

Emilia Anna Tomczak

**Ewolucja kliniczna i elektroencefalograficzna padaczek na tle  
zaburzeń rozwojowych kory mózgowej u dzieci**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. zw. dr hab. med. Wojciech Służewski

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej  
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2016

*Pragnę serdecznie podziękować Promotorowi pracy  
Panu Profesorowi Wojciechowi Służewskiemu za poświęcony czas  
i liczne inspirujące wskazówki,  
Pani Docent Annie Mani za cenne uwagi merytoryczne  
oraz pozostałym Współpracownikom z Kliniki  
za okazaną życzliwość.*

*Dziękuję Bartkowi za cierpliwość i wsparcie.*

## SPIS TREŚCI

<b>WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>1. WSTĘP .....</b>	<b>8</b>
1.1. RYS HISTORYCZNY I STOSOWANA TERMINOLOGIA .....	8
1.2. EPIDEMIOLOGIA .....	9
1.3. PRAWIDŁOWY ROZWÓJ KORY MÓZGOWEJ .....	10
1.3.1. <i>Powstanie układu nerwowego i półkul mózgu</i> .....	10
1.3.2. <i>Różnicowanie histologiczne komórek nerwowych i powstanie kory mózgu</i> .....	11
1.4. ETIOPATOGENEZA ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ .....	13
1.5. KLASYFIKACJA ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ .....	15
1.6. CHARAKTERYSTYKA POSZCZEGÓLNYCH ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ .....	17
1.6.1. <i>Małogłowie (mikrocefalia)</i> .....	17
1.6.2. <i>Ogniskowa dysplazja korowa</i> .....	17
1.6.3. <i>Hemimegalencefalia</i> .....	19
1.6.4. <i>Stwardnienie guzowate</i> .....	19
1.6.5. <i>Guzy rozwojowe</i> .....	21
1.6.6. <i>Heterotopie</i> .....	21
1.6.7. <i>Gładkomózgowie (lissencefalia): bezzakrętowość (agyria) i szerokozakrętowość (pachygyria)</i> 23	
1.6.8. <i>Drobnozakrętowość (polimikrogyria)</i> .....	24
1.6.9. <i>Schizencefalia</i> .....	25
1.7. EPILEPTOGENEZA W ZABURZENIACH ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ .....	26
1.8. OBRAZOWANIE OUN W PADACZCE U DZIECI W KONTEKŚCIE ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ .....	30
1.9. SZCZEGÓLNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA PADACZKI W ZABURZENIACH ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ .....	31
1.10. ZAŁOŻENIA PRACY .....	33
<b>2. CEL PRACY .....</b>	<b>35</b>
<b>3. MATERIAŁ I METODY .....</b>	<b>36</b>
3.1. CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW .....	36
3.2. ZASTOSOWANE METODY ANALIZY OBRAZU KLINICZNEGO I BADANIA DODATKOWE .....	38
3.2.1. <i>Analiza danych klinicznych</i> .....	38
3.2.2. <i>Ankieta</i> .....	38
3.2.3. <i>Ocena rozwoju psychomotorycznego</i> .....	39
3.2.4. <i>Badania neuroobrazowe głowy</i> .....	39
3.2.4.1. <i>Jądrowy rezonans magnetyczny</i> .....	39
3.2.4.2. <i>Tomografia komputerowa</i> .....	40
3.2.4.3. <i>Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa</i> .....	40
3.2.5. <i>Badanie elektroencefalograficzne</i> .....	40
3.3. ANALIZA STATYSTYCZNA .....	41
3.4. ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ NA PRZEPROWADZENIE BADAŃ .....	42
<b>4. WYNIKI .....</b>	<b>43</b>
4.1. CHARAKTERYSTYKA BADANEJ GRUPY POD KĄTEM ISTOTNYCH DANYCH KLINICZNYCH .....	43
4.1.1. <i>Wywiad ciężowy</i> .....	43
4.1.2. <i>Wywiad okołoporodowy</i> .....	43
4.1.3. <i>Masa urodzeniowa i punktacja w skali Apgar</i> .....	44
4.1.4. <i>Obwód głowy</i> .....	46
4.1.5. <i>Wywiad rodzinny</i> .....	47
4.1.6. <i>Odchylenia w badaniu neurologicznym</i> .....	48
4.1.6.1. <i>Nieprawidłowe napięcie mięśniowe</i> .....	49

4.1.6.2.	Niedowładny .....	50
4.1.6.3.	Oczopląs .....	50
4.1.6.4.	Zaburzenia chodu .....	50
4.1.7.	<i>Zaburzenia widzenia</i> .....	51
4.1.8.	<i>Niedosłuch</i> .....	51
4.1.9.	<i>Choroby towarzyszące/ wady wrodzone (nie dotyczące OUN)</i> .....	52
4.1.9.1.	Choroby/wady nerek .....	53
4.1.9.2.	Choroby/wady serca .....	54
4.1.9.3.	Choroby/ wady wątroby .....	55
4.1.9.4.	Choroby/ wady przewodu pokarmowego .....	55
4.1.9.5.	Choroby/ wady układu oddechowego .....	55
4.1.9.6.	Choroby/ wady tarczycy .....	56
4.1.9.7.	Choroby/ wady narządów płciowych .....	56
4.1.9.8.	Zmiany skórne .....	57
4.1.9.9.	Dysmorfia .....	57
4.1.9.10.	Zdiagnozowane wady genetyczne .....	58
4.1.9.11.	Nadciśnienie tętnicze .....	58
4.1.10.	<i>Inne niż zaburzenia rozwojowe kory mózgowej wady OUN</i> .....	58
4.1.10.1.	Wodogłowie .....	61
4.1.10.2.	Guzki podwysięciotkowe .....	61
4.1.10.3.	Gwiażdżaki olbrzymiokomórkowe .....	61
4.1.10.4.	Zaniki korowo-podkorowe .....	62
4.1.10.5.	Hipoplazja/agenezja ciała modzelowatego .....	62
4.1.10.6.	Torbiele pajęczynówki .....	62
4.1.10.7.	Wady mózdzku .....	63
4.1.10.8.	Wady/brak przegrody przeźroczywej .....	63
4.1.10.9.	Zaburzenia mielinizacji .....	63
4.1.10.10.	Zwapnienia .....	63
4.1.10.11.	Zmiany niedokrwienne .....	64
4.1.10.12.	Hipoplazja nerwów wzrokowych .....	64
4.2.	ANALIZA ROZWOJU PSYCHOMOTORYCZNEGO DZIECI Z GRUPY BADANEJ .....	64
4.2.1.	<i>Występowanie opóźnienia rozwoju psychomotorycznego</i> .....	64
4.2.2.	<i>Iloraz inteligencji/iloraz rozwoju</i> .....	65
4.2.3.	<i>Nauka samodzielnego siedzenia</i> .....	65
4.2.4.	<i>Nauka chodzenia</i> .....	66
4.2.5.	<i>Nauka mówienia</i> .....	67
4.2.6.	<i>Formy edukacji</i> .....	68
4.3.	ANALIZA MORFOLOGII I EWOLUCJI PADACZEK .....	69
4.3.1.	<i>Napady drgawek wśród dzieci bez rozpoznania padaczki</i> .....	69
4.3.2.	<i>Pierwszy napad padaczkowy</i> .....	69
4.3.3.	<i>Czas trwania padaczki</i> .....	70
4.3.4.	<i>Brak napadów od ponad 2 lat</i> .....	71
4.3.5.	<i>Częstotliwość napadów padaczkowych w najgorszym okresie choroby</i> .....	71
4.3.6.	<i>Aktualna częstotliwość napadów padaczkowych</i> .....	72
4.3.7.	<i>Stan padaczkowy w wywiadzie</i> .....	73
4.3.8.	<i>Rozpoznanie padaczki lekoopornej</i> .....	74
4.3.9.	<i>Typy napadów</i> .....	75
4.3.9.1.	Napady uogólnione .....	75
4.3.9.2.	Napady częściowe .....	75
4.3.9.3.	Zmiana charakteru napadów w trakcie trwania choroby .....	76
4.3.10.	<i>Leczenie</i> .....	77
4.3.10.1.	Rodzaj stosowanego leczenia .....	77
4.3.10.2.	Ilość leków przeciwpadaczkowych stosowanych w momencie zakończenia obserwacji .....	78
4.3.10.3.	Liczba zmian leków w przebiegu leczenia padaczki .....	79
4.3.11.	<i>Poprawa po leczeniu</i> .....	80
4.4.	ANALIZA WYNIKÓW BADAŃ ELEKTROENCEFALOGRAFICZNYCH .....	81
4.4.1.	<i>Występowanie zmian w zapisie EEG</i> .....	81

4.4.1.1.	Prawidłowe badanie EEG.....	82
4.4.1.2.	Zmiany napadowe w badaniu EEG.....	83
4.4.2.	<i>Poprawa zapisu EEG w przebiegu leczenia padaczki.....</i>	<i>83</i>
4.4.3.	<i>Pogorszenie zapisu EEG w przebiegu trwania choroby.....</i>	<i>84</i>
4.5.	ANALIZA ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ W OBRAZOWANIU OUN.....	85
4.5.1.	<i>MCD w płatach czołowych.....</i>	<i>85</i>
4.5.2.	<i>MCD w płatach ciemieniowych.....</i>	<i>85</i>
4.5.3.	<i>MCD w płatach skroniowych.....</i>	<i>85</i>
4.5.4.	<i>MCD w płatach potylicznych.....</i>	<i>86</i>
4.5.5.	<i>MCD jedno- i obustronne.....</i>	<i>87</i>
4.5.6.	<i>Zmiany izolowane.....</i>	<i>87</i>
4.6.	KORELACJA OBECNOŚCI MCD W OBRAZOWANIU OUN Z OBECNOŚCIĄ ZMIAN NAPADOWYCH W BADANIU EEG W ODPROWADZENIACH ZNAD OBSZARU JEJ WYSTĘPOWANIA.....	88
<b>5.</b>	<b>OPISY WYBRANYCH PRZYPADKÓW KLINICZNYCH.....</b>	<b>91</b>
5.1.	PRZYPADEK OGNISKOWEJ DYSPLAZJI KOROWEJ TYPU II.....	91
5.2.	PRZYPADEK HETEROTOPII NEURONALNEJ Z TOWARZYSZĄCĄ PACHYGYRIĄ.....	95
5.3.	PRZYPADEK POLIMIKROGYRII.....	99
5.4.	PRZYPADEK STWARDNIENIA GUZOWATEGO.....	101
<b>6.</b>	<b>OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja.....</b>	<b>105</b>
<b>7.</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>120</b>
<b>8.</b>	<b>STRESZCZENIE.....</b>	<b>121</b>
<b>9.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>124</b>
<b>10.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>127</b>
	SPIS RYCIN.....	136
	SPIS TABEL.....	137
	SPIS WYKRESÓW.....	138
	ZAŁĄCZNIK. ANKIETA.....	140

## Wykaz stosowanych skrótów

- CBZ – karbamazepina (*ang.: carbamazepine*)
- CLB – klobazam (*ang.: clobazam*)
- CMV – wirus cytomegalii (*ang.: cytomegalovirus*)
- CZD – Instytut-Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie
- CZP – klonazepam (*ang.: clonazepam*)
- DNET – dysembrioplastyczny guz neuroepitelialny (*ang.: dysembryoplastic neuroepithelial tumor*)
- DQ – iloraz rozwoju (*ang.: developmental quotient*)
- EEG – badanie elektroencefalograficzne
- ESL – eslikarbazepina
- ETS – etosuksymid
- FBM - felbamat
- FCD – ogniskowa dysplazja korowa (*ang.: focal cortical dysplasia*)
- fMRI – funkcjonalny rezonans magnetyczny (*ang.: functional magnetic resonance imaging*)
- GABA – kwas gamma-aminomasłowy (*ang.: gamma-aminobutyric acid*)
- GAD – dekarboksylaza kwasu glutaminowego (*ang.: glutamic acid decarboxylase*)
- GBP – gabapentyna
- GFAP – glejowe kwaśne białko włóknkowe (*ang.: glial fibrillary acidic protein*)
- HME - hemimegalencefalia
- HPV – wirus ludzkiego brodawczaka (*ang.: human papillomavirus*)
- HS – stwardnienie hipokampa (*ang.: hippocampal sclerosis*)
- ILAE – Międzynarodowa Liga Przeciwpadaczkowa (*ang.: International League Against Epilepsy*)
- IQ – iloraz inteligencji (*ang.: intelligence quotient*)
- LCS – lakozamid (*ang.: lacosamide*)
- LEV – lewetyracetam (*ang.: levetiracetam*)
- LIS – lissencefalia
- LPP – leki przeciwpadaczkowe
- LTG – lamotrigina
- MAGUK – kinaza guanylowa związana z błoną (*ang.: membrane associated guanylate kinase*)
- MCD – zaburzenia rozwojowe kory mózgowej (*ang.: malformations of cortical development*)

MEG – magnetoencefalografia  
NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy  
OUN – ośrodkowy układ nerwowy  
OXC – okskarbazepina (*ang.: oxcarbazepine*)  
PB – fenobarbital (*ang.: phenobarbital*)  
PER - perampanel  
PET - pozytonowa tomografia emisyjna  
PG – pachygyria  
PGB – pregabalina  
PHT – fenytoina (*ang.: phenytoin*)  
PLH – heterotopia okołokomorowa liniowa (*ang.: periventricular linear heterotopia*)  
PMG - polimikrogyria  
PNH – heterotopia okołokomorowa guzkowa (*ang.: periventricular nodular heterotopia*)  
RGC – komórki gleju promienistego (*ang.: radial glial cells*)  
RTG - retigabina  
RUF - rufinamid  
SBH – heterotopia podkorowa pasmowata (*ang.: subcortical band heterotopia*)  
SCZ - schizencefalia  
SEGA – gwiazdziak olbrzymiokomórkowy (*ang.: subependymal giant cell astrocytoma*)  
SEN – guzki podwyściółkowe (*ang.: subependymal nodules*)  
SPECT - tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (*ang.: single photon emission computed tomography*)  
STM – sultiam  
STP – stiripentol  
TPM – topiramat  
TSC – stwardnienie guzowate (*ang.: tuberous sclerosis complex*)  
TGB – tiagabina  
VGB – wigabatryna (*ang.: vigabatrin*)  
VPA – kwas walproinowy (*ang.: valproic acid*)  
ZNS – zonizamid (*ang.: zonisamide*)

## **1. WSTĘP**

Zaburzenia rozwojowe kory mózgowej (*ang.: malformations of cortical development - MCD*) są heterogenną grupą nieprawidłowości, które powstały na skutek zakłócenia właściwego rozwoju kory mózgowej na różnych jego etapach. Choć mogą pozostawać bezobjawowe, zaburzenia te zwykle manifestują się padaczką już w wieku dziecięcym, często oporną na leczenie oraz opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego. Dzięki powszechnemu dostępowi do technik obrazowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o wysokiej rozdzielczości, przede wszystkim do badania rezonansu magnetycznego głowy, są coraz częściej rozpoznawaną przyżyciowo patologią.

Przedmiotem niniejszej rozprawy doktorskiej jest analiza obrazu klinicznego zaburzeń rozwojowych kory mózgowej u dzieci z padaczką wraz z oceną ewolucji tego obrazu i zmian w zapisie elektroencefalograficznym oraz odpowiedzi na zastosowane leczenie.

### **1.1. Rys historyczny i stosowana terminologia**

Już w XIX wieku zaburzenia rozwojowe kory mózgowej były rozpoznawane pośmiertnie przez neuropatologów, zazwyczaj stwierdzane u ciężko upośledzonych pacjentów ze złożonymi zaburzeniami neurologicznymi. W 1971 r. Taylor i wsp. po raz pierwszy zasugerowali związek histopatologicznych zmian w korze mózgu z padaczką [1]. Opisali oni 10 pacjentów operowanych z powodu lekoopornej padaczki ogniskowej, u których uwidocznili upośledzenie prawidłowej cytoarchitektoniki kory mózgu z obecnością dużych, dysmorficznych neuronów i komórek balonowatych. Zwrócili uwagę także na pewne podobieństwo obserwowanych zmian do stwardnienia guzowatego, o którego cechach już wówczas szeroko donoszono w literaturze, jednak podkreślili, że kliniczne i patologiczne cechy stwierdzone w badanej grupie chorych wymagają postawienia odrębnego rozpoznania. Obserwowane zaburzenia określili jako ogniskowe dysplazje kory mózgowej [2].

Nowoczesne, udoskonalone techniki obrazowania OUN, najpierw tomografia komputerowa, a wkrótce potem rezonans magnetyczny przyczyniły się do tego, że początkowo opisywane jako kazuistyka zaburzenia, zyskały na znaczeniu. Techniki te pozwoliły na uwidocznienie różnych wad wrodzonych kory mózgu u chorych dotkniętych zaburzeniami neurologicznymi, nie tylko ogniskowych dysplazji. Obrazowanie OUN stało się podstawą udowodnienia związku MCD z elektrycznymi i klinicznymi wykładnikami padaczki, z opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego lub innymi ubytkami neurologicznymi np.



niedowładami. Padaczka, wcześniej określana jako kryptogenna albo idiopatyczna, nierzadko okazywała się być objawową, wtórną do MCD [1,3,4,7].

W literaturze pojawiły się kolejne doniesienia o dysplazjach korowych, często niejednorodnie i niewłaściwie określanych jako korowe dysgenezyje, mózgowe dysgenezyje, zaburzenia migracji i hamartoma [5]. Coraz częstsze rozpoznawanie MCD wraz z coraz większą wiedzą na temat mechanizmów ich powstania i dotychczasowe nieuporządkowanie nazewnictwa wymusiły wprowadzenie ujednoliconej i jednoznacznej terminologii, a także klasyfikacji tych patologii (rozdz.1.5).

Odstąpiono od określania MCD jako zaburzeń migracji neuroblastów, ponieważ nieprawidłowości skutkujące zmianami w korze mózgu zachodzą także na innych etapach jej rozwoju, nie tylko na etapie migracji prekursorów komórek nerwowych. Także zbyt wąski wydawał się, początkowo po doniesieniach Taylora i wsp. szeroko stosowany termin „dysplazje korowe”, a w rzeczywistości definiujący jedynie jeden z typów omawianych zaburzeń. Do wrodzonych wad kory mózgowej należą różnorodne patologie: zarówno ogniskowe dysplazje korowe, jak i np.: hemimegalencefalia, pachygyria i guzki korowe charakterystyczne dla stwardnienia guzowatego. Po raz pierwszy określenie „zaburzenia rozwojowe kory mózgowej” w światowym piśmiennictwie zastosował Barkovich i wsp. [11], a w polskim Zwoliński i wsp. [12].

## **1.2. Epidemiologia**

Dokładna częstość występowania MCD jest nieustalona. W dostępnym piśmiennictwie częstość malformacji korowych w różnych grupach chorych na padaczkę: dorosłych i dzieci waha się od 5 do 40% [3,7,13-18].

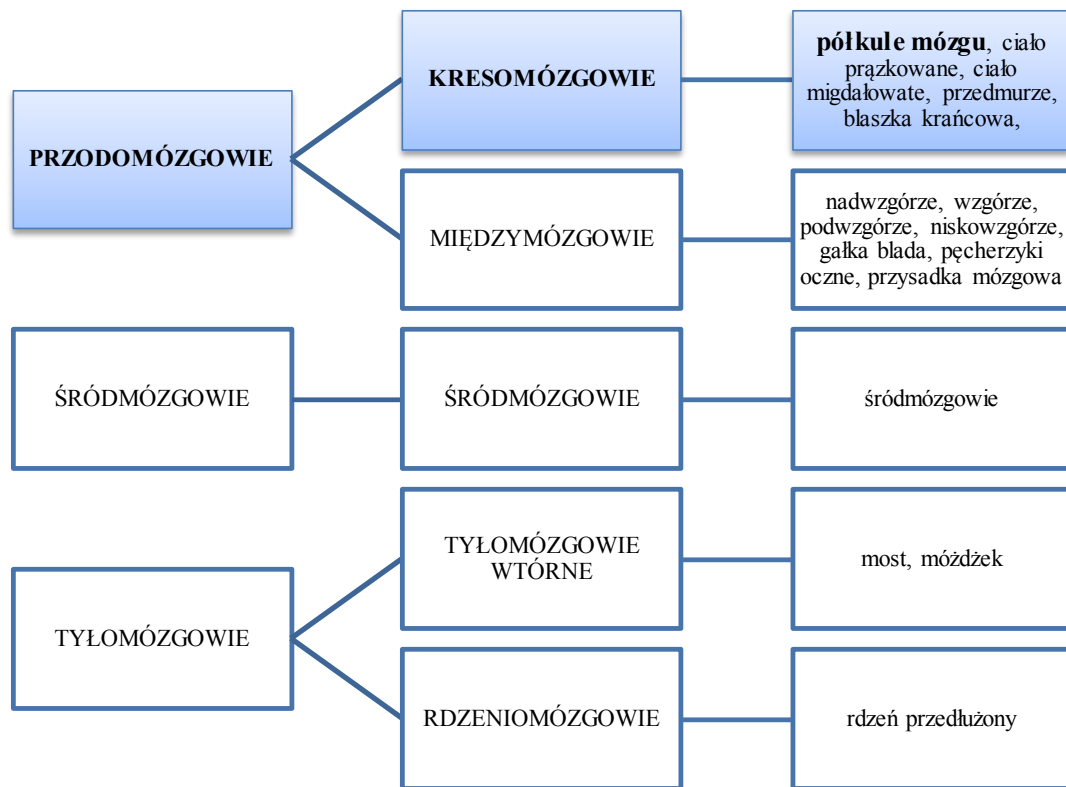
Jóźwiak i Smith podają, że nieprawidłowości budowy kory mózgu stwierdza się obecnie u 5% osób dorosłych oraz 15% dzieci cierpiących na padaczkę, a szczególnie często u dzieci z trudnościami w nauce [13,14]. Częstość ta wzrasta w przypadku padaczki lekoopornej: Guerrini szacuje, że MCD tłumaczą nawet do 40% tego rodzaju napadów u dzieci [15], z kolei Sisodiya donosi, że malformacje korowe stanowią drugą przyczynę padaczek opornych na leczenie u dorosłych [16].

### **1.3. Prawidłowy rozwój kory mózgowej**

#### **1.3.1. Powstanie układu nerwowego i półkul mózgu**

Układ nerwowy powstaje z ektodermy już w pierwszym miesiącu życia zarodka. Ok. 17-18 dnia rozwoju pojawia się zgrubienie ektodermy zwane płytką nerwową czyli neuroektoderma. Wkrótce potem brzegi płytki nerwowej unoszą się i tworzą zagłębienie zwane rynienką nerwową. Następnie 21 dnia rozwoju brzegi rynienki nerwowej zbliżają się i zamykają, tworząc cewę nerwową - proces ten nazywamy neurulacją pierwotną. Cewa nerwowa posiada dwa otwory łączące jej światło z jamą owodni: w odcinku głowowym – otwór nerwowy przedni, który zamyka się między 25 a 26 dniem życia zarodka oraz w odcinku ogonowym – otwór nerwowy tylny, który ulega zamknięciu w procesie zwanym neurulacją wtórną między 27 a 28 dniem rozwoju [19,20,21].

Komórki cewy nerwowej w odcinku dogłowym dzielą się intensywnie, prowadząc do powstania trzech pierwotnych pęcherzyków mózgowych: przodomózgowia (łac.: prosencephalon), śródmózgowia (łac.: mesencephalon) i tyłomózgowia (łac.: rhombencephalon). Pęcherzyki mózgowie rosną i dzielą się dalej, tworząc w 5 tygodniu życia zarodkowego pięć pęcherzyków wtórnych. Z przodomózgowia rozwijają się kresomózgowie (łac.: telencephalon) i międzymózgowie (łac.: diencephalon), śródmózgowie nie ulega podziałowi, natomiast z tyłomózgowia powstają tyłomózgowie wtórne (łac.: metencephalon) i rdzeniomózgowie (łac.: myelencephalon). Z kresomózgowia następnie rozwijają się półkule mózgu (ryc. 1). Półkule mózgowie wzrastają, tworząc płaty: czołowy, ciemieniowy, skroniowy i potyliczny. W miarę wzrostu mózgowia powierzchnia półkul ulega pofałdowaniu, tworząc bruzdy i zakręty [19-22].



RYCINA 1. SCHEMAT ROZWOJU MÓZGOWIA

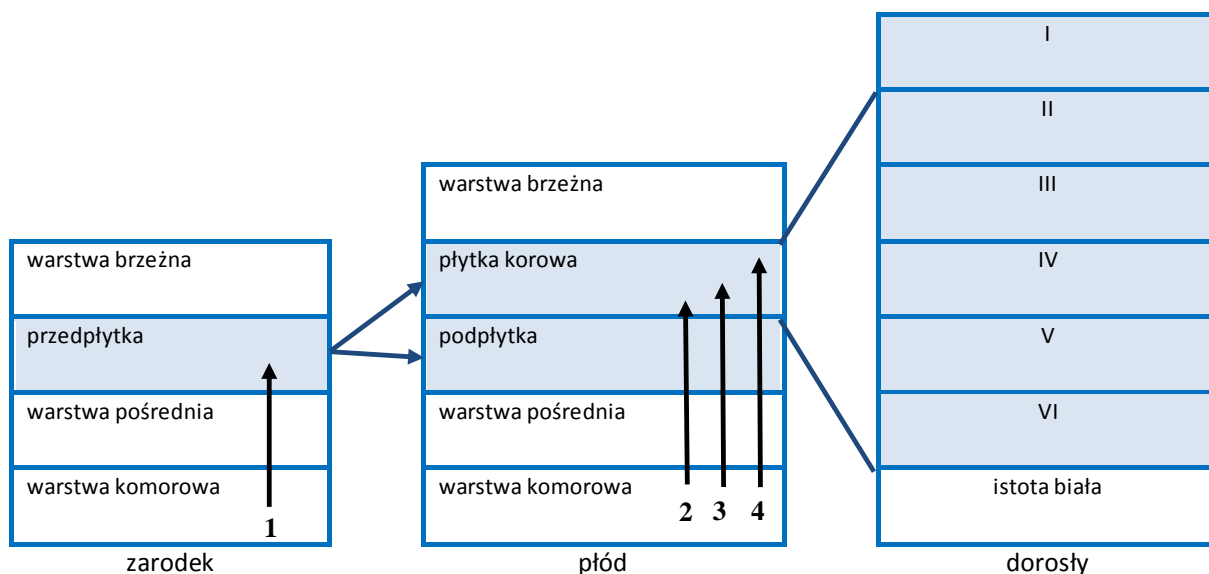
(opracowano na podstawie: Dudek RW. Embryology. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2011)

### 1.3.2. Różnicowanie histologiczne komórek nerwowych i powstanie kory mózgu

Wszystkie komórki układu nerwowego powstają z prymitywnych komórek wyściółki cewy nerwowej [24].

Zarówno ściana cewy nerwowej, jak i późniejsza ściana przodomózgowia zbudowane są z trzech warstw: komorowej, pośredniej i brzeżnej. W warstwie komorowej na skutek proliferacji komórek wyściółki powstają neuroblasty, które dojrzewają, a następnie ok. 4-6 tygodnia rozwoju zarodka rozpoczynają migrować do warstwy pośredniej, gdzie różnicują się, tworząc neurony. Równocześnie budują one tzw. przedpłytkę (*ang.: preplate*), która ok. 7 tygodnia rozwoju dzieli się na płytkę korową i przejściową strukturę: podpłytkę (*ang.: subplate*). Formowanie płytki korowej trwa do ok. 20 tygodnia wieku ciążowego. W tym czasie wiele neuronów ulega także programowanej śmierci komórkowej: apoptozie [22,23]. Migracja neuroblastów zachodzi najintensywniej w okresie od 7-16 tygodnia rozwoju zarodkowego, jednak kontynuowana jest nawet do kilku miesięcy po urodzeniu [8,25]. Każde kolejne komórki wywędrowujące z warstwy komorowej zajmują miejsca nad komórkami, które wcześniej migrowały, jest to tzw. odwrotny wzorzec rozwoju kory mózgowej (*ang.: inside-out pattern of cortical development*): jako pierwsza rozwija się warstwa szósta, jako ostatnia

druga. Natomiast część warstwy brzeżnej przekształca się w warstwę drobinową kory mózgu tj. w warstwę pierwszą [26,27]. Kora nowa (łac.: neocortex), stanowiąca 95% powierzchni kory mózgu, jest więc zbudowana z sześciu warstw [32] (ryc. 2).



RYCINA 2. SCHEMAT POWSTANIA SZEŚCIOWARSTWOWEJ KORY MÓZGU

Modyfikacja własna na podstawie rysunku z Harding BN, Copp AJ. Malformation. W: Love S, Louis DN, Ellison DW. Greenfield's Neuropathology. Hodder Arnold, Londyn 2008, str. 366. I-VI – warstwy kory mózgowej. Strzałki przedstawiają kolejność migracji neuroblastów

W okresie, kiedy zachodzi migracja neuroblastów w obrębie ściany mózgowia dominują wydłużone komórki, dające się oznakować immunocytochemicznie na obecność glejowego kwaśnego białka włóknikowego (*ang.: glial fibrillary acidic protein - GFAP*), które jest markerem astrocytów. Komórki te mają nieograniczoną zdolność dalszych podziałów i samoodnowy, jak udowodniono, mają właściwości nerwowych komórek macierzystych. Są to komórki gleju promienistego (*ang.: radial glial cells - RGC*), których wypustki sięgają od warstwy korowej do powierzchni opony miękkiej ponad warstwę brzeżną. Wzdłuż RGC migrują neuroblasty. Proces ten rozpoczyna się translokacją jądra komórkowego i istotną rolę odgrywa w nim cytoszkielet komórkowy [28,31]. Badania pokazały, że nie jest to jedyny sposób przemieszczania się komórek układu nerwowego: znaczna ich część migruje także stycznie do powierzchni kory (np.: prekursorzy interneuronów GABA-ergiczných), a niektóre komórki migrujące promieniście przemieszczają się bez udziału RGC [29]. Po osiągnięciu miejsca docelowego w korze mózgu neurony tworzą liczne połączenia nerwowe w procesie synapsogenezy, które następnie ulegają mielinizacji [4].

#### 1.4. Etiopatogeneza zaburzeń rozwojowych kory mózgowej

Uważa się, że różne czynniki patologiczne mogą zakłócać rozwój kory mózgowej w okresach wewnątrzłonowym oraz okołoporodowym, prowadząc do zaburzeń jej cytoarchitektury, prawidłowego bruzdowania i budowy zakrętów. Proces rozwoju kory mózgowej jest złożony i na wszystkich etapach jest regulowany przez wiele wewnętrznych czynników warunkowanych genetycznie, jak i przez struktury zewnętrzne, zwykle za pośrednictwem cząsteczek sygnałowych [33-35].

Do wspomnianych czynników patogennych należą: substancje teratogenne (leki, używki, chemikalia, promieniowanie), procesy zapalne OUN m.in. infekcje lub niedokrwienie [4]. Przykładowo u dzieci kobiet, które podczas ciąży znalazły się w obszarze napromienionym po wybuchu bomby atomowej w Hiroshimie stwierdzano występowanie heterotopii tj. skupisk komórek nerwowych w niewłaściwym miejscu, co jest związane z nieprawidłowo przebiegającym procesem migracji neuroblastów [36]. Do powszechnie znanych, choć prawdopodobnie niedoszacowanych przyczyn MCD należy także wrodzone zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Na ciężkość powstałych uszkodzeń OUN ma wpływ moment infekcji płodu: infekcje we wcześniejszym okresie rozwoju, skutkują poważniejszą i bardziej złożoną wadą kory mózgowej [37]. Najnowsza literatura donosi także o związku infekcji serotypem 16 wirusa brodawczaka ludzkiego (*ang.: human papillomavirus - HPV16*) z określonym rodzajem ogniskowej dysplazji korowej (typ IIB). Obecność HPV16 stwierdzano w tkance mózgowej chorych z tą malformacją korową [38].

Coraz większą rolę w badaniach nad patogenezą MCD przypisuje się czynnikom genetycznym. Poznano wiele genów, których mutacje prowadzą do powstania określonych nieprawidłowości w budowie kory mózgowej, zarówno u doświadczalnych myszy, jak i u ludzi [39]. Znaczny postęp dokonał się w zrozumieniu procesów migracji neuroblastów na poziomie wewnątrzkomórkowym. Mutacje dotyczące białek mikrotubuli i elementów odpowiedzialnych za procesy takie jak: transport mikrotubularny, ustalanie pozycji centrosomów, stabilizację mikrotubuli, transport pęcherzykowy i utrzymanie integralności neuroependymy prowadzą do zaburzonej migracji neuronalnej lub nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego, a w rezultacie do powstania anomalii takich jak lissencefalia i poli mkgrogyria [6]. Jedną z pierwszych poznanych mutacji była delecja fragmentu krótkiego ramienia chromosomu 17, na którym znajduje się gen LIS1 kodujący białko wiążące się z mikrotubulami i ze związanymi z mikrotubulami elementami aparatu mitotycznego, którego utrata zaburza

transport jądra komórkowego, a w następstwie prawidłową migrację neuroblastów wzdłuż komórek gleju promienistego i skutkuje rozwojem gładkomózgowia z grubą, dysplastyczną korą [40]. Innymi poznanymi przykładami na kluczową rolę cytoskieletu komórkowego w rozwoju kory mózgowej są geny, mutacje których stwierdzono w małogłowiu prawdziwym: ASPM, CDK5RAP2, CENPJ, CEP152, STIL, WDR62 – geny te regulują właściwą pracę wrzeciona mitotycznego. Ich mutacje prowadzą do nieprawidłowej mitozy w prekursorach komórek nerwowych, a tym samym do zmniejszenia liczby komórek nerwowych w korze mózgu [41]. Nie zawsze jednak te same mutacje powodują identyczne patologie np. mutacja we wspomnianym już genie WDR62 może być przyczyną: mikrocefalii, pachygyrii z pogrubiałą korą mózgu, czy hipoplazji ciała modzelowatego, a u niektórych pacjentów z tą mutacją stwierdzono współistniejące wady takie jak: schizencefalia, polimkrogyria i hipoplazja mózdzku [41, 42].

Istotną rolę w regulacji dojrzewania i migracji neuroblastów odgrywają także opony mózgowie, które mają bezpośredni dostęp do formujących się kolejnych warstw kory mózgu ze względu na ich bliskość anatomiczną oraz połączenie z końcową wypustką komórek gleju promienistego. Produkują one różnego rodzaju czynniki wzrostu i regulatorowe. Uszkodzenie opon w krytycznym momencie rozwoju mózgowia np. w rezultacie mutacji genu FOXC1 może być przyczyną powstania defektu korowej błony podstawnej, nadmiernej neuronalnej migracji, odłączenia się komórek gleju promienistego i powstania heterotopii strefy brzeżnej [43].

Kolejnym odkryciem biologii molekularnej, które zrewolucjonizowało poglądy na temat ogniskowych malformacji korowych, a obecnie otwiera nowe możliwości ich terapii (rozdz.1.9), było udowodnienie, że wiele z nich ma swoje źródło w nieprawidłowej aktywacji szlaku tzw. ssaczego celu rapamycyny (*ang.: mammalian target of rapamycin*) tj. kinazy treoninowo-serynowej mTOR. Kaskada mTOR jest centralnym regulatorem prawidłowego rozwoju kory mózgowej i różnicowania się komórek nerwowych oraz pozostaje aktywna w życiu dorosłym, podtrzymując metabolizm komórkowy, odpowiada za reorganizację połączeń synaptycznych i regulację autofagocytozy. Powiązane z zakłóceniem tego przekazywania są patologie takie jak: stwardnienie guzowate, ogniskowa dysplazja korowa, hemimegalencefalia, zwojakoglejak [5]. Utrata genów (TSC1, TSC2, PTEN, STRAD $\alpha$ ) kodujących białka hamujące szlak kinazy mTOR prowadzi do jego nadmiernej aktywacji. Najlepiej poznana jest rola tego szlaku w stwardnieniu guzowatym, którego przyczynę w 85% stanowią mutacje w genach TSC1 albo TSC2, które kodują białka, odpowiednio: hamartynę i tuberynę. Komplex

hamartyna/tuberyna aktywuje GTPazę, co przeciwdziała fosforylacji białka Rheb (*ang.: Ras homolog enriched in brain*) i hamuje aktywację kompleksu mTOR. Brak tych białek powoduje ciągłą aktywację mTOR, co prowadzi do nadmiernej translacji białek, a w konsekwencji do nadmiernego wzrostu komórek i powstawania guzów. Ponadto wydaje się, że hiperaktywacja mTOR ma również bezpośredni wpływ na epileptogenezę, nie tylko poprzez patologiczne zmiany OUN [45-48].

### **1.5. Klasyfikacja zaburzeń rozwojowych kory mózgowej**

Pierwsza klasyfikacja MCD powstała w 1996 roku w oparciu o trzy główne etapy rozwoju kory mózgowej, wyszczególnione przez Barkovich'a i wsp.: proliferację, migrację i organizację komórek. W zależności od tego, w której z wymienionych wyżej faz doszło po raz pierwszy do nieprawidłowości, do tej grupy zaburzeń zaliczono daną malformację korową. Podział ten został szeroko zaakceptowany przez środowisko epileptologiczne. W związku z poszerzaniem się wiedzy na temat MCD, zwłaszcza ze względu na postępy w radiologii i biologii molekularnej, klasyfikacja wymagała kolejnych uaktualnień – najnowsze pochodzi z 2012 roku. Podział na trzy główne grupy zaburzeń został utrzymany, ale go doprecyzowano [6,11].

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację opracowaną na podstawie publikacji Barkovich'a z 2012 roku (tab. 1), jednak z pominięciem szczegółowych informacji na temat mutacji genetycznych prowadzących do określonych typów zaburzeń. Informacje te zajmują znaczną część publikacji i stały się podstawą takiego, a nie innego uszeregowania poszczególnych jednostek chorobowych, nie mają jednak bezpośredniego związku z tematyką niniejszej pracy.

TABELA 1. KLASYFIKACJA ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ

(zmodyfikowano, za: Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI i wsp. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Appendix 1. Brain 2012;135:1363-69.)

I.	MCD WTÓRNE DO NIEPRAWIDŁOWEJ PROLIFERACJI LUB APOPTOZY (KOMÓREK NERWOWYCH I GLEJOWYCH)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIĘŻKA WRODZONA MIKROCEFALIA: zmniejszona proliferacja lub zwiększona apoptoza komórek</li> <li>• MEGALENCEFALIA: zwiększona proliferacja lub zmniejszona apoptoza</li> <li>• KOROWA DYSGENEZA: z nieprawidłową proliferacją komórkową, ale bez cech neoplazji             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Rozlana korowa dysgeneza</li> <li>○ Ogniskowa, wielogniskowa i podkorowa dysgeneza:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemimegalencefalia</li> <li>- Ogniskowa dysplazja korowa typu II (z obecnością dużych, dysmorficznych neuronów lub komórek balonowatych)</li> <li>- Stwardnienie guzowate</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• KOROWA DYSGENEZA Z NEOPLAZJĄ             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dysembrioplastyczny guz neuroepitelialny: DNET</li> <li>○ Ganglioglioma</li> <li>○ Gangliocytoma</li> </ul> </li> </ul>
II.	MCD WTÓRNE DO NIEPRAWIDŁOWEJ MIGRACJI NEURONALNEJ
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MALFORMACJE Z NIEPRAWIDŁOWOŚCIAMI WYŚCIÓŁKI KOMOROWEJ: HETEROTOPIA OKOŁOKOMOROWA</li> <li>• MALFORMACJE WTÓRNE DO UOGÓLNIONEJ NIEPRAWIDŁOWEJ MIGRACJI PRZEPŁASZCZOWEJ             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Lissencefalia i pachygyria</li> <li>○ Podkorowa heterotopia pasmowata</li> </ul> </li> <li>• MALFORMACJE PRAWDOPODOBNIENIE WTÓRNE DO NIEPRAWIDŁOWO ZLOKALIZOWANEJ MIGRACJI PÓŹNEJ: PROMIENISTEJ I STYCZNEJ             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Heterotopia podkorowa</li> <li>○ Dysplazja podpłatowa</li> </ul> </li> <li>• MALFORMACJE WTÓRNE DO NIEPRAWIDŁOWEGO ZAKOŃCZENIA MIGRACJI I DEFECTÓW OPONY MIĘKKIEJ             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Malformacje typu kostki brukowej</li> <li>○ Inne zespoły z dysgenезją korową i heterotopią brzeżną, z normalnymi komórkami                 <ul style="list-style-type: none"> <li>- Płodowy zespół alkoholowy</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
III.	MCD WTÓRNE DO NIEPRAWIDŁOWEGO ROZWOJU POMIGRACYJNEGO
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MALFORMACJE Z POLIMIKROGYRIĄ I PRZYPOMINAJĄCE POLIMIKROGYRIĘ             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Polimikrogyria i schizencefalia</li> <li>○ Polimikrogyria bez schizencefalii i zwapnień</li> <li>○ Zespoły z polimikrogyrią</li> </ul> </li> <li>• KOROWA DYSGENEZA: wtórna do wrodzonych defektów metabolizmu</li> <li>• OGNISKOWA DYSPLAZJA KOROWA BEZ DYSMORFICZNYCH NEURONÓW             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pomniejsze MCD</li> <li>○ Ogniskowa dysplazja korowa typu I</li> <li>○ Ogniskowa dysplazja korowa typu III</li> </ul> </li> <li>• POMIGRACYJNA ROZWOJOWA MIKROCEFALIA</li> </ul>



## **1.6. Charakterystyka poszczególnych zaburzeń rozwojowych kory mózgowej**

### **1.6.1. Małogłowie (mikrocefalia)**

Małogłowie definiujemy jako obwód głowy równy lub mniejszy od 3 odchyłeń standardowych średniej dla płci i wieku. Jest to jeden z najczęstszych objawów patologicznych w neurologii dziecięcej [50].

W klasyfikacji MCD małogłowie znajduje się w pierwszej grupie patologii związanych z przedmigracyjnym rozwojem kory mózgowej, a także w grupie trzeciej - zaburzeń pomigracyjnych: pacjenci z tej grupy zazwyczaj rodzą się z umiarkowanie małym obwodem głowy, natomiast ciężką mikrocefalię rozwijają w ciągu pierwszych dwóch lat życia, ponieważ rozwój mózgowia zostaje zakłócony pod koniec ciąży, pomimo iż na początku był prawidłowy [6].

Mikrocefalia często związana jest z ciężkimi zespołami genetycznymi takimi jak zespół Seckela (zespół ptasiej głowy – małogłowie, duży, „ptasi” nos, niski wzrost, ciężkie upośledzenie umysłowe), czy zespół Pitt-Hopkins (upośledzenie umysłowe, głęboko zaburzony lub całkowity brak rozwoju mowy, wydatna dolna część twarzy z szerokimi ustami, zaburzenia regulacji oddychania, padaczka), nierzadko współistnieje z innymi wadami OUN, w tym z malformacjami kory. Jako osobna kategoria zaburzeń klasyfikowane są: mikrocefalia współistniejąca z polimikrogyrią oraz mikrocefalia z lissencefalią (określana również jako mikrolissencefalia). W diagnostyce małogłowia kluczowe jest więc badanie obrazowe mózgowia, a zwłaszcza MR, aby dokładnie ocenić budowę kory mózgowej [49-51].

### **1.6.2. Ogniskowa dysplazja korowa**

Ogniskowa dysplazja korowa (*ang.: focal cortical dysplasia – FCD*) odpowiada nieprawidłowościom w architekturze i cytoarchitekturze kory nowej i przylegającej istoty białej, które zazwyczaj ograniczone są do jednego płata i mieszczą się w obrębie jednej półkuli [52]. Nieprawidłowości te polegają na zaburzeniu warstwowości kory, upośledzeniu dojrzewania i różnicowania się neuronów, co wiąże się z występowaniem patologicznych komórek, często w niewłaściwym miejscu, które wykazują obecność markerów komórek niedojrzałych. Jak uwidoczniono powyżej trzy podtypy FCD znajdują się w klasyfikacji MCD w grupach I i III (tab.1). Podtypy FCD wyodrębniono z uwagi na zróżnicowanie obrazu klinicznego i morfologicznego tej jednostki na podstawie odrębnej klasyfikacji tj. powszechnie stosowanej w światowym piśmiennictwie klasyfikacji Palmińi'ego z 2004 r. [58] i jej rewizji z 2011 r.,

dokonanej przez Międzynarodową Ligę Przeciwpadaczkową (*ang. International League Against Epilepsy – ILAE*) [53].

Zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez ILAE, typ I FCD odpowiada malformacji z zaburzoną organizacją kory mózgowej: w kierunku promienistym czyli z zaburzeniem pionowej organizacji mikrokolumn (typ IA) oraz w kierunku poziomym czyli z niewłaściwą budową warstwową neocortex (typ IB) lub z kombinacją tych obu nieprawidłowości (typ IC). W tym wariantcie mogą występować także atypowe komórki np.: hipertroficzne neurony piramidowe poza warstwą piątą kory, jednak nie obserwuje się obecności dysmorficznych neuronów, które są cechą wyróżniającą typu II FCD. Jest on z klinicznego punktu widzenia cięższą patologią od typu I i jest to właśnie ten typ dysplazji korowej, który został pierwotnie opisany przez Taylora i wsp. Charakteryzuje się nieprawidłową promienistą i poziomą budową kory mózgu oraz występowaniem dysmorficznych neuronów bez (typ IIA) lub z obecnością komórek balonowatych (typ IIB). Dysmorficzne neurony są duże, mają powiększone jądro komórkowe, nieprawidłowo rozmieszczoną substancję Nissla i akumulują w cytoplazmie białka neurofilamentów. Natomiast komórki balonowate są ogromne, silnie eozynofilne, pozbawione substancji Nissla i z małym jądrem. Podobne komórki obserwuje się w stwardnieniu guzowatym. Typ III FCD jest nowością w klasyfikacji ILAE i jest definiowany jako współwystępowanie typu I z innymi potencjalnie padaczkorodnymi patologiami tj.: ze stwardnieniem hipokampa (typ IIIA), z guzami powodującymi padaczkę (typ IIIB), z wadami naczyniowymi (typ IIIC) oraz z uszkodzeniami nabytymi we wczesnym okresie życia czyli ze zmianami niedokrwiennymi, urazowymi lub zapalnymi (typ IIID) [9,54,55,56,59].

Anomalie w obrazie MR obserwowane w FCD to pogrubienie kory, zatarcie granicy pomiędzy istotą szarą a białą, wzmożony sygnał z kory i okolic podkorowych w sekwencjach T2-zależnej i FLAIR, stożkowaty lub promienisty prążek przezpłaszczowy w T2 (tzw. objaw przezpłaszczowy) oraz miejscowe ścięczenie i atrofia kory [57]. Pewne cechy w obrazowaniu pozwalają rozróżnić dysplazję korową typu Taylora (FCD typu II) od pozostałych ogniskowych dysplazji, jednak nie są one na tyle jednoznaczne, aby postawić rozpoznanie wyłącznie na podstawie obrazowania. Pogrubienie kory jest najczęściej związane z FCD typu II, a objaw przezpłaszczowy występuje wyłącznie w tej podgrupie, jednak jest stosunkowo rzadki [60]. Dość często jednak obrazowanie nie pozwala uwidocznić nieprawidłowości, dopiero w badaniu histopatologicznym wycinka z ogniska padaczkorodnego po jego resekcji chirurgicznej stwierdza się cechy dysplazji korowej. Dotyczy to zarówno pacjentów ze stosunkowo łagodnym typem I, jak i z typem II FCD [63].

Najpowszechniejszą manifestacją kliniczną FCD jest padaczka z napadami częściowymi (prostymi lub złożonymi), które mogą być wtórnie uogólnione. Dość wysoka jest częstotliwość napadów, mogą występować nawet codziennie. Objawy zwykle są cięższe u pacjentów z dysplazją typu Taylora: w tej grupie chorych częściej obserwuje się niepełnosprawność intelektualną, wczesny początek padaczki, wyższą częstość napadów, stan padaczkowy w wywiadzie [53,62].

### **1.6.3. Hemimegalencefalia**

Hemimegalencefalia (HME) jest malformacją mózgowia charakteryzującą się powiększeniem jednej półkuli mózgu, z towarzyszącym mu poszerzeniem komory bocznej i zwykle również z częściowym przemieszczeniem płata potylicznego na stronę przeciwną oraz ścieńczeniem ciała modzelowatego. Często obserwować można dodatkowo nieprawidłowo uformowane zakręty kory mózgu i inne współistniejące MCD [67]. Mikroskopowo zaburzona jest struktura kory mózgowej z obecnością hipertroficznymi i dysmorficznymi neuronów oraz heterotopowo położonych komórek nerwowych w istocie białej. Mogą być obecne komórki balonowate, ale nie są one specyficzne dla HME [3].

Klinicznie HME objawia się padaczką, która występuje u 93% pacjentów i zwykle zaczyna się manifestować napadami w pierwszych miesiącach życia. Rzadko obserwuje się początek napadów u dzieci powyżej szóstego miesiąca życia. Do pozostałych typowych objawów należą także: opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, niedowład przeciwstronny do powiększonej półkuli i niedowidzenie połowicze [66]. HME może być izolowana albo być częścią genetycznie uwarunkowanych zespołów nerwowo-skrónych [64].

Rozpoznanie HME wiąże się najczęściej ze złym rokowaniem. Padaczka rozwijająca się na tym podłożu jest przeważnie oporna na leczenie farmakologiczne. Dlatego celem ograniczenia napadów przeprowadza się hemisferektomię, która jednak nie daje tak dobrych efektów, jak w innych chorobach OUN dotyczących jednej półkuli (np. zapalenie Rasmussena, zespół Struge-Webera). Stąd stawia się hipotezy, że w patogenezę tej anomalii włączone są obie półkule mózgowia, również ta „prawidłowa”, wydająca się strukturalnie niezmienną [65,67].

### **1.6.4. Stwardnienie guzowate**

Stwardnienie guzowate (*ang.: tuberous sclerosis complex - TSC*) zwane również chorobą Bourneville'a-Pringle'a jest drugą co do częstości fakomatozą. Dziedziczy się w

sposób autosomalny dominujący, jednak w 2/3 przypadków występuje sporadycznie. Zidentyfikowano dwa geny: TSC1 i TSC2, których mutacje prowadzą do powstania choroby (rozdz. 1.4). TSC charakteryzuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym: od postaci ciężkich do skąpoobjawowych, które mogą zostać przeoczone. Dotyczyć może wielu układów z ich zajęciem w różnym stopniu, które głównie polega na powstawaniu łagodnych guzów typu hamartoma, najczęściej w narządach takich jak: skóra, mózg, nerki, oczy, serce i płuca [68,70]. Częstość występowania TSC waha się od 1:5800 do 1:10000 żywych urodzeń, natomiast w populacji ogólnej wynosi ona 1:20000 [69,72].

Objawy neurologiczne są częste wśród pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Najpoważniejszym z nich jest padaczka, która jak szacuje się, może dotyczyć nawet do 90% chorych i jest główną przyczyną zgonów w tej grupie [71]. Z tą jednostką chorobową związane są różne typy napadów padaczkowych, których początek zwykle przypada na wiek niemowlęcy lub wczesnodziecięcy. U ok. 1/3 chorych dzieci występują napady skłonów. Pozostałe objawy patologiczne dotyczące układu nerwowego to opóźnienie rozwoju psychomotorycznego, zaburzenia zachowania i choroby ze spektrum autyzmu [73].

Objawy te wiążą się z występowaniem zmian organicznych mózgowia, z których wszystkie należą do kryteriów diagnostycznych choroby. Są to:

- dysplazje korowe
- guzki podwyściółkowe (*ang.: subependymal nodules - SEN*)
- gwiaździak olbrzymiokomórkowy (*ang.: subependymal giant cell astrocytoma - SEGA*).

Pod pojęciem dysplazje korowe w zaktualizowanych kryteriach diagnostycznych TSC kryją się guzki korowe i linie migracji promieniowej istoty białej (*ang.: cerebral white matter radial migration lines*). Obie anomalie mają podobną patogenezę, dlatego potraktowano je wspólnie [72]. Warto jednak nadmienić, że opisano przypadki TSC, także ze stwierdzonymi mutacjami w genach TSC1 i TSC2, z typowym obrazem klinicznym, ale bez zmian OUN charakterystycznych dla tej jednostki chorobowej, zamiast tego z malformacją o typie FCD (pojedynczy guzek korowy) [166].

Padaczka w TSC jest bezpośrednio związana z obecnością guzków korowych, które są w różnym stopniu epileptogenne. Postuluje się, że także kora wokół guzków odgrywa znaczącą rolę w epileptogenezie [71,75]. Guzki są zbudowane z dysmorficznych neuronów, komórek balonowatych i z elementów glijowych. Histologicznie mogą imitować FCD typu Taylora, jak w przypadkach opisanych powyżej. Do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić, dlaczego jedne guzki są bardziej padaczkorodne od innych [74, 166].

### 1.6.5. Guzy rozwojowe

Klasyfikacja Barkovicha zalicza do zaburzeń wtórnych do nieprawidłowej proliferacji lub apoptozy komórek nerwowych i glejowych trzy rodzaje pierwotnych guzów mózgowia. Wśród nich ganglioglioma (GG) i dysembrioplastyczny guz neuroepitelialny (*ang.: dysembryoplastic neuroepithelial tumor* - DNET) są obecnie uważane za najczęstszą przyczynę związanej z guzem lekoopornej padaczki u młodych pacjentów. Są to wolno rosnące, łagodne guzy, jakkolwiek opisano transformacje złośliwe, zwykle dotyczące komponenty glejowej [127]. Guzy zbudowane są z komórek nerwowych i glejowych, często towarzyszy im FCD. Typową lokalizacją jest płat skroniowy, ale mogą rozwijać się również w innych miejscach mózgowia [124]. W MR większość GG/DNET charakteryzuje hipointensywny sygnał w obrazach T1-zależnych oraz hiperintensywny w T2 i sekwencji FLAIR, zwykle nie wzmacniają się one po podaniu środka kontrastującego [127].

Podstawową manifestacją guzów rozwojowych mózgowia jest padaczka, której kliniczne i elektrofizjologiczne cechy zwykle zależą od lokalizacji. Dzieci z tymi guzami mogą mieć prawidłowe zdolności poznawcze albo prezentować określone deficyty, czy związane z padaczką zaburzenia, włączając objawy psychopatologiczne [126]. Choć leki przeciwpadaczkowe mogą kontrolować napady u niektórych pacjentów, to jednak wiele z nich ma układowe skutki uboczne, a często farmakologiczna kontrola napadów kończy się niepowodzeniem. Tak więc pomimo, że pacjenci z GG/DNET mogą przeżywać wiele lat w przeciwieństwie do chorych ze złośliwymi guzami OUN, ich jakość życia zależy od zapewnienia kontroli napadów. Englot i wsp. w badaniu kohortowym obejmującym 910 pacjentów dowiedli, że najważniejszym czynnikiem predykcyjnym uwolnienia od napadów padaczkowych po resekcji chirurgicznej GG/DNET są okres trwania padaczki  $\leq 1$  roku i szeroka, całkowita resekcja uszkodzenia [125].

### 1.6.6. Heterotopie

Heterotopie stanowią grupę zaburzeń rozwojowych kory mózgowej, charakteryzującą się występowaniem nieprawidłowo położonych skupisk komórek nerwowych w istocie białej. Neurony mogą tworzyć guzki (heterotopia guzkowa, *ang.: nodular heterotopia*) lub pasma (heterotopia pasmowata, *ang.: band heterotopia*), które mogą być położone okołokomorowo lub, określając inaczej to samo położenie, podwyściółkowo, albo podkorowo. W badaniu mikroskopowym ognisk heterotopii stwierdza się obecność różnych typów neuronów m.in.

piramidowych o prawidłowej morfologii oraz astrocytów [36]. Barkovich i wsp. wyróżniają następujące rodzaje heterotopii:

- okołokomorową guzkową (*ang.: periventricular nodular heterotopia* - PNH)
- okołokomorową liniową (*ang.: periventricular linear heterotopia* - PLH)
- kolumnową przezpłaszczową (*ang.: columnar heterotopia*), która rozciąga się od opony miękkiej do wyściółki
- podkorową, która może być pasmowata (*ang.: subcortical band heterotopia* - SBH) lub wieloguzkowa [6].

PNH jest najczęstszym typem heterotopii [76]. Guzkowe masy prawidłowych komórek nerwowych i glejowych, pozbawione układu warstwowego, są położone w okolicy komór bocznych. Jeśli są jednostronne, zwykle występują w okolicy ich rogów tylnych. Guzki w PNH mogą także występować obustronnie, symetrycznie. Wówczas jest to związane z rodzinnym typem obustronnej heterotopii guzkowej, która dziedziczy się w sposób dominujący związany z chromosomem X. W związku z tym na ten typ zaburzenia chorują przeważnie kobiety, choć opisano przypadki sporadycznej mutacji genu filaminy 1, która jest odpowiedzialna za ten wariant PNH, występujące u mężczyzn [3,78]. PNH wiąże się z występowaniem opóźnienia umysłowego i padaczki, jednak obserwuje się tu znaczne zróżnicowanie obrazu klinicznego. Padaczka może rozpoczynać się w drugiej dekadzie życia lub wcześniej, a napady mogą być rzadkie lub bardzo częste, lekooporne. Większość pacjentów prezentuje napady częściowe. Opóźnienie rozwoju umysłowego zazwyczaj w PNH jest łagodne lub wcale nieobecne, ale odnotowuje się także przypadki głębokiej niepełnosprawności intelektualnej [76].

Z kolei heterotopia podkorowa wiąże się z występowaniem skupisk neuronów w głębokiej istocie białej półkul mózgu. Kora ponad tymi skupiskami jest ścieńczała, czasem występuje drobnozакrętowość [6]. Poważnym przebiegiem klinicznym charakteryzuje się SBH, nazywana także zespołem podwójnej kory (*ang.: double cortex syndrome*). W tym zaburzeniu w MR można zaobserwować obustronne, dość symetryczne pasma izodensyjne z istotą szarą występujące pomiędzy płaszczem kory a komorami. Grubość tych pasm koreluje z ciężkością upośledzenia umysłowego. Ten typ heterotopii łączy się z ciężką padaczką, oporną na leczenie [3].

### **1.6.7. Gładkomózgowie (lissencefalia): bezzakrętowość (agyria) i szerokokzakrętowość (pachygyria)**

Lissencefalia (LIS) oznacza zaburzenia migracji neuronalnej, charakteryzujące się gładką powierzchnią mózgowia. Do 3 miesiąca ciąży mózg płodu jest gładki, następnie stopniowo powstają bruzdy i zakręty. W patogenezie lissencefalii dochodzi do zatrzymania migracji neuroblastów przed ukończeniem 4 miesiąca wieku ciążowego, na skutek czego powstaje zmniejszona liczba (pachygyria - PG) lub całkowicie nieobecne zakręty mózgowia (agyria). Tak zmieniona neocortex jest pogrubiała, nawet do 15 mm (prawidłowa grubość kory wynosi ok. 3-4 mm) i posiada tylko cztery warstwy zamiast sześciu. Przy tym warstwa czwarta, którą tworzą neurony zatrzymane w procesie migracji, stanowi ponad połowę jej grubości [80, 82].

Obecnie częstość występowania lissencefalii szacuje się na 1:100 000 urodzeń. Może być ona spowodowana działaniem szkodliwych czynników zewnętrznych w okresie prenatalnym (np.: infekcja wewnątrzmaciczna CMV, niewydolność łożyska) lub uwarunkowana genetycznie. W literaturze dokładnie opisano liczne genetyczne przyczyny odpowiedzialne za rozwój gładkomózgowia. Ze względu na wspólne podłoże genetyczne i częste współwystępowanie z LIS do grupy zaburzeń ze spektrum lissencefalii zalicza się także opisaną powyżej heterotopię pasmowatą podkorową (SBH) [79].

Klasyyczna lissencefalia (dawniej również określana jako typ I) może być spowodowaną mutacją autosomalnego genu LIS1, genu związanego z chromosomem X: DCX (doublecortin) lub genu TUBA1A. [81] Zaburzenie spowodowane mutacją LIS1 cechuje większe nasilenie patologii w tylnych rejonach mózgowia, natomiast mutacja DCX powoduje większe jej nasilenie w przednim obszarze. Na jej obraz kliniczny składają się wczesne upośledzenie rozwoju psychomotorycznego, hipotonia mięśniowa w okresie niemowlęcym, a następnie tetraplegia spastyczna i zazwyczaj także skrócona długość życia. Patologie o mniejszym nasileniu: pachygyrię i SBH cechuje odpowiednio mniej ciężki przebieg [83].

Padaczka występuje u ponad 90% dzieci dotkniętych tym zaburzeniem, z początkiem przed 6 miesiącem życia u 75%. Ok. 80% dzieci ma napady skłonów, choć w badaniu EEG nie obserwuje się typowej hipsarytmii. Po kilku miesiącach życia większość dzieci ma złożone zaburzenia napadowe, większość także ma charakterystyczne zmiany zapisu EEG: uogólniony szybki rytm o wysokiej amplitudzie [84].

Lissencefalia może być częścią zespołów genetycznych np. zespołu Miller-Dieker spowodowanego mikrodelecją krótkiego ramienia chromosomu 17, na którym położony jest m.in. gen LIS1. Oprócz klasycznego gładkomózgowia zespół ten charakteryzują specyficzne cechy dysmorfii twarzy. Inny zespół związany z lissencefalią to lissencefalia związana z X, z agenezją ciała modzelowatego i z obojnaczymi narządami płciowymi (*ang.: X-linked lissencephaly with callosal agenesis and ambiguous genitalia* - XLAG), która może powstać m.in. na skutek mutacji genu homeobox ARX [83].

Do tej grupy zaburzeń należą także rzadkie malformacje o typie kostki brukowej (*ang.: cobblestone malformation complex*), dawniej zwane typem II lissencefalii. W obrazowaniu OUN kora jest pogrubiała i gładka jak w klasycznej postaci, jednak w badaniu histopatologicznym można zaobserwować jej brodawkowatą powierzchnię i dezorganizację. Ten typ anomalii często towarzyszy dystrofiom mięśniowym np. dystrofii mięśniowej Fukuyamy (upośledzenie umysłowe, makroglossia, nietypowe zęby, krótkie palce), czy zespołowi Walker-Warburg (wodogłowie, brak zakrętów mózdzku, wady narządy wzroku, dystrofia mięśniowa)[82].

#### **1.6.8. Drobnozakrętowość (polimikrogyria)**

Polimikrogyria (PMG) charakteryzuje się nadmiernym pofałdowaniem kory mózgu oraz jej nieprawidłową budową, w większości przypadków czterowarstwową lub pozbawioną układu warstwowego. Najczęściej występuje w rejonie bruzdy Sylwiusza, może być jedno- lub obustronna. Inne opisane fenotypy PMG to: obustronna czołowo-ciemieniowa, obustronna uogólniona, obustronna środkowopotyliczna [85].

Udokumentowano środowiskowe przyczyny drobnozakrętowości takie jak: infekcja wewnątrzmaciczna i hipoksja, a także przyczyny genetyczne: anomalie chromosomowe (np.: delecje 22q11 i 1p36), mutacje (np.: gen GPR56 – dziedziczona autosomalnie recesywnie obustronna PMG czołowo-ciemieniowa) oraz występowanie wady w złożonych zespołach genetycznych (np. zespół Chudley-McCulloch – głębokie upośledzenie umysłowe, niewydolność gonad, otyłość, dysmorfia) [87].

Na podstawie MR można wyróżnić 3 główne morfologie PMG:

- gruboziarnista PMG cechująca się pogrubieniem kory w obrazowaniu i palisadami bruzd
- subtelna PMG z małymi gałązkami zmielinizowanej istoty białej wstawiającymi się między cienkie, drobne zakręty kory



- piłokształtna PMG charakteryzująca się wąskimi zakrętami oddzielonymi głębokimi bruzdami [88].

PMG wiąże się z występowaniem padaczki, niepełnosprawności intelektualnej, dysfunkcji motorycznej i zaburzeń mowy [85]. Częstość występowania padaczki waha się od 33 do 87%. Przeważnie rozpoczyna się w średnim wieku dziecięcym, z tendencją do wcześniejszego początku u chorych z bardziej rozległą drobnozакrętowością [86].

#### **1.6.9. Schizencefalia**

Schizencefalią (SCZ) nazywamy wrodzoną anomalię mózgowia, którą cechuje obecność szczeliny rozciągającej się od komór bocznych przez całą szerokość półkuli do powierzchni opony miękkiej. Tkanka po obu stronach szczeliny może się łączyć (schizencefalia zamknięta, *ang.: closed-lip*) albo pozostawać szeroko otwarta (*ang.: open-lip*) [90]. Malformacja ta pojawia się między 15 a 18 tygodniem wieku ciążowego i towarzyszy jej nieprawidłowe formowanie się kory mózgowej. Najczęściej występuje w obrębie płatów czołowego i ciemieniowego [93]. Przeważnie szczelina schizencefaliczna pokryta jest korą drobnozакrętową. Ten fakt sugeruje, że oba zaburzenia (SCZ i PMG) są rezultatem podobnego procesu patogenetycznego [94].

Szczelina mózgu jest uszkodzeniem pojawiającym się na skutek zakłócenia prawidłowego rozwoju OUN. Jeśli natomiast do uszkodzenia dojrzałej kory mózgowej dochodzi w późniejszym etapie, rozwija się porencefalia [92]. Do czynników etiologicznych, mogących prowadzić do powstania schizencefalii, zaliczane są liczne czynniki środowiskowe: teratogeny (alkohol, warfaryna, kokaina), infekcja CMV, zagrażające poronienie, urazy matki. Opisano także kilka czynników genetycznych takich jak aneuploidia i mutacje genu homeobox EMX2, należą one jednak do rzadkości. Dies i wsp. zwracają uwagę na silną korelację występowania schizencefalii z młodym wiekiem matki i z brakiem wczesnej opieki prenatalnej, a także z konsumpcją alkoholu przez matkę [89].

Kliniczny obraz schizencefalii może być skrajnie różny i zależy od rozmiaru i lokalizacji szczeliny, a także od tego czy wada jest jedno – czy obustronna. Obustronnej schizencefalii zazwyczaj towarzyszy porażenie czterokończynowe i głębokie deficyty rozwojowe. Poważniejsze objawy obserwuje się także w szczelinie typu „open-lip” oraz jeśli jest ona położona w obrębie dominującej półkuli. W jednostronnej szczelinie może występować porażenie połowicze i łagodne opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. W prawie połowie

przypadków deficyty neurologiczne są wykrywane w 1 r.ż. Możliwa jest jednak również późna diagnoza w wieku dorosłym, wówczas zazwyczaj z powodu ujawnienia się padaczki częściowej.

Padaczka występuje u 50-80% chorych dotkniętych schizencefalią, u 81% rozpoczyna się przed ukończeniem 3 roku życia, a jej ciężkość nie koreluje z nasileniem anomalii. Napady są częstsze w wadzie jednostronnej, jednak w dwustronnej przeważnie zaczynają się w młodszy wieku i gorzej reagują na leczenie. Przypuszcza się, że znaczenie w epileptogenezie ma nie sama szczelina, ale płaszcz kory ponad nią [91, 92].

### **1.7. Epileptogeneza w zaburzeniach rozwojowych kory mózgowej**

Z wyżej przytoczonych danych wynika, że padaczka jest najczęstszą manifestacją kliniczną większości rodzajów MCD. Jednocześnie wady rozwojowe mózgu, a w szczególności MCD należą do najczęstszych przyczyn padaczki lekoopornej [95], a zmiany organiczne OUN, w tym MCD, stanowią główną przyczynę zespołów padaczkowych wieku dziecięcego i padaczek częściowych u dzieci [96]. U 30-40% pacjentów z padaczką częściową nie można za pomocą farmakoterapii skutecznie zapobiec występowaniu napadów. Dla tych chorych istotną opcją terapeutyczną pozostaje chirurgiczna resekcja zmiany generującej napady padaczkowe. Jej właściwa identyfikacja jest kluczowa dla skuteczności leczenia operacyjnego [98]. Nie zawsze jednak strefy epileptogenne pokrywają się z obszarem wady widocznym w badaniu neuroobrazowym [99].

Elektrokortykografia wykazała, że ogniskowe malformacje korowe, takie jak FCD cechuje wewnętrzna nadpobudliwość [97]. Nie dotyczy ona jednak wszystkich typów MCD. Łączne badanie EEG z funkcjonalnym MR (*ang.: functional magnetic resonance imaging - fMRI*) pozwala określić strefę generującą napady padaczkowe. Przy użyciu tej metody wykazano, że uszkodzenie kory brało udział w powstawaniu iglic w FCD i w zespole podwójnej kory. Z kolei wyniki pacjentów z heterotopią guzkową były sprzeczne: guzki były zaangażowane lub nie w generowanie aktywności padaczkowej [100]. Udowodniono, że wyładowania padaczkowe mogą pochodzić z heterotopii, z otaczającej ją kory i z odległych rejonów mózgowia. Równoczesne zaangażowanie w napady odległych rejonów najprawdopodobniej odzwierciedla połączenia między nimi a heterotopią [101]. Nawet jednak w FCD, w której badania takie jak EEG i magnetoencefalografia (MEG) dostarczają dowodów, że napady zaczynają się w miejscu ewidentnej zmiany w obrazie MR, całkowite ustąpienie napadów daje jedynie ok. 50% resekcji chirurgicznych. W związku z tym sugeruje się, że prawdziwy rejon dysplazji może rozszerzać się mikroskopowo poza rejon malformacji w MR. Nierzadko zresztą

diagnoza FCD stawiana jest dopiero po resekcji ogniska padaczkorodnego, ponieważ obrazowanie MR nie ujawniło wcześniej nieprawidłowości. Podobnie w przypadku TSC: choć istnieją liczne dowody, na podstawie badań EEG, MEG, pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT), że guzki korowe odpowiadają za inicjowanie napadów, to jednak skuteczność wyleczeń padaczki po resekcji chirurgicznej wynosi 75% (należy dodać, że nie wszyscy pacjenci mogą być zakwalifikowani do takiej operacji). W TSC opisano rozsiane zmiany o obniżonej objętości istoty szarej oraz anomalie komórkowe (zmniejszenie liczby neuronów, komórki atypowe), nie tylko w obrębie guzów korowych. Donoszono także o przypadkach wyleczeń po usunięciu pozornie normalnej kory [102].

Do najważniejszych patomechanizmów napadów padaczkowych należą obniżenie hamowania neuronalnego i wzrost sygnałów pobudzających [107]. Możliwe, że za wewnętrzną nadpobudliwość FCD odpowiada zaburzenie równowagi pomiędzy pobudzeniem glutaminergicznym a GABAergicznym (GABA – kwas gammaaminomasłowy; *ang.*: *gamma-aminobutricacid*) hamowaniem. Badania tkanki mózgowej u pacjentów poddanych operacji z powodu FCD pokazały, że podjednostki regulatorowe 2A i 2B receptora glutaminianowego NMDA (kwasu N-metylo-D-asparaginowego) i białka związanej z błoną kinazy guanylowej (*ang.*: *membrane associated guanylate kinase* - MAGUK) są konsekwentnie zmienione [105]. Ying i wsp. donoszą, że komórkowa ekspresja białek podjednostek NR2A/B jest wybiórczo zwiększona w dysplastycznych neuronach w MCD. Badania molekularne rejonów dysplastycznych in situ pokazały także zmniejszoną ekspresję mRNA podjednostek receptora GABA<sub>A</sub>. Wykazano także rozległą redukcję elementów reagujących immunocytochemicznie z dekarboksylazą kwasu glutaminowego (*ang.*: *glutamic acid decarboxylase* - GAD), która jest enzymem syntetyzującym GABA oraz spadek liczby neuronów znakowanych białkami wiążącymi wapń (parwalbumina i kalbindyna D28k), które ulegają ekspresji w komórkach, które używają GABA jako transmitera [33].

Niemniej jednak, pomimo stosunkowo mniejszej ilości podjednostek receptora GABA<sub>A</sub> w korze dysplastycznej w porównaniu do prawidłowo ukształtowanej neocortex, w przypadkach ciężkiej dysplazji można stwierdzić więcej synaps GABAergicznych niż glutaminergicznych w porównaniu do dysplazji o łagodnym przebiegu. Jest to cecha niedojrzałej transmisji mózgowej [108]. Podczas rozwoju OUN GABA jest pierwszym aktywnym neuroprzekaźnikiem, który poprzez receptory GABA<sub>A</sub> wywołuje efekt pobudzający. Wykryto, że pobudzanie GABAergiczne jest kluczowe dla prawidłowego rozwoju kory mózgowej. Jednocześnie najnowsze badania

ujawniły, że pobudzanie GABAergiczne niedojrzałych neuronów połączonych z komórkami piramidowymi może indukować kliniczne napady padaczkowe [104]. Niedojrzałe komórki nerwowe mają wysokie stężenie wewnątrzkomórkowego chloru. Dojrzewanie transportera potasowo-chlorowego KCC2, odpowiedzialnego za wyjście chloru z neurocytów, sprawia że GABA nabiera cech neurotransmitera hamującego [103]. Jednak w rejonach epileptogennych MCD ekspresja pompy KCC2 jest niska, ponieważ nie doszło do zjawiska „up-regulation” tego transportera, co ma miejsce w przypadku normalnego rozwoju mózgowia [104].

Podkreśla się również wkład w epileptogenezę populacji neuronów dysplastycznych. Badania elektrofizjologiczne ujawniły, że niektóre komórki nerwowe zintegrowane w niedojrzałą sieć korową mają hiperreaktywną błonę komórkową [95]. Są zdolne do pobudzania sąsiednich komórek i mogą indukować aktywność padaczkową. Ich występowanie nie jest jednak stałą cechą dysplastycznej kory [108].

Coraz więcej dowodów wskazuje także na aktywny udział komórek glejowych w epileptogenezie. Astrocyty kontrolują poziom zewnątrzkomórkowych jonów, takich jak potas i glutaminian. Dodatkowo mogą uwalniać glutaminian i inne substancje, które mogą bezpośrednio stymulować komórki nerwowe i brać udział w sygnalizacji synaptycznej tzw. trójstronnej synapsy [102]. Modyfikacje interakcji na linii neurony – komórki glejowe i zmiany w przestrzeni zewnątrzkomórkowej indukowane przez astrogliozę albo przez zmienioną matrix zewnątrzkomórkową mogą mieć również wpływ na mechanizmy padaczkorodne. W FCD donoszono o zmianach w ekspresji synaps elektrycznych, glejowych transporterów glutaminianowych, kanałów wodnych (akwaporyny 4) i metaloproteaz macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP-9) [95].

Opisano także rolę zmian zapalnych w generowaniu napadów padaczkowych w FCD, TSC i HME, a szczególnie w FCD typu II. Aktywacja szlaków zapalnych prowadzi do uwolnienia cząsteczek stanu zapalnego, które mogą wpływać na zmianę pobudliwości sieci komórek nerwowych. W badaniu kohortowym pacjentów z FCD typu II gęstość aktywowanych komórek mikrogleju ściśle korelowała z okresem trwania padaczki i częstotliwością napadów. W FCD obserwowano aktywację plazminogenu, uszkodzenie bariery krew-mózg, aktywację układu dopełniacza, IL-1 $\beta$  oraz nadekspresję białka HMGB1 (*ang.: high mobility group box 1*) i pokrewnych receptorów (TLR2, TLR4). Te doniesienia dowodzą występowania przewlekłego stanu zapalnego w FCD. Aktywację szlaków zapalnych (chemokin, komplementu, ścieżek z udziałem IL-1 $\beta$  i TLR) opisano także w guzkach korowych TSC. Co więcej, obserwowano ją już prenatalnie w rozwijających się uszkodzeniach OUN w TSC, stąd wnioskowano, że mogą one

mieć swój udział w patogenezie napadów i zaburzeń zdolności poznawczych. Również w HME obserwowano aktywację komórek glejowych oraz produkcję cytokin prozapalnych m.in. IL-1 $\beta$ . Aktywacja szlaków zapalnych wydaje się odgrywać istotną rolę w szerzeniu się i nawracaniu napadów padaczkowych przy użyciu posttranslacyjnego mechanizmu, polegającego na szybkiej aktywacji kinaz Src i fosforylacji receptorów NMDA-NR2B. Ponadto IL-1 $\beta$  może regulować ekspresję kanałów potasowych astrocytów [95].

Integralność bariery krew-mózg w malformacjach mózgowych zostaje zaburzona na skutek zmian cech funkcjonalnych i strukturalnych. Sugeruje się, że nadekspresja transporterów białkowych w naczyniowym endotelium, końcowej stopie astrocytów, komórkach mikrogleju i w neurocytach jest głównym mechanizmem powstawania lekooporności. Poza tym uszkodzona bariera krew-mózg może przyczyniać się do wzmożonej pobudliwości nerwowej poprzez przepuszczanie substancji krwiopochodnych [109].

## **1.8. Obrazowanie OUN w padaczce u dzieci w kontekście zaburzeń rozwojowych kory mózgowej**

Donosi się, że występuje około 30 000 nowych zachorowań na padaczkę wieku dziecięcego rocznie. Obrazowanie jest wskazane w przypadkach pacjentów, u których nie wystąpiła gorączka, z niewyjaśnionym zaburzeniem zdolności poznawczych lub motorycznych, z nieprawidłowym wynikiem badania neurologicznego, z napadami o ogniskowym początku, ze zmianami elektroencefalograficznymi innymi niż pierwotnie częściowa lub pierwotnie uogólniona padaczka oraz poniżej 1 roku życia. Obrazowanie jest także kluczowe u chorych z padaczką lekooporną w celu zlokalizowania ogniska padaczkowego, które może podlegać ewentualnej resekcji chirurgicznej [35].

Cennym narzędziem wykrywającym anomalie mózgowe, przyczyniające się do rozwoju padaczki, stał się rezonans magnetyczny. Jest to metoda z wyboru w przypadku poszukiwania strukturalnej podstawy napadów padaczkowych [111]. MR charakteryzuje się nie tylko większą czułością od KT, ale również lepszą rozdzielczością przestrzenną i kontrastem tkanek miękkich [110]. Coraz doskonalsze procedury obrazowania MR wykrywają nawet subtelne dysplazje korowe i pozwoliły na dokładniejszą korelację klasyfikacji histopatologicznej z neuroobrazową. Podkreśla się jednak, że nawet w 40-50% FCD może nie dawać dostrzegalnych nieprawidłowości w obrazie MR [17]. FCD stwierdzano u blisko 24% pacjentów poddanych resekcji chirurgicznej z powodu lekoopornej padaczki, natomiast w 33-50% histologicznie potwierdzonej FCD, nie uwidoczniło odchyłań we wcześniej wykonanym badaniu MR [113].

MCD w MR często powodują łagodne wydłużenie czasu relaksacji T2 i odpowiadają za subtelny hiperintensywność w rejonie podkorowym, a także nierzadko w głębokiej istocie białej. Obszary MCD zwykle są bardziej podejrzane w sekwencji FLAIR, ponieważ wyciszenie sygnału płynu mózgowo-rdzeniowego sprawia, że podkorowe i okołokomorowe uszkodzenia dające wydłużenie czasu relaksacji T2, stają się lepiej widoczne w obrazach FLAIR. Jest to pomocne zwłaszcza w rejonach podkorowych, gdzie jedynym objawem dysplastycznej kory może być rozmycie granicy między istotą szarą a białą. Kombinacja sekwencji FLAIR i T2 może również umożliwić scharakteryzowanie mas w okolicach podkorowej i okołokomorowej, takich jak heterotopie istoty szarej albo zróżnicować, że dysmorficzna kora jest raczej pogrubiałą istotą szarą niż glejakiem [112]. Powyższe stwierdzenia nie dotyczą jednak dzieci poniżej 2 roku życia z uwagi na niedokończoną mielinizację i normalnie występujące w związku

z tym obszary hiperintensywne w rejonach podkorowym i okołokomorowym w obrazach FLAIR. Dlatego każde znalezisko w sekwencji FLAIR musi być potwierdzone obrazem T2-zależnym [111,112].

W przypadkach, w których badanie MR nie uwidocznilo malformacji korowej przydatne mogą być badania funkcjonalne, takie jak PET i SPECT [114]. Są to techniki komplementarne, wskazane w złożonych przypadkach, a szczególnie przed planowaną interwencją chirurgiczną. PET wykorzystuje metabolizm glukozy jako wskaźnik funkcji neuronów. Ognisko padaczkowe ujawnia się jako rejon hipometaboliczny międzynaapadowo i hipermetaboliczny w trakcie napadu. Ze względu na czas trwania badania (tj.: 30-45 minut), który jest znacznie dłuższy od czasu trwania przeciętnego napadu padaczkowego, w rezultacie ognisko uwidacznia się jako obszar hipometabolizmu. Technika SPECT wykorzystuje natomiast znakowany technet do oszacowania regionalnego przepływu krwi w mózgu. Ognisko padaczkowe jest obszarem hipoperfuzji w okresie międzynaapadowym i hiperperfuzji w czasie napadu. Obecność lokalnego hipometabolizmu w PET oraz różnice w perfuzji w badaniu SPECT mogą naprowadzić diagnostę na obszary dyskretnych MCD w padaczce skrytopochodnej [110].

### **1.9. Szczególne możliwości leczenia padaczki w zaburzeniach rozwojowych kory mózgowej**

Współcześnie podstawową i zwykle skuteczną formą leczenia padaczki są leki przeciwpadaczkowe, które charakteryzują różne mechanizmy działania, modulujące przekąźnictwo w obrębie OUN. Większość pacjentów przy zastosowaniu jednego lub więcej LPP osiągnie wolność od napadów. Arsenał farmakologiczny dla postępowania przeciwpadaczkowego obejmuje leki pierwszej generacji takie jak: karbamazepina (CBZ), klobazam (CLB), klonazepam (CZP), etosuksymid (ETS), fenobarbital (PB), fenytoina (PHT), sultiam (STM), kwas walproinowy (VPA) i leki drugiej generacji: felbamat (FBM), gabapentynę (GBP), lamotryginę (LTG), lewetiracetam (LEV), okskarbazepinę (OXC), pregabalinę (PGB), tiagabinę (TGB), topiramát (TPM), wigabatrynę (VGB), zonisamid (ZNS) oraz generację trzecią leków najnowszych: eslikarbazepina (ESL), lakozamid (LCS), perampanel (PER), retigabinę (RTG), rufinamid (RUF) oraz stiripentol (STP) [171, 172].

Jednak zdarza się, że pomimo stosowania polifarmakoterapii przeciwpadaczkowej, nie udaje się uzyskać pożądaney kontroli napadów. MCD są główną przyczyną padaczki lekoopornej. W wielu przypadkach stosuje się leczenie operacyjne. W zależności od badań pooperacyjna kontrola napadów waha się od 32% do 89%. Obrazowanie często ujawnia

izolowaną patologię strukturalną, jednak anomalie funkcjonalne mogą być rozsiane. Najsilniejszym czynnikiem warunkującym ustąpienie napadów jest całkowita resekcja rejonów odpowiedzialnych za nieprawidłowości w elektrokortykografii oraz anomalie w MR [115]. Najczęstszą przyczyną niepowodzeń w leczeniu chirurgicznym FCD jest uszkodzenie niewidoczne w obrazowaniu MR albo zlokalizowane w obrębie neurologicznie istotnych struktur: czuciowo-ruchowych, czy związanych z mową. Gorsze wyniki obserwuje się także w pozaskroniowej lokalizacji zmiany, źle określonym ognisku padaczkowym, w napadach wtórnie uogólnionych toniczno-klonicznych, po założeniu elektrod wewnątrzczaszkowych i w rozległych resekcjach. Najczęstszym powikłaniem pooperacyjnym są drobne deficyty neurologiczne i infekcje [118].

Obecnie znaczną wagę przywiązuje się do wczesnego wdrożenia interwencji chirurgicznej, aby uniknąć negatywnego wpływu niepoddających się farmakoterapii napadów na rozwijający się mózg, powodujących encefalopatię padaczkową. Jednakże w literaturze donoszono o stosunkowo wysokim odsetku powikłań i śmiertelności w przypadku wczesnej chirurgii w wieku niemowlęcym. W ostatnim czasie wprowadzono procedury mniej inwazyjne takie jakie hemisferotomia i tylne wielopłatowe oddzielenie (*ang.: posterior multilobar dysconnection*), które odłączają korę padaczkową od reszty mózgowia, jednak zaoszczędzają główne naczynia. Najnowsze piśmiennictwo podaje jednak pomyślne wyniki radykalnego postępowania operacyjnego w padaczkę we wczesnym dzieciństwie [116]. Innym argumentem przemawiającym za wczesnym wykonaniem operacji, szczególnie tak rozległej jak hemisferektomia, wykonywanej m.in. w HME, jest ograniczona wiekiem zdolność plastyczności neuronalnej. Plastyczność neuronalna jest zdolnością zmiany przeznaczenia funkcjonalnego istniejących neuronów, powiązaną z reorganizacją sieci korowo-podkorowych. Postuluje się, że plastyczność występuje do ok. 7 roku życia dla funkcji językowych, dla funkcji płata czołowego do 5-16 roku życia i do 1-11 roku życia dla funkcji płata potylicznego. Wczesna operacja wiąże się więc z lepszym zachowaniem funkcji OUN [117].

Także w padaczkę w przebiegu stwardnienia guzowatego oprócz farmakoterapii, diety ketogennej i stymulacji nerwu błędnego, stosuje się leczenie chirurgiczne. Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami leczenie takie powinno być rozważane u pacjentów z padaczką lekooporną, pomimo stosowania dwóch leków przeciwpadaczkowych [119]. Jednostopniowe postępowanie operacyjne jest bezpieczne i efektywne u pacjentów z TSC i z jednym typem napadów, pojedynczym lub jednym dużym guzkiem oraz ze zbieżnymi danymi elektrofizjologicznymi [120]. Znaczna część pacjentów nie spełnia tych kryteriów. Jednak



dzięki nowym odkryciom związanym z patogenezą choroby, wraz z ujawnieniem istotnej roli szlaku mTOR w jej powstawaniu, otworzyły się nowe możliwości terapeutyczne. Everolimus, doustny inhibitor mTOR, jest pierwszą substancją farmakologiczną zaakceptowaną dla leczenia TSC [46]. Na podstawie dwóch dużych randomizowanych badań, podwójnie zaślepionych z kontrolą placebo (EXIST-1 i EXIST-2) everolimus zatwierdzono do leczenia dorosłych z nerkowym angiomyolipoma w przebiegu TSC oraz do leczenia dzieci powyżej 3 roku życia i dorosłych z TSC, u których rozwinął się SEGA wymagający interwencji terapeutycznej, ale nienadający się do leczenia chirurgicznego [46,122]. Perek-Polnik i wsp. wykazali, że everolimus może być rozważany jako leczenie alternatywne do postępowania chirurgicznego u chorych z SEGA oraz jako terapia dodatkowa w lekoopornej padaczce w TSC. Opisałi po raz pierwszy efekt stosowania inhibitora mTOR u pacjenta krytycznie chorego z poważnymi deficytami neurologicznymi. Zaobserwowali znaczące zmniejszenie się guza i poprawę kliniczną, a także po 6 tygodniach leczenia, całkowite ustąpienie napadów padaczkowych [123]. Badania Wieganda i wsp. także pokazują, że choć everolimus nie ma bezpośredniego wpływu na kanały jonowe jak większość leków przeciwpadaczkowych, to może być on skuteczny w leczeniu padaczki związanej z TSC. W swojej publikacji zwracają także uwagę na fakt, iż dieta ketogenna również hamuje szlak mTOR [48]. W mysich modelach TSC inhibitory mTOR zapobiegają rozwojowi padaczki i zmian w mózgu odpowiedzialnych za epileptogenezę. Coraz więcej dowodów sugeruje, że mogą one redukować ciężkość padaczki w TSC. Jednak Kotulska i wsp., którzy wykazali że everolimus może być bezpiecznie i skutecznie stosowany w leczeniu SEGA u dzieci poniżej 3 roku życia, równocześnie na podstawie tego samego badania wskazują na niejednoznaczny wpływ leczenia inhibitorem mTOR na przebieg padaczki [121]. Pozytywny efekt inhibicji mTOR na różne formy manifestacji TSC sprawia, że pozostaje ona potencjalną opcją leczenia systemowego. Dalsze badania są jednak wskazane, aby wyjaśnić efektywność długoterminową, optymalną dawkę i czas włączenia leczenia, a także aby lepiej zdefiniować rolę inhibitorów mTOR w leczeniu stwardnienia guzowatego [47].

#### **1.10. Założenia pracy**

Pomimo licznych badań nad epileptogenezą i poszukiwania nowych form terapii przeciwpadaczkowej w zaburzeniach rozwojowych kory mózgowej, w piśmiennictwie niewiele jest publikacji oceniających ewolucję kliniczną choroby, szczególnie u pacjentów leczonych wyłącznie farmakologicznie. Przebieg kliniczny MCD i zmiany elektroencefalograficzne ulegające różnorodnym fluktuacjom pod wpływem stosowanych leków

przeciwpadaczkowych, czy innych form leczenia, lub niezależnie od nich, są kluczowe dla lepszego zrozumienia istoty tej różnorodnej grupy zaburzeń i rozwinięciu kompleksowego, indywidualnego podejścia do pacjenta z padaczką w przebiegu MCD.

Należy również zaznaczyć, że najnowocześniejsze metody leczenia nie zawsze są dostępne lub możliwe do zaakceptowania dla wszystkich chorych. Natomiast jak wynika z dokonanego przeglądu literatury przebieg padaczki w tej grupie chorych jest heterogenny, ale często bywa ciężki. W związku z tym analiza ewolucji klinicznej i elektroencefalograficznej choroby może pomóc w optymalizacji postępowania leczniczego w tej grupie pacjentów, a w konsekwencji prowadzić do poprawy ich jakości życia.

Dodatkowo obserwacja przebiegu choroby, który zmienia się wraz z wiekiem i dojrzewaniem OUN chorych z MCD, może dostarczyć interesujących sugestii związanych z etiopatogenezą padaczki wśród tych pacjentów, które mogą stać się podstawą dalszych badań molekularnych prowadzących do coraz lepszego jej wyjaśnienia.

## 2. CEL PRACY

Zaburzenia rozwojowe kory mózgowej są heterogenną grupą wrodzonych malformacji, których główną manifestacją kliniczną są padaczka i opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. Poznanie ewolucji klinicznej padaczki i zmian elektroencefalograficznych w przebiegu dojrzewania OUN i stosowania różnych form terapii u pacjentów z MCD jest kluczowe dla lepszego zrozumienia istoty choroby i optymalizacji postępowania terapeutycznego w tej grupie chorych.

Celem pracy była próba analizy ewolucji obrazu klinicznego i zmian w zapisie elektroencefalograficznym wśród dzieci z zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej, chorujących na padaczkę, ze szczególnym uwzględnieniem:

- Grupy zaburzeń rozwojowych kory mózgowej
- Typu i częstotliwości obserwowanych napadów padaczkowych
- Oceny rozwoju psychomotorycznego
- Korelacji zmian eeg z lokalizacją zmian w obrazowaniu OUN
- Odpowiedzi na zastosowane leczenie

### 3. MATERIAŁ I METODY

#### 3.1. Charakterystyka pacjentów

Badaniem objęto dzieci hospitalizowane w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej od 1 stycznia 2005 do 31 grudnia 2013 roku, u których na podstawie badania obrazowego zdiagnozowano malformację z grupy zaburzeń rozwojowych kory mózgowej. Poprzez analizę dokumentacji medycznej wyodrębniono 46 pacjentów w wieku od 0,04 do 12,58 lat (mediana: 0,67 roku) w momencie rozpoczęcia obserwacji. Z uwagi na brak badania elektroencefalograficznego oraz zbyt krótki okres obserwacji (jednorazowa, dwudniowa hospitalizacja w Klinice, niedostępność dokumentacji retrospektywnej i brak możliwości skontaktowania się z opiekunami) z badania wykluczono 1 pacjenta ze schizencefalią. Do analizowanej grupy nie włączono pacjentów z izolowanym małopłóciem z uwagi na wysoką częstotliwość oraz niespecyficzność tego objawu u dzieci i często związany z tym brak pełnej diagnostyki neurologicznej (obrazowania OUN, EEG, konsultacji psychologicznej).

Grupę badaną stanowiło 21 dziewczynek (47%) i 24 chłopców (53%). U 13 dzieci stwierdzono stwardnienie guzowate (u 12 izolowane), u 10 pachygyrię (u 9 izolowaną), u 9 polimikrogyrię (u 6 izolowaną), u 8 heterotopię istoty szarej (izolowaną u 4), u 6 schizencefalię (u 3 izolowaną), u 3 ogniskową dysplazję korową (u 2 izolowaną), u 1 hemimegalencefalię, u 1 lissencefalię oraz u 1 guz mogący dopowiadać DNET/GG (współistniejący z FCD). U 7 pacjentów badanie obrazowe ujawniło współwystępowanie dwóch rodzajów MCD (tab. 2). W badanej populacji zdiagnozowano padaczkę u 33 (73,3%) pacjentów.

TABELA 2. WSPÓŁWYSTĘPOWANIE DWÓCH RODZAJÓW MCD W GRUPIE BADANEJ

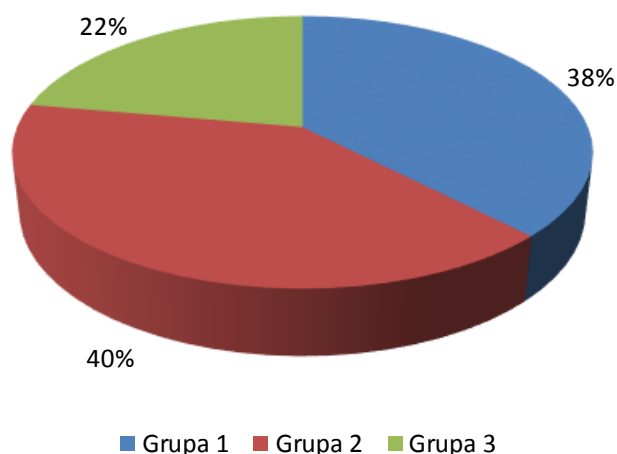
Wada nadrzędna	Wada współistniejąca	Liczba pacjentów z podaną kombinacją wad
stwardnienie guzowate	polimikrogyria	1
heterotopia	schizencefalia	2
schizencefalia	polimikrogyria	1
heterotopia	pachygyria	1
heterotopia	polimikrogyria	1
DNET/GG	ogniskowa dysplazja korowa	1

W oparciu o klasyfikację Barkovicha i wsp. [6] pacjentów podzielono na 3 grupy w zależności od rodzaju MCD. W przypadku współwystępowania dwóch rodzajów MCD, za nadrzędna (tj. określającą przynależność do odpowiedniej grupy zaburzeń) uznano

malformację powstającą wcześniej w rozwoju embrionalnym. Poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych grup.

- Grupa 1: MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej (n = 17), do której zakwalifikowano chorych z TSC, FCD typu II, HME i DNET/GG
- Grupa 2: MCD wtórne do zaburzeń migracji neuronalnej (n = 18), do której włączono chorych z PG, LIS i heterotopią
- Grupa 3: MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego (n=10), do której należą chorzy z PMG i SCZ

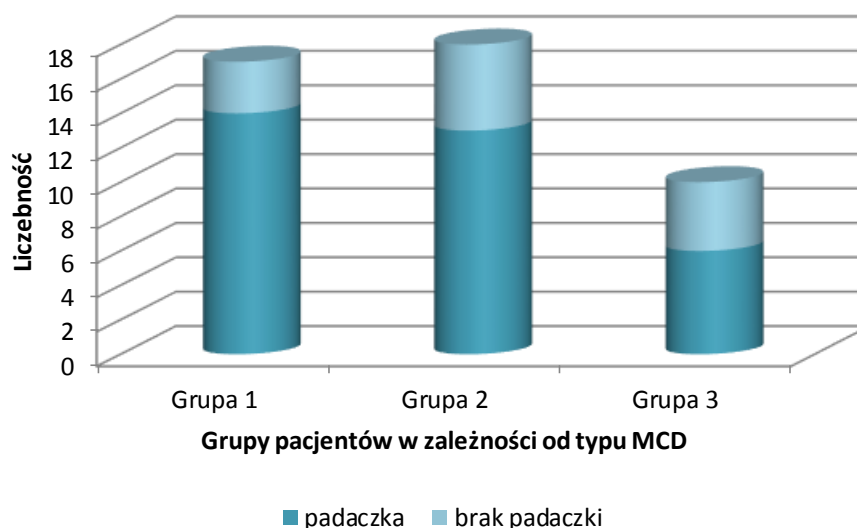
Wśród badanych 40% dzieci zostało sklasyfikowanych do grupy 2 (MCD wtórne do zaburzeń migracji neuronalnej), 38% dzieci należało do grupy 1 (MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej), a pozostałe 22% dzieci należało do grupy 3 (MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego) (wykres 1).



WYKRES 1. PODZIAŁ GRUPY BADANEJ W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU MCD

Grupa 1: MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej; Grupa 2: MCD wtórne do zaburzeń migracji neuronalnej; Grupa 3: MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego.

W Grupie 1: 14 z 17 (82,4%) pacjentów chorowało na padaczkę, w Grupie 2: 13 z 18 (72,2%), natomiast w Grupie 3: 6 z 10 (60,0%) (wykres 2).



WYKRES 2. WYSTĘPOWANIE PADACZKI W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH

Średni czas obserwacji pacjentów, na który składa się obserwacja retrospektywna w oparciu o dokumentację medyczną i okres właściwego badania wynosił  $3,16 \pm 2,92$  lat.

### 3.2. Zastosowane metody analizy obrazu klinicznego i badania dodatkowe

#### 3.2.1. Analiza danych klinicznych

Grupę badaną poddano szczegółowej analizie danych klinicznych w oparciu o:

- Wywiad zebrany od opiekunów pacjentów, w miarę możliwości uzupełniony przez dzieci ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu rodzinnego, ciążowego i okołoporodowego, dotychczasowego rozwoju dziecka, występowania napadów padaczkowych (wieku ich wystąpienia, morfologii, okoliczności, częstotliwości, czasu trwania, ewolucji) lub innych epizodów drgawkowych, wystąpienia kiedykolwiek stanu napadowego, stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego
- Całą dostępną dokumentację medyczną
- Badanie przedmiotowe obejmujące badanie pediatryczne, jak i neurologiczne przeprowadzone przez lekarza specjalistę lub specjalizującego się w neurologii dziecięcej

#### 3.2.2. Ankieta

Wśród pacjentów, u których od ostatniej hospitalizacji w Klinice upłynęło ponad 3 miesiące na dzień 1 września 2013 roku, rozesłano ankiety do opiekunów oraz zaproszono ich na ponowne badanie do Kliniki, podczas którego zweryfikowano wywiad i przeprowadzono

kolejne badanie przedmiotowe. Wysłano 37 ankiet, których treść każdorazowo dostosowano do wcześniej uzyskanych danych klinicznych np. nie pytano ponownie o wywiad okołoporodowy, jeśli w dokumentacji dostępny był wypis z oddziału położniczego zawierający wszystkie potrzebne informacje lub nie pytano o zmianę morfologii napadów padaczkowych u pacjentów, u których wcześniej napadów nie obserwowano, pytano natomiast czy takie napady wystąpiły. W załączniku 2 znajduje się wzór najpełniejszej ankiety, uwzględniający wszystkie zadawane pytania. Uzyskano 29 odpowiedzi zwrotnych (listownych lub telefonicznych), z których 22 zawierały wypełnione ankiety. Z tego 16 pacjentów stawiło się na ponowne badanie w Klinice.

### **3.2.3. Ocena rozwoju psychomotorycznego**

Ocenę rozwoju psychomotorycznego przeprowadzono w oparciu o:

- Badanie przedmiotowe i podmiotowe (j.w.)
- Konsultację psychologiczną przeprowadzoną przez psychologów klinicznych (mgr Danuta Śniatała, mgr Jakub Pilarczyk) Szpitala Klinicznego im. K. Jonschera Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu z zastosowaniem następujących testów: Skali Rozwoju Psychomotorycznego Brunet-Lezine, Skali Inteligencji Termana-Merrill lub Skali Inteligencji Wechslera dla dzieci WISC-R
- Opinię Poradni Psychologiczno-Pedagogicznej, jeśli była dostępna
- Inną opinię/konsultację psychologa klinicznego zawartą w dokumentacji medycznej

### **3.2.4. Badania neuroobrazowe głowy**

#### **3.2.4.1. Jądrowy rezonans magnetyczny**

U 43 pacjentów przeprowadzono przynajmniej jednokrotne badanie metodą rezonansu magnetycznego głowy, które stało się podstawą rozpoznania zaburzeń rozwojowych kory mózgowej lub jego potwierdzeniem (w przypadku wcześniejszego, nieprawidłowego badania TK).

Badania wykonywano w sekwencjach: echa spinowego w obrazach T1, T2 i PD-zależnych, FLAIR, w płaszczyznach strzałkowych, poprzecznych i czołowych opcjonalnie z badaniem dyfuzyjnym, angiografią MR i z podaniem środka kontrastowego. Obrazy były oceniane przez lekarzy radiologów. Badania przeprowadzono w następujących pracowniach:

- Zakład Radiologii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu (kierownik: dr n. med. Katarzyna Jończyk-Potoczna)
- Wielkopolskie Centrum Medyczne Euromedic w Poznaniu (kierownik: dr hab. n. med. Piotr Sosnowski)
- Zakład Radiologii Szpitala Klinicznego im. H. Świącickiego UM w Poznaniu (kierownik: prof. UM dr hab. n. med. Włodzimierz Paprzycki)

Do analizy wykorzystano także pojedyncze badania wykonane w innych pracowniach, których wyniki były zawarte w dokumentacji medycznej pacjentów.

#### **3.2.4.2. Tomografia komputerowa**

U 3 pacjentów (6%) rozpoznanie postawiono wyłącznie na podstawie tomografii komputerowej głowy. U dwóch pacjentów badanie przeprowadzono z podaniem środka kontrastowego. Badania wykonano w Zakładzie Radiologii Pediatricznej Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera UM w Poznaniu (kierownik: dr n. med. Katarzyna Jończyk-Potoczna) oraz w Pracowni Rentgenodiagnostyki Tomma Zakładu Opieki Zdrowotnej w Poznaniu i zostały ocenione przez lekarzy radiologów.

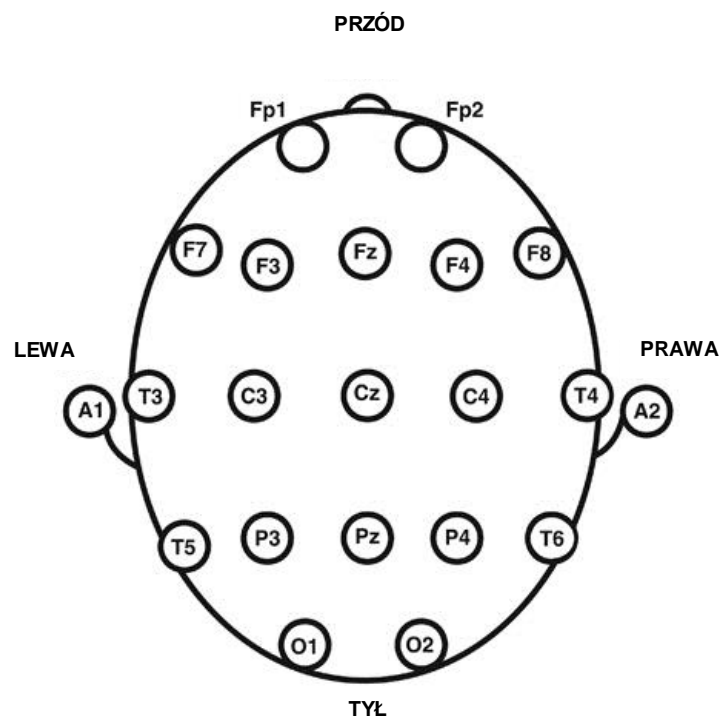
#### **3.2.4.3. Pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa**

U 1 pacjenta wykonano badanie PET-CT z podaniem glukozy znakowanej fluorem <sup>18</sup>F-FDG. Badanie wykonano w Zakładzie Medycyny Nuklearnej Wielkopolskiego Centrum Medycznego Euromedic w Poznaniu (kierownik: dr hab. n. med. Rafał Czepczyński), zostało ono ocenione przez specjalistę medycyny nuklearnej.

#### **3.2.5. Badanie elektroencefalograficzne**

U wszystkich pacjentów wykonywano zapisy funkcji bioelektrycznej mózgu przy użyciu elektroencefalografu 16-to kanałowego firmy Medicor w międzynarodowym układzie elektrod 10-20 (ryc. 3), w Pracowni Elektroencefalografii Szpitala Klinicznego im. Karola Jonschera Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu (kierownik: dr n. med. Krzysztof Jarmusz).





RYCINA 3. STANDARDOWY UKŁAD ELEKTROD 10-20  
(rysunek pochodzi ze strony: [www.nature.com](http://www.nature.com) - modyfikacja własna)

Badanie wykonywano w spoczynku i we śnie. Czas trwania badania wynosił 30-60 minut. Stosowano następujące aktywacje: deprywację snu, hiperwentylację, fotostymulację i reakcję zatrzymania.

Do analizy przebiegu klinicznego padaczki wykorzystano również zapisy badań EEG wykonanych w innych ośrodkach, które były zawarte w archiwalnej dokumentacji medycznej lub zostały udostępnione przez pacjentów.

### 3.3. Analiza statystyczna

W statystyce opisowej zastosowano miary tendencji centralnej: średnią arytmetyczną, medianę oraz odchylenie standardowe i rozstęp jako miary rozproszenia.

Cechy jakościowe opisano przy pomocy liczebności i wartości odsetkowych badanych kryteriów.

Do weryfikacji różnic pomiędzy badanymi grupami zastosowano następujące testy statystyczne:

- test niezależności chi-kwadrat
- test Kruskala-Wallisa
- test U Manna-Whitneya

Za poziom istotności przyjęto  $\alpha = 0,05$ .

#### **3.4. Zgoda Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań**

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała nr 141/12 z dnia 2 lutego 2012 r.).

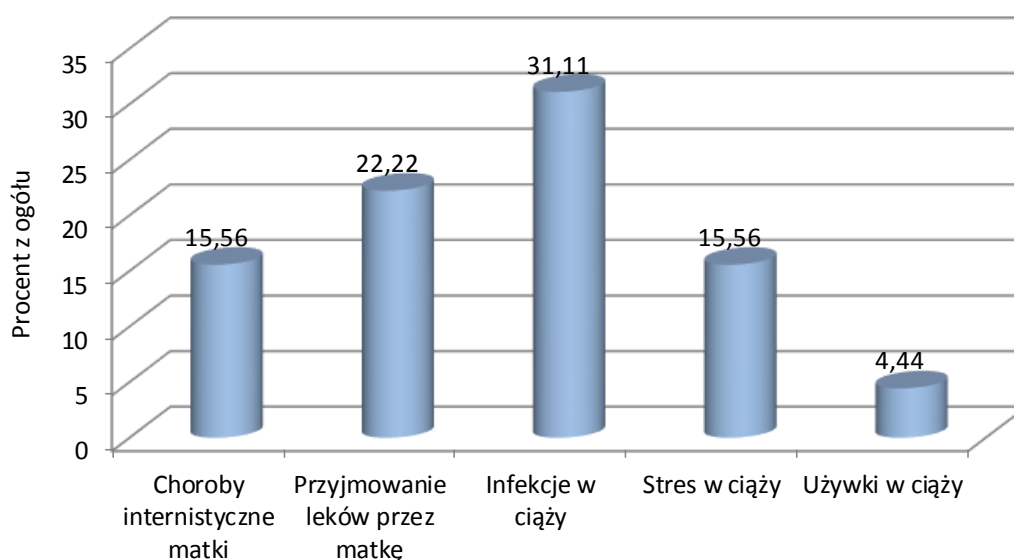
## 4. WYNIKI

### 4.1. Charakterystyka badanej grupy pod kątem istotnych danych klinicznych

#### 4.1.1. Wywiad ciążyowy

Wśród badanych dzieci ponad połowa posiadała obciążenia w wywiadzie ciążyowym (56%, n = 25). Najczęstszymi odnotowanymi czynnikami obciążającymi badanych dzieci były infekcje matki w ciąży (31%, n = 14) oraz przyjmowanie leków przez matkę (22%, n = 10). Taka sama liczba dzieci była obciążona z powodu choroby internistycznej matki oraz stresu w ciąży (po 16%, n = 7). Do stosowania używek (papierosy, alkohol lub narkotyki) w ciąży przyznawały się matki 2 badanych pacjentów (4%). Na wykresie poniżej przedstawiono rozkład obciążeń wywiadu ciążyowego (wykres 3).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem obciążeń ciążyowych pomiędzy grupami 1-3 ( $\chi^2(2) = 1,26$ ;  $p = 0,581$ ) oraz wśród dzieci chorujących na padaczkę i niechorujących z grupy badanej ( $\chi^2(1) = 0,31$ ;  $p = 0,576$ ).



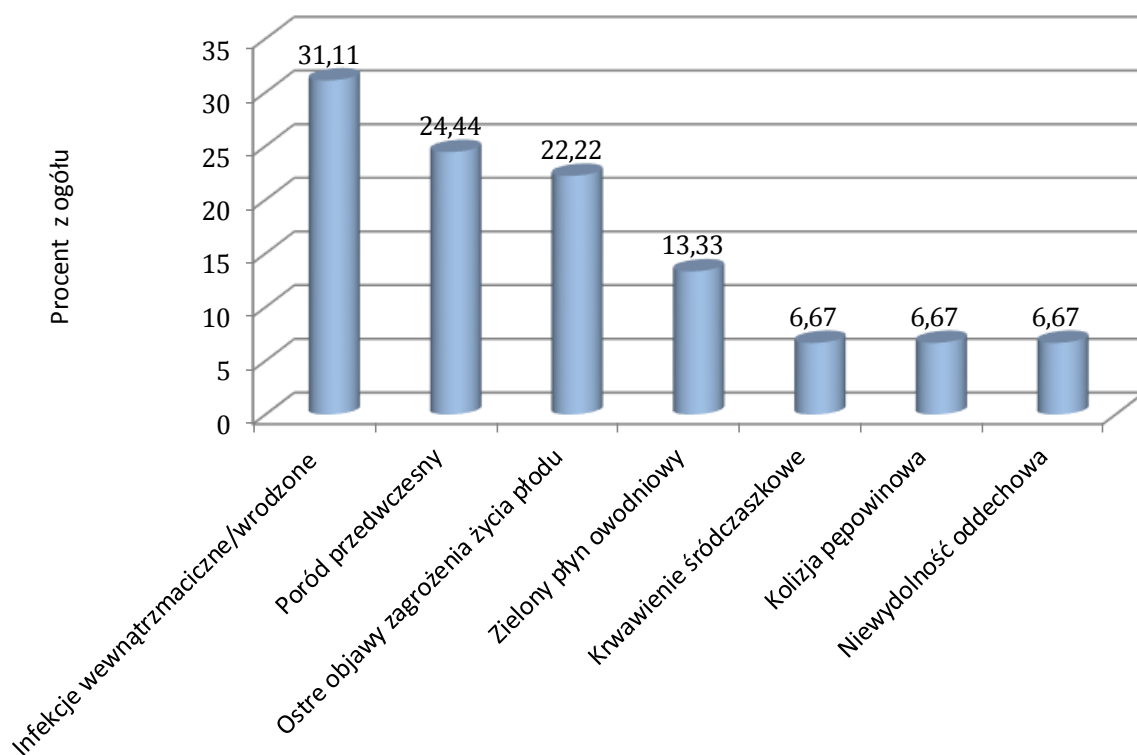
WYKRES 3. ROZKŁAD CZYNNIKÓW OBCIĄŻAJĄCYCH WYWIAD CIĄŻOWY WŚRÓD BADANYCH DZIECI

#### 4.1.2. Wywiad okołoporodowy

Wśród badanych dzieci ponad połowa posiadała obciążenia w wywiadzie okołoporodowym (69%, n = 31). Najczęstszymi odnotowanymi czynnikami obciążającymi były infekcje wewnątrzmaciczne/wrodzone (31%, n = 14), poród przedwczesny (24%, n = 11) oraz

ostre objawy zagrożenia życia płodu (22%, n = 10). U 13% dzieci stwierdzono występowanie zielonego płynu owodniowego (n = 6). Taki sam odsetek badanych dzieci doświadczył krwawienia śródczaszkowego, kolizji pępowinowej i niewydolności oddechowej (po 7%, n = 3). Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład obciążeń okołoporodowych występujących u badanych dzieci na podstawie przeprowadzonego wywiadu (wykres 4).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem obciążeń okołoporodowych pomiędzy badanymi grupami MCD ( $\chi^2(2) = 0,42$ ;  $p = 0,925$ ) oraz wśród dzieci chorujących na padaczkę i niechorujących z grupy badanej ( $\chi^2(1) = 0,02$ ;  $p = 0,901$ ).



WYKRES 4. ROZKŁAD CZYNNIKÓW OBCIĄŻAJĄCYCH WYWIAD OKOŁOPORODOWY WŚRÓD BADANYCH DZIECI

Najczęściej rozpoznawaną infekcją wrodzoną była cytomegalia, którą stwierdzono u 20% pacjentów. Dzieci z cytomegalią wrodzoną występowały wśród wszystkich typów zaburzeń rozwojowych kory mózgowej. Nie stwierdzono znamiennej różnicy między grupami MCD ( $\chi^2(2) = 0,26$ ;  $p > 0,999$ ).

#### 4.1.3. Masa urodzeniowa i punktacja w skali Apgar

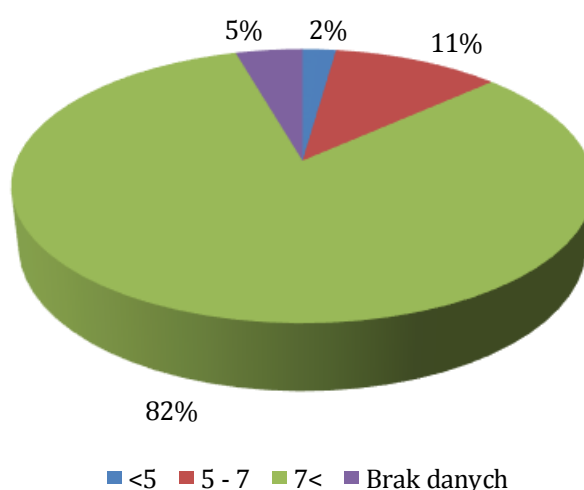
Wśród badanych dzieci minimalna wartość masy urodzeniowej wynosiła 970g a maksymalna 3810g. Średnia masa urodzeniowa wyniosła  $2971 \pm 663g$ .

Większość pacjentów ważyła ponad 2500g w chwili urodzenia (80%), natomiast u blisko 18% badanych stwierdzono niską urodzeniową masę ciała < 2500g (tab. 3). W grupie 1 dzieci z urodzeniową masą ciała < 2500g stanowiły 12,5%, w grupie 2: 22,2%, a w grupie 3: 20%. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 0,70$ ;  $p = 0,787$ ).

TABELA 3. ROZKŁAD MASY URODZENIOWEJ BADANYCH DZIECI

Masa urodzeniowa	Liczebność	Procent z ogółu
Do 2499g	8	17,78
Powyżej 2500g	36	80,00
Brak danych	1	2,22

Wśród badanych dzieci 37 uzyskało więcej niż 7 punktów w skali Apgar w chwili urodzenia (82%). 5 dzieci, które uzyskały od 5 do 7 punktów Apgar stanowiło 11% badanych, natomiast jedno dziecko otrzymało mniej niż 5 pkt (2% badanych) (wykres 5). W przypadku punktacji przeprowadzanych w kolejnych minutach życia dziecka wybrano wartość najniższą spośród podanych.



WYKRES 5. ROZKŁAD PUNKTÓW W SKALI APGAR UZYSKANYCH PRZEZ BADANE DZIECI

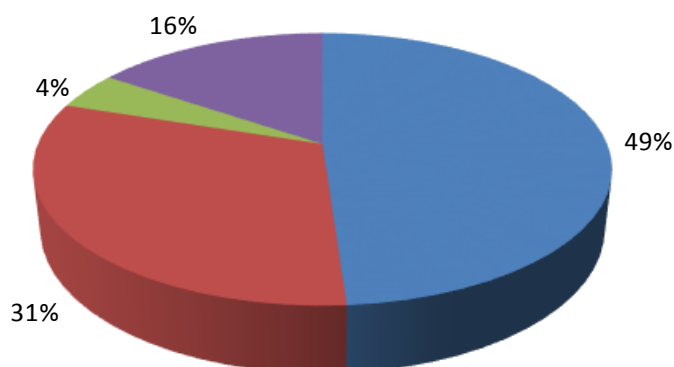
W tabeli 4 przedstawiono rozkład punktów w skali Apgar z uwzględnieniem grup MCD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem punktacji w skali Apgar pomiędzy grupami 1-3 ( $\chi^2(4) = 4,30$ ;  $p = 0,277$ ).

TABELA 4. PUNKTY APGAR W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD

Punkty w skali Apgar	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
<5	0	0,00	0	0,00	1	10,00
5-7	2	12,50	1	5,88	2	20,00
>7	14	87,50	16	94,12	7	70,00

#### 4.1.4. Obwód głowy

W grupie badanej 22 dzieci posiadało obwód głowy w zakresie wartości referencyjnych (49%). 14 dzieci z małogłowie (obwód głowy < 3 centyla) stanowiło 31%, natomiast 2 pacjentów z wielkogłowie (obwód głowy > 97 centyla) 4% badanych (wykres 6). Obu pacjentów z wielkogłowie chorowało na stwardnienie guzowate.



■ Prawidłowy obwód głowy ■ Małogłowie ■ Wielkogłowie ■ Brak danych

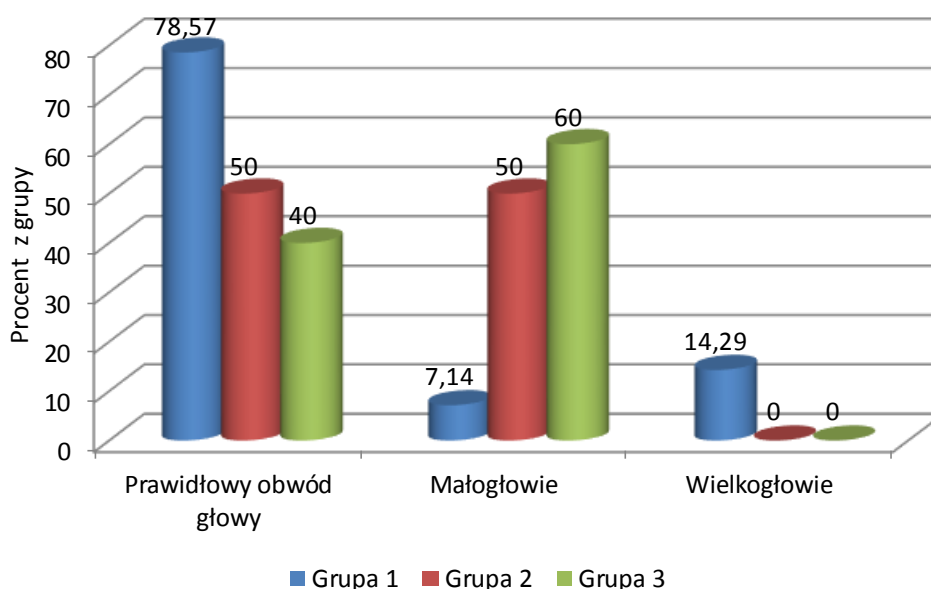
WYKRES 6. OBWÓD GŁOWY W GRUPIE BADANEJ

Rozkład obwodu głowy w zależności od typu MCD przedstawiono w tabeli 5.

TABELA 5. ROZKŁAD OBWODÓW GŁOWY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH

Obwód głowy	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Prawidłowy obwód głowy	11	78,57	7	50,00	4	40,00
Małogłowie	1	7,14	7	50,00	6	60,00
Wielkogłowie	2	14,29	0	0,00	0	0,00

Analiza testem niezależności chi-kwadrat wykazała istotne różnice ( $\chi^2(4) = 10,00$ ;  $p = 0,018$ ). Oznacza to, że dzieci należące do grupy 1 (MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej) częściej niż dzieci zaklasyfikowane do pozostałych grup posiadały wielkogłowie oraz prawidłowy obwód głowy. Z kolei dzieci z grupy 2 (MCD wtórne do zaburzeń migracji neuronalnej) oraz grupy 3 (MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego) częściej posiadały małogłowie niż dzieci z grupy 1 (wykres 7).



WYKRES 7. RODZAJ MCD A OBWÓD GŁOWY U BADANYCH DZIECI

#### 4.1.5. Wywiad rodzinny

Wśród badanych pacjentów stwierdzono występowanie obciążeń neurologicznych w wywiadzie rodzinnym u 10 dzieci, co stanowi 22 % grupy badanej. U 1 dziecka wywiad rodzinny był nieznany, ponieważ było adoptowane. Najczęściej występującym czynnikiem obciążającym wywiad rodzinny była padaczka ( $n = 6$ , 13% grupy badanej), 3 dzieci (7%) ze stwardnieniem guzowatym było rodzeństwem, którego ojciec również chorował, a u 1 dziecka (2%), u którego stwierdzono oczopląs wrodzony i hipotonię, objawy te występowały także u rodzeństwa. Analiza statystyczna ujawniła, że dzieci posiadające odmienne rodzaje zaburzeń rozwojowych kory mózgowej nie różnią się między sobą istotnie pod względem występowania obciążeń rodzinnych ( $\chi^2(2) = 1,27$ ;  $p = 0,590$ ). Rozkład obciążeń rodzinnych w poszczególnych grupach przedstawia tabela 6.

TABELA 6. ROZKŁAD OBCIĄŻEŃ RODZINNYCH W BADANYCH GRUPACH

Obciążenia rodzinne	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	%z grupy	N	%z grupy	N	%z grupy
Padaczka w rodzinie	2	11,76	3	17,65	1	10,00
Stwardnienie guzowate	3	17,65	0	0,00	0	0,00
Inne	0	0,00	1	5,88	0	0,00

#### 4.1.6. Odchylenia w badaniu neurologicznym

U większość dzieci objętych analizą (64%, n = 29) stwierdzono odchylenia w badaniu neurologicznym, natomiast blisko 36% (n = 16) nie prezentowało żadnych nieprawidłowości. Pod tym względem dzieci z rozpoznaną padaczką nie różniły się istotnie od pacjentów bez takiego rozpoznania ( $\chi^2(1) = 0,00$ ;  $p > 0,999$ ). Nie wykazano również istotnej różnicy pomiędzy grupami 1-3 ( $\chi^2(2) = 3,62$ ;  $p = 0,188$ ). Odsetek pacjentów z odchyleniami w badaniu neurologicznym z rozpoznaniem padaczki i bez oraz w poszczególnych badanych grupach MCD prezentują poniższe tabele (tab. 7 i 8).

TABELA 7. WYSTĘPOWANIE ODCHYLEŃ W BADANIU NEUROLOGICZNYM WŚRÓD PACJENTÓW Z ROZPOZNANĄ PADACZKĄ I BEZ TAKIEGO ROZPOZNANIA

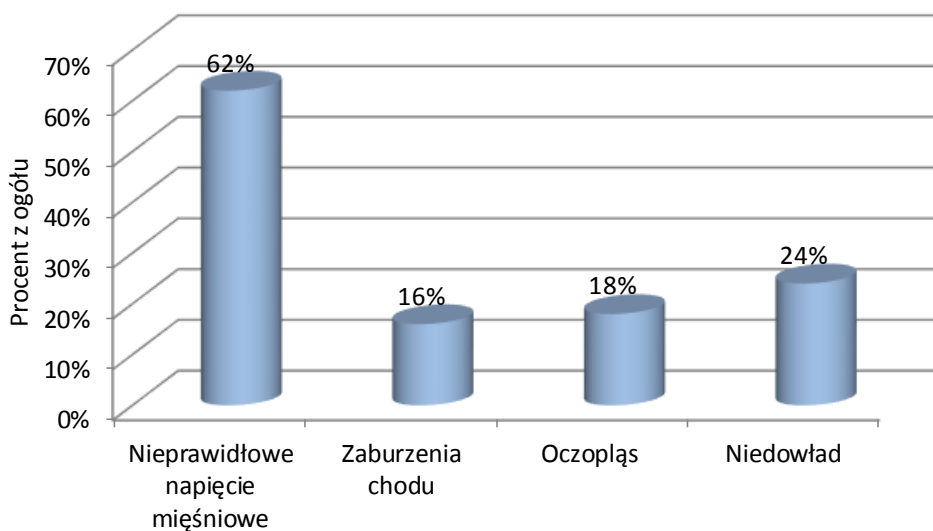
Odchylenia neurologiczne	Padaczka			
	Tak		Nie	
	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	12	36,36	4	33,33
Tak	21	63,64	8	66,67

TABELA 8. WYSTĘPOWANIE ODCHYLEŃ NEUROLOGICZNYCH A RODZAJ MCD

Odchylenia neurologiczne	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	9	52,94	4	22,22	3	30,00
Tak	8	47,06	14	77,78	7	70,00

Najczęściej stwierdzanym odchyleniem w badaniu neurologicznym było nieprawidłowe napięcie mięśniowe, które występowało u 62% dzieci, następnie niedowład (24%), oczopląs (18%) i zaburzenia chodu (16%) (wykres 8). Dokładny rozkład powyższych odchylenia przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

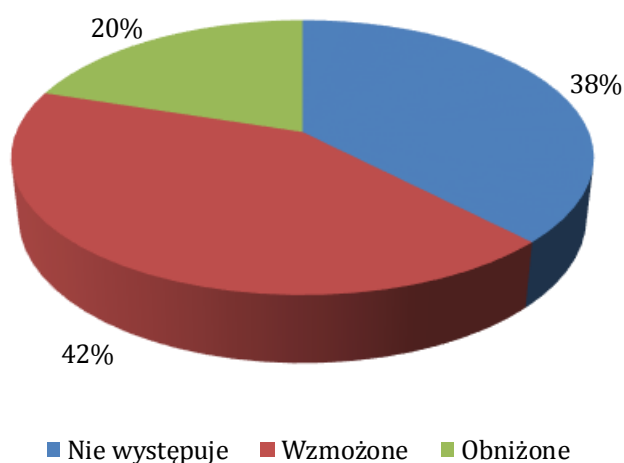




WYKRES 8. ROZKŁAD ODCHYLEŃ STWIERDZANYCH W BADANIU NEUROLOGICZNYM

#### 4.1.6.1. Nieprawidłowe napięcie mięśniowe

Wśród badanych dzieci u 42% (n = 19) stwierdzono wzmożone napięcie mięśniowe, natomiast 20% (n = 9) badanych dzieci cechowało obniżone napięcie mięśniowe. U 17 pacjentów (38%) nie stwierdzono zaburzeń napięcia mięśniowego. Na wykresie poniżej przedstawiono rozkład występowania nieprawidłowego napięcia mięśniowego u badanych dzieci (wykres 9).



WYKRES 9. WYSTĘPOWANIE NIEPRAWIDŁOWEGO NAPIĘCIA MIĘŚNIOWEGO U BADANYCH DZIECI

#### 4.1.6.2. Niedowłady

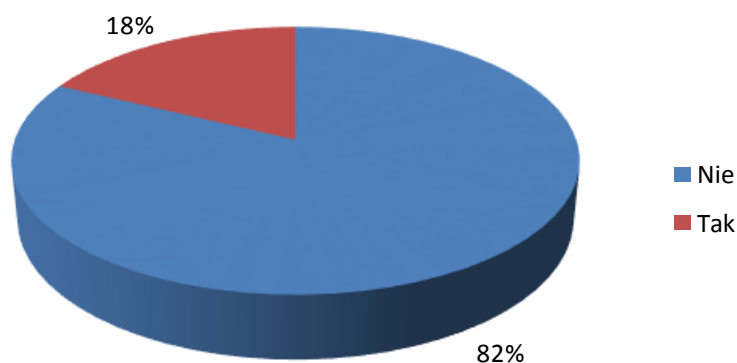
Większość badanych dzieci nie wykazywała niedowładu (69%). Wśród chorych z niedowładem najczęściej występowała tetraplegia (11%) oraz hemiplegia (7%). Poszczególne typy niedowładów występujące w badanej populacji przedstawia tabela 9.

TABELA 9. WYSTĘPOWANIE NIEDOWŁADU U BADANYCH DZIECI

Niedowłady	Liczebność	Procent z ogółu
Brak	31	68,89
Ograniczony do jednej kończyny	2	4,44
Diplegia	1	2,22
Hemiplegia	3	6,67
Tetraplegia	5	11,11
Brak danych	3	6,67

#### 4.1.6.3. Oczopląs

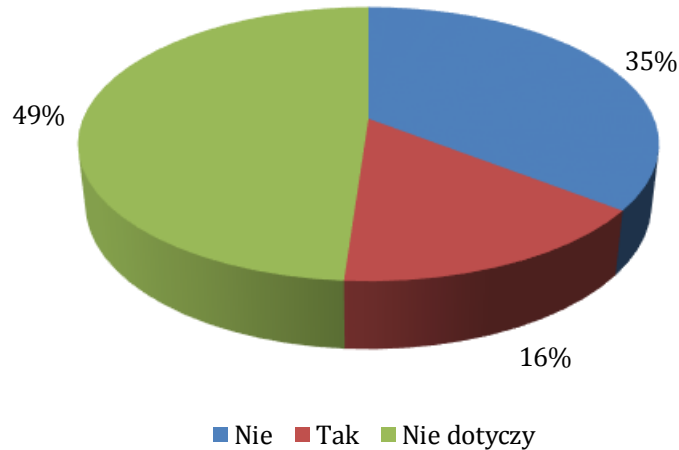
Większość badanych dzieci nie cierpiała na oczopląs (82%). Blisko 18% badanych dzieci charakteryzowało się występowaniem oczopląsu. Na wykresie poniżej przedstawiono rozkład występowania oczopląsu u badanych dzieci (wykres 10).



WYKRES 10. WYSTĘPOWANIE OCZOPLĄSU W GRUPIE BADANEJ

#### 4.1.6.4. Zaburzenia chodu

Większości dzieci z grupy badanej z powodu wieku lub stwierdzonych niedowładów problem zaburzeń chodu nie dotyczył (49%, n = 22). Wśród dzieci chodzących u 35% (n = 16) nie występowały zaburzenia chodu, natomiast wykazano je u 16% (n = 7) (wykres 11).



WYKRES 11. WYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ CHODU W GRUPIE BADANEJ

#### 4.1.7. Zaburzenia widzenia

W grupie badanej u 44% pacjentów (n = 20) stwierdzono występowanie zaburzeń widzenia pod postacią wady wzroku lub innych istotnych nieprawidłowości w badaniu okulistycznym. U 3 dzieci nie uzyskano danych na temat jakości ich wzroku, natomiast u blisko 49% (n=22) pacjentów nie stwierdzono występowania zaburzeń widzenia. Wykazano, że dzieci posiadające odmienne rodzaje MCD nie różnią się między sobą znamienne pod względem występowania wad wzroku ( $\chi^2(2) = 2,91$ ;  $p = 0,254$ ). W tabeli 10 przedstawiono rozkład występowania zaburzeń widzenia w poszczególnych grupach.

TABELA 10. ROZKŁAD ZABURZEŃ WIDZENIA W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD

Zaburzenia widzenia	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	8	47,06	7	43,75	7	77,78
Tak	9	52,94	9	56,25	2	22,22

#### 4.1.8. Niedosłuch

Potwierdzono występowanie niedosłuchu u 5 pacjentów (11%) z grupy badanej, natomiast większości (80%, n = 36) problem zaburzeń słuchu nie dotyczył. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod względem występowania niedosłuchu w poszczególnych grupach MCD ( $\chi^2(2) = 4,41$ ;  $p = 0,081$ ). W tabeli 11 przedstawiono rozkład występowania niedosłuchu w grupach 1-3.

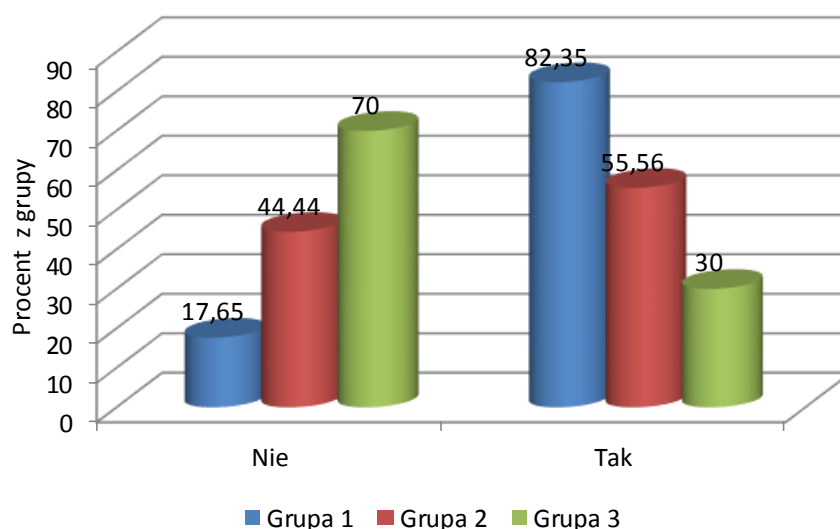
TABELA 11. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA NIEDOSŁUCHU W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD

Niedosłuch	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	17	100,00	12	80,00	7	77,78
Tak	0	0,00	3	20,00	2	22,22

#### 4.1.9. Choroby towarzyszące/ wady wrodzone (nie dotyczące OUN)

U 23 dzieci z grupy badanej (51%) stwierdzono występowanie chorób towarzyszących lub wad wrodzonych, innych niż dotyczące OUN. Pozostałe 22 dzieci (49%) było wolne od chorób/wad dotyczących innych układów niż OUN.

Analiza testem niezależności chi-kwadrat wykazała istotne różnice pomiędzy grupami MCD ( $\chi^2(2) = 7,31$ ;  $p = 0,020$ ): dzieci należące do grupy 1 (MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej) częściej niż dzieci zaklasyfikowane do pozostałych grup cierpiały na choroby towarzyszące / wady wrodzone (wykres 12).



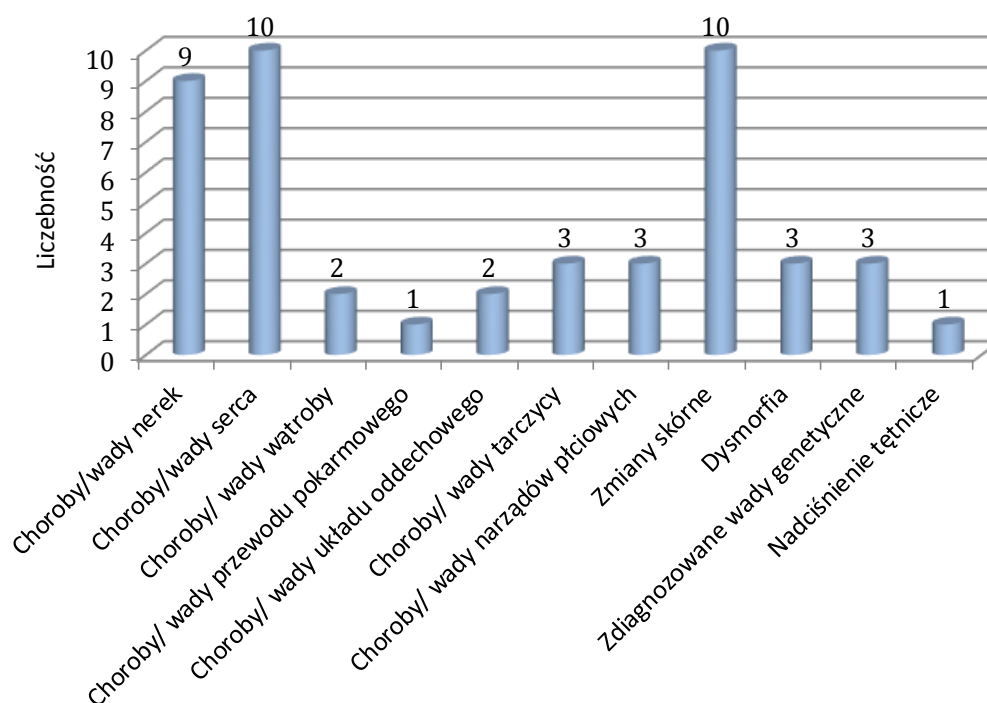
WYKRES 12. WYSTĘPOWANIE CHOROÓB TOWARZYSZĄCYCH / WAD WRODZONYCH W BADANYCH GRUPACH

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane w badaniu wyniki (tab. 12).

TABELA 12. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB TOWARZYSZĄCYCH / WAD WRODZONYCH U BADANYCH DZIECI

Choroby towarzyszące / wady wrodzone	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	3	17,65	10	55,56	9	90,00
Tak	14	82,35	8	44,44	1	10,00

Wśród badanych dzieci najczęściej stwierdzano choroby/wady serca i zmiany skórne (po 22%), następnie choroby/wady nerek. U 7 % zdiagnozowano choroby/wady tarczycy lub narządów płciowych, lub potwierdzone wady genetyczne. Z częstością 4 % w grupie badanej występowały choroby/wady wątroby oraz układu oddechowego. Stwierdzono również pojedyncze przypadki choroby/wady przewodu pokarmowego i nadciśnienia tętniczego (po 2%) (wykres 13).



WYKRES 13. WYSTĘPOWANIE CHOROÓB TOWARZYSZĄCYCH/WAD WRODZONYCH (NIE DOTYCZĄCYCH OUN) WŚRÓD BADANYCH DZIECI

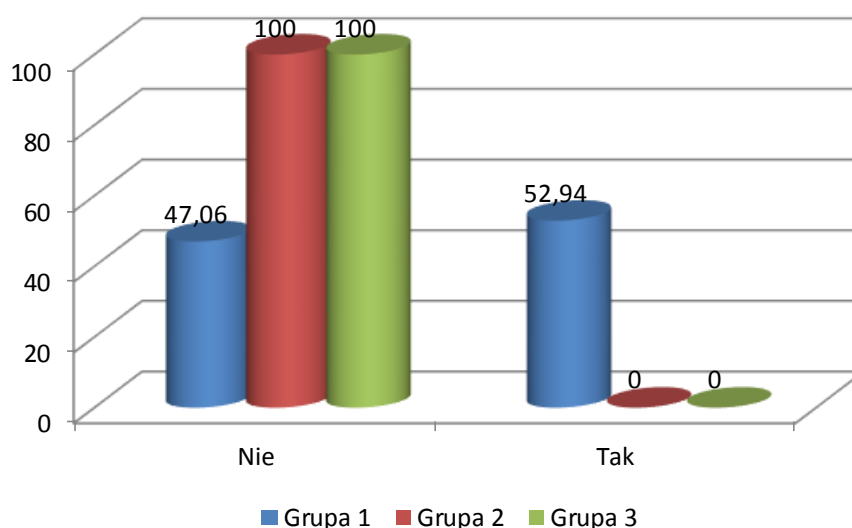
#### 4.1.9.1. Choroby/wady nerek

Choroby/wady nerek stwierdzono u 9 pacjentów (20%), z których wszyscy należeli do grupy 1 (MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej) (tab. 13). U pacjentów stwierdzano torbiele, wodonercze, kamicę nerkową i angiomyolipoma.

TABELA 13. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD NEREK U BADANYCH DZIECI

Choroby / wady nerek	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	8	47,06	18	100,00	10	100,00
Tak	9	52,94	0	0,00	0	0,00

Analiza testem niezależności chi-kwadrat wykazała istotne różnice pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 16,78$ ;  $p < 0,001$ ) (wykres 14).



WYKRES 14. WYSTĘPOWANIE CHOROÓB/WAD NEREK W BADANYCH GRUPACH

#### 4.1.9.2. Choroby/wady serca

Choroby/wady serca stwierdzono u 10 pacjentów (22%), z których 7 należało do grupy 1, 2 do grupy 2 i 1 do grupy 3 (tab. 14). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 4,97$ ;  $p = 0,090$ ). Wśród obserwowanych chorób/wad serca były: guzy (najprawdopodobniej mięśniaki prążkowanokomórkowe), drożny otwór owalny, drożny przewód tętniczy, niedomykalność zastawki trójdzielnej, nadzastawkowe zwężenie pnia płucnego i dwupłatkowa zastawka aortalna z niedomykalnością.

TABELA 14. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHORÓB / WAD SERCA U BADANYCH DZIECI

Choroby / wady serca	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	10	58,82	16	88,89	9	90,00
Tak	7	41,18	2	11,11	1	10,00

#### 4.1.9.3. Choroby/wady wątroby

Choroby/wady wątroby (guzy o łagodnym charakterze: naczyniaki lub tłuszczaki) stwierdzono u 2 chorych (4%). Wszyscy oni należeli do grupy 1 (tab. 15), jednak analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 2,39$ ;  $p = 0,188$ ).

TABELA 15. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHORÓB / WAD WĄTROBY U BADANYCH DZIECI

Choroby/wady wątroby	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	15	88,24	18	100,00	10	100,00
Tak	2	11,76	0	0,00	0	0,00

#### 4.1.9.4. Choroby/wady przewodu pokarmowego

Chorobę/wadę przewodu pokarmowego stwierdzono u 1 dziecka z grupy 1 (tab. 16) - był to zespół Sandifera w przebiegu choroby refluksowej przełyku. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 1,71$ ;  $p = 0,602$ ).

TABELA 16. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHORÓB / WAD PRZEWODU POKARMOWEGO U BADANYCH DZIECI

Choroby/wadyprzewodu pokarmowego	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	16	94,12	18	100,00	10	100,00
Tak	1	5,88	0	0,00	0	0,00

#### 4.1.9.5. Choroby/wady układu oddechowego

Choroby układu oddechowego (astma oskrzelowa) stwierdzono u 2 chorych (4%), którzy należeli do grupy 1 i 2 (tab. 17). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 0,77$ ;  $p > 0,999$ ).

TABELA 17. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHORÓB / WAD UKŁADU ODDECHOWEGO U BADANYCH DZIECI

Choroby/wady układu oddechowego	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	16	94,12	17	94,44	10	100,00
Tak	1	5,88	1	5,56	0	0,00

#### 4.1.9.6. Choroby/wady tarczycy

Występowanie chorób tarczycy (niedoczynność) stwierdzono u 3 pacjentów (7%), należących do grup 1 i 2 (tab. 18). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 1,05$ ;  $p = 0,785$ ).

TABELA 18. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHORÓB / WAD TARCZYCY U BADANYCH DZIECI

Choroby/wady tarczycy	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	16	94,12	16	88,89	10	100,00
Tak	1	5,88	2	11,11	0	0,00

#### 4.1.9.7. Choroby/wady narządów płciowych

Choroby/wady narządów płciowych takie jak: mikropenis, makroorchidyzm i spodiectwo stwierdzono u 3 dzieci (7%), z których wszyscy należeli do grupy 2 (tab. 19). Analiza statystyczna nie wykazała jednak istotnych różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 3,37$ ;  $p = 0,219$ ).

TABELA 19. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHORÓB / WAD NARZĄDÓW PŁCIOWYCH U BADANYCH DZIECI

Choroby/wady narządów płciowych	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	17	100,00	15	83,33	10	100,00
Tak	0	0,00	3	16,67	0	0,00



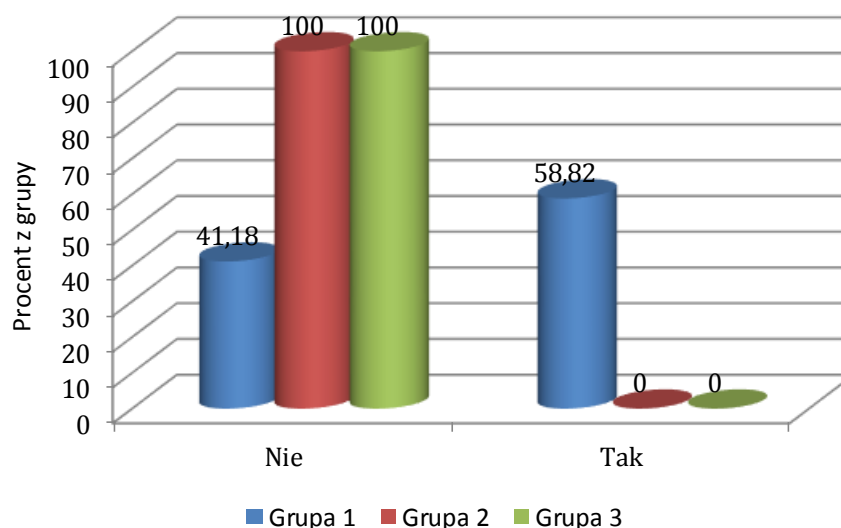
#### 4.1.9.8. Zmiany skórne

Występowanie zmian skórnych (plam odbarwieniowych, znamienia Pringle'a, skóry szagrynowej oraz włókniaków) stwierdzono u 22% pacjentów (n = 10), z których wszyscy należeli do grupy 1 (tab. 20).

TABELA 20. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE ZMIAN SKÓRNYCH U BADANYCH DZIECI

Zmiany skórne	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	7	41,18	18	100,00	10	100,00
Tak	10	58,82	0	0,00	0	0,00

Przy pomocy analizy testem niezależności chi-kwadrat wykazano, że różnica występująca między grupami jest znamienna: dzieci należące do grupy 1 (MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej) częściej niż dzieci zaklasyfikowane do pozostałych grup cierpiały z powodu zmian skórnych ( $\chi^2(2) = 19,63$ ;  $p < 0,001$ ) (wykres 15).



WYKRES 15. WYSTĘPOWANIE ZMIAN SKÓRNYCH U DZIECI Z BADANYCH GRUP

#### 4.1.9.9. Dysmorfia

Dysmorfie stwierdzono u 7% pacjentów. Wszyscy należeli do grupy 2, jednak nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy typami MCD ( $\chi^2(2) = 3,37$ ;  $p = 0,219$ ) (tab. 21).

TABELA 21. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE DYSMORFII U BADANYCH DZIECI

Dysmorfia	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	17	100,00	15	83,33	10	100,00
Tak	0	0,00	3	16,67	0	0,00

#### 4.1.9.10. Zdiagnozowane wady genetyczne

Występowanie potwierdzonych mutacji genetycznych stwierdzono u 7% pacjentów, należących wyłącznie do grupy 1, jednak różnica między typami MCD nie była znamienna ( $\chi^2(2) = 3,74$ ;  $p = 0,056$ ) (tab. 22). U 2 pacjentów zdiagnozowano mutację genu TSC2, u 1 zespół Klinefeltera.

TABELA 22. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE ZDIAGNOZOWANYCH WAD GENETYCZNYCH U BADANYCH DZIECI

Zdiagnozowane wady genetyczne	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	14	82,35	18	100,00	10	100,00
Tak	3	17,65	0	0,00	0	0,00

#### 4.1.9.11. Nadciśnienie tętnicze

Na nadciśnienie tętnicze cierpiał 1 pacjent, posiadający malformację korową z grupy 2. Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami 1-3 ( $\chi^2(2) = 1,60$ ;  $p > 0,999$ ) (tab. 23).

TABELA 23. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U BADANYCH DZIECI

Nadciśnienie tętnicze	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	17	100,00	17	94,44	10	100,00
Tak	0	0,00	1	5,56	0	0,00

#### 4.1.10. Inne niż zaburzenia rozwojowe kory mózgowej wady OUN

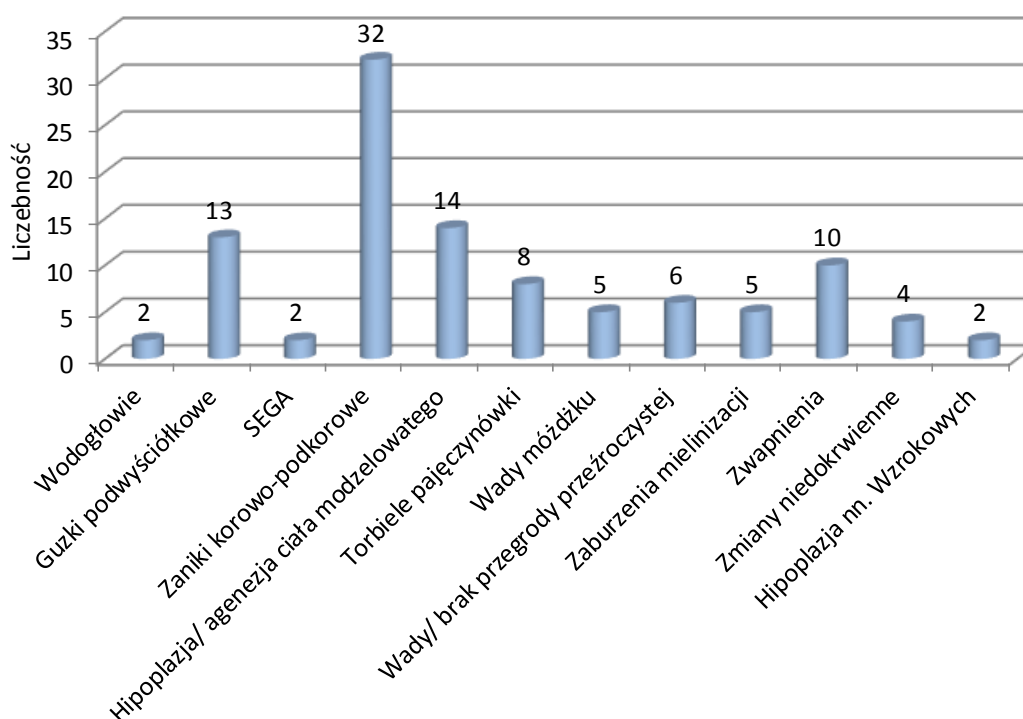
U zdecydowanej większości badanych dzieci stwierdzono występowanie innych niż zaburzenia rozwojowe kory mózgowej wad ośrodkowego układu nerwowego (93%,  $n = 42$ ). Nie wykazano istotnej różnicy pod względem występowania innych wad OUN między dziećmi

z rozpoznaniem padaczki i bez takiego rozpoznania ( $p = 0,344$ ) oraz między dziećmi posiadającymi odmienne typy malformacji korowych ( $\chi^2(2) = 0,73$ ;  $p > 0,999$ ; tab. 24).

TABELA 24. INNE WADY OUN W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD

Inne wady OUN	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	1	5,88	1	5,56	1	10,00
Tak	16	94,12	17	94,44	9	90,00

Wśród innych nieprawidłowości OUN najczęściej stwierdzano zaniki korowo-podkorowe, które dotyczyły 71% badanych dzieci, następnie wady ciała modzelowatego (31%) i guzki podwyściółkowe (29%). U 22% obrazowanie ujawniło występowanie zwapnień, a u 18% torbiele pajęczynówki. W grupie badanej zdiagnozowano także wady lub brak przegrody przeźroczystej (13%), zaburzenia mielinizacji i wady mózdku (po 11%), zmiany niedokrwienne (9%) oraz gwiazdki olbrzymiokomórkowe, wodogłowie i hipoplazję nerwów wzrokowych (po 4%). Na poniższym wykresie przedstawiono częstość występowania poszczególnych wad OUN (wykres 16).



WYKRES 16. WYSTĘPOWANIE POSZCZEGÓLNYCH WAD OUN INNYCH NIŻ MCD W GRUPIE BADANEJ

W tabeli poniżej przedstawiono występowanie poszczególnych nieprawidłowości OUN wśród pacjentów z różnymi rodzajami MCD (tab. 25). Omówienie poszczególnych punktów zawarto w kolejnych podrozdziałach.

TABELA 25. ROZKŁAD INNYCH WAD OUN NIŻ MCD W BADANYCH GRUPACH

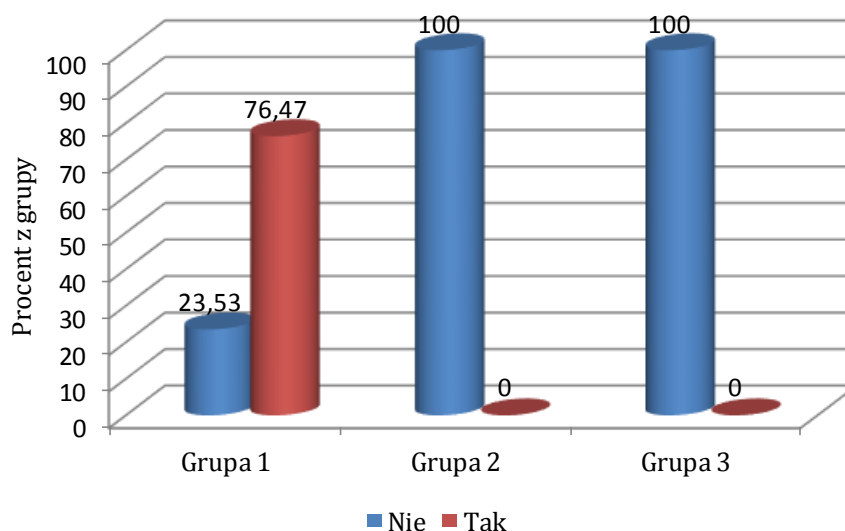
Rodzaje innych wad OUN		Rodzaj MCD					
		Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
		N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Wodogłowie	Nie	16	94,12	18	100,00	9	90,00
	Tak	1	5,88	0	0,00	1	10,00
Guzki podwyściółkowe	Nie	4	23,53	18	100,00	10	100,00
	Tak	13	76,47	0	0,00	0	0,00
SEGA	Nie	15	88,24	18	100,00	10	100,00
	Tak	2	11,76	0	0,00	0	0,00
Zaniki korowo-podkorowe	Nie	9	52,94	2	11,11	2	20,00
	Tak	8	47,06	16	88,89	8	80,00
Hipoplazja/ agenezja ciała modzelowatego	Nie	15	88,24	10	55,56	6	60,00
	Tak	2	11,76	8	44,44	4	40,00
Torbiel pajęczynówki	Nie	14	82,35	13	72,22	10	100,00
	Tak	3	17,65	5	27,78	0	0,00
Wady mózdzku	Nie	16	94,12	15	83,33	9	90,00
	Tak	1	5,88	3	16,67	1	10,00
Wady/ brak przegrody przeźroczystej	Nie	17	100,00	15	83,33	7	70,00
	Tak	0	0,00	3	16,67	3	30,00
Zaburzenia mielinizacji	Nie	16	94,12	16	88,89	8	80,00
	Tak	1	5,88	2	11,11	2	20,00
Zwapnienia	Nie	10	58,82	17	94,44	8	80,00
	Tak	7	41,18	1	5,56	2	20,00
Zmiany niedokrwienne	Nie	15	88,24	18	100,00	8	80,00
	Tak	2	11,76	0	0,00	2	20,00
Hipoplazja nn. Wzrokowych	Nie	17	100,00	17	94,44	9	90,00
	Tak	0	0,00	1	5,56	1	10,00

#### 4.1.10.1. Wodogłowie

Wodogłowie stwierdzono u 2 pacjentów, co stanowi 4% grupy badanej. Nie wykazano znamiennej różnicy pod względem występowania wodogłowie wśród pacjentów z rozpoznaniem padaczki i przy braku takiego rozpoznania ( $\chi^2(1) = 0,00$ ;  $p = 0,957$ ) oraz między dziećmi posiadającymi odmienne typy MCD ( $\chi^2(2) = 1,95$ ;  $p = 0,503$ ) (tab. 25).

#### 4.1.10.2. Guzki podwyściółkowe

Występowanie guzków podwyściółkowych badanie obrazowe ujawniło u wszystkich dzieci ze stwardnieniem guzowatym (29% grupy badanej,  $n = 13$ ). Stąd wszyscy pacjenci należeli do grupy 1 (tab. 25), a różnica pomiędzy poszczególnymi grupami MCD była znamienna ( $\chi^2(2) = 29,75$ ;  $p < 0,001$ ) (wykres 17). Nie stwierdzono natomiast istotnej różnicy między pacjentami chorującymi na padaczkę i bez rozpoznania padaczki ( $\chi^2(1) = 0,00$ ;  $p > 0,999$ ).



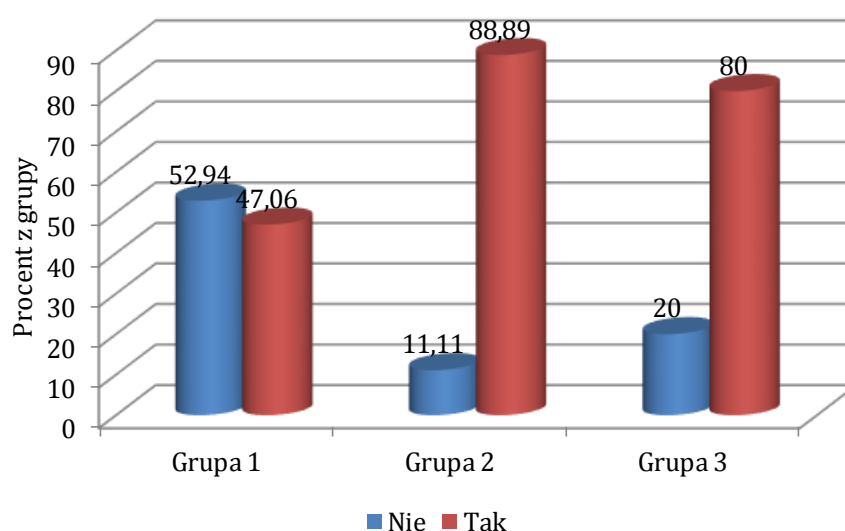
WYKRES 17. WYSTĘPOWANIE GUZKÓW PODWYŚCIÓŁKOWYCH W BADANYCH GRUPACH

#### 4.1.10.3. Gwiaździki olbrzymiokomórkowe

Gwiaździki olbrzymiokomórkowe stwierdzono u 4% ( $n = 2$ ) pacjentów grupy badanej, którzy chorowali na stwardnienie guzowate i w związku z tym należą do grupy zaburzeń wtórnych do nieprawidłowej proliferacji komórkowej (grupa 1). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami 1-3 ( $\chi^2(2) = 2,39$ ;  $p = 0,180$ ; tab. 25) oraz pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem padaczki i bez ( $\chi^2(1) = 0,00$ ;  $p = 0,957$ ).

#### 4.1.10.4. Zaniki korowo-podkorowe

Zaniki korowo-podkorowe były najczęściej (71%,  $n = 32$ ) stwierdzaną nieprawidłowością w badaniu obrazowym OUN oprócz zaburzeń rozwojowych kory mózgowej. Pacjenci z rozpoznaniem padaczki i bez nie różnili się pod względem ich występowania ( $\chi^2(1) = 0,59$ ;  $p = 0,442$ ), natomiast dzieci zaklasyfikowane do grupy 2 (MCD wtórne do zaburzeń migracji neuronalnej) oraz grupy 3 (MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego) częściej niż dzieci z grupy 1 charakteryzowały się ich obecnością ( $\chi^2(2) = 7,43$ ;  $p = 0,023$ ) (wykres 18; tab. 25).



WYKRES 18. WYSTĘPOWANIE ZANIKÓW KOROWO-PODKOROWYCH W BADANYCH GRUPACH

#### 4.1.10.5. Hipoplazja/agenezja ciała modzelowatego

Zaburzenia rozwoju ciała modzelowatego stwierdzono u 31% ( $n = 14$ ) badanych dzieci. Pacjenci z takimi wadami znajdowali się wśród wszystkich typów malformacji korowych, nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami 1-3 ( $\chi^2(2) = 4,97$ ;  $p = 0,098$ ) (tab. 25). Pod względem występowania tej wady nie różnili się także pacjenci z rozpozną padaczką i bez ( $\chi^2(1) = 1,65$ ;  $p = 0,198$ ).

#### 4.1.10.6. Torbiele pajęczynówki

Torbiele pajęczynówki występowały u 18% ( $n = 8$ ) pacjentów. Pomimo, iż torbiele pajęczynówki nie występowały wśród dzieci z grupy 3, nie stwierdzono znamiennej różnicy między grupami dzieci z różnymi typami zaburzeń rozwojowych kory mózgowej ( $\chi^2(2) = 3,17$ ;

$p = 0,225$ , tab. 25), a także pomiędzy pacjentami z padaczką i bez takiego rozpoznania ( $\chi^2(1) = 0,10$ ;  $p = 0,746$ ).

#### **4.1.10.7. Wady mózdzku**

Wady mózdzku dotyczyły 11% ( $n = 5$ ) dzieci grupy badanej. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy dziećmi z grup 1-3 ( $\chi^2(2) = 1,09$ ;  $p = 0,831$ ) (tab. 25) oraz między pacjentami chorującymi i niechorującymi na padaczkę ( $\chi^2(1) = 0,00$ ;  $p > 0,999$ ).

#### **4.1.10.8. Wady/brak przegrody przeźroczystej**

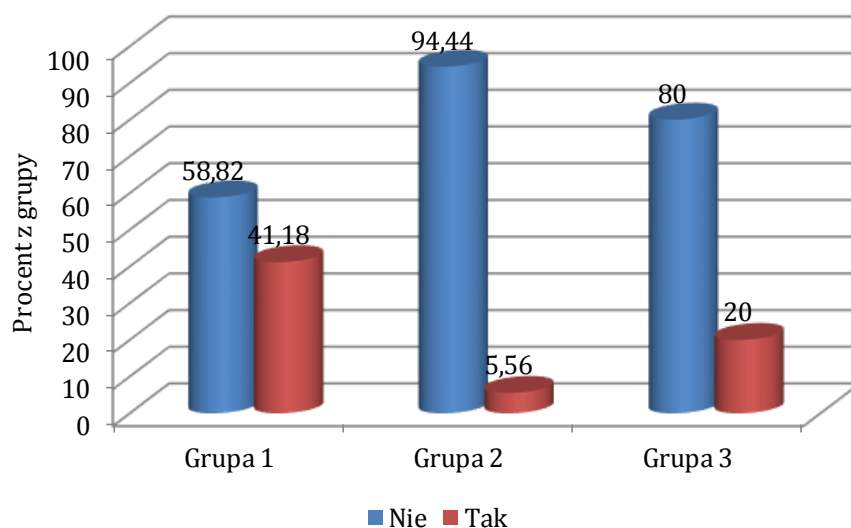
Wadę budowy albo całkowity brak przegrody przeźroczystej zdiagnozowano u 13% ( $n = 6$ ) pacjentów, którzy należeli do grup 2 i 3 MCD (tab. 25). Nie stwierdzono jednak istotnej różnicy między grupami 1-3 ( $\chi^2(2) = 1,43$ ;  $p = 0,609$ ) oraz pomiędzy pacjentami z padaczką i bez tego rozpoznania ( $\chi^2(1) = 3,55$ ;  $p = 0,060$ ).

#### **4.1.10.9. Zaburzenia mielinizacji**

Zaburzenia mielinizacji wykazało obrazowanie MR u 11% ( $n = 5$ ) dzieci z grupy badanej. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami różnych zaburzeń rozwojowych kory mózgowej ( $\chi^2(2) = 1,31$ ;  $p = 0,721$ ) (tab. 25) oraz między dziećmi z i bez rozpoznania padaczki ( $\chi^2(1) = 0,00$ ;  $p > 0,999$ ).

#### **4.1.10.10. Zwapnienia**

U 22% ( $n = 10$ ) pacjentów stwierdzono występowanie zwapnień OUN. Nie wykazano znamiennej różnicy w występowaniu zwapnień między dziećmi chorującymi a niechorującymi na padaczkę ( $\chi^2(1) = 0,46$ ;  $p = 0,499$ ). Analiza statystyczna ujawniła natomiast istotną różnicę między badanymi grupami ( $\chi^2(2) = 6,24$ ;  $p = 0,032$ ), ponieważ zwapnienia OUN częściej występowały wśród dzieci należących do grupy 1 (tab. 25; wykres 19).



WYKRES 19. WYSTĘPOWANIE ZWAPNIEŃ OUN W BADANYCH GRUPACH

#### 4.1.10.11. Zmiany niedokrwienne

Zmiany niedokrwienne stwierdzono u 9% (n = 4) pacjentów grupy badanej. Nie wykazano istotnych różnic między pacjentami z rozpoznaniem padaczki ( $\chi^2(1) = 0,00$ ;  $p > 0,999$ ) i bez oraz między grupami 1-3 ( $\chi^2(2) = 3,52$ ;  $p = 0,104$ ) (tab. 25).

#### 4.1.10.12. Hipoplazja nerwów wzrokowych

Hipoplazję nerwów wzrokowych zdiagnozowano u 2 dzieci (4% grupy badanej), którzy należeli do grupy 2 i 3, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie ( $\chi^2(2) = 1,82$ ;  $p = 0,687$ ), podobnie jak między dziećmi chorującymi na padaczkę i niechorującymi ( $\chi^2(1) = 2,50$ ;  $p = 0,114$ ) (tab.25).

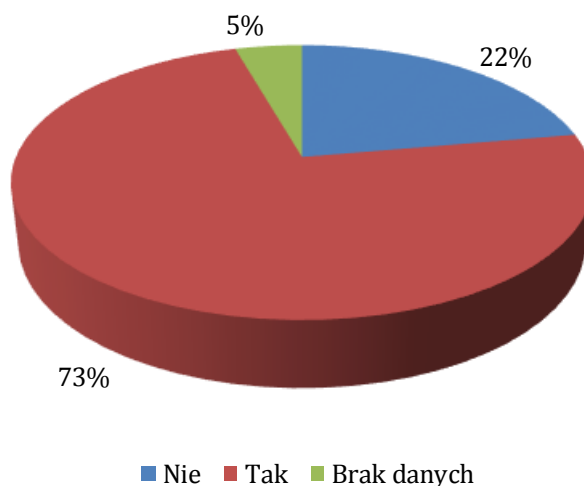
### 4.2. Analiza rozwoju psychomotorycznego dzieci z grupy badanej

#### 4.2.1. Występowanie opóźnienia rozwoju psychomotorycznego

Opóźnienie rozwoju psychomotorycznego zdiagnozowano u 73% dzieci z grupy badanej (n = 33), u 22% natomiast nie stwierdzono nieprawidłowego rozwoju psychomotorycznego (n = 10), a w 2 przypadkach nie dysponowano odpowiednimi danymi (wykres 20). Dzieci z opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego stanowiły 88% grupy 1 (n = 14), 82% grupy 2 (n = 14) i 50% grupy 3 (n = 5), jednak nie stwierdzono istotnych różnic



pomiędzy poszczególnymi grupami zaburzeń rozwojowych kory mózgowej ( $\chi^2(2) = 4,69$ ;  $p = 0,098$ ).



WYKRES 20. WYSTĘPOWANIE OPÓŹNIENIA ROZWOJU PSYCHOMOTORYCZNEGO WŚRÓD BADANYCH DZIECI

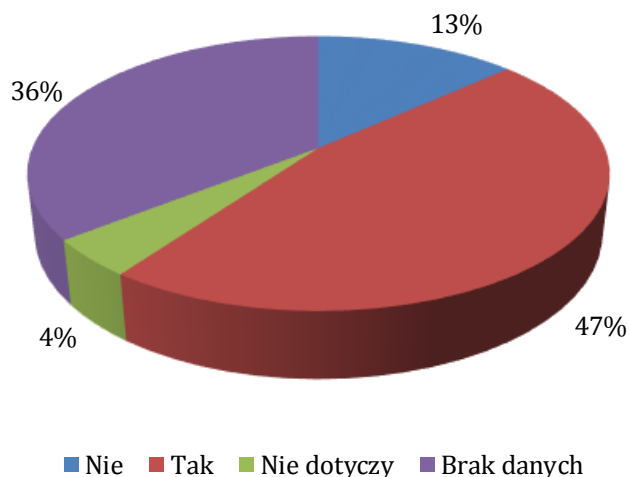
#### 4.2.2. Iloraz inteligencji/iloraz rozwoju

Iloraz inteligencji (IQ – *ang.: intelligence quotient*) lub iloraz rozwoju (DQ – *ang.: developmental quotient*) zbadano u 18 dzieci (40%) z grupy badanej, u niektórych taka ocena była przeprowadzona kilkakrotnie, wówczas za wartość IQ/DQ przyjęto średnią arytmetyczną z poszczególnych wyników badania. Minimalna wartość ilorazu inteligencji badanych dzieci wynosiła 18 a maksymalna wartość 119. Średnia wartość IQ/DQ badanych pacjentów wyniosła 66 z odchyleniem standardowym 32. Wśród dzieci chorujących na padaczkę średnia wartość IQ/DQ była niższa niż wśród dzieci bez takiego rozpoznania ( $56 \pm 28$  do  $81 \pm 35$ ), ale analiza testem U Manna-Whitneya nie wykazała istotności statystycznej dla tej różnicy ( $p = 0,104$ ). Podobnie nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy pomiędzy poszczególnymi grupami malformacji korowych, analizę przeprowadzono przy pomocy testu Kruskala-Wallisa ( $p = 0,111$ ). Średnia wartość IQ/DQ wyniosła  $81 \pm 32$  dla grupy 1,  $50 \pm 26$  dla grupy 2 i  $52 \pm 28$  dla grupy 3.

#### 4.2.3. Nauka samodzielnego siedzenia

Wśród dzieci > 6 miesięcy życia oceniono zdolność samodzielnego siedzenia i wiek, w którym osiągnęły ten kamień milowy rozwoju. W przypadku 16 pacjentów nie uzyskano

informacji na ten temat. Wśród pozostałych pacjentów 47% (n = 21) potrafiło siedzieć samodzielnie, a 13% (n = 6) nie posiadało tej umiejętności (wykres 21).

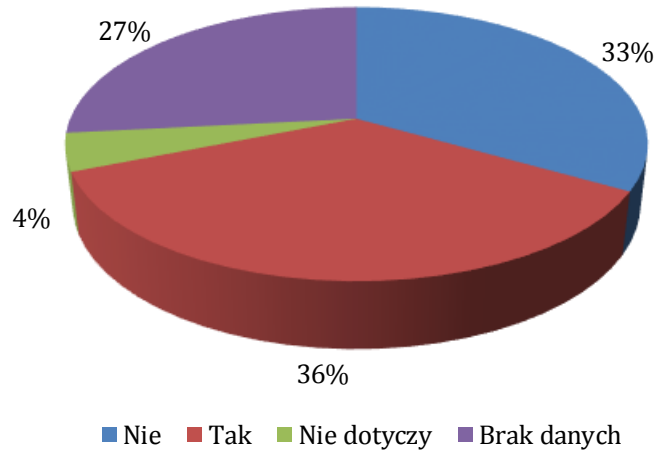


WYKRES 21. ROZKŁAD ZDOLNOŚCI SAMODZIELNEGO SIEDZENIA BADANYCH DZIECI

Wśród dzieci posiadających zdolność samodzielnego siedzenia minimalny wiek rozpoczęcia samodzielnego siedzenia wynosił 0,5 roku a maksymalny wiek – 3,5 roku. Średni wiek rozpoczęcia samodzielnego siedzenia badanych dzieci wyniósł  $1,2 \pm 0,8$  roku. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami 1-3 ( $p = 0,690$ ) oraz pomiędzy dziećmi chorującymi na padaczkę i bez takiego rozpoznania ( $p = 0,856$ ).

#### 4.2.4. Nauka chodzenia

Wśród dzieci > 12 miesięcy życia oceniono zdolność chodzenia i pytano rodziców o wiek wykonania pierwszych samodzielnymi kroków. W 12 przypadkach nie uzyskano odpowiedniej informacji, 36% (n = 16) dzieci potrafiło chodzić, a 33% (n = 15) nie posiadało tej zdolności (wykres 22).

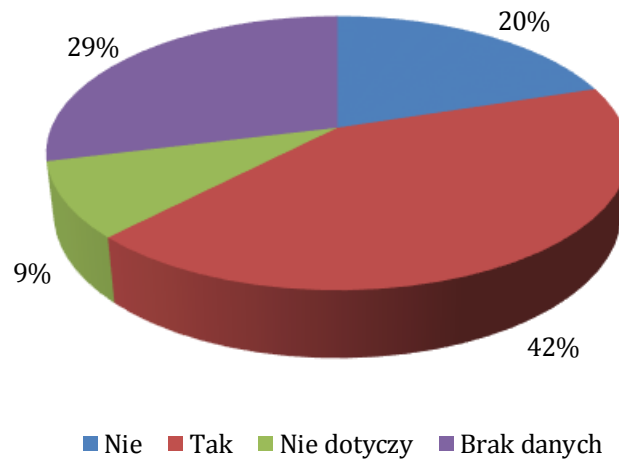


WYKRES 22. ROZKŁAD ZDOLNOŚCI CHODZENIA BADANYCH DZIECI

Wśród dzieci posiadających zdolność chodzenia minimalny wiek nauki chodzenia wynosił 1 rok, a maksymalny wiek 3 lata. Średni wiek rozpoczęcia chodzenia wyniósł  $1,6 \pm 0,6$  roku. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pod tym względem pomiędzy grupami 1-3 ( $p = 0,097$ ) oraz pomiędzy dziećmi chorującymi na padaczkę i bez takiego rozpoznania ( $p = 0,685$ ).

#### 4.2.5. Nauka mówienia

Wśród dzieci > 18 miesięcy życia oceniono zdolność mówienia i wiek, w którym nauczyły się mówić. Odpowiednich danych nie uzyskano u 13 pacjentów, wśród pozostałych 42% ( $n = 19$ ) potrafiło mówić, a 20% ( $n = 9$ ) nie (wykres 23).

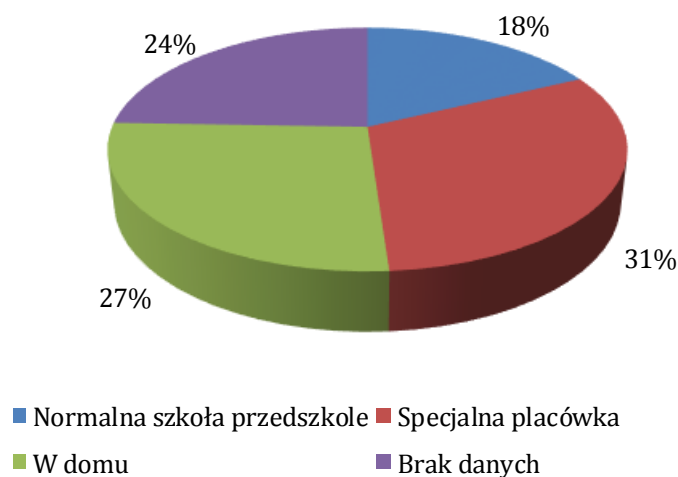


WYKRES 23. ROZKŁAD ZDOLNOŚCI MÓWIENIA BADANYCH DZIECI

Wśród dzieci posiadających zdolność mówienia minimalny wiek jego nauki wynosił 0,9 roku, a maksymalny wiek 4 lata. Średni wiek nauki mówienia badanych dzieci wyniósł  $1,9 \pm 1,1$  roku. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami 1-3 ( $p = 0,954$ ) oraz pomiędzy dziećmi chorującymi na padaczkę i bez takiego rozpoznania ( $p = 0,533$ ).

#### 4.2.6. Formy edukacji

Wśród badanych dzieci 31% ( $n = 14$ ) uczy się w specjalnej placówce, 27% ( $n = 12$ ) pozostawało w domu, natomiast 18% ( $n = 8$ ) uczęszczało do normalnej szkoły / przedszkola (wykres 24).



WYKRES 24. ROZKŁAD FORM EDUKACJI BADANYCH DZIECI

Spośród dzieci z rozpoznaniem padaczki w specjalnej placówce uczyło się 40% pacjentów, a po 30% pozostawało w domu lub uczęszczało do normalnej szkoły albo przedszkola. Wśród dzieci bez takiego rozpoznania również najwięcej pacjentów uczyło się w specjalnej placówce: 42%, 38% przebywa w domu, a 21% chodzi do normalnej szkoły albo przedszkola. Nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy tymi grupami dzieci ( $\chi^2(2) = 0,52$ ;  $p = 0,894$ ). Takiej różnicy nie stwierdzono także pomiędzy grupami MCD ( $\chi^2(4) = 7,46$ ;  $p = 0,110$ ). Do normalnej szkoły albo przedszkola chodziło 46% pacjentów grupy 1, 17% grupy 2 i żadne dziecko z grupy 3. W placówce specjalnej uczyło się natomiast 39% dzieci grupy 1, 42% grupy 2 i 44% grupy 3. Z kolei w domu przebywał najwyższy odsetek pacjentów z grupy 3: 56%, 42% pacjentów grupy 2 i 15% grupy 1.

#### **4.3. Analiza morfologii i ewolucji padaczek**

Poniższe analizy (oprócz punktu 4.3.1.) dotyczą wyłącznie dzieci z rozpoznaniem padaczki ( $n = 33$ ).

##### **4.3.1. Napady drgawek wśród dzieci bez rozpoznania padaczki**

Wśród dzieci z grupy badanej, u których nie rozpoznano padaczki ( $n = 12$ ), u jednego pacjenta z grupy 3 odnotowano napad drgawkowy (8%). Pozostali (92%) negowali wystąpienie jakichkolwiek epizodów drgawkowych. Nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 2,00$ ;  $p > 0,999$ ).

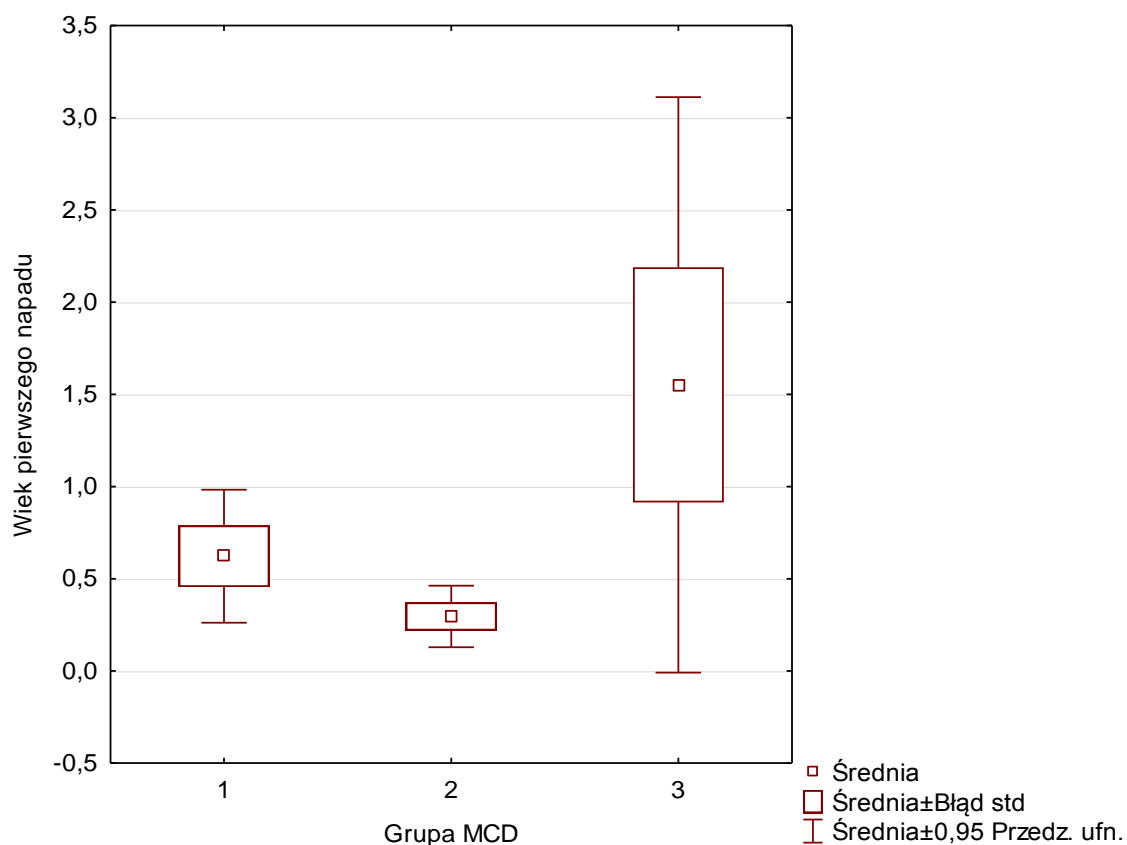
##### **4.3.2. Pierwszy napad padaczkowy**

Minimalny wiek pierwszego w życiu napadu padaczkowego pacjentów z grupy badanej wyniósł 2 dzień życia, natomiast najpóźniej wystąpił on w wieku 5 lat. Rozstęp wyniósł 4,99 lat. Średni wiek pierwszego napadu to  $0,69 \pm 0,96$  roku. Średni wiek pierwszego napadu i odchylenie standardowe w poszczególnych badanych grupach przedstawia poniższa tabela (tab. 26).

TABELA 26. ŚREDNI WIEK PIERWSZEGO NAPADU PADACZKOWEGO W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH

	Rodzaj MCD	Średnia	Odchylenie standardowe
Wiek pierwszego napadu	Grupa 1	0,62	0,62
	Grupa 2	0,30	0,28
	Grupa 3	1,55	1,69

Analiza statystyczna testem Kruskala-Wallisa wykazała istotne różnice pomiędzy grupami: dzieci z grupy 3 miały pierwszy napad w późniejszym wieku niż pozostałe ( $p = 0,027$ ) (wykres 25).



WYKRES 25. RODZAJ MCD A WIEK PIERWSZEGO NAPADU PADACZKOWEGO

#### 4.3.3. Czas trwania padaczki

Minimalny czas trwania padaczki u badanych pacjentów to 1 rok a maksymalny to 21 lat, średni czas trwania padaczki u badanych to 4,67 lat (z odchyleniem standardowym SD = 4,74 lat). Czas trwania padaczki w poszczególnych grupach MCD przedstawia poniższa tabela (tab. 27). Nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy grupami ( $p = 0,59$ , test Kruskala-Wallisa).

TABELA 27. ŚREDNI CZAS TRWANIA PADACZKI U PACJENTÓW W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH

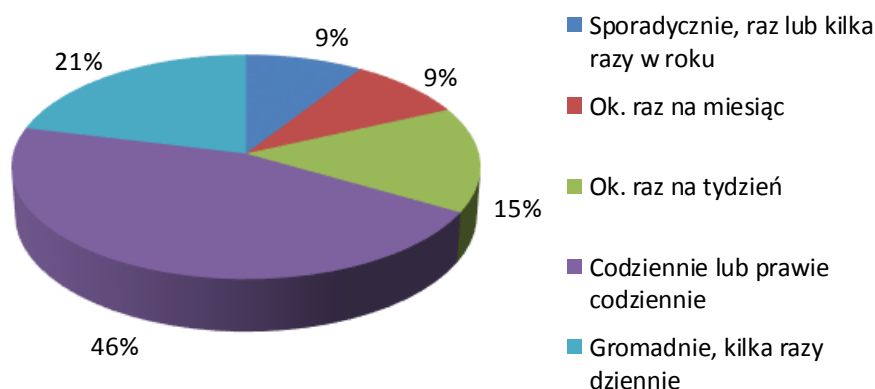
	Rodzaj MCD	Średnia	Odchylenie standardowe
Czas trwania padaczki w latach	Grupa 1	5,36	5,17
	Grupa 2	3,23	2,09
	Grupa 3	6,17	7,39

#### 4.3.4. Brak napadów od ponad 2 lat

U 12 % pacjentów (n = 4) stwierdzono ustąpienie napadów padaczkowych tj. nie odnotowano żadnego napadu od co najmniej dwóch lat. Wszyscy ci pacjenci należeli do grupy 1, jednak analiza statystyczna nie wykazała znamiennej różnicy ( $\chi^2(2) = 4,72$ ;  $p = 0,053$ ).

#### 4.3.5. Częstotliwość napadów padaczkowych w najgorszym okresie choroby

Prawie połowa badanych pacjentów wskazała, że w najgorszym okresie choroby miała napady codziennie lub prawie codziennie – 46% (n = 15). Osoby wskazujące na napady gromadne - kilka razy dziennie stanowiły 21% badanych (n = 7), na występowanie napadów około raz na tydzień wskazywało 15% badanych (n = 5). Po 9% (n = 3) dzieci nawet w najgorszym okresie miało napady ok. raz na miesiąc albo sporadycznie tj. raz lub kilka razy w roku (wykres 26).



WYKRES 26. CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH WŚRÓD BADANYCH DZIECI W NAJGORSZYM OKRESIE CHOROBY

W poniższej tabeli przedstawiono jak wyglądała częstotliwość napadów w najgorszym okresie choroby w poszczególnych grupach MCD (tab. 28). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic ( $p = 0,105$ , test Kruskalla-Wallisa).

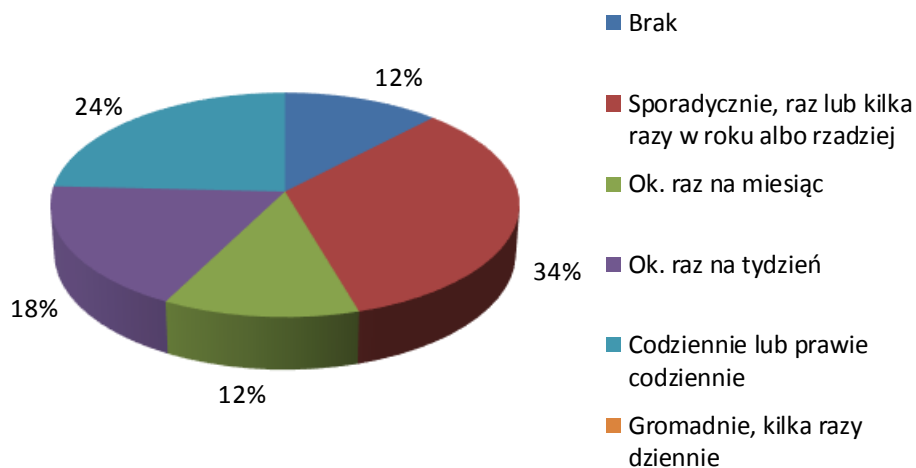
TABELA 28. CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH W NAJGORSZYM OKRESIE CHOROBY A RODZAJ MCD

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Sporadycznie, raz lub kilka razy w roku albo rzadziej	0	0,00	1	7,69	2	33,33
Ok. raz na miesiąc	2	14,29	0	0,00	1	16,67
Ok. raz na tydzień	5	35,71	0	0,00	0	0,00
Codziennie lub prawie codziennie	5	35,71	8	61,54	2	33,33
Gromadnie, kilka razy dziennie	2	14,29	4	30,77	1	16,67

#### 4.3.6. Aktualna częstotliwość napadów padaczkowych

Aktualnie tj. w momencie zakończenia obserwacji najliczniejszą podgrupę (34%,  $n = 11$ ) stanowili pacjenci, u których napady występowały sporadycznie, raz lub kilka razy w roku, codziennie lub prawie codziennie miało napady 24% badanych ( $n = 8$ ), na napady około raz na tydzień wskazało 18% pacjentów ( $n = 6$ ). U 12% ( $n = 4$ ) napady nie występowały, i także u 12% ( $n = 4$ ) występowały ok. raz na miesiąc. Żaden z pacjentów w momencie zakończenia obserwacji nie miał gromadnych napadów padaczkowych (wykres 27).





WYKRES 27. AKTUALNA CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH WŚRÓD BADANYCH PACJENTÓW

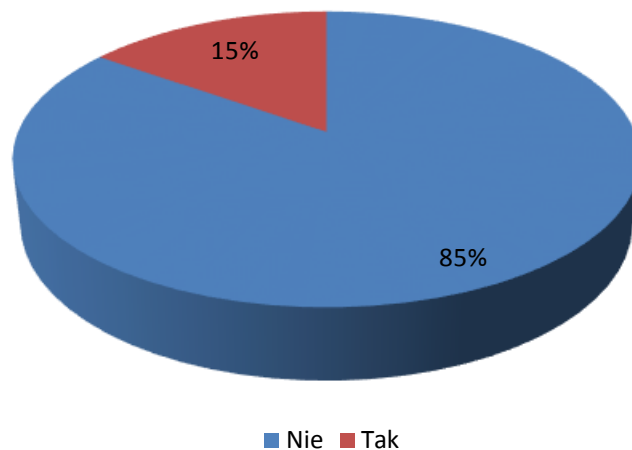
W tabeli poniżej przedstawiono częstotliwość napadów padaczkowych w momencie zakończenia obserwacji, w poszczególnych grupach MCD (tab. 29), nie stwierdzono różnicy istotnej statystycznie ( $p = 0,552$ , test Kruskala-Wallisa).

TABELA 29. AKTUALNA CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH A RODZAJ MCD

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Brak	4	28,57	0	0,00	0	0,00
Sporadycznie, raz lub kilka razy w roku albo rzadziej	2	14,29	6	46,15	3	50,00
Ok. raz na miesiąc	3	21,43	1	7,69	0	0,00
Ok. raz na tydzień	3	21,43	2	15,38	1	16,67
Codziennie lub prawie codziennie	2	14,29	4	30,77	2	33,33

#### 4.3.7. Stan padaczkowy w wywiadzie

U 15% ( $n = 5$ ) pacjentów z rozpoznaniem padaczki odnotowano wystąpienie stanu padaczkowego (wykres 28).

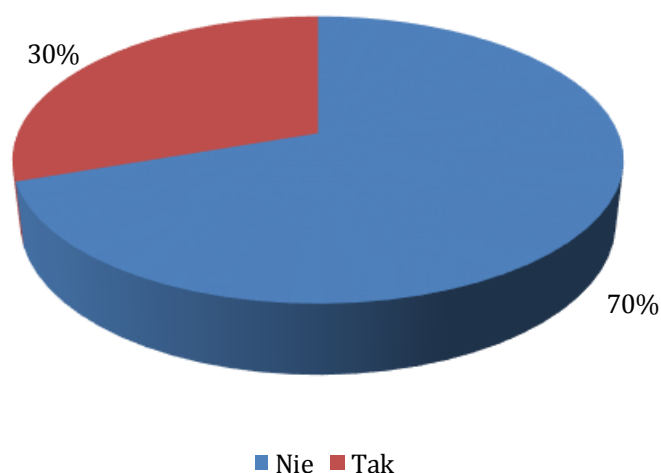


WYKRES 28. WYSTĘPOWANIE STANU PADACZKOWEGO W GRUPIE PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM PADACZKI

3 dzieci ze stanem padaczkowym w wywiadzie należało do grupy 1, co stanowi 21% tej grupy, natomiast 2 do grupy 2 - 15% grupy. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic ( $\chi^2(2) = 1,17$ ;  $p = 0,822$ ).

#### 4.3.8. Rozpoznanie padaczki lekoopornej

Padaczkę lekooporną rozpoznano u 30% ( $n = 10$ ) badanych pacjentów z padaczką (wykres 29). Pięciu należało do grupy 1 (36% grupy 1), czterech do grupy 2 (31% grupy 2), natomiast jeden do grupy 3 (17% grupy 3). Stwierdzono, że dzieci posiadające odmienne typy zaburzeń rozwojowych kory mózgowej nie różnią się między sobą pod względem występowania padaczki lekoopornej ( $\chi^2(2) = 0,69$ ;  $p = 0,886$ ).

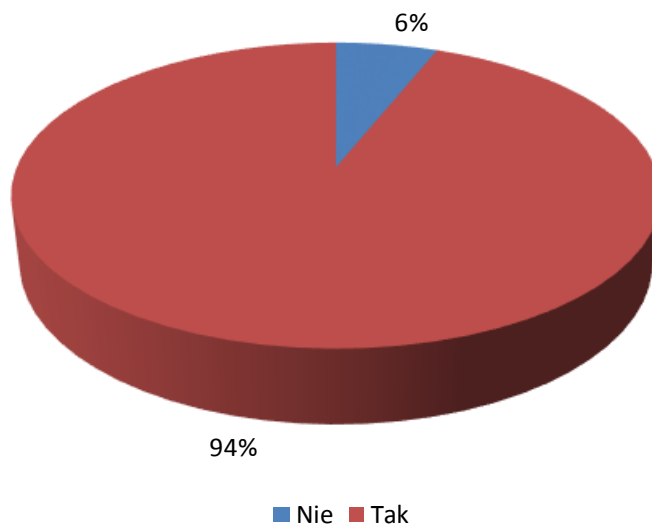


WYKRES 29. ROZPOZNANIE PADACZKI LEKOOPORNEJ WŚRÓD BADANYCH PACJENTÓW Z PADACZKĄ

### 4.3.9. Typy napadów

#### 4.3.9.1. Napady uogólnione

Występowanie napadów uogólnionych stwierdzono u znacznej większości (94%, n = 31) badanych dzieci z padaczką (wykres 30).

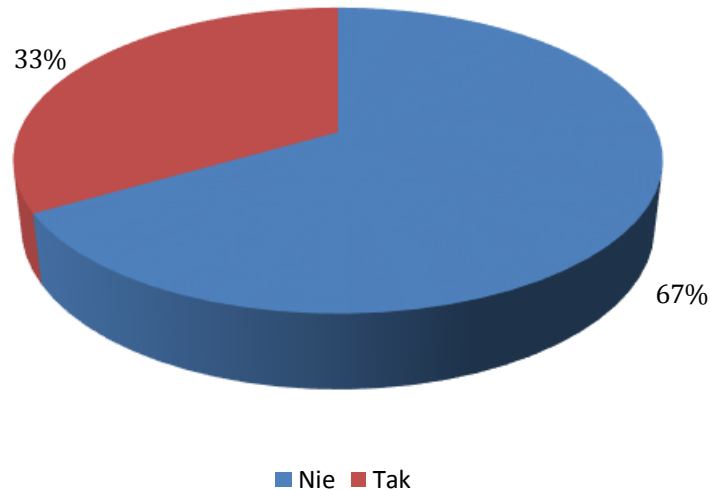


WYKRES 30. WYSTĘPOWANIE NAPADÓW UOGÓLNIONYCH WŚRÓD BADANYCH DZIECI Z PADACZKĄ

Napady uogólnione stwierdzano u wszystkich dzieci chorujących na padaczkę z grupy 2 i 3 oraz u 86% dzieci z grupy 1 (n = 12). Na podstawie analizy statystycznej stwierdzono, że dzieci z poszczególnych grup nie różnią się między sobą pod względem występowania napadów uogólnionych ( $\chi^2(2) = 2,07$ ;  $p = 0,657$ ).

#### 4.3.9.2. Napady częściowe

Występowanie napadów częściowych odnotowano u co trzeciego dziecka z grupy badanej z padaczką (33%, n = 11; wykres 31).

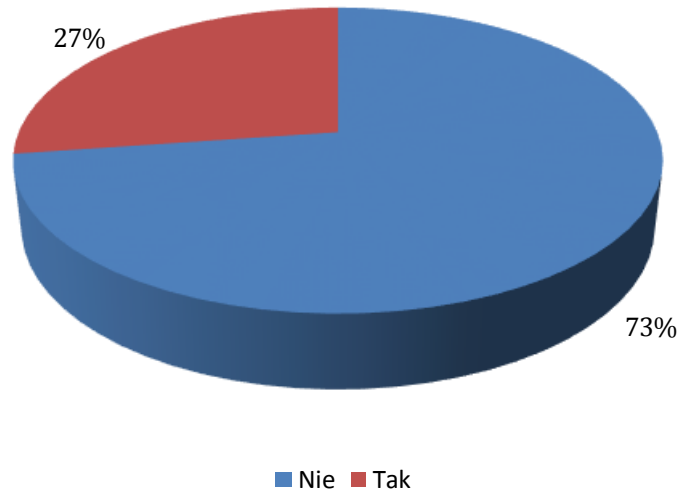


WYKRES 31. WYSTĘPOWANIE NAPADÓW CZĘŚCIOWYCH WŚRÓD BADANYCH DZIECI Z PADACZKĄ

Dzieci, u których występowały napady częściowe stanowiły 36% (n = 5) grupy 1, 39% (n = 5) grupy 2 i 17% (n = 1) dzieci grupy 3 z rozpoznaniem padaczki. Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 0,89$ ;  $p = 0,790$ ).

#### 4.3.9.3. Zmiana charakteru napadów w trakcie trwania choroby

W czasie trwania choroby zmiana charakteru napadów wystąpiła u 27% (n = 9) badanych osób (wykres 32). Pięć z nich należało do grupy 1 (36% grupy), trzy do grupy 2 (23% grupy) i jedna do grupy 3 (17% grupy). Wykazano, że dzieci posiadające odmienne typy malformacji korowych nie różnią się między sobą pod względem wystąpienia zmiany charakteru napadów ( $\chi^2(2) = 0,90$ ;  $p = 0,675$ ).



WYKRES 32. WYSTĘPOWANIE ZMIANY CHARAKTERU NAPADÓW WŚRÓD BADANYCH OSÓB

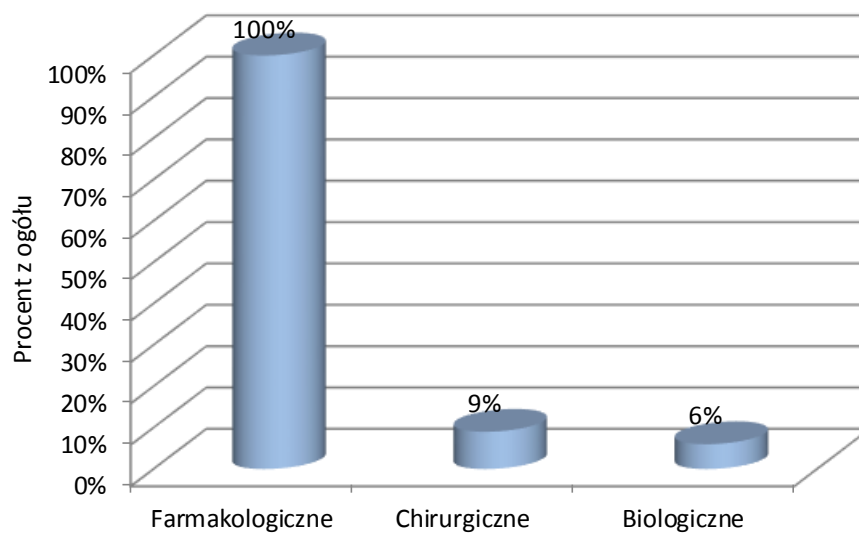
#### 4.3.10. Leczenie

##### 4.3.10.1. Rodzaj stosowanego leczenia

U wszystkich pacjentów chorujących na padaczkę z grupy badanej stosowano leczenie farmakologiczne (100%, n = 33). Dodatkowo u 3 (9%) zastosowano leczenie chirurgiczne, z czego jedno z dzieci było operowane dwukrotnie (pierwszy zabieg był nieradykalny), a u 2 (6%) leczenie biologiczne everolimusem (wykres 33). 5 dzieci, u których zastosowano dodatkowe metody leczenia należało do grupy 1. Z dzieci poddanych leczeniu chirurgicznemu u 2 rozpoznano ogniskową dysplazję korową typu II, a u jednego hemimegalencefalię, natomiast everolimus zastosowano u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym. Szczegółowe dane dotyczące wymienionych pacjentów i efektów zastosowanej terapii przedstawiono w poniższej tabeli (tab. 30).

TABELA 30. PACJENCI, U KTÓRYCH ZASTOSOWANO DODATKOWE METODY LECZENIA

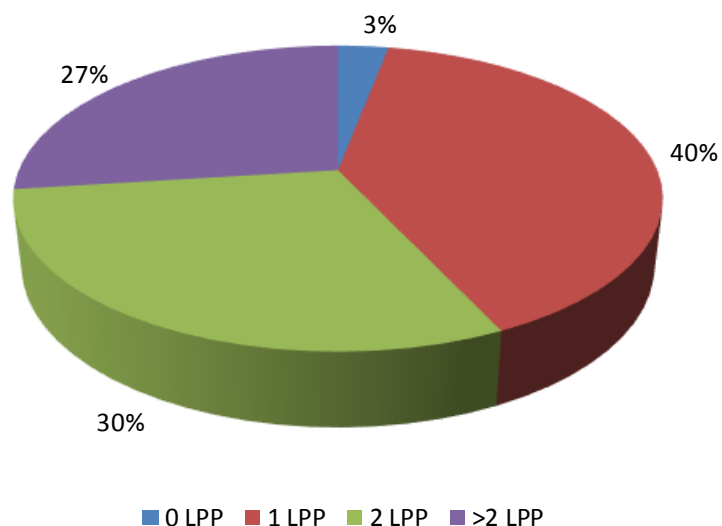
Malformacja	Rodzaj leczenia alternatywnego	Ilość obecnie stosowanych LPP	Ilość napadów obecnie	Ilość napadów w najgorszym okresie choroby
HME	chirurgiczne (dwukrotna operacja)	0	brak	codziennie lub prawie codziennie
FCD II	chirurgiczne	2	ok. 1x/miesiąc	ok. 1x/miesiąc
FCD II	chirurgiczne	>2	ok. 1x/tydzień	codziennie, gromadnie
TSC (obecność SEGA)	everolimus	2	codziennie lub prawie codziennie	codziennie, gromadnie
TSC (obecność SEGA)	everolimus	>2	ok. 1x/miesiąc	ok. 1x/tydzień



WYKRES 33. LECZENIE STOSOWANE U BADANYCH DZIECI CHORUJĄCYCH NA PADACZKĘ

#### 4.3.10.2. Ilość leków przeciwpadaczkowych stosowanych w momencie zakończenia obserwacji

W momencie zakończenia badania 40% (n = 13) pacjentów stosowało jeden lek przeciwpadaczkowy, pacjenci stosujący dwa LPP stanowili 30% (n = 10) badanych natomiast więcej niż dwa LPP przyjmowało 27% (n = 9) badanych osób. Jedno dziecko (3%), poddane wcześniej dwukrotnej operacji, nie przyjmowało już żadnych leków przeciwpadaczkowych (wykres 34).



WYKRES 34. ILOŚĆ PRZYJMOWANYCH LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH WŚRÓD BADANYCH CHORYCH W MOMENCIE ZAKOŃCZENIA BADANIA

Przynależność pacjentów przyjmujących różne ilości LPP do poszczególnych grup zaburzeń rozwojowych kory mózgowej prezentuje poniższa tabela (tab. 31). Analizy statystyczne nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami:

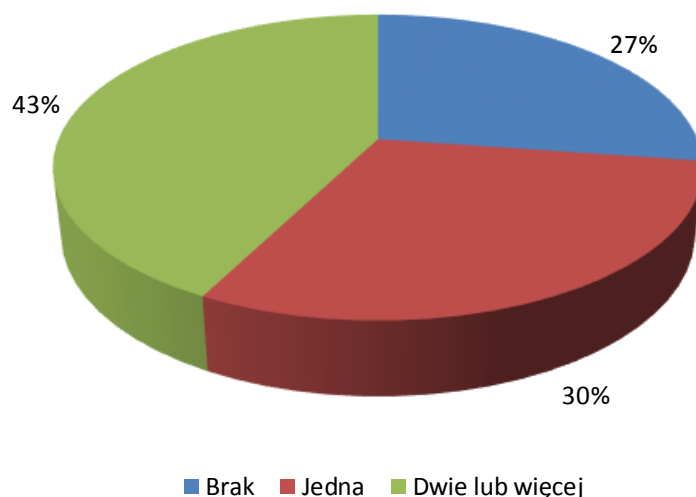
- 1 LPP:  $\chi^2(2) = 0,51$ ;  $p = 0,902$
- 2 LPP:  $\chi^2(2) = 0,90$ ;  $p = 0,701$
- >2 LPP:  $\chi^2(2) = 0,45$ ;  $p < 0,999$ .

TABELA 31. ILOŚĆ LPP W MOMENCIE ZAKOŃCZENIA BADANIA A RODZAJ MCD

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
0 LPP	1	7,15	0	0,00	0	0,00
1 LPP	5	35,71	5	38,46	3	50,00
2 LPP	4	28,57	5	38,46	1	16,67
>2 LPP	4	28,57	3	23,08	2	33,33

#### 4.3.10.3. Liczba zmian leków w przebiegu leczenia padaczki

Pacjenci, którzy mieli dwie lub więcej zmian LPP w wywiadzie stanowili 43% badanych ( $n = 14$ ), jedną zmianę miało 30% ( $n = 10$ ), a bez zmian LPP (substancji czynnej) od początku włączenia leczenia pozostawało 27% ( $n = 9$ ) badanych pacjentów (wykres 35).



WYKRES 35. LICZBA ZMIAN LEKÓW W PRZEBIEGU LECZENIA PADACZKI WŚRÓD BADANYCH PACJENTÓW

Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami ( $\chi^2(4) = 1,06$ ;  $p = 0,972$ ), jeśli chodzi o liczbę zmian leków w przebiegu leczenia padaczki. Rozkład liczby zmian LPP w poszczególnych grupach przedstawia poniższa tabela (tab. 32).

TABELA 32. RODZAJ MCD A LICZBA ZMIAN LEKÓW W WYWIADZIE

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Brak	3	21,43	4	30,77	2	33,33
Jedna	4	28,57	4	30,77	2	33,33
Dwie lub więcej	7	50,00	5	38,46	2	33,33

#### 4.3.11. Poprawa po leczeniu

Wśród badanych dzieci najliczniejszą grupę stanowiły osoby u których wystąpiła poprawa po leczeniu, charakteryzująca się zmniejszeniem częstości napadów lub poprawą postępów w rozwoju dziecka: 73% ( $n = 24$ ). Żadnej poprawy nie stwierdzono u 21% badanych ( $n = 7$ ), natomiast całkowite ustąpienie napadów wystąpiło u 6% badanych osób ( $n = 2$ ; wykres 36).





WYKRES 36. WYSTĘPOWANIE POPRAWY PO LECZENIU W GRUPIE BADANEJ

Pomiędzy grupami zaburzeń rozwojowych kory mózgowej nie stwierdzono znamiennej różnicy pod względem obecności lub braku poprawy po leczeniu ( $\chi^2(4) = 6,17$ ;  $p = 0,102$ ). Szczegółowy rozkład pacjentów w grupach MCD, u których stwierdzono poprawę przedstawia tabela 34.

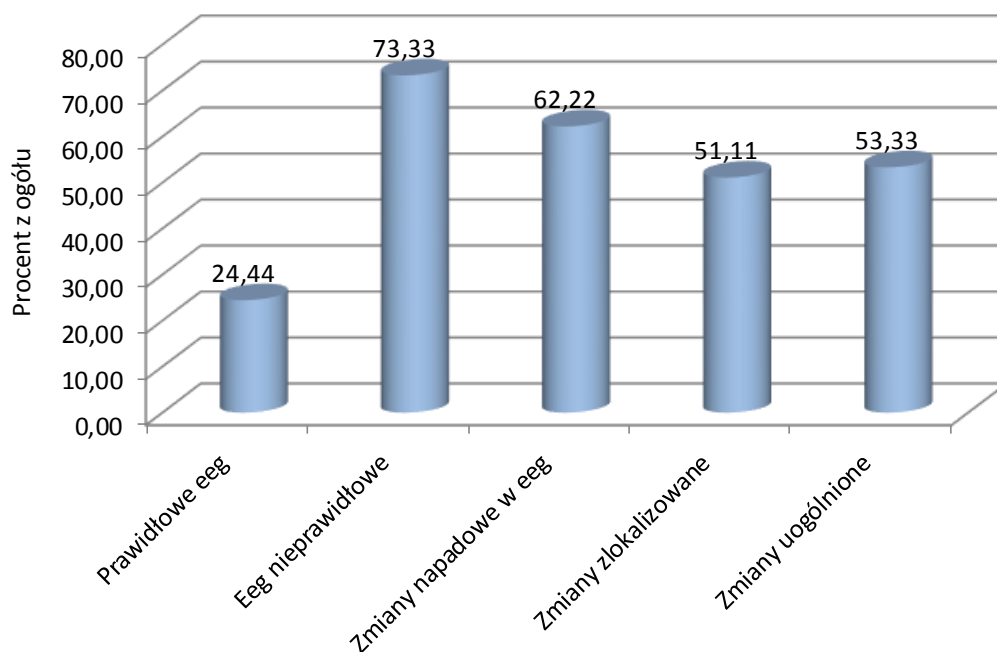
TABELA 33. WYSTĘPOWANIE POPRAWY PO LECZENIU A RODZAJ MCD

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Brak	3	21,43	1	7,69	3	50,00
Tak, zmniejszenie ilości napadów lub lepszy rozwój dziecka	9	64,29	12	92,31	3	50,00
Tak, całkowite ustąpienie napadów	2	14,29	0	0,00	0	0,00

#### 4.4. Analiza wyników badań elektroencefalograficznych

##### 4.4.1. Występowanie zmian w zapisie EEG

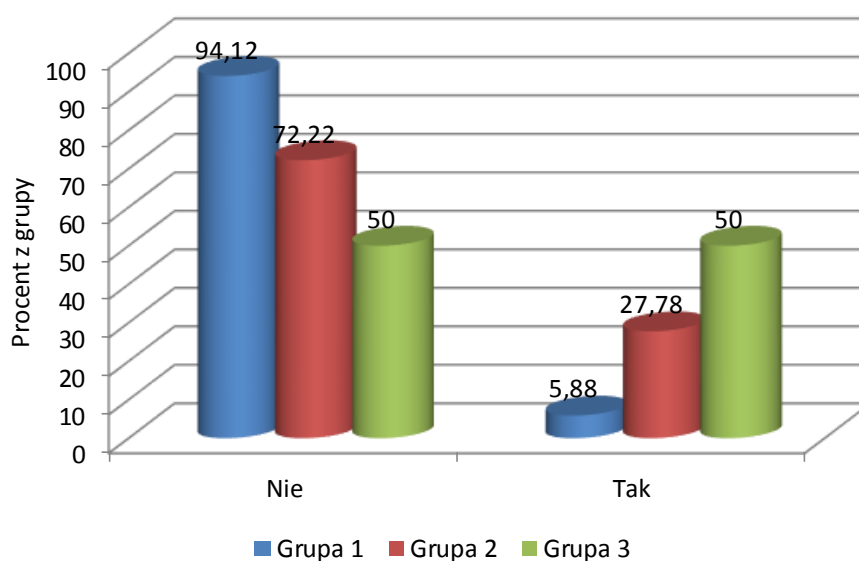
U większości badanych dzieci stwierdzono przynajmniej jednokrotnie nieprawidłowy zapis badania EEG 73% ( $n = 33$ ), natomiast zawsze prawidłowy wynik badania występował u 24% badanych ( $n = 11$ ). Zmiany napadowe w zapisie uwidoczniono u 62% badanych osób ( $n = 28$ ) w przynajmniej jednym badaniu, uogólnione, rozlane lub obustronne u 53% ( $n = 24$ ), a zlokalizowane u 51% ( $n = 23$ ) pacjentów (wykres 37).



WYKRES 37. WYSTĘPOWANIE ZMIAN W ZAPISIE BADANIA EEG W GRUPIE BADANEJ

#### 4.4.1.1. Prawidłowe badanie EEG

Prawidłowy wynik wszystkich przeprowadzonych badań elektroencefalograficznych występował u 6% pacjentów (n = 1) z grupy 1, 28% (n = 5) z grupy 2 i 50% (n = 5) grupy 3. Wykazano, że dzieci zakwalifikowane do grupy 3 częściej od pozostałych posiadały wszystkie prawidłowe wyniki badań EEG ( $\chi^2(2) = 6,73$ ;  $p = 0,030$ ) (wykres 38).



WYKRES 38. WYSTĘPOWANIE ZAWSZE PRAWIDŁOWYCH WYNIKÓW BADANIA EEG W BADANYCH GRUPACH

#### **4.4.1.2. Zmiany napadowe w badaniu EEG**

Zmiany o charakterze zaburzeń napadowych w zapisie elektroencefalograficznym stwierdzano u 82% pacjentów (n = 14) należących do grupy 1 oraz po 50% dzieci z grupy 2 i 3 (odpowiednio n = 9 i n = 5). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 4,77$ ; p = 0,104).

Zmiany uogólnione, rozlane lub obustronne uwidocznili przynajmniej jedno badanie u 65% pacjentów grupy 1 (n = 11), 50% grupy 2 (n = 9) i 40% grupy 3 (n = 4). Nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami pod względem występowania zmian uogólnionych ( $\chi^2(2) = 1,68$ ; p = 0,410).

Zmiany napadowe zlokalizowane stwierdzono w przynajmniej jednym badaniu EEG u 59% (n = 10) dzieci z grupy 1, 50% (n = 9) z grupy 2 i 40% (n = 4) z grupy 3. Różnice nie były istotne statystycznie ( $\chi^2(2) = 0,94$ ; p = 0,641).

#### **4.4.2. Poprawa zapisu EEG w przebiegu leczenia padaczki**

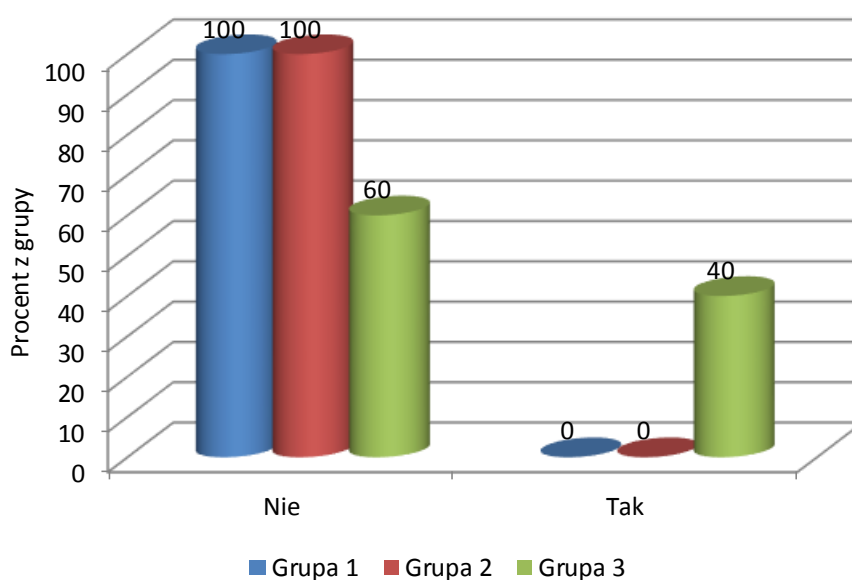
Wśród pacjentów grupy badanej z nieprawidłowym wynikiem badania EEG obserwowano poprawę zapisu badania elektroencefalograficznego w przebiegu leczenia przeciwpadaczkowego u 27% (n = 9), 12% stanowiły dzieci (n = 4), u których zmiany napadowe w EEG całkowicie ustąpiły (wykres 39). Pacjenci, u których wystąpiła poprawa zapisu stanowili 47% (n = 7) grupy 1 i 15% (n = 2) grupy 2, w grupie 3 u żadnego pacjenta nie wystąpiła poprawa zapisu EEG, jednak analiza statystyczna nie wykazała znamiennej różnicy ( $\chi^2(2) = 4,86$ ; p = 0,077). Całkowite ustąpienie zmian napadowych w zapisie obserwowano u 13% pacjentów grupy 1 (n = 2) i 15% grupy 2 (n = 2), jednak również bez statystycznie istotnej różnicy między grupami ( $\chi^2(2) = 0,64$ ; p > 0,999).



WYKRES 39. WYSTĘPOWANIE POPRAWY ZAPISU EEG WŚRÓD PACJENTÓW CHORUJĄCYCH NA PADACZKĘ W PRZEBIEGU JEJ LECZENIA

#### 4.4.3. Pogorszenie zapisu EEG w przebiegu trwania choroby

Jedynie u 6% badanych dzieci ( $n = 2$ ) z nieprawidłowym wynikiem EEG nastąpiło pogorszenie zapisu badania w przebiegu trwania choroby, pomimo stosowanego leczenia. Wszyscy pacjenci z pogorszeniem zapisu należeli do grupy 3, stanowiącej 40%. Przy pomocy analizy testem niezależności chi-kwadrat wykazano istotną różnicę pomiędzy badanymi grupami ( $\chi^2(2) = 6,60$ ;  $p = 0,019$ ): u dzieci z grupy 3 częściej niż u pozostałych występowało pogorszenie zapisu EEG w przebiegu trwania choroby (wykres 40).



WYKRES 40. WYSTĘPOWANIE POGORSZENIA ZAPISU EEG W PRZEBIEGU TRWANIA PADACZKI W BADANYCH GRUPACH

#### 4.5. Analiza zaburzeń rozwojowych kory mózgowej w obrazowaniu OUN

##### 4.5.1. MCD w płatach czołowych

Obrazowanie OUN wykazało zmiany w płacie czołowym u 78% badanych (n = 35). Pacjenci ze zmianami w płatach czołowych stanowili 88% grupy 1, 72% grupy 2 i 70% grupy 3 (tab. 34). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami ( $\chi^2(2) = 1,87$ ;  $p = 0,470$ ).

TABELA 34. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH CZOŁOWYCH W BADANYCH GRUPACH

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	2	11,76	5	27,78	3	30,00
Tak	15	88,24	13	72,22	7	70,00

##### 4.5.2. MCD w płatach ciemieniowych

W obrazowaniu OUN stwierdzono malformacje korowe w płatach ciemieniowych u 78% pacjentów (n = 35). We wszystkich badanych grupach uwidoczono zmiany w płatach ciemieniowych u większości chorych (tab. 35) i nie wykazano znamiennej różnicy pomiędzy grupami ( $\chi^2(2) = 1,12$ ;  $p = 0,592$ ).

TABELA 35. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH CIEMIENIOWYCH W BADANYCH GRUPACH

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	4	23,53	5	27,78	1	10,00
Tak	13	76,47	13	72,22	9	90,00

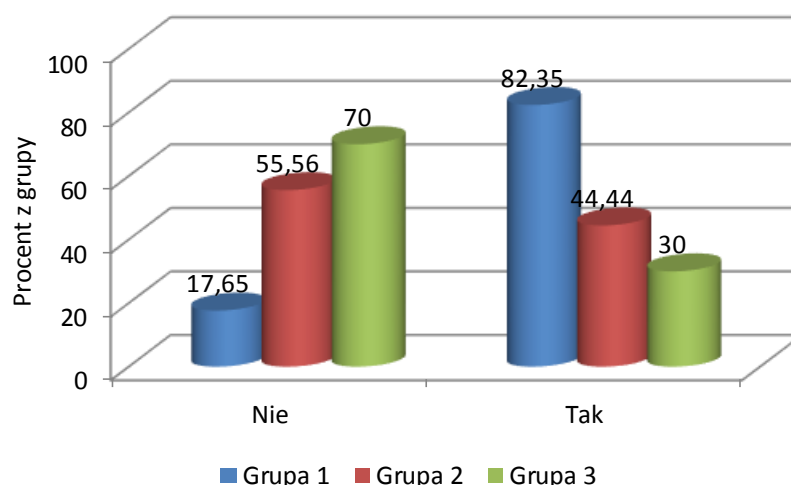
##### 4.5.3. MCD w płatach skroniowych

Zmiany o charakterze zaburzeń rozwojowych kory mózgowej w płatach skroniowych uwidoczono w obrazowaniu OUN 56% badanych (n = 25). Rozkład tego typu zmian w poszczególnych grupach przedstawia poniższa tabela (tab. 36).

TABELA 36. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH SKRONIOWYCH W BADANYCH GRUPACH

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	3	17,65	10	55,56	7	70,00
Tak	14	82,35	8	44,44	3	30,00

Analiza testem niezależności chi-kwadrat wykazała istotne statystycznie różnice ( $\chi^2(2) = 8,48$ ;  $p = 0,013$ ): u osób z grupy 1 częściej niż u innych występowały zmiany w obrazowaniu w płacie skroniowym (wykres 41).



WYKRES 41. RÓŻNICE W WYSTĘPOWANIU MCD W PŁATACH SKRONIOWYCH W BADANYCH GRUPACH

#### 4.5.4. MCD w płatach potylicznych

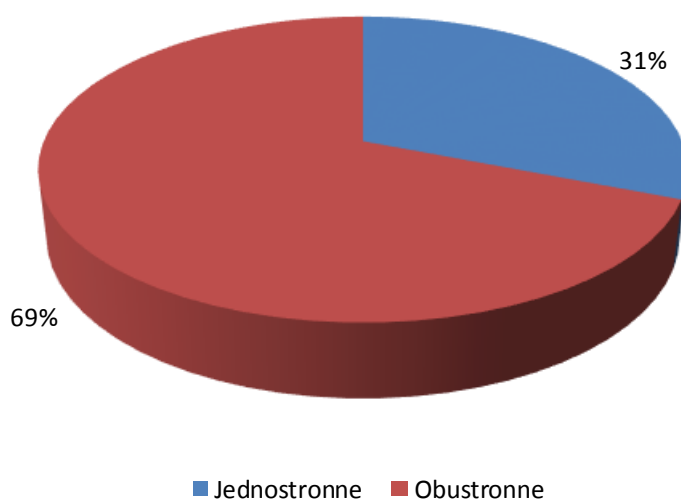
Występowanie MCD w płatach potylicznych zdiagnozowano na podstawie obrazowania OUN u 56% badanych osób ( $n = 25$ ). Pacjenci ze zmianami w płatach potylicznych stanowili 76% grupy 1, 50% grupy 2 i 30% grupy 3 (tab. 37), jednak nie wykazano znamiennej różnicy ( $\chi^2(2) = 5,76$ ;  $p = 0,065$ ).

TABELA 37. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH POTYLICZNYCH W BADANYCH GRUPACH

Odpowiedzi	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	4	23,53	9	50,00	7	70,00
Tak	13	76,47	9	50,00	3	30,00

#### 4.5.5. MCD jedno- i obustronne

Zmiany o charakterze zaburzeń rozwojowych kory mózgowej występowały obustronnie u 69% badanych (n = 31), natomiast jednostronnie u 31% (n = 14) (wykres 42), w tym dodatkowo zmiany ograniczone do jednego płata i jednostronne stwierdzono u 22% pacjentów badanej populacji.



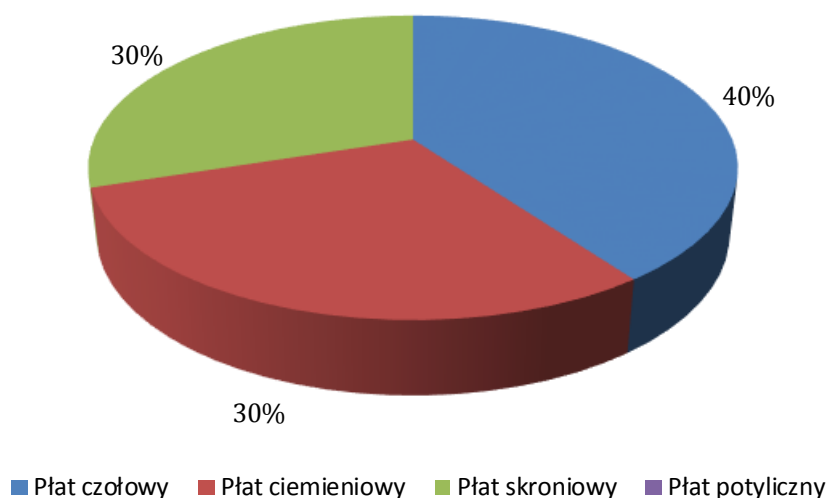
WYKRES 42. JEDNO- ALBO OBUSTRONNE WYSTĘPOWANIE MCD W OBRAZOWANIU OUN

Pacjenci ze zmianami jednostronnymi stanowili 24% grupy 1 (n = 4), 44% grupy 2 (n = 8) i 20% grupy 3 (n = 2) i nie wykazano istotnej różnicy pod względem ich występowania w badanych grupach ( $\chi^2(2) = 2,33$ ;  $p = 0,349$ ).

#### 4.5.6. Zmiany izolowane

Zmiany izolowane, dotyczące wyłącznie jednego płata jednostronnie stwierdzono u 10 pacjentów (22%). Zmiany te najczęściej dotyczyły płata czołowego (40%, n = 4), następnie

płatów ciemieniowego i skroniowego (po 30%, n = 3). U żadnego pacjenta nie stwierdzono wady izolowanej, dotyczącej płata potylicznego (wykres 43).

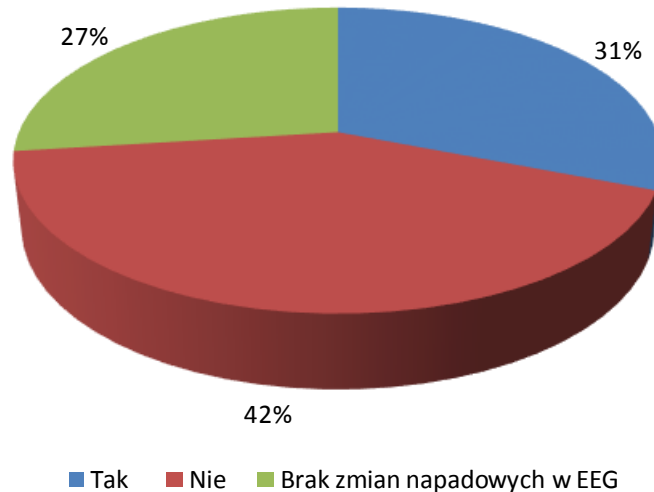


WYKRES 43. WYSTĘPOWANIE IZOLOWANYCH MCD W OUN BADANYCH PACJENTÓW

#### 4.6. Korelacja obecności MCD w obrazowaniu OUN z obecnością zmian napadowych w badaniu EEG w odprowadzeniach z nad obszaru jej występowania

Zgodność obszaru występowania malformacji korowych w obrazowaniu OUN z obszarem, w którym stwierdzono występowanie elektroencefalograficznych zmian napadowych stwierdzono u 31% ogółu badanych (n = 14), brak takiej zgodności u 42% (n = 19). U pozostałych 27% pacjentów (n = 12) wcale nie uwidoczniono zmian napadowych w badaniach EEG pomimo stwierdzonej malformacji w obrazowaniu OUN (wykres 44).



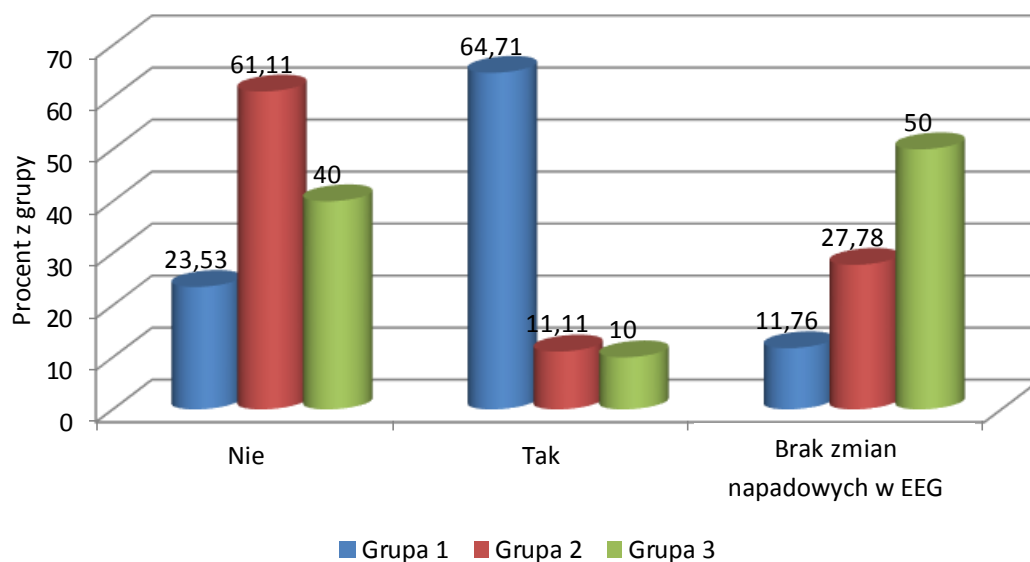


WYKRES 44. ZGODNOŚĆ OBSZARU WYSTĘPOWANIA MCD W OBRAZOWANIU OUN Z OBSZAREM, W KTÓRYM STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE ZMIAN NAPADOWYCH W EEG WŚRÓD BADANYCH CHORYCH

Występowanie zgodności obszaru zmian w obrazowaniu z obszarem wyładowań napadowych w EEG w poszczególnych badanych grupach przedstawia tabela niżej (tab. 38). Wykazano, że taka zgodność istotnie częściej występowała wśród badanych z grupy 1 ( $\chi^2(4) = 14,76$ ;  $p = 0,003$ ) (wykres 45).

TABELA 38. WYSTĘPOWANIE ZGODNOŚCI OBSZARU WYSTĘPOWANIA MCD W OBRAZOWANIU OUN Z OBSZAREM, W KTÓRYM STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE ZMIAN NAPADOWYCH W EEG A RODZAJ MCD

Zgodność	Rodzaj MCD					
	Grupa 1		Grupa 2		Grupa 3	
	N	% z grupy	N	% z grupy	N	% z grupy
Nie	4	23,53	11	61,11	4	40,00
Tak	11	64,71	2	11,11	1	10,00
Brak zmian napadowych w EEG	2	11,76	5	27,78	5	50,00



WYKRES 45. RÓŻNICE W WYSTĘPOWANIU ZGODNOŚCI OBSZARU WYSTĘPOWANIA MCD W OBRAZOWANIU OUN Z OBSZAREM, W KTÓRYM STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE ZMIAN NAPADOWYCH W EEG W BADANYCH GRUPACH

## 5. OPISY WYBRANYCH PRZYPADKÓW KLINICZNYCH

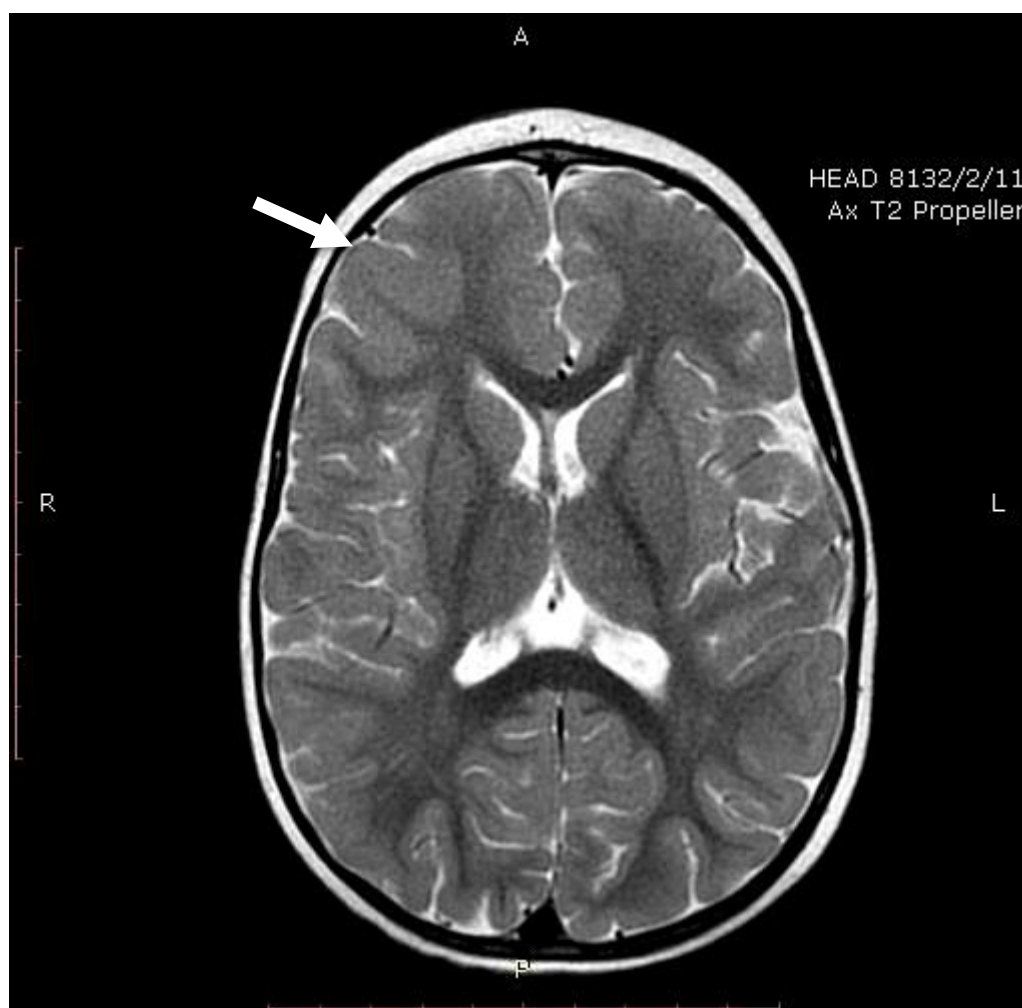
### 5.1. Przypadek ogniskowej dysplazji korowej typu II

Chłopiec A.W. urodzony z ciąży I (w I trymestrze infekcja górnych dróg oddechowych u matki), porodu operacyjnego, przy użyciu wyciągacza próżniowego, o czasie, z masą urodzeniową 3470g, oceniony w skali Apgar na 10 punktów został przyjęty do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej w wieku 11 miesięcy celem diagnostyki opóźnienia rozwoju psychomotorycznego. Dziecko od 7 miesiąca życia znajdowało się pod opieką neurologa, od 9 miesiąca było rehabilitowane z powodu asymetrii napięcia mięśniowego, siedziało samodzielnie od 10 miesiąca. Podczas hospitalizacji stwierdzono dyskretny niedowład lewej kończyny górnej (stopniowo ustępujący podczas wykonywania ruchów celowych), niewielkie opóźnienie rozwoju psychomotorycznego (siedział samodzielnie, pętał, nie raczkował, podtrzymywany za ręce chwilę utrzymywał się w pozycji pionowej), brak zmian w zapisie elektroencefalograficznym we śnie oraz torbiel szyszynki o średnicy 3 mm w obrazie MR mózgowia.

2 tygodnie później chłopiec został ponownie przyjęty do Kliniki po pierwszym w życiu napadzie drgawek uogólnionych toniczno-klonicznych, który wystąpił w gorączce, w przebiegu zapalenia płuc i trwał ok. 2 minuty. W pierwszej dobie hospitalizacji obserwowano kilkakrotnie podobne napady drgawek, zastosowano leczenie fenobarbitalem (*ang.: phenobarbital* - PB) dożylnym, uzyskując ich ustąpienie w drugiej dobie. Zapis EEG wykonany w czwartej dobie mieścił się w granicach normy wiekowej. Od tego czasu chłopiec przyjmował doustny PB, w kontrolnym badaniu EEG wykonanym 5 tygodni później we śnie uwidoczniło w przodogłowiu epizody fal theta o podwyższonej amplitudzie.

2 miesiące później dziecko ponownie trafiło do szpitala po gromadnych napadach drgawek uogólnionych toniczno-klonicznych, w przebiegu infekcji dróg oddechowych. Wówczas w zapisie EEG stwierdzono epizody uogólnionych wysokonapięciowych fal wolnych. Wykluczono neuroinfekcję, do leczenia włączono kwas walproinowy (*ang.: valproic acid* - VPA). 3 miesiące później chłopiec po napadzie drgawek uogólnionych o ogniskowym początku: drgania lewego kąnika ust i lewej kończyny górnej został przyjęty do Kliniki w trybie ostrożyrowym. W międzyczasie u chłopca, który wcześniej już nauczył się sprawnie chodzić wystąpił regres rozwoju motorycznego: obserwowano chód niepewny, na szerokiej podstawie. W wykonanych wtedy badaniach uwidoczniło ewolucję zapisu EEG do zmian

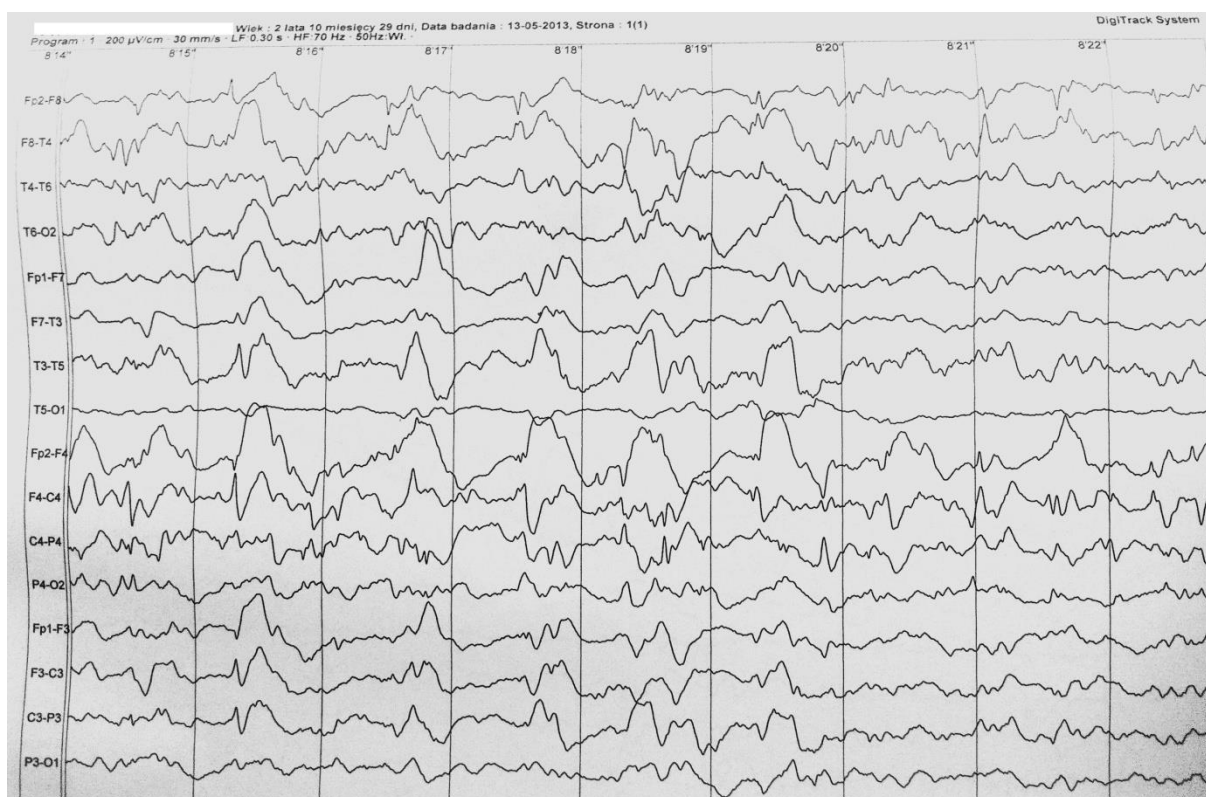
zlokalizowanych w prawej okolicy tylnoczołowej, w której stwierdzono liczne wyładowania wysokonapięciowych fal wolnych oraz w kolejnym badaniu: ognisko wyładowań napadowych wysokonapięciowych, zniekształconych iglicofal. Wówczas ponowiono badanie MR głowy, które ujawniło rozległe pogrubienie kory mózgowej w obrębie prawego płata czołowego z poszerzeniem zakrętów mózgowia, z dyskretnym podwyższeniem sygnału w obrazach T2-zależnych, bez wzmocnienia po podaniu kontrastu (ryc. 4), które sugerowało ogniskową dysplazję kory mózgowej. Pacjenta po wcześniejszej konsultacji przekazano na dalszą diagnostykę i ewentualne leczenie operacyjne do Kliniki Neurochirurgii Dziecięcej Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie (CZD). Zmodyfikowano także leczenie farmakologiczne: odstawiono VPA z uwagi na działania niepożądane (małopłytkowość), włączono natomiast lewetyracetam (*ang.: levetiracetam* - LEV), topiramát (*ang.: topiramate* - TPM) i PB.



RYCINA 4. OBRAZ MR T2-ZALEŻNY: OGNISKOWA DYSPLAZJA KORY MÓZGOWEJ W OBRĘBIE PRAWEGO PŁATA CZOŁOWEGO

Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym Euromedic w Poznaniu.

Przez kolejne półtora roku u chłopca, pomimo leczenia farmakologicznego, codziennie występowały napady padaczkowe: częściowe proste dotyczące lewej połowy ciała, czasem wtórnie uogólnione oraz pierwotnie uogólnione, wystąpił także epizod stanu padaczkowego w przebiegu infekcji, wymagający hospitalizacji. Rozpoznano padaczkę lekooporną na podłożu rozległej dysplazji prawego płata czołowego. Kolejne badanie EEG potwierdziło ognisko padaczkorodne: rozległe zmiany o charakterze uszkodzenia i podrażnienia w prawej okolicy czołowo-centralnej i skroniowej (zaostrome fale wolne 2-5 Hz, fale ostre i iglice o amplitudzie 120-320  $\mu$ V), mające niewielką tendencję do uogólniania się na lewą okolicę czołowo-centralną (ryc. 5). W Klinice Neurochirurgii CZD przeprowadzono nieradykalną operację dysplazji, wykonując resekcję płata czołowego prawego: badanie histopatologiczne wykazało FCD typu IIB: fragmenty kory i istoty białej z całkowicie zatartą architektoniką, obecność licznych komórek balonowatych, nieprawidłowe, znacznie powiększone neurony oraz drobne zwapnienia.

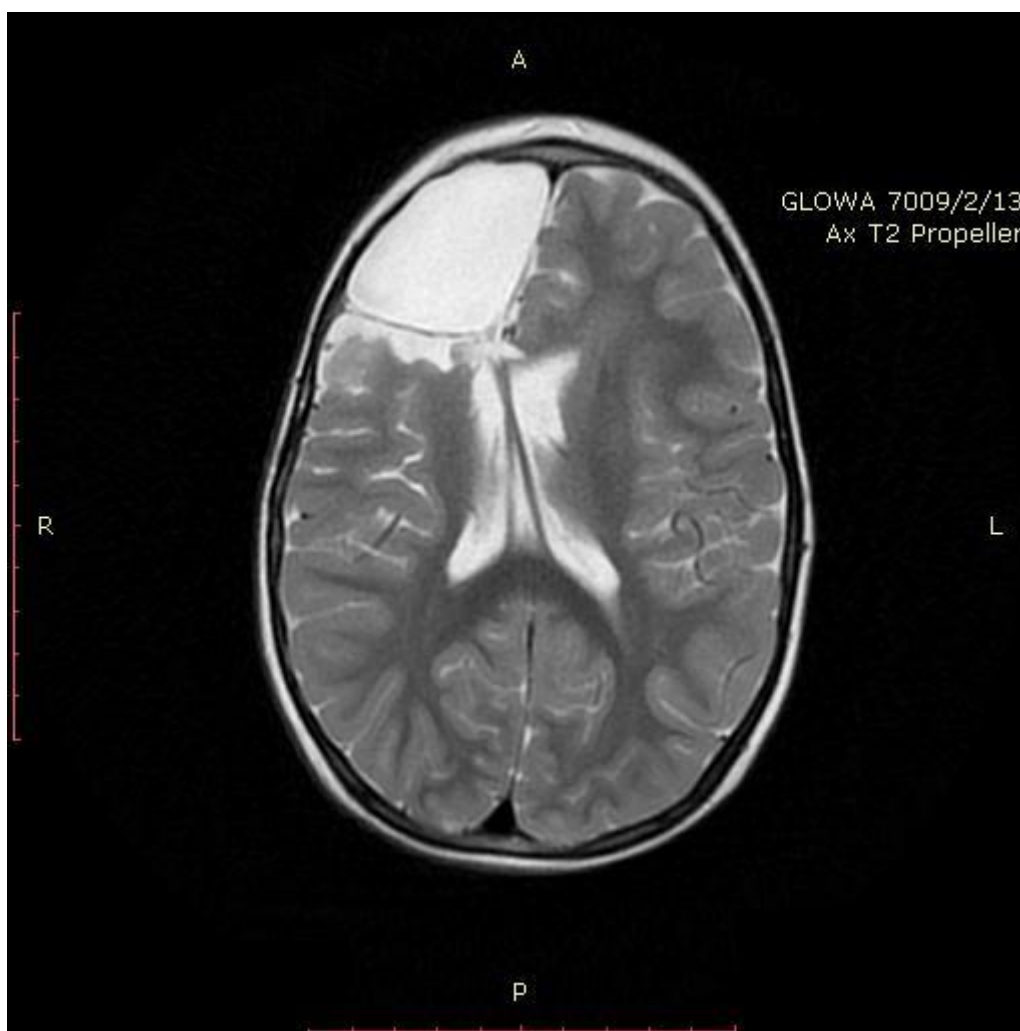


RYCINA 5. BADANIE EEG U PACJENTA Z FCD

W obrębie prawego płata czołowego: zaostrome fale wolne, fale ostre i iglice w prawej okolicy czołowo-centralnej i skroniowej.

Od czasu operacji zaobserwowano zmniejszenie częstości napadów padaczkowych, jednak występują one w dalszym ciągu ok. raz/tydzień, zazwyczaj gromadnie, są to napady

częściowe proste, lewostronne. Pacjent wymaga dalszej podaży LPP: przyjmuje VPA, LEV i karbamazepinę (*ang.: carbamazepine* - CBZ). Zapis EEG 5 miesięcy po operacji, w momencie zakończenia obserwacji, był nieprawidłowy: występowały iglice z falą, pojedynczo i w grupach, głównie w prawej okolicy czołowo-ciemieniowo-przedskraniowej, mające tendencję do propagacji na stronę lewą. Kontrolne badanie MR wykazało stan po kraniotomii czołowej prawostronnej i częściowej resekcji płata czołowego: w prawej okolicy czołowej widoczna jest przestrzeń płynowa wielkości 5,5x3,5x6,5 cm, wzdłuż obszaru resekcji widoczne jest pasmo gliozy, ponadto układ komorowy i struktury płata czołowego lewego przemieszczone są w prawo (ryc. 6).



RYCINA 6. OBRAZ MR T2-ZALEŻNY: STAN PO KRANIOTOMII CZOŁOWEJ PRAWOSTRONNEJ I CZĘŚCIOWEJ RESEKCJI PŁATA CZOŁOWEGO  
Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym Euromedic w Poznaniu.

W momencie zakończenia badania chłopiec miał 3 lata, z odchyień w badaniu przedmiotowym stwierdzano niedowład lewej kończyny górnej, niepewny samodzielny chód,

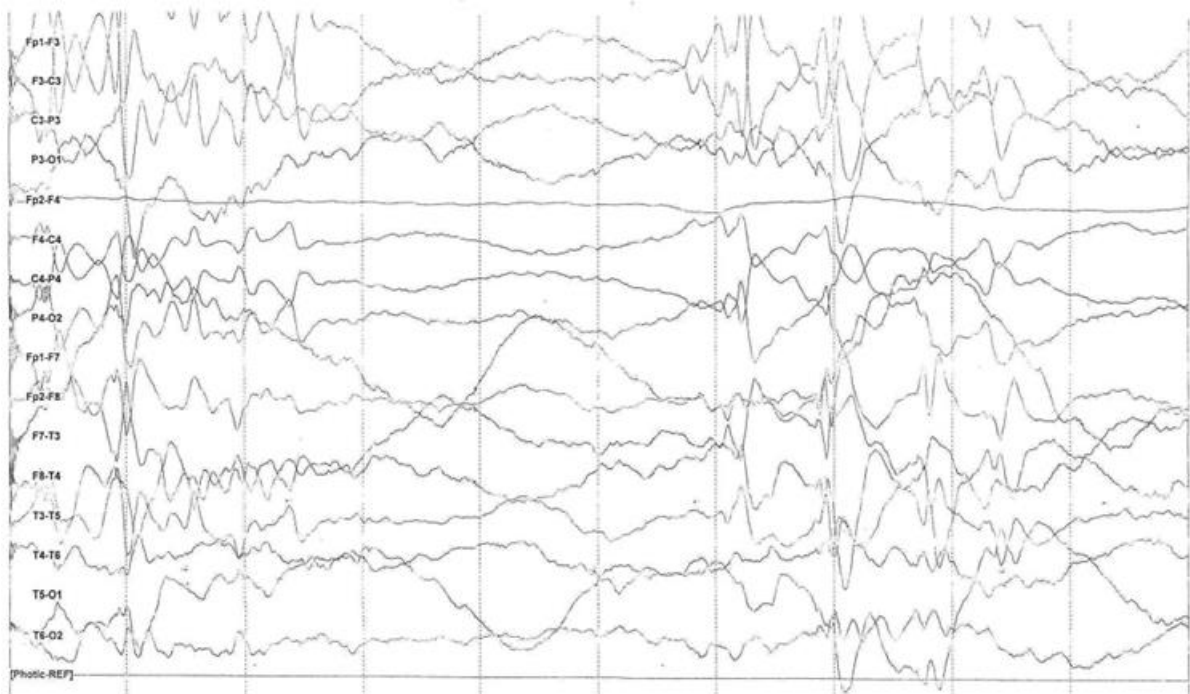
wchodzenie po schodach krokiem dostawnym. Rozwój mowy był opóźniony: dziecko wypowiadało kilka pojedynczych słów, komunikowało się z otoczeniem głównie za pomocą gestów i onomatopei. W Poradni Psychologiczno-Pedagogicznej orzeczono o potrzebie kształcenia specjalnego na okres wychowania przedszkolnego z uwagi na niepełnosprawność ruchową.

## **5.2. Przypadek heterotopii neuronalnej z towarzyszącą pachygyrią**

U pacjenta I.M. urodzonego z ciąży III, powikłanej infekcją u matki w 9 tygodniu ciąży, porodu II siłami natury w 40 tygodniu ciąży, z masą urodzeniową 2950g, ocenionego w skali Apgar na 10 punktów, posiadającego starszą zdrową siostrę, w wieku 6 tygodni wystąpiły napady skłonów. Napady występowały w seriach ok. 4-5 razy na dobę.

W przeprowadzonych badaniach diagnostycznych stwierdzono: w EEG – niskonapięciową czynność podstawową, niezróżnicowaną, na tle której występują liczne wyładowania nieregularnych, wysokonapięciowych fal wolnych, fal ostrych, zespołów fali ostrej z falą wolną, zespołów iglica-fala, pomiędzy wyładowaniami spłaszczenie zapisu (wzorzec „wyładowanie-cisza” – ryc. 7), w MR głowy - w okolicy korowo-podkorowej płata czołowego prawego stwierdzono obszar o nieostrych granicach, o niższej intensywności sygnału w stosunku do warstwy korowej w obrazach T2-zależnych, w którym ponadto opisano poszerzone bruzdy i zakręty płata czołowego. Rozpoznano zespół Westa na podłożu zmian organicznych mózgowia o charakterze heterotopii istoty szarej z towarzyszącą szerokokątkowością. Włączono leczenie wigabatryną (*ang.: vigabatrin* - VGB), uzyskując zmniejszenie częstości napadów, a wraz ze wzrostem dawki ich ustąpienie na ok. miesiąc.

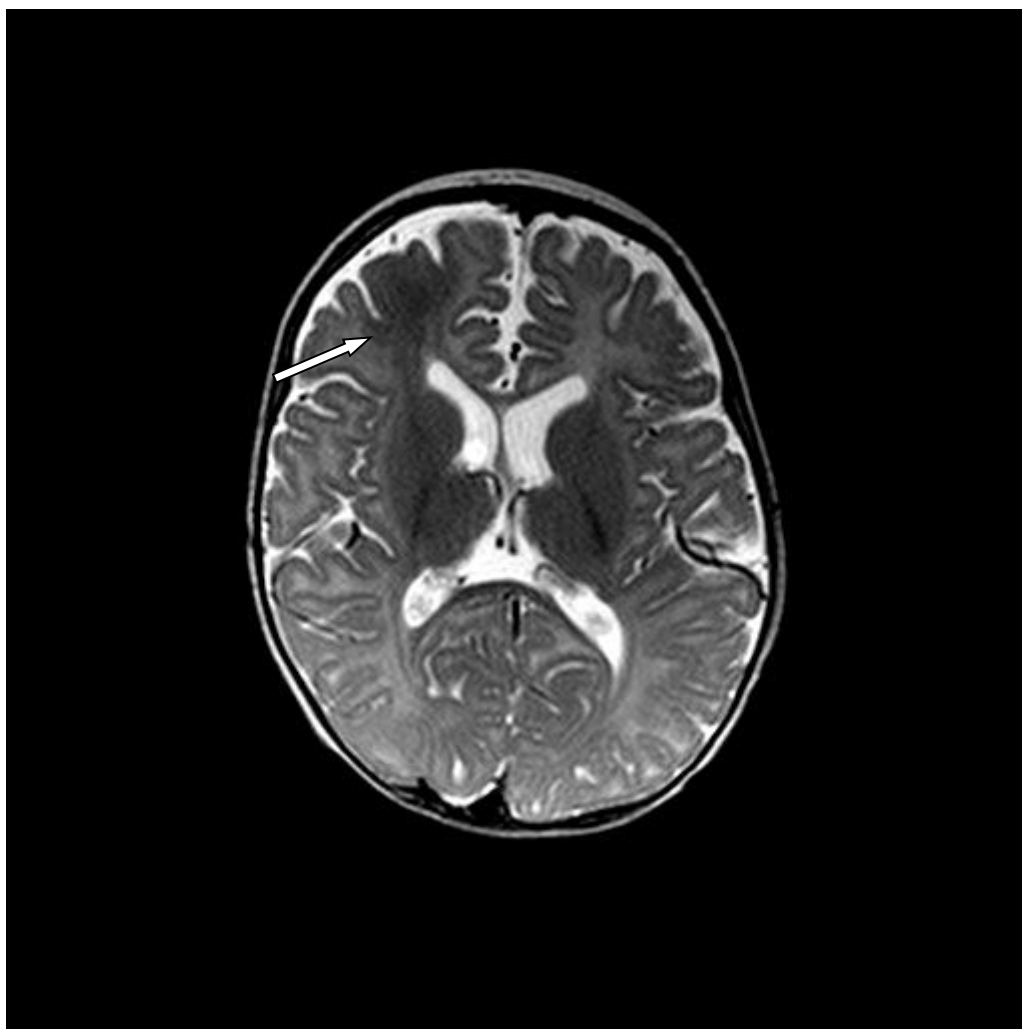
W 3 miesiącu życia u chłopca wystąpiły napady uogólnione toniczno-kloniczne z następowym niedowładem prawej kończyny górnej. Do leczenia dołączono VPA. W międzyczasie przeprowadzono diagnostykę w kierunku wrodzonego zakażenia CMV, stwierdzając u chłopca dodatnie przeciwciała w klasie IgG, ujemne w IgM, brak obecności DNA wirusa we krwi, ale znaczną ilość kopii wydalanych z moczem (>100 000 kopii/ml), co sugeruje możliwy związek wady OUN z wrodzonym zakażeniem CMV.



RYCINA 7. BADANIE EEG PACJENTA Z HETEROTOPIĄ NEURONALNĄ  
Wykonane w 6 tygodniu jego życia. Wzorzec „wyładowanie-cisza”.

W 7 miesiącu życia, przy braku napadów padaczkowych, odstawiono VPA z powodu działań niepożądanych leku (wg rodziców: zaburzenie rozwoju poznawczego). W 8 miesiącu życia u chłopca ponownie wykonano badanie MR głowy (badanie porównywalne z badaniem w 6 tygodniu życia – ryc. 8) w celu zakwalifikowania go do ewentualnego leczenia operacyjnego, od którego jednak odstąpiono. W 9 miesiącu u pacjenta ponownie wystąpiły napady: tym razem najczęściej o charakterze częściowym złożonym, wtórnie uogólnionym, zaczynające się od lewej połowy ciała. U chłopca obserwowano spastyczny niedowład lewostronny. W wielokrotnie wykonywanych badaniach EEG stwierdzano zmiany napadowe zlokalizowane w prawej półkuli mózgu (wysokonapięciowe zespoły iglicy z falą, zespoły fali ostrej z falą wolną, fal ostrych oraz fal wolnych) oraz uogólnione o podobnej morfologii we śnie.





RYCINA 8. OBRAZ MR T2-ZALEŻNY. HETEROTOPIA ISTOTY SZAREJ (STRZAŁKA) Z TOWARZYSZĄCĄ SZEROKOZAKRĘTOWOŚCIĄ W OBRĘBIE PŁATA CZOŁOWEGO PRAWEGO  
Badanie wykonano w CZD.

W wieku 2 lat z powodu nasilenia się napadów padaczkowych (do 30-40 na dobę) chłopca przyjęto do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, a następnie z powodu wystąpienia stanu padaczkowego przekazano do Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii Pediatrycznej, gdzie przebywał 10 dni, przez 7 dni był wentylowany mechanicznie. Napady opanowano, włączając do leczenia TPM i ponownie VPA. Wkrótce potem przeprowadzono także ocenę rozwoju chłopca, stwierdzając znaczne opóźnienie rozwoju psychomotorycznego – rozwój badany testem Brunet-Lezine oceniono na poziom 9 miesięcy (IR=38). 4 miesiące później przy nieobecności klinicznych napadów padaczkowych w EEG stwierdzono uogólnione wysokonapięciowe zespoły iglica-fala (ryc. 9). Ponowne MRI głowy nie ujawniło nowych zmian.

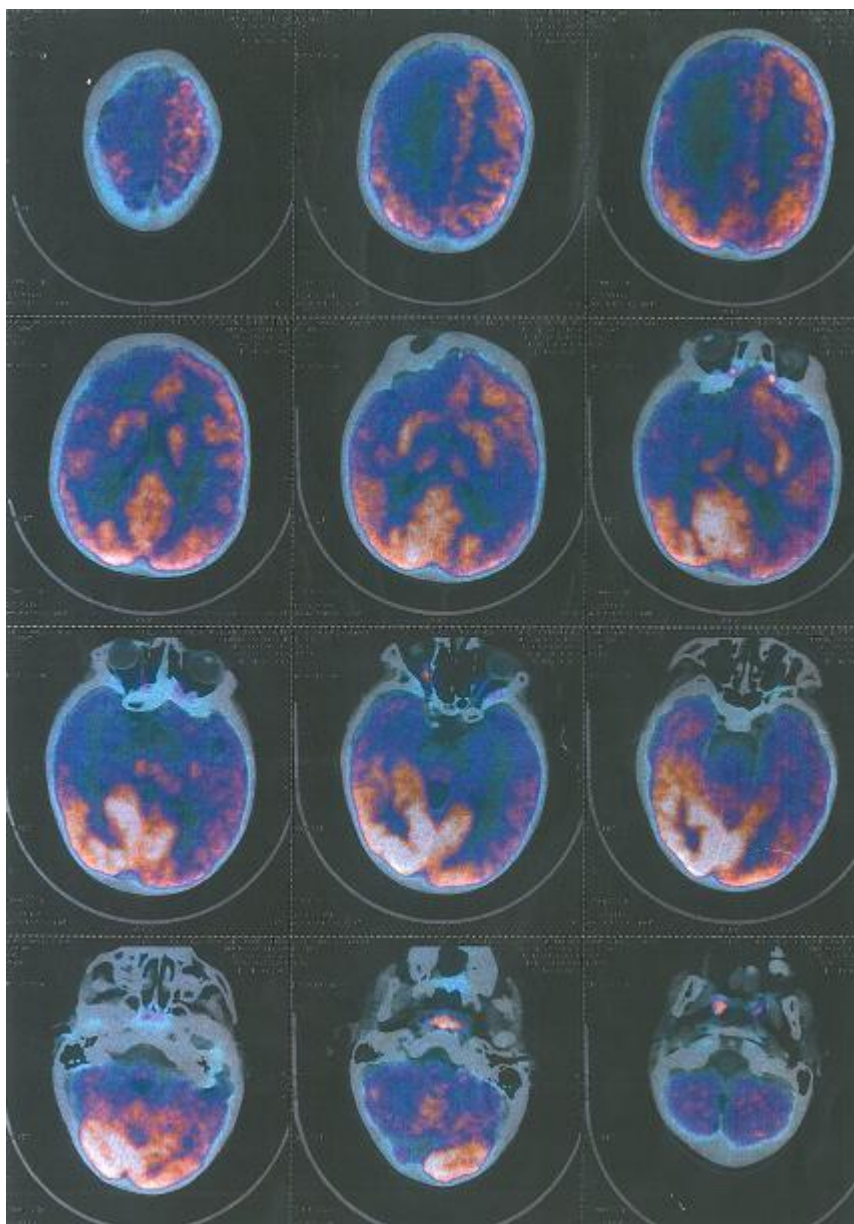


RYCINA 9. BADANIE EEG PACJENTA Z HETEROTOPIĄ NEURONALNĄ WYKONANE W WIEKU 2 LAT 4 MIESIĘCY

Widoczne są uogólnione wysokonapięciowe zespoły iglica-fala.

W celu ewentualnej ponownej kwalifikacji do leczenia chirurgicznego przeprowadzono badanie PET. 40 minut przed badaniem wystąpił napad padaczkowy, w związku z czym badanie można interpretować jako iktalne: w badaniu uwidoczniono aktywny metabolicznie obszar w korze pól półkuli prawej z dominacją strony prawej, odpowiadający najpewniej ognisku padaczkorodnemu (ryc. 10). Obszar ten nie pokrywa się więc z rejonem, w którym występuje widoczna w MR dysplazja. W związku z tym nie podjęto się leczenia operacyjnego.

W momencie zakończenia obserwacji chłopiec miał 3 lata 10 miesięcy, przyjmował TPM, LEV i klonazepam (*ang.*: *clonazepam* - CZP). Zmiany leków dokonano z powodu zwiększenia liczby napadów. Uzyskano redukcję do 1-2 częściowych, lewostronnych napadów na dobę o zmiennej morfologii, zwykle w godzinach nocnych. W zapisie EEG stwierdzano brak zróżnicowania przestrzennego, wysokonapięciowe fale ostre, uogólnione wystrzone fale wolne z przewagą strony prawej, nasilające się we śnie, brak prawidłowych grafoelementów snu, jedynie poronne wrzeciona. Rozwój psychomotoryczny pacjenta był znacznie opóźniony, na poziomie ok. 14 miesięcy (IR=30, badany testem Brunet-Lezine).



RYCINA 10. BADANIE PET PACJENTA Z HETEROTOPIĄ W OBRĘBIE PRAWEGO PŁATA CZOŁOWEGO  
Uwidoczniono ognisko padaczkorodne w płatach potylicznych (aktywny metaboliczny obszar – badanie  
iktalne). Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym Euromedic w Poznaniu.

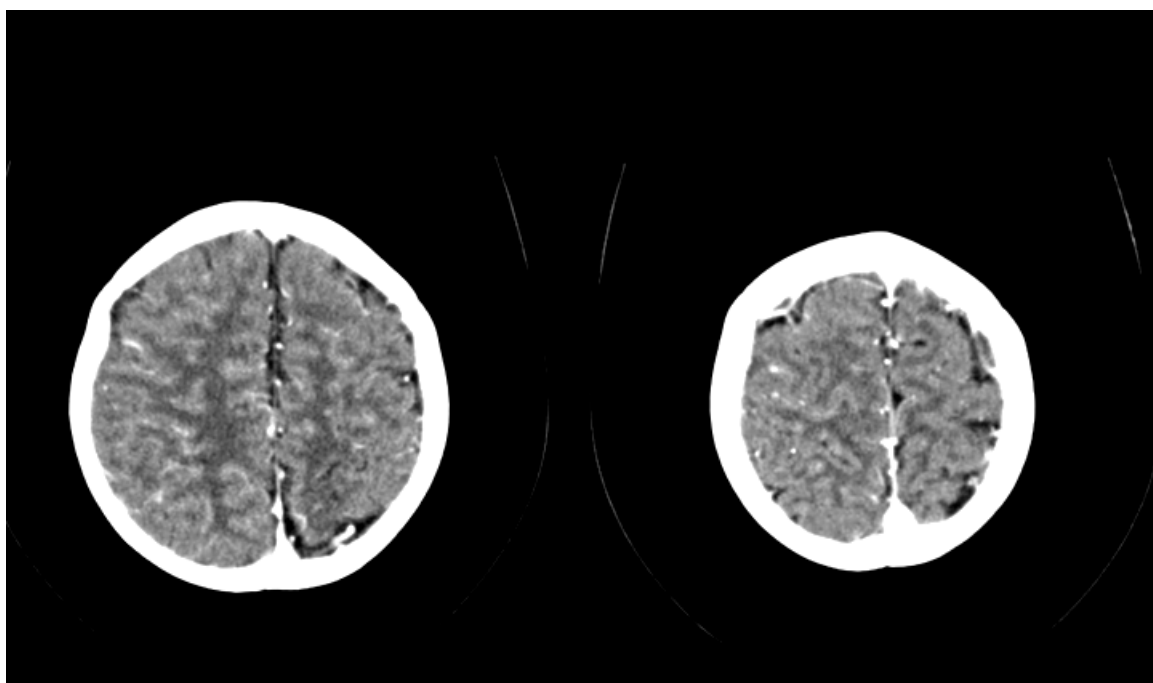
### 5.3. Przypadek polimikrogyrii

Dziewczynka I.J. z ciąży II o przebiegu prawidłowym, porodu w 40 t.c. przez cięcie cesarskie (objawy zagrożenia życia płodu, zielony płyn owodniowy), z masą urodzeniową 2600g, obwodem głowy 34 cm, została oceniona w skali Apgar na 5 i 7 punktów w kolejnych minutach. W 13 miesiącu życia przyjęto ją do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej po napadzie drgawek uogólnionych toniczno-klonicznych z towarzyszącym oczopląsem z fazą szybką w lewo i z następnym niedowładem prawostronnym. Napad

wystąpił podczas wysokiej gorączki w przebiegu infekcji wirusowej. Był to pierwszy napad w życiu dziewczynki.

Pacjentka była rehabilitowana od 3 miesiąca życia z powodu wzmożonego napięcia mięśniowego. Jej rozwój psychomotoryczny przebiegał prawidłowo: siedziała samodzielnie w wieku 8 miesięcy, pierwsze słowa wypowiadała w 12 miesiącu życia, w 13 miesiącu podtrzymywana potrafiła utrzymać się w pozycji stojącej. Wywiad rodzinny w kierunku padaczki i chorób neurologicznych jest nieobciążony.

Podczas hospitalizacji napadów nie obserwowano, wykonany zapis EEG był prawidłowy, natomiast na podstawie TK głowy wysunięto podejrzenie hipoplazji ciała modzelowatego i wady rozwojowej kory mózgowej w lewej okolicy ciemieniowej i potylicznej (ryc. 11). Do czasu wykonania dalszych badań kontrolnych do leczenia włączono PB.



RYCINA 11. TK GŁOWY PACJENTKI Z POLIMIKROGYRIĄ I HIPOPLAZJĄ PŁATA CIEMIENIOWEGO LEWEGO

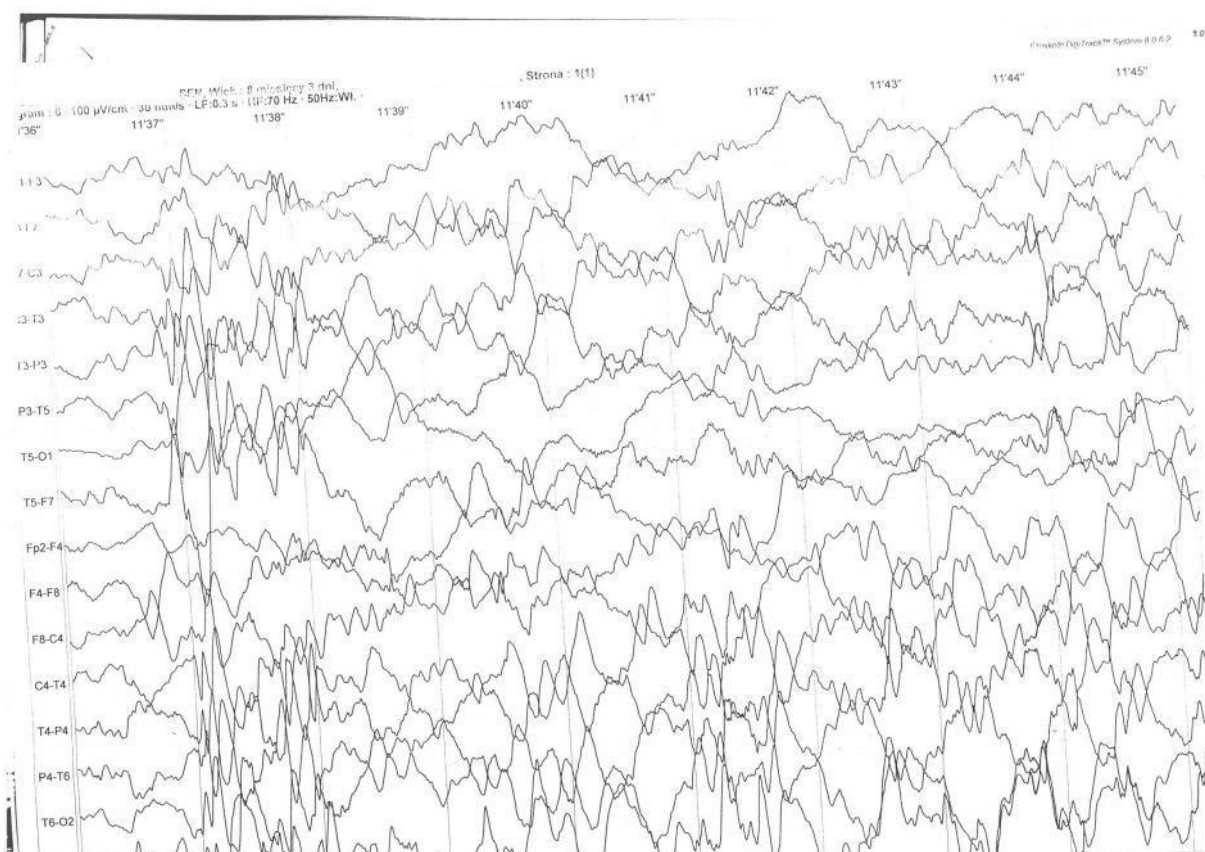
W wieku 15,5 miesiąca u pacjentki powtórzono badanie EEG, które ponownie mieściło się w granicach normy wiekowej oraz wykonano MR głowy, który nie potwierdził wady ciała modzelowatego, natomiast uwidoczniał drobnozkretowość płata ciemieniowego lewego ze współistniejącymi objawami jego hipoplazji i dyskretne zaniki korowe. Odstawiono PB, włączono leczenie VPA.

W momencie zakończenia obserwacji dziewczynka miała 3 lata, rozwijała się prawidłowo, nie chodziła do przedszkola, przebywała w domu. W badaniu przedmiotowym stwierdzano małogłowie (obwód głowy: 47 cm < 3 centyla), poza tym brak istotnych odchyleń.

W dalszym ciągu przyjmowała VPA. Badania eeg zawsze były prawidłowe, jednak sporadycznie (ok. 1x/pół roku) występowały napady uogólnione toniczno-kloniczne, zwykle podczas infekcji. Ostatni napad wystąpił 8 miesięcy wcześniej.

#### 5.4. Przypadek stwardnienia guzowego

Chłopiec W.A. z ciąży IV (obciążonej stresem u matki), porodu IV (zielony płyn owodniowy) siłami natury w 39 t.c., oceniony w skali Apgar na 10/9/10 punktów był hospitalizowany po raz pierwszy w wieku 7,5 miesięcy z powodu napadów niepokoju o nieustalonej etiologii od 3 miesiąca życia. Podczas hospitalizacji w szpitalu powiatowym zaobserwowano napad padaczkowy, stwierdzono także obecność licznych plam odbarwieniowych na skórze oraz nieprawidłowości w badaniu USG nerek. Rozpoczęto leczenie VPA i przekazano pacjenta na dalszą diagnostykę do Kliniki. Obserwowano napady zgięciowe, a badanie EEG ujawniło hipsarytmię (ryc. 12) – rozpoznano zespół Westa i VPA zastąpiono VGB, zastosowano także hydrokortyzon. Uzyskano dobrą kontrolę napadów i niewielką poprawę zapisu EEG: we śnie na tle czynności stosownej do wieku stwierdzano liczne epizody zniekształconych iglicofal w okolicach skroniowo-ciemieniowo-potylicznych.



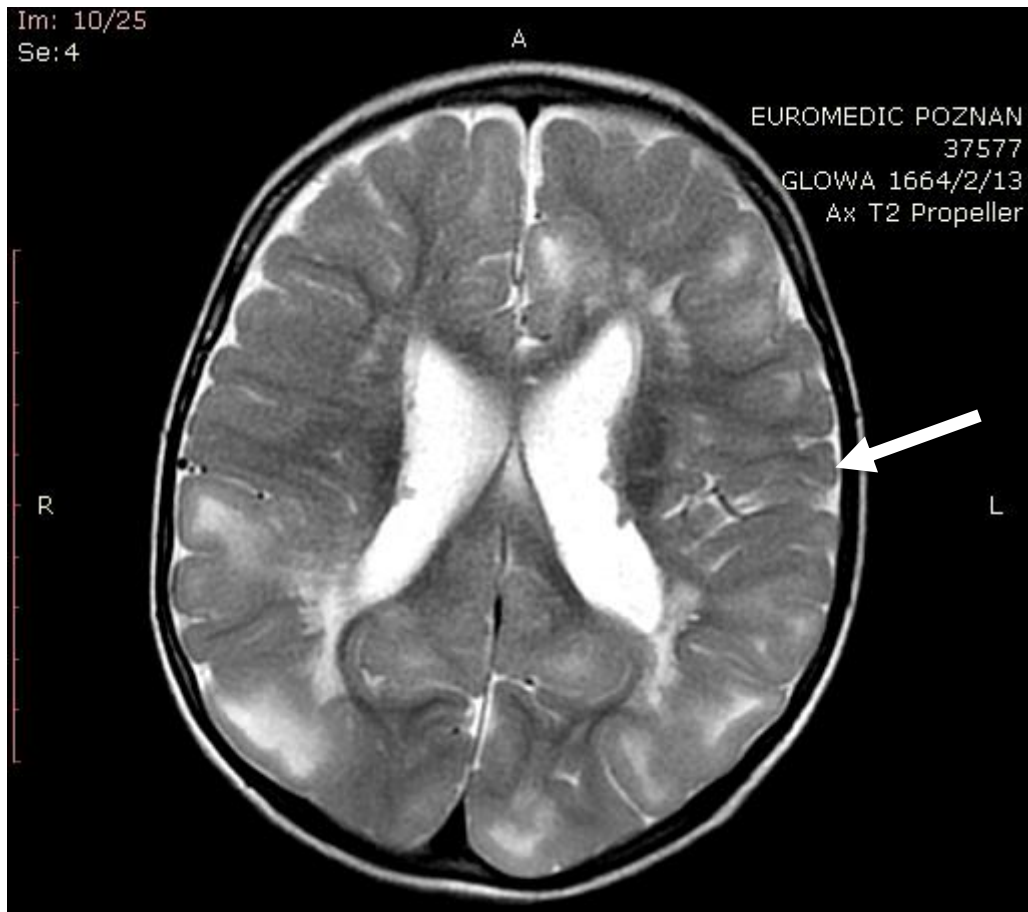
RYCINA 12. HIPSARYTMIA W BADANIU EEG PACJENTA ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM

W wykonanym badaniu MR głowy uwidoczniło guzki podwysciółkowe w obu komorach bocznych o średnicy do ok. 5 mm oraz liczne, obustronne korowo-podkorowe obszary hiperintensywne w sekwencjach T2 i FLAIR, zlokalizowane głównie przyszałkowo w płatach czołowych i ciemieniowych oraz w płatach potylicznych i tylnych partiach płatów skroniowych (guzki korowe), a ponadto cechy drobnozakrętości w okolicy ciemieniowej.

U pacjenta rozpoznano stwardnienie guzowate. Na podstawie USG jamy brzusznej zdiagnozowano również kamicę lewej nerki, badanie echokardiograficzne serca było prawidłowe. Rozwój psychomotoryczny badany testem Brunet-Lezine oceniono na 6 miesięcy, IR = 75.

Chłopca w wieku 2,5 lat diagnozowano po raz pierwszy w Poradni Psychologiczno-Pedagogicznej. Rozpoznano niepełnosprawność intelektualną w stopniu głębokim: „Najstabszą sferą rozwoju dziecka jest mowa, a szczególnie jej funkcja komunikacyjna i koordynacja wzrokowo-ruchowa. Zdarza się, że W. wcale nie reaguje na kierowane do niego polecenia ani na swoje imię. Nie posługuje się mową czynną, choć pojawiają się sylaby i dźwięki o charakterze onomatopei. (...) Chłopiec prezentuje różne zachowania autostymulacyjne (...), jest także nadwrażliwy dotykowo. (...) Stosunkowo dobrze rozwinięta jest lokomocja, choć pokonywanie przeszkód nie jest mocną stroną dziecka. Zaburzona koordynacja wzrokowo-ruchowa skutkuje trudnościami w opanowaniu wielu czynności samoobsługowych i obniżoną sprawnością manualną. Chłopiec rozpoznaje osoby bliskie mu emocjonalnie (...)” IR w wieku lat 3 oceniono testem Brunet-Lezine na 38.

Dziecko było wielokrotnie hospitalizowane. W przebiegu choroby obserwowano powiększanie się guzków podwysciółkowych w MR głowy. Na poniższych rycinach znajdują się obrazy z badania MR wykonanego w wieku 2,5 lat (ryc. 13 i 14).



RYCINA 13. OBRAZ MR GŁOWY T2-ZALEŻNY PACJENTA ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM  
Widoczne guzy korowo-podkorowe, guzki podwyściółkowe, a także cechy drobnzakrętości w obrębie płata ciemieniowego lewego (strzałka). Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym Euromedic w Poznaniu.



RYCINA 14. OBRAZ MR GŁOWY W SEKWENCJI FLAIR PACJENTA ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM  
Widoczne liczne obszary hiperintensywne odpowiadające guzom korowym. Badanie wykonano w Wielkopolskim Centrum Medycznym Euromedic w Poznaniu.

Oprócz tego u pacjenta obserwowano rozwój torbieli nerek.

Wielokrotnie modyfikowano leczenie przeciwpadaczkowe: stosowano VPA, LTG, TPM i CZP, uzyskując poprawę kontroli napadów, które w najgorszym okresie choroby występowały gromadnie, wiele razy dziennie. Uzyskano także poprawę zapisów EEG, a nawet ich całkowitą normalizację. Jednak w dalszym przebiegu choroby napady zaczęły się ponownie nasilać. Chłopiec trafił pod opiekę CZD, gdzie rozpoczęto leczenie everolimusem. W badaniu MRI głowy wykonanym w momencie zakończenia obserwacji, w wieku 3,5 lat stwierdzono obecność podwyściółkowych gwiazdziaków olbrzymiokomórkowych, a na podstawie badania spektroskopowego ich przemianę złośliwą.



## 6. OMÓWIENIE WYNIKÓW I Dyskusja

Wśród dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej w latach 2005-2013 z powodu padaczki, opóźnienia rozwoju psychomotorycznego lub deficytów neurologicznych u 46 stwierdzono zaburzenia rozwojowe kory mózgowej. Uśredniając, daje to 6,6 przypadków na rok, jednak coraz szerszy dostęp do badań obrazowych OUN zwiększył rozpoznawalność MCD w późniejszych latach. Z uwagi na ograniczony dostęp, zwłaszcza w bardziej odległej przeszłości, do badań obrazowych o wysokiej rozdzielczości, nie można na tej podstawie wnioskować o rzeczywistej częstości występowania MCD w populacji dziecięcej z problemami neurologicznymi. Mathew i wsp., również w ośrodku trzeciej referencji, w południowych Indiach zidentyfikowali przy pomocy obrazowania OUN 6 przypadków MCD na rok, ale w ostatnim roku objętym badaniem tj. 2003 przypadków było 10, a wykonano 220 badań MR głowy wśród pacjentów z padaczką, bo tylko ich dotyczyło badanie. W powyższym badaniu jednak, w przeciwieństwie do prezentowanego materiału, nie uwzględniono chorych na stwardnienie guzowate i z guzami DNET, ponadto dotyczyło ono również pacjentów dorosłych [10]. Dane literaturowe w zestawieniu z wyżej przedstawionymi liczbami mogą zaskakiwać, bowiem jak podaje Dunin-Wąsowicz za Dura-Trave i Michałowiczem nawet u ponad 50% niemowląt z padaczką wykrywa się nieprawidłowości z zakresu MCD [129]. Częstość nieprawidłowych znalezisk w badaniach MR jest jednak bardzo zróżnicowana i w znacznym stopniu zależy od techniki badania, doświadczenia osoby oceniającej, zakresu zmian histopatologicznych i demografii próby [130]. Ponadto częstość MCD, a zwłaszcza FCD, w literaturze często szacowana na podstawie danych z centrów chirurgii padaczki, może być zaniżona w badaniach, takich jak prezentowane, bazujących w rozpoznawaniu MCD na obrazowaniu OUN.

Pod pojęciem MCD rozumiemy dziś całe spektrum różnorodnych nieprawidłowości, które powstają na skutek zakłócenia w określonym momencie tak złożonego i ściśle uporządkowanego procesu, jakim jest rozwój kory mózgowej. Zaburzenia te dotyczyć mogą całej powierzchni mózgowia, wyłącznie określonych rejonów lub też mogą być rozsiane w obrębie jednej lub obu półkul. Skoro więc MCD są heterogenną grupą zaburzeń i mogą wykazywać zróżnicowany stopień nasilenia nieprawidłowości oraz dotyczyć odmiennych lokalizacji, tak też ich obraz kliniczny jest niejednorodny. Guerrini i wsp. w artykule przeglądowym dzielą pacjentów z MCD na dwa osobne, choć nachodzące na siebie zbiory. Do pierwszego zaliczają pacjentów z wczesnymi, rozlanymi MCD, ze skrajnie złym rokowaniem w

zakresie rozwoju psychomotorycznego i statusu neurologicznego, którzy zostają objęci opieką medyczną z powodu wczesnych problemów z karmieniem, napadów padaczkowych, niepokojąco nasilonego mało- lub wielkogłowa, czy innych wad wrodzonych lub całościowego opóźnienia rozwoju. Drugi zbiór tworzą pacjenci z później ujawniającymi się MCD takimi jak FCD, heterotopia lub ograniczona do niewielkiego obszaru polimikrogyria z łagodniejszym, bardziej zróżnicowanym obrazem klinicznym wtórnym do niejednolitego zajęcia mózgowia [128]. W materiale własnym mediana wieku pacjentów w momencie rozpoczęcia obserwacji wynosiła 8 miesięcy, dlatego wnioskować można iż przeważają pacjenci, którzy znaleźliby się w pierwszym z opisanych wyżej zbiorów. Wniosek ten potwierdza fakt, że u zdecydowanej większości badanych dzieci stwierdzono padaczkę, opóźnienie rozwoju i obustronne zajęcie mózgowia. Przewaga takiego profilu pacjentów jest spowodowana najpewniej pediatrycznym charakterem Kliniki i w związku z tym brakiem pacjentów dorosłych oraz prawdopodobnie ograniczonym w przeszłości dostępem do badań obrazowych, a szczególnie MR, które w pierwszej kolejności należały się pacjentom z cięższym obrazem klinicznym.

W badanej grupie stwierdzono nieznacznie większą liczbę chłopców (53%). U 38% chorych rozpoznano zaburzenia wtórne do nieprawidłowej proliferacji komórkowej, u 40% wtórne do zaburzonej migracji neuronalnej, najmniejszy odsetek pacjentów (22%) posiadał MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego. Populację o porównywalnym rozkładzie płci i poszczególnych rodzajów MCD prezentuje badanie Leventer i wsp. przeprowadzone wśród dzieci, w ośrodku uniwersyteckim, w Melbourne [141]. W hiszpańskim badaniu dotyczącym wyłącznie pacjentów z padaczką odnotowano z kolei przewagę płci żeńskiej, natomiast również u najmniejszego ich odsetka występowały zaburzenia z III grupy klasyfikacji Barkovicha (15,2%). MCD wtórne do nieprawidłowej proliferacji stanowiły 59,5%, a do nieprawidłowej migracji neuronalnej 25,3% badanej próby [131]. Z kolei wśród pacjentów operowanych z powodu padaczki lekoopornej odnotowano nieco więcej pacjentów płci męskiej (51,7%), natomiast w przeciwieństwie do powyższych badań najwięcej chorych posiadało MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego (aż 65%) [115]. Podobnie jak w badaniu brazylijskim Montenegro i wsp., gdzie u największego odsetka pacjentów (44%) wykazano występowanie zaburzeń z III grupy tj.: polimikrogyrii i schizencefalii. W tym badaniu przeważały kobiety (55%) [132]. W badaniach, które dotyczyły wyłącznie dzieci z FCD zauważalna była z kolei przewaga chłopców [61,114], natomiast w badaniach dorosłych z dużym odsetkiem chorych z okołokomorową heterotopią guzkową przeważały kobiety z uwagi na dominujące dziedziczenie PNH sprzężone z chromosomem X i niezdolność do

przeżycia heterozygotycznych płodów męskich [143,144]. Rozkład płci i poszczególnych grup MCD pomiędzy ośrodkami w większości przypadków różni się więc znacząco, co wynika z odmiennego składu badanych populacji oraz kryteriów włączania do badań i utrudnia ich porównywanie między sobą. Na odmienny rozkład MCD prawdopodobnie wpływ mają również różnice etniczne badanych populacji ze względu na dziedziczny charakter niektórych zaburzeń rozwojowych kory mózgowej.

Patogeneza MCD jest wieloczynnikowa, swój udział w ich powstaniu mają mutacje genetyczne i czynniki środowiskowe, zarówno w okresie prenatalnym, jak i na dalszych etapach rozwoju mózgowia [133]. W materiale własnym u ponad połowy dzieci stwierdzono występowanie czynników obciążających wywiad ciążyowy i okołoporodowy, najczęściej stwierdzane były odpowiednio infekcje matki w ciąży (31%) i infekcje wrodzone/wewnątrzmaciczne (31%). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami, choć w literaturze zdecydowanie najlepiej udokumentowany jest związek infekcji CMV z zaburzeniami grupy 3. White i wsp. na podstawie badań własnych postulują, że szczelina mózgowia jest równie istotną manifestacją wrodzonej infekcji CMV jak zwapnienia śródmózgowe [134]. Barkovich podaje, że infekcja CMV pomiędzy 18-24 tygodniem ciąży może skutkować powstaniem polimikrogyrii, natomiast Denis donosi, że infekcje tak wczesne, jak w 12 tygodniu ciąży mogą prowadzić do rozwoju schizencefalii [135, 92]. Z kolei tzw. teoria encefaloklastyczna jako przyczynę schizencefalii wskazuje udar niedokrwienny z zakresu unaczynienia tętnicy środkowej mózgu, do którego dochodzi na skutek zmian zapalnych, które są rezultatem wewnątrzłonowej infekcji wirusem cytomegalii [136]. W badanej populacji cytomegalię wrodzoną udokumentowano u 20% pacjentów, których udział jest podobny w każdej z grup, tak więc nie można na tej podstawie potwierdzić doniesień o jej specjalnym związku z rozwojem schizencefalii, czy polimikrogyrii. Nie można natomiast także wykluczyć udziału innych czynników infekcyjnych w rozwoju patologii ze spektrum MCD.

Wracając do czynników obciążających wywiad okołoporodowy, to w badaniach Güngörai i wsp. występowanie porodu przedwczesnego odnotowano u 10% dzieci z MCD (24% w materiale własnym), najczęściej w przypadkach ze schizencefalią [137]. Te same badania podają porównywalny do materiału własnego odsetek dzieci z niską masą urodzeniową (23,7% i 17,8% w grupie badanej) i znacznie wyższy odsetek obciążeń rodzinnych (40,6%). W materiale własnym obciążenia rodzinne stwierdzono u 22% dzieci i najczęstszym z nich była padaczka (występowała w rodzinie 13% chorych). W badaniach Mathew i wsp. występowanie padaczki w rodzinie stwierdzono u 26,5% grupy badanej, natomiast u Güngörai padaczka w rodzinie

znajduje się na drugim miejscu (17,8%) obciążeń wywiadu rodzinnego, zaraz po upośledzeniu umysłowym (18,7%), którego w badaniach własnych nie stwierdzono, na podstawie zebranego wywiadu, u żadnego z członków rodziny grupy pacjentów [10, 137]. Niewiele jest doniesień w piśmiennictwie na temat występowania padaczki u krewnych pacjentów z MCD, a wydaje się ono być szczególnie ciekawe w świetle najnowszych doniesień o rodzinnym występowaniu FCD, sugerujących że dysplazja korowa, DNET/GG i HME mogą mieć wspólną etiologię genetyczną [138], podobnie jak stwardnienie guzowate w którym szacuje się, że zachorowania rodzinne stanowią ok. jednej trzeciej przypadków choroby – pozostałe są sporadyczne [68, 139]. W badanym materiale 3 dzieci z TSC było rodzeństwem, którego ojciec również chorował (7% populacji badanej, 23% chorych z TSC).

Wśród badanych pacjentów u 35% stwierdzono nieprawidłowy obwód głowy, u 31% dzieci badanej populacji zdiagnozowano małogłowie, u 4% występowało wielkogłowie. Pod względem występowania tych cech stwierdzono istotne różnice w badanych grupach, ponieważ megacefalia występowała wyłącznie u dwóch chorych z TSC, a więc w grupie 1, natomiast w grupach z zaburzeniami wtórnymi do nieprawidłowej migracji neuronalnej i rozwoju pomigracyjnego istotnie częściej stwierdzano mikrocefalię. Wynik ten koresponduje z doniesieniami o występowaniu małogłowia jako konsekwencji mutacji prowadzących do lissencefalii i częstego występowania w schizencefalii [140, 136]. W badaniu Leventera i wsp. jednak, dotyczącym również populacji dziecięcej z MCD częściej stwierdzano wielkogłowie (8%), a znacznie rzadziej małogłowie (5,5%), choć dotyczyło pacjentów o porównywalnym odsetkowym składzie wad z poszczególnych grup klasyfikacji Barkovicha [141]. Z kolei wyłącznie wśród pacjentów z polimkrogyrią opisano, na podstawie badań Shain i wsp., podobną częstość występowania wielko- i małogłowia (po 8%) [86]. Tak więc choć częste występowanie małogłowia w grupie 2 i 3 wydaje się znajdować uzasadnienie w dostępnych doniesieniach naukowych, to jednak do prezentowanych wyników należy podchodzić z dużą ostrożnością, szczególnie w obliczu braku przypadków wielkogłowia w tych grupach oraz przy wysokim odsetku niekompletnych danych dotyczących obwodu głowy (16%).

Deficyty neurologiczne oprócz napadów i opóźnienia rozwoju psychomotorycznego są wymieniane jako najczęstsza manifestacja kliniczna MCD [8,16,128]. W materiale własnym nieprawidłowości w badaniu neurologicznym stwierdzano u większości chorych (64%). W większości przypadków nieprawidłowości w badaniu neurologicznym obserwowano nieprawidłowe napięcie mięśniowe (62%), prawdopodobnie z uwagi na przewagę pacjentów w wieku niemowlęcym w momencie włączenia do badania. U 24% wystąpiły niedowłady,

najczęściej czterokończynowe lub połowicze. W badaniach przeprowadzonych wśród dzieci z MCD również z wysoką częstością występowało nieprawidłowe badanie neurologiczne: 73,3% w badaniu Güngör i wsp. [137], a w badaniu Leventer i wsp. 27,5% pacjentów miało niedowłady: najczęściej występował niedowład połowiczny, u kolejnych 14,7% stwierdzono uogólnioną hipotonię, oprócz tego z mniejszą częstością stwierdzano inne odchylenia [141]. Zdecydowanie łagodniej manifestują się MCD w wieku dorosłym – zaledwie u 21% dorosłych stwierdzono jakiegokolwiek zaburzenia neurologiczne w badaniu Papayannisa i wsp. [7], a całkowicie prawidłowy wynik badania neurologicznego stwierdzono u 64,7% w materiale Mathew i wsp. [10]. W tym kontekście potwierdzenie znajdują cytowane wyżej spostrzeżenia Guerrini'ego na temat dwóch zbiorów pacjentów z MCD.

Oprócz zaburzeń neurologicznych w badanym materiale, dla pełnego obrazu klinicznego, analizowano również występowanie innych chorób lub wad wrodzonych. Choroby lub wady współistniejące stwierdzono u 60% chorych z MCD, statystycznie częściej w grupie 1, w której występowały u 82% pacjentów. W tym przypadku na wynik bez wątpienia miał wpływ fakt kwalifikowania do grupy 1 chorych ze stwardnieniem guzowatym, co dodatkowo uwierzytelnia fakt, iż najczęściej stwierdzane zaburzenia czyli zmiany skórne i choroby lub wady nerek, występowały wyłącznie w grupie 1. Poza tym równie często rozpoznawano wady lub choroby serca i także one najczęściej występowały w grupie 1, bo dotyczyły ponad 40% dzieci z MCD wtórnymi do nieprawidłowej proliferacji komórkowej, w porównaniu do 11 i 10% w grupach 2 i 3, jednak ta różnica nie była znamienna. Konkretnie zaburzenia wymienionych układów tj.: plamy hipomelanotyczne, liczne włókniaki, angiomyolipoma nerek i rhabdomyoma serca są na tyle charakterystyczne dla TSC, że stanowią duże kryteria rozpoznania tej jednostki chorobowej. Plamy hipomelanotyczne są często jedynymi zmianami skórnymi stwierdzanymi w dzieciństwie chorych z TSC i dotyczą niemal 90% pacjentów, angiomyolipoma z kolei są stwierdzane zwykle w późniejszym wieku – dotyczą zaledwie 16% 2-letnich dzieci z TSC, jednak w dzieciństwie często stwierdza się torbiele nerek [142,139]. Tak więc obecność zaburzeń charakterystycznych dla TSC zaważyła na przedstawionych wynikach. Oprócz tego nie uwidoczniło żadnych prawidłowości współistnienia chorób innych układów niż OUN z MCD.

U większości badanych dzieci (73%) zdiagnozowano opóźnienie rozwoju psychomotorycznego. Przeanalizowano ponadto osiągnięcie poszczególnych kamieni milowych takich jak samodzielne siedzenie, chodzenie oraz porozumiewanie się za pomocą słów i stwierdzono średni późniejszy wiek ich opanowania w odniesieniu do norm populacyjnych.

Podobne wyniki, w których przynajmniej połowa pacjentów (50-68%) była dotknięta niepełnosprawnością intelektualną, uzyskano w badaniach przeprowadzonych w grupach pediatrycznych z MCD [137, 141, 146], w przeciwieństwie do badań przeprowadzonych wśród pacjentów dorosłych, gdzie częstość występowania opóźnienia rozwoju psychomotorycznego jest mniejsza i waha się od 31,9% do 44,1% [7,10,86,148]. Jedynie w dużym badaniu, dotyczącym jednak wyłącznie 328 pacjentów z PMG, wyniosła aż 70% [85]. W badaniach własnych grupa 3 (pacjenci z PMG i SCZ) charakteryzowała się jednak najmniejszym odsetkiem chorych z niepełnosprawnością intelektualną, ale nie wykazano istotności statystycznej dla tej różnicy. W podobnie skonstruowanym badaniu Gonzalez-Cuevas i wsp., obejmującym jednakże również pacjentów dorosłych, przeciwnie, w grupie 3 ujawniono istotnie wyższy odsetek chorych z niepełnosprawnością intelektualną [131]. Taka różnica wynikać może z wysoce heterogenego obrazu klinicznego schizencefalii i polimikrogyrii, a zwłaszcza polimikrogyrii, która dotyczyć może różnej powierzchni mózgowia. Uogólniona PMG predysponuje do wcześniejszego początku napadów padaczkowych i wtórnie do większej częstości występowania niepełnosprawności intelektualnej [85, 86]. W przypadku schizencefalii kwestią sporną pozostaje, czy obraz kliniczny zależy od rodzaju i lokalizacji wady, czy jest on w większym stopniu niezależny od zmian anatomicznych mózgowia [136]. Stutterd i wsp. podają, że niektórzy pacjenci z PMG lub SCZ mają mniej problemów klinicznych niż mógłby to sugerować wynik obrazowania OUN, co sugeruje utrzymanie funkcji korowych w chorobowo zmienionej korze, potwierdzone w badaniach fMRI [170]. Brak istotności statystycznej w badaniach własnych dla zmniejszonej częstości występowania opóźnienia rozwoju psychomotorycznego w grupie 3 nie daje podstaw do polegania na tym wyniku. Fakt ten zwraca jednak uwagę ze względu na znamienne późniejsze występowanie pierwszego napadu padaczkowego w tej grupie chorych, co pozostaje w zgodzie z doniesieniami naukowymi na temat wczesnego początku napadów jako niekorzystnego czynnika rokowniczego w odniesieniu do rozwoju psychomotorycznego wszystkich pacjentów z MCD [128, 147].

W materiale własnym obliczono średni IQ/DQ w grupie badanej, który wyniósł  $66 \pm 32$ . Porównywalne wyniki podają badania przeprowadzone w populacjach dziecięcych z MCD:  $65 \pm 25$  [137] i z FCD:  $73 \pm 29$  [146]. Najwyższy IQ w materiale własnym obserwowano w grupie 1, w której jego średnia wartość wyniosła powyżej 80, ale bez znamienności statystycznej dla różnicy w stosunku do grup 2 i 3. Widoczna tutaj pewna sprzeczność tj. najwyższy IQ w grupie 1 i najwyższy odsetek dzieci z opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego w tej grupie wynika

najprawdopodobniej z obecności w niej pacjentów z prawidłowym, a nawet ponadprzeciętnym IQ, wśród chorujących na stwardnienie guzowate. Jak podaje literatura ok. 30% pacjentów z TSC rozwija upośledzenie umysłowe, a ok. 50% ma przeciętną inteligencję, może jednak prezentować pewne deficyty intelektualne [142]. Koreańskie badanie Yum i wsp. potwierdza wcześniejsze doniesienia, że głównym czynnikiem ryzyka niepełnosprawności intelektualnej u pacjentów z TSC jest, podobnie jak w innych MCD, wczesny początek napadów, jednak niejasnym pozostaje, czy jest on główną przyczyną deficytów poznawczych, czy manifestacją neuronalnej dezorganizacji i nadpobudliwości, która jest również odpowiedzialna za nieprawidłowy rozwój funkcji intelektualnych [145]. Wykazano ponadto że średni IQ/DQ był niższy wśród pacjentów chorujących na padaczkę ( $56 \pm 28$  w stosunku do  $81 \pm 35$  wśród niechorujących), ale także bez statycznej istotności dla tej różnicy, co może wynikać z małej liczebności badanych grup. Przytoczony wynik jest zgodny jednak z licznymi doniesieniami na temat wpływu występowania i kontroli napadów padaczkowych na prawidłowy rozwój psychomotoryczny [136, 146, 150].

W badanym materiale uwidoczniono także, że 1/3 dzieci z MCD uczy się w placówkach specjalnych i prawie tyle samo pozostaje w domu. Znaczna część dzieci pozostających w domu wynika zapewne częściowo z niemowlęcego lub wczesnodziecięcego wieku badanych i faktu wychowywania tych dzieci przez opiekunów w warunkach domowych. Niestety nie znaleziono podobnych badań na temat stosowanych form edukacji wśród dzieci z MCD. Zresztą trudno byłoby porównywać takie wyniki z uwagi na różny dostęp do form opieki nad dziećmi zapewniany przez państwo.

Spośród pacjentów z MCD hospitalizowanych w Klinice u 73% już rozpoznano padaczkę, a 76% z nich miało przynajmniej jeden epizod napadowy. Podobną częstość występowania padaczki wśród chorych z MCD podaje badanie Leventer i wsp. przeprowadzone na grupie pediatrycznej (75%) oraz Montenegro i wsp. (77%), chociaż dotyczyło chorych w wieku od 5 miesięcy do 71 lat (średnia 15,2 lat) [141, 132]. Średni wiek pierwszego napadu padaczkowego wyniósł  $8 \pm 11,5$  miesięcy i jak już wspomniano był on istotnie wyższy w grupie 3, w której wynosił powyżej 1,5 roku. Niemniej jednak jest on stosunkowo niski w porównaniu z badaniami dostępnymi w piśmiennictwie, gdzie waha się od 18 miesięcy w badaniu dotyczącym wyłącznie dzieci, ale zdiagnozowanych na podstawie MR (a autorzy sugerują, że w cięższych przypadkach do rozpoznania wystarczyło badanie KT) do 16,3 lat w badaniu dotyczącym pacjentów ze skroniową ogniskową dysplazją [141, 152, 151, 115, 86, 7]. Potwierdza to wcześniej wysunięte przypuszczenie o przewadze pacjentów z rozleglejszymi,

gorzej rokującymi MCD w badanej populacji. Średni czas trwania padaczki w grupie badanej był z kolei stosunkowo krótki ( $4,67 \pm 4,74$  lat) w porównaniu z dostępnymi badaniami, właśnie dlatego że badanie własne dotyczy pacjentów pediatrycznych i obejmuje krótszy okres obserwacji.

Padaczka objawowa, zwłaszcza na podłożu MCD (oraz stwardnienia hipokampa), dodatkowo manifestująca się w młodym wieku często ma ciężki przebieg i gorzej odpowiada na leki przeciwpadaczkowe [153]. W grupie badanej większość dzieci w najgorszym okresie choroby miała napady codziennie (67%), z czego u znacznego odsetka badanych (21%) występowały one gromadnie i pomimo, iż w momencie zakończenia badania najliczniejszą grupę stanowiły dzieci u których napady padaczkowe występowały sporadycznie, to jednak aż u 24% w dalszym ciągu występowały one codziennie lub prawie codziennie. Znaczny odsetek pacjentów przyjmował co najmniej dwa leki przeciwpadaczkowe (57%), a padaczkę lekooporną rozpoznano u 30% chorych. Codzienne napady padaczkowe u większości pacjentów z MCD (59%) przed rozpoczęciem leczenia chirurgicznego odnotowali także w swoim badaniu Chang i wsp., a u blisko połowy chorych Mathew i wsp. [115,10]. W tym ostatnim badaniu prawie 80% pacjentów przyjmowało co najmniej dwa leki przeciwpadaczkowe. Tych danych nie podają Montenegro i wsp., natomiast zauważają, że najlepsza kontrola padaczki (wg przyjętych przez autora kryteriów: wolność od napadów przez co najmniej rok) przy użyciu LPP występowała w grupie chorych ze schizencefalią i polimikrogyrią [132]. W danych własnych też daje się zauważyć tendencja lepszej kontroli padaczki w grupie 3, ponieważ w tej grupie u najmniejszego odsetka chorych rozpoznano padaczkę lekooporną, jak również największy odsetek tej grupy pacjentów przyjmuje wyłącznie jeden LPP, jednak nie są to różnice istotne statystycznie.

Odsetek pacjentów z padaczką lekooporną w badanym materiale jest taki, jak w całej populacji chorych na padaczkę [153, 154]. Jednak może to wynikać z przyjęcia braku jednoznacznych kryteriów lekooporności, ponieważ gdyby konsekwentnie zastosować definicję padaczki lekoopornej rekomendowaną przez ILAE tj.: brak trwałej wolności od napadów pomimo podjęcia dwóch prób dobrze tolerowanych, prawidłowo dobranych i stosowanych schematów leczenia LPP [155], mogłoby się okazać że w badanej populacji ten odsetek byłby wyższy. Przy zastosowaniu kryteriów ILAE w badaniu Papayannis i wsp. stwierdzono aż 84,8% pacjentów z padaczką lekooporną, i to pomimo faktu, że badanie dotyczyło wyłącznie dorosłych, natomiast w badaniu Kuchukhidze i wsp. przy niesprecyzowanych kryteriach odsetek ten wyniósł 63% [7, 148]. Dodatkowo wniosek o



zaniżonej w badanej populacji częstości rozpoznań padaczki lekoopornej nasuwa się przy skonfrontowaniu wyżej przytoczonych danych o znacznej części pacjentów stosujących politerapię z wysokim odsetkiem pacjentów (43%), u których LPP zmieniano przynajmniej dwa razy i równocześnie niskim odsetkiem chorych (12%), u których nie obserwowano napadów przez co najmniej 2 lata i jeszcze niższym (6%), u których ten brak napadów wydaje się pozostawać w związku z włączonym LPP. Wszyscy chorzy wolni od napadów przez min. 2 lata należeli do grupy 1, jednak z uwagi na ich niewielką liczbę (n = 4) nie dowiedziono istotności statystycznej tej obserwacji.

U 21% badanych nie stwierdzono żadnej poprawy (zmniejszenia częstości napadów, poprawy funkcji poznawczych) pomimo zastosowanej terapii. U wszystkich stosowano leczenie farmakologiczne, 3 pacjentów dodatkowo operowano, a u 2 stosowano everolimus z uwagi na wystąpienie SEGA w przebiegu TSC. Ewolucję padaczki u tych pacjentów przedstawia tabela 31 (str. 73) - zadowalający efekt (ustąpienie napadów padaczkowych) osiągnięto tylko u jednego pacjenta, dopiero po drugiej, radykalnej operacji. Zaznaczyć jednak trzeba, że stan neurologiczny tego pacjenta pozostał ciężki: posiada niedowład połowiczny i głęboką niepełnosprawność intelektualną. Obie alternatywne formy terapii były prowadzone poza naszym ośrodkiem, dlatego należy się zastanowić, czy gdyby dostępność tych metod była większa, inni pacjenci odnieśliby korzyści z ich wdrożenia. Piśmiennictwo podaje, że najlepsze rokowanie w leczeniu chirurgicznym mają pacjenci z grupy 1 klasyfikacji Barkovicha, prawdopodobnie dlatego że uszkodzenia wtórne do nieprawidłowej proliferacji komórkowej są często dobrze odgraniczone i z większym prawdopodobieństwem łączą się z ogniskowymi nieprawidłowościami i dysfunkcjami [115]. Tak też większość opisanych badań z centrów chirurgii padaczek dotyczy FCD, choć np. bardzo ciekawy przypadek ustąpienia napadów po resekcji heterotopii guzkowej opisują Agari i wsp. – pomimo, iż napady rozpoczynały się nie tylko w okolicach heterotopowych komórek, ich wycięcie uwolniło pacjenta od napadów, co autorzy tłumaczą prawdopodobnym przerwaniem sieci połączeń padaczkorodnych pomiędzy PNH a innymi miejscami kory mózgowej [156]. Niemniej jednak w większości przypadków czynnikami determinującymi pomyślny efekt operacji są możliwość prawidłowego wykrycia (także przy zastosowaniu fMR, elektrokortykografii oraz PET) i całkowitej resekcji obszarów strukturalnych oraz funkcjonalnych nieprawidłowości. Ponadto opisywano korzystne rokowniczo znaczenie młodego wieku w momencie operacji, krótszego okres trwania padaczki i mniejszej częstotliwości napadów przed interwencją chirurgiczną [115, 146, 151]. Dlatego w badanej grupie większości pacjentów nie można zakwalifikować do leczenia chirurgicznego ,

głównie ze względu na rozległość wady, ale także z powodu braku zgodności miejsca wyładowań napadowych z lokalizacją MCD (o czym szerzej mówi się poniżej). Co więcej, częste występowanie napadów uogólnionych i ciężki stan neurologiczny już w momencie włączenia do obserwacji, daje niewielkie szanse na nadrobienie braków w rozwoju i również na uwolnienie od napadów [146]. Opisany w rozprawie przypadek pacjenta z heterotopią i towarzyszącą jej pachygyrią, kilkakrotnie dyskwalifikowanego od operacji, obrazuje wszystkie opisane przyczyny. Dodatkowo nawet FCD, które chociaż - jak już wspomniano, są najlepiej udokumentowanym pod względem leczenia chirurgicznego i jego wyników rodzajem MCD, rokują mniej pomyślnie w stosunku do innych epileptogennych patologii [157, 153]. W grupie badanej FCD stwierdzono tylko u 2 pacjentów, poddanych interwencji chirurgicznej z brakiem efektu u jednego chorego i poprawą u drugiego. Natomiast pacjenci z TSC zostali włączeni w program leczenia everolimusem z powodu obecności SEGA, którego efektywność w momencie zakończenia obserwacji jeszcze nie nadawała się do oceny ze względu na zbyt krótki okres stosowania terapii. Obserwowano jednak u tych pacjentów niewielkie zmniejszenie częstości napadów padaczkowych w przebiegu choroby i stosowanych form leczenia, ale trudno wiązać ten efekt jednoznacznie z leczeniem biologicznym. W piśmiennictwie opisano dowody na pomocną rolę inhibitorów mTOR w leczeniu padaczki u chorych z TSC, jednak konieczne są dalsze wiarygodne badania, aby wypracować właściwe schematy postępowania [158].

Jak już wspomniano, w badanej populacji stwierdzono częste występowanie napadów uogólnionych. Występowanie napadów częściowych odnotowano u 33% chorych na padaczkę, a uogólnionych u 94%. Widać więc, że u znacznego odsetka chorych musiały występować oba typy napadów. Zauważono również, że napady uogólnione występowały u wszystkich chorych z grupy 2 i 3, a więc tylko w grupie 1 znajdowali się chorzy wyłącznie z ogniskowym typem napadów, jednak było ich zbyt mało aby stwierdzić istotność statystyczną tej obserwacji. Przytoczone dane znajdują się w sprzeczności z większością literaturowych doniesień, gdzie w obrazie klinicznym MCD przeważają napady częściowe, występując nawet u 100% badanych osób w badaniu Papayannis i wsp. [7], w którym jednak u blisko 74% obserwowano ich przynajmniej jednokrotne uogólnienie w przebiegu choroby. W pozostałych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z MCD napady częściowe występują z częstością od 55,9% do 86% i najpowszechniej obserwowano napady częściowe złożone [10, 115, 132, 148]. Z kolei u Mühlebner i wsp., w badaniu dotyczącym wyłącznie dzieci, odsetek napadów częściowych był niższy: wynosił zaledwie jedną trzecią, następna trzecia część pacjentów miała napady zgięciowe, a pozostali pacjenci napady uogólnione [160]. Pośrodku plasuje się badanie

Leveter i wsp., także dotyczące dzieci, w którym odsetek napadów częściowych wyniósł 42%, uogólnionych 40%, natomiast mieszanych lub nieokreślonych 18%. W tym przypadku w określaniu typu napadów bazowano na badaniu EEG [141]. W badaniu własnym zmiany w EEG analizowano osobno, natomiast w przypadku oceny typu napadu opierano się na jego morfologii, często poznanej wyłącznie na podstawie wywiadu, gdyż nie zawsze lekarz był świadkiem napadu. Słabością niniejszego badania jest na pewno niewykonywanie badania video-EEG w analizowanej populacji. Może to oczywiście wpływać na zniżenie odsetka napadów częściowych np. w przypadku ich wtórnego uogólnienia i nie zwrócenia przez opiekuna uwagi na ich ogniskowy początek. Ponadto napady zgięciowe zakwalifikowano do napadów uogólnionych, a zgodnie z najnowszymi wytycznymi ILAE ze względu na brak wystarczającej wiedzy, aby przyporządkować je do grupy napadów uogólnionych lub częściowych, klasyfikuje się je osobno [159]. Na pewno w badaniu własnym znaczenie ma także niski średni wiek pacjentów. Kolejną słabością tego badania, jest brak osobnego przyporządkowania pacjentów z mieszanym typem napadów. Pomimo tych ograniczeń można wnioskować, że wśród młodszych chorych z MCD częściej występują napady uogólnione, co potwierdzają dane z piśmiennictwa, i co związane jest prawdopodobnie z przytaczaną już kilkakrotnie tezą, iż rozleglejsze malformacje manifestują się w młodszym wieku.

Zmiany elektroencefalograficzne w MCD są niespecyficzne, jednak badanie to jest pomocne przy stawianiu diagnozy i monitorowaniu leczenia padaczki. Nie przydaje się natomiast w celu ustalenia dokładnej lokalizacji zmiany padaczkorodnej (np. w ocenie przedchirurgicznej), ponieważ często pokazuje obustronne nieprawidłowości [116]. W grupie badanej u 73% pacjentów stwierdzono przynajmniej raz nieprawidłowy zapis badania, a u 62% przynajmniej w jednym badaniu uwidoczniono wyładowania napadowe. Porównywalne wartości odsetkowe nieprawidłowych wyników EEG (79%), w tym zmian napadowych (56,3%) opisali w Güngör i wsp. w badaniu na grupie pediatrycznej [161]. Podobnie, w badaniach z udziałem dorosłych pacjentów, Montengro i wsp. oraz Papayannis i wsp., nieprawidłowe EEG stwierdzano odpowiednio u 78% i 72,5% chorych [132, 7]. U większości chorych w materiale własnym występowały zmiany uogólnione, rozlane lub obustronne (ich występowanie uwidoczniono u 53%), zmiany zlokalizowane stwierdzano jednak z podobną częstością (u 51%). Papayannis i wsp. także u znacznego odsetka pacjentów obserwowali wyładowania obustronne lub wielogniskowe (54,9%) [7]. Wszystkie prawidłowe badania EEG występowały najczęściej u dzieci z grupy 3 (aż połowa grupy). Równocześnie wyłącznie w tej grupie obserwowano pogorszenie zapisu badania w przebiegu padaczki. Częściowo potwierdza to

obserwację Montegro i wsp., u których, o czym już pisano, padaczka występowała rzadziej w tej grupie, jednak jeśli występowała, również była łatwiej kontrolowana przy pomocy LPP [132]. Kuzniecky i wsp. również podają, że w grupie chorych z zaburzeniami nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego padaczka daje się kontrolować względnie dobrze, przynajmniej do momentu dojrzewania płciowego, kiedy napady stają się lekooporne [51]. Także Gonzalez-Cuevas podaje, że w tej grupie pacjentów napady padaczkowe lepiej poddawały się leczeniu, pomimo iż ci chorzy byli w cięższym stanie klinicznym (częstsze deficyty neurologiczne i niepełnosprawność intelektualna). Natomiast w materiale własnym choć również obserwowano rzadsze występowanie zmian napadowych w EEG i późniejszy wiek pierwszego napadu w tej grupie, to jednak również wyłącznie w tej grupie obserwowano pogorszenie zapisu EEG. Ze względu na małą liczebność tej grupy i pewną sprzeczność prezentowanych wyników, można jedynie z dużą ostrożnością wnioskować o jednak odmiennym, łagodniejszym przebiegu klinicznym padaczki wśród chorych z zaburzeniami rozwoju pomigracyjnego. Warto podkreślić jednak, że większość badań z literatury oceniająca przebieg padaczki, bazuje na klinicznej obecności napadów padaczkowych, a nie na wyniku kolejnych badań EEG. Dlatego ciekawe mogłyby być dalsze badania, na większej grupie pacjentów, oceniające elektroencefalograficzną ewolucję zmian u chorych z MCD.

Na obraz kliniczny MCD i przebieg oraz podatność na leczenie padaczki mogą mieć wpływ również współistniejące wady OUN, które w materiale własnym stwierdzono u przeważającej większości chorych (93%), z podobną częstością we wszystkich grupach malformacji. Najczęściej (71%) obrazowanie ujawniało zaniki korowo-podkorowe, które istotnie rzadziej występowały w grupie 1 w porównaniu z pozostałymi grupami. Dość częste również były wady ciała modzelowatego (31%) i guzki podwyściółkowe (29%), które jako cecha patognomoniczna stwardnienia guzowatego występowały wyłącznie w grupie 1. W tej grupie istotnie częściej stwierdzano także zwapnienia w OUN, co również jest związane z obecnością w niej chorych na stwardnienie guzowate, ponieważ zwapnienia wewnątrzczaszkowe są niespecyficznym, ale częstym znaleziskiem w zespołach nerwowo-skrónych [165]. Natomiast mniejsza częstość zaników w tej grupie pacjentów intuicyjnie współgra z wcześniej przytoczonym wynikiem o średnio wyższym IQ w tej grupie pacjentów.

Także literatura podaje wysoką częstość (choć nie aż tak, jak w materiale własnym) współwystępowania innych wad OUN: 68% w badaniu Leventer i wsp. populacji dziecięcej z MCD i podobnie jak w badaniu własnym najczęstsze były zaniki korowo-podkorowe i wady ciała modzelowatego (28%), autorzy wyszczególnili jednak poszerzenie komór (46%) i

przestrzeni podpajęczynówkowej (30%) [141]. Z kolei w materiale Güngör i wsp. towarzyszące malformacjom korowym wady OUN opisano zaledwie u 34,6%, z czego najczęstsze były wady ciała modzelowatego (20,8%) [161]. Prawdopodobnie taka rozbieżność wynika z faktu, że w tym przypadku autorzy nie uwzględnili wcale tak niespecyficznych zmian, jakimi są zaniki korowo-podkorowe. Są to jedyne dostępne badania, które ujawniają tego rodzaju dane, natomiast więcej badań dotyczy współwystępowania anomalii hipokampa (zwykle stwardnienia; HS – *ang.: hippocampal sclerosis*) z MCD [148, 162-164]. Ujawniono je np. u 31% chorych z MCD w materiale Kuchukhidze i wsp. oraz u 29,5% w badaniu Montenegro i wsp. [148, 162]. W materiale własnym natomiast nie stwierdzano tego rodzaju nieprawidłowości.

Większość chorych z grupy badanej charakteryzowała się występowaniem malformacji korowych obustronnie (69%), co jest związane z obecnością w badanej grupie znacznej ilości pacjentów ze zmianami rozszanymi lub rozlanymi na całą powierzchnię mózgowia (takimi jak TSC i LIS). Można podejrzewać, że skutkuje to wspomnianą wcześniej większą częstością napadów uogólnionych w badanym materiale, niż podają dane z piśmiennictwa. W badaniu Kuchukhidze i wsp., w którym wyraźnie dominującym typem napadów były napady ogniskowe, proporcje są odwrotne i większość pacjentów posiada zmiany jednostronne, a tylko 41% obustronne [148]. Z kolei w materiale Shain i wsp., który obejmuje pacjentów w wieku od 1 miesiąca do 37 lat z polimikrogyrią, także dominowały zmiany obustronne, a pomimo tego w obrazie klinicznym padaczek przeważały napady ogniskowe. Jednostronna PMG występowała u 42,5 %, a u 12,6% była ograniczona do jednego płata i wśród tych chorych, co nie zaskakuje, 90,9% miało napady ogniskowe, ale także warto zauważyć, że ogniskowa padaczka charakteryzowała aż dwóch z siedmiu pacjentów z uogólnioną PMG [86]. Natomiast w badaniu Güngör i wsp. na populacji dziecięcej, podobnie jak w badaniu własnym u znacznego odsetka pacjentów występowały zmiany obustronne (ponad 60%). Najczęściej obserwowano je w grupie pacjentów z lissencefalią (78%), a najrzadziej u chorych ze schizencefalią (22%) [161]. W badaniu własnym nie obserwowano podobnej zależności, nie odnotowano znamienych różnic pomiędzy grupami malformacji.

Zmiany o charakterze MCD w materiale własnym najczęściej lokalizowały się w płatach czołowych i ciemieniowych (po 78%), a następnie w skroniowych i potylicznych (po 56%). Zmiany izolowane natomiast najczęściej dotyczyły płatów czołowych (40%), następnie ciemieniowych i skroniowych (po 30%), a u żadnego pacjenta nie stwierdzono zmiany izolowanej w płatach potylicznych. W grupie dziecięcej u Leventer i wsp. MCD były u znacznego odsetka pacjentów uogólnione lub wielopłatowe (70%). Autorzy sugerują, że takie

rozsiane zmiany mogą być częścią bardziej złożonych zaburzeń takich jak zespoły genetyczne albo konsekwencją wrodzonych infekcji. W cytowanym badaniu najczęściej dotknięte zmianami były również płaty czołowe, ale na drugim miejscu znalazły się płaty skroniowe, dalej ciemieniowe, wyspa, którą wyszczególniono osobno i na końcu płaty potyliczne [141]. Podobnie u Güngör i wsp. najczęstsze były malformacje rozsiane, a ogniskowe najczęściej dotyczyły rejonu bruzdy Sylwiusza, następnie płatów czołowych i ciemieniowych, a najrzadziej dotknięte malformacją były znowu płaty potyliczne [161]. Z kolei w populacji dorosłych, w badaniu Papayannis i wsp. wielopłatowa lokalizacja MCD dotyczyła zaledwie 19% pacjentów i istotnie częściej występowała w grupie 2 i 3 (grupy wyłoniono w oparciu o klasyfikację Barkovicha, jak w badaniu własnym), dotycząc odpowiednio 71% i 63% chorych w tych grupach [7].

MCD w płatach skroniowych istotnie częściej w badanym materiale występowały wśród chorych z grupy 1, bo dotyczyły aż 82% tej grupy chorych. Wydawałoby się to spójne z doniesieniami na temat padaczki płata skroniowego, w której najczęściej stwierdzaną patologią z zakresu MCD są FCD, które nawet w 50% przypadków lokalizują się właśnie w płatach skroniowych [152, 167], gdyby nie fakt, że w materiale własnym pacjenci z FCD stanowili zaledwie niespełna 12% grupy 1. Natomiast znaczną jej część stanowili chorzy z TSC (77%). W badaniach Kaczorowskiej i wsp. guzy korowe u dzieci z TSC stwierdzano przede wszystkim w płatach czołowych i ciemieniowych, natomiast liczba guzów w płatach skroniowych, a zwłaszcza w prawym silnie korelowała z ciężkością niepełnosprawności intelektualnej [168]. Podobnie w badaniu Huang i wsp. najliczniejsze guzy korowe najczęściej stwierdzano w płatach czołowych i ciemieniowych [169]. W materiale własnym nie analizowano ilości guzów korowych, a jedynie ich lokalizację, która zwykle była rozsiana. Na podstawie doniesień z piśmiennictwa i własnych obserwacji można jednak wnosić, że malformacje korowe wtórne do nieprawidłowej proliferacji komórkowej, częściej niż pozostałe MCD zajmują płaty skroniowe. Przyczyna takiej zależności jednak pozostaje niewyjaśniona.

U 31% pacjentów w materiale własnym stwierdzono zgodność obszaru występowania MCD w obrazowaniu OUN z obszarem elektroencefalograficznych zmian napadowych, brak takiej zgodności występował u 42%. Największy odsetek pacjentów ze zgodnością lokalizacji zmian obrazowych i elektroencefalograficznych znajdował się w grupie 1 i stanowił jej blisko 65%. Prawdopodobnie na tym wyniku zaważył ponownie znaczny odsetek pacjentów z TSC, u których stwierdzano rozsiane guzy korowe i zmiany uogólnione w badaniu

elektroencefalograficznym. Praktycznie brak korelacji pomiędzy lokalizacją zmian w MR i EEG stwierdzili Mathew i wsp. [10]. Dotychczas nie ustalono jednoznacznie dlaczego te same rodzaje MCD u jednych pacjentów są epileptogenne, a u innych odgrywają mniejszą rolę [101]. Niejasną pozostaje więc przyczyna miernej korelacji MCD z rejestrowanymi zmianami w czynności bioelektrycznej mózgowia. Przypuszcza się, że sieci neuronalne zaangażowane w generowanie napadów padaczkowych w MCD są inne dla każdego pojedynczego uszkodzenia, ponieważ odzwierciedlają zróżnicowane sposoby organizacji komórek nerwowych [100].

Podsumowując, badanie własne nie ujawniło większych różnic klinicznych pomiędzy poszczególnymi grupami malformacji korowych. Na uwagę zasługuje jednak pewna odmienność obrazu klinicznego pacjentów z grupy malformacji z nieprawidłową proliferacją komórkową. Wynika ona z obecności w tej grupie pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, które jest chorobą genetyczną związaną z występowaniem specyficznych (już usystematyzowanych), rozsianych objawów dotyczących OUN i innych narządów. Ponadto, w 3. grupie MCD (zaburzenia wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego) stwierdzono, podobnie jak w cytowanych wyżej badaniach porównujących grupy wyłonione w oparciu o klasyfikację Barkovicha, istotnie późniejsze występowanie pierwszego napadu padaczkowego i rzadziej obserwowano zmiany w badaniu elektroencefalograficznym.

## 7. WNIOSKI

1. Przebieg kliniczny większości padaczek na tle zaburzeń rozwojowych kory mózgowej manifestujących się w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym jest ciężki, z wysoką częstotliwością występowania napadów padaczkowych we wszystkich grupach zaburzeń
2. U pacjentów stwierdza się występowanie zarówno uogólnionych napadów padaczkowych, jak i napadów częściowych
3. Większość dzieci z zaburzeniami rozwoju kory mózgowej charakteryzuje się opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego
4. Znaczny odsetek chorych na padaczkę z zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej wykazuje brak zgodności między obszarem malformacji korowych obserwowanych w obrazowaniu ośrodkowego układu nerwowego a obszarem, w którym występują wyładowania napadowe w badaniu elektroencefalograficznym
5. Leczenie padaczki na tle zaburzeń rozwojowych kory mózgowej u większości pacjentów pediatrycznych prowadzi do ograniczenia częstotliwości napadów padaczkowych i poprawy zapisu badania elektroencefalograficznego, choć u niektórych pacjentów z zaburzeniami rozwoju kory mózgowej wtórnymi do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego dochodzi do pogorszenia zapisu badania elektroencefalograficznego pomimo leczenia przeciwpadaczkowego w przebiegu choroby
6. Pacjenci z zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej wtórnymi do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego mają częściej prawidłowe badanie elektroencefalograficzne i w tej grupie później obserwuje się występowanie pierwszego napadu padaczkowego w porównaniu do dzieci z malformacjami korowymi, które powstały na wcześniejszych etapach jej rozwoju



## 8. STRESZCZENIE

**Wstęp:** Zaburzenia rozwojowe kory mózgowej są różnorodną grupą, najczęściej wrodzonych malformacji, które powstały na skutek zakłócenia właściwego rozwoju kory mózgowej na różnych jego etapach. Choć mogą pozostawać bezobjawowe, zaburzenia te często manifestują się padaczką oraz opóźnieniem rozwoju psychomotorycznego. Przebieg padaczki w tej grupie chorych może być heterogeny, ale nierzadko bywa ciężki i choroba manifestuje się już w wieku niemowlęcym lub wczesnodziecięcym. Dzięki powszechnemu dostępowi do badania rezonansu magnetycznego głowy, malformacje korowe są coraz częściej rozpoznawaną przyżyciowo patologią.

**Cel:** Celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest analiza ewolucji obrazu klinicznego i zmian w zapisie elektroencefalograficznym wśród dzieci z zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej, chorujących na padaczkę ze szczególnym uwzględnieniem odpowiedzi na zastosowane leczenie.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiło 45 dzieci, które podzielono na 3 grupy w zależności od rodzaju MCD: grupa 1 - MCD wtórne do zaburzeń proliferacji komórkowej (chorzy z TSC, FCD typu II, HME i DNET/GG), grupa 2 - MCD wtórne do zaburzeń migracji neuronalnej (PG, LIS i heterotopia) i grupa 3 - MCD wtórne do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego (PMG i SCZ). Wśród badanych dzieci 40% zostało zaklasyfikowanych do grupy 2, 38% dzieci należało do grupy 1, a pozostałe 22% dzieci należało do grupy 3. W badanej populacji zdiagnozowano padaczkę u 33 (73,3%) pacjentów.

Grupę badaną poddano analizie danych klinicznych w oparciu o wywiad, dokumentację medyczną, badanie przedmiotowe i badanie ankietowe. U pacjentów przeprowadzono ocenę psychologiczną, badania obrazowe głowy (MR, TK) i badania EEG.

**Wyniki:** U większości pacjentów z grupy badanej stwierdzano czynniki obciążające wywiad ciężowy (56%) i okołoporodowy (69%). Większość badanych dzieci (64%) miała odchylenia w badaniu neurologicznym, takie jak: zaburzenia napięcia mięśniowego, zaburzenia chodu, oczopląs, niedowład. Nieprawidłowy obwód głowy zdiagnozowano u ponad jednej trzeciej chorych, przy czym małogłowie występowało u 31%, istotnie częściej w grupie 2 i 3, w przeciwieństwie do wielkogłowia rozpoznanego u 4% pacjentów, należących wyłącznie do grupy 1. Ponadto u 44% dzieci stwierdzono zaburzenia widzenia, a u 11% niedosłuch. U 60% zdiagnozowano towarzyszące choroby/zaburzenia dotyczące nerek i skóry (w obu przypadkach stwierdzono ich istotnie częstsze występowanie w grupie 1), układu

pokarmowego, układu oddechowego i krążenia, tarczycy, narządów płciowych, cechy dysmorfii oraz mutacje genetyczne. U 93% stwierdzono nieprawidłowości w obrazowaniu OUN, inne niż MCD. Do najczęściej opisywanych patologii należały: zaniki korowo-podkorowe (istotnie częściej występujące w grupie 2 i 3), wady ciała modzelowatego, guzki podwyściółkowe (istotnie częściej w grupie 1) oraz zwapnienia (również znamienne częściej w grupie 1). U zdecydowanej większości badanych dzieci rozpoznano opóźnienie rozwoju psychomotorycznego (73%), a średni iloraz inteligencji lub rozwojowy wyniósł  $66 \pm 32$ .

Wśród pacjentów z grupy badanej chorujących na padaczkę średni wiek pierwszego napadu wyniósł  $0,69 \pm 0,96$  lat i wykazano, że pierwszy napad istotnie później występował wśród chorych z 3 grupy zaburzeń rozwojowych kory mózgowej ( $1,55 \pm 1,69$ ). Pozostałe cechy charakteryzujące przebieg kliniczny padaczki w badanych grupach nie wykazały znamienych różnic pomiędzy grupami MCD. W całej populacji zbadano średni czas trwania padaczki, który wynosił  $4,67 \pm 4,74$  lat. U 67 % stwierdzono codziennie lub prawie codziennie występowanie napadów w najgorszym okresie choroby, a w momencie zakończenia badania odsetek takich pacjentów wyniósł 24%, przy czym u żadnego nie występowały już napady gromadne. W momencie zakończenia badania najliczniejszą grupę stanowili chorzy z napadami występującymi sporadycznie (raz lub kilka razy w roku) – 34%, a u 12% nie stwierdzano napadów od przynajmniej 2 lat. Padaczkę lekooporną rozpoznano u 30% pacjentów grupy badanej, a wystąpienie stanu padaczkowego odnotowano u 15% badanych dzieci z padaczką. U 94% stwierdzano występowanie napadów uogólnionych, a u 33% napadów częściowych. U wszystkich dzieci stosowano leczenie farmakologiczne, w momencie zakończenia obserwacji ponad połowa dzieci przyjmowała przynajmniej 2 leki przeciwpadaczkowe.

U znacznej większości badanych dzieci przynajmniej raz stwierdzono nieprawidłowy zapis elektroencefalograficzny, a u 62 % występowanie zmian napadowych: uogólnionych (53%) lub zlokalizowanych (51%). W grupie 3 MCD znamienne częściej stwierdzano występowanie zawsze prawidłowych wyników badania EEG. Wyłącznie w tej grupie zaburzeń występowało pogorszenie zapisu (6% grupy badanej) w przebiegu choroby i różnica ta była znamienna. Poprawę zapisu obserwowano u 27% pacjentów w czasie trwania badania.

Zmiany OUN o charakterze MCD najczęściej występowały obustronnie i nieco częściej lokalizowały się w płatach czołowych i ciemieniowych niż w skroniowych i potylicznych. Wykazano istotnie częstsze występowanie zmian w płatach skroniowych w 1 grupie MCD. Zgodność lokalizacji zaburzeń rozwojowych kory mózgowej z obszarem występowania zmian

zapisu EEG stwierdzono u blisko 1/3 dzieci grupy badanej, istotnie częściej występowała ona w grupie 1 (65% pacjentów z tej grupy).

**Wnioski:** Przebieg kliniczny większości padaczek na tle zaburzeń rozwojowych kory mózgowej manifestujących się w wieku niemowlęcym i wczesnodziecięcym jest ciężki, z wysoką częstotliwością występowania napadów padaczkowych we wszystkich grupach zaburzeń. Leczenie padaczki na tle zaburzeń rozwojowych kory mózgowej u większości pacjentów pediatrycznych prowadzi do ograniczenia częstotliwości napadów padaczkowych i poprawy zapisu badania elektroencefalograficznego. Pacjenci z zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej wtórnymi do nieprawidłowego rozwoju pomigracyjnego mają częściej prawidłowe badanie elektroencefalograficzne i w tej grupie później obserwuje się występowanie pierwszego napadu padaczkowego w porównaniu do dzieci z malformacjami korowymi, które powstały na wcześniejszych etapach jej rozwoju.

Znaczny odsetek chorych na padaczkę z zaburzeniami rozwojowymi kory mózgowej wykazuje brak zgodności między obszarem malformacji korowych obserwowanych w obrazowaniu ośrodkowego układu nerwowego a obszarem, w którym występują wyładowania napadowe w badaniu elektroencefalograficznym.

## 9. SUMMARY

**Introduction:** Malformations of cortical development are referred to as a various group, mostly congenital lesions that arise as a result from disruption of different steps in the normal development of the cerebral cortex. Although they may remain asymptomatic, these disorders usually manifest as epilepsy and developmental delay. The course of epilepsy in children with MCD may be heterogeneous, but often is severe and seizures begin already in infancy or early childhood. Through widespread access to magnetic resonance imaging of the head, cortical malformations are increasingly identified antemortem pathology.

**Objective:** The aim of this dissertation was to analyze the clinical course of malformations of cortical development with an assessment of electroencephalographic changes among those children suffering from epilepsy, with particular emphasis on response to treatment.

**Material and Methods:** 45 children were enrolled into the study and divided into 3 groups depending on the type of MCD: group 1 - MCD secondary to abnormal cell proliferation (patients with TSC, FCD type II, HME and DNET / GG), group 2 - MCD due to abnormal neuronal migration (PG, LIS and heterotopia) and group 3 - MCD secondary to abnormal postmigrational development (PMG and SCZ). 40% of children were classified as group 2, 38% of the children belonged to group 1, and the remaining 22% of the children belonged to group 3. In the studied population epilepsy was diagnosed in 33 (73.3%) patients.

Clinical data of the study group was analyzed on the basis of an interview, medical records, physical examination and survey. The patients underwent psychological evaluation, imaging of the head (MRI, CT) and EEG.

**Results:** Most patients in the study group were found to occur pathology of pregnancy (56%) and perinatal period (69%). Most of the children (64%) had neurological examination abnormalities, such as abnormal muscle tone, abnormal gait, nystagmus and paresis. Anomalous head circumference was diagnosed in more than one third of patients, whereas microcephaly occurred in 31%, significantly more often in the group 2 and 3, in contrast to increased head circumference identified in 4% of patients belonging exclusively to the group 1. Further, 44% of children had vision impairment and 11% - hearing impairment. Comorbid disorder/disease was diagnosed in 60 %, including kidney and skin disorders (significantly higher incidence in group 1), digestive, respiratory and circulatory system disease, thyroid and genital organs disorders, dysmorphic features and genetic mutations. CNS imaging

abnormalities, other than MCD were found in 93% of patients. The most often reported pathology were: cortical atrophy (significantly more prevalent in the group 2 and 3), defects of the corpus callosum, sub ependymal nodules (significantly more often in group 1) and calcification (also significantly more frequently in group 1). Vast majority of the surveyed children had psychomotor retardation (73%) and the mean intelligence or developmental quotient was  $66 \pm 32$ .

Among the study group patients suffering from epilepsy, average age at first seizure was  $0.69 \pm 0.96$  years and it shown to occur significantly later in patients from group 3 of malformations of cortical development ( $1.55 \pm 1.69$ ). Other characteristics of the clinical course of epilepsy in the study group showed no significant differences between the groups of MCD. The mean duration of epilepsy in the studied population was  $4,67 \pm 4,74$  years. 67% of subjects had daily or almost daily occurrence of seizures in the worst stage of the disease, and at the end of the study the proportion of such patients was 24%, while none longer had seizure clusters. At the end of the study the largest group consisted of patients with seizures occurring occasionally (once or several times a year) - 34%, with 12%, who had no seizures for at least two years. Drug resistant epilepsy was diagnosed in 30% of patients, and the occurrence of status epilepticus was reported in 15% of children with epilepsy. 94% had generalized seizures and in 33% partial seizures was observed. All the children used antiepileptic drugs and at the end of the observation more than half of the children took at least 2 antiepileptic drugs.

The vast majority of children had changes in electroencephalography records. 62% of them had epileptiform abnormalities as follows: generalized (53%) or localized (51%). In group 3 of MCD significantly higher prevalence of normal EEG results was recorded. But also, only in this group of disorders occurred the deterioration of the EEG recording (6% of the group) in the course of the disease and this difference was significant. Improvement of EEG records was observed in 27% of patients during the study.

MCD most frequent was localized in both hemispheres of the brain and slightly more often in the frontal and parietal lobes than in the temporal and occipital. It has been shown significantly higher incidence of changes in the temporal lobes in the group 1 of MCD. Compliance of the disorders location in brain imaging with the area of EEG abnormalities was observed in almost 1/3 of the children in the studied group, it occurred significantly more often in group 1 (65% of the patients in this group).

**Conclusions:** The clinical course of most epilepsies associated with malformations of cortical development, which manifest in infancy and early childhood, is heavy, with a high incidence

of seizure in all groups of disorders. Treatment of epilepsy associated with MCD in the majority of pediatric patients lead to reduced frequency of epileptic seizures and to improved EEG records. Patients with MCD secondary to abnormal postmigrational development have more often normal EEG records and first seizure occurred later in this group, comparing to children with cortical malformations that arose in the earlier stages of its development.

A significant proportion of patients with epilepsy associated with MCD shows a lack of conformity between the area of cortical malformations observed in brain imaging and the area where the electroencephalographic changes were observed.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R, Roger J i wsp. Dysplasias of the cerebral cortex and epilepsy. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996.
2. Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, Corsellis JA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971; 34(4): 369-87.
3. Aronica E, Becker AJ, Spreafico R. Malformations of cortical development. *Brain Pathol*. 2012; 22:380-401.
4. Służewski W, Bugaj G, Pieczonka-Ruszkowska I, Służewska-Niedźwiedź. Padaczka w zaburzeniach rozwojowych kory mózgowej. *Pol Prz Neurol*. 2012; 8(1): 1-4.
5. Lim KC, Crino PB. Focal malformations of cortical development: new vistas for molecular pathogenesis. *Neuroscience*. 2013; 242: 262-76.
6. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Brain*. 2012;135:1348-69.
7. Pappayannis CE, Consalvo D, Kauffman MA, Seifer G i wsp. Malformations of cortical development and epilepsy in adult patients. *Seizure*. 2012; 21(5):377-84.
8. Anrade CS, da Costa Leite C. Malformations of cortical development: current concepts and advanced neuroimaging review. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011; 69(1):130-8.
9. Blumcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD i wsp. The clinico-pathological spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52(1):158-74.
10. Mathew T, Sirkanth SG, Satishchandra P. Malformations of cortical development (MCDs) and epilepsy: Experience from a tertiary care center in south India. *Seizure*. 2010; 19: 147-52.
11. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD i wsp. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*. 1996; 27(2):59-63.
12. Zwoliński P, Roszkowski M, Grajkowska W, Daszkiewicz P. Zaburzenia rozwojowe kory mózgowej jako przyczyna padaczki odpornej na leki – nowe zagadnienie kliniczne. *Epileptologia*. 2003; 11: 243-58.
13. Józwiak S, Kotulska K. Padaczka. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
14. Smith PE, Wallace SJ. Padaczka – kliniczny przewodnik. Alfa Media Press, Bielsko-Biała 2003.
15. Guerrini R. Genetic malformation of the cerebral cortex and epilepsy. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl.1): 32-7.
16. Sisodiya SM. Malformations of cortical development: burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet Neurol*. 2004; 3(1):29-38.
17. Zając A, Kaciński M, Kubik A, Krocza S. Ocena znaczenia klinicznego obrazowania MRI i MRA w padaczce częściowej u dzieci. *Pol J Radiol*. 2006; 71(3):64-73.
18. Jankowicz E, Drozdowski W. Dysgenezyja korowa – ogniskowa dysplazja korowa jako przyczyna padaczki lekoopornej. *Neurol Dziec*. 2003; 12(24):29-35.
19. Sadler TW. *Langman's Medical Embriology*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2012.
20. Bartel H. *Embriologia*. Wydawnictwo lekarskie PZWL, Warszawa 2012.
21. Moore KL, Persaud TV, Torchia MG. *Embriologia i wady wrodzone – od zapłodnienia do urodzenia*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2013.
22. Dudek RW. *Embryology*. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2011.

23. Harding BN, Copp AJ. Malformation. W: Love S, Louis DN, Ellison DW. Greenfield's Neuropathology. Hodder Arnold, Londyn 2008.
24. Morest DK, Silver J. Precursors of neurons, neuroglia, and ependymal cells in the CNS: what are they? where are they from? how do they get where they are going? *Glia*. 2003; 43:6-18.
25. Raymond AA, Fish DR, Stevens JM, Sisodiya SM i wsp. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57:1195-202.
26. <http://www.netterimages.com/image/8487.htm>, odczyt z dn. 10.01.2014.
27. Diaz AL, Gleeson JG. The molecular and genetic mechanism of neocortex development. *Clin Perinatol*. 2009; 36: 503.
28. Rakic P. A century of progress in corticogenesis: from silver impregnation to genetic engineering. *Cereb Cortex*. 2006; 16: 3-17.
29. Kriegstein A, Parnavelas JG. Changing concepts of cortical development. *Cereb Cortex*. 2003; 13.
30. Kriegstein A, Parnavelas JG. Progress in corticogenesis. *Cereb Cortex*. 2006; 16: 1-2.
31. Noctor SC, Martinez-Cerdeno V, Kriegstein AR. Neural stem and progenitor cells in cortical development. *Novartis Found Symp*. 2007; 288:59-73.
32. Nolte J. Mózg człowieka. Anatomia czynnościowa mózgowia. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2011.
33. Najm I, Ying Z, Babb T, Crino PB i wsp. Mechanism of epileptogenicity in cortical dysplasias. *Neurology*. 2004; 62 (Suppl 3): 9-13.
34. Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. *Trends Neurosci*. 2008; 31(3):154-62.
35. Taheri MR, Krauthamer A, Otjen J, Khanna PC, Ishak GE. Neuroimaging of migrational disorders in pediatric epilepsy. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2012; 41:11-19.
36. Jankowicz E, Sobaniec W, Walecki J. Heterotopie jako przyczyna lekoopornej padaczki. *Neurol Dziec*. 2002; 11(21):73-84.
37. Zucca C, Binda S, Borgatti R, Triulzi F i wsp. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. *Neurology*. 2003; 61: 710-2
38. Chen J, Tsai V, Parker WE, Aronica E i wsp. Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type IIB. *Ann Neurol*. 2012; 72(6):881-92.
39. Guerrini R, Marini C. Genetic malformation of cortical development. *Exp Brain Res*. 2006; 173: 322-333.
40. Robinson R. Loss of microtubule-to-actin linkage disrupts cortical development. *PLoS Biol*. 2011; 9(10): e1001175.
41. Manzini MC, Walsh CA. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one doesn't always make two. *Curr Opin Genet Dev*. 2011; 21:333-9.
42. Bilguvar K, Ozturk AK, Louvi A, Kwan KY i wsp. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature*. 2010; 467(7312):207-10.
43. Hecht JH, Siegenthaler JA, Patterson KP. Primary cellular meningeal defects cause neocortical dysplasia and dyslamination. *Ann Neurol*. 2011; 68(4): 454-64.
44. Poulton CJ, Shot R, Kia SK, Jones M i wsp. Microcephaly with simplified gyration, epilepsy and infantile diabetes linked to inappropriate apoptosis of neural progenitors. *Am J Hum Genet*. 2011; 89(2):265-76.
45. Crino PB. mTOR: A pathogenic signaling pathway in developmental brain malformations. *Trends Mol Med*. 2011; 17(12):734-42.



46. Franz DN. Everolimus in the treatment of subependymal giant cell astrocytomas, angiomyolipomas, and pulmonary and skin lesions associated with tuberous sclerosis complex. *Biologics*. 2013; 7:211-21.
47. Moavero R, Coniglio A, Garaci F, Curatolo P. Is mTOR inhibition a systemic treatment for tuberous sclerosis? *Ital J Pediatr*. 2013; 39:57.
48. Wiegand G, May TW, Ostertag P, Boor R i wsp. Everolimus in tuberous sclerosis patients with intractable epilepsy: A treatment option? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17(6):631-8.
49. Kanekar S, Gent M. Malformations of cortical development. *Semin Ultrasound CT MR*. 2011; 32(3):211-27.
50. Szczafuła K, Obersztyn E, Mazurczak T. Małogłowie jako najczęstszy objaw w praktyce klinicznej – diagnostyka różnicowa z uwzględnieniem etiopatogenezy. *Neurol Dziec*. 2006; 15(30): 41-50.
51. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. *Brain Dev*. 2001; 23(1):2-11.
52. Blumcke I, Vinters HV, Armstrong D, Aronica E i wsp. Malformations of cortical development and epilepsies: neuropathological findings with emphasis on focal cortical dysplasia. *Epileptic Disord*. 2009; 11(3):181-93.
53. Gaitanis JN, Donahue J. Focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 79-87.
54. Miyata H, Hori T, Vinters HV. Surgical pathology of epilepsy-associated non-neoplastic cerebral lesions: A brief introduction with special reference to hippocampal sclerosis focal cortical dysplasia. *Neuropathology*. 2013; 33: 442-58.
55. Fauser S, Essang C, Altenmuller DM, Staack A i wsp. Is there evidence for clinical differences related to the new classification of temporal lobe cortical dysplasia? *Epilepsia*. 2013; 54(5): 909-17.
56. Blumcke I. The curse of in silico transformation from Palmini's into the ILAE classification system of focal cortical dysplasia: A critical comment. *Epilepsia*. 2013; 54(8): 1505-11.
57. Kim DW, Kim S, Park SH. Comparison of MRI features and surgical outcome among the subtypes of focal cortical dysplasia. *Seizure*. 2012; 21: 789-94.
58. Palmini A, Najm I, Avanzini G, Babb T i wsp. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*. 2004; 62(Suppl 3): 2-8.
59. Tassi L, Garbelli R, Colombo N, Bramerio M i wsp. Type I focal cortical dysplasia: surgical outcome is related to histopathology. *Epileptic Disord*. 2010; 12(3):181-91.
60. Colombo N, Tassi L, Galli Citterio A i wsp. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24(4):724-33.
61. Ortiz-Gonzalez X, Poduri A, Roberts CM, Sullivan JE i wsp. Focal cortical dysplasia is more common in boys than in girls. *Epilepsy Behav*. 2013; 27: 121-3.
62. Finardi A, Colciaghi F, Castana L, Locatelli D i wsp. Long-duration epilepsy affects cell morphology and glutamatergic synapses in type IIB focal cortical dysplasia. *Acta Neuropathol*. 2013; 126: 219-35.
63. Woermann F, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15: 40-9.
64. Damle NA, Singhal A, Mukherjee A, Sahoo MK i wsp. Hemimegalencephaly: A rare cause of hemihypoperfusion on 99m technetium-ethyl cysteinate dimer brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Indian J Nucl. Med*. 2013; 28(2): 93-5.

65. Lang S-S, Goldberg E, Zarnow D, Johnson MP i wsp. Case Report: Prenatal diagnosis of hemimegalencephaly. *World Neurosurgery*. 2013; 82(1-2): 241.e5-8.
66. Honda R, Kaido T, Sugai K, Takahashi A i wsp. Long-term developmental outcome after early hemispherotomy for hemimegalencephaly in infants with epileptic encephalopathy. *Epilepsy Behav*. 2013; 29: 30-5.
67. Kometani H, Sugai K, Saito Y, Nakagawa E i wsp. Postnatal evolution of cortical malformation in the “non-affected” hemisphere of hemimegalencephaly. *Brain Dev*. 2010; 32: 412-6.
68. Domańska-Pakieła D, Kotulska K, Józwiak S. Stwardnienie guzowate: postępy w diagnostyce i leczeniu. *Neurol Dziec*. 2008; 17(33):11-22.
69. Krueger DA, Northrup H. Tuberous Sclerosis Complex Surveillance and Management: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatric Neurology*. 2013; 49: 255-65.
70. Yilmaz U, Altmeyer K, Meyer S. Tuberöse Sklerose. *Radiologe*. 2013; 53: 1091-8.
71. Jahodova A, Krsek P, Kyncl M, Jezdik P i wsp. Distinctive MRI features of the epileptogenic zone in children with tuberous sclerosis. *Eur J Radiol*. 2014; 83(4): 703-9.
72. Northrup H, Krueger DA. Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update: Recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. 2013; 49: 243-54.
73. Mettin RR, Merckenschlager A, Bernhard MK, Elix H i wsp. Wide spectrum of clinical manifestations in children with tuberous sclerosis complex – Follow-up of 20 children. *Brain Dev*. 2014; 36(4): 306-14.
74. Connolly MB, Hendson G, Steinbok P. Tuberous sclerosis complex: a review of the management of epilepsy with emphasis on surgical aspects. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22(8): 896-908.
75. Chang BS. Tuber or Not Tuber: The Question of Epileptogenic Lesions in Tuberous Sclerosis Complex (TSC). *Epilepsy Currents*. 2013; 13(5): 207-8.
76. Barkovich AJ. Morphologic characteristics of subcortical heterotopia: MR Imaging Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21:290-5.
77. d’Orsi G, Tinuper P, Visulli F, Zaniboni A i wsp. Clinical features and long term outcome of epilepsy in periventricular nodular heterotopia. Simple compared with plus forms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75:873-8.
78. Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S, Freri E i wsp. Periventricular Nodular Heterotopia: Classification, Epileptic History, and Genesis of Epileptic Discharges. *Epilepsia*. 2006; 47(1): 86-97.
79. Menascu S, Weinstock A, Farooq O, Hoffman H, Cortez MA. EEG and neuroimaging correlations in children with lissencephaly. *Seizure*. 2013; 22: 189-93.
80. Matarese CA, Renaud DL. Classical (Type I) Lissencephaly and Miller-Dieker Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2009; 40(4): 324-5.
81. Mochida GH. Genetics and Biology of Microcephaly and Lissencephaly. *Semin Pediatr Neurol*. 2009;16(3): 120-6.
82. Leventer RJ, Pilz DT, Matsumoto N, Ledbetter DH, Dobyns WB. Lissencephaly and subcortical band heterotopia: molecular basis and diagnosis. *Mol Med Today*. 2000; 6: 277-84.
83. Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis*. 2010; 38: 154-66.
84. Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure*. 2001; 10: 532-47.

85. Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT, Stoodley N i wsp. Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain*. 2010; 133: 1415-27.
86. Shain C, Ramgopal S, Fallil Z, Parulkar I i wsp. Polymicrogyria-associated epilepsy: A multicenter study from the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia*. 2013; 54(8): 1368-75.
87. Dymment DA, Sawyer SL, Chardon JW, Boycott KM. Recent Advances in the Genetic Etiology of Brain Malformations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013; 13(8): 364.
88. Barkovich AJ. MRI analysis of sulcation morphology in polymicrogyria. *Epilepsia*. 2010; 51(Suppl.1): 17-22.
89. Dies KA, Bodell A, Hisama FM, Guo C-Y i wsp. Schizencephaly: Association With Young Maternal Age, Alcohol Use, and Lack of Prenatal Care. *J Child Neurol*. 2013; 28(2): 198-203.
90. Howe DT, Rankin J, Draper ES. Schizencephaly prevalence, prenatal diagnosis and clues to etiology: a register-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 75–82.
91. Kułak W, Okurowska-Zawada B, Gościk E, Sienkiewicz D i wsp. Schizencephaly as a cause of spastic cerebral palsy. *Adv Med Sci*. 2011; 56(1): 64-70.
92. Denis D, Chateil J-F, Brun M, Brissaud O. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev*. 2000; 22: 475-83.
93. Shimizu M, Maeda T, Izumi T. The differences in epileptic characteristics in patients with porencephaly and schizencephaly. *Brain Dev*. 2012; 34: 546-52.
94. Maeda T, Akaishi M, Shimizu M, Sekiguchi K i wsp. The subclassification of schizencephaly and its clinical characterization. *Brain Dev*. 2009; 31: 694–701.
95. Aronica E, Crino PB. Epilepsy Related to Developmental Tumors and Malformations of Cortical Development. *Neurotherapeutics*. 2014; 11(2): 251-68.
96. Pieczonka-Ruszkowska I, Kemnitz P, Figlerowicz M, Służewski W. Padaczki częściowe wieku dziecięcego - aspekty kliniczne i terapeutyczne. *Pol Prz Neurol*. 2012; 8(1): 5-12.
97. Federico P, Archer JS, Abbott DF, Jackson GD. Cortical/subcortical BOLD changes associated with epileptic discharges. An EEG-fMRI study. *Neurology*. 2005; 64(1): 1125-30.
98. Kerber K, LeVan P, Dumpelmann M, Fauser S i wsp. High frequency oscillations mirror disease activity in patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2013; 54(8): 1428-36.
99. Stepanenko AY, Arkhipova NA, Shishkina LV, Pronin IN i wsp. Local epileptic activity, histological and neuroimaging findings in symptomatic epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2013; 127: 371–82.
100. Tyvaert L, Hawco C, Kobayashi E i wsp. Different structures involved during ictal and interictal epileptic activity in malformations of cortical development: an EEG-fMRI study. *Brain*. 2008; 131:2042-60.
101. Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C i wsp. Grey matter heterotopia: what EEG-fMRI can tell us about epileptogenicity of neuronal migration disorders. *Brain*. 2006; 129:366-74.
102. Wong M. Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation. *Epilepsia*. 2008; 49(1):8-21.
103. Służewski W, Służewska-Niedźwiedź M. Uwarunkowania diagnostyczno-terapeutyczne w padaczce wieku rozwojowego. *Pol Prz Neurol*. 2010; 6(3):121-30.
104. Higurashi N, Hamano S, Oritsu T, Minamitani M i wsp. Iomazenil hyperfixation in single photon emission computed tomography study of malformations of cortical development during infancy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15(4): 372-5.

105. Battaglia G, Colciaghi F, Finardi A, Nobili P. Intrinsic epileptogenicity of dysplastic cortex from experimental models and human patients. *Epilepsia*. 2013; 54(Suppl.6): 33-6.
106. Iwasaki M, Enatsu R, Matsumo R, Novak E i wsp. Accentuated cortico-cortical evoked potentials in neocortical epilepsy in areas of ictal onset. *Epileptic Disord*. 2010; 12(4): 292-302.
107. Służewski W. Padaczka wieku dziecięcego – obraz kliniczny i leczenie. *Przew Lek*. 2001; 4(3): 80-4.
108. Cepeda C, André VM, Levine MS, Salamon N i wsp. Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: The dysmature cerebral developmental hypothesis. *Epilepsy Behav*. 2006; 9(2): 219-35.
109. Kaya M, Becker AJ, Gürses C. Blood–brain barrier, epileptogenesis, and treatment strategies in cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2012; 53(Suppl.6): 31-6.
110. Velez-Ruiz NJ, Klein JP. Neuroimaging in the Evaluation of Epilepsy. *Semin Neurol*. 2012; 32: 361– 73.
111. Woermann FG, Vollmar C. Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: A critical review. *Epilepsy Behav*. 2009; 15:40-9.
112. Ruggieri P, Najm I, Bronen R, Campos M i wsp. Neuroimaging in cortical dysplasias. *Neurology*. 2004; 62(Suppl.3): 27-9.
113. Oster JM, Igbokwe E, Cosgrove GR, Cole AJ. Identifying subtle cortical gyral abnormalities as a predictor of focal cortical dysplasia and a cure for epilepsy. *Arch Neurol*. 2012; 69(2): 257-61.
114. Kim YH, Kang H-C, Kim D-S, Kim SH i wsp. Neuroimaging in identifying focal cortical dysplasia and prognostic factors in pediatric adolescent epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2011; 52(4): 722-7.
115. Chang EF, Wang DD, Barkovich AJ, Tihan T i wsp. Predictors of seizure freedom after surgery for malformation of cortical development. *Ann Neurol*. 2011; 70(1): 151-62.
116. Otsuki T, Honda R, Takahashi A, Kaido T i wsp. Surgical management of cortical dysplasia in infancy and early childhood. *Brain Dev*. 2013; 35: 802-9.
117. Krishnan SS, Panigrahi M, Jayalakshmi S, Varma DR. Neuroplasticity in hemispheric syndrome: An interesting case report. *Neurol India*. 2011; 59: 601-4.
118. Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia – review. *Pol J Radiol*. 2012; 77(2): 35-43.
119. Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): Clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16(6): 582-6.
120. Krsek P, Jahodova A, Kyncl M, Kudr M i wsp. Predictors of seizure-free outcome after epilepsy surgery for pediatric tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2013; 54(11): 1913-21.
121. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, Jurkiewicz E i wsp. Long-term effect of everolimus on epilepsy and growth in children under 3 years of age treated for subependymal giant cell astrocytoma associated with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013; 17: 479-85.
122. Lebowitz D, Anak O, Sahmoud T, Kimovsky J i wsp. Development of everolimus, a novel oral mTOR inhibitor, across a spectrum of disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1291: 14-32.
123. Perek-Polnik M, Jóźwiak S, Jurkiewicz E, Perek D, Kotulska K. Effective everolimus treatment of inoperable, life-threatening subependymal giant cell astrocytoma and intractable epilepsy in a patient with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012; 16: 83-5.

124. Prayson RA, Napekoski KM. Composite ganglioglioma/dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a clinicopathologic study of 8 cases. *Human Pathology*. 2012; 43: 1113-8.
125. Englot DJ, Berger MS, Barbaro NM, Chang EF. Factors associated with seizure freedom in the surgical resection of glioneuronal tumors. *Epilepsia*. 2012; 53(1): 51–7.
126. Garcia-Fernandez M, Fournier-Del Castillo C, Ugalde-Canitrot A, Perez-Jimenez A i wsp. Epilepsy surgery in children with developmental tumours. *Seizure*. 2011; 20: 616-27.
127. Ozlen F, Gunduz A, Asan Z, Tanriverdi T i wsp. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors and gangliogliomas: clinical results of 52 patients. *Acta Neurochir*. 2010; 152: 1661– 71.
128. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 710-26.
129. Dunin-Wąsowicz D. Czynniki etiologiczne padaczki pierwszego roku życia. *Pediatr Pol*. 2011; 86(3): 276-279.
130. Leach JL, Greinel HM, Miles L, Mangano FT. Imaging spectrum of cortical dysplasia in children. *Semin Roentgenol*. 2014; 49(1): 99-111.
131. Gonzalez-Cuevas M, Toledo M, Santamarina E, Sueiras-Gil M i wsp. Malformations of cortical development in adult patients with epilepsy: a series of 79 cases. *Rev Neurol*. 2014; 58(4): 147-51.
132. Montenegro MA, Cendes F, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA i wsp. The clinical spectrum of malformations of cortical development. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2007; 65(2): 196-201.
133. Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. *Neurologist*. 2008; 14(3): 181-191.
134. White AL, Hedlund GL, Bale JF. Congenital cytomegalovirus infection and brain clefting. *Pediatr Neurol*. 2014; 50: 218-23.
135. Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994; 15: 703-15.
136. Kopyta I, Jamroz E, Marszał E, Kluczevska E. Schizencefalia – obraz kliniczny i radiologiczny u pacjentów w wieku rozwojowym. *Wiad Lek*. 2006; 59(7-8): 471-6.
137. Güngör S, Yalnizoğlu D, Turanlı G, Saatçi I i wsp. Malformations of cortical development: clinical spectrum in a series of 101 patients and review of the literature (part I). *Turkish J Pediatr*. 2007; 49: 120-30.
138. Leventer RJ, Jansen FE, Mandelstam SA, Ho A i wsp. Is focal cortical dysplasia sporadic? Family evidence for genetic susceptibility. *Epilepsia*. 2014; 55(3): 22-6.
139. Dabora SL, Jóźwiak S, Franz DN, Roberts PS i wsp. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC 2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 64-80.
140. Szczaluba K, Obersztyn E, Mazurczak T. Małogłowie jako częsty objaw w praktyce klinicznej – diagnostyka różnicowa z uwzględnieniem etiopatogenezy. *Neurol Dziec*. 2006; 15(30): 41-50.
141. Leventer RJ, Phelan EM, Coleman LT, Kean MJ i wsp. Clinical and imaging features of cortical malformations in childhood. *Neurology*. 1999; 53(4): 715-22.
142. Samuelli S, Abraham K, Dressler A, Groeppel G i wsp. Tuberous Sclerosis Complex: new criteria for diagnostic work-up and management. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; DOI: 10.1007/s00508-015-0758-y

143. Raymond AA, Fish DR, Sisodiya SM, Alsanjari N i wsp. Abnormalities of gyration, heterotopias, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysembryoplastic neuroepithelial tumour and dysgenesis of archicortex in epilepsy-clinical, EEG and neuroimaging features in 100 adult patients. *Brain*. 1995; 118: 629-60.
144. Watrin F, Manent J-B, Cardoso C, Represa A. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS Neurosci Ther*. 2015; 21(2): 112-22.
145. Yum M-S, Lee EH, Ko T-S. Vigabatrin and mental retardation in tuberous sclerosis: infantile spasms vs focal seizures. *J Child Neurol*. 2013; 28(3): 308-313.
146. Chen H-H, Chen C, Hung S-C, Liang S-Y i wsp. Cognitive and epilepsy outcomes after epilepsy surgery caused by focal cortical dysplasia in children: early intervention maybe better. *Childs Nerv Syst*. 2014; 30: 1885-95.
147. Klein B, Levin B, Duchowny MS, Llabre MM. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformation of cortical development. *Neurology*. 2000; 55(2): 230-5.
148. Kuchukhidze G, Koppelstaetter F, Unterberger I, Dobesberger J i wsp. Hippocampal abnormalities in malformation of cortical development. *Neurology*. 2010; 74: 1575-82.
149. Rovira A, Ruiz-Falco ML, Garcia-Esparza E, Lopez-Laso E. Recommendations for the radiological diagnosis and follow-up of neuropathological abnormalities associated with tuberous sclerosis complex. *J Neurooncol*. 2014; 118: 205-23.
150. Holmes GL. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord*. 2015; DOI : 10.1684/epd.2015.0739
151. Fauser S, Essang C, Altenmuller D-M, Staack AM i wsp. Long-term seizure outcome in 211 patients with focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2015; 56(1): 66-76.
152. Wu J, Li W, Chen Y, Kang L i wsp. Clinical characteristics of 92 patients with temporal lobe focal cortical dysplasia identified by pathological examination. *J Clin Neurosci*. 2014; 21(12): 2170-4.
153. Park KM, Shin KJ, Ha SY, Park J i wsp. Response to antiepileptic drugs in partial epilepsy with structural lesions on MRI. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 123: 64-8.
154. Chmielewska B. Kontrowersje w leczeniu chorych z padaczkami lekoopornymi. *Pol Prz Neurol*. 2008; 4: 42-4.
155. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ i wsp. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51(6): 1069-77.
156. Agari T, Mihara T, Baba K, Kobayashi K i wsp. Successful treatment of epilepsy by resection of periventricular nodular heterotopia. *Acta Med Okayama*. 2012; 66(6): 487-92.
157. Najm IM, Tassi L, Sarnat HB, Holthausen H i wsp. Epilepsies associated with focal cortical dysplasias (FCDs). *Acta Neuropathol*. 2014; 128: 5-19.
158. Curatolo P. Mechanistic target of Rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2015; 52(3): 281-9.
159. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J i wsp. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 676-85.
160. Mühlebner A, Gröppel G, Dressler A, Reiter-Fink E i wsp. Epilepsy surgery in children and adolescents with malformations of cortical development - outcome and impact of the new ILAE classification on focal cortical dysplasia. *Epilepsy Res*. 2014; 108(9): 1652-61.

161. Güngör S, Yalnizoğlu D, Turanlı G, Saatçi I i wsp. Malformations of cortical development: clinical spectrum in a series of 101 patients and review of the literature (part II). *Turkish J Pediatr*. 2007; 49(2): 131-40.
162. Montenegro MA, Kinay D, Cendes F, Bernasconi A i wsp. Patterns of hippocampal abnormalities in malformations of cortical development. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(3): 367-71.
163. López HE, Fohlen M, Lelouch-Tubiana A, Robain O i wsp. Heterotopia associated with hippocampal sclerosis: an under-recognized cause of early onset epilepsy in children operated on for temporal lobe epilepsy. *Neuropediatrics*. 2010; 41(4): 167-75.
164. Helbok R, Kuchukhidze G, Unterberger I, Koppelstaetter F i wsp. Tuberous sclerosis complex with unilateral perisylvian polymicrogyria and contralateral hippocampal sclerosis - a case report. *Seizure*. 2009; 18(4): 303-5.
165. Grech R, Grech S, Mizzi A. Intracranial calcifications. A pictorial review. *Neuroradiol J*. 2012; 25(4): 427-51.
166. Hirfanoglu T, Gupta A. Tuberous sclerosis complex with single brain lesion mimicking focal cortical dysplasia. *Pediatr Neurol*. 2010; 42(5): 343-7.
167. Tassi L, Meroni A, Deleo F, Villani F i wsp. Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disord*. 2009; 11(4): 281-92.
168. Kaczorowska M, Jurkiewicz E, Domańska-Pakieta D, Syczewska M i wsp. Cerebral tuber count and its impact on mental outcome of patients with tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*. 2011; 52 (1): 22-27.
169. Huang C-H, Peng S, Weng W-C, Su Y-N i wsp. The relationship of neuroimaging findings and neuropsychiatric comorbidities in children with tuberous sclerosis complex. *J Formos Med Assoc*. 2014; doi: 10.1016/j.jfma.2014.02.008.
170. Stutterd CA, Leventer RJ. Polymicrogyria: a common and heterogeneous malformation of cortical development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014; 166C (2): 227-39.
171. Steinborn B. Leczenie padaczki u dzieci i młodzieży. Termedia, Poznań 2011.
172. Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *CNS Drugs*. 2015; doi: 10.1007/s40263-015-0281-8.

## Spis rycin

RYCINA 1. SCHEMAT ROZWOJU MÓZGOWIA.....	11
RYCINA 2. SCHEMAT POWSTANIA SZEŚCIOWARSTWOWEJ KORY MÓZGU .....	12
RYCINA 3. STANDARDOWY UKŁAD ELEKTROD 10-20.....	41
RYCINA 4. OBRAZ MR T2-ZALEŻNY: OGNISKOWA DYSPLAZJA KORY MÓZGOWEJ W OBRĘBIE PRAWEGO PŁATA CZÓŁOWEGO.....	92
RYCINA 5. BADANIE EEG U PACJENTA Z FCD .....	93
RYCINA 6. OBRAZ MR T2-ZALEŻNY: STAN PO KRANIOTOMII CZÓŁOWEJ PRAWOSTRONNEJ I CZĘŚCIOWEJ RESEKCJI PŁATA CZÓŁOWEGO.....	94
RYCINA 7. BADANIE EEG PACJENTA Z HETEROTOPIĄ NEURONALNĄ .....	96
RYCINA 8. OBRAZ MR T2-ZALEŻNY. HETEROTOPIA ISTOTY SZAREJ (STRZAŁKA) Z TOWARZYSZĄCĄ SZEROKOZAKRĘTOWOŚCIĄ W OBRĘBIE PŁATA CZÓŁOWEGO PRAWEGO.....	97
RYCINA 9. BADANIE EEG PACJENTA Z HETEROTOPIĄ NEURONALNĄ WYKONANE W WIEKU 2 LAT 4 MIESIĘCY.....	98
RYCINA 10. BADANIE PET PACJENTA Z HETEROTOPIĄ W OBRĘBIE PRAWEGO PŁATA CZÓŁOWEGO...	99
RYCINA 11. TK GŁOWY PACJENTKI Z POLIMIKROGYRIĄ I HIPOPLAZJĄ PŁATA CIEMIENIOWEGO LEWEGO.....	100
RYCINA 12. HIPSARYTMIA W BADANIU EEG PACJENTA ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM .....	101
RYCINA 13. OBRAZ MR GŁOWY T2-ZALEŻNY PACJENTA ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM.....	103
RYCINA 14. OBRAZ MR GŁOWY W SEKWENCJI FLAIR PACJENTA ZE STWARDNIENIEM GUZOWATYM .....	104



## Spis tabel

TABELA 1. KLASYFIKACJA ZABURZEŃ ROZWOJOWYCH KORY MÓZGOWEJ .....	16
TABELA 2. WSPÓŁWYSTĘPOWANIE DWÓCH RODZAJÓW MCD W GRUPIE BADANEJ.....	36
TABELA 3. ROZKŁAD MASY URODZENIOWEJ BADANYCH DZIECI .....	45
TABELA 4. PUNKTY APGAR W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD.....	46
TABELA 5. ROZKŁAD OBWODÓW GŁOWY W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH .....	46
TABELA 6. ROZKŁAD OBCIĄŻEŃ RODZINNYCH W BADANYCH GRUPACH .....	48
TABELA 7. WYSTĘPOWANIE ODCHYLEŃ W BADANIU NEUROLOGICZNYM WŚRÓD PACJENTÓW Z ROZPOZNANĄ PADACZKĄ I BEZ TAKIEGO ROZPOZNANIA.....	48
TABELA 8. WYSTĘPOWANIE ODCHYLEŃ NEUROLOGICZNYCH A RODZAJ MCD.....	48
TABELA 9. WYSTĘPOWANIE NIEDOWŁADU U BADANYCH DZIECI.....	50
TABELA 10. ROZKŁAD ZABURZEŃ WIDZENIA W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD.....	51
TABELA 11. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA NIEDOSŁUCHU W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD .....	52
TABELA 12. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB TOWARZYSZĄCYCH / WAD WRODZONYCH U BADANYCH DZIECI.....	53
TABELA 13. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD NEREK U BADANYCH DZIECI .....	54
TABELA 14. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD SERCA U BADANYCH DZIECI .....	55
TABELA 15. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD WĄTROBY U BADANYCH DZIECI.....	55
TABELA 16. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD PRZEWODU POKARMOWEGO U BADANYCH DZIECI.....	55
TABELA 17. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD UKŁADU ODDECHOWEGO U BADANYCH DZIECI .....	56
TABELA 18. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD TARCZYCY U BADANYCH DZIECI.....	56
TABELA 19. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE CHOROÓB / WAD NARZĄDÓW PŁCIOWYCH U BADANYCH DZIECI .....	56
TABELA 20. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE ZMIAN SKÓRNYCH U BADANYCH DZIECI .....	57
TABELA 21. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE DYSMORFII U BADANYCH DZIECI.....	58
TABELA 22. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE ZDIAGNOZOWANYCH WAD GENETYCZNYCH U BADANYCH DZIECI.....	58
TABELA 23. RODZAJ MCD A WYSTĘPOWANIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U BADANYCH DZIECI.....	58
TABELA 24. INNE WADY OUN W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH MCD .....	59
TABELA 25. ROZKŁAD INNYCH WAD OUN NIŻ MCD W BADANYCH GRUPAH .....	60
TABELA 26. ŚREDNI WIEK PIERWSZEGO NAPADU PADACZKOWEGO W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH.....	69
TABELA 27. ŚREDNI CZAS TRWANIA PADACZKI U PACJENTÓW W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH.....	71
TABELA 28. CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH W NAJGORSZYM OKRESIE CHOROBY A RODZAJ MCD .....	72
TABELA 29. AKTUALNA CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH A RODZAJ MCD .....	73
TABELA 30. PACJENCI, U KTÓRYCH ZASTOSOWANO DODATKOWE METODY LECZENIA.....	77
TABELA 31. ILOŚĆ LPP W MOMENCIE ZAKOŃCZENIA BADANIA A RODZAJ MCD.....	79
TABELA 32. RODZAJ MCD A LICZBA ZMIAN LEKÓW W WYWIADZIE.....	80
TABELA 33. WYSTĘPOWANIE POPRAWY PO LECZENIU A RODZAJ MCD .....	81
TABELA 34. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH CZOŁOWYCH W BADANYCH GRUPACH .	85
TABELA 35. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH CIEMIENIOWYCH W BADANYCH GRUPACH .....	85
TABELA 36. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH SKRONIOWYCH W BADANYCH GRUPACH .....	86
TABELA 37. ROZKŁAD WYSTĘPOWANIA ZMIAN W PŁATACH POTYLICZNYCH W BADANYCH GRUPACH .....	87
TABELA 38. WYSTĘPOWANIE ZGODNOŚCI OBSZARU WYSTĘPOWANIA MCD W OBRAZOWANIU OUN Z OBSZAREM, W KTÓRYM STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE ZMIAN NAPADOWYCH W EEG A RODZAJ MCD .....	89

## Spis wykresów

WYKRES 1. PODZIAŁ GRUPY BADANEJ W ZALEŻNOŚCI OD RODZAJU MCD.....	37
WYKRES 2. WYSTĘPOWANIE PADACZKI W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH .....	38
WYKRES 3. ROZKŁAD CZYNNIKÓW OBCIĄŻAJĄCYCH WYWIAD CIĄŻOWY WŚRÓD BADANYCH DZIECI.	43
WYKRES 4. ROZKŁAD CZYNNIKÓW OBCIĄŻAJĄCYCH WYWIAD OKOŁOPORODOWY WŚRÓD BADANYCH DZIECI .....	44
WYKRES 5. ROZKŁAD PUNKTÓW W SKALI APGAR UZYSKANYCH PRZEZ BADANE DZIECI .....	45
WYKRES 6. OBWÓD GŁOWY W GRUPIE BADANEJ .....	46
WYKRES 7. RODZAJ MCD A OBWÓD GŁOWY U BADANYCH DZIECI .....	47
WYKRES 8. ROZKŁAD ODCHYLEŃ STWIERDZANYCH W BADANIU NEUROLOGICZNYM.....	49
WYKRES 9. WYSTĘPOWANIE NIEPRAWIDŁOWEGO NAPIĘCIA MIĘŚNIOWEGO U BADANYCH DZIECI ..	49
WYKRES 10. WYSTĘPOWANIE OCZOPLĄSU W GRUPIE BADANEJ.....	50
WYKRES 11. WYSTĘPOWANIE ZABURZEŃ CHODU W GRUPIE BADANEJ.....	51
WYKRES 12. WYSTĘPOWANIE CHOROÓB TOWARZYSZĄCYCH / WAD WRODZONYCH W BADANYCH GRUPACH .....	52
WYKRES 13. WYSTĘPOWANIE CHOROÓB TOWARZYSZĄCYCH/WAD WRODZONYCH (NIE DOTYCZĄCYCH OUN) WŚRÓD BADANYCH DZIECI .....	53
WYKRES 14. WYSTĘPOWANIE CHOROÓB/WAD NEREK W BADANYCH GRUPACH.....	54
WYKRES 15. WYSTĘPOWANIE ZMIAN SKÓRNYCH U DZIECI Z BADANYCH GRUP.....	57
WYKRES 16. WYSTĘPOWANIE POSZCZEGÓLNYCH WAD OUN INNYCH NIŻ MCD W GRUPIE BADANEJ	59
WYKRES 17. WYSTĘPOWANIE GUZKÓW PODWYŚCIÓŁKOWYCH W BADANYCH GRUPACH .....	61
WYKRES 18. WYSTĘPOWANIE ZANIKÓW KOROWO-PODKOROWYCH W BADANYCH GRUPACH .....	62
WYKRES 19. WYSTĘPOWANIE ZWAPNIEŃ OUN W BADANYCH GRUPACH .....	64
WYKRES 20. WYSTĘPOWANIE OPÓŹNIENIA ROZWOJU PSYCHOMOTORYCZNEGO WŚRÓD BADANYCH DZIECI .....	65
WYKRES 21. ROZKŁAD ZDOLNOŚCI SAMODZIELNEGO SIEDZENIA BADANYCH DZIECI .....	66
WYKRES 22. ROZKŁAD ZDOLNOŚCI CHODZENIA BADANYCH DZIECI .....	67
WYKRES 23. ROZKŁAD ZDOLNOŚCI MÓWIENIA BADANYCH DZIECI .....	68
WYKRES 24. ROZKŁAD FORM EDUKACJI BADANYCH DZIECI.....	68
WYKRES 25. RODZAJ MCD A WIEK PIERWSZEGO NAPADU PADACZKOWEGO.....	70
WYKRES 26. CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH WŚRÓD BADANYCH DZIECI W NAJGORSZYM OKRESIE CHOROBY .....	71
WYKRES 27. AKTUALNA CZĘSTOTLIWOŚĆ NAPADÓW PADACZKOWYCH WŚRÓD BADANYCH PACJENTÓW .....	73
WYKRES 28. WYSTĘPOWANIE STANU PADACZKOWEGO W GRUPIE PACJENTÓW Z ROZPOZNANIEM PADACZKI.....	74
WYKRES 29. ROZPOZNANIE PADACZKI LEKOOPORNEJ WŚRÓD BADANYCH PACJENTÓW Z PADACZKĄ .....	74
WYKRES 30. WYSTĘPOWANIE NAPADÓW UOGÓLNIONYCH WŚRÓD BADANYCH DZIECI Z PADACZKĄ	75
WYKRES 31. WYSTĘPOWANIE NAPADÓW CZĘŚCIOWYCH WŚRÓD BADANYCH DZIECI Z PADACZKĄ ...	76
WYKRES 32. WYSTĘPOWANIE ZMIANY CHARAKTERU NAPADÓW WŚRÓD BADANYCH OSÓB .....	77
WYKRES 33. LECZENIE STOSOWANE U BADANYCH DZIECI CHORUJĄCYCH NA PADACZKĘ.....	78
WYKRES 34. ILOŚĆ PRZYJMOWANYCH LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH WŚRÓD BADANYCH CHORYCH W MOMENCIE ZAKOŃCZENIA BADANIA .....	79
WYKRES 35. LICZBA ZMIAN LEKÓW W PRZEBIEGU LECZENIA PADACZKI WŚRÓD BADANYCH PACJENTÓW .....	80
WYKRES 36. WYSTĘPOWANIE POPRAWY PO LECZENIU W GRUPIE BADANEJ .....	81
WYKRES 37. WYSTĘPOWANIE ZMIAN W ZAPISIE BADANIA EEG W GRUPIE BADANEJ.....	82
WYKRES 38. WYSTĘPOWANIE ZAWSZE PRAWIDŁOWYCH WYNIKÓW BADANIA EEG W BADANYCH GRUPACH .....	82
WYKRES 39. WYSTĘPOWANIE POPRAWY ZAPISU EEG WŚRÓD PACJENTÓW CHORUJĄCYCH NA PADACZKĘ W PRZEBIEGU JEJ LECZENIA .....	84
WYKRES 40. WYSTĘPOWANIE POGORSZENIA ZAPISU EEG W PRZEBIEGU TRWANIA PADACZKI W BADANYCH GRUPACH .....	84
WYKRES 41. RÓŻNICE W WYSTĘPOWANIU MCD W PŁATACH SKRONIOWYCH W BADANYCH GRUPACH .....	86

WYKRES 42. JEDNO- ALBO OBUSTRONNE WYSTĘPOWANIE MCD W OBRAZOWANIU OUN .....	87
WYKRES 43. WYSTĘPOWANIE IZOLOWANYCH MCD W OUN BADANYCH PACJENTÓW .....	88
WYKRES 44. ZGODNOŚĆ OBSZARU WYSTĘPOWANIA MCD W OBRAZOWANIU OUN Z OBSZAREM, W KTÓRYM STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE ZMIAN NAPADOWYCH W EEG WŚRÓD BADANYCH CHORYCH .....	89
WYKRES 45. RÓŻNICE W WYSTĘPOWANIU ZGODNOŚCI OBSZARU WYSTĘPOWANIA MCD W OBRAZOWANIU OUN Z OBSZAREM, W KTÓRYM STWIERDZONO WYSTĘPOWANIE ZMIAN NAPADOWYCH W EEG W BADANYCH GRUPACH.....	90

## ANKIETA

*Proszę zakreślić prawidłowe odpowiedzi.*

*Udzielone odpowiedzi wchodzi w skład dokumentacji medycznej i objęte są ustawową tajemnicą lekarską.*

**DOTYCZY PACJENTA:** .....**UR.** .....

### **I. WYWIAD CIĄŻOWY I OKOŁOPORODOWY:**

1. Czy ciąża przebiegała prawidłowo? TAK NIE

*Jeśli **nie** przebiegała prawidłowo, proszę wpisać poniżej komplikacje, które wystąpiły (krwawienia, choroby współistniejące np. nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowe wyniki usg, itp.)*

.....  
.....  
.....

2. Czy w ciąży przyjmowała Pani leki? TAK NIE

*Jeśli **tak**, jakie?*

.....  
.....  
.....

3. Czy w ciąży przebyła Pani infekcje? TAK NIE

*Jeśli **tak**, jakie?*

.....  
.....  
.....

4. Czy w ciąży była Pani narażona na stres lub inne niewymienione wyżej niekorzystne czynniki? TAK NIE

*Jeśli **tak**, proszę wpisać jakiego rodzaju:*

.....  
.....  
.....

5. Proszę podać obwód głowy dziecka przy urodzeniu:

.....

6. Czy w okresie niemowlęcym lub wczesnodziecięcym dziecko:

- a. doznało urazu głowy TAK NIE
- b. przeżyło poważną operację TAK NIE
- c. przeżyło poważną chorobę TAK NIE *jeśli tak, jaką?:*

.....

## II. ROZWÓJ PSYCHOMOTORYCZNY

1. Proszę podać wiek dziecka, kiedy po raz pierwszy potrafiło ono wykonać poniższe czynności.

*Jeśli dziecko do tej pory nie opanowało poniższych umiejętności proszę wpisać znak X.*

CZYNNOŚĆ	WIEK, w którym dziecko wykonało ją po raz pierwszy w życiu
siedzi bez podparcia	
chodzi samodzielnie	
zaczęło mówić/mówi pojedyncze słowa	

2. Czy dziecko mówi?

- a. nie
- b. tak: pojedyncze słowa
- c. tak: całe zdania
- d. tak: bardzo dobrze, formułuje dłuższe wypowiedzi

3. Czy dziecko chodzi do:

- a. żłobka
- b. przedszkola
- c. przedszkola integracyjnego

d. pozostaje w domu

4. Czy u dziecka zdiagnozowano opóźnienie rozwoju psychomotorycznego?

TAK NIE

*Jeśli **tak**, w jakim wieku:*

.....

5. Czy dziecko posiada opinię Poradni Psychologiczno-Pedagogicznej?

TAK NIE

*Jeśli **tak**, proszę w miarę możliwości załączyć kopię tej opinii.*

### III. PADACZKA

1. Czy oprócz dziecka ktoś w rodzinie także choruje/chorował na padaczkę?

TAK NIE

*Jeśli **tak**, proszę podać kto (lub stopień pokrewieństwa):*

.....

2. Czy kiedykolwiek ktoś z rodziny miał drgawki gorączkowe? TAK NIE

*Jeśli **tak**, proszę podać kto (lub stopień pokrewieństwa).*

.....

3. W jakim wieku u dziecka wystąpił pierwszy napad drgawek?

*Proszę wpisać wiek:*

.....

4. Jak wyglądał powyższy napad?

.....

.....

.....

5. Jakie obecnie dziecko ma napady?

a. wszystkie takie same/podobne

b. różne

*Proszę krótko opisać napady (jeśli wybrali Państwo odpowiedź **b**, proszę opisać najczęstszy typ napadów):*

.....

.....

.....

6. Czy w przebiegu choroby zmienił się charakter (wygląd) napadów? TAK NIE
7. Czy napad przebiega?
- a. bez utraty przytomności
  - b. z utratą przytomności
8. Kiedy rozpoczęto u dziecka leczenie przeciwpadaczkowe?
- a. jeszcze przed pierwszym napadem, ze względu na nieprawidłowe eeg/  
zachowanie/inne (*proszę podkreślić właściwe*)
  - b. po pierwszym napadzie
  - c. po kolejnych napadach

*Jeśli Państwo pamiętają, proszę podać, w jakim wieku było dziecko w momencie włączenia leczenia:*

.....

9. Jakie leki przeciwpadaczkowe dziecko przyjmuje obecnie?

.....

.....

.....

10. Czy wcześniej przyjmowało inne leki przeciwpadaczkowe niż obecnie? TAK NIE

*Jeśli **tak**, jakie?*

.....

11. Jak często dziecko obecnie ma napady?

- a. codziennie
- b. kilka w tygodniu
- c. raz do kilku razy w miesiącu
- d. ok. raz na pół roku
- e. ok. raz na rok
- f. rzadziej niż raz w roku

12. Proszę podać datę ostatniego napadu:

.....

13. Ile napadów dziecko miało w najgorszym okresie choroby?

- a. codziennie
- b. kilka w tygodniu

- c. raz do kilku razy w miesiącu
- d. ok. raz na pół roku
- e. ok. raz na rok
- f. rzadziej niż raz w roku

#### IV. INNE

1. Czy u dziecka oprócz zaburzeń neurologicznych zdiagnozowano inne choroby/  
wady wrodzone? TAK NIE

*Jeśli **tak**, jakie?*

.....

.....

.....

2. Czy u dziecka występują któreś z poniższych?
- a. zaburzenia zachowania (np. nadpobudliwość, ADHD, zachowania autystyczne)
  - b. zaburzenia świadomości
  - c. zaburzenia równowagi
  - d. wada wzroku
  - e. niedosłuch
  - f. zaburzenia chodu
  - g. nieprawidłowe napięcie mięśniowe
  - h. bóle głowy, jak często? .....