

Padaczka w zaburzeniach rozwojowych kory mózgowej

Wojciech Służewski¹, Grażyna Bugaj¹,
Ilona Pieczonka-Ruszkowska¹, Monika Służewska-Niedźwiedz²

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

²Katedra i Klinika Neurologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

STRESZCZENIE

Na podstawie opisu przypadków klinicznych autorzy przedstawili znaczenie wrodzonych anomalii rozwojowych kory mózgowej w etiologii najczęściej ciężkich, lekoopornych padaczek ogniskowych lub zespołów padaczkowych u dzieci. W artykule wykazano istotne związki zachodzące między epileptogenezą a procesem rozwoju cytoarchitektury mózgu, obejmującym neurogenezę, migrację neuronalną, korykogenozę, synapsogenezę i mielinizację dróg nerwowych. Zrozumienie tych zależności stanowi istotny czynnik umożliwiający podejmowanie racjonalnych decyzji terapeutycznych, w tym również decyzji o leczeniu neurochirurgicznym.

Polski Przegląd Neurologiczny 2012; 8 (1): 1–4

Słowa kluczowe: anomalie rozwojowe kory mózgowej, dzieci, padaczka

Wraz z wprowadzeniem do powszechnego użytku, jako narzędzia diagnostycznego, nowoczesnych metod neuroobrazowania, a w szczególności techniki rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*), zaczęto wykrywać wrodzone zaburzenia budowy kory mózgowej jako przyczynę, najczęściej lekoopornych, padaczek ogniskowych wieku dziecięcego. W wewnątrzłonowym rozwoju ośrodkowego układu nerwowego (OUN) człowieka zachodzi wiele genetycznie zdefiniowanych procesów, które decydują o ostatecznym uformowaniu struktur korowych i podkorowych, stanowiących pod-

stawę do prawidłowego funkcjonowania mózgowia. Ten skomplikowany proces biologiczny jest rozciągnięty w czasie i z tego powodu liczne czynniki patogenne, takie jak między innymi teratogenne oddziaływanie różnych substancji chemicznych, w tym również niektórych leków, a także wewnątrzłonowe procesy zapalne OUN czy niedokrwienie, prowadzą do różnego typu zaburzeń skutkujących anomaliaми rozwojowymi o różnej formie i stopniu nasilenia [1].

Za podstawowe elementy rozwoju mózgu uważa się takie procesy biologiczne, jak: neurogeniza, migracja neuronalna, korykogeniza, synapsogeniza i mielinizacja dróg nerwowych [2]. Pojęcie neurogenizy opisuje fazę powstawania komórek nerwowych z komórek macierzystych będących w fazie mitozy. Podczas migracji neurocyty powstające w obszarze głębokiej strefy proliferacyjnej przemieszczają się poprzez tak zwaną strefę pośrednią (która później przekształca się w istotę białą mózgu), w kierunku warstw powierzchniowych podoponowych, korowych i do jąder podkorowych. Następny proces chronologiczny, jakim jest synapsogeniza, ma za zadanie wytworzyć genetycznie zaprogramowane połączenia międzyneuronalne w momencie, kiedy neurony OUN osiągną swoje docelowe miejsce w korze mózgowej [3].

Neurogenezę i migrację komórek nerwowych u człowieka cechuje największa intensywność w dwóch pierwszych trymestrach ciąży, gdy powstaje cytoarchitektura mózgu. Synapsogeniza natomiast jest zjawiskiem późniejszym w rozwoju wewnątrzłonowym i rozpoczyna się pod koniec drugiego trymestru ciąży, trwając jeszcze po porodzie w okresie niemowlęcym. Synapsogeniza warunkuje

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Wojciech Służewski
Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej UM
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań
e-mail: sluzewski@post.pl
Polski Przegląd Neurologiczny 2012, tom 8, 1, 1–4
Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.
Copyright © 2012 Via Medica

pojawienie się dwóch innych procesów niezbędnych w rozwoju mózgu — bruzdowania mózgu i mielinizacji [3].

Dla zrozumienia fenomenu epileptogenezy w korze nowej — w obszarach, w których w trakcie życia płodowego doszło do powstania zaburzeń strukturalnych — istotne znaczenie ma fakt, że proces mielinizacji, który zachodzi już po porodzie, nie jest zjawiskiem homogennym, to znaczy nie pojawia się z jednakową intensywnością we wszystkich obszarach mózgu dziecka. Wykazano, że mielinizacja w OUN z punktu widzenia lokalizacji przebiega w określonej sekwencji, rozpoczynając się od obszarów mózgu już zmielinizowanych przy porodzie, jakimi są rdzeń przedłużony i pień mózgu, potem zaś postępuje do przodu w kierunku płatów czołowych wzdłuż przednio-tylnej osi nerwowej. Mielinizacja OUN postępuje szybciej w strukturach czuciowych niż w ruchowych oraz w strukturach położonych dosiebnie w porównaniu z odsiebnymi [4].

Z punktu widzenia relacji czasowych, istotnych dla epileptogenezy związanej z zaburzeniami rozwojowymi struktur mózgowych, ważny jest fakt występowania w pierwszych 8 miesiącach życia dziecka mielinizacji obszarów mózgu położonych najbardziej ku tyłowi oraz obszarów położonych wokół bruzdy Sylwiusza. W okresie późniejszym — między 8. a 24. miesiącem życia — mielinizacja obejmuje dalsze obszary kresomózgowia, w tym części tylne półkul mózgowych, natomiast płaty czołowe ulegają mielinizacji dopiero po 2. roku życia. Z tego względu wszelkie wrodzone anomalie rozwojowe w cytoarchitekturze mózgu, będące podłożem najczęściej lekoopornych padaczek ogniskowych wieku dziecięcego, stają się aktywne z punktu widzenia epileptogenezy, dopiero po funkcjonalnym włączeniu danego obszaru w związku z postępującą mielinizacją. Zjawisko to tłumaczy różny czasowo okres ujawniania się padaczki u dzieci z wrodzonymi anomaliami cytoarchitektury kory mózgu [5].

Wśród wrodzonych zaburzeń cytoarchitektury mózgu, określanymi jako dysplazje korowe, tylko stosunkowo niewielki odsetek jest wynikiem wrodzonych zespołów uwarunkowanych genetycznie. Zdecydowana większość przypadków dysplazji korowych to wynik wewnątrzłonowej ingerencji różnych czynników teratogennych, wśród których najczęstszymi są zakażenia wewnątrzłonowe lub niedokrwienie. Zaburzenia rozwojowe kory mózgo-wej mogą być, z punktu widzenia chronologii zdarzeń w powstającej na ich tle padaczce ognisko-

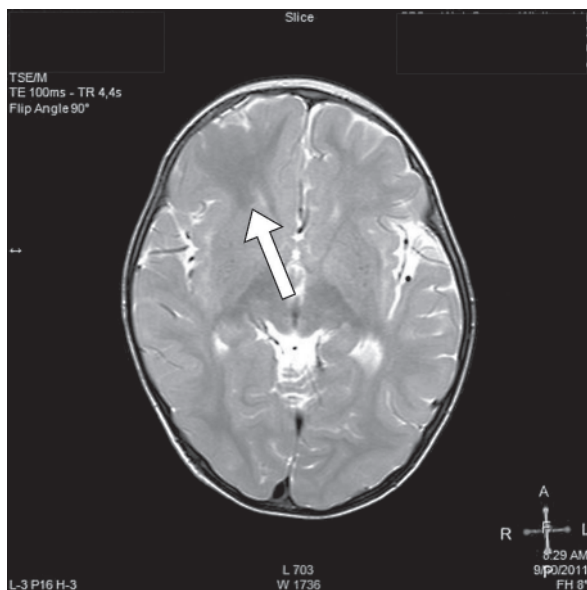
wej, wynikiem nieprawidłowej neurogenezy oraz proliferacji gleju, zaburzeń migracji neurocytów, nieprawidłowej synapsogenezy lub organizacji cytoarchitektury korowej [6, 7].

Analiza histopatologiczna anomalii strukturalnych mózgu pozwala wyróżnić następujące formy wad rozwojowych OUN będących przyczyną padaczki: hemimegaencefalię, schizencefalię (rozszczenie tkanki mózgu od komory bocznej do przestrzeni podpajęczynówkowej), ogniskową dysplazję korową oraz agyrię lub jej łagodniejszą formę — szeroko-zakrętowość (pachygyria), agenezję spoidła wielkiego mózgu, drobnozакrętowość (polimikrogyria). Wszystkie wyżej wymienione anomalie rozwojowe OUN są wrodzonymi zaburzeniami bruzdowania kory mózgu, które jest na ogół w różnym stopniu zmniejszone, oraz scieńczenia kory mózgo-wej [8].

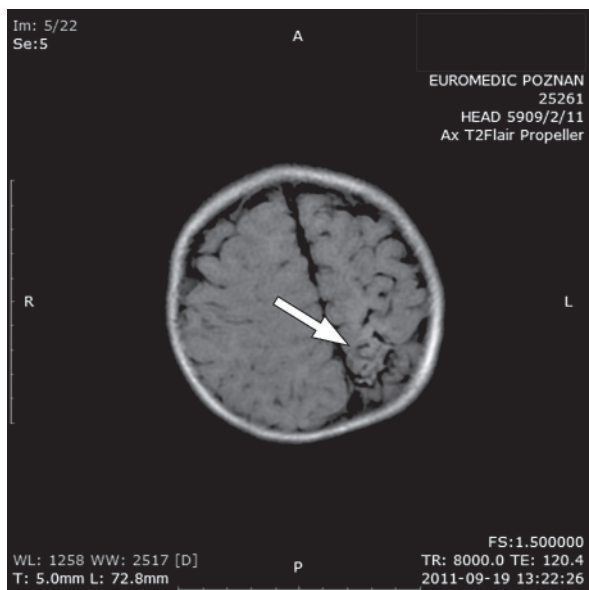
Przedstawione poniżej historie chorób trojga dzieci ilustrują podane wcześniej powiązania między czasem wystąpienia u tych chorych ciężkiej, lekoopornej padaczki a rodzajem i lokalizacją wady rozwojowej OUN.

Przypadek 1.

Jedenastomiesięczne niemowlę płci męskiej, z nieobciążonym wywiadem rodzinnym i okołoporodowym, zostało przyjęte do kliniki w marcu 2009 roku z powodu występujących seryjnie od około 10 dni uogólnionych napadów tonicznych. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono objawów ogniskowych. W zapisie elektroencefalograficznym (EEG) występowały liczne zmiany napadowe zlokalizowane nad prawą półkulą w postaci zespołów fala ostra–fala wolna o typie hipsarytmii. Rozpoznano zespół napadów skłonów i włączono leczenie wigabatryną, uzyskując poprawę kliniczną. Dziewięć miesięcy później — w styczniu 2010 roku — charakter napadów zmienił się i przybrały one formę napadów częściowych, wtórnie uogólnionych, głównie tonicznych o początku w obrębie lewej połowy ciała. Napady ponownie były bardzo liczne. Zmianie uległ również zapis EEG, w którym na pierwszy plan wysunęły się zlokalizowane nad prawą półkulą zmiany napadowe w formie zniekształconych zespołów iglica–fala wolna, wtórnie uogólniających się. Stwierdzano znaczne opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, który oceniano na wiek 3 miesięcy w 1. roku życia. W badaniach neuroobrazowych z zastosowaniem techniki MR wykazano zaburzenia rozwojowe płaszczki korowej prawej półkuli mózgu (płat czołowy) o charakterze heterotopii istoty szarej z towarzyszącą szeroko-zakrętowością z widocznymi



Rycina 1. Przypadek 1. — 11-miesięczne niemowlę. Obraz rezonansu magnetycznego: w okolicy korowo-podkorowej płata czołowego (strzałka) widoczna heterotopia istoty szarej z towarzyszącą szerokokątkowością



Rycina 2. Przypadek 2. — 13-miesięczna dziewczynka. Obraz rezonansu magnetycznego: drobnokątkowość płata ciemieniowego (strzałka) z objawami hipoplazji tego płata

mi zaburzeniami mielinizacji oraz zwiększeniem objętości mózgu w zmienionym strukturalnie obszarze. Najbardziej prawdopodobną przyczyną wady było stwierdzone u dziecka wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii (ryc. 1).

Przypadek 2.

Trzynastomiesięczna dziewczynka z obciążonym wywiadem okołoporodowym (poród w 40. tygodniu ciąży poprzez cięcie cesarskie z powodu zagrożenia płodu) została przyjęta do kliniki z powodu pierwszego w życiu uogólnionego napadu drgawek w przebiegu zakażenia górnych dróg oddechowych. Po napadzie przez kilka godzin utrzymywał się prawostronny niedowład połowiczny. W badaniu neurologicznym, poza przejściowym niedowładem prawostronnym, w następnych dniach nie stwierdzano objawów ogniskowych. Rozwój psychomotoryczny był adekwatny do wieku. W zapisie EEG wykazano ewidentne ognisko napadowe w postaci licznych fal ostrych o wysokiej amplitudzie z lewej okolicy czołowo-ciemieniowej. W badaniu neuroobrazowym (MR) stwierdzono występowanie anomalii rozwojowej kory mózgowej w postaci drobnokątkowości lewego płata ciemieniowego z hipoplazją tego płata (ryc. 2).

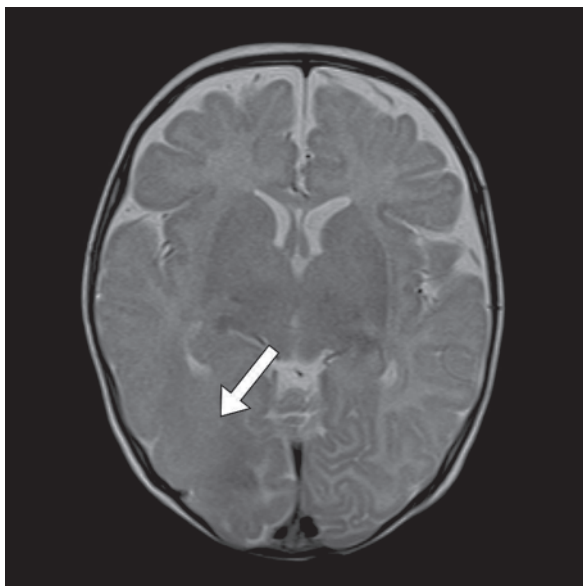
Przypadek 3.

U 2-letniego chłopca bez obciążonego wywiadu rodzinnego i okołoporodowego od 6. tygodnia życia

występowały napady zgięciowe. W szpitalu rejonowym rozpoznano zespół napadów skłonów i włączono leczenie wigabatryną, uzyskując przejściową poprawę. Ponadto rozpoznano cytomegalię wrodzoną potwierdzoną w oznaczeniu wysokiego stężenia DNA wirusa cytomegalii (CMV-DNA) w moczu dziecka. Począwszy od 18. miesiąca życia, obraz napadów zmienił się — przybrały one formę napadów częściowych, połowicznych, lewostronnych. U dziecka stwierdzono opóźnienie rozwoju psychoruchowego, a jego rozwój oceniono na wiek 12 miesięcy. W wieku 2 lat w badaniu neuroobrazowym (MR) w okolicy korowo-podkorowej prawego płata czołowego zaobserwowano heterotopie istoty szarej z towarzyszącą szerokokątkowością (ryc. 3).

Podsumowanie

Znajomość niezmiernie skomplikowanego procesu dojrzewania OUN w życiu wewnątrzłonowym, jak również w pierwszych latach życia dziecka pozwala na zrozumienie zjawiska ujawniania się w poszczególnych przedziałach wiekowych różnych form, najczęściej lekoopornej, padaczki częściowej i tym samym umożliwia racjonalne podejście do procesu terapeutycznego. Takim klasycznym przykładem dobrego rokowania, ze względu na możliwość skutecznego usunięcia zmiany w czasie zabiegu neurochirurgicznego, jest ogniskowa dysplazja korowa [9–11].



Rycina 3. Przypadek 3. — 2-letni chłopiec. Obraz rezonansu magnetycznego: szerokokątkowość w obrębie prawej półkuli mózgu (strzałka) w obrębie płata potylicznego z zaburzeniami mielinizacji

Postęp fałdowania kory mózgowej i pojawiania się zakrętów jest odbiciem wszystkich następujących po sobie procesów komórkowych zachodzących w dojrzewającym mózgu. W dwóch pierwszych trymestrach ciąży objętość mózgu płodu zwiększa się w wyniku procesu neurogenezy i migracji neuronalnej bez powstawania bruzd. W trzecim trymestrze ciąży bardzo dynamiczne tworzenie zakrętów kory wraz z szybkim zwiększaniem się masy mózgu jest wynikiem intensywnej synapsogenezy, zachodzącej między już istniejącymi

w korze mózgowej komórkami piramidowymi i interneuronami zmierzającymi do swego ostatecznego miejsca przeznaczenia [12–14].

Najczęstszym objawem klinicznym tych anomalii rozwojowych jest ciężka, lekooporna padaczka częściowa, występująca zazwyczaj łącznie, choć nie zawsze, z zaburzeniami rozwoju intelektualnego i psychoruchowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Sidma S., Rakic P. Development of the human central nervous system. W: Haymaker W., Adams R.D. (red.). *Histology and histopathology of the nervous system*. Thomas, Springfield 1982: 1–24.
2. Brody B.A., Kinney H.C., Klomn A.S., Gilles F.H. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1987; 46: 283–301.
3. O'Rahilly R., Muller F. Significant features in the early prenatal development of the human brain. *Ann. Anat.* 2008; 190: 105–118.
4. Kinney H.C., Brody B.A., Klomn A.S., Gilles F.H. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1988; 47: 217–234.
5. Hamasaki T., Goto S., Nishikawa S., Ushio Y. Neuronal cell migration for the developmental formation of the mammalian striatum. *Brain Res. Rev.* 2003; 41: 1–12.
6. Colasante G., Collombat P., Raimondi V. i wsp. Arx is a direct target of Dlx2 and thereby contributes to the tangential migration of GABAergic interneurons. *J. Neurosci.* 2008; 28: 10 674–10 686.
7. Marin O., Rubenstein J.L. A long, remarkable journey: tangential migration in the telencephalon. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011; 2: 780–790.
8. Chi J.G., Dooling E.C. Gyral development of the human brain. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 1976; 101: 89–90.
9. Krsek P., Pieper T., Karlmeier A. i wsp. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type 1 or 11. *Epilepsia* 2009; 50: 125–137.
10. Kobayashi E., Bagshaw A.P., Jansen A. i wsp. Intrinsic epileptogenicity in polymicrogyria cortex suggested by EEG-fMRI bold responses. *Neurology* 2005; 64: 1263–1266.
11. Bollo R.J., Kalhorn S.P., Carlson C. i wsp. Epilepsy surgery and tuberous sclerosis complex: special consideration. *Neurosurg. Focus* 2008; 25: E13.
12. Bastos A.C., Comeau R.M., Andermann F. i wsp. Diagnosis of subtle focal dysplastic lesions: curvilinear reformatting from three-dimensional magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 88–94.
13. Kiecker C., Lumsden A. Compartments and their boundaries in vertebrate brain development. *Anat. Rev. Neurosci.* 2005; 6: 553–564.
14. Rakic P., Yakovlev P.J. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J. Comp. Neurol.* 1968; 132: 45–72.