



# Neurofizjologiczna i obrazowa ocena uszkodzenia i plastyczności mózgu dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym

## Neurophysiologic and neuroimaging studies of brain plasticity in children with cerebral palsy

Wojciech Kułak

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej AM w Białymstoku

### Streszczenie

Słowa kluczowe: mózgowie porażenie dziecięce, EEG, rezonans magnetyczny, spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego

Celami pracy były: 1) Ocena czynników ryzyka mózgowego porażenia dziecięcego (m.p.dz.) oraz padaczki u badanych dzieci; 2) Analiza spektralna i koherencyjna EEG uszkodzenia mózgu oraz procesów naprawczych-plastyczności u badanych dzieci; 3) Badania neuroobrazowe mózgu u pacjentów przy użyciu rezonansu magnetycznego (MR) i spektroskopii protonowej MR (1HMRS) w korelacji z obrazem klinicznym. Czynniki ryzyka oceniano w grupie 204 dzieci z m.p.dz.. Oceny jakościowej i ilościowej EEG dokonano w grupie 86 dzieci z m.p.dz., zaś badania neuroobrazowe u 41 dzieci z m.p.dz. Wykazano, że padaczka u dzieci z m.p.dz. występuje w ok. 40%. Analiza spektralna EEG ujawniła istotne obniżenie odsetka fal alfa i beta oraz wzrost ilości fal theta i delta u dzieci z m.p.dz. Zwiększenie koherencji wewnątrzpółkulowej w uszkodzonych strukturach mózgu może wskazywać na obecność procesów naprawczych (plastyczności) mózgu badanych pacjentów. Rozległość zmian organicznych w mózgu w MR korelowała z nieprawidłowym rozwojem ruchowym oraz stopniem upośledzenia umysłowego pacjentów z m.p.dz. Zmiany metaboliczne w mózgu w 1HMRS u chorych z m.p.dz. mogą być dodatkowym markerem stopnia ciężkości postaci klinicznej tego schorzenia oraz świadczyć o obecności procesów naprawczych w ośrodkowym układzie nerwowym

### Abstract

Key words: cerebral palsy, EEG, magnetic resonance, proton spectroscopy magnetic resonance

Aims of the study were: 1) Assessment of the risk factors of cerebral palsy (CP) and epilepsy in children. 2) Spectral and coherence EEG analysis of brain damage and plasticity in the studied patients. 3) Magnetic resonance image (MRI) and proton spectroscopy MRI (1HMRS) studies related to clinical status. The risk factors of CP were studied in 204 children. Visual and quantitative EEG was performed in 86 children with CP, and neuroimage studies were done in 41 children with CP. Epilepsy incidence was about 40%. Spectral analysis EEG revealed significant decrease of the alpha and beta bands and increase of the theta and delta bands in children with CP. Increase of intrahemispheric coherence in the damaged brain structures suggest a possible existence of the brain plasticity in children with CP. The organic brain lesions in MRI correlated with motor development and mental retardation in the patients with CP. The metabolite changes in the brain revealed in 1HMRS in children with CP might be a marker of the severity of CP and may suggest the existence of the compensatory mechanisms in these patients.

## Wstęp

Mózgowe porażenie dziecięce (m.p.dz.) jest zespołem objawów chorobowych związanych z różnorodnym etiologicznie uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na częste występowanie schorzenia (1–2/1000 porodów) stanowi istotny problem diagnostyczny, prognostyczny, terapeutyczny i społeczny. W okresie ostatnich 20 lat dokonał się postęp w poznaniu etiologii m.p.dz. Nowego znaczenia nabrały

takie terminy, jak: neuroprotekcja, plastyczność mózgu, neuroorganizacja i neuromodulacja.

## Cele pracy

1) ocena czynników ryzyka m.p.dz. oraz padaczki u badanych dzieci; 2) analiza spektralna i koherencyjna EEG uszkodzenia mózgu oraz procesów naprawczych plastyczności u badanych dzieci; 3) badania neuroobrazowe mózgu u pacjentów z m.p.dz. przy użyciu rezo-

nansu magnetycznego (MR) i spektroskopii protonowej rezonansu magnetycznego ( $^1\text{HMRS}$ ) w korelacji z obrazem klinicznym.

## Badane grupy

Czynniki ryzyka oceniano w grupie 204 dzieci z m.p.dz. Oceny jakościowej i ilościowej EEG dokonano w grupie 86 dzieci ze spastyczną postacią m.p.dz., zaś badania neuroobrazowe u 41 dzieci z m.p.dz. Wiek badanych wahał się od 1. roku życia do lat 18.

## Metody

1) ocena retrospektywna czynników ryzyka m.p.dz. i padaczki u badanych dzieci; 2) badanie EEG jakościowe; 3) analiza ilościowa EEG – spektralna i koherencyjna; 4) badanie rezonansu magnetycznego; 5) spektroskopia protonowa rezonansu magnetycznego.

## Wyniki

Padaczka w analizowanej grupie dzieci z m.p.dz. występowała w 41,1% przypadków. Najczęściej stwierdzana była w grupie tetraplegicznej – 65,6%, najrzadziej w postaci diplegicznej – w 20,3%. W analizie regresji logistycznej: niska masa urodzeniowa, drgawki noworodkowe, drgawki w trakcie pierwszego roku życia, stan padaczkowy, dodatni wywiad rodzinny w kierunku padaczki, ciężkość kliniczna postaci m.p.dz., stopień upośledzenia umysłowego oraz zmiany radiologiczne stwierdzane w badaniach KT głowy, w sposób istotny zwiększały ryzyko wystąpienia padaczki u badanych pacjentów. Dominującymi typami napadów padaczkowych były: napady częściowe wtórnie uogólniające się, napady zgięciowe oraz polimorficzne. Wiek pojawienia się pierwszego napadu był najniższy w grupie tetraplegicznej i wynosił średnio  $1,2 \pm 2,17$  lat. Najpóźniej pierwsze drgawki pojawiały się w postaci hemiplegicznej  $4,19 \pm 3,23$  lat. Padaczka oporna na leczenie występowała w ok. 50% przypadków i wymagała stosowania co najmniej dwóch leków przeciwpadaczkowych. Występowała znamiennej częściej w postaci tetraplegicznej (68%), w mniejszym odsetku w diplegicznej (27,2%), a najrzadziej w grupie hemiplegicznej (16,6%). Stan padaczkowy był stwierdzany u 14,6% chorych z mózgowym porażeniem dziecięcym głównie w postaci tetraplegicznej. Rokowanie co do ustąpienia napadów padaczkowych u chorych z m.p.dz. było znacznie gorsze w porównaniu z chorymi na padaczkę bez organicznego uszkodzenia mózgu.

W grupie dzieci urodzonych z m.p.dz. średni czas trwania ciąży był istotnie krótszy i wynosił  $36,1 \pm 4,1$  tygodnia w porównaniu do grupy kontrolnej  $39,0 \pm 2,0$  ( $P < 0,001$ ). Postać hemiplegiczna m.p.dz. częściej

występowała jako skutek porodów o czasie niż przed terminem. Podobnie postaci diplegiczna i tetraplegiczna częściej występowały w trakcie porodów o czasie. Spośród czynników prenatalnych mających istotne znaczenie w wystąpieniu objawów m.p.dz. stwierdzono: poronienia samoistne, przedwczesne odejście wód płodowych oraz wcześniactwo. Do czynników ryzyka m.p.dz. okresu okołoporodowego wpływających na częstsze ujawnianie się zaliczono: poród przedwczesny, cięcie cesarskie oraz małą masę urodzeniową  $< 2500\text{g}$ . Wykazano także, że wahania tętna płodu oraz stosowanie oksytocyny w celu przyspieszenia porodu nie zwiększały ryzyka wystąpienia m.p.dz. Czynniki ryzyka okresu noworodkowego, które miały istotny wpływ na wystąpienie m.p.dz., kształtowały się w sposób następujący: zamartwica, stosowanie sztucznej wentylacji, zespół niewydolności oddechowej, posocznica, zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych, hiperbilirubinemia, drgawki okresu noworodkowego oraz zmiany w USG głowy. Ryzyko pojawienia się m.p.dz. zwiększały krwawienia do komór bocznych mózgu III i IV stopnia. Analiza regresji logistycznej, która pozwala na zbadanie powiązania poszczególnych czynników ryzyka wystąpienia schorzenia, wykazała, że wcześniactwo i zamartwica miały znamienny wpływ na ujawnienie się objawów m.p.dz. w badanej grupie.

Analizując w badaniach EEG wartości koherencji wewnątrzpółkulowej u dzieci z m.p.dz., wykazano jej wzrost zarówno w uszkodzonych, jak i nieuszkodzonych strukturach mózgu. Przykładowo u dzieci z niedowładem połowicznym prawostronnym stwierdzono zwiększenie koherencji wewnątrzpółkulowej fal alfa w odprowadzeniach centralno-skroniowych i skroniowo-potylicznych prawostronnych. Może to sugerować istnienie mechanizmów kompensacyjnych mózgu (plastyczności) w postaci zwiększenia czynnościowych połączeń w strukturach mózgu nieobjętych organicznym uszkodzeniem. Podobne wyniki uzyskaliśmy także u chorych z niedowładem połowicznym lewostronnym. Dodatkowo wykazano także istotne zwiększenie koherencji wewnątrzpółkulowej fal beta w półkuli lewej objętej organicznym uszkodzeniem u dzieci z postacią hemiparetyczną prawostronną.

U wszystkich chorych z m.p.dz. badanie MR wykazało leukomalację okołokomorową (hiperintensywne obszary w istocie białej w okolicy komór bocznych, poszerzenie komór bocznych oraz ścięczenie tylnej części ciała modzelowatego). Dodatkowo obserwowano hiperintensywne ogniska w jądrze soczewkowatym, wzgórzu, obszarze przyśrodkowym i hipokampie. Zmiany o niewielkim i średnim stopniu nasilenia dominowały (68,1%) u dzieci z *diplegia spastica*. Zmiany o dużym stopniu nasilenia w badaniach MR obserwowano najczęściej w trzech analizowanych

strukturach, tj. wzgórzu, torebce wewnętrznej i hipokampie. Rozległość zmian w badaniu MR dodatnio korelowała z zaburzeniem rozwoju ruchowego u analizowanych dzieci. Opisywanych nieprawidłowości nie wykazały wcześniej wykonane badania KT głowy. Potwierdzono to większą dokładność MR niż KT w diagnostyce m.p.dz.

Jako jedni z pierwszych zbadaliśmy u pacjentów z m.p.dz. proporcje poszczególnych metabolitów odpowiedzialnych za funkcje w OUN: NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/mI, Cr/NAA, Cr/Cho, Cr/mI, Cho/NAA, Cho/Cr, Cho/mI, mI/NAA, mI/Cr, mI/Cho. Stwierdziliśmy istotną redukcję metabolitów w zwojach podstawy metabolitów: NAA/Cr, NAA/Cho, NAA/mI, Cho/NAA, Cho/Cr i Cho/mI u dzieci z postacią diplegiczną w stosunku do grupy kontrolnej. Wykazaliśmy znamienne zmniejszenie proporcji NAA do Cho, kreatyny Cr i mI u pacjentów z m.p.dz. Sugeruje to utratę neuronów w okresie peri- lub prenatalnym w zwojach podstawy. Z drugiej strony stwierdziliśmy zwiększony odsetek Cr w stosunku do NAA chorych Cho u chorych dzieci, może to odzwierciedlać zwiększony metabolizm w zwojach podstawy oraz istnienie procesów naprawczych. Wzrost odsetka mI/NAA może świadczyć o obecności gliozy w zwojach podstawy, nieobserwowanej w rutynowych badaniach MR u chorych z m.p.dz. Dodatkowo wykazano dodatnią korelację pomiędzy NAA/mI a ciężkością postaci m.p.dz. Stwierdzono także zależ-

ność pomiędzy Cr/NAA a stopniem upośledzenia umysłowego u chorych dzieci.

## Wnioski

**1.** Padaczka u dzieci z m.p.dz. występuje w ok. 40%, stwarza większe trudności terapeutyczne i gorzej rokuje w porównaniu z chorymi bez organicznego uszkodzenia mózgu. **2.** W obrazie klinicznym m.p.dz. nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy postacią hemiplegii lewostronnej i prawostronnej. **3.** Analiza regresji logistycznej czynników ryzyka m.p.dz. wykazała, że jedynie zamartwica i wcześniactwo były istotnymi czynnikami ryzyka tego schorzenia. **4.** Analiza spektralna EEG wykazała istotne obniżenie odsetka fal alfa i beta oraz wzrost ilości fal theta i delta u dzieci z m.p.dz. **5.** Zwiększenie koherencji wewnątrzpółkulowej w uszkodzonych strukturach mózgu wskazuje na obecność procesów naprawczych mózgu u dzieci z m.p.dz. **6.** Rozległość zmian organicznych w mózgu w badaniach neuroobrazowych MR korelowała z nieprawidłowym rozwojem ruchowym oraz stopniem upośledzenia umysłowego chorych z m.p.dz. Badanie to powinno aktualnie wejść jako standard przy podejrzeniu tego schorzenia. **7.** Zmiany metaboliczne w mózgu w <sup>1</sup>H MRS u chorych z m.p.dz. są dodatkowym markerem stopnia ciężkości postaci klinicznej tego schorzenia oraz świadczą o obecności dynamicznych procesów naprawczych w ośrodkowym układzie nerwowym.

## Piśmiennictwo

- [1] Kułak W., Sobaniec W.: Molecular mechanisms of brain plasticity: neurophysiologic and neuroimaging studies in the developing patients. *Rocz. Akad. Med. Białymst.*, 2004;49, 227–236.
- [2] Kułak W., Sobaniec W.: Risk factors and prognosis of epilepsy in children with cerebral palsy in north-eastern Poland. *Brain Dev.*, 2003;27, 499–506.
- [3] Kułak W., Sobaniec W.: Cerebral palsy in children in north-eastern Poland. *J. Ped. Neurol.*, 2004;2, 79–84.
- [4] Kułak W., Sobaniec W.: Quantitative EEG analysis in children with hemiparetic cerebral palsy. *NeuroRehabilitation*, 2005;20, 1–10.
- [5] Kułak W., Sobaniec W.: Comparisons of right and left hemiparetic cerebral palsy. *Pediatr. Neurol.*, 2004;2, 79–84.
- [6] Kułak W., Sobaniec W., Kubas B.: Obraz MR w spastycznym mózgowym porażeniu dziecięcym: w korelacji z rozwojem ruchowym i stopniem upośledzenia umysłowego. *Pol. J. Radiol.*, 2004;64, 41–47.
- [7] Kułak W., Sobaniec W., Kubas B., Walecki J.: Proton magnetic resonance spectroscopy in children with spastic diplegia. *Neurosci Lett.*, 2004;363, 62–64.

**Adres autora:**

Klinika Neurologii i Rehabilitacji Dziecięcej AM w Białymstoku  
ul. Waszyngtona 17  
15-274 Białystok