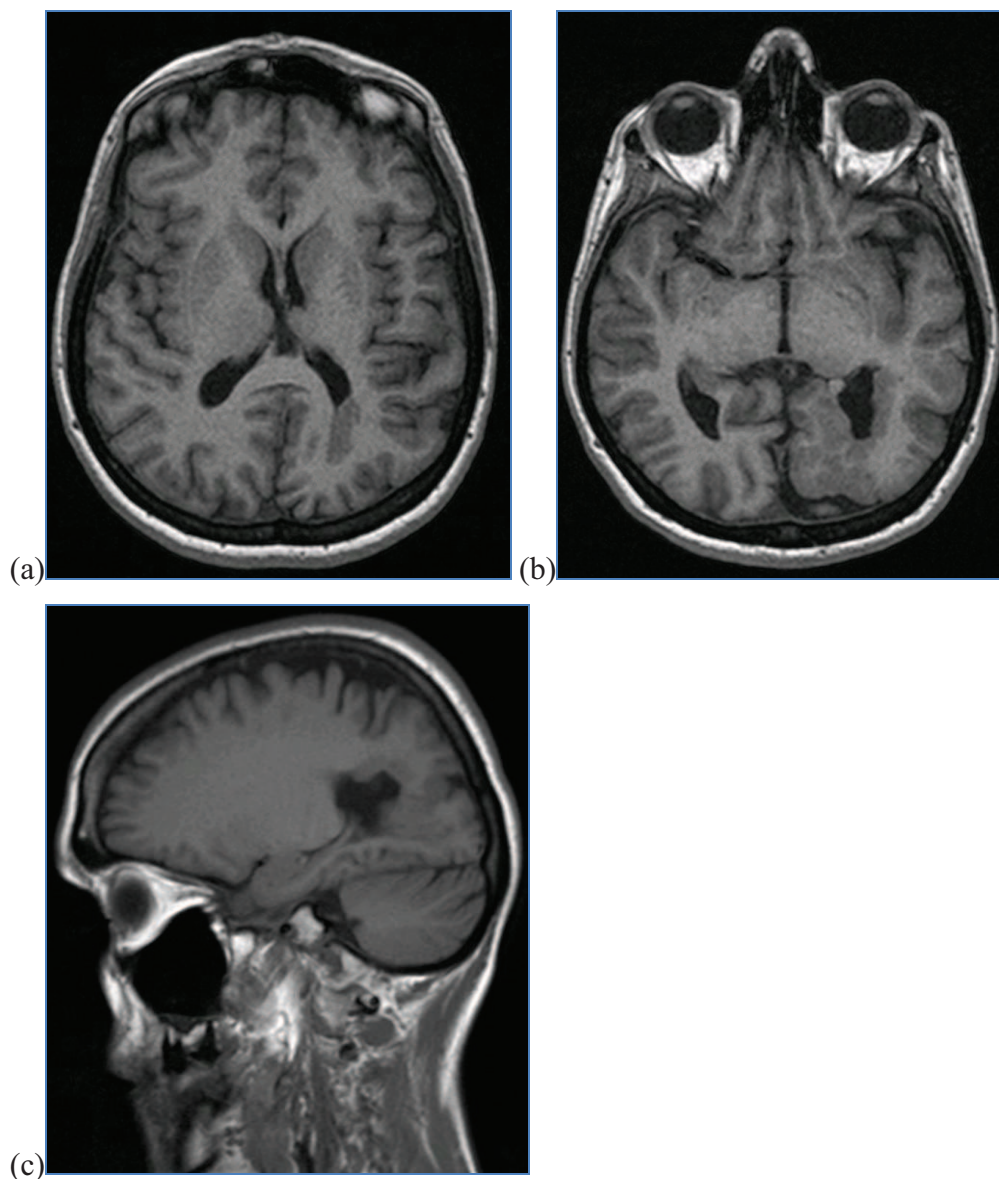
Subkortikalna nodularna heterotopija



Slika 5.23. a) aksijalni SE T2W i koronalni SE T2W tomogrami pokazuju veliku nehomogenu formaciju koja okupira desni temporooccipitalni region od pijalnog površnog korteksa kroz belu masu sve trigonuma i okcipitalnog roga desne bočne komore koji su posledično amputirani i deformisani, c) aksijalni SE T1W pokazuje polja ektopične sive mase u vidu nehomogenog nodusa dok se zbog razlikovanja od hamartoma iz diferencijalno dijagnostičkih razloga aplikovalo paramagnetno kontrastno sredstvo te se na d) aksijalnom i

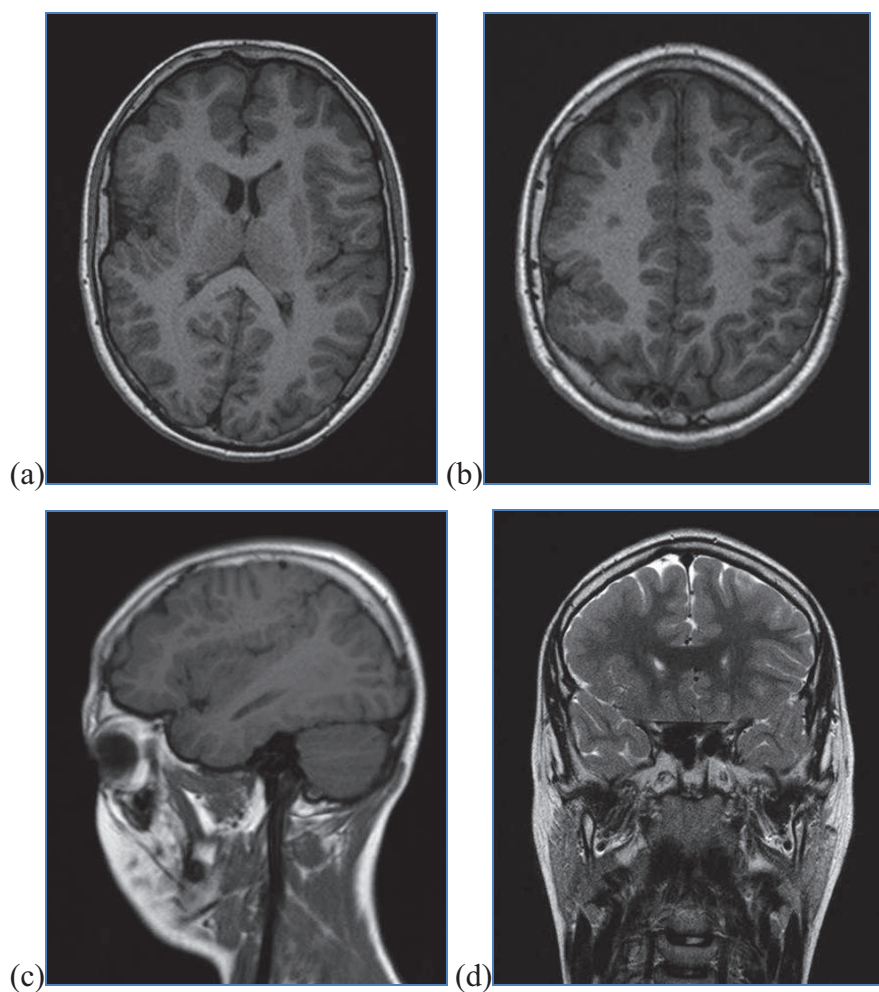
e) koronalnom postkontrastnom tomogramu ne uočava patološka izmena signala što govori u prilog heterotopije.

Subkortikalna i subependimna heterotopija



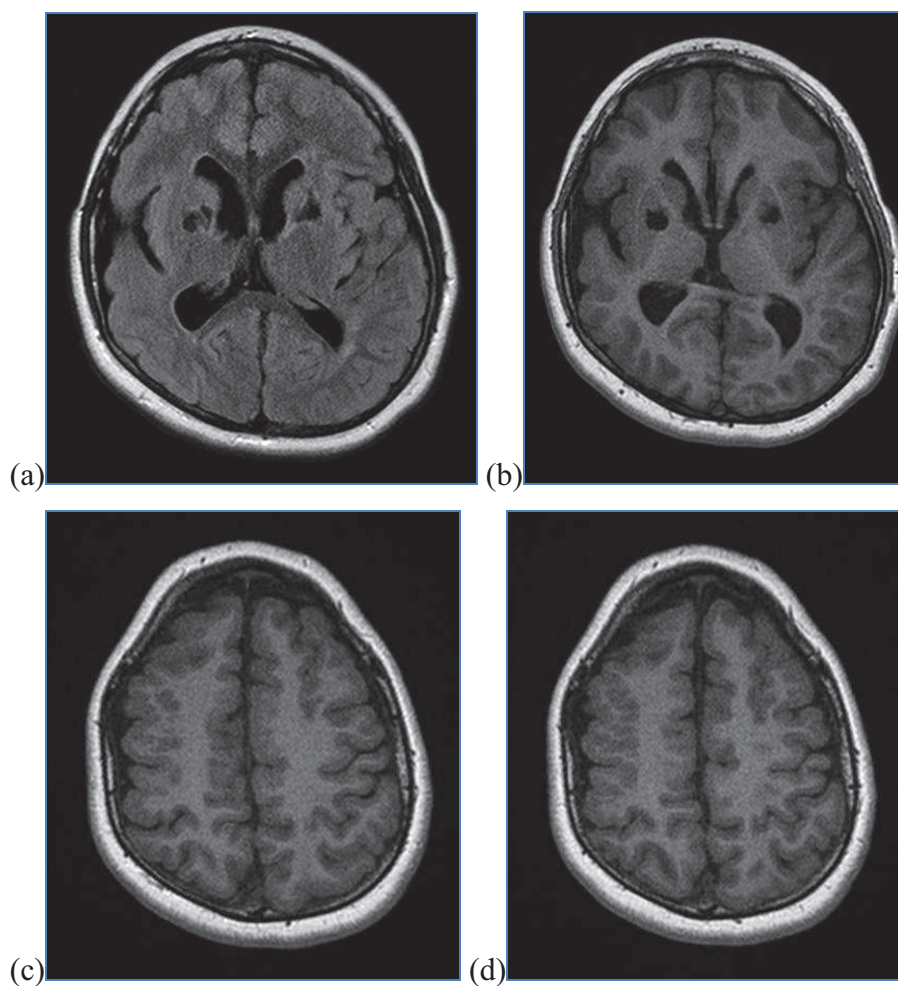
Slika 5.24. a) aksijalni MPR T1W pokazuje zonu ektopične sive mase uz lako deformisan okcipitalni rog leve bočne komore dok se na b) aksijalnom MPR T1W uočava kao veća zona heterotopije od pijalne površine displastičnog korteksa do okcipitalnog roga gde se takodje vide subependimni mikronodusi ektopične sive mase, c) na parasagitalnom SE T1W tomogramu se bolje uočava ekstenzivnost promene od pijalne površine do okcipitalnog roga.

Polimikrogirija



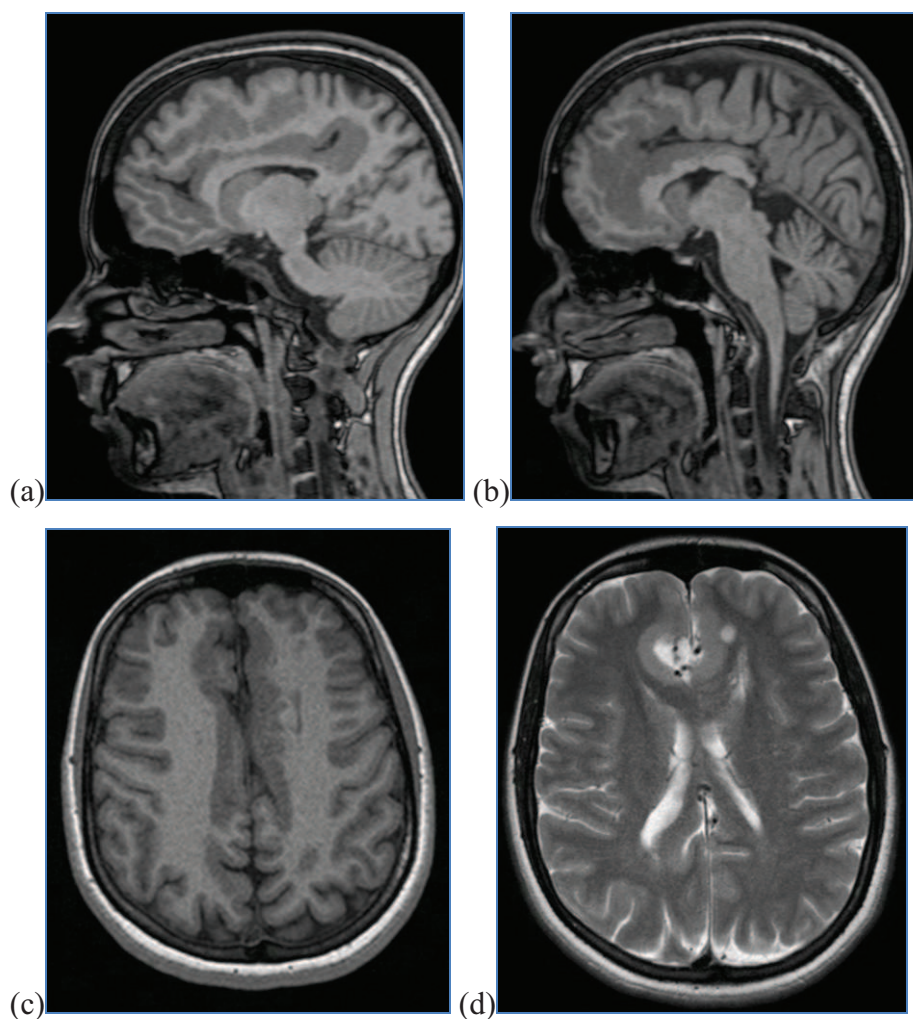
Slika 5.25. a) aksijalni MPR T1W i b) aksijalni MPR T1W tomogramima pokazuju polimikrogiriju od konveksiteta perirolandično, pre i postcentralno duž frontalnog korteksa sve do Sylvijeve fisure, c) sagitalni SE T1W i d) koronalni SE T2W pokazuju da polimikrogirija zahvata dominantno korteks srednjeg i donjeg frontalnog girusa desno i inzularnu regiju odnosno frontalni operkulum.

Kongenitalna infekcija citomegalo virusom



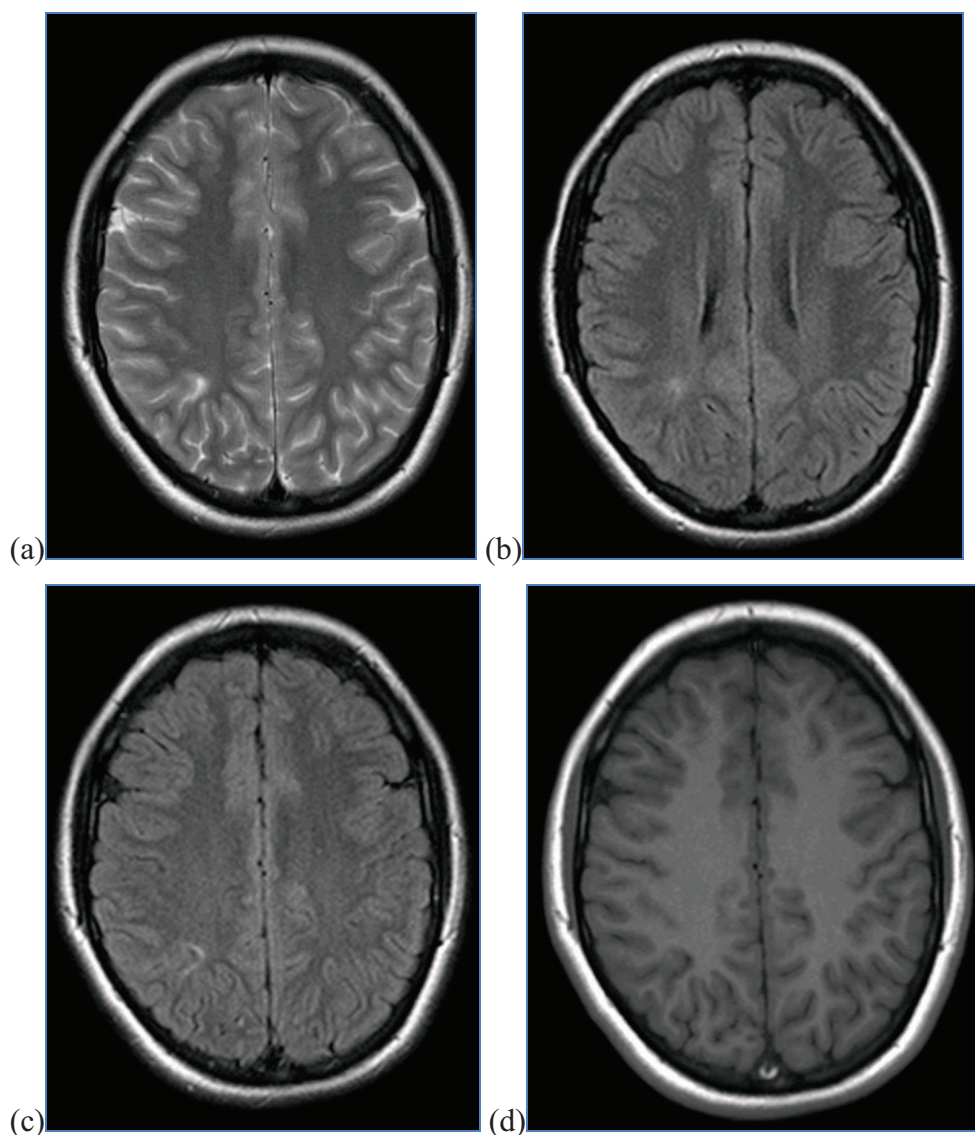
Slika 5.26. a) aksijalni FLAIR tomogram i b) aksijalni MPR T1W tomogram pokazuju bilateralne hronične infarkte u bazalnim ganglijama kao sekvele prenatalne cytomegalovirus infekcije (lentikulostrijatna vaskulopatija), c) i d) aksijalni MPR T1W tomogrami pokazuju velike površine polimikrogirije u frontalnom lobusu desno na konveksitetu sa karakterističnom talasastom spoljašnjom kortikalnom površinom, multipnim malim girusima i neravnom ali definisanom granicom prema ispodležućoj beloј masi.

Polimikrogirija vs. heterotopija



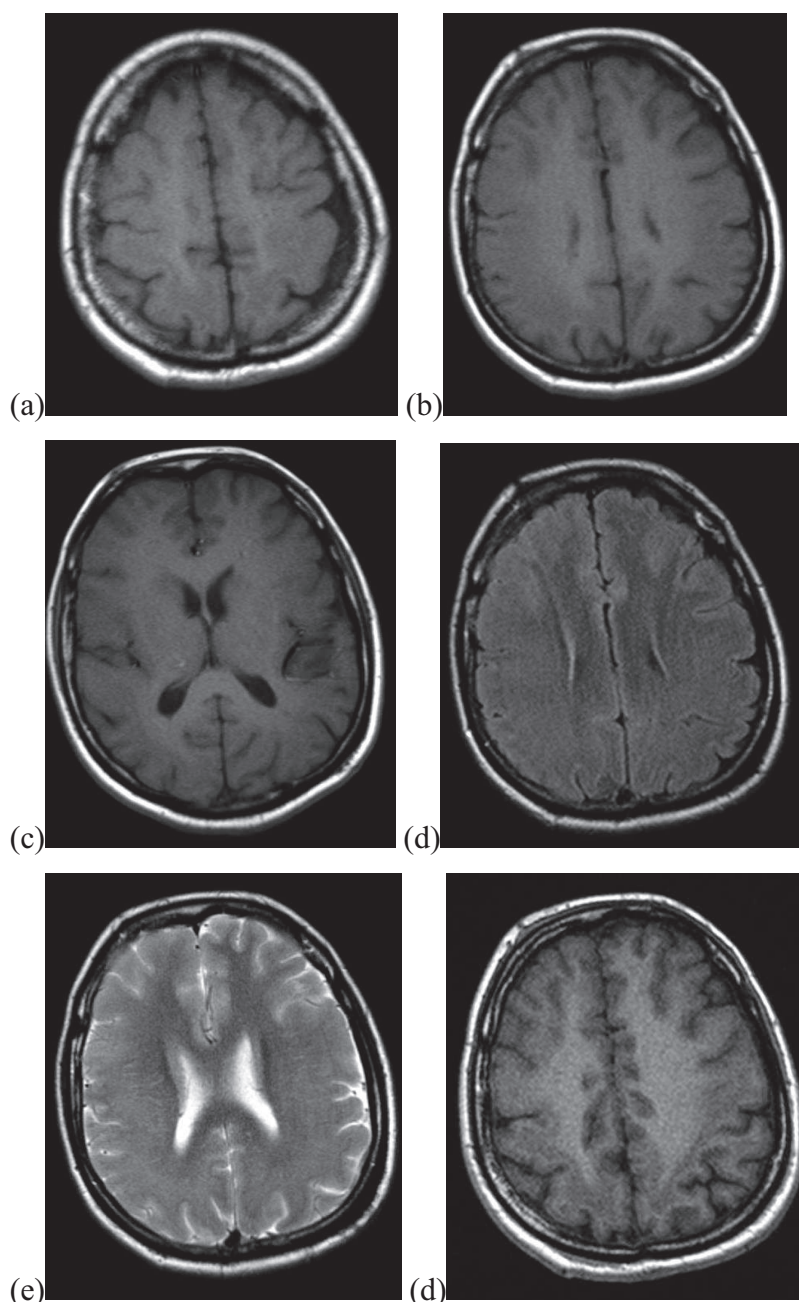
Slika 5.27. a) sagitalni MPR T1W i b) parasagitalni MPR T1W tomogram pokazuju velike zone ektopične sive mase perikalozalno, odnosno cingularno, u frontalnoj beloј masi sve do rektalnih girusa, c) aksijalni MPR T1W i d) aksijalni SE T2W tomogrami pokazuju polimikrogiriju cingularnog girusa što se vidi po neravnoj undulirajućoj granici prema ispodležećoj beloј masi i zone displastičnog korteksa periventrikularnih frontobazalnih regija sa posledično razmaknutim frontalnim rogovima. Levo frontalno uz displastični korteks vidi se nespecifična fokalna lezija koja može odgovarati cistično dilatiranom perivaskularnom prostoru.

Fokalna kortikalna displazija (bez balon ćelija)



Slika 5.28. a) aksijalni SE T2W pokazuje minimalno fokalno proširen subarahnoidni prostor odnosno širi deo postecentralnog sulkusa uz diskretnu zonu hipersignala ispodležećeg subkorteksa, b), c) aksijalni FLAIR tomogrami bolje prikazuju fokalnu izmenu signala subkorteksa dok d) aksijalni SE T1W tomogram pokazuje stanjenje korteksa i nejasnu granicu sa belom masom.

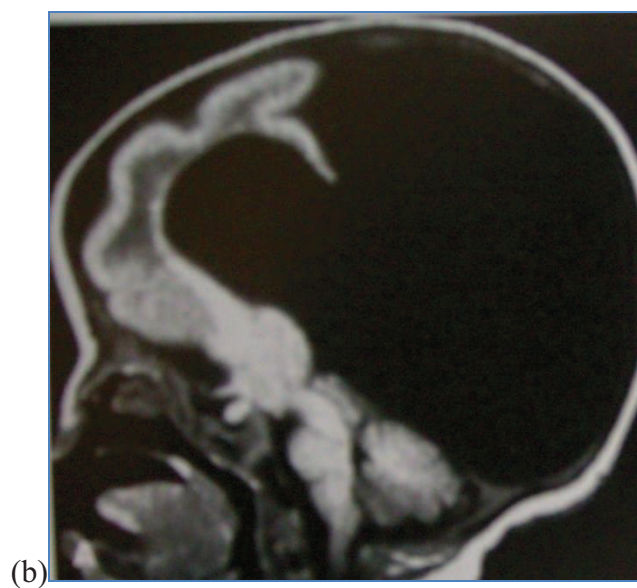
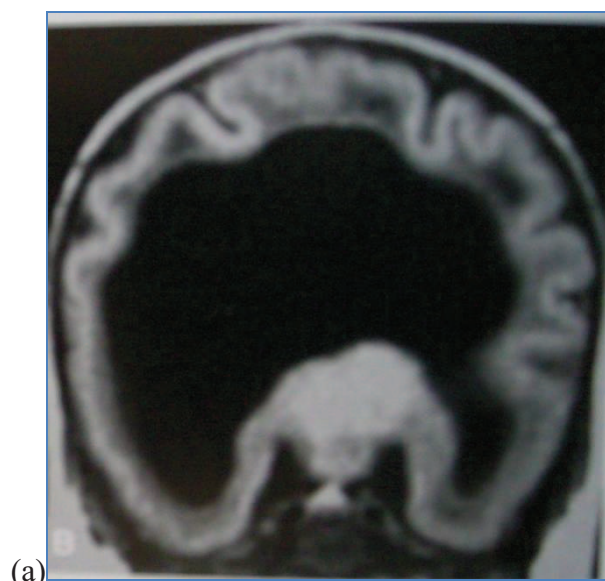
Poremećaj ćelijske proliferacije, migracije i organizacije - mikrocefalija sa uprošćenim giralnim izgledom



Slika 5.29. a) aksijalni SE T1W, b) aksijalni SE T1W i c) aksijalni SE T1W pokazuju bilateralno, dominantno u desnoj velikomozdanoj hemisferi izmenjenu giralnu morfologiju koja se prezentuje plitkim sulkusima, širokim girusima i nedostatkom sekundarne i tercijarne giralne arhitektonike. Bilateralno se ne uočava normalan inzularni korteks. Vidi se i izmena normalne debljine korteksa i njegovog odnosa sa belom masom bez jasne granice siva-bela masa, d) aksijalni FLAIR i e) aksijalni SE T2W još upadljivije prikazuju uprošćenost giralne morfologije dok se suština poremećaja uočava na f) aksijalnom MPR T1W gde se vidi da

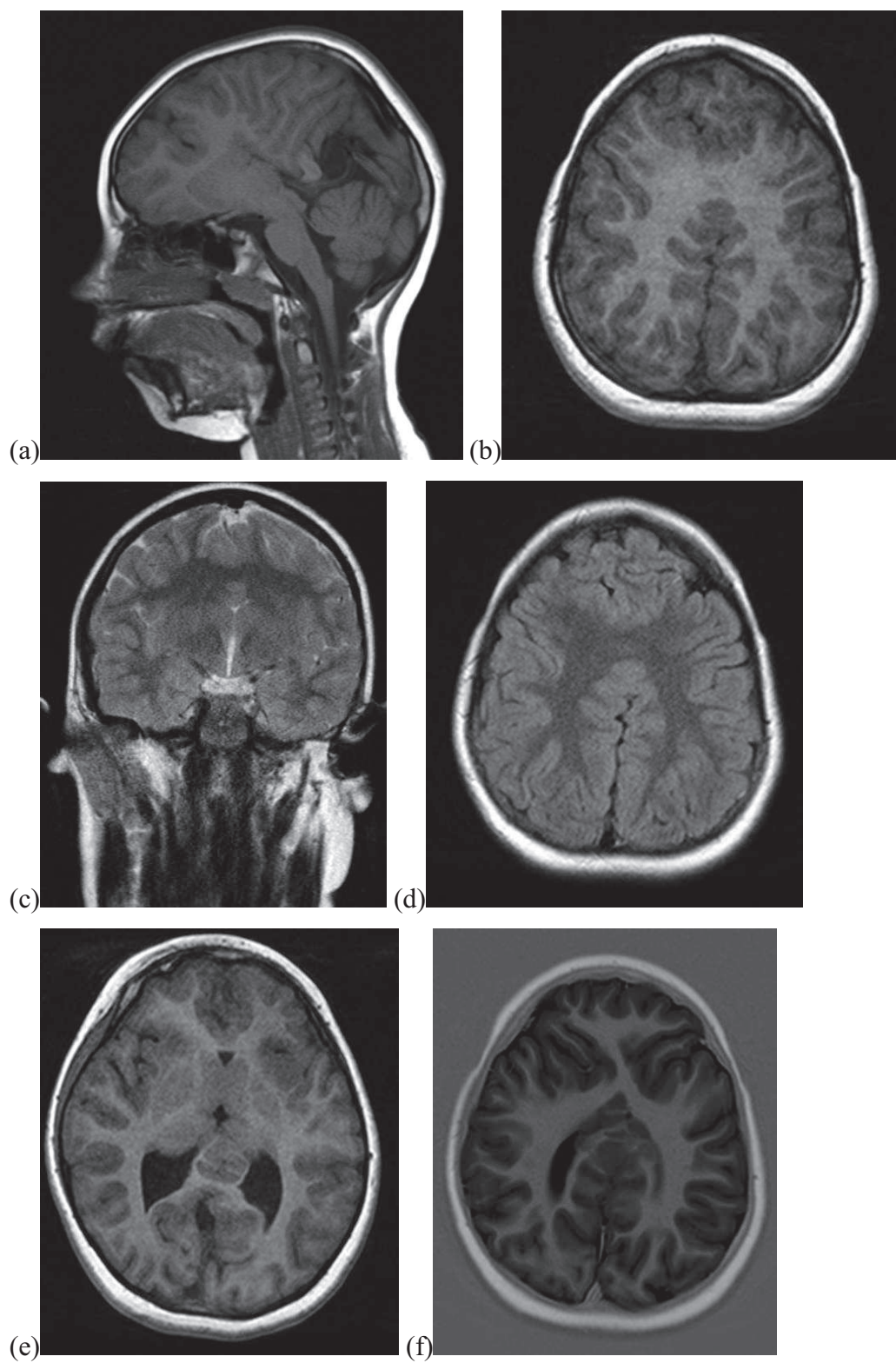
između spoljašnjeg tankog kortikalnog sloja i debljeg unutrašnjeg kortikalnog sloja postoji zona bele mase koja imponije kao normalno mijelinizovana i odgovara tzv. „cell-sparse zone” što je patognomonično za malformacije tipa uprošćenog giralnog izgleda ili kod pahigirije.

Alobarna holoprozencefalija



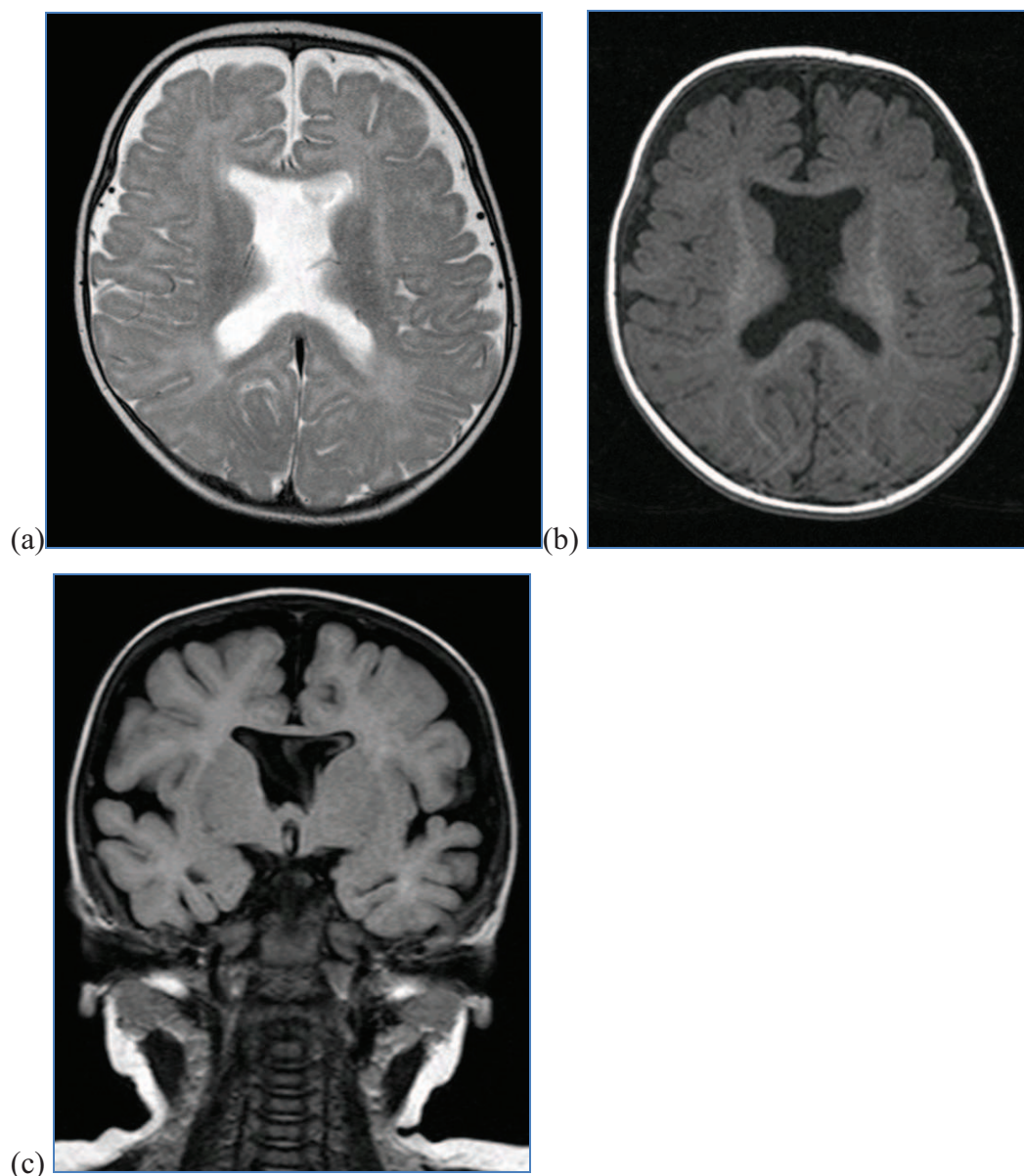
Slika 5.30. a) koronalni T1W i b) sagitalni T1W tomogrami pokazuju tanak sloj korteksa oko jedinstvene komore sa velikom dorzalnom cistom

Semilobarna holoprozencefalija



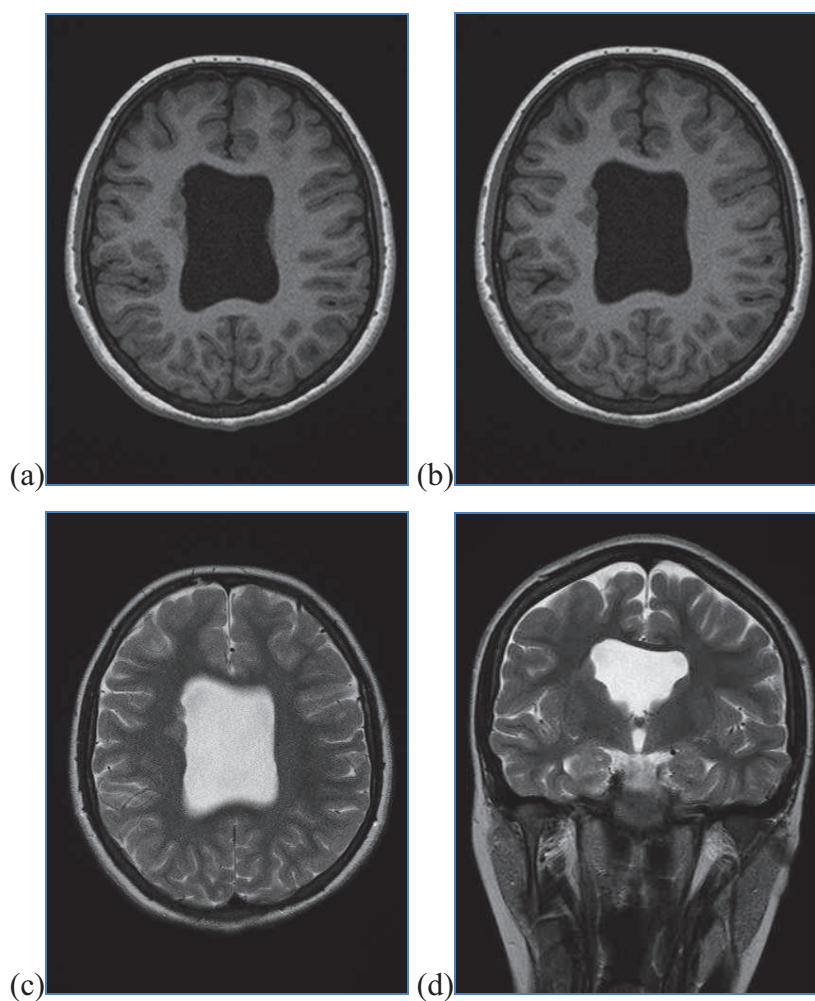
Slika 5.31. a) sagitalni T1W tomogram pokazuje prisustvo samo spleniuma dok ostali deo korpus kalozuma nedostaje. Ne vidi se uobičajena morfologija cingularnog girusa. Dorzalna cista postoji iznad i iza spleniuma. Disproporcija neuro i viscerokranijuma sa hipoplazijom mandibule, b) aksijalni MPR T1W, c) koronalni SE T2W i d) aksijalni FLAIR tomogrami pokazuju parcijalno formiranu interhemisferičnu fisuru i falks u posteriornim delovima mozga, dok su prednji frontalni delovi ostali nerazvijeni i spojeni. Septum pellucidum je odsutan. Uočava se fuzija frontalne bele mase, e) aksijalni MPR T1W pokazuje fuziju bazalnih ganglija, deo dorzalne ciste i nepotpuno razvijene frontalne robove bočnih komora. Aksijalni T1W TIR tomogram (f) sa većom kontrastnošću prikazuje fuziju bele mase i nepostojanje odvojenih frontalnih lobusa.

Izolovani nedostatak septum pelluciduma



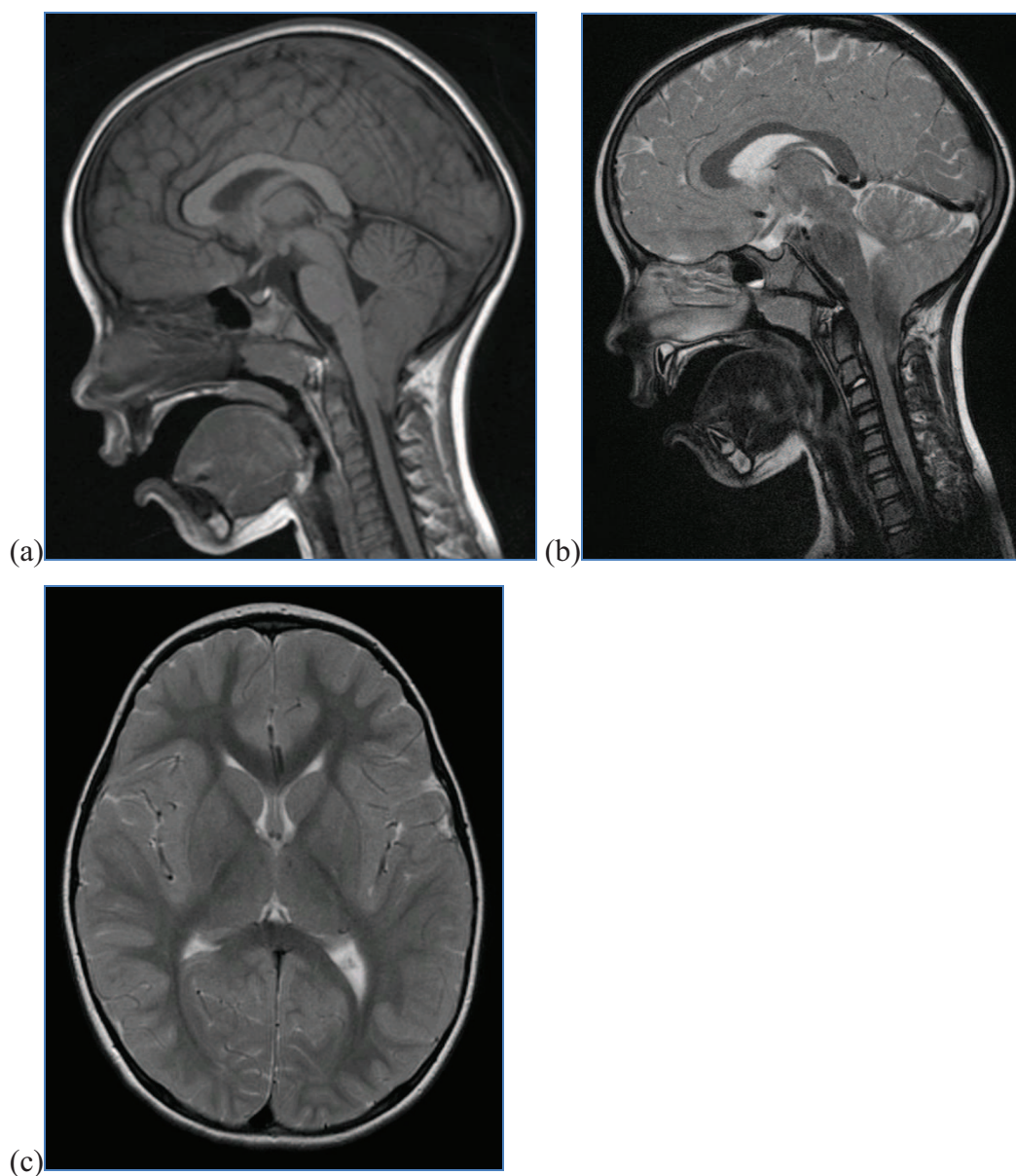
Slika 5.32. a) aksijalni SE T2W tomogram i b) aksijalni FLAIR tomogram pokazuju potpuni nedostatak septum pelluciduma sto se na c) koronalnom FLAIR tomogramu uočava i po hipersignalu usled cirkulacije likvora. Ne vide se udružene malformacije.

Nedostatak septum pelluciduma udružen sa heterotopijom sive mase



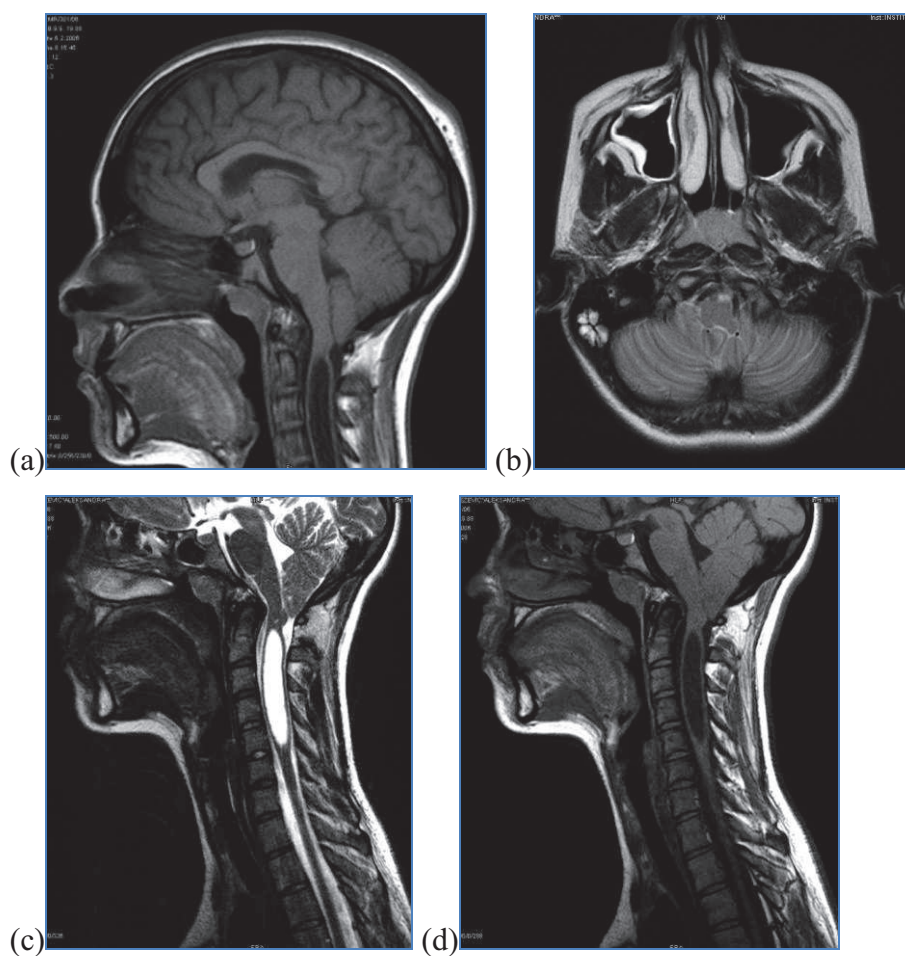
Slika 5.33. a) aksijalni MPR T1W i b) aksijalni MPR T1W pokazuju potpuni nedostatak septum pellucidima, dilatirane bočne komore i nodularne formacije ektopične sive mase na bočnom zidu desne komore koje se prezentuju istim signalnim vrednostima kao korteks, c) koronalni SE T2W takodje pokazuje isti intenzitet signala opisanih subependimnih nodusa i korteksa što se uočava i na d) koronalnom SE T2W tomogramu.

Chiari I malformacija



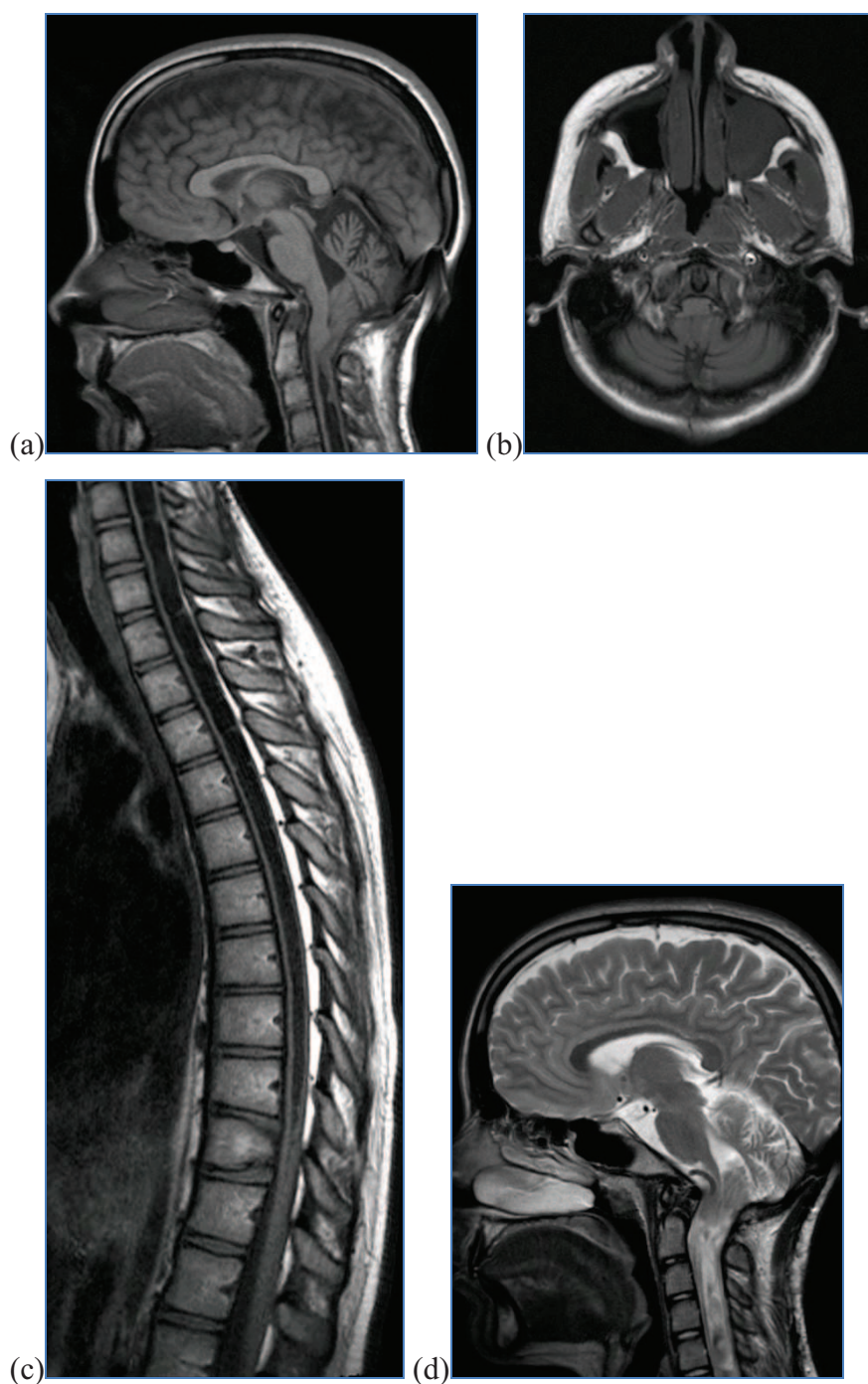
Slika 5.34. a) sagitalni SE T1W i b) sagitalni SE T2W pokazuju prolabiranje, ekstenziju cerebelarnih tonzila kroz foramen magnum do nivoa C2 sa posledičnom kompresijom odgovarajućeg dela medule ali bez fokalnih lezija u njoj, c) aksijalni SE T2W pokazuje uredne supratentorijalne strukture.

Chiari I malformacija



Slika 5.35. a) sagitalni SE T1W tomogram pokazuje kaudalnu ekstenziju cerebelarnih tonzila kroz foramen magnum do nivoa C1 i siringohidromijeliju proksimalnog segmenta cervikalne medule, b) na aksijalnom SE T2W tomogramu se uočava minimalna kompresija na distalnu medulu oblongatu, c) sagitalni SE T2W i d) sagitalni SE T1W pokazuju nivo do kojeg doseže siringohidromijelija.

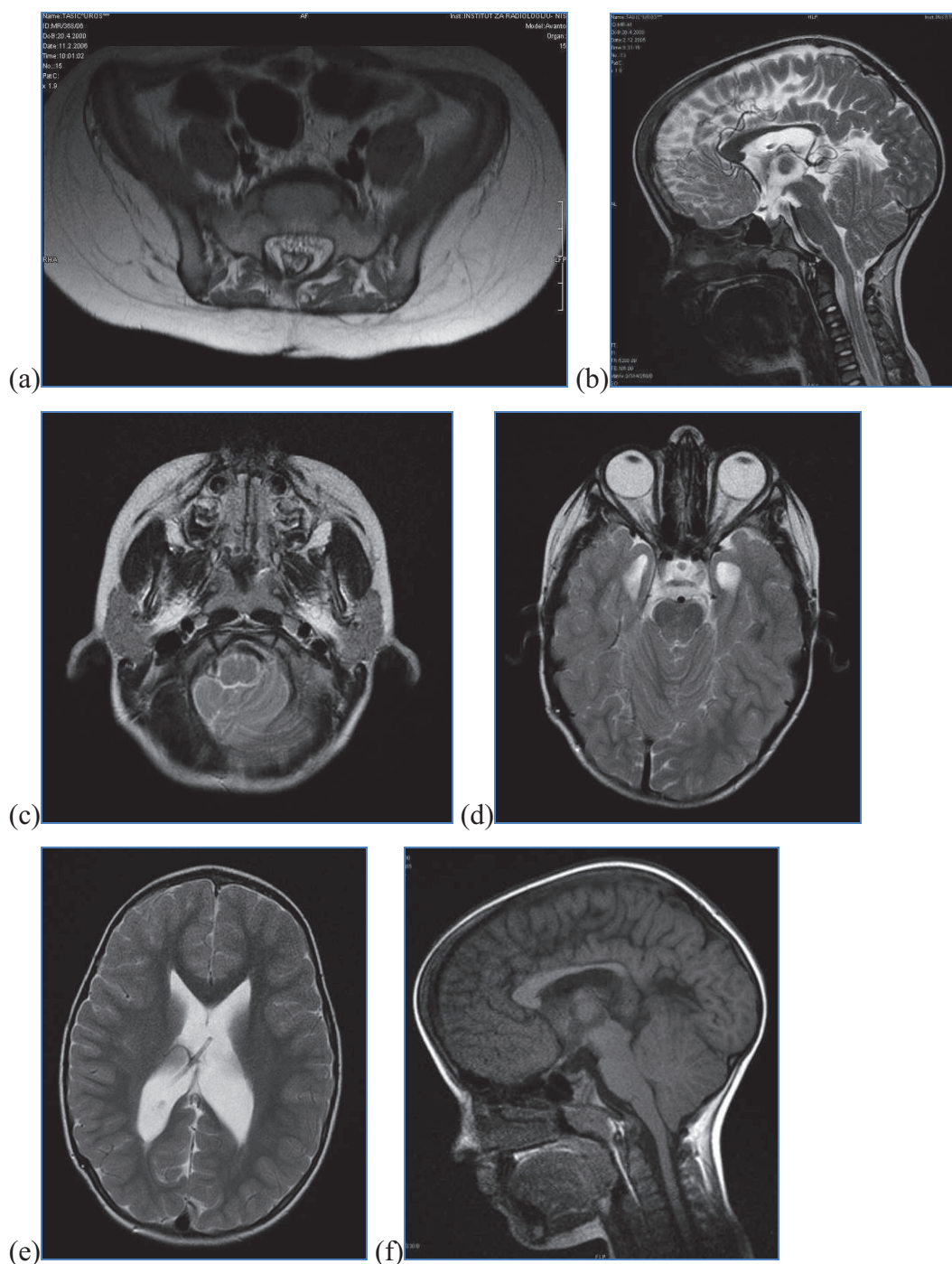
Chiari I sa siringohidromijelijom



Slika 5.36. a) aksijalni SE T1W pokazuje kaudalnu ekstenziju cerebelarnih tonzila kroz foramen magnum do nivoa C2 i izraženu siringohidromijeliju od istog nivoa u cervikalnoj meduli. Znaci bazilarne invaginacije jer se najkranijalni deo cervikalne kičme projektuje iznad linije od nivoa tvrdog nepca do foramen magnuma. Klivus je horizontalniji i pod većim uglom sa odontoidnim nastavkom pravi impresiju na prednju medulu, b)

kompresija na distalnu medulu oblongatu bolje se uočava na aksijalnom T1W tomogramu, c) sagitalni SE T1W tomogram torakalne kičme pokazuje siringohidromijeliju i torakalne medule, d) sagitalni SE T2W pokazuje dominantno vrtložni tok cirkulacije likvora usled izražene siringohidromijelije.

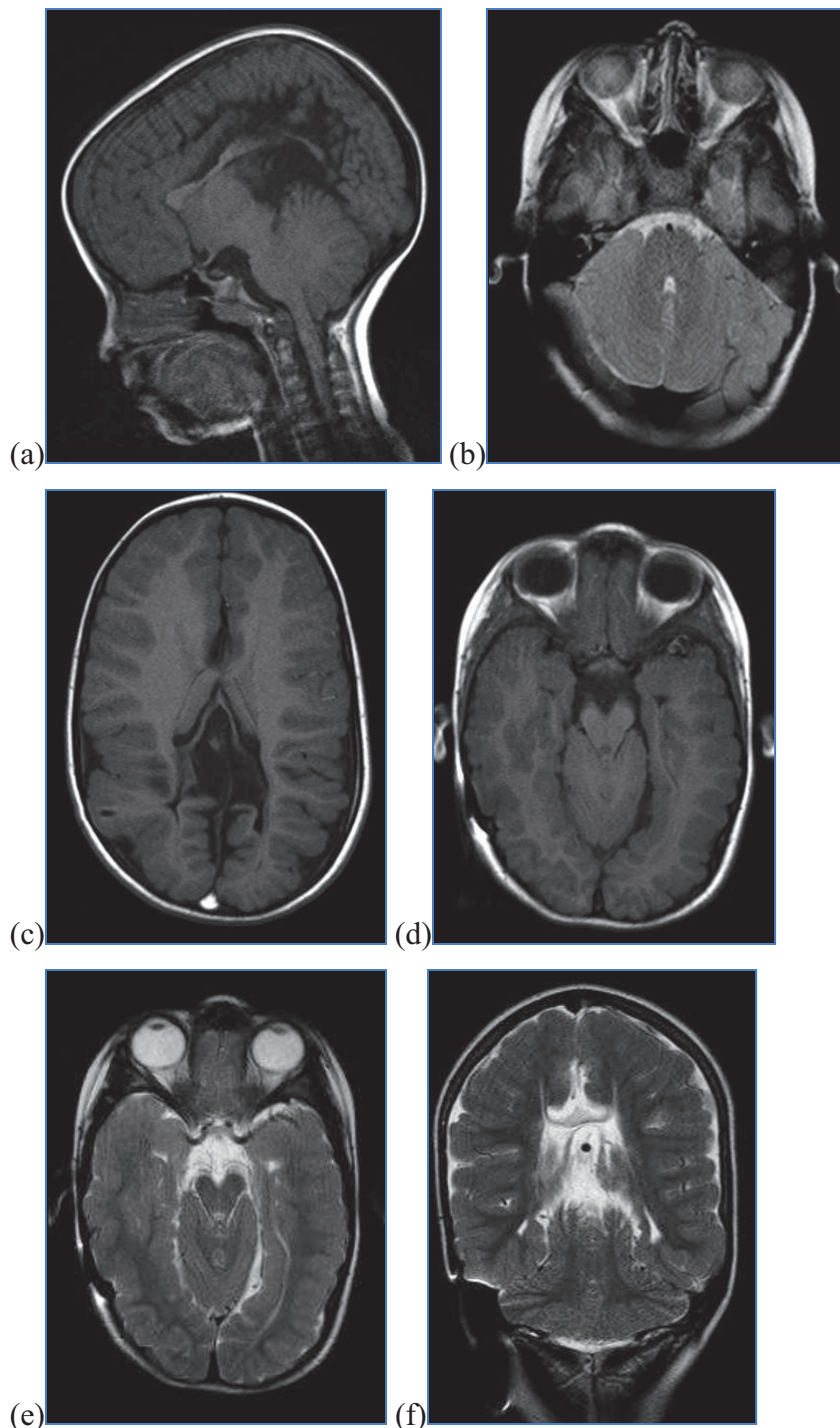
Chiari II sa meningomijelocelom



Slika 5.37. a) aksijalni T2W tomogram lumbosakralnog dela kičme pokazuje stanje nakon reparacije meningomijelocela bez postoperativnih komplikacija, b) na sagitalnom SE T2W i f) sagitalnom SE T1W tomogramu uočava se mala zadnja jama, niska i kosa insercija tentorijuma, smanjena IV moždana komora, „kinking” odnosno savijanje cervikomedularnog spoja, tektum pomeren posteriorno i inferiorno, bez hipogenezije korpus

kalozuma niti hidrocefusa, c) aksijalni SE T2W i d) aksijalni SE T2W pokazuje „obgrljeno” moždano stablo cerebelumom, ne vidi se IV moždana komora dok je tectum umereno „zašiljen” („beaking tectum”), e) na SE T2W aksijalnom tomogramu uočava se transparijetalni kateter in situ.

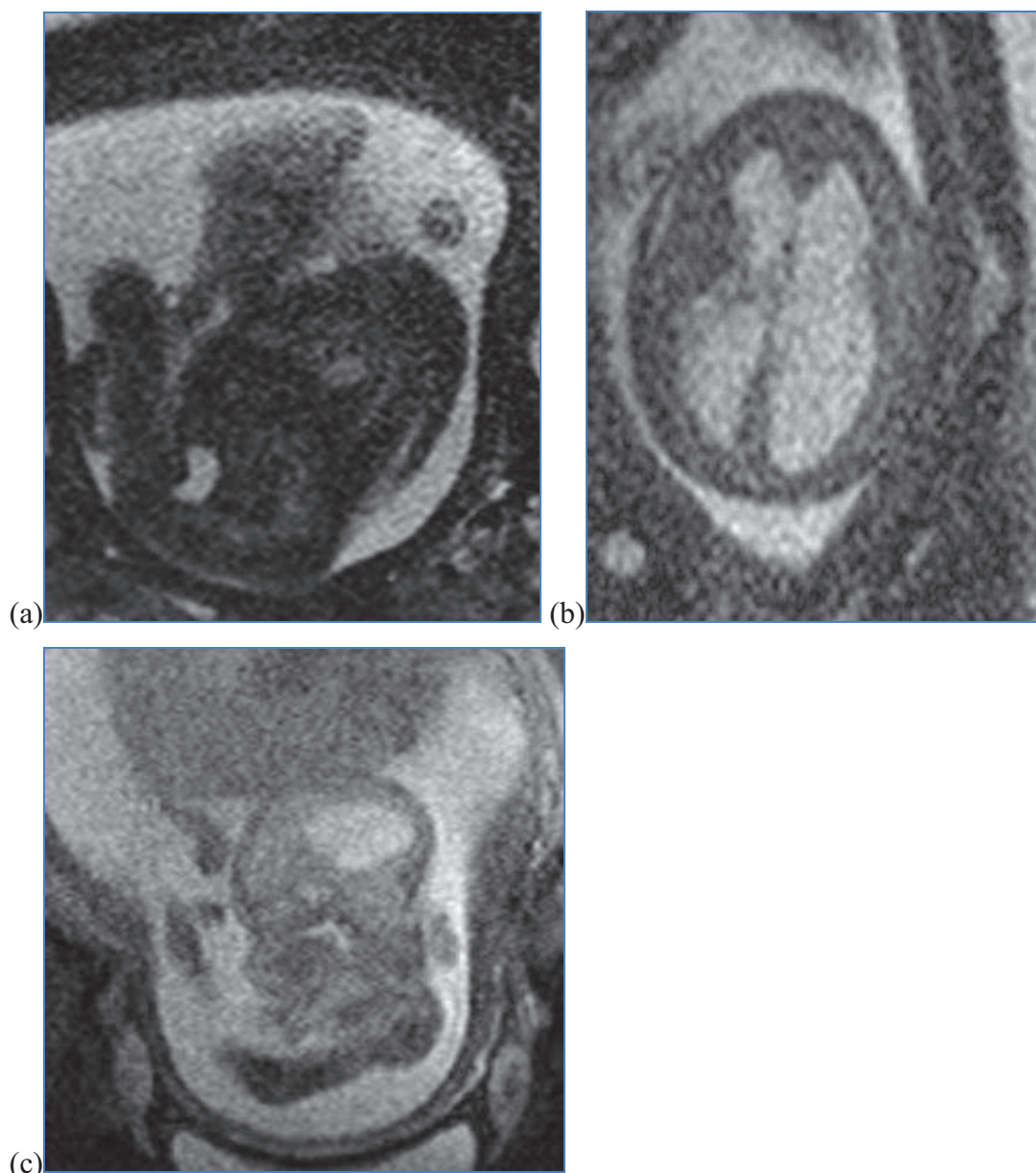
Chiari II (stanje nakon reparacije lumbalne mijelomeningocele i ventrukuloperitonealnog šantiranja)



Slika 5.38. a) sagitalni SE T1W pokazuje hipogeneziju korpus kalozuma u predelu posteriornog dela tela i spleniuma. Nalazom dominira mala zadnja lobanjska jama, niska i kosa insercija tentorijuma i ne vidi se IV moždana komora. Okcipitalno se uočavaju mali

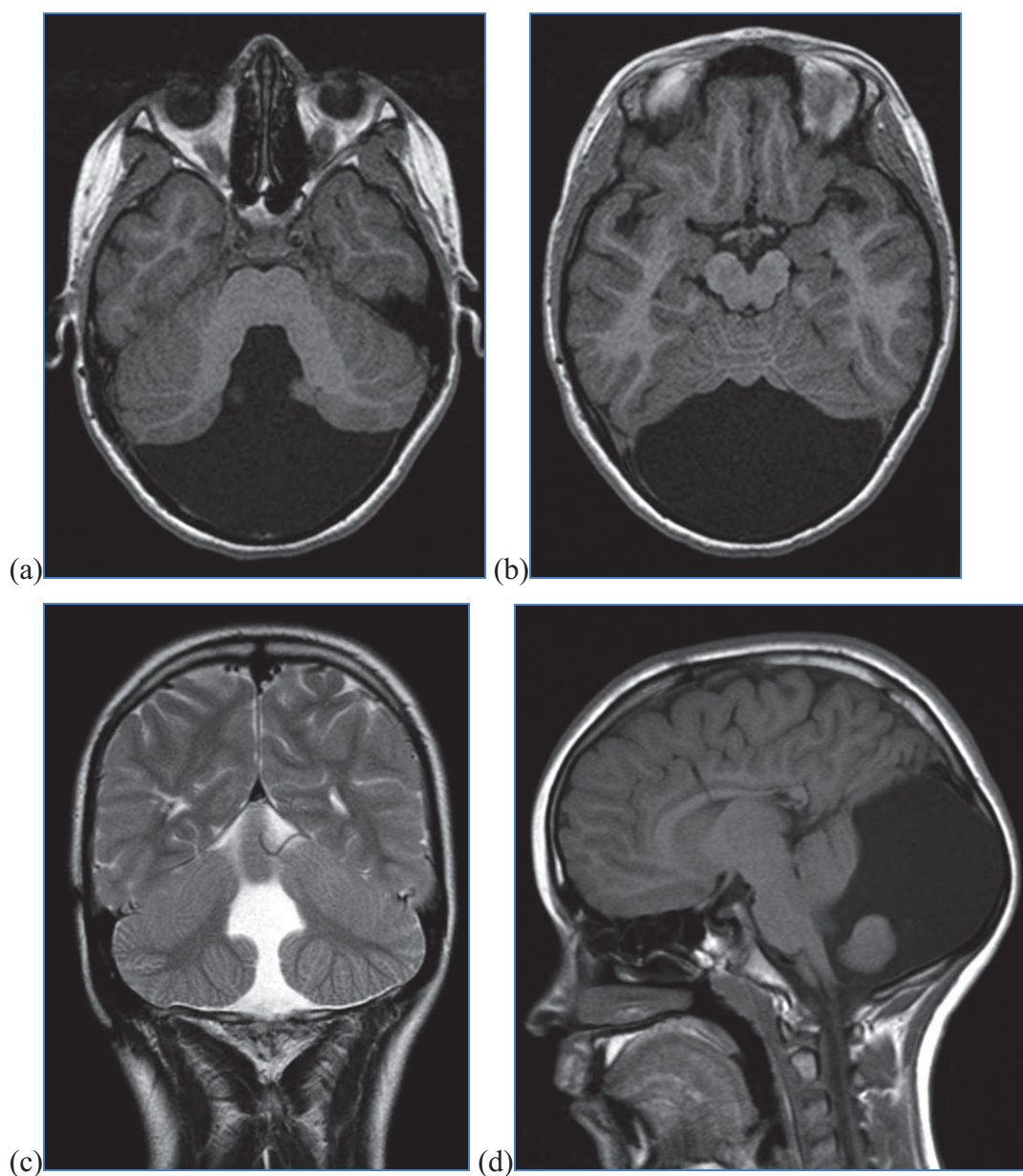
girusi koji samo imponuju kao polimikrogirija a nisu i zovu se stenogirija, b) aksijalni SE T2W pokazuje tipičan cerebellum koji „obgrljava” moždano stablo i uočava se mali izlazni trakt IV moždane komore, c) aksijalni SE T1W i f) koronalni SE T2W tomogrami pokazuju stanje nakon dekompresije komornog sistema. Ne uočavaju se karakteristične interdigitacije girusa kroz interhemisferičnu fisuru d) aksijalni SE T1W i e) aksijalni SE T2W tomogram u nivou mezencefalona pokazuje karakterističan „beaking tectum” takodje „obgrljen” cerebelumom.

Chiari II sa meningomijelocelom - fetalni MRI



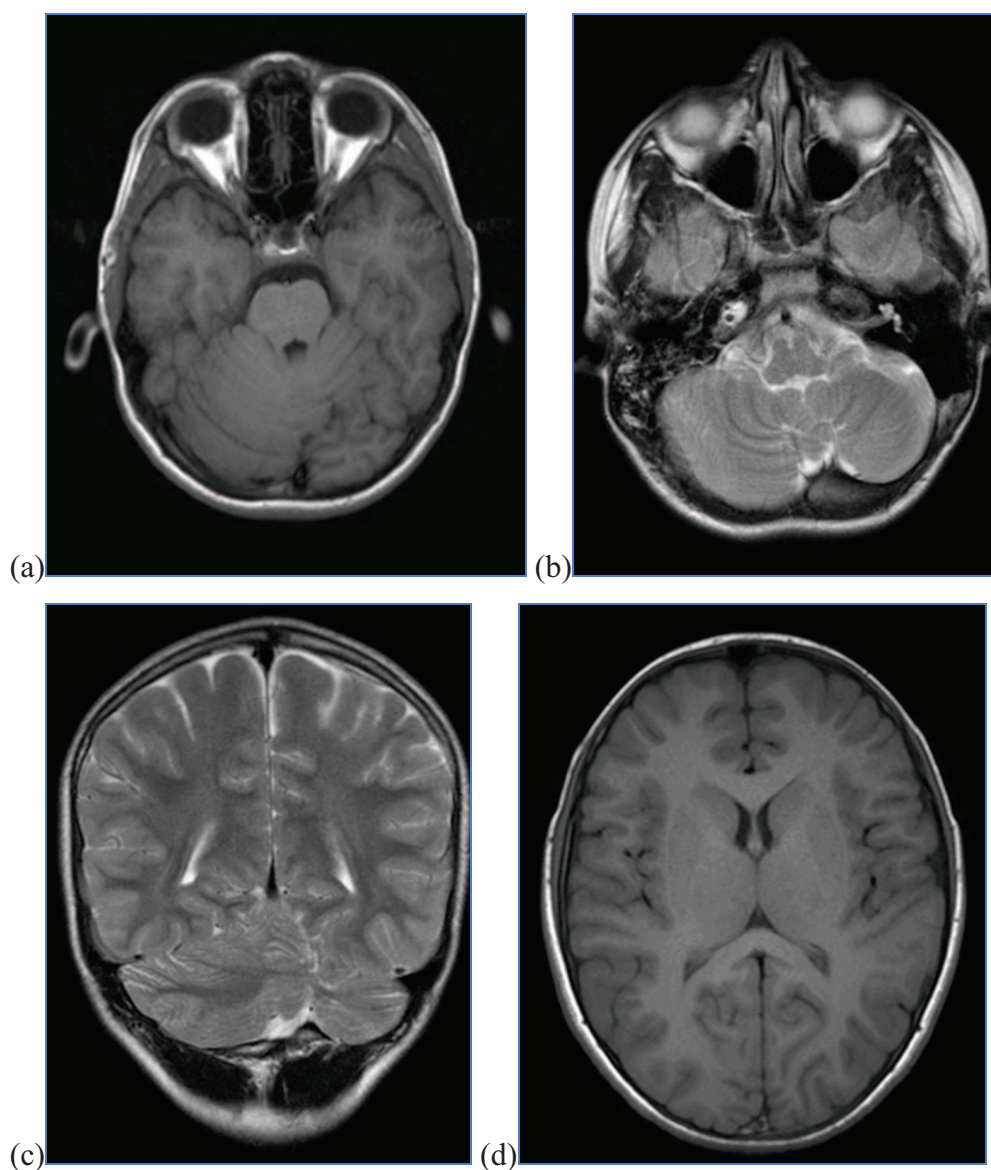
Slika 5.39. fetalni MRI ploda gestacijske starosti 26 nedelja: a) sagitalni T2W HQ tomogram pokazuje u lumbalnom delu nedostatak posteriornih paravertebralnih mekih tkiva i spinalni kanal koji je u tom delu „pseudocističnog” izgleda odvojen samo durom od amnijske tečnosti, ali spinalni sadržaj ne prolabira van, b) aksijalni T2W HQ tomogram pokazuje izraženu dilataciju lateralnih komora sa kompresijom i redukcijom volumena velikomoždanih hemisfera, c) na sagitalnom T2W FAST tomogramu uočava se takodje dilatacija bočnih komora, mala zadnja lobanjska jama, ispunjena moždanim parenhimom i ne vidi se IV moždana komora.

Dandy - Walker malformacija



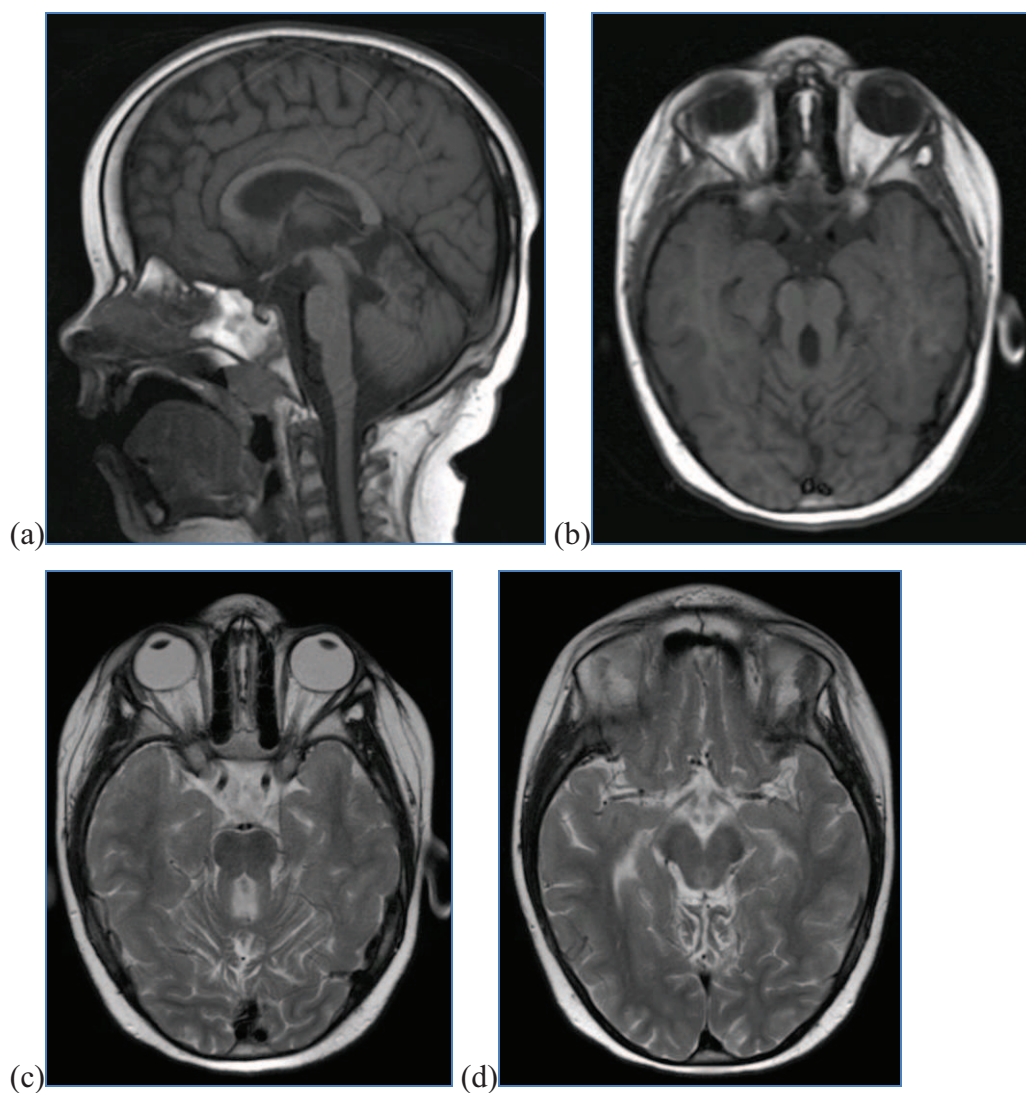
Slika 5.40. a) aksijalni MPR T1W i b) aksijalni MPR T1W tomogramima pokazuju uvećanu zadnju jamu sa cistično dilatiranom IV moždanom komorom koja ispunjava celu zadnju jamu. Postoji hipogenezija vermisa i cerebelarnih hemisfera, c) koronalni SE T2W pokazuje cistično dilatiranu IV moždanu komoru odnosno njenu široku komunikaciju sa subarahnoidnim prostorom zadnje jame, hipoplastičan vermis i visoku inserciju tentorijuma, d) sagitalni SE T1W pokazuje ekspanđiranu uvećanu zadnju jamu, jako visoku i kosu inserciju tentorijuma i cističnu formaciju koja ispunjava celu zadnju jamu.

Cerebelarna hipoplazija – fokalna hipoplazija



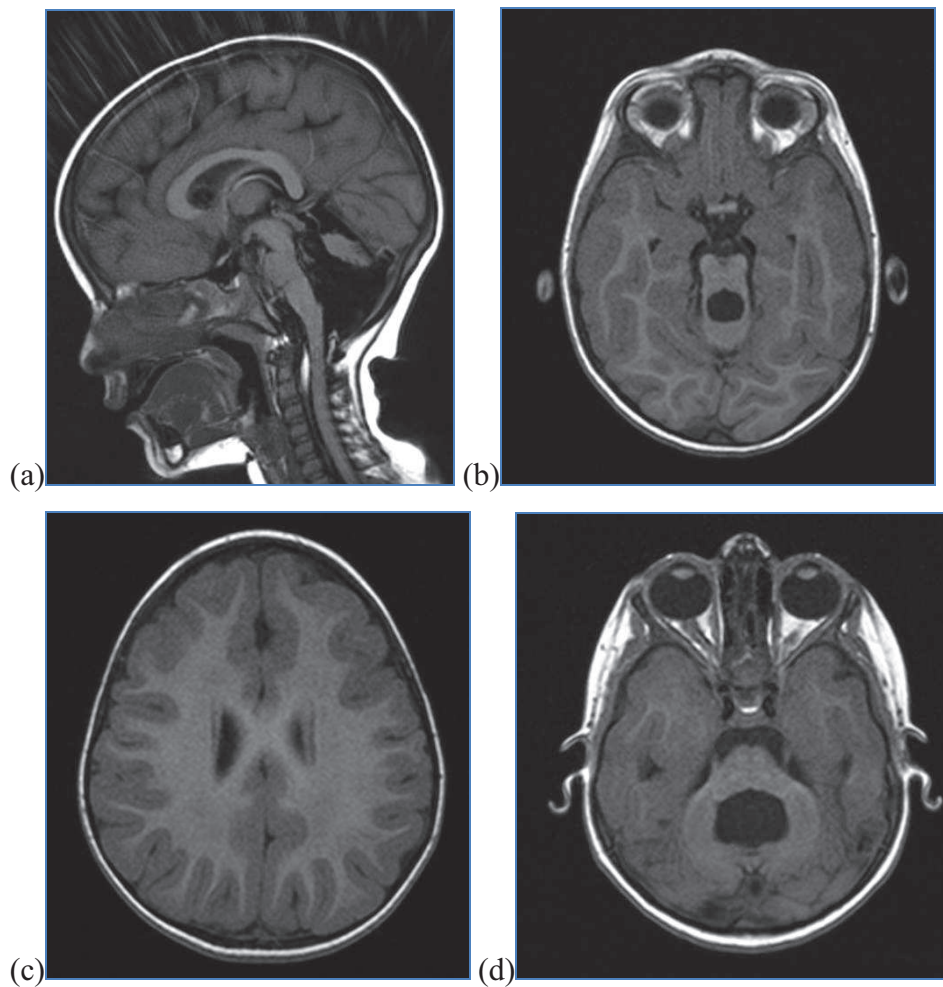
Slika 5.41. a) aksijalni SE T1W i b) aksijalni SE T2W pokazuju hipoplaziju leve cerebelarne hemisfere sa posledično pomerenom mediosagitalnom linijom bez cističnih formacija u zadnjoj jami i uvećanja cisterne magne, c) koronalni SE T2W pokazuje da su folijacija i fisure asimetrične ali nisu displastične niti u hemisferama niti u vermisu, d) aksijalni SE T1W pokazuje da supratentorijalne strukture ne odstupaju od normalnog nalaza.

Disgenezija vermisa - „molar tooth” znak u okviru Joubert-ov sindrom



Slika 5.42. a) sagitalni SE T1W pokazuje displastičan, mali cerebelarni vermis koji leži visoko i ima nenormalan izgled folija. Isthmus ponsa je uži od normalnog, b) aksijalni SE T1W i c) aksijalni SE T2W tomogrami pokazuju u nivou mezencefalona “molar tooth sign” zbog suženog istmusa i vertikalno orijentisanih i uvećanih gornjih cerebelarnih pedunkulusa, d) aksijalni SE T2W na kome se u vermisu osim nenormalne folijacije vidi i rasep ili „cleft”.

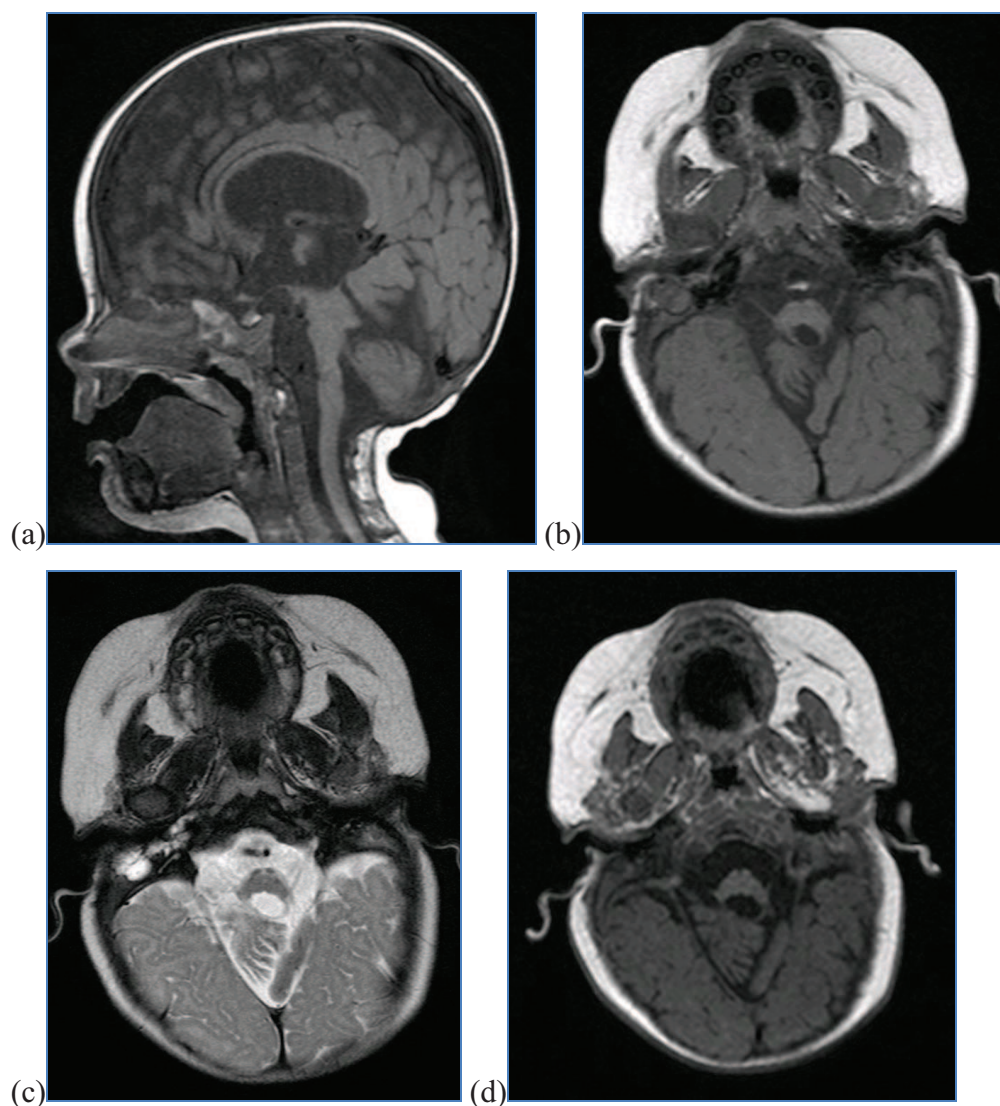
Pontocerebelarna hipoplazija



Slika 5.43. a) aksijalni SE T1W tomogram pokazuje izraženu hipoplaziju cerebeluma i vermisa kao i moždanog stable sa posledično niže postavljenom insercijom tentorijuma, b) aksijalni T1W takodje pokazuje malo moždano stablo u isthmus i vertikalno orijentisane gornje cerebelarne pedunkule koji nisu zadebljani, c) supratentorijalne strukture se prezentuju kao normalne, d) na aksijalnom SE T1W tomogramu nalazom dominira dilatirana IV moždana komora , mali pons i srednji cerebelarni pedunkuli.

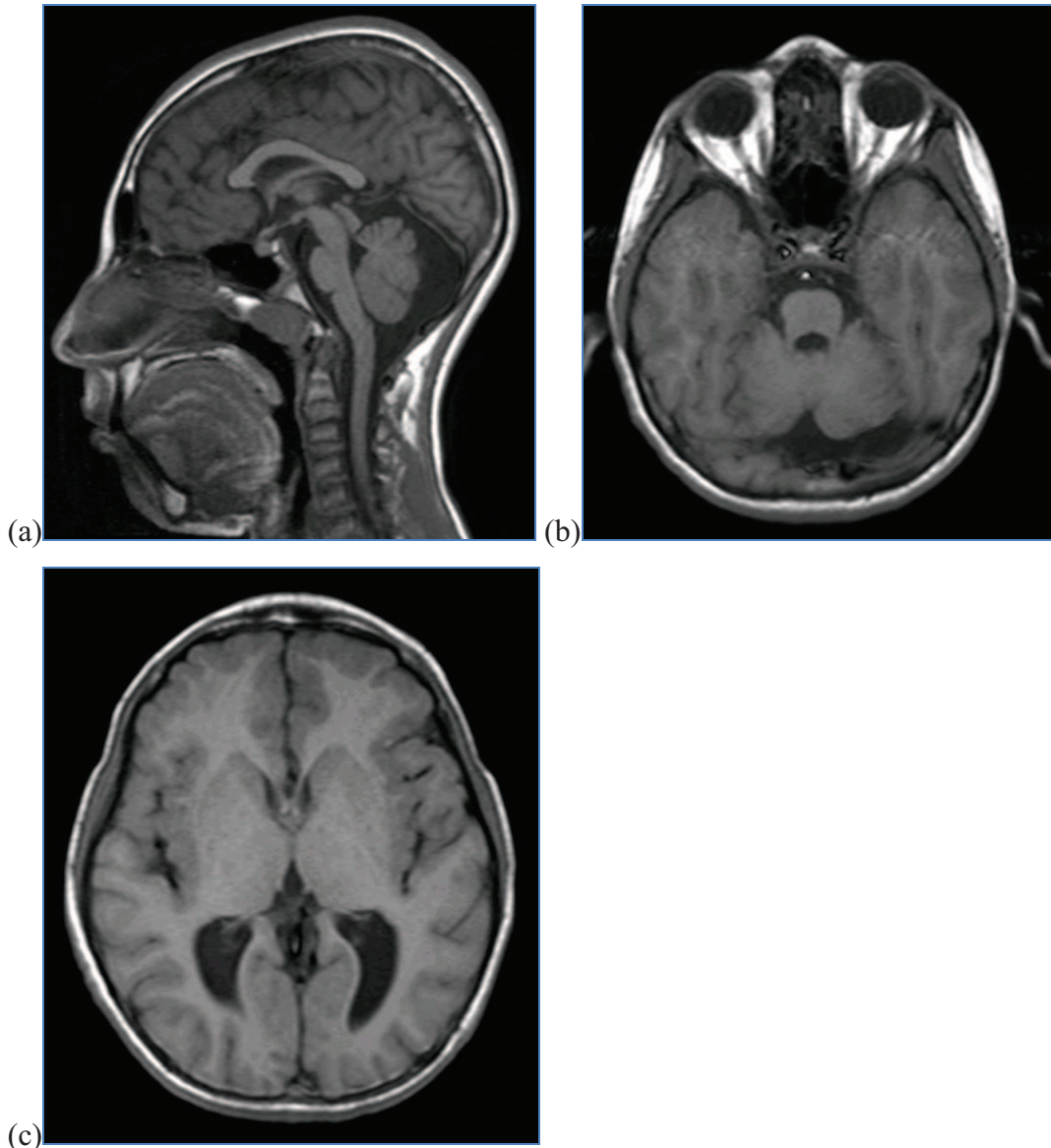
Napomena: pregled je načinjen primenom BLADE paketa za redukciju artefakata što se prepoznaje po perifernim lineranim artefaktima na prvom a) tomogramu.

Pontocerebelarna hipoplazija



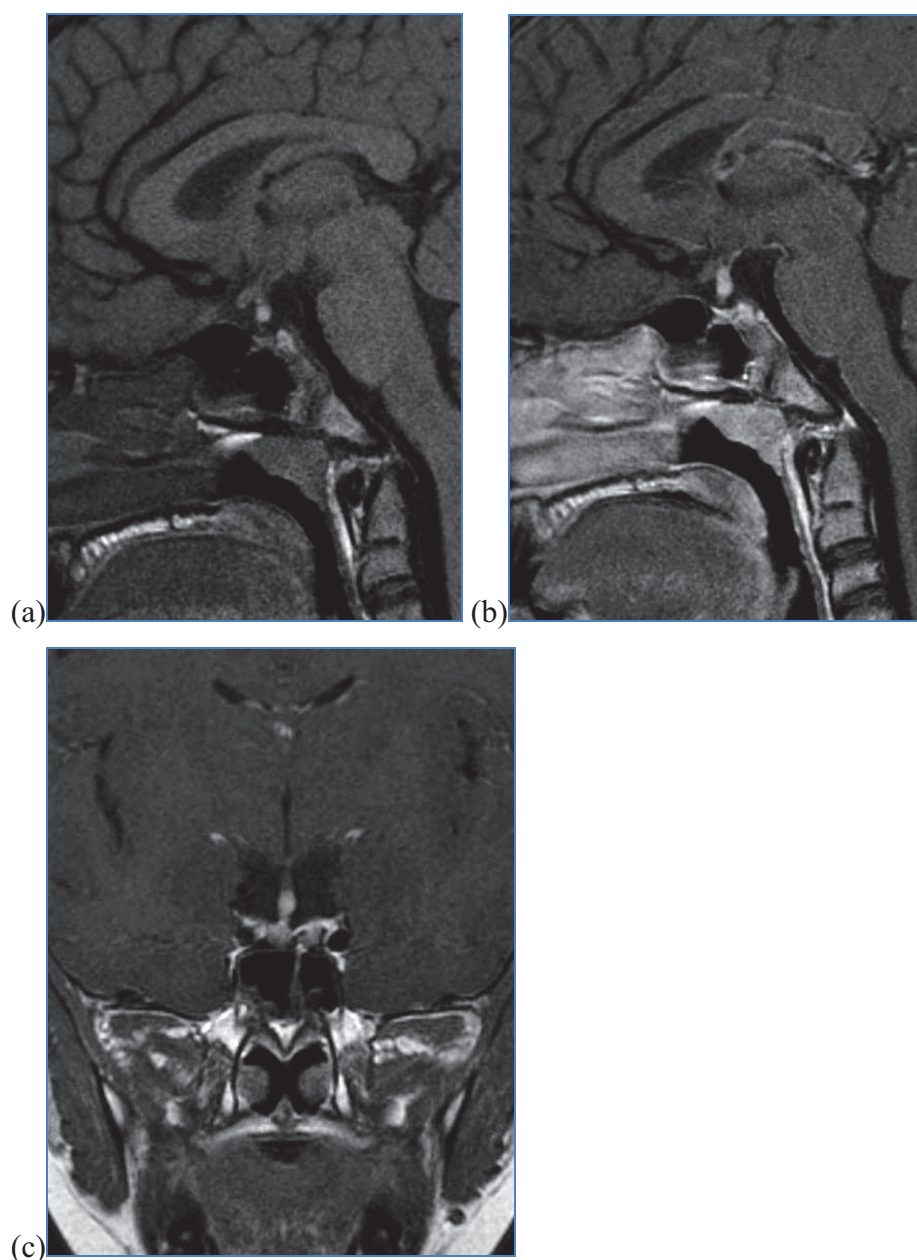
Slika 5.44. a) sagitalni SE T1W pokazuje malu zadnju lobanjsku jamu, nisku inserciju tentorijuma, hipoplaziju moždanog stabla u celini i hipoplastičan i disgenetičan cerebelum. Postoji uniformno stanjenje korpus kalozuma zbog umerene dilatacije bočnih komora, b) aksijalni SE T1W, c) aksijalni SE T2W i d) aksijalni SE T1W tomogrami pokazuju odsustvo normalne morfologije fisura i folija i cerebelarnih hemisfera i vermisa koji su hipoplastični i displastični.

Pontocerebelarna hipoplazija sa mikrocefalijom i uprošćenim giralnim izgledom



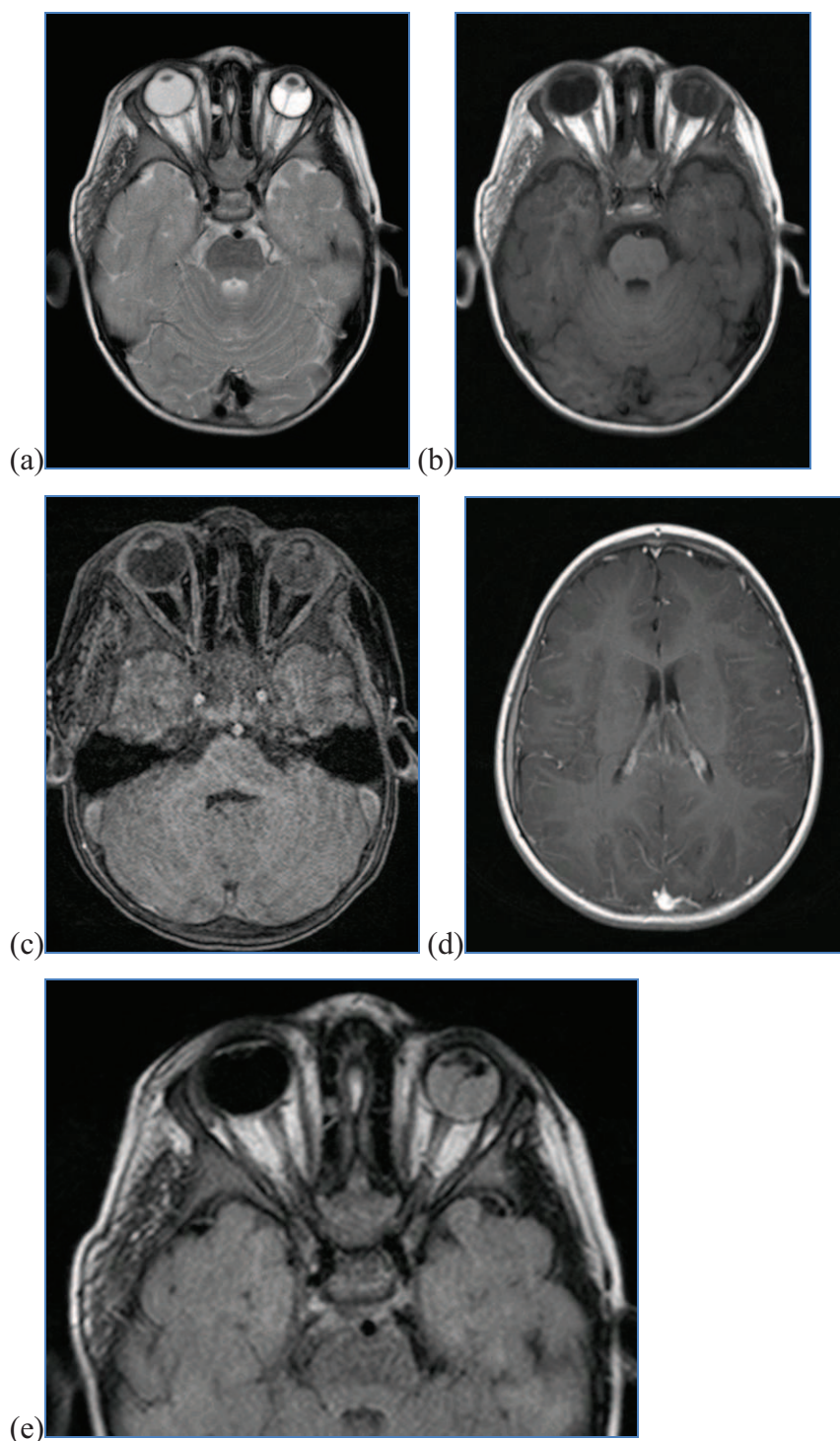
Slika 5.45. a) sagitalni SE T1W pokazuje da postoji disproporcija neuro i viscerokranijuma sa znacima mikrocefalije. Uredna insercija tentorijuma sa smanjenim volumenom cerebelarnih hemisfera i moždanog stable u delu ponsa dominantno, b) aksijalni SE T1W pokazuje smanjene cerebelarne hemisphere bez širih fisura, c) aksijalni SE T1W pokazuje parcijalno pliće sulkuse i zadebljan displastičan korteks bilateralno u frontobazalnim delovima.

Pituitarna hipoplazija i ektopija neurohipofize



Slika 5.46. a) sagitalni SE T1W pokazuje smanjene dijemetre turskog sedla, smanjen dijametar hipofize i ektopičnu neurohipofizu duž infundibuluma kao karakterističan „bright spot”, b) postkontrastni T1W sagitalni tomogram pokazuje normalno pojačanje signala, c) na mediokoronarnom postkontrastnom T1W tomogramu visina hipofize odgovara hipoplaziji dok ektopična neurohipofiza duž infundibuluma ne prelazi granične vrednosti u toj poziciji.

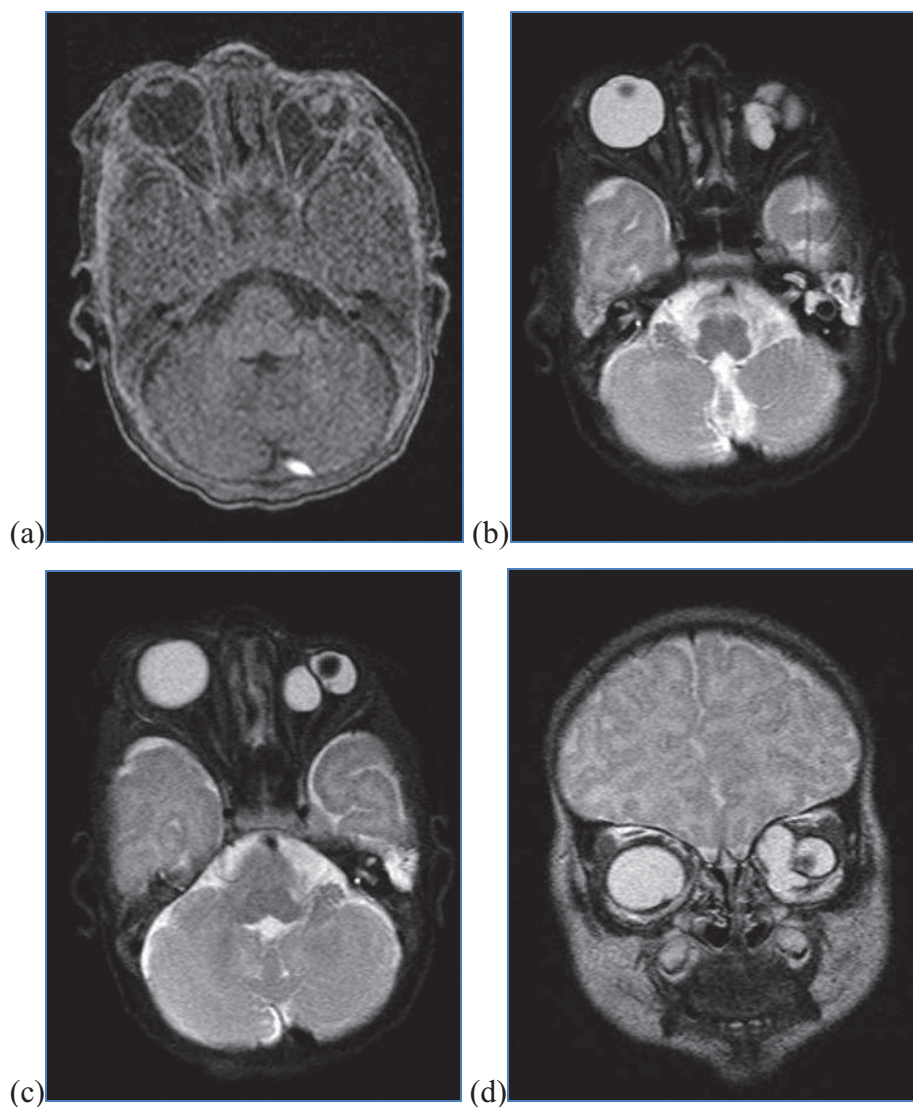
Mikroftalmične malformacije - perzistentni hiperplastični primarni vitreus (PHPV)



Slika 5.47. a) aksijalni SE T2W, b) aksijalni SE T1W pokazuju smanjen levi bulbus u čijem se staklastom telu uočava linerana formacija koja se prati od zadnje strane lense do posteriornog pola bulbusa, c) aksijalni T1W sa FS pokazuje zamućeno staklasto telo kao i e) aksijalni FLAIR tomogram na kome se perzistentna embrionalna hijaloidna arterija uočava

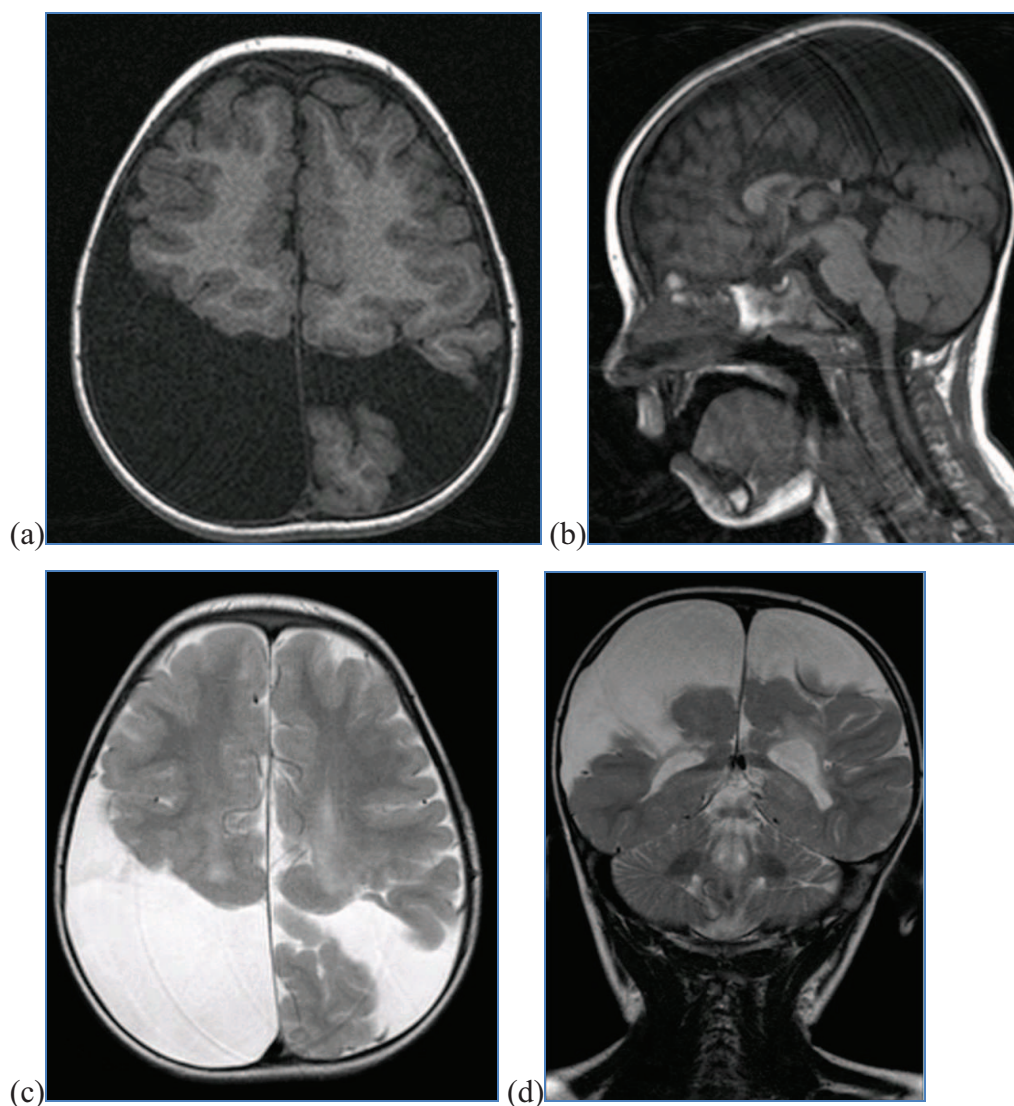
kao linearni hiposignal, d) na postkontrastnom T1W tomogramu ostale endokranijalne strukture prikazane uredne. Na aksijalnim SE T1W, T2W i VIBE T1W (FS) tomogramima vidi se trigeminalna angiomatoza u subkutisu desne temporozigomatične regije (a, b, c, e).

Mikroftalmične malformacije - coloboma ili coloboma sa cistom



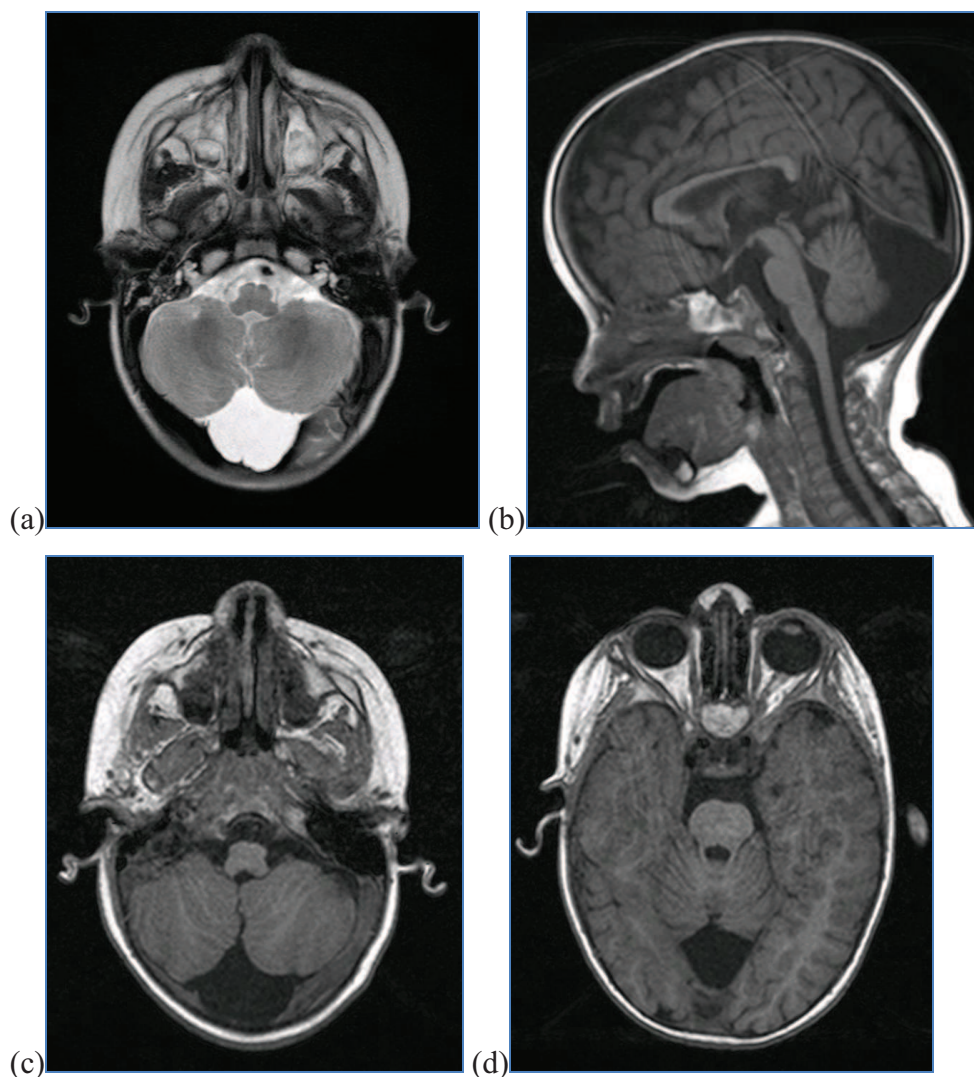
Slika 5.48. a) aksijalni T1W sa FS pokazuje sa leve strane mikroftalmiju sa cistom koja je u medijalnom delu intrakonalnog segmenta i u kontinuitetu je sa malim bulbusom u kome se uočava lens, b) aksijalni T2W sa FS, c) aksijalni T2W sa FS i d) koronalni T2W sa FS pokazuju da je zid ciste u kontinuitetu sa malim bulbusom, parcijalno i sa staklastim telom dok je lens luksiran. I ako je cista veća od bulbusa koji dislocira lateralno nema znakova protruzije odnosno proptoze.

Arahnoidne ciste



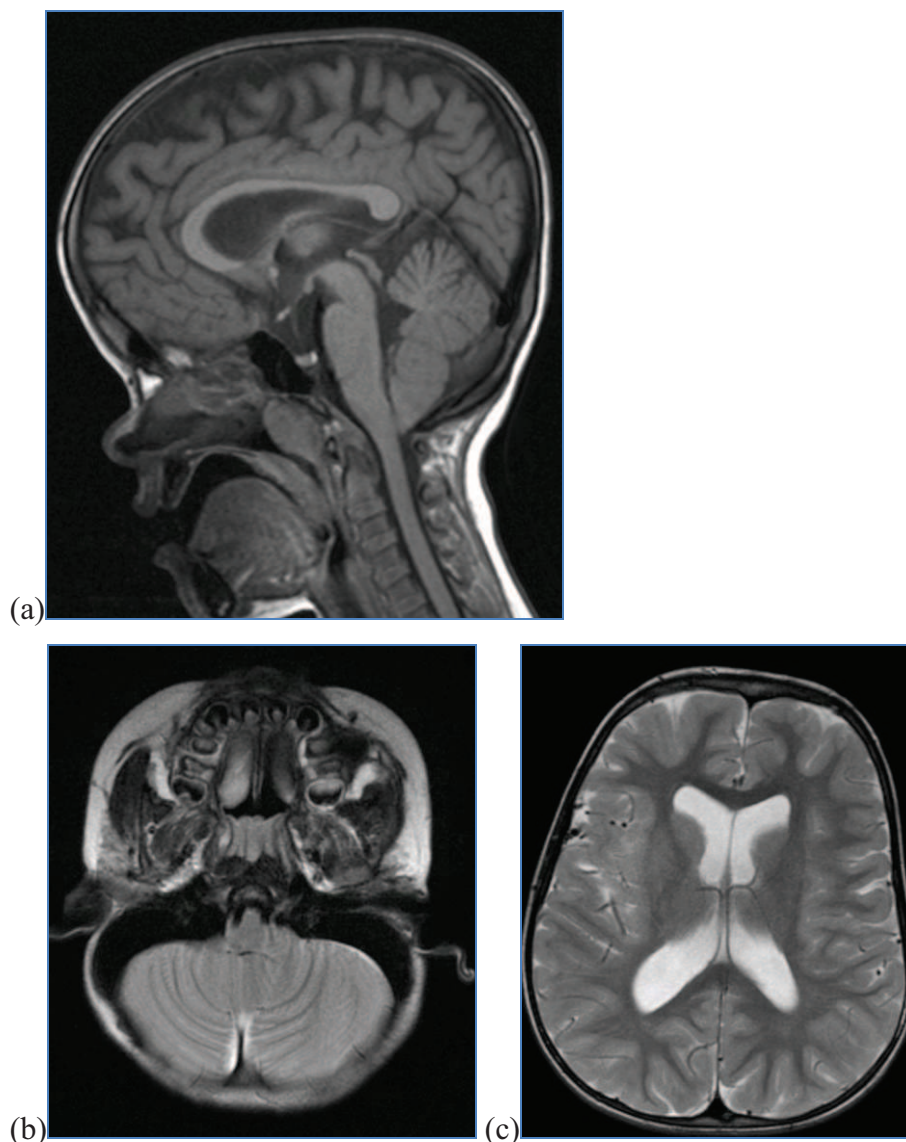
Slika 5.49. a) aksijalni MPR T1W tomogram pokazuje bilateralne arahnoidne ciste kao lezije intenziteta likvora, desno frontoparijetalno, levo parijetalno sa rezidualnim moždanim parenhimom paracentralnog lobulusa. Ispodležeci korteks anteriorno pokazuje istanjenje kao znak dugog trajanja i kompresije, b) sagitalni SE T1W pokazuje posledični nedostatak posteriornog dela tela korpus kalozuma, c) aksijalni SE T2W i d) koronalni T2W tomogrami pokazuju homogenost lezija intenziteta likvora u kojima se centralno ne uočavaju septe niti krvni sudovi.

Arahnoidna cista vs. cisterna magna



Slika 5.50. a) aksijalni SE T2W tomogram pokazuje arahnoidnu cistu cisterne magne sa posledičnim istanjenjem odgovarajućeg dela unutrašnje tabule, bez značajnog kompresivnog efekta na cerebellum, b) sagitalni SE T1W tomogram pokazuje dilataciju perifernog ekstracerebelarnog prostora zadnje jame sa normalnom insercijom tentorijuma. Vidi se takodje impresija na unutrašnju tabulu okcipitalne skvame, c) aksijalni MPR T1W i d) aksijalni MPR T1W tomogrami pokazuju homogenu cistu intenziteta likvora. Ne uočava se cerebelarni falks što govori u prilog arahnoidne ciste a ne megacisterne magne

Ahondroplazija



Slika 5.51. a) sagitalni T1W tomogram pokazuje laku dilataciju bočnih komora i minimalno stanjen deo kalozalnog tela. Baza lobanje je mala u odnosu na kalvariju. Foramen magnum je sužen sa posledičnom kompresijom cervikomedularnog spoja dok je klivus takodje mali. Tursko sedlo i hipofiza leže ispod nivoa sfenoidnog planuma, b) zbog male baze lobanje postoji i izvestan stepen kompresije na medulu i posledično na IV moždanu komoru čiji se donji trakt ovde ne prikazuje na aksijalnom SE T2W tomogramu, c) mali stepen ventrikulomegalije tj. minimalna dilatacija bočnih komora vide se takodje na aksijalnom SE T2W tomogramu.

6. DISKUSIJA

6.1 *Pedijatrijski neuroimidžing*

Pre otprilike dve decenije, pedijatrijski neuroimidžing je gotovo bio ograničen na ultrasonografsku evaluaciju kroz nezatvorene fontanele i CT preglede kod dece sa makrocefalijom i različitim neurološkim poremećajima. Danas je magnetna rezonanca najčešće korišćen modalitet za eksploraciju pedijatrijskog centralnog nervnog sistema i radi se kod sve dece sa psihomotornim kašnjenjem, hidrocefalusom, epilepsijom, CNS infekcijama kao i kod dece sa različitim metaboličkim, endokrinološkim disfunkcijama i naravno urođenim anomalijama odnosno malformacijama mozga (7).

Druga značajnost je da je sagledavanje anatomskih struktura dečjeg mozga samo deo mogućnosti pregleda magnetnom rezonancom gde se primenom MR spektroskopije, MR diffusion tensor imidžinga ili funkcionalnog bold MR pregleda mogu osim morfoloških utvrditi i funkcionalni odnosno pojedini metabolički poremećaji. Medjutim osnovni cilj MR pregleda i dalje ostaje opisivanje anatomskih struktura odnosno morfoloških promena uz koje se samo dodaju podaci dobijeni sa spektroskopije, difuzije i perfuzije što uz anamnezu, kliničko ispitivanje, biohemijski i genetski ili metabolički skrining daje konačnu dijagnozu.

Malformacije mozga su sa jedne strane postale kompleksnije za sagledavanje zbog potrebe da se razmatra paralelno embriologija, genetika i neuroimidžing. Sa druge strane postoji pojednostavljenje ranijih neuroradioloških klasifikacija zbog osnovne postavke da je mnogo lakše prepoznati različite poremećaje sagledavanjem radioloških slika pre nego čitanjem radioloških karakteristika, njihovim nabranjem i uklapanjem u različite entitete i sindrome.

Termin kongenitalne anomalije se odnosi na strukturne defekte tkiva i organa nastale tokom embriogeneze a vidljive na rođenju. U užem smislu kongenitalne anomalije obuhvataju razvojne malformacije koje najčešće nastaju kao posledica mutacije gena. U širem smislu tu se mogu uvrstiti i promene koje su najčešće posledica dejstva teratogenih egzogenih faktora. Tu spada disrupcija razvoja što se odnosi na destrukciju moždanih struktura koje se razvijaju ili su se već razvile. Razlikovanje ovih pojmova nije samo pitanje terminologije već se značaj ogleda u sagledavanju potencijalnog rizika ponavljanja malformacija kod potomstva što nije slučaj kod disrupcija.

6.2 Statistički podaci

Teško je sagledati pravu učestalost kongenitalnih malformacija mozga zbog razlike u statističkoj obradi podataka u različitim zemljama po nivou razvijenosti i standarda gde se u manje ekonomski razvijenim zemljama zbog neadekvatnog standarda mali broj trudnica podvrgava ne samo radiološkim pregledima nego još u manjoj meri drugim metaboličkim i genetskim testovima te se konačno veliki broj malformacija mozga otkriva u kasnijem uzrastu dece. Isto važi i za preglede dece. Dostupnost radiološke opreme je presudna za otkrivanje ovih poremećaja te ima veliki uticaj na broj registrovanih malformacija a samim tim i na izračunavanje učestalosti u populaciji. Udruženost dve ili više kongenitalnih malformacija mozga dodatno otežava procenu prave učestalosti i adekvatnu klasifikaciju.

Smatra se da se sve kongenitalne malformacije javljaju u 3-5% slučajeva na 100 živorođene dece a da od toga učestalost CNS malformacija iznosi do 30% (1). Međutim, preciznih podataka u literaturi nema.

Osim neadekvatnog praćenja trudnica i sagledavanja potencijalnih teratogenih faktora, nedostatka savremene radiološke opreme, problem postoji i zbog toga što je većina pregleda kod dece vezana za prisustvo anesteziološkog tima koji se može obezbediti samo u većim ustanovama koje već poseduju radiološku opremu sa kompletnim pratećim monitoringom i odeljenjima na kojima se mogu makar jednodnevno hospitalizovati deca pre i nakon sedacije i anestezije. Sledeći faktor koji pedijatrijsku neuroradiologiju gotovo čini nepopularnom je potreba za usko specijalizovanom edukacijom jer najčešći previdi i greške nastaju iz nepoznavanja embriologije i normalnog morfofunkcionalnog razvoja dečjeg mozga pa se mnoge anatomske, prolazne i fiziološke varijante u razvoju oglašavaju patološkim. Da „dete nije čovek u malom” odnosno da se osnovni principi u pedijatrijskoj i adultnoj neuroradiologiji mnogo razlikuju je osnovni postulat koji će vas opredeliti za pravilan izbor radiološke opreme, način pregleda i interpretaciju nalaza.

Ovim istraživanjem, koje je trajalo četiri godine, obuhvaćeno je 4000 dece i 48 trudnica a pronađeno je 212 kongenitalnih malformacija. Ovaj broj predstavlja 5,24% od ukupnog broja pregledane dece, ali je nemoguće reći koji procenat opšte populacije predstavlja. Takođe na grafiku 5.1 prikazan je broj urađenih pregleda u svakoj godini i uočava se progresivno povećanje broja pregleda tokom vremena. Zajedno sa sve većim brojem pregleda raste i broj otkrivenih malformacija. Presudnu ulogu u ovome imaju specijalisti pedijatrije, dečje neurologije, neonatologije, neurohirurgije i ginekologije na osnovu čijih uputa deca dolaze na MR pregled. Stoga, važno je napomenuti značaj bliske

saradnje specijalista ovih grana sa specijalistom radiologije i važnost njihove edukacije vezane za mogućnosti neuroimidžinga kod dece. Potrebno je i informisati ginekologe u kom periodu trudnoće ima smisla raditi fetalni MRI, odnosno koja gestacijska starost ploda omogućava pozdano sagledavanje morfologije moždanih struktura. Ovo je ilustrovano i činjenicom da je najveći broj upućen na MR pregled endokranijuma, a samim tim i najveći broj otkrivenih malformacija u grupi dece uzrasta od 7 do 16 godina. Suština ovih pregleda je što ranije otkrivanje malformacije, optimalno prenatalno, zbog adekvatnog sagledavanja kliničkog toka, prognoze, mogućnosti terapije ili odluke o eventulanom prekidu trudnoće. Otkrivanje malformacija kod starije dece se delom može objasniti i dostupnosti MR dijagnostike tek od 2005 u Centru za radiologiju KC Niš, kao i malim brojem dece koja se upućuju na radiološko sagledavanje.

Prikazani podaci (Grafik 5.4.) ilustruju učestalost dijagnoza sa kojima se deca upućuju na MR pregled endokranijuma, među njima dominiraju različiti oblici epilepsije. Veliki udeo glavobolje u uputnim dijagnozama je delom uslovljeno starijom uzrasnom grupom dece koja su bila upućena na pregled. Takođe za jedan deo upućene dece sa glavoboljom razlog je nekritično sagledavanje od strane kliničara. Razvojni kašnjenje bez epilepsije i znacima kraniofacijalnog dismorfizma se ne smatra indikacijom za MR pregled endokranijuma, ali ukoliko postoje znaci neurološke deficita opravdano je uraditi MR pregled.

6.3. Protokoli

Korišćenje MR protokola koji predstavljaju optimalno naređane sekvence koje daju maksimalne dijagnostičke informacije omogućava standardizaciju MR procedura i konstantno dobar visok kvalitet MR tomograma što je imperativ u pedijatrijskoj neuroradiologiji.

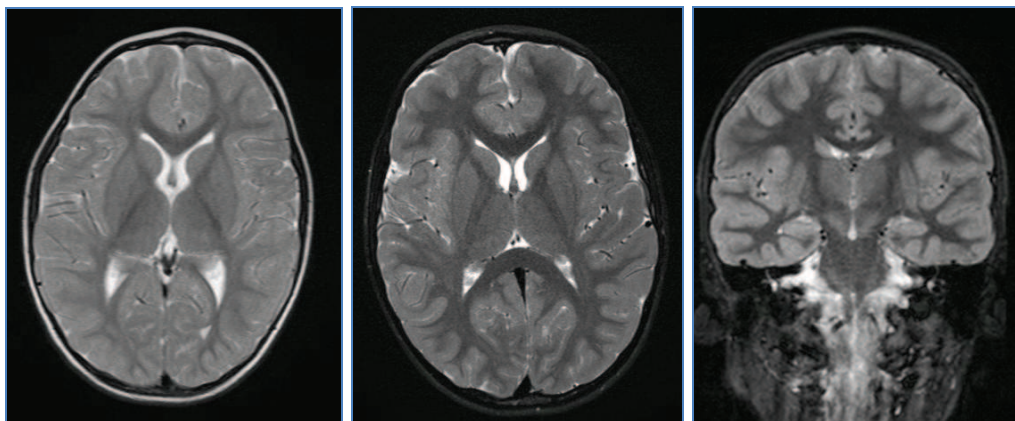
Postoji i problem da je većina radiološke opreme dizajnirana za odrasle i da nema posebno odvojenih opcija i protokola za decu što vas obavezuje da pregled vodite uz pomoć protokola prilagodjenih parametrima za dečji mozak a da pri tome uz pomoć anesteziologa i optimalno trajanje pregleda dijagnostički dobijete što kvalitetnije tomograme u što kraćem vremenu.

Činjenica je da se u našim uslovima deca podvrgavaju MR pregledima u ustanovama koje imaju dominantno veliki broj adultnih pacijenata, sto je slučaj i sa Centrom za radiologiju KC Niš gde je istraživanje sprovedeno, te se protokoli za odrasle moraju

promeniti. Strukture dečjeg mozga su isuviše male da bi sekvence sa uobičajenom, standardnom debljinom preseka bile zadovoljavajuće te je kod naših pregleda maksimalna debljina preseka, odnosno MR tomograma bila 5mm dok su se u većini slučajeva primenjivali i tanji MR tomogrami kod pregleda prematurusa, neonatusa, hipofize ili orbita kada je debljina sloja iznosila 3mm. U traženju kortikalnih malformacija i kod fetalnih pregleda najveća debljina tomograma je bila 3mm dok se uglavnom primenjivala 3d mpr T1W sekvenca čija je debljina sloja 0.9. Nikada se nisu primenjivale sekvence sa skraćivanjem i izmenom parametara tzv. fast sekvence jer se zbog gubitka rezolucije mogu prevideti patološke promene. Kao alternativa sedaciji i anesteziji korišćen je samo Siemensov softverski paket BLADE koji redukuje artefakte a ostavlja rezoluciju slike zadovoljavajuću.

Za vreme procesa mijelinizacije bele mase na T1W tomogramima signal bele mase se menja od hipointenznog u hipersignalni i za izvesno vreme subkortikalna bela masa postaje izointenzna sa korteksom. Gubitak diferencijacije siva-bela masa može dovesti do nemogućnosti uočavanja suptilnih promena kao što je polimikrogirija što se onda teško dijagnostikuje u prvih 6 meseci na T1W tomogramima. U periodu između 6 meseci i 2 godine dolazi do maturacije bele mase što se uočava na T2W tomogramima ali su neophodni T1W tomogrami radi evaluacije strukturnih promena.

Da bi se dobila bolja rezolucija tomograma u korelaciji sa većim sadržajem vode u dečjem mozgu, za decu uzrasta ispod dve godine koriste se dual-echo short-tau inversion recovery sekvence ili STIR što jako poboljšava rezoluciju i contrast siva-bela masa u ovom uzrastu (26) Tipične vrednosti za dual-echo STIR sekvence su TR 5400ms, TI 130ms i TE 30/128ms. Slična kontrastnost se može dobiti i sa fast spin-echo sekvencama koje su modifikovane povećanjem TR i TE da bi se kompenzovala veća količina vode u mozgu u ovom uzrastu.

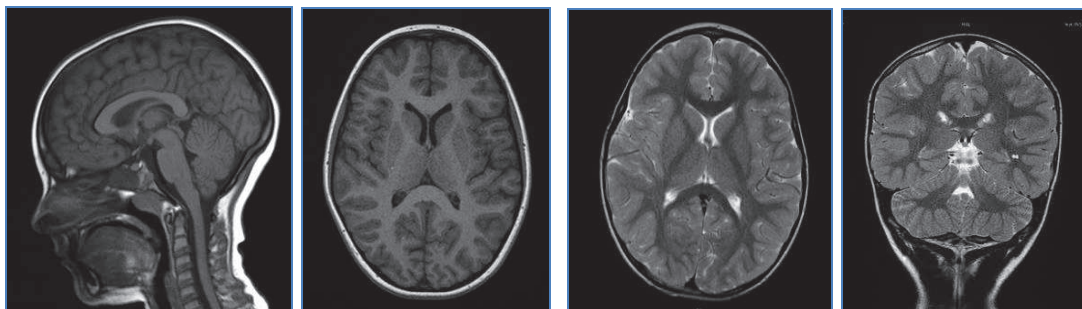


Slika 6.1. Povećanjem TR i TE parametara menja se kontrastnost sive i bele mase

Sekvence sa difuzionim merenjem mozga neonatusa i male dece pokazuju da postoji povećano kretanje molekula vode, sa višim apparent diffusion coefficient-ADC mapom i sa nižom anizotropijom u nezrelom i nemijelinizovanom mozgu u odnosu na adultni mozak (85, 26)

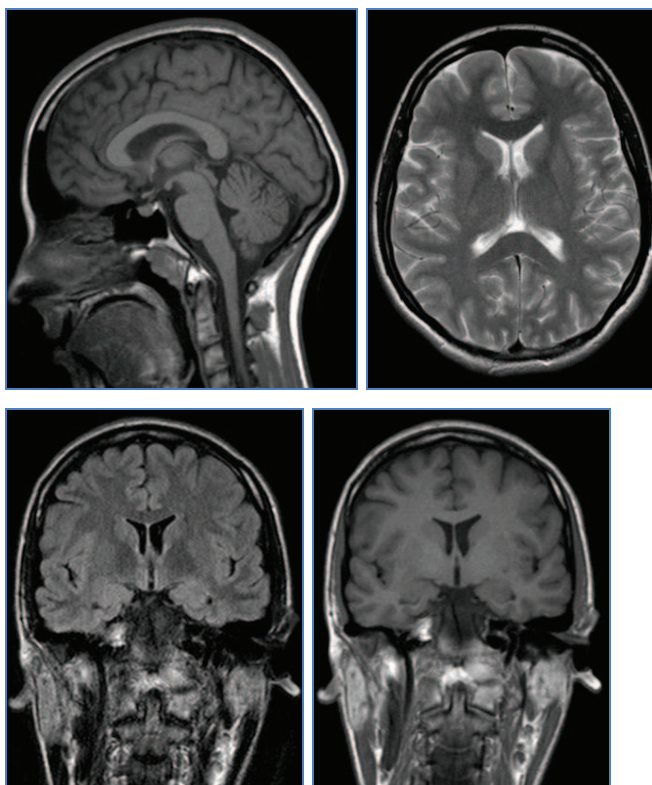
Svaki MR imidžing protokol je specifična kombinacija sekvenci koje determinišu dijagnostičku efikasnost pregleda. Jasno je da se protokoli razlikuju i u različitim institucijama. Alternativni protokoli postoje zato što postoje moguće kombinacije sekvenci koje daju različit tkivni kontrast i suštinski se protokoli svode na kombinaciju T1W, T2W, proton density PD, DWI i FLAIR u tri različite ravni a neki minimum u pregledu uključuje postojanje najmanje dve različite sekvence u najmanje dve ravni.

Tako je alternativa našem standardnom pregledu endokranijuma (koji čine sagitalni T1W, aksijalni T2W, aksijalni FLAIR, aksijalni T1W, koronalni T2W i DWI, što se koristi uglavnom za decu stariju od dve godine) aksijalni T2W, koronalni FLAIR i koronalni i sagitalni T1W.



Slika 6.2. Standardni protokol za endokranijum najčešće korišćen u našim ustanovama

Sagitalni T1W omogućava procenu mediosagitalnih struktura, posebno korpus kalozuma i cerebeluma. Koronalni T1W je koristan u dijagnostici anomalija prednjih optičkih puteva, šizencefalije i holoprozencefalije. Aksijalni T2W i koronalni FLAIR omogućavaju onaj navedeni minimum od dve ravni T2W sekvenci i smatraju se komplementarnim kod dece (23).



Slika 6.3. Standardni protokol za endokranijum – alternativa uobičajenom protokolu u kome se komplementarnim smatraju T2W i FLAIR sekvence

Kod dece mlađe od dve godine standardne T2W sekvence se zamenjuju dual-echo aksijalnim STIR sekvencama. U nekim slučajevima korisno je dopuniti pregled T2*W gradient-echo (GE) sekvencom koja je senzitivna za otkrivanje degradacionih produkata krvi odnosno hemoglobina koja je korisna kod otkrivanja vaskularnih malformacija i urođenih multipnih kavernoma.

Upotreba paramagnetnog gadolinijumskog kontrastnog sredstva je u kontekstu kliničke dijagnoze je strogo indikovana kod određenih patoloških stanja dok se kod većine kongenitalnih malformacija pregled nastavlja postkontrastnom studijom nakon odluke radiologa.

6.4. Fetalni MR imidžing

Paralelno sa usavršavanjem MR aparata i pregleda došlo je i do napretka u kvalitetu ultrazvučnih aparata kao i ekspanzije obe vrste pregleda kao mogućih modaliteta u prenatalnoj dijagnostici. U zavisnosti od zemlje i sistema zdravstva postoji nejednaka upotreba jednog, drugog ili oba modaliteta u prenatalnom skriningu. Druga stvar koja uslovno ograničava primenu fetalnog MRI može biti razlika u zemljama u terminu kada se

legalno može prekinutu trudnoća. Kada je prekid trudnoće legalizovan ispod 23-24 nedelja gestacije onda se fetalni MRI sprovodi relativno rano (moguće je posle 18. nedelje gestacije) kada su mnoge cerebralne strukture jako tanke, još uvek konačno nerazvijene. Kada postoji mogućnost terminacije trudnoće sve do termina porođaja onda je možda korisnije sprovoditi fetalni MRI kasnije u III trimestru kada se mogu evaluirati gotovo sve strukture uključujući i giralnu morfologiju, hipotalamo-hipofiznu osovinu, optičku hijazmu (86, 87).

Fetalni MRI kao komplementarna metoda ultrasonografiji se može primeniti kod sledećih stanja: porodična anamneza o malformacijama zadnje jame, giralnim anomalijama i tuberoznoj sklerozi, blizanačka trudnoća sa twin-twin transfuzionim sindromom, uginuće jednog ploda, suspektna infekcija, makro i mikrocefalija, izolovana ventrikulomegalija sa traženjem potencijalnih udruženih anomalija, nedostatak mediosagitalnih struktura odnosno komisuralne agenezije.

Odluka o pregledu i nakon toga o eventualnoj terminaciji trudnoće donosi se konzilijarno (ginekolog, neonatolog i radiolog) i u skladu sa etičkim komitetom i stavovima trudnice.

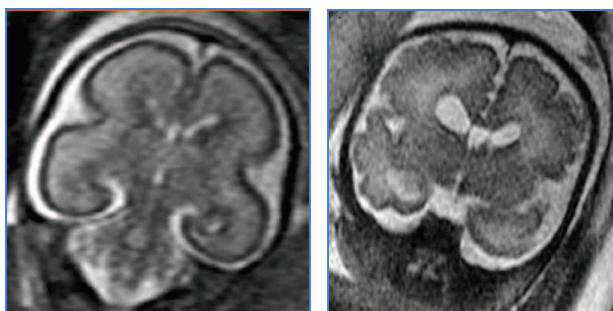
6.5. Normalan MR nalaz u dečjem uzrastu

Da bi se izbegle greške u interpretaciji radiološkog nalaza potrebno je prvo uvek imati definisan uredan nalaz u korelaciji sa uzrastom deteta. Pre- i perinatalno fiziološki nalaz se menja u nedeljama dok se takođe bitno razlikuje po mesecima u prvoj pa čak i u drugoj godini sve dok traje proces postnatalne maturacije mozga.

Parametri maturacije mozga su adekvatan morfološki razvoj određenih struktura mozga koreliran sa uzrastom i praćenje napredovanja mijelinizacije bele mase.

Sazrevanje moždanih struktura se procenjuje na osnovu morfologije ali i signalnih vrednosti pojedinih formacija prema uzrastu te se kod odojčeta starog tri meseca ne može očekivati potpuno razvijen korpus kalozum, klivus se po signalnim vrednostima razlikuje u prvoj, šestoj i konačno u 14. godini kao i paranazalne šupljine čiji se potpuni razvoj može odvijati do 16. godine. Takodje izgled pituitarne žlezde na rođenju i kasnije tokom razvoja se menja i po konfiguraciji i po signalnim vrednostima te se tek nakon dva do tri meseca može razlikovati adeno od neurohipofize.

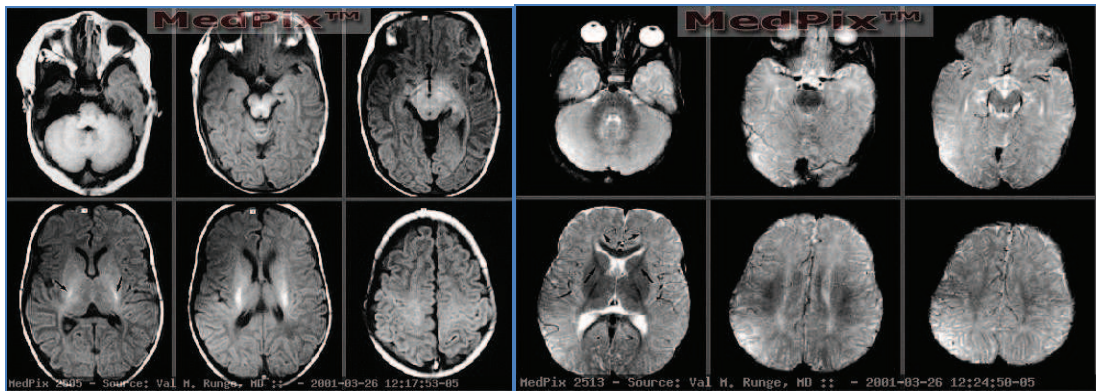
Veće greške i zablude mogu nastati i tokom interpretacije fetalnog MRI gde je i u drugom trimestru mozak dominantno agiričnog izgleda, komore izgledaju dilatirano dok se kavum septum pelluciduma smatra prolaznom fiziološkom pojavom.



Slika 6.4. Agiričan izgled mozga u drugom trimestru i kasnija giralna morfologija i cavum septum pelluciduma kao fiziološki razvojni fenomen u trećem trimestru trudnoće

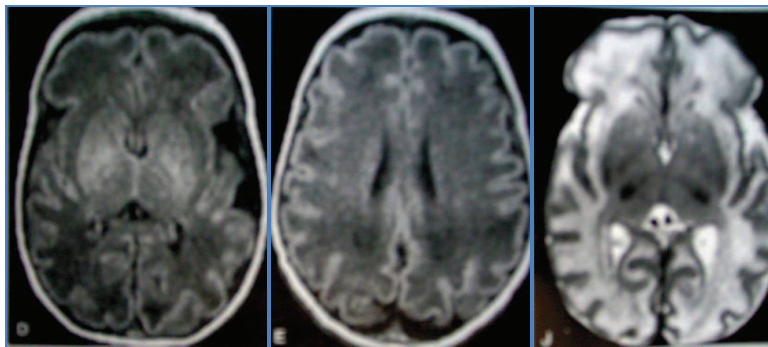
Procena adekvatne gestacijske starosti trudnoće i korelacija sa MR nalazom najlakše se sprovodi upoređivanjem izgleda sa definisanim normalnim nalazima u atlasima i praćenjem pojavom pojedinih struktura po nedeljama (vreme formiranja prvih sulkusa, početak giralne sulkacije, gubitak zonalne anatomije, smanjenje veličine komora i perifernog likvorskog prostora, procena kontinuiteta kalvarije, odnosa viscero i neurokranijuma itd.). Kod utvrđivanja pojedinih malformacija mozga kao što je Chiari II potrebno je sagledavanje i spinalnog kanala radi potencijalnog otkrivanja meningomijelocela. Ponekad treba razmatrati i to da postoje male razlike u izgledu fetalnih mozгова iste gestacijske starosti i da su gotovo identični nalazi endokranijuma fetusa sa malom razlikom gestacijske starosti. To ne treba smatrati patološkim odstupanjem od normalnog jer se osim nekih generalnih principa razvoja moraju uzeti u obzir i individualne razlike u brzini napredovanja maturacije ploda.

Drugi značajan parameter u sagledavanju maturacije mozga je procena stepena mijelinizacije bele mase. U ranijim pa i sadašnjim izdanjima udžbenika iz pedijatrijske neuroradiologije uglavnom su bile tabele i šeme kojim se vremenskim tokom mijelinizuju putevi bele mase. Korisnije je uz generalno pravilo da mijelinizacija napreduje od kaudalnih ka rostralnim partijama, od centralnih ka perifernim i od posteriornih ka anteriornim partijama mozga dobijene MR tomograme tokom pregleda upoređivati sa normalnim MR tomogramima za odgovarajući uzrast. Drugo opšte pravilo prilikom procene mijelinizacije je da ona dovodi do skraćenja T1 i T2 relaksacionog vremena na tomogramima što se na T1W tomogramima vidi hipersignalno dok na T2W hiposignalno.



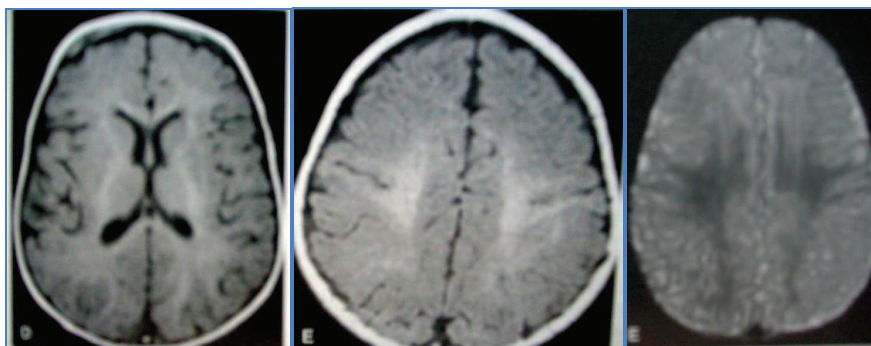
Slika 6.5. Skraćenje T1 i T2 relaksacionih vremena tokom napredovanja mijelinizacije bele mase

Kod prematurusa starosti 35 nedelja često se može nemijelinizovana bela masa koja dominira nalazom greškom označiti kao patološka promena.



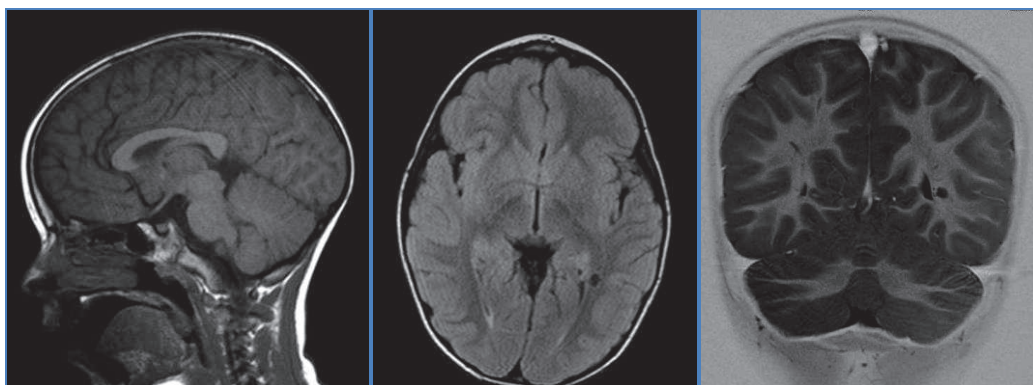
Slika 6.6. Uočava se dominantno nemijelinizovana bela masa, dok se manje zone završene mijelinizacije vide u posteriornim kracima kapsule interne

Takođe se kod neonatusa na rođenju mijelinizacija uočava samo u određenim regijama te se lako može nalaz pogrešno interpretirati kao kašnjenje ili hipomijelinizacija.



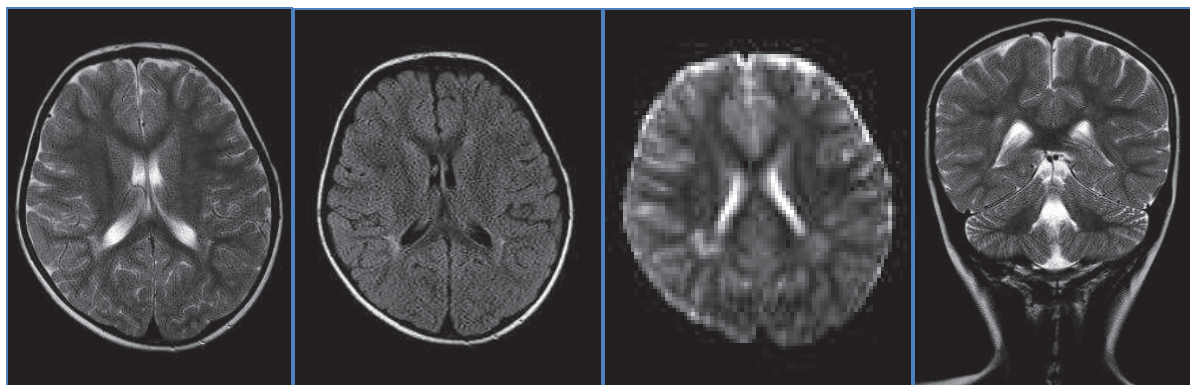
Slika 6.7. T1W hipersignal na aksijalnim tomogramima korelira na hiposignalnom na DWI tomogramu i pokazuje mijelinizaciju bele mase perirolandično i u bazalnim ganglijama

Uredan fiziološki MR nalaz predškolskog deteta se takodje može protumačiti kao patološki ako se fiziološki cistično dilatiran perivaskularni prostor označi kao fokalna lezija.



Slika 6.8. Fiziološki MR nalaz kod predškolskog deteta. Fokalna cistična lezija levo peritrigonalno odgovara perivaskularnom prostoru

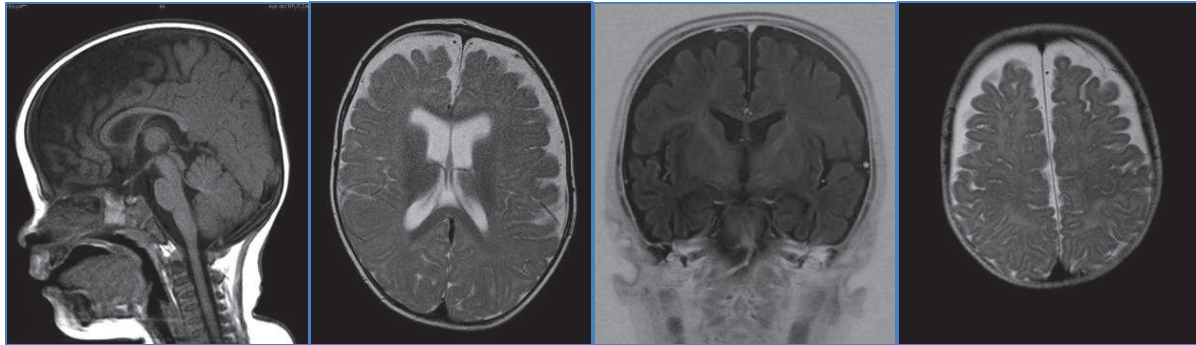
Mijelinizacija u terminalnim zonama koja se ponekad može održavati i u drugoj dekadi života, superponirana na normalne perivaskularne prostore daje bilateralnu simetričnu izmenu signala peritrigonalno i uz okcipitalne rogove što opet ne treba interpretirati kao patološki nalaz.



Slika 6.9. Bilateralni simetrični T2W/FLAIR hipersignali uz okcipitalne rogove su fiziološki i odgovaraju mijelinizaciji u terminalnim zonama superponiranoj na perivaskularne prostore

Kod dece sa makrocefalijom koja ne pokazuju neurološki deficit vrlo često se uočava dilatacija perifernih likvorskih prostora i laka do umerena dilatacija komornog sistema. Ranije se ovakav nalaz označavao kao benigni eksterni hidrocefalus i smatrao patološkim. Sa druge strane prošireni ekstracerebralni likvorski prostori opisivali su se uz atrofičan moždani parenhim. Ovakav nalaz se kod dece sa makrocefalijom i bez neurološkog deficita može

održati i do druge godine ali se smatra fiziološkim i naziva benigna dilatacija subarahnoidnog prostora (7).

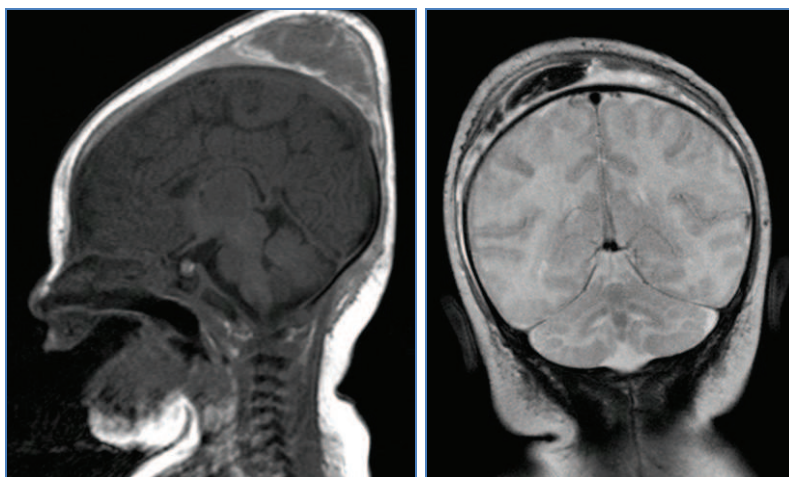


Slika 6.10. Benigna dilatacija subarahnoidnog prostora koja se smatra prolaznom i fiziološkom

6.6. Stečena patološka stanja koja treba razlikovati od kongenitalnih malformacija

Postoje pojedina stečena patološka stanja koja mogu da liče i budu opisana kao kongenitalne malformacije.

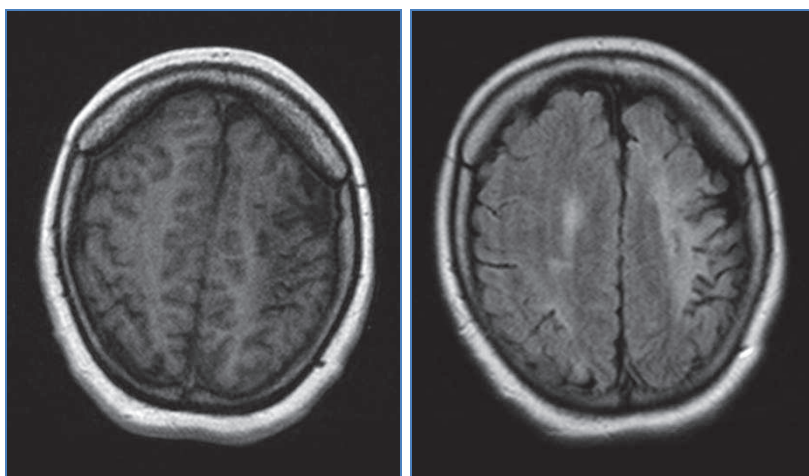
Porodajne peripartalne traume u vidu subgalealnog hematoma vs. Cephaloematoma mogu imponovati kao cefaloccele ali se tokom MR pregleda uočava da su subperiostalne kolekcije dominantno hemoragičnog sadržaja u različitim fazama degradacije (88).



Slika 6.11. Peripartalna trauma - subgalealni hematoma vs. cephalohematoma

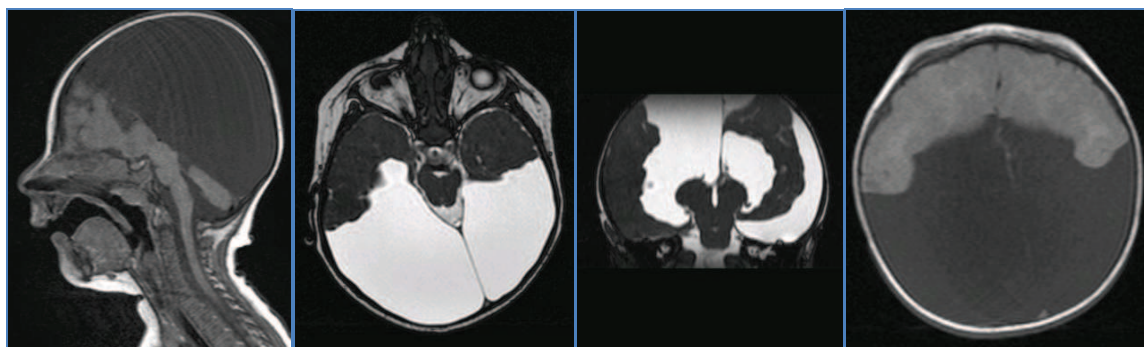
Istraživanja su pokazala da je kod novorođenčeta veća perfuzija korteksa apeksa girusa nego korteksa u dubini sulkusa tako da kada dodje do hipoksično-ishemičnog ataka stvara se specifična slika sa većim gubitkom tkiva u dubini korteksa i ispodležećem

subkorteksu koji pokazuje izmenu signala na sekvencama sa dugom relaksacijom dok površno girusi dobijaju oblik pečurki („mushroom“) (89).



Slika 6.12. Ulegiria levog parijetalnog korteksa sa pečurkastim oblikom girusa

Stanje koje najviše podseća na kongenitalnu malformaciju je hydranencephalia. To je patološko stanje u kojem je veći deo korteksa i bele mase velikomoždanih hemisfera podlegao destruktiji, likvefakciji i konačno resorpciji te je kalvarija dominantno ispunjena cerebrospinalnom tečnošću dok se periferno uočavaju mali rezidualni delovi moždanog tkiva. Prisustvo rezidualnog moždanog parenhima pre svega ukazuje da je in utero došlo do destruktije moždanog tkiva. U laboratorijskim uslovima slično stanje je kod životinja izazvano okluzijom obe karotidne arterije intrauterino, tako da se vaskularna etiologija smatra mogućim uzrokom. Objašnjenje za ovako ekstenzivnu destruktiju i likvefakciju a zatim potpunu resorpciju je različit odgovor nezrelog mozga na inzult u odnosu na adultni mozak. Fetalni mozak ima ograničen kapacitet za astrocitnu glijalnu reakciju i zbog toga dolazi do likvefakcione nekroze. Suprotno mozak odraslih reaguje na traumu signifikantnom astrocitnom reakcijom tj. proliferacijom što dovodi do iregularnih šupljina sa zonama glioze po tipu encefalomalacije. Neonatalni mozak je po reakciji na traumu negde između tako da vrsta i izgled oštećenja pre svega zavise od vremena kada deluje trauma intrauterino. Tako će traume u drugom trimestru trudnoće dovesti do porencefalije odnosno likvefakcione nekroze i potpune zamene moždanog tkiva likvorom dok će traume u poslednjem trimestru dovesti do encefalomalatične šupljine sa septama.



Slika 6.13. Cerebrospinalna tečnost kao rezultat likvefacione nekroze ispunjava veći deo endokranijuma dok se rezidualni moždani parenhim uočava u frontotemporalnim regijama i infratentorijalno kao moždano stablo i deo cerebeluma.

6.7. Kongenitalne malformacije

Osetljivost nervnog sistema na endogene i egzogene teratogene faktore je u poredjenju sa drugim organima i sistemima najveća i traje gotovo do trećeg trimestra trudnoće. Većina struktura mozga, cerebralni korteks, corpus callosum i cerebellum se formiraju u isto vreme te dejstvo traume u određeno vreme dovodi do displazija ili malformacija više struktura. Malformaciju treba razlikovati od disrupcije ili prekinutog normalnog razvoja gde se iz različitih razloga, dejstvom teratogena prekinuo razvoj već normalno formiranih struktura.

Iz tih razloga često se sreće udruženost cerebelarnih malformacija sa malformacijama kortikalnog razvoja, holoprozencefalije sa malformacijama korpus kalozuma i korteksa takodje, cefalocela sa malformacijama korpus kalozuma itd. Proisitiče pravilo ili obaveza radiologa da nakon otkrivanja jedne anomalije mora tražiti potencijalne udružene malformacije.

Klasifikacija malformacija mozga se smatra uvek komplikovanom ili kompleksnom. Jedan od razloga za to je da ne postoje dve potpuno iste malformacije (90). Sa druge strane postoje razlike u malformacijama izazvanim istim hromozomskim mutacijama. Sledi da je moguće i potrebno klasifikovati makar slične malformacije mozga. Bez sistematizacije i klasifikacije ne postoji mogućnost sagledavanja prognoze, optimalne terapije niti postoji prognoza potencijalnog ponovnog pojavljivanja u narednim generacijama odnosno trenda nasledjivanja. Druga teškoća u klasifikaciji malformacija mozga je velika frekventnost udruženih anomalija. Da li se cefalocela sa heterotopijom sive mase i agenezijom korpus kalozuma mogu svrstati u poremećaj zatvaranja neuralne tube, poremećaj razvoja korteksa ili

kao komisuralna anomalija? Zbog ovakvih poteškoća prezentovana klasifikacija u radu je morfološko deskriptivna. Jedini izuzetak od ovoga je klasifikacija kortikalnih malformacija koje se klasifikuju u tri glavne grupe na osnovu embriologije (4).

Uz klasifikaciju i embriologiju treći važan deo su uzroci i vreme delovanja bilo kakve vrste traume in utero. Defekt gena koji je odgovaran za formiranje određene formacije u određenom vremenu daće jednu malformaciju. Ali se dešava da jedan gen reguliše i indukuje stvaranje više formacija u različito vreme te se njegov defekt odnosno hromozomska mutacija na tom genu odražava malformacijama koje zahvataju više struktura u različito vreme. Genetske mutacije dovode do malformacija koje su simetrične ili asimetrične. Na osnovu neuroimidžinga ne može se reći da li je malformacija nastala hereditarnom genetskom mutacijom ili dejstvom traume tj. indukovanom genetskom mutacijom teratogenima. Konačno može se desiti da neke genetske mutacije koje dovode do malformacija mozga mogu dovesti i do urođenih metaboličkih bolesti jer se smatra da postoje gotovo iste biohemijske supstance koje indukuju proliferaciju i migraciju nervnih ćelija in utero a nakon rođenja regulišu metabolizam u moždanom tkivu. Jedan od takvih primera je prisustvo kalozalne disgenezije kod pacijenata sa deficitom kompleksa piruvat dehidrogenaza (7).

6.7.1. Agenezija korpus kalozuma

Najbolje se sagledava na sagitalnom SE T1W tomogramu. Treba voditi računa o tome da se potpuni razvoj korpus kalozuma završava tek u 9. mesecu života te da se u tom periodu nepotpuna debljina i nedovoljan intenzitet signala ne označe hipogenezijom odnosno agenezijom. Takođe kod potpune agenezije se dešava da hipokampalna komisura koja spaja fornikse imitira splenium što treba proveriti na koronalnom tomogramu (Slika 5.5) Agenezije korpus kalozuma sa interhemisferičnom cistom su uglavnom ili skoro uvek vezane za mentalnu retardaciju. Postoji velika učestalost udruženosti kalozalne agenezije sa drugim manama te je potrebno pažljivo sagledavanje drugih struktura.

Urođenu malformaciju treba razlikovati od destrukcije ili disrupcije razvoja korpus kalozuma. Prema redosledu formiranja delova korpus kalozuma, rotacije cingularnog girusa i formiranja cingularnog sulkusa. Osim semilobarne holoprozencefalije koja je jedina mana kod koje postoji zadnji deo tela i splenium u odsustvu prednjih delova korpus kalozuma, u svim ostalim slučajevima kada se vide posteriorni delovi korpus kalozuma to ukazuje na oštećenje ili destrukciju već formiranog korpus kalozuma. To znači da hipogenezija korpus kalozuma u svakoj kombinaciji uključuje postojanje posteriornog dela kolena korpus kalozuma. Treba voditi računa da se prednji i zadnji deo kolena razvijaju u različito vreme.

Na slici 5.6 iako se na prvi pogled čini da se radi o urođenom parcijalnom nedostatku, ukoliko se prethodno navedene činjenice uzmu u obzir može se posredno zaključiti da se ne radi o ageneziji već o destrukciji ili disrupciji korpus kalozuma koji je morao da bude formiran u tom delu. Osim toga nema ni parcijalne perzistentne everzije cingularnog girusa što bi se očekivalo kod urođenog nedostatka dela korpus kalozuma.

6.7.2. Intrakranijalni lipomi

Kao ostaci primordijalnog embrionalnog mezenhima nalaze se uvek uz mediosagitalnu liniju i imaju karakterističan intenzitet signala. Dijagnoza je sigurna nakon uradjene sekvence koja vrši supresiju masti i bitno je tačno lokalizovati promenu (7).

6.7.3. Cefalocela

Kod prisustva glabelarnih masa u neonatusa i odojčeta obavezna je eksploracija u smislu traženja frontoetmoidalnih cefalocela. Imperativ je da se osim sagitalnog T1W sa debljinom preseka od 3mm načini i sagitalni T2W po mogućstvu sa još tanjim presekom zbog utvrđivanja kompetentnosti zatvaranja prednje lobanjske jame odnosno traženja embrionalnog foramen cekuma. Ne nalaženje otvorene komunikacije ne isključuje mogućnost postojanja jednog od tipova frontoetmoidalne cefalocela jer se foramen coecum može samo kasnije nepravovremeno zatvoriti kada u nosni kavum prolabira deo moždanih ovojnica i likvor dok se moždano tkivo prikazuje kao normalno u frontobazalnim i olfaktornim regijama. Postoji mogućnost i prolabiranja moždanog tkiva i zatvaranja embrionalnog foramena ali se tada uočava solidna formacija koja se nepravilno zove nazalni gliom mada predstavlja reziduum prolabiranog moždanog tkiva (91).

Kod okcipitalnih i parijetalnih cefalocela velika je udruženost sa vaskularnim anomalijama posebno duralnih venskih sinusa te je obavezno dodati venski MR angiogram u traženju najčešće perzistentnog falcinog sinusa ili fenestracije gornjeg sagitalnog sinusa.

6.7.4. Malformacije kortikalnog razvoja

Bilo koji atak ili trauma koji deluje na proces neuralne ili glijalne proliferacije, migracije ili kortikalne organizacije dovodi do kortikalnih malformacija. Uzroci ovih malformacija su genuine hromozomske mutacije, infekcije ili ishemija ili dejstvo egzogenih toksina kao što su droga i alkohol. U sagledavanju kortikalnih malformacija treba imati u vidu moguće ili tačno vreme delovanja teratogena i uzeti u obzir kliničku sliku i simptome kao i vreme njihovog ispoljavanja jer se kod pojedinih kortikalnih malformacija na primer

fokalne kortikalne displazije, prvi simptomi u vidu epi napada ispoljavaju prvi put u drugoj dekadi života.

Najkompleksniji protokoli i pregledi su potrebni kod otkrivanja kortikalnih malformacija. Kada su opsežne tipa otvorene šizencefalije oni se mogu sagledati i standardnim protokolom. Međutim otkrivanje subtilnih stanjenja korteksa kod fokalnih kortikalnih displazija koje vrlo često se previdi standardnim pregledom zahteva korišćenje mpr T1W sekvence najmanje u dve ravni čija je debljina preseka 0.9mm. Jedino na tim sekvencama se može proceniti tačna debljina korteksa i još važnije granica i definisanost korteksa prema ispodležućoj beloj masi. Kod pacijenata sa bilo kojom vrstom epilepsije obavezno je raditi proširene epi protokole koji mogu sadržati mpr T1W sekvencu u sve tri ravni i/ili 3d T2 dark-fluid ili FLAIR koji se u postprocesingu može prikazati u sve tri ravni. Epi protokol obavezno uključuje i parakoronarne T2W i FLAIR tomograme na ravan hipokampusu.

Kod kortikalnih malformacija standardni T2W dark-fluid ili FLAIR jer koristan u otkrivanju diskretnih izmena signala kod fokalnih kortikalnih displazija a na njemu se nekad bolje nego na SE T2W otkriva i displastičan korteks što se nakon toga potvrđuje na mpr T1W sekvencama. Nekad je definisanost granice siva-bela masa ključna u diferencijalnoj dijagnozi recimo kod pahigirije i polimikrogirije te je bitno da li je ona undulirajuća nepravilna i/ili zamrljana nejasna.

Potreba za aplikovanjem kontrastnog sredstva ponekad postoji kod mikronodularne subependimne heterotopije da bi se ponekad razlikovala od subependimnih hamartoma u tuberoznoj sklerozi. U većini slučajeva intenzitet signala ektopične sive mase je na svim sekvencama isti kao korteksa na konveksitetu.

Kod polimikrogirije nije uobičajena lokalizacija u cingularnom girusu što je kod nas nađeno kod jednog pacijenta kod kog su na prethodnom CT pregledu otkrivene i kalcifikacije koje se javljaju u samo 5% slučajeva, i to obično kod polimikrogirije izazvane infekcijom citomegalovirusom.

6.7.5. Holoprozencefalija

Prezentovana semilobarna holoprozencefalija je imala kliničku prezentaciju minimalnog mentalnog zaostajanja uz epi napade koji su kupirani terapijom tako da bolesnica nije odavala utisak osobe koja ima vrlo retku malformaciju koja obično dovodi do psihomotornog zaostajanja.

6.7.6. Chiari malformacije

Chiari I malformacija se smatra rezultatom nekoliko različitih procesa. Najčešći tip Chiari I malformacije je posledica male zadnje jame i izmene konfiguracije klivusa koji je kratak, horizontalnije postavljen. Postoji velika korelacija između veličine zadnje jame i stepena cerebelarne ektopije. Takodje je velika incidenca udruženih kraniovertebralnih anomalija kod ovih pacijenata. Ostatak proatlasa je nadjen u 8% pacijenata (92).

Pokazalo se da najnovija dostignuća u fetalnoj neurohirurgiji u smislu što ranijeg mogućeg zatvaranja meningomijelocela kod Chiari II malformacije dovode do regresije tj. redukcije endokranijalnih promena i smanjenja hidrocefalusa. To je i motiv da se uradi što ranija i pre i postnatalna dijagnostika.

6.7.7. Malformacije malog mozga i moždanog stabla

Trenutno nema adekvatnije klasifikacije cerebelarnih anomalija osim već navedene. Osnov i ove klasifikacije je cerebelarna anatomija i embriologija. Skorija neurogenetska istraživanja su donekle izmenila znanja o cerebelarnom embrionalnom razvoju. Nekoliko gena, proteina i molekula su zaduženi za različite stadijume razvoja cerebeluma. To su tzv. midbrain-hindbrain organiser ili isthmus koji indukuje i reguliše razvoj cerebeluma. Zbog ograničenog znanja iz embriologije suštinski najprihvatljivija je još uvek preporuka Patel-a i Barkovich-a da se cerebelarne anomalije klasifikuju kao hipoplazije ili displazije, i to sa ili bez prisustva ciste. Zbog toga što su mnogobrojni i vrlo različiti uzroci cerebelarnih i pontocerebelarnih hipoplazija i displazija dovoljno je morfološki opisati promene a dalje uklapanje u određene entitete i sindrome prepustiti kliničkim lekarima.

6.7.8. Anomalije osovine hipotalamus – hipofiza

U sagledavanju hipofizno-hipotalamične regije uvek treba imati u vidu odgovarajuće dijemetre hipofize u korelaciji sa uzrastom i hormonskim statusom (pubertet). Takodje treba uzeti u obzir da hipofiza nema adultni izgled sa diferencijacijom adeno i neurohipofize do drugog ili trećeg meseca.

Kod utvrđivanja ektopije neurohipofize nakon postkontrastne studije i razmatranja dijametara samog infundibuluma gde se najčešće nađe ektopična neurohipofiza napraviti plan eventualnog kontrolnog pregleda radi dijagnostičkog isključenja malog hamartoma koji će se pre naći u hipotalamusu a drugo sam nedostatak jasnog T1W hipersignala u posteriornom turskom sedlu opredeljuje nas za dijagnozu ektopične neurohipofize (82).

6.7.9. Anomalije oka

Pored retinoblastoma najčeći uzrok leukokorije kod male dece je postojanje perzistentnog hiperplastičnog primarnog vitreusa te je najvažnije diferentovati ga od retinoblastoma. Postojanje kalcifikacija što ide u prilog retinoblastoma se adekvatnije procenjuje na CT pregledu te je nekad potrebno evaluaciju pacijenta dopuniti pregledom na kompjuterizovanoj tomografiji. Neki preporučuju samo CT pregled zbog kraćeg trajanja i što se uglavnom izvodi bez sedacije a nakon njega se suvereno potvrđuje ili isključuje prisustvo kalcifikacija u bulbusu (93).

7. ZAKLJUČAK

Na osnovu dobijenih rezultata dobijeni su sledeći zaključci:

Multikontrastnost i multiplanarnost magnetne rezonance u odsustvu jonizujućeg zračenja čine je apsolutno suverenom u dijagnostici kongenitalnih malformacija mozga.

Dobar izbor i kombinacija sekvenci koje se objektivno realizuju primenom određenog protokola povećavaju dijagnostičku tačnost ali i smanjuju trajanje pregleda, što je imperativ u dečijoj neuroradiologiji. MR protokoli koji su korišćeni tokom ovog istraživanja su zadovoljili sve zahteve u smislu trajanja pregleda i dijagnostičke upotrebljivosti, te se mogu smatrati kompetentnim za dijagnostikovanje kongenitalnih malformacija mozga kod dece.

Odsustvo saradnje malih pacijenata zbog uzrasta ili bolesti, te potreba za sedacijom ili opštom anestezijom čine pregled dece na magnetnoj rezonanci sasvim specifičnim.

Preduslov da radiolog napiše pouzdan MR nalaz je prethodno definisanje fiziološkog MR nalaza za određeni uzrast koji se zasniva na proceni stepena maturacije dečjeg mozga. To podrazumeva analizu morfoloških karakteristika mozga i stepena mijelinizacije bele mase u svakom pojedinačnom slučaju.

Kongenitalne malformacije mozga su otkrivene kod 212 pacijenata, što čini 5,24% od ukupnog broja pregledane dece magnetnom rezonancom u četvorogodišnjem periodu u Centru za Radiologiju KC Niš. Najučestalije su bile kortikalne malformacije koje su dijagnostikovane kod 81 deteta (38,21%), među kojima je najčešća polimikrogirija nađena u 13,68% slučajeva. Sledeće po broju otkrivenih slučajeva su Chiari I i II malformacije koje su otkrivene u 16,51% slučajeva i komisuralne malformacije (11,79%).

Svaka od postojećih i ranijih, vrlo različitih klasifikacija ima svoje nedostatke, takođe često su bile podložne izmenama što je sve posledica kompleksnosti samih anomalija kao i napretka u oblasti dijagnostike i njihovog sagledavanja. Zbog toga što ne postoje dve iste kongenitalne malformacije i zbog velike učestalosti udruženih multipnih kongenitalnih malformacija nemoguće je napraviti idealnu klasifikaciju ali je klinički najkorisnija deskriptivna klasifikacija nakon MR pregleda endokranijuma.

Sistematizacija istih i sličnih kongenitalnih malformacija na osnovu morfoloških MR karakteristika u šire grupe i klasifikacija razvojnih poremećaja nakon MR pregleda determinišu dalje kliničko sagledavanje, tok i prognozu bolesti, moguću terapiju i predviđanje ponovnog javljanja anomalija u narednim generacijama.

Sve bolja saradnja radiologa i kliničkih lekara dovela je do kontinuiranog porasta broja MR pregleda endokranijuma dece što daje mogućnost ranijeg otkrivanja kongenitalnih malformacija u većem broju.

8. LITERATURA

1. Radu R, Molnar A, Mirza T, Ştefan I. Tigan. Congenital Malformation Prevalence in Cluj District between 2003-2007. *Applied Medical Informatics Original Research* 2009; 25:37-46.
2. Siebert JR, Kapur RP. Diagnosing congenital malformation in the fetus. *AJR* 2006; 187:1343-1348.
3. Glenn OA, Norton ME, Goldstein RB, Barkovich AJ. Prenatal diagnosis of polymicrogyria by fetal magnetic resonance imaging in monozygotic twin death. *J Ultrasound Med* 2005; 24(5):711-6.
4. Barkovich AJ, Kuzniecku RI, Jakson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development, 4th European Course on Paediatric Neuroradiology, London 2008.
5. Carter JM, McLean WH, West S, Quinlan RA. Mapping of the human CP49 gene and identification of an intragenic polymorphic marker to allow genetic linkage analysis in autosomal dominant congenital cataract. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 270(2):432-6.
6. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: a study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153(6):655-60.
7. Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*, 4th ed. Lippincott Williams Wilkins. 2005.
8. Ernst RR, Bodenhausen G, Wokaun A. *Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions*, Oxford University Press. 1987 New York
9. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15:435-455.
10. Garel C. *Fetal Neuroimaging: from US to MRI*, 4th European Course on Paediatric Neuroradiology, London 2008.
11. Nikolić IR, Rančić G, Radenković G et al. *Embriologija čoveka: tekst i atlas*, 3th ed. Data Status. 2007 Beograd; 15:117-157.
12. Garel C, Chantrel E, Elmaleh M, Brisse H, Sebag G. Fetal MRI: normal gestational landmarks for cerebral biometry, gyration and myelination. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:422-425.

13. Mukherjee P, Gil K, Veervaraghevan S, et al. Region-specific maturation of the cerebral cortex in premature newborns demonstrated with high resolution diffusion tensor imaging. 11th Meeting of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine. Toronto, Canada, 2003.
14. Kok R, van den Berg P, van den Bergh A, Nijland R, Heerschap A. Maturation of the human fetal brain as observed by 1H MR spectroscopy. *Magn Reson Med* 2002; 48:611-616.
15. van Buchem MA, Steens SCA, Vrooman HA, et al. Global estimation of myelination in the developing brain of the basis of magnetization transfer imaging: a preliminary study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:762-7.
16. Judas M. Developmental Neuroanatomy of the Human Telencephalon, 4th European Course on Paediatric Neuroradiology, London, 2008.
17. Ruoss K, Lövblad K, Schroth G, Moessinger AC, Fusch C. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early postnatal MR imaging in preterm and term newborn infants. *Neuropediatrics* 2001; 32:69-74.
18. Kinney HC, Brody BA, Kloman AS, Gilles FH. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988; 47:217-234.
19. Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A, ed. *Regional development of the brain in early life*. Oxford: Blackwell 1967; 3-70.
20. Hittmair K, Wimberger D, Rand T, et al. MR assessment of brain maturation: comparison of sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15:425-433.
21. Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DK, Paty DW. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med* 1997; 37:34-43.
22. Mukherjee P, Miller J, Shimony J, et al. Diffusion-tensor MR imaging of gray and white matter development during normal human brain maturation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1445-1456.
23. Barkovich AJ. Concepts of myelin and myelination in neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1099-1109.
24. Rollins NK, Deline C, Morriss MC. Prevalence and clinical significance of dilated Virchow-Robin spaces in childhood. *Radiology* 1993; 189:53-57.

25. Barkovich A.J.: Concepts of Myelin and Myelination in Neuroradiology, *AJNR*2000;21:1099-1109.
26. Dawn ES, Clair T, Gunny R, Jons R, Cox T, Chong KW. Magnetic resonance imaging protocols for paediatric neuroradiology. *Pediatric Radiol* 2007; 37:789-797.
27. Dietrich RB, Bradley WG, Zagaroza EJ, et al. MR evaluation of early myelination patterns in normal and developmentally delayed infants. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9:69-76.
28. Staudt M, Schropp C, Staudt F, Obletter N, Bise K, Breit A. Myelination of the brain in MRI: a staging system. *Pediatr Radiol* 1993; 23:169-176.
29. Staudt M, Schropp C, Staudt F, et al. MRI assessment of myelination: an age standardization. *Pediatr Radiol* 1994; 24:122-127.
30. Bird C, Hedberg M, Drayer BP, et al. MR assessment of myelination in infants and children: usefulness of marker sites. *AJR Am J Neuroradiol* 1989; 10:731-740.
31. Hetts SW, Sherr EH, Chao S, Gobuty S, Barkovich AJ. Anomalies of the Corpus Callosum: An MR Analysis of the Phenotypic Spectrum of Associated Malformations. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187(5):1343-8.
32. McLeod NA, Williams JP, Machen B, Lum GB. Normal and abnormal morphology of the corpus callosum. *Neurology* 1987; 37:1240-1242.
33. Barkovich AJ, Kjos BO. Normal postnatal development of the corpus callosum as demonstrated by MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9:487-491.
34. Scuderi A, Harnsberger HR, Boyer RS. Pneumatization of the paranasal sinuses: normal features of importance to the accurate interpretation of CT scans and MR images. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160:1101-1104.
35. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: Correlation with further anomalies of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9:493-501.
36. Naidich TP, Altman NR, Braffman BH, McLone DG, Zimmerman RA. Cephaloceles and related malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13:655-690.
37. Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol (Berl)* 2000; 201:455-466.
38. Van Allen M, Kalousek D, Chernoff G, et al. Evidence for multisite closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet* 1993; 47:723-743.

39. Gluckman TJ, George TM, McLone DG. Postneurulation rapid brain growth represents a critical time for encephalocele formation: a chick model. *Pediatr Neurosurg* 1996; 25:130-136.
40. Maas KP, Barkovich AJ, Dong L, Edwards MSB, Picuch RE, Charlton V. Selected indications for and applications of magnetic resonance angiography in children. *Pediatr Neurosurg* 1994; 20:113-125.
41. Choudhury AR, Bandey SA, Haleem A, Sharif H. Glial heterotopias of the nose. *Childs Nerv Syst* 1996; 12:43-47.
42. Martinez-Lage JF, Poza M, Sola J, et al. The child with a cephalocele: etiology, neuroimaging, and outcome. *Childs Nerv Syst* 1996; 12:540-550.
43. Frater J, Prayson R, Morris III H, Bingaman W. Surgical pathologic findings of extratemporal-based intractable epilepsy: a study of 133 consecutive resections. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:545-549.
44. Pasquier S, Peoc'h M, Fabre-Bocquentin B, et al. Surgical pathology of drug-resistant partial epilepsy. A 10-year-experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic Disord* 2002; 4:99-119.
45. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. Classification system for malformation of cortical development: update 2001. *Neurology*. 2001; 57:2168-2178.
46. Bronen RA, Spencer DD, Fulbright RK. Cerebrospinal fluid cleft with cortical dimple: MR imaging marker for focal cortical dysgenesis. *Radiology*. 2000; 214:657-663.
47. O'Leary DD, Schlaggar BL, Tuttle R. Specification of neocortical areas and thalamocortical connections. *Annu Rev Neurosci* 1994; 17:419-439.
48. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N, Stevens JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumor and dysgenesis of the archicortex in epilepsy: clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain* 1995; 118:629-660.
49. Coakley FV, Glenn OA, Qayyum A, Barkovich AJ, Goldstein R, Filly RA. Fetal MRI: A Developing Technique for the Developing Patient. *American Journal of Neuroradiology* 2002; 23:1074-1087.
50. Dawn ES, Clair T, Gunny R, Jons R, Cox T, Chong KW. Magnetic resonance imaging protocols for paediatric neuroradiology, *Pediatric Radiol* 2007; 37:789-797.

51. Mochida GH: Genetics and biology of microcephaly and lissencephaly. *Semin Pediatr Neurol.* 2009; 16(3): 120-6.
52. Flores-Sarnat L, Sarnat H, Davila-Gutierrez G, Alvarez A. Hemimegalencephaly: part 2. Neuropathology suggests a disorder of cellular lineage. *J Child Neurol* 2003; 18:776-785.
53. Bale JF: Fetal infections and brain development. *Clin Perinatol.*2009; 36(3): 639-53.
54. Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, et al. LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7:2029-2037.
55. Gambello MJ, Darling DL, Yingling J, Tanaka T, Gleeson JG, Wynshaw-Boris A. Multiple dose-dependent effects of Lis1 on cerebral cortical development. *J Neurosci* 2003; 23:1719-1729.
56. Bernard S, Changa B, Walshb CA. Mapping form and function in the human brain: the emerging field of functional neuroimaging in cortical malformations, *Epilepsy & Behavior* 2003; 4:618–625.
57. Takanashi J, Barkovich AJ. The changing MR imaging appearance of polymicrogyria: a consequence of myelination. *AJNR Am J Neuroradiol Am J Neuroradiol* 2003; 24:788-793.
58. Chang BS, Piao X, Bodell A, et al. Bilateral frontoparietal polymicrogyria: Clinical and radiological features in 10 families with linkage to chromosome 16. *Ann Neurol* 2003; 53:596-606.
59. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Viano J, Martinez V, Palencia R. Unilateral polymicrogyria: a common cause of hemiplegia of prenatal origin. *Brain Dev* 2001; 23:216-222.
60. Hayashi N, Tsutsumi Y, Barkovich AJ. Polymicrogyria without porencephaly/schizencephaly. MRI analysis of the spectrum and the prevalence of macroscopic findings in the clinical population. *Neuroradiology* 2002; 44:647-655.
61. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R, et al. Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment. *Ann Neurol* 2000; 48:39-48.
62. Kim S, Na D, Byun H, et al. Focal cortical dysplasia: comparison of MRI and FDG-PET. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:296-302.
63. Bronen R, Spencer D, Fulbright R. Cerebrospinal fluid cleft with cortical dimple: MR imaging marker for focal cortical dysgenesis. *Radiology* 2000; 214:657-663.

64. Lewis A, Simon E, Barkovich A, et al. Middle interhemispheric variant of holoprosencephaly: a distinct cliniconoradiologic subtype. *Neurology* 2002; 59:1860-1865.
65. Dattani M, Robinson I. HESX1 and Septo-Optic Dysplasia. *Rev Endor Metab Disord* 2002; 3:289-300.
66. Polizzi A, Pavone P, Iannetti P, Manfré L, Ruggieri M. Septo-Optic Dysplasia Complex: A Heterogeneous Malformation Syndrome. *Pediatr Neurol* 2006; 34:66-71.
67. Supprian T, Sia J, Heils A, Hofmann E, Warmuth-Metz M, Solymosi L. Isolated absence of the septum pellucidum, *The Lancet* 2003; 361:736 – 742.
68. Steinbok P. Clinical features of Chiari I malformations. *Childs Nerv Syst* 2004
69. Rogozinski BM, Davids JR, Davis RB, Jameson GG, Blackhurst DW: Chiari I Malformation, *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(10): 2440-7
70. Tubbs R, McGirt M, Oakes W. Surgical experience in 130 pediatric patients with Chiari I malformations. *J Neurosurg* 2003; 99:291-296.
71. Ventureyra E, Aziz H, Vassilyadi M. The role of cine flow MRI in children with Chiari I malformation. *Childs Nerv Syst* 2003; 19:109-113.
72. Rintoul N, Sutton L, Hubbard A, et al. A new look at myelomeningoceles: functional level, vertebral level, shunting, and the implications for fetal intervention. *Pediatrics* 2002; 09:409-413.
73. McLone DG, Knepper PA. The cause of Chiari II malformation: A unified theory. *Pediatr Neurosci* 1989; 15:1-12.
74. Demaerel Ph.: *Cerebellar and Posterior Fossa Malformations*. 4th European Course on Paediatric Neuroradiology, London 2008.
75. Demaerel P. Abnormalities of cerebellar foliation and fissuration: classification, neurogenetics and cliniconoradiological correlations. *Neuroradiology* 2002; 44:639-646.
76. Patel S, Barkovich A. Analysis and classification of cerebellar malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1074-1087.
77. Boddaert N, Klein O, Ferguson N, et al. Intellectual prognosis of the Dandy-Walker malformation in children: the importance of vermian lobulation. *Neuroradiology* 2003; 45:320-324.
78. Calabrò F, Arcuri T, Jinkins JR. Blake's pouch cyst: an entity within the Dandy-Walker continuum. *Neuroradiology* 2000; 42:290-295.

79. Gardner RJM, Coleman LT, Mitchell LA, et al. Near total absence of the cerebellum. *Neuropediatrics* 2001; 32:62-68.
80. Blair I, Gibson R, Bennett C, Chance P. Search for genes involved in Joubert syndrome: evidence that one or more major loci are yet to be identified and exclusion of candidate genes EN1, EN2, FGF8, and BARHL1. *Am J Med Genet* 2002; 107:190-196.
81. Melissa A. Parisi and William B. Dobyns: Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme, *Molecular Genetics and Metabolism*. 2003; 80:36–53.
82. Shroff M, Blaser S, Jay V, Chitayat D, Armstrong D. Basilar artery duplication associated with pituitary duplication: a new finding. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 2003:956-961.
83. Moon W, Porto L, Lanfermann H, Weis R, Zanella F. Agenesis of internal carotid artery associated with congenital anterior hypopituitarism. *Neuroradiology* 2002; 44:138-142.
84. Mitchell L, Thomas P, Zacharin M, Scheffer I. Ectopic posterior pituitary lobe and periventricular heterotopia: cerebral malformations with the same underlying mechanism? *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1475-1481.
85. Raybaud C.: Cerebral malformation II, Additional notes. 4th European Course on Paediatric Neuroradiology, London 2008.
86. Daffos F, Forestier F, Grangeot-Keros L, et al. Prenatal diagnosis of congenital rubella. *Lancet*. 1984; 2(8393):1-3.
87. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants, *N Engl Med*. 2006; 355(7):685-94
88. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*, 4th Edition. Philadelphia: Saunders, 2000
89. Johnston MV, Trescher WH, Ishida A, Nakajima W. Neurobiology of hypoxic-ischemic injury in the developing brain. *Pediatr Res* 2001; 49:735-741.
90. Norman MG, McGillivray BC, Kalousek DK, Hill A, Poskitt KJ. *Congenital malformations of the brain: pathologic, embryologic, clinical, radiologic and genetic aspects*. Oxford: Oxford University Press, 1995.
91. Mahapatra A, Suri A. Anterior encephaloceles: a study of 92 cases. *Pediatr Neurosurg* 2002; 36:113-118.

92. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 1999; 44:1005-1017.
93. Ball Jr WS, Kulwin DR. The eye and orbit. *Pediatric Neuroradiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 565-606.

SAŽETAK

Značaj magnetne rezonance u dijagnostici kongenitalnih malformacija mozga

Kongenitalne malformacije mozga su značajan uzrok prevremenog rođenja, dečjeg morbiditeta i mortaliteta. Najčešća prezentacija kongenitalnih malformacija mozga je u vidu razvojnog kašnjenja, mentalne retardacije i epilepsije što su glavne indikacije za neuroradiološki pregled. MRI je radiološki modalitet izbora u sagledavanju i dijagnostikovanju urođenih anomalija mozga. Kompromis između visokokvalitetnih tomograma u pedijatrijskoj neuroradiologiji i trajanja pregleda postignut je primenom određenih MR protokola koji zavise od uzrasta deteta i patološkog stanja. Na osnovu dobijenih rezultata analize MR pregleda predloženi su optimalni MR protokoli za sagledavanje endokranijalnih struktura kod dece kao i mogućnost klasifikacije kongenitalnih malformacija mozga što je od izuzetnog značaja za dalje kliničko sagledavanje, tok i prognozu bolesti.

SUMMARY

Value of magnetic resonance imaging in diagnosis of congenital malformations of the brain

Congenital malformations of the brain are important cause of preterm newborns, children's morbidity and mortality. The most common presentation of brain congenital malformations is developmental delay, mental retardation and epilepsy which are the main indications for neuroimaging exploration. MRI is radiological modality of choice for examination and diagnosis of the brain congenital malformations. Compromise between high-quality MR scans in pediatric neuroradiology and duration of MR examination is achieved through application of specific MR protocols which depend on child's age and pathological findings. Based on the results, MRI protocols are proposed for optimal exploration of endocranial structures in pediatric patients and made possible to appropriately classify congenital malformations of the brain for further clinical evaluation, course and prognosis illness.

BIOGRAFIJA KANDIDATA

Ivana Marković je rođena 21.01.1965. godine u Nišu. Osnovnu i srednju školu je završila u Nišu. Na Medicinskom fakultetu u Nišu je diplomirala juna 1989.god. sa prosečnom ocenom 9,28. U toku studija je pokazivala interes za naučni rad učestvovanjem na studentskim kongresima sa radovima iz oblasti fiziologije, patohistologije i psihijatrije.

Pripravnički doktorski staž je obavila u Opštoj Bolnici u Užicu, nakon čega je prvi radni odnos zasnovala 1992. u KBC Priština na Institutu za radiologiju kao lekar na specijalizaciji iz radiologije. Veći deo specijalističkog staža je obavila na Institutu za radiologiju KC Niš gde je zbog izuzetnog zalaganja i pokazanih rezultata primljena u stalni radni odnos 1996. Specijalistički ispit je položila 1996. pred komisijom Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu. Od tada je najveći deo svog radnog staža provela na dijagnostici za Kompjuterizovanu tomografiju a kasnije od 2005. godine i na Magnetnoj rezonanci. Od 2010. godine načelnik je odeljenja za Kompjuterizovanu tomografiju Centra za radiologiju KC Niš.

Tokom rada na Institutu za radiologiju je svoju svakodnevnu kliničku praksu dopunila i kontinuiranim edukacijama iz oblasti neuroradiologije kao i stalnim učešćem na stručnim kongresima i seminarima. Ono što se može kao posebno izdvojiti iz profesionalnog zalaganja je edukacija iz pedijatrijskog neuroradiologije koju je u tri navrata(tokom 2006., 2008.) obavila u Great Ormond Street Hospital for Sick Children, u Londonu čime je bilo moguće praktično ustanoviti rad na magnetnoj rezonanci, dominantno iz oblasti neuroradiologije ali i generalno iz pedijatrijske radiologije. Takođe učešćem na specijalizovanim kursovima iz oblasti pedijatrijske neuroimidžinga tokom 2008. i 2009. ostvarila je ne samo svoj lični profesionalni prosperitet već i doprinos za Centar za radiologiju u KC Niš koji se izdvojio po opremljenosti i edukaciji za rad iz oblasti dečje neuroradiologije.

Tokom 2008., 2009. i 2011. godine bila je pozvana predavač u školi za Magnetnu rezonancu u Sremskoj Kamenici i Neuroradiološkoj školi u Beogradu, kao i na neuroradiološkim i radiološkim kongresima u zemlji.

Rezultat saradnje sa vodećom svetskom dečjom bolnicom (GOSH, London) je i organizovanje kontinuirane medicinske edukacije u vidu seminara koji je održan juna 2010. u organizaciji Medicinskog fakulteta u Nišu na kome su osim eminentnih svetskih predavača učestvovali i naši radiolozi iz Centra za radiologiju KC Niš.