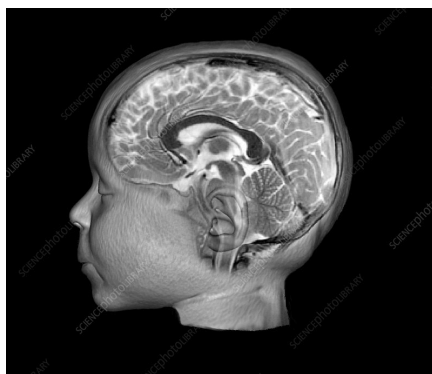


dr hab. Krystyna Rymarczyk
prof. Uniwersytetu SWPS

CO BADANIA OBRAZOWANIA MÓZGU MÓWIĄ NAM O ZABURZENIACH NEURORÓZWOJOWYCH NA PRZYKŁADZIE ZESPOŁU DOWNA



Opracowanie przygotowane dla Fundacji Inspirator, 2021

WPROWADZENIE

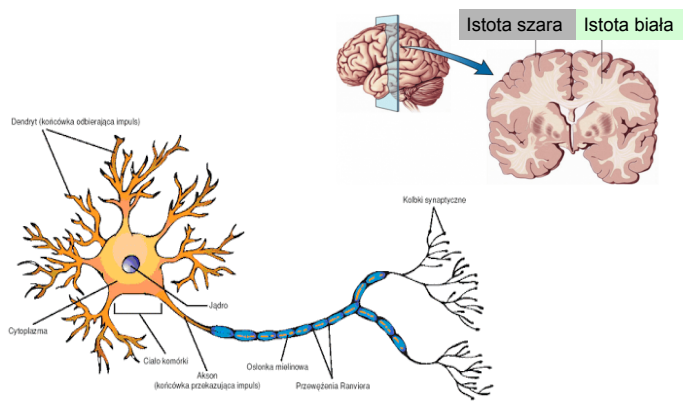
Współcześnie prowadzone badania, zmierzające do określenia neurobiologicznego podłoża zaburzeń neurorozwojowych prowadzone są z wykorzystaniem metod z zakresu genetyki, biologii molekularnej, jak również obrazowania funkcji i struktury mózgu metod¹. Badania te wskazują, że wspólną cechą zaburzeń, które mają swój początek w **okresie prenatalnym** są nieprawidłowości w procesie tworzenia neuronów, a szczególnie morfologii oraz gęstości kolców dendrytycznych (ang. *branched spines*). I tak, w typowym rozwoju kolce zwykle mają grzybkowaty kształt, co zapewnia optymalną powierzchnię dla nowopowstających synaps i efektywny przekaz informacji. W Zespole Downa stwierdzono natomiast spadek gęstości kolców dendrytycznych oraz zmianę ich kształtu na bardziej przysadzysty. W poniższym opracowaniu przedstawione zostały wybrane zagadnienia dotyczące rozwoju układu nerwowego: tworzenia synaps, ich eliminacji oraz proces mielinizacji oraz mózgowe korelaty Zespołu Downa.

¹ Metody neuroobrazowe pozwalają na uzyskanie obrazu struktury mózgu (np. Jądrowy Rezonans Magnetyczny, ang. *Magnetic Resonance Imaging*, MRI), jak i aktywności mózgu (np. Funkcjonalny Rezonans Magnetyczny, ang. *Functional Magnetic Resonance Imaging*, MRI).

ROZWÓJ MÓZGU

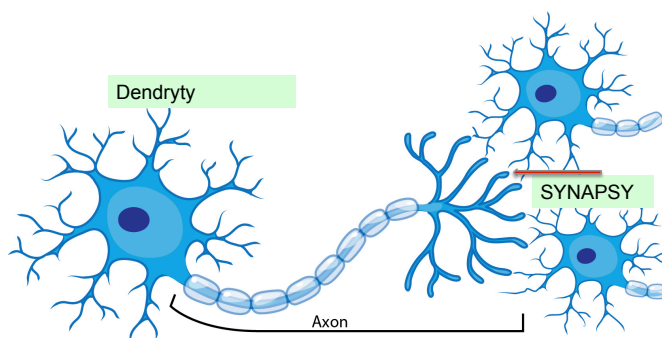
Mózg dziecka rozwija się już w okresie płodowym. W siódmym miesiącu ciąży, płód zaczyna emitować własne fale mózgowe. W tym czasie, w mózgu bardzo szybko tworzą się nowe **neurony** (Rys.1) i synapsy (Rys.2), czyli połączenia między komórkami.

Komórka nerwowa (neuron)



Rys. 1. Układ nerwowy składa się z istoty szarej i istoty białej. Istota szara znajduje się głównie w korze mózgowej, a tworzą ją ciała komórkowe neuronów („szare komórki”). Istota biała to wypustki ciał komórek nerwowych (aksony), którymi informacje są przesyłane z ciał komórek do synaps, łączących ze sobą neurony. Większość aksonów pokrytych jest warstwami białej substancji – mieliną, wytwarzaną przez komórki glejowe.

Połączenia neuronów/synapsa

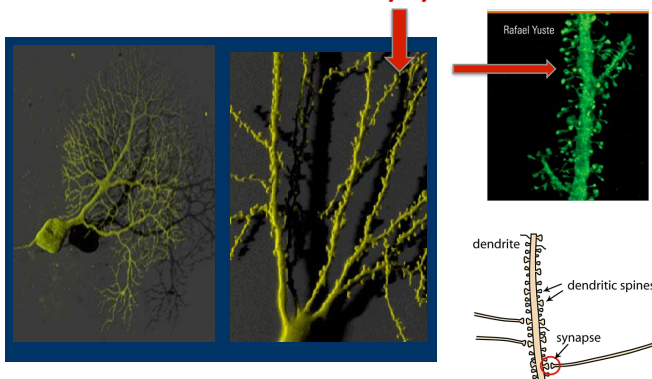


<https://askabiologist.asu.edu/plosable/speed-human-brain>

Rys. 2. Typowy neuron jest zbudowany z ciała komórki oraz odchodzących od niego wypustek: aksonu i dendrytów. Neurony mają zazwyczaj tylko jeden akson wychodzący z ciała komórki w miejscu nazwanym wzgórką aksonu.

Początkowo neurony są niedojrzałe tj. posiadają niewykształcone w pełni **kolce dendrytyczne** (Rys.3). Najszybszy wzrost liczby kolców obserwuje się w drugim i trzecim tygodniu życia. U młodych osobników tempo powstawania i eliminacji kolców dendrytycznych zachodzi na stosunkowo wysokim poziomie. U dorosłych osobników okres ten się skraca i obserwuje się większą stabilność kolców. Rozwój ten będzie trwał nadal po narodzeniu dziecka i skutkować będzie wzrostem liczby połączeń synaptycznych, czyli gęstą siecią neuronalną tj. grubszą korą mózgu.

Drzewko/kolce dendrytyczne

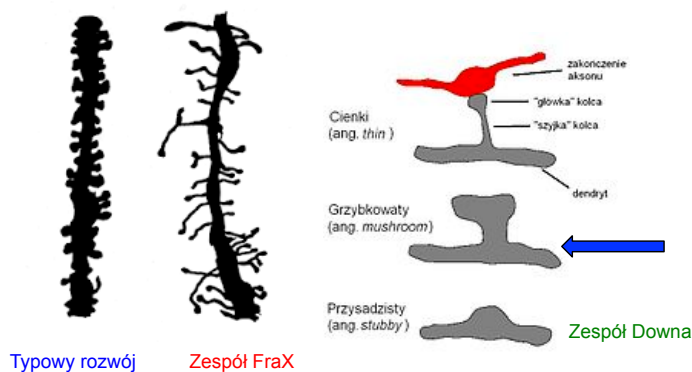


Rys.3. Dendryty są zazwyczaj silnie rozgałęzione i mogą stanowić nawet do 90% powierzchni wielu neuronów. Są pokryte tysiącami synaps, przez które odbierają informację pochodzącą z zakończeń aksonalnych innych neuronów i przekazują ją do ciała komórki. Neuron może mieć jeden lub wiele dendrytów (tworzących wspólnie tzw. drzewko dendrytyczne o wzorze typowym dla danego typu neuronów).

Ryc. A) Fotografia komórki nerwowej wraz drzewkiem dendrytycznym; B) Fragment drzewka dendrytycznego wraz z kolcami dendrytycznymi. Źródło: udostępniony wykład prof. K. Turlejskiego.

Na slajdzie poniżej (Rys.4) przedstawiono dla porównania kształt kolców dendrytycznych w Zespole Downa i w zespole łamliwego chromosomu X, FraX (ang. *Fragile X syndrome*), charakteryzującego się także niepełnosprawnością intelektualną.

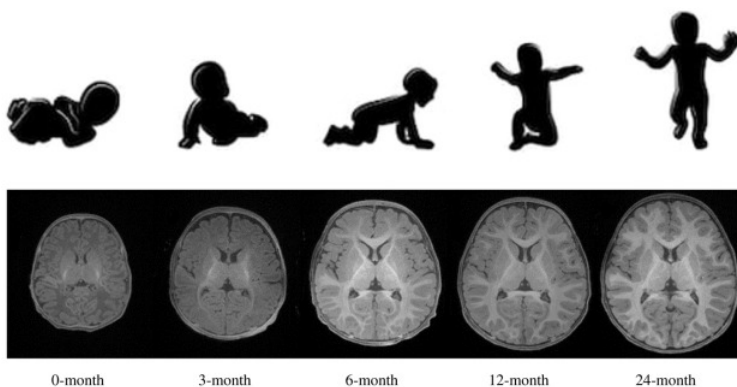
Kolce dendrytyczne



Rys. 4. Obraz typowych i nietypowych kolców dendrytycznych.

Po narodzinach, większość bruzd i zakrętów jest niemal całkowicie ukształtowanych. Jednak, to w pierwszych latach życia zachodzi intensywny rozwój poszczególnych struktur mózgu. To właśnie ***synaptogeneza*** odgrywa kluczową rolę w uczeniu się, tworzeniu pamięci i adaptacji we wczesnym okresie życia. Warto zauważyć, że mózg 2-latka osiąga aż 80% swojej dorosłej wagi (Rys.5). Mózg 6-latka osiąga już 95% swojego maksymalnego rozmiaru, a mózg 7-letniego dziecka pod względem wielkości przypomina mózg osoby dorosłej (Ryc.6.).

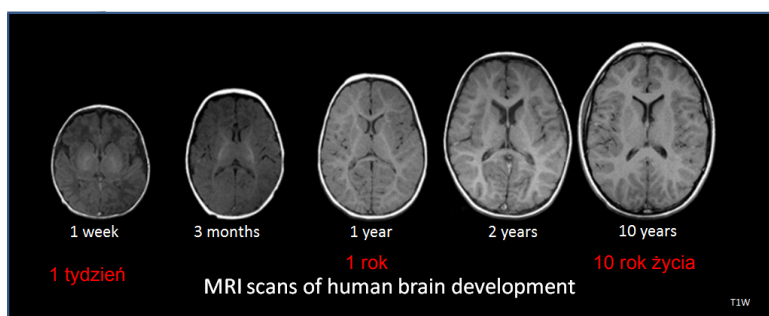
MRI -rozwój mózgu



Rys. 6. Badanie MRI obrazujące wielkość mózgu dziecka od narodzin do 24 m.ż.

<https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.06.009>

Rozwój mózgu



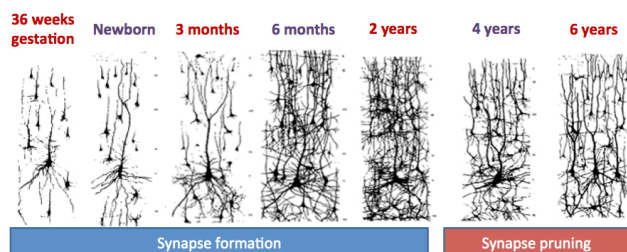
Rys. 6. Badanie MRI obrazujące wielkość mózgu dziecka do 10 r.ż.
Źródło: <https://app.emaze.com/>;
opracowanie własne. badania MRI

Okolo 7 roku życia wielkość mózgu
dziecka przypomina mózg osoby dorosłej

<https://www.emaze.com/@AOFCLFLW/Physio>

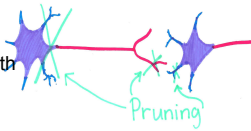
W wieku około od 3 lat liczba synaps osiąga maksymalny poziom. Jednak wkrótce po tym okresie, mózg zaczyna usuwać zbędne synapsy, czyli te, które nie zostały wzmocnione. Proces ten określany jako **przycinanie synaptyczne**, to naturalny i konieczny etap w rozwoju mózgu, który trwa do okresu dojrzewania. Przebiega on zgodnie z zasadą „używaj lub trać” i będzie zróżnicowany dla poszczególnych obszarów mózgu. Wskazuje się dwa okresy **wzmocnionej** reedukacji połączeń synaptycznych tj. około **3-tego** (Rys.7) i **14-tego** r.ż.

Przycinanie połączeń neuronalnych



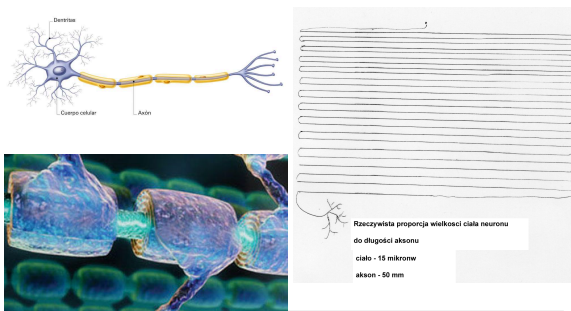
Ryc. 7. Obraz połączeń synaptycznych w korze mózgu dziecka w okresie od narodzin do 6 r. ż. Źródło: opracowanie własne za: B. Cornell, Synaptic formation, 2016

<https://embracead.com/synaptic-growth>



Pojęcie „**dojrzewania mózgu**”, powszechnie używane, w rzeczywistości odnosi się do dwóch procesów, które niemal całkowicie są zarezerwowane dla wieku rozwojowego. Pierwszy a nich to wspomniane przycinanie połączeń synaptycznych oraz **mielinizacja**. W mózgu osoby dorosłej większość aksonów jest zmienizowanych tzn. są one otoczone osłonką mielinową, zbudowaną z tłuszczu (Ryc.8). Pokrycie aksonów osłonką zapewnia szybsze (ponad 100 razy w porównaniu do włókien niezmienizowanych) przewodzenie impulsu nerwowego.

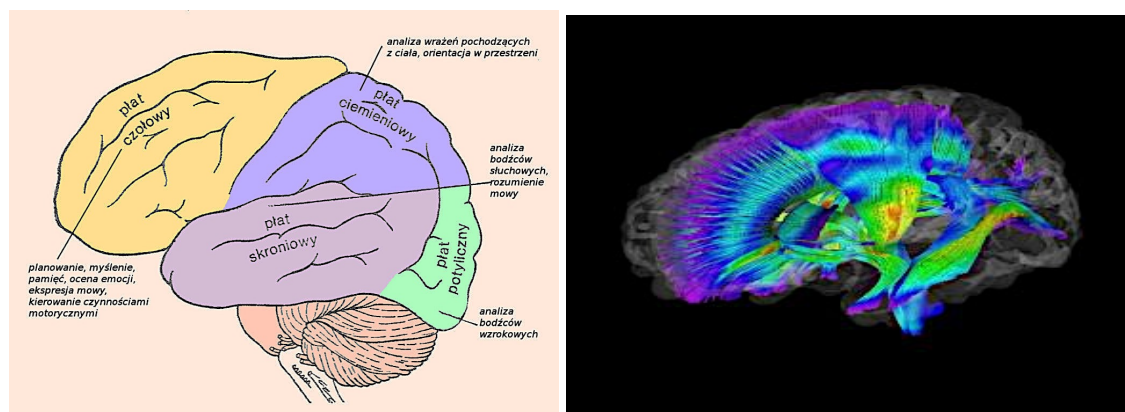
Istota biała/aksony



Rys. 8. Aksony mogą być otoczone osłonką mielinową – są wtedy nazywane aksonami zmielinizowanymi.

Ośłonki mielinowe powstają w różnych okresach życia. W okresie płodowym aksony osłonięte są mieliną tylko w niektórych obszarach mózgu, ale już po narodzinach skokowo następuje wzrost w nowych miejscach. Rozwój ten podlega określonemu **porządkowi filogenetycznemu**, co oznacza, że mielinizacja pierwotnych struktur mózgowych (położonych pod korą mózgu, np. układu limbicznego zawiadującego emocjami) u poszczególnych osobników poprzedza dojrzewanie struktur, które w ewolucji gatunku pojawiły się później, czyli obszarów korowych (odpowiedzialnych min. za funkcje poznawcze). W obszarach korowych mielinizacja przebiega od struktur tylnych tj. kory wzrokowej do struktur przednich tj. płata przedczołowego, odpowiedzialnego za podejmowanie decyzji, abstrakcyjne myślowe, czy kontrolę impulsów. Proces mielinizacji jest procesem stopniowym i długotrwałym, ponieważ ośłonki mielinowe stopniowo przybierają na grubości. Uważa się, że proces ten kończy się ok. 25 r.ż. (w płatach czołowych) (Rys. 9). Metodą, która pozwala na określenie stopnia mielinizacji włókien aksonalnych mózgu jest tzw. **traktografia (DTI)***. Za jej pomocą ocenia się grubość, czy położenie aksonów. Pozyskiwane obrazy wskazują więc obraz całej istoty białej w mózgu danej osoby (Rys. 10).

*Traktografia określana jest także jako technika obrazowania tensora dyfuzji (ang. *Diffusion tensor imaging, DTI*)



Ryc. 9. Schemat przedstawiający obszary korowe tj. płaty mózgu oraz mózdzek.

Źródło:

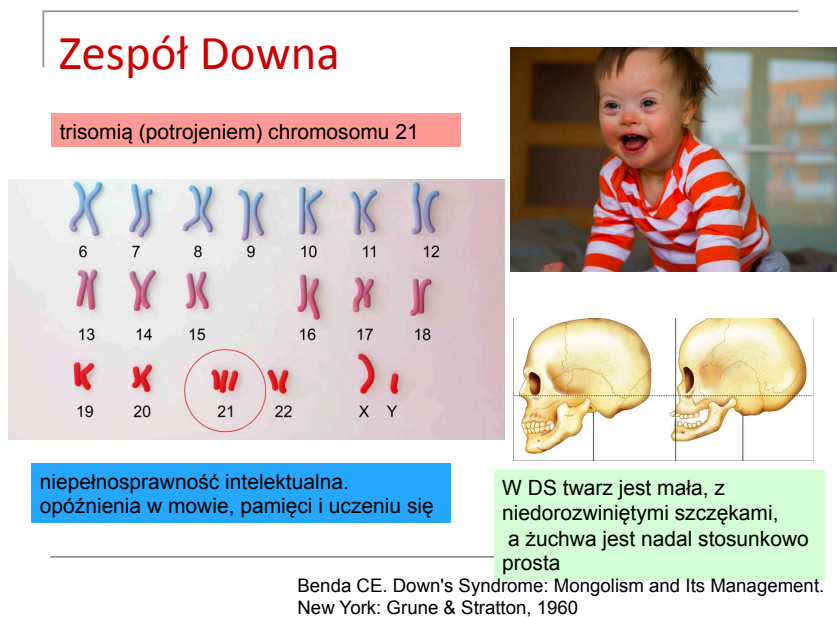
<https://www.mojamowa.pl/mowa/mowa-i-mozg/>; opracowanie własne.

Ryc.10. Obraz włókien aksonalnych uzyskanych w badaniu DTI. Źródło:

<https://pl.pinterest.com/pin/269582727667071844/>; opracowanie własne.

ZESPÓŁ DOWNA

Zespół Downa charakteryzuje się wystąpieniem **dodatkowego chromosomu 21** (całego bądź też jego fragmentu), co oznacza, że w komórkach ciała dziecka obecnych jest 47, a nie 46 chromosomów (Dierssen, Ramakers, 2006) (Ryc. 11). Bogata literatura wskazuje, że zaawansowany wiek matki jest głównym czynnikiem ryzyka urodzenia dziecka z zespołem Downa (Barlow-Stewart, 2015), a ZD jest główną przyczyną (50 %) śmierci płodu przed 15 tygodniem ciąży (Petersen, Mikkelsen, 2000).



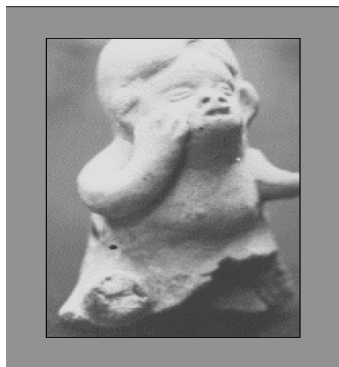
Rys. 11. Zespół Downa

Chociaż to Jean Etienne Dominique Esquirol jako pierwszy w 1838 roku opisał przypadek dziecka z zespołem Downa, jednak to brytyjski lekarz, John Langdon Down (1866 rok), przeszedł do historii jako ten, który skwalifikował ZD (Down, 1866). Warto jednak wspomnieć, że to gruźlicę rodziców wskazał jako przyczynę wystąpienia ZD. Dopiero w 1932 roku Holender okulista o imieniu Waardenburg i Amerykanin genetyk Davenport, postawili hipotezę, że „mongolizm” może wynikać z nieprawidłowości w obrębie chromosomów. W latach 50-tych XX wieku, kiedy powstała możliwość badań genetycznych, francuski genetyk Jerome Lejeune, a także niezależnie Patricia Jacobs w Anglii, wykazali, że zespół Downa spowodowany jest trisomią (potrojeniem) chromosomu 21 (Megarbane i in., 2009). Co ciekawe, pierwotne określenia zespołu Downa tj. „Mongol” zostało zakwestionowane (WHO) w 1965 roku przez mongolskich delegatów, jako uwłaczające ich godności.

Charakterystyka osób z zespołem Downa

W zespole Downa nadmiar materiału genetycznego prowadzi do wystąpienia zaburzeń metabolicznych, dymorfizmu tkankowego, licznych wad narządów wewnętrznych oraz pojawienia się charakterystycznych cech dysmorficznych (Rys.12). Najczęściej wymieniane to okrągła, płaska twarz, mała głowa spłaszczona w części potylicznej, krótki, mały i płaski nos o szerokiej nasadzie, małe, zdeformowane, nisko osadzone uszy, krótka szyja z fałdem skórny oraz szerokie i krótkie dłonie i stopy (za: Orzeł, 2013). Wśród występujących zaburzeń wymienia się te, dotyczące układu wzrokowego tj. niedowidzenie, zez, zaburzenia akomodacji, opadanie powiek, zapalenie powiek, niedrożność kanału nosowo-łzowego, oczopląs, plamistość tęczówki, zaćmę, jaskrę i anomalie siatkówkowo-naczyniowe (Wajuihian, 2016). Inne to, wady zgryzu wynikające głównie ze zmniejszonej objętości podniebienia, obniżone napięcie mięśniowe w obrębie mięśni twarzy. U niektórych osób może wystąpić także wada serca, białaczka, nadciśnienie i problemy żołądkowo-jelitowe oraz choroba Alzheimerza (za: Kaczorowska i in., 2019).

Zespół Downa



Częstość występowania zespołu Downa szacuje się na 1 przypadek na 800–1000 żywych urodzeń.

Figura reprezentująca osobę z zespołem Downa; prawdopodobne pochodzenie około 2500 lat temu.

Jean Etienne Dominique Esquirol (1838)

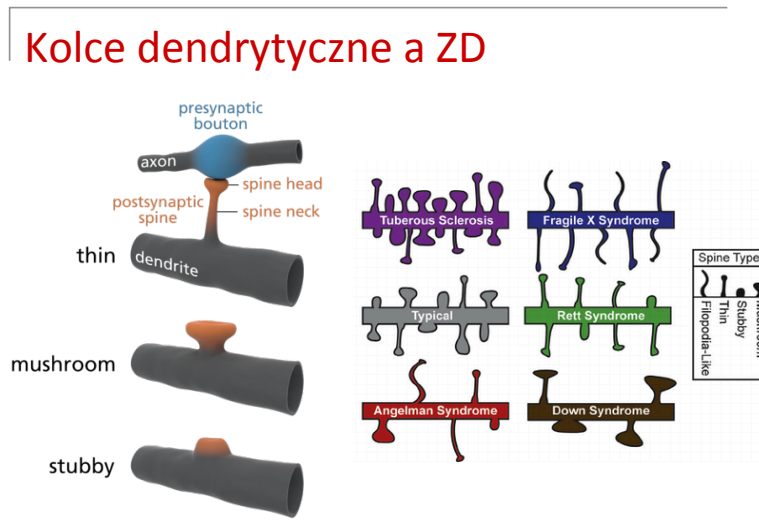
John Langdon Down (1866 rok),

Źródło: za: Starbuck, 2011; opracowanie własne.

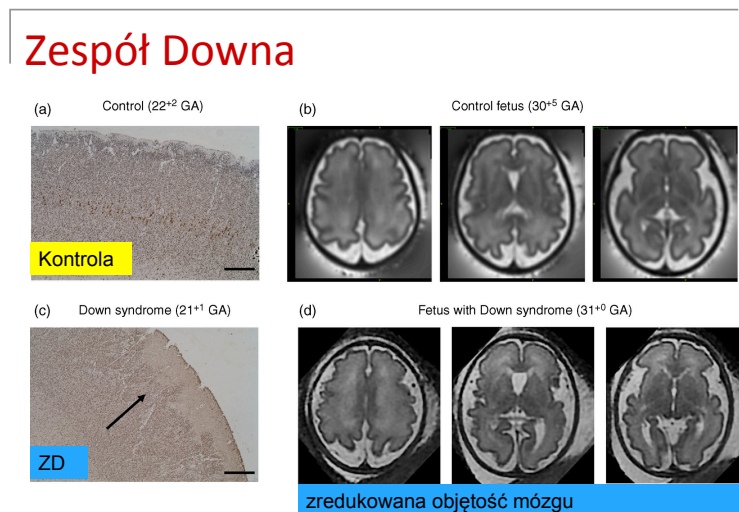
Rys.12. Zespół Downa

Badania neuroobrazowe osób z zespołem Downa

Badania neuropatologiczne wykazały, że mózg dziecka z ZD charakteryzuje się **nieprawidłowym różnicowaniem neuronów, zaburzoną ich migracją** oraz **nieprawidłową morfologią synaps** (Rys. 13) (Benavides-Piccione i in., 2004), a także **zmniejszeniem rozmiarów neuronów** oraz **redukcją ich liczby**, co bezpośrednio koreluje z wielkością mózgu (Rys.14) (Rodrigues i in., 2019). Zmiany te występują już w okresie płodowym.



Rys. 13. Morfologia kolców dendrytycznych z ZD.



May 2019 <https://doi.org/10.1111/dmcn.14260>

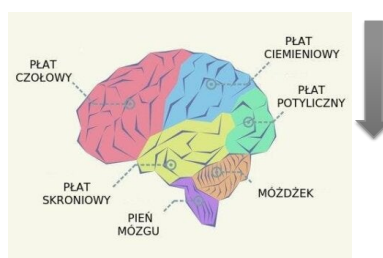
Rys. 14. Wielkość mózgu: 31 tydzień życia płodowego w ZD. Po lewej fragment kory mózgu z zaznaczony strzałką miejscem o ograniczonej liczbie neuronów, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Zmiany w strukturze mózgu zaobserwowano także u dzieci i dorosłych z ZD. Badania (MRI) wskazują na **zredukowaną głębokość bruzd w korze mózgu, zmniejszenie objętości płatów czołowych, skroniowych, zmniejszenie struktur hipokampów oraz mózdzku** (Sadowska i in., 2005). Wyniki powyższych badań strukturalnych korespondują z wynikami innych doniesień, wskazujących na **obniżony potencjał poznawczy** osób z ZD (Rys.15). Trisomia 21 zmniejsza wskaźnik IQ do wartości od 20 do 80 (Anneren, Edman 1993). U dzieci z zespołem Downa stwierdza się **globalne opóźnienie rozwoju, deficyty w zakresie mowy, pamięci krótko- jak i długoterminowej oraz zaburzenia uwagi**. Można zaobserwować postępujący spadek wskaźnika IQ od pierwszego roku życia, przez co stosunek wieku umysłowego do wieku chronologicznego nie jest stały.

ZD

Deficyty

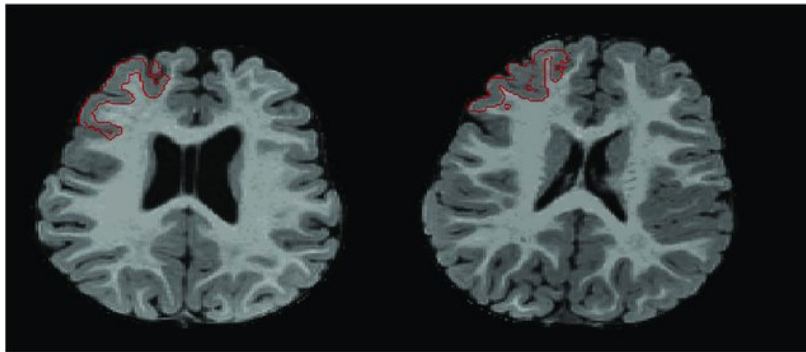
- IQ do wartości od 20 do 80
 - w zakresie mowy,
 - pamięci krótko- jak i długoterminowej
 - zaburzenia abstrakcyjnego myślenia, perseweratywność
 - zaburzenia uwagi.
 - obniżony potencjał poznawczy
- hipotonia



Rys.15. Deficyty poznawcze z ZD korespondujące ze zmniejszeniem objętości mózgu.

Wśród obserwowanych deficytów najczęściej wymienia się zaburzenia procesów intelektualnych, trudności w uczeniu się, problemy z koncentracją. Zaburzenia wyższych funkcji psychicznych, w tym zaburzenia abstrakcyjnego myślenia, perseweratywność przypisywane są zmianom w **płatach przedczołowych** (Rys.16), pod postacią ich zmniejszonej objętości jak i obniżonej aktywacji (Pinter i in., 2001). Nieprawidłowości te mogą prowadzić także do zaburzenia procesów uwagowych. Bardzo często zaburzeniom tym towarzyszą deficyty pamięci krótko jak i długoterminowej, które łączone są m.in. z nieprawidłowościami w ukształtowaniu hipokampa oraz połączeń korowo-hipokampalnych (Pennington i in., 2003).

ZD: VBM –struktura mózgu



13 miesięczne dziecko z ZD
zredukowana głębokość bruzd w korze
mózgu, mniejsza objętość mózgu

13 miesięczne zdrowe
dziecko;TD

DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101874

Rys.16. Zmiany objętości mózgu mierzone metodą VBM pozwalającą na oszacowanie grubości kory tj. istoty szarej. Widoczne zmniejszenie okolic przedczołowych i 13 -miesięcznego dziecka.

U osób z zespołem Downa stwierdza się także zaburzenia wynikające z nieprawidłowej wielkości **mózdzku** (Rys.15), do których zalicza się hipotonię (obniżone napięcie mięśniowe), zaburzenia koordynacji ruchowej oraz trudności artykulacyjne (Pinter i in., 2001). Warto dodać, że w ZD nie wszystkie struktury mózgu cechuje mniejsza, w stosunku do typowo rozwijających się dzieci, objętość. Zmian powyższych nie stwierdzono w strukturach jąder podstawy, a także w korze ciemieniowej oraz potylicznej, co skutkuje dobrze zachowanymi zdolnościami wzrokowo-przestrzennymi, w porównaniu do obniżonych zdolności językowych (Pinter i in., 2001). Kolejna różnica w budowie mózgu dziecka z ZD a dziecka o typowym rozwoju, to mniejszy obszar **płata skroniowego** w lewej półkuli tj. pierwszorzędowej kory słuchowej oraz okolicy Wernickiego², które wskazuje się za odpowiedzialne za deficyty językowe w ZD (Contestabile, Benfena, Gasparini, 2010).

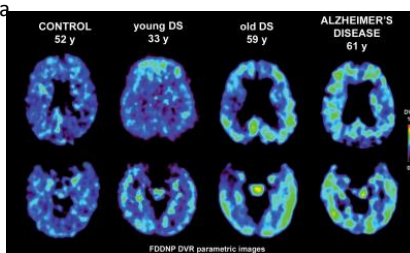
² Ośrodek Wernickiego – obszar kory mózgowej inicjujący i kierujący procesami rozpoznawania głosek, wyrazów i zdań oraz czynnościami nadawania mowy. Uszkodzenie tego ośrodka sprawia, iż wypowiedzi są prawidłowe pod względem ruchowym, lecz mimo to całkowicie niezrozumiałe (źródło: https://pl.wikipedia.org/wiki/O%C5%9Brodek_Wernickiego).

Na opisane powyżej zaburzenia wzrostu, rozwoju i dojrzewania mózgu, warunkujące różnego stopnia niepełnosprawność intelektualną, u osób z ZD, z wiekiem nakładają się także procesy przedwczesnej **neurodegeneracji** (Nadel 2003). Badania neuropatologiczne wskazują na dramatyczne zahamowanie wzrostu dendrytów z postępującym ich zanikiem, w pierwszych 5-ciu latach życia dziecka (za: Pinter i in., 2001). Powyżej 35 roku życia zmiany neuropatologiczne obserwowane w mózgu osób z zespołem Downa są identyczne do tych występujących u pacjentów z chorobą Alzheimera³ (Sadowska i in., 2009) (Rys.17). W konsekwencji po 50 roku życia ryzyko rozwoju otępienia wzrasta u pacjentów z zespołem Downa nawet o 70%. Szacuje się więc, że osoby z ZD i diagnozą otępienia czołowego i skroniowego są bardziej narażone na rozwój choroby Alzheimera (Holland i in., 2000).

ZD-starzenie mózgu

- zahamowanie wzrostu dendrytów z postępującym ich zanikiem, w pierwszych 5-ciu latach życia dziecka
- powyżej 35 roku życia zmiany neuropatologiczne zbliżone do choroby Alzheimera
- po 50 roku życia ryzyko rozwoju otępienia wzrasta u pacjentów z zespołem Downa nawet o 70%.

Nagromadzenie blaszek starczych- białko b-amyloid



Rys.17. Badanie PET-obraz mózgu osoby z ZD z nagromadzeniem blaszek starczych

https://www.eurekalert.org/pub_releases/2011-06/uoc--bsi060911.php

Obserwowane zmiany neurodegeneracyjne charakteryzują się stopniowym nagromadzeniem **blaszek starczych**⁴ oraz splotów neurofibrylarnych, a ich rozmieszczenie jest podobne do rozmieszczenia w przypadku choroby Alzheimera (Wisniewski, Kida 1994). Podsumowując, przedstawiony morfologiczny obraz mózgu osób z zespołem Downa wynika zarówno z pierwotnych zmian rozwojowych jak i wtórnych, stopniowo narastających zanikowych zmian degeneracyjnych (za: Sadowska i in., 2009).

³ Choroba Alzheimera to nieuleczalna postać otępienia, prowadząca do śmierci pacjenta.

⁴ Blaszki starcze to skupiska szkodliwych, nieprawidłowych białek określanych jako beta amyloid, które prowadzą do śmierci neuronu.

POSMUMOWANIE

Rozwój układu nerwowego wymaga skomplikowanego współoddziaływania pomiędzy precyzyjnie zsynchronizowanymi w czasie reakcjami chemicznymi. Potencjalne zagrożenia takie jak mutacje genetyczne, substancje toksyczne, czy szkodliwe wpływy środowiska mogą zaburzyć prawidłowy jego rozwój jeszcze w okresie **prenatalnym** jak i postnatalnym. I chociaż nieprawidłowości w mózgu dzieci z zaburzeniami uwarunkowanymi genetycznie, w tym w ZD wydają się nieuchronne, to jednak nadal jest to mózg młodego osobnika, który charakteryzuje się największą gotowością do ulegania zmianom plastycznym. Wzbogacone środowisko, ciągła stymulacja będą sprzyjać lepszemu rozwojowi układu nerwowego. Badania wskazują, że najnowsze postępy w leczeniu w obszarze kardiochirurgii, antybiotykoterapii, leczenia hormonalnego oraz nowotworowego, jak i intensywna terapia znacznie poprawiły jakość życia osób z zespołem Downa. Uwzględniając istotne wsparcie społeczne szacuje się, że w krajach rozwiniętych średnia długość życia osoby z ZD wynosi obecnie 60 lat, a więc dwa razy dłużej niż w latach 60-tych ubiegłego wieku (Sobey i in., 2015)

Literatura polecana:

- Grzegorzewska, I., Cierpiątkowska, L., Borkowska, A.R. (2020). Psychologia kliniczna dzieci i młodzieży. Wyd. PWN.
- Kalat, J. (2020). Biologiczne podstawy psychologii. Wyd. PWN.
- Rostkowski, J. (2012). Rozwój mózgu człowieka w cyklu życia. Aspekty bioneuropsychologiczne. Wyd. Difin.
- Spitzer, M. (2007). Jak uczy się mózg. Wyd. PWN.
http://pau.krakow.pl/zaproszenia/2013/Galdzicki_streszczenie.pdf
<https://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-genetyczne,zespol-downa--trisomia-21---przyczyny--objawy,artykul,1622448.html>
http://www.ejcem.ur.edu.pl/system/tdf/01_z1_2009_0.pdf?file=1&type=node&id=1063&force