



SE Orvosi Képző Központ
Neuroradiológiai Tanszék
Magyar Neuroradiológiai Társaság
Gyakorlati Neuroradiológia 2020-2021/2



Epilepszia. A koponya, az agy és a gerinc fontosabb fejlődési rendellenességei



Prof. Dr. Barsi Péter
Címzetes egyetemi tanár
SE OKK Neuroradiológiai Tanszék

EPILEPSZIA

Demográfiai adatok

1. Az epilepszia az USA-ban a lakosság 0,5-1,0%-át érinti
2. Incidenciája 30,9-56,8 100.000 lakosra
3. A népesség 7%-8%-ának életében legalább egyszer van epilepsziás rohama.

Karis JP ACR Appropriateness Criteria: Epilepsy AJNR Am J Neuroradiol 2008; 29:1222-24

Az epilepsziás rohamok nemzetközi osztályozása (ILAE 1989)

I. Partialis rohamok (focalis indulás)

i) Simplex partialis roham (tudatzavar nélkül)

- 1) Motoros tünetekkel
- 2) Somatosensoros vagy specialis sensoros tünetekkel
- 3) Vegetatív tünetekkel
- 4) Psychés tünetekkel (magasabbrendű agyi funkciók zavara)

ii) Complex partialis rohamok (tudatzavarral)

- 1) indulás simplex partialis rohamként
 - a) Automatismusok nélkül
 - b) Automatismusokkal
 - c) Induláskor is tudatzavarral, automatismusok nélkül

iii) Partialis rohamok, melyek secunder generalizált rohammá alakulnak

II. Generalizált rohamok

- i) Absence és atipusos absence rohamok (lehetéges elemek: enyhe clonusos, atoniás, tonusos vagy vegetatív tünetek vagy automatikus viselkedésminták)
- ii) Myoclonus rohamok
- iii) Clonusos rohamok
- iv) Tonusos rohamok
- v) Tonusos-clonusos rohamok
- vi) Atoniás rohamok

III. Nem osztályozott rohamok

Prognosztikai csoportok epilepsziában

1. Benignus (20-30%): Néhány év múlva kezelés nélkül elmúlik
2. Farmakoszénitív (30%): Gyógyszerrel könnyen beállítható, néhány év múlva elmúlik
3. Farmakodependens (20%): Egész életen át szedett egy-több gyógyszerrel rohammentes
4. Farmakorezisztens (20-25%): Nem lehet gyógyszerrel rohammentességet elérni

Guerrini R. Epilepsy in Children Lancet 2006; 367: 499-524

A leggyakoribb okok

1. Gyermeknekél

1. Corticalis fejlődési rendellenességek
2. Periventricularis leukomalacia

2. Felnőtteknél

1. Dysgeneticus és egyéb corticalis tumorok
2. Hippocampalis sclerosis

A képzőközpont célja

1. Az epileptogén lézió kimutatása, a mechanizmus felderítése

2. Műtéti kezelés megalapozása

1. Progresszív elváltozás eltávolítható
2. Nem progresszív elváltozás okozta terápia rezisztens epilepszia
 1. meggyógyítható, vagy
 2. gyógyszeresen kezelhetővé tehető, vagy legalább egyes tünetei csökkenthetők

Miért kell a hippocampust mindig vizsgálni és miért nem elég csak azt vizsgálni?

A hippocampus jelentősége

- A fokális epilepsziák kb. 60 százaléka temporális lebeny eredetű
- A temporális epilepsziák kb. 60 százaléka hippocampalis eredetű
- A károsodott hippocampus eltávolítása jelentős javulást vagy teljes gyógyulást hozhat

Kettős patológia

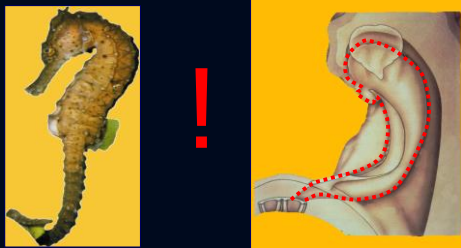
- HS és egyéb elváltozás együttes előfordulása
- Nem zárható ki ok-okozati összefüggés: dysgenesis, perinatális károsodás, tumor, trauma, fertőzés okozhat hippocampus károsodást

Mi is az a hippocampus?

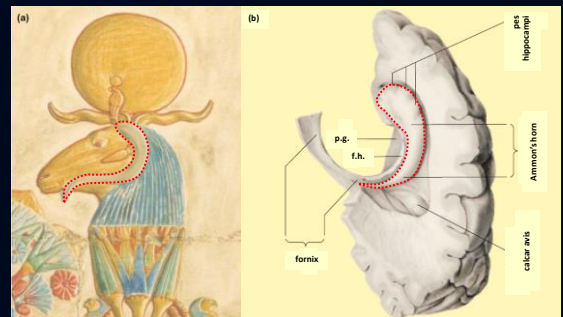
Különös alakú, sajátos életmódú furcsa tengeri halfaj. Szépen ábrázolható röntgenfelvételen.



Egy bizonyos agyi képlet erre a különös halfajra emlékeztette Arantiuszt 1587-ben



Macroanatómia: Cornu Ammonis – Ammon's horn

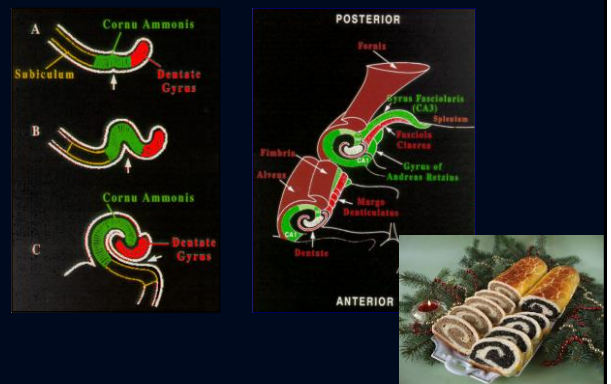


Walther C, Endeavour 2002; 26 (2): 41-44

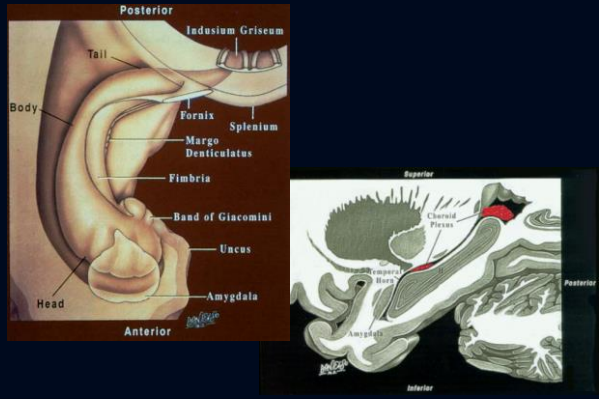
Mi a hippocampus?

1. A temporális lebeny ősi (paleocorticalis) részlete, a limbicus rendszer tagja
2. Kiterjedt kapcsolatai vannak
 1. a telencephalonnal,
 2. a diencephalonnal és
 3. a mesencephalonnal
3. Fontos szerepet játszik
 1. a memória feldolgozásában és a tanulásban
 2. az érzelmek és a viselkedés kidolgozásában
4. Kóros esetekben epilepsziát és/vagy memória problémát okoz

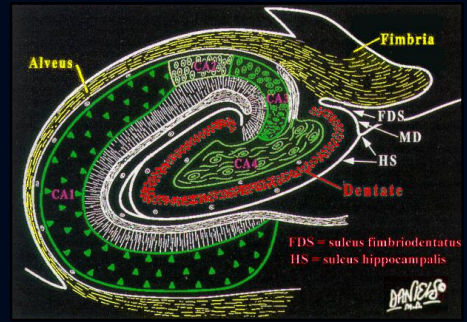
A hippocampus fejlődése



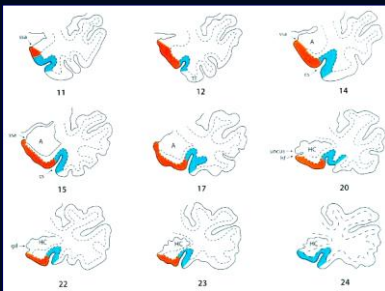
Makroanatómia



Mikroanatómia



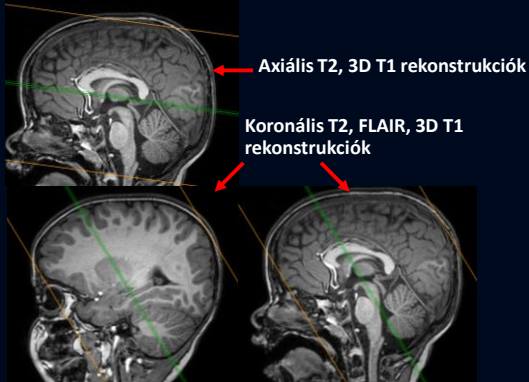
Entorhinalis és perirhinalis cortex



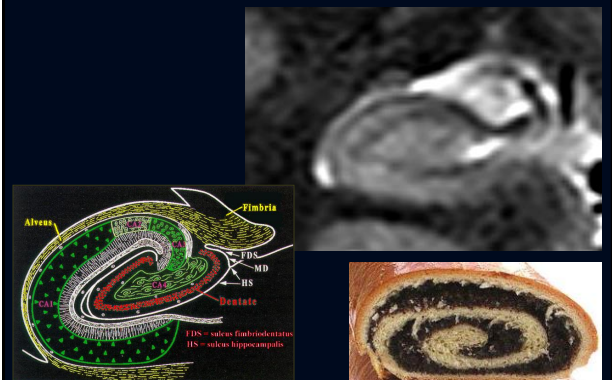
MRI protokoll epilepsiában

Szekvencia	Cél
Gondos tájékozódás	Aszimmetria kivédése
Axiális TSE vagy FSE T2 nagy felbontás	Áttekintés
3D T1 / rekonstrukciók	Corticalis FR, műtéti tervezés
Koronális T2: vékony réteg, N FB, a hippocampusok hossz tengelyére merőlegesen az egész agyról	A hippocampusok és az egész agy részletes értékelése
2 életév felett: Koronális FLAIR, mint az előbbi	A hippocampusok és az egész agy részletes értékelése
DWI/ADC vagy DTI/ADC	DDx, műtéti tervezés, lateralizáció
GRE T2* vagy SWI	DDx (haemosiderin, calcificatio)
Kontrasztos 3D T1, MRP, MRS, MRA, fMRI	DDx, műtéti tervezés, lateralizáció

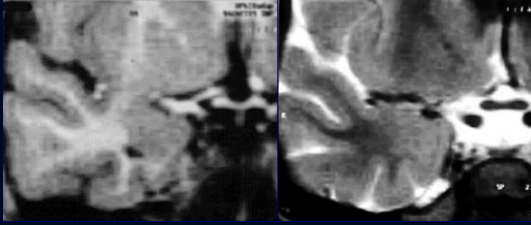
Epilepszia MR protokoll tervezése



Normális hippocampus: T2, 3.0 T



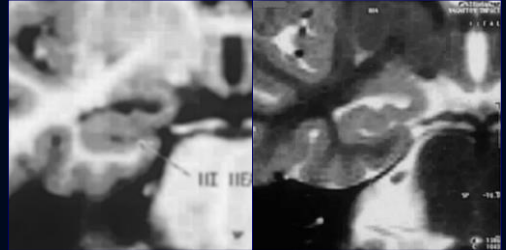
Ép MR: amygdala



T1

T2

Ép MR: fej



T1

T2

Ép MR: test



T1

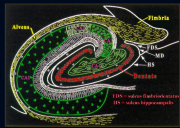
T2

Ép MR: farok



T1

T2



Hippocampalis sclerosis (HS)

1. A leggyakoribb epileptogén lézió
2. Alap: CA1, CA3 és CA4 szektorok neuronjai vulnerabilitása
3. MR-rel >90% szenzitivitás >50% neuron veszteség esetén.

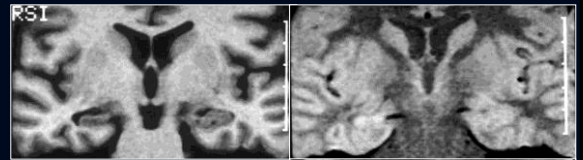
Patológia

1. Atrophia
2. Felbomlott belső struktúra
3. Gliosis
4. Tágult T szarv
5. Fornix atrophia
6. Mammillare atrophia

MRI

1. Atrophy
2. Felbomlott belső struktúra
3. T1 ↓, T2-FLAIR ↑
4. Tágult T szarv
5. Fornix atrophia
6. Mammillare atrophia

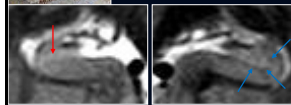
Jobb HS: 0.5 T



T1 IR



Jobb HS: 3.0 T



PD

T2

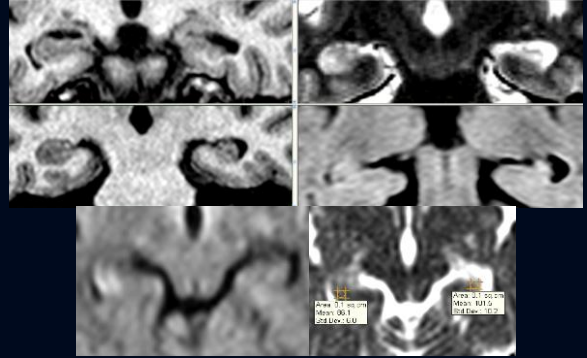
Mik a hippocampalis sclerosis jellegzetes képi tünetei?

- a. CT-n meszesedések a hippocampusban.
- b. MR-en kifejezett kontrasztanyag halmozás.
- c. Kétoldali hippocampus oedema és haemosiderin maradványok.
- d. A hippocampus méretcsökkenése, T2 jelfokozódása és T1 jelcsökkenése, első szerkezetének elmosódása.

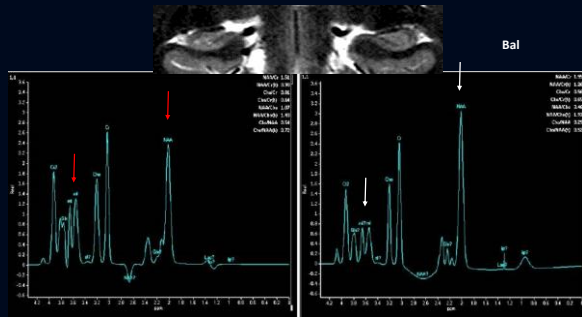
???

Hippocampalis sclerosis és status epilepticus

39 éves nő, bal HS, jobb Hi oedema STE után



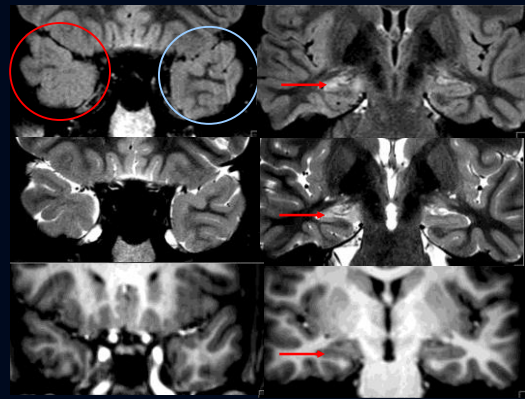
Jobb hippocampus sclerosis



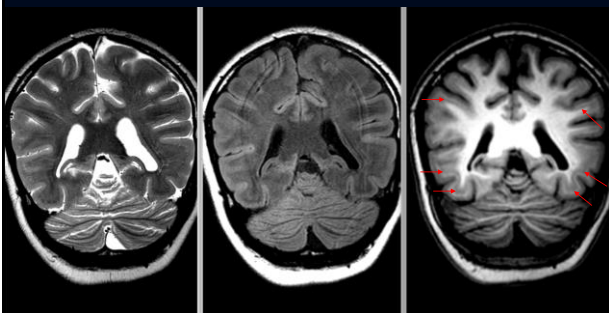
TE=35 ms SV MRS

Csökkent NAA és emelkedett ml jobb oldalon

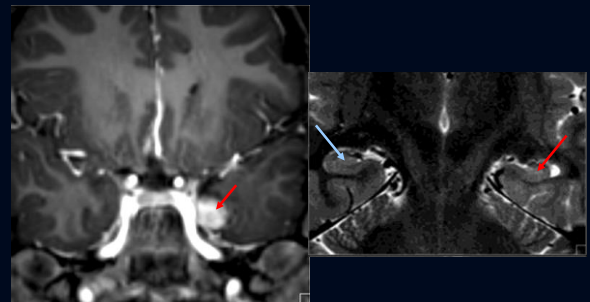
Miért kell használni az MR protokollt?



Miért kell használni az MR protokollt?

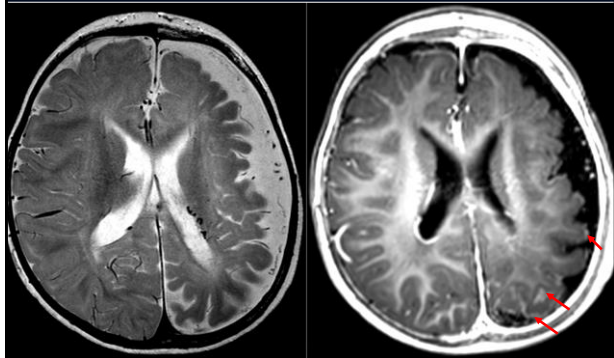


Kettős patológia



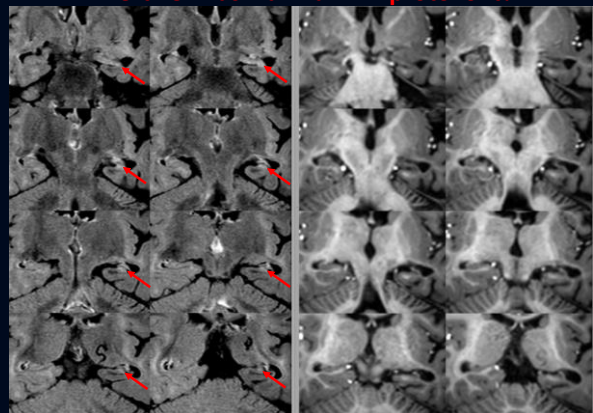
Bal T medialis ganglioglioma és bal HS

Miért kell használni az MR protokollt?



Axiális T2 és kontrasztos T1

Miért kell használni az MR protokollt?



Miért fontos a fejlődési rendellenességek felfedezése és okainak feltárása?

1. Diagnosztikai, prenatális és génhordozók vizsgálata
2. Pontosabb egyéni, illetve családi ismétlődési prognózis
3. További, felesleges vizsgálatok elkerülése
4. A követés révén a kísérő komplikációk korai észlelése
5. A bizonytalan diagnózis okozta stressz csökkentése
6. A szülők felmentése a bűntudat alól, hogy ők okozták a gyermek rokkantságát
7. A molekuláris folyamatok felderítése a specifikus terápiák kidolgozásához vezető út első lépése (a hibás gén működésére később is szükség lenne az agyban)
8. Az agytörzs és cerebellum más betegségeiben is fontosak (trauma, infectio, neurodegeneratív, szemmozgás, vestibularis, légzésszabályozás, autizmus, mentális és kognitív zavarok)

Doherty D et al. Lancet Neurol. 2013 April ; 12(4): 381–393

A fejlődési rendellenességekkel kapcsolatos ismeretanyag robbanásszerű növekedésében alapelő szerepe van az

1. Anatómia és fejlődés
2. Molekuláris genetika
3. Biokémia
4. **Neuroradiológia**

fejlődésének

Barkovich AJ et al, Brain 2009; 132: 3199-3230

Miért találkozunk fejlődési rendellenességgel felnőtt korban?

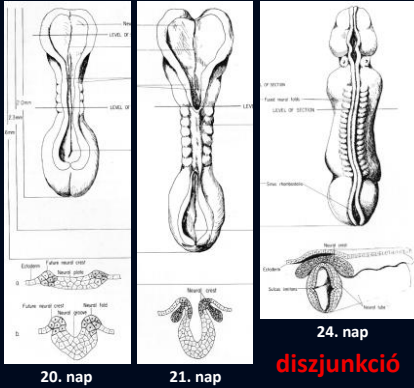
- Eddig nem voltak tünetei
- Most sincsenek súlyos tünetei – véletlenül!
- A rendellenesség ismert, kontroll vizsgálatot végzünk
- A beteg most került olyan orvoshoz, aki képalkotó vizsgálatra küldte

A fejlődés lépései (A.G. Osborn)

- Primer neuruláció
- Szekunder neuruláció, retrogresszív differenciálódás
- Ventrális indukció
- Neuronális proliferáció, differenciálódás, hisztogenezis
- Celluláris migráció
- Neuronális organizáció
- Myelinizáció, érés
- Szerzett károsodások

Primer neuruláció 3-4. hét

- A velőlemez velőbarázdává alakul, majd több ponton kiindulva velőcsővé záródik.
- A neuroektoderma és az ektoderma elválik egymástól - diszjunkció.
- Mezenchyma vándorol a velőcső és a bőrfelszín közé, a későbbi meninxek, csigolyaívek és paraspinális izmok előtelepe.



(P. Tortori-Donati)

diszjunkció

A primer neuruláció zavarai

- A. Cranioschisis
 - B. Anencephalia
 - C. Cephalocele
 - D. Chiari malformáció
 - E. Hydromyelia
- A. Nyitott dysraphismuskok
 - B. Zárt dysraphismuskok
 - A. Subcutan masszával
 - B. Subcutan massa nélkül

(A.G. Osborn)

(P. Tortori-Donati)

Neuroradiology (2000) 42: 471-491
© Springer-Verlag 2000

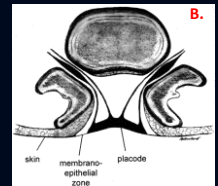
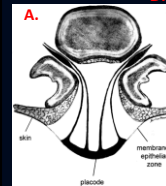
PAEDIATRIC NEURORADIOLOGY

P. Tortori-Donati
A. Rossi
A. Cama

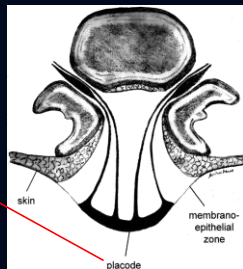
**Spinal dysraphism:
a review of neuroradiological features
with embryological correlations
and proposal for a new classification**

A gerinc fejlődési rendellenességek klinikai-neuroradiológiai osztályozása (P. Tortori-Donati)

- A. Nyitott dysraphismuskok (mindig Chiari-II-vel!)
 - A. Myelomeningocele 98,8%! – a plakód kidomborodik
 - B. Myelocele – a plakód a bőrrel egy szintben
 - C. Hemimyelomeningocele
 - D. Hemimyocele



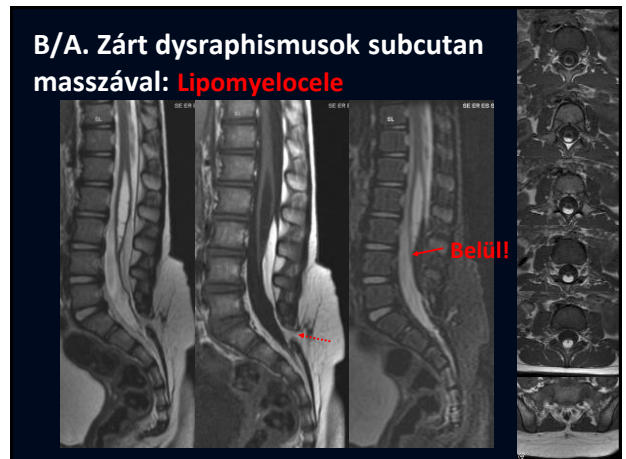
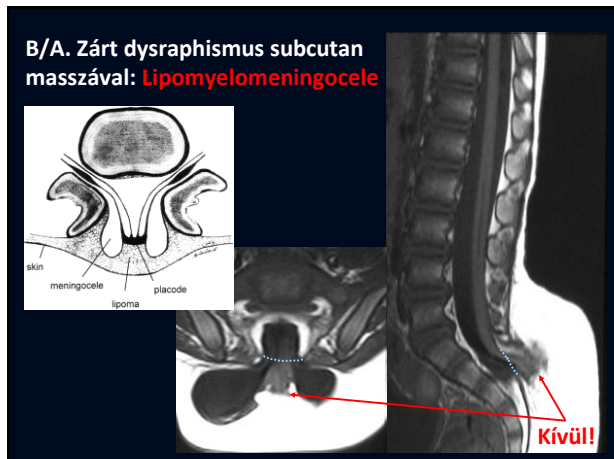
A/A. Nyitott dysraphismus: Myelomeningocele



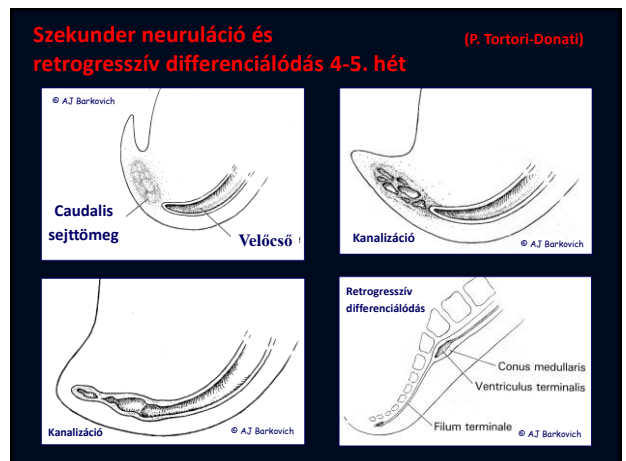
A gerinc fejlődési rendellenességek klinikai-neuroradiológiai osztályozása (P. Tortori-Donati)

B. /A. Zárt dysraphismuskok subcutan masszával

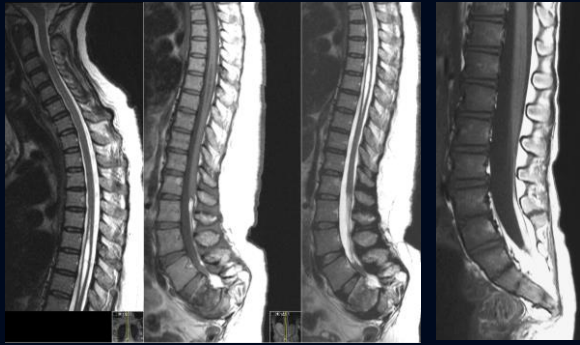
- A. Lumbosacralis
 - A. Lipomák duralis defectussal
 - A. Lipomyelomeningocele: a plakód és a lipoma a canalis spinalison **kívül** helyezkedik el
 - B. Lipomyelocele: a plakód és a lipoma a canalis spinalison **belül** helyezkedik el
 - B. Terminalis myelocystocele
 - C. Meningocele



- A gerinc fejlődési rendellenességek klinikai-neuroradiológiai osztályozása (P. Tortori-Donati)**
- B./B. Zárt dysraphismusok subcutan massa nélkül**
- A. Dorsalis entericus fistula
 - B. Neuroentericus cysta
 - C. Diastematomyelia
 - D. Dermalis sinus
 - E. Intraduralis lipoma
 - F. Filum terminale fibrolipoma
 - G. Rövid filum terminale
 - H. Kórosan megnyúlt gerincvelő
 - I. Perzisztáló ventriculus terminalis
 - J. Caudalis agensis (caudalis regressziós szindróma)
 - K. Spinalis segmentalis dysgenesis



B/B. Zárt dysraphismusok subcutan massa nélkül:
Caudalis regressziós szindróma 1. és 2. típus



A primer neuruláció zavarai

- A. Cranioschisis
- B. Anencephalia
- C. Cephalocele
- D. Chiari malformáció
- E. Hydromyelia
- F. Nyitott dysraphismusok
- G. Zárt dysraphismusok subcutan masszával

(A.G. Osborn)

(P. Tortori-Donati)

CEPHALOCÉLÉK

„A csontos koponya defektusán
kitüremkednek a koponyaűr
képletei”

Meningoencephalocélék

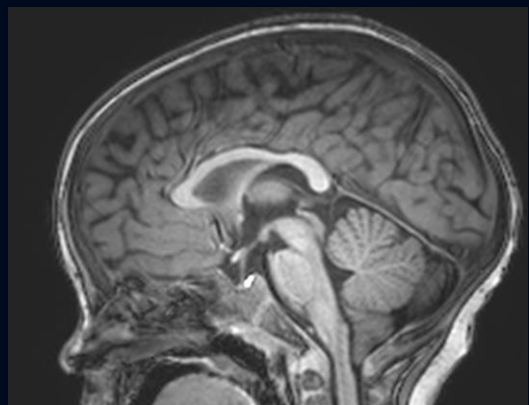


Chiari-malformáció

„A kis hátsó scalában nem fér el a
cerebellum és az agytörzs”



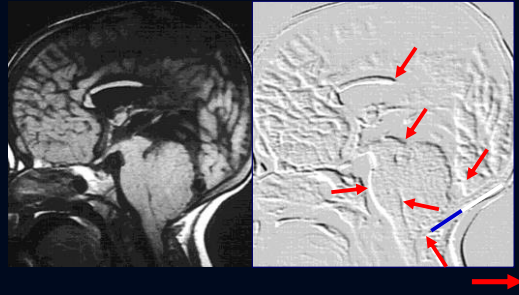
Chiari-1



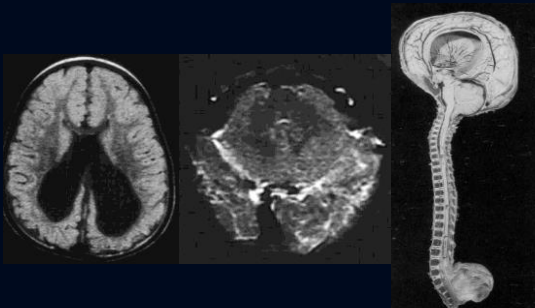
Chiari-1,5



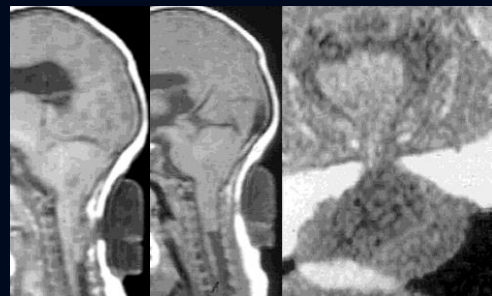
Chiari-II



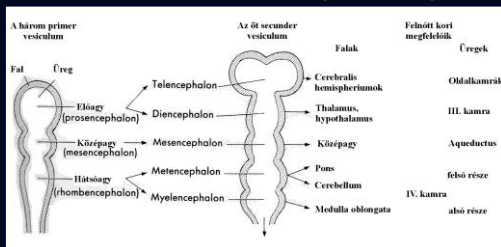
Chiari-II



Chiari-III



IV. Ventrális indukció (5-10. hét)



- Az arc és az előagy kialakulása
 - Az előagy hasadása
 - Szegmentáció (patterning):
 - A telencephalonból a féltekék, kamrák és corpus striatum kialakulása
 - A diencephalonból a thalamusok, hypothalamus és globus pallidus kialakulása
 - A rhombencephalonból a vermis és cerebellaris hemisphérikumok kialakulása
 - A myelencephalonból a nyúlvélő és pons kialakulása
- AG Osborn

A ventrális indukció zavarai

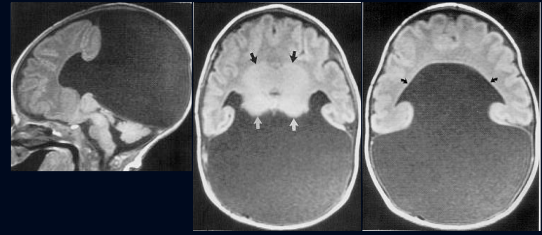
- Holoprosencephaliák
- Septo-opticus dysplasia
- Arrhinencephalia
- Arcrendellenességek
- Cerebellaris hypo/dysplasia
- Dandy-Walker kontinuum

(A.G. OSBORN)

Holoprosencephalia

„A nagyagy féltekék és a közepagy képletei nem válnak szét”

Alobaris holoprosencephalia

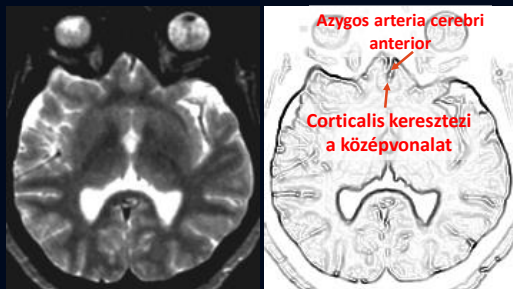


fekete nyílak: fuzionált basalis ganglionok
fehér nyílak: fuzionált thalamusok

fekete nyílak:
holoventriculus

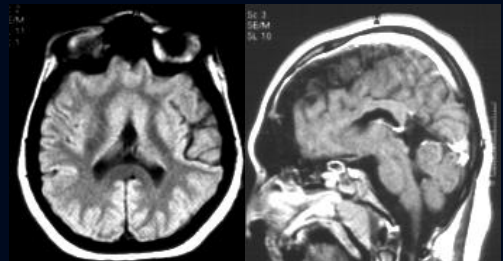
A.J. Barkovich után

Lobaris holoprosencephalia

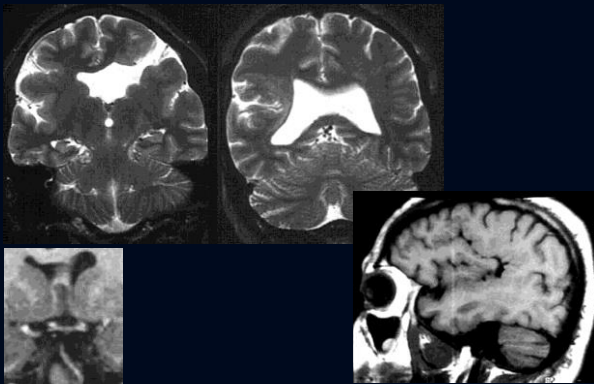


Azygos arteria cerebri anterior
Corticalis keresztezi a középvonalat

Lobaris holoprosencephalia



Septo-opticus dysplasia



doi:10.1093/brain/awp247

Brain 2009; 132; 3199–3230 | 3199

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

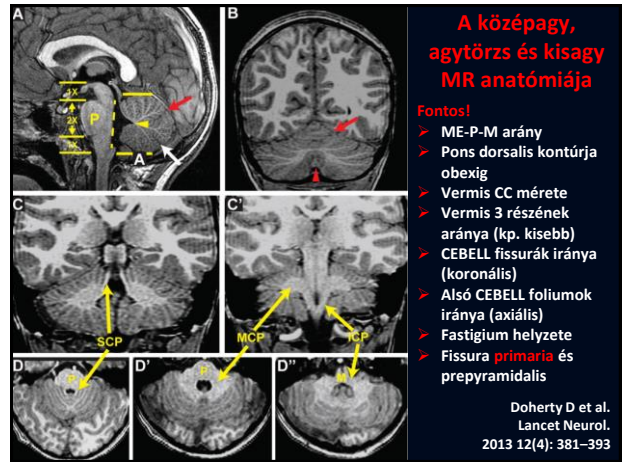
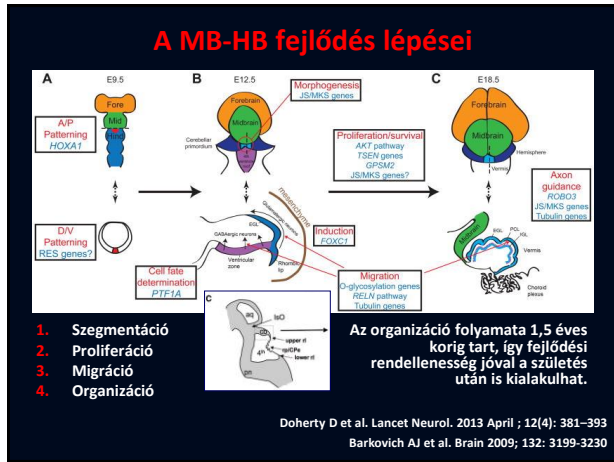
A developmental and genetic classification for midbrain-hindbrain malformations

A. James Barkovich,¹ Kathleen J. Millen^{2,3} and William B. Dobyns^{2,3,4}

Lancet Neurol. 2013 April; 12(4): 381–393. doi:10.1016/S1474-4422(13)70024-3.

Midbrain-Hindbrain Malformations: Advances in Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics

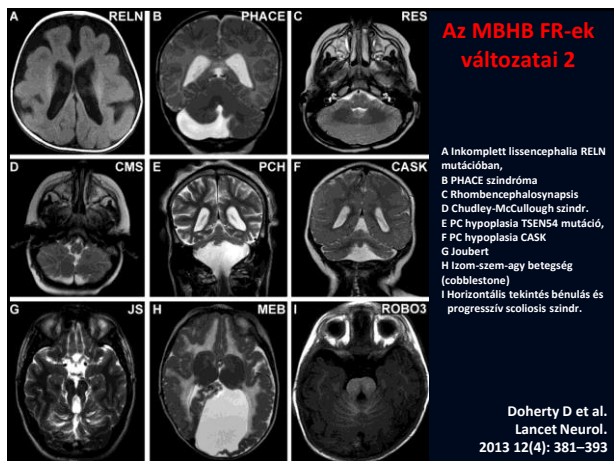
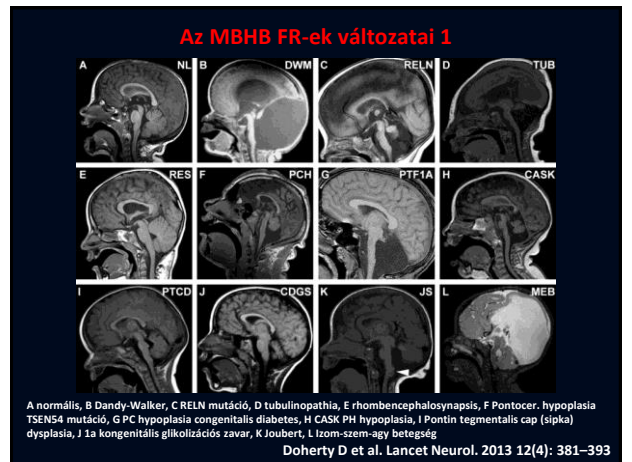
Dan Doherty¹, Kathleen J. Millen¹, and A. James Barkovich²



A hátsó scalai fejlődési rendellenességek osztályozása

1. Elsősorban **kisagyat** érintő
2. **Kisagyat és agytörzset** érintő
3. Elsősorban **agyttörzset** érintő
4. Elsősorban **középagyat** érintő

Doherty D et al. Lancet Neurol. 2013 April ; 12(4): 381–393



1. Elsősorban a kisagyat érintő fejlődési rendellenességek

1. Dandy-Walker malformatio
2. Lissencephalia cerebellaris hypoplasiával
3. Egyéb cerebellaris hypoplasiák
4. Rhombencephalosynapsis
5. Cerebellaris hyperplasia
6. Cerebellaris dysplasiák

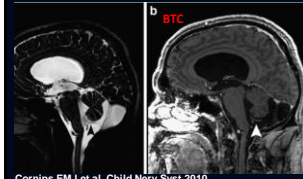
Doherty D et al. Lancet Neurol. 2013 April ; 12(4): 381–393

(Dandy-Walker kontinuum) már nem létezik, cystás cerebellaris malformatio

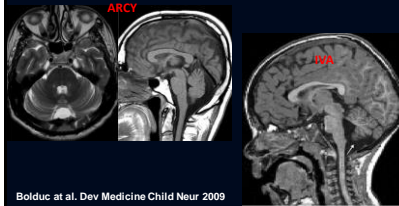
„IV. kamrával közlekedő liquorcysta, nagy hátsó scala”



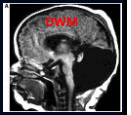
Dandy-Walker malformáció



Cornips EMJ et al. Child Nerv Syst 2010



Bolduc et al. Dev Medicine Child Neur 2009



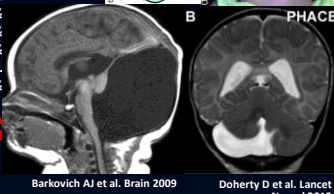
Barkovich A J et al. Brain 2009

- DDG – plexus chorioideus
- Hiányzik – DWM
- Megemelt – Blake-tasak cysta
- Normális – ARCY
- DDG – zápfog jel
- Van – Joubert
- Nincs – DWM
- DDG – inferior vermis agensis
- Részleges IV hiány
- N/~ hemispheriumok
- Normális FP
- Nincs cysta
- Normális cerebrum

Egyéb cerebellaris hypoplasiák – PHACES szindróma

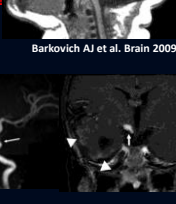
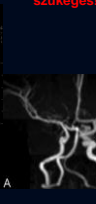
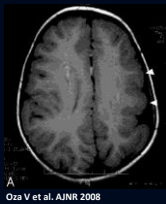
- Posterior fossa malformations 50%
- Haemangiomas 100%
- Arterial anomalies 92%
- Cardiac defects 33%
- Eye abnormalities 24% congen.
- Sternal/ventral defects 53%

Kontrasztanyag mérés és MRA szükséges!



Barkovich AJ et al. Brain 2009

Doherty D et al. Lancet Neurol 2013

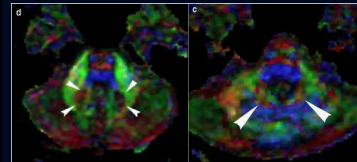


Oza V et al. AJNR 2008

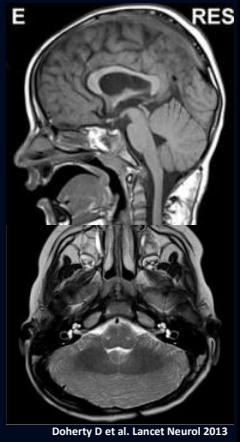
Judd CD et al. AJNR 2007

Rhombencephalosynapsis

- Ritka (100 alatt az irodalomban)
- Dorsoventralis mintaképződési zavar lehet
- A vermis részleges vagy teljes hiánya
- A cerebellaris hemispheriumok összeolvadtak
- A pons lapos, a mesencephalon is rövid
- A medulla viszonylag hosszú
- Hiányznak a vermis haránt rostjai, helyette craniocaudalisan futnak

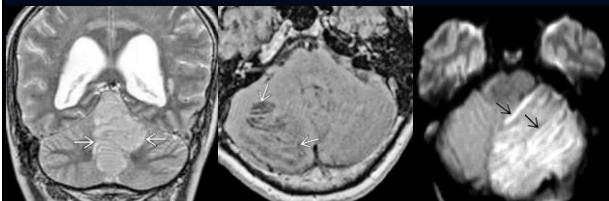


Widjaja E et al. Pediatr Radiol 2006



Doherty D et al. Lancet Neurol 2013

Lhermitte-Duclos szindróma



- A multiplex hamartoma (MHAM, Cowden) szindróma része (új neurocutan szindróma, 90-100% bőr + NYH, GI, csont, KIR, szem, GU hamartómák, gyakoribb malignus tumorok)
- PTEN mutáció
- Kóros ganglionsejtek, hiányzik a Purkinje-réteg, hypertrophiás granuláris réteg
- Jöndulatú elváltozás, de keresni kell a többit!
- Cerebellum, rendszerint egyoldali, ritkán érintheti az agytörzset
- Kiszélesedett foliumok, gyűrform minta
- Halmozhat, lehet emelkedett perfúzió
- MRS: csökkent Cho, ml, NAA

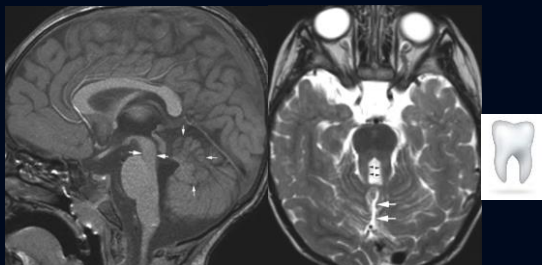
Osborn AG Diagnostic Imaging Brain, Amrys 2012

2. A kisagyat és az agytörzset érintő fejlődési rendellenességek

1. Anteroposterior és rostrocaudalis szegmentációs zavarok
2. Pontocerebellaris hypoplasia
3. Joubert szindróma (JS), zápfog malf.
4. Cobblestone (utcakő) malformációk

Doherty D et al. Lancet Neurol. 2013 April ; 12(4): 381–393

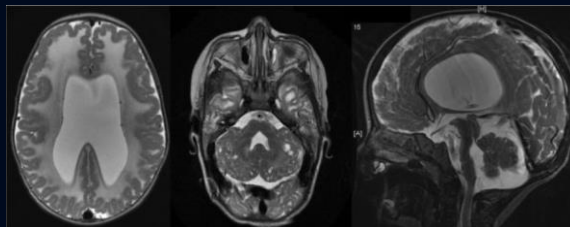
Joubert-szindróma (zápfog malformáció)



- > Ciliopathia (vermis fúzió zavara? Sonic hedgehog-granuláris sejt proliferációs zavar?)
- > Hypotonia
- > Kóros szemmozgások
- > Alternáló apnoe-tachypnoe
- > Recesszív öröklődés, 25% ismétlődési veszély!
- > Retina, vese, máj figyelendő!

Doherty D et al. Lancet Neurol 2013
Barkovich AJ et al, Brain 2009; 132: 3199-3230

Izom-szem-agy betegség (MEB - enyhe cobblestone malformáció és muscularis dystrophia alfa-disztroglikán glikozilációs zavarral)



- > Kis vermis kóros foliativál
- > Nagy, lekerekített mesencephalicus tectum
- > Lapos pons, benne középvonali ventralis hasadék
- > Cerebellaris subcorticalis cysták (gyakran POMGnT1 vagy FKRP mutáció)
- > Bifrontalis polymicrogyria „macskakő”

Clement E et al, Ann Neurol 2008

Neuronális proliferáció, differenciálódás, hisztogenezis 2-4. hó

- > Az oldalkamrák ependymalis felszíne mellett kialakul a germinális mátrix.
- > Benne kifejlődnek a neuroblasztok, fibroblasztok, asztrociták és endotheliális sejtek.
- > A plexus chorioideus kialakul és liquort kezd termelni.

(A.G. Osborn)

A proliferáció zavarai

- > Neurokután szindrómák (phacomatosis)
 - > Sclerosis tuberosa
 - > Neurofibromatosis 1. és 2.
 - > Sturge-Weber
 - > Von Hippel-Lindau
 - > Ataxia-teleangiectasia
- > Focalis corticalis dysplasiák
- > Dysgeneticus tumorok
- > Hemimegalencephalia
- > Arachnoidealis cysták
- > Kongenitális vaszkuláris malformációk

Corpus callosum

- > > 190 millió homo/heterotop axon
- > A kapcsolatok részt vesznek a beszédben, az absztrakt gondolkodásban és a szenzoros információk komplex, interhemispher. feldolgozásában
- > Hiánya önmagában enyhe viselkedési problémákat okoz

Edwards TJ et al. Brain 2014

Corpus callosum !!!

Összetett génrendszerek irányítják

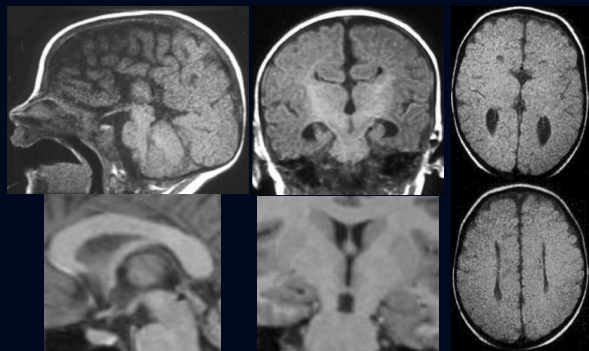
- > A TELE/középvonal mintaképződését
- > Az alapvetően fontos commissuralis lemez kialakulását
- > A corpus callosumon axont átvezető neuronok kijelölését
- > Az axonok medialis irányú növekedését

Fontos a középvonali glia populáció

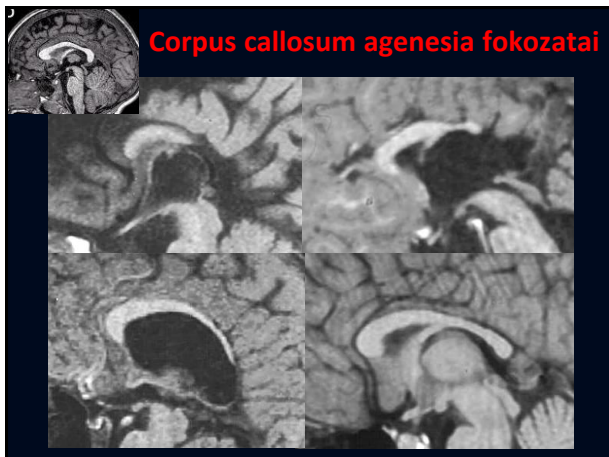
- > Főként az első Cing axonok középvonalon való áthaladást neuron-folyosók segítik
- > A következő régiók a commissura hippocampi és anterior, az előbbbitől előre (14-15 GH) és hátra (18-20 GH-ig, majd PP 2 hóig) halad a CC fejlődése (→)

Edwards TJ et al. Brain 2014

Corpus callosum: teljes agenesia



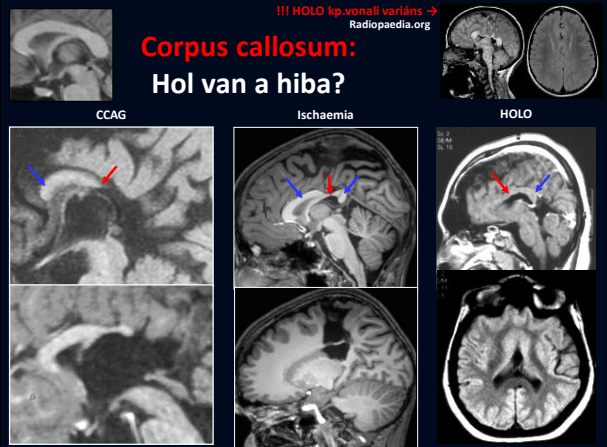
Corpus callosum agenesia fokozatai



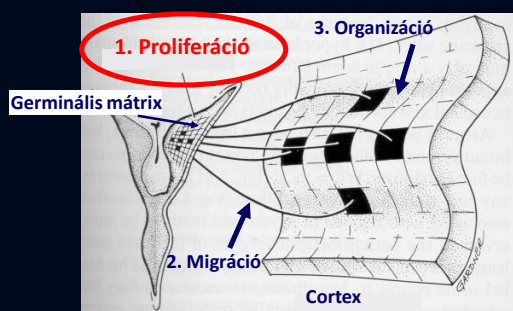
Corpus callosum:

Hol van a hiba?

!!! HOLO kp.vonali variáns → Radiopaedia.org



A cortex kialakulása



AJ Barkovich után

I. Kóros proliferáció vagy apoptózis

- A. MICROCEPHALIA (MIC) egyéb elváltozásokkal
- B. MEGALENCEPHALIA (MEG) önállóan vagy egyéb elváltozásokkal
- C. CORTICALIS DYSGENESIS kóros sejt proliferációval, neoplasia nélkül:
 - A. Hemimegalencephalia
 - B. II. típusú focalis cortical dysplasiák
 - C. Sclerosis tuberosa
- D. CORTICALIS DYSGENESIS kóros sejt proliferációval és neoplasiaival
 - A. DNET
 - B. ganglioglioma

Barkovich AJ et al. Brain 2012

Micro/macrocephalia meghatározása

Medscape
Calculators • Pediatric and Neonatal, Examination Protocols
CDC/NCHS Infant Head Circumference for Age Percentiles (< 36 months)

OFC = occipitofrontalis circumferencia

Input:
Sex: Female Male
Age: 8 mo
Head Circumference: 50.55 cm

Results:
Z Score: 4.16
Percentile: 99.90
Decimal Precision: 2

Head Circumference for Age Percentile Interpretation

Percentile < 3:	Microcephaly
Percentile >= 3 and < 97:	Normal head circumference
Percentile >= 97:	Macrocephaly

8 hónapos fiú, Leigh, macrocephalia

Gene	CMD	GI	Cell Cycle Phase			References
			DNA repair	G2-M	M (mitokinesis)	
ADP1	MSG				++	(Fish et al., 2006)
CDK5RAP2	MIC-PNH				++	(Bened et al., 2009)
MCPH1	MSG-PNH	++	+		++	(O'Driscoll et al., 2006)
WDR62	MIC-PMG				++	(Nicholas et al., 2010; Yu et al., 2010)
GENP1	MIC-HUGR				++	(Bened et al., 2009)
STIL	MSG			+	++	(Kawaji et al., 2013)
ATR	MIC-HUGR	++	+		++	(Griffith et al., 2008)
PCNT	MIC-HUGR			+	++	(Griffith et al., 2008)
CEP152	MIC-HUGR	++			++	(Mokry et al., 2011)
PNKP	MIC-PGY	++			++	(Shen et al., 2010)
ND1	MIC-CMU			+	++	(Aburawo et al., 2011; Bakircioğlu et al., 2013)
ORC1	MIC-MOPD1	++			++	(Bicknell et al., 2013)
ORC4	MIC-MOPD1	++			++	(Gorrenzy et al., 2013)
ORC6	MIC-MOPD1	++			++	(Bernal and Nishikawana, 2013; Bicknell et al., 2013)
CDT1	MIC-MOPD1	++			++	(Bicknell et al., 2013)
CCDC6	MIC-MOPD1	++			++	(Bicknell et al., 2013)
cord2	MIC-Sz (in mouse)	++			++	(Glickstein et al., 2009)
Citron K	MIC-Sz (in mouse)				++	(Paramasivam et al., 2007)

A microcephaliák kialakulásában szerepet játszó sejtciklus fázisok

Rövidítések és következmények

MIC – Microcephalia
 MSG – Microcephalia elsímult gyurus mintával
 PGY – Pachygyria
 PNH – Perventricularis nodularis heterotopia
 IUGR – Intrauterin növekedési retardatio
 CMU – Corticalis dysplasia, osztályozatlan
 MOPD – Microcephaliás osteodysplasticus primordialis törpeség

Barkovich AJ et al. Brain 2012

I. Kóros proliferáció vagy apoptózis

A. MICROCEPHALIA (MIC) egyéb elváltozásokkal
B. MEGALENCEPHALIA (MEG) önállóan vagy egyéb elváltozásokkal
C. CORTICALIS DYSGENESIS kóros sejt proliferációval, neoplasia nélkül:
 A. Hemimegalencephalia
 B. II. típusú focalis corticalis dysplasiák
 C. Sclerosis tuberosa
D. CORTICALIS DYSGENESIS kóros sejt proliferációval és neoplasziával
 A. DNET
 B. ganglioglioma

Barkovich AJ et al. Brain 2012

HME

- Megnagyobbodott H/lebeny
- F szarv felfelé mutat
- Éretlen neuronok, PMG, ballonsejtek
- SCHT
- Neuronok száma nagyobb a felső cort. és FÁ, kisebb az alsó cort. rétegekben
- N-nál kisebb ellenoldali H/L – magyarázhatja a funk. hemispherectomia alacsony hatásfokát

Salamon S et al. Brain 2006

Az FCD-k új osztályozása

Epilepsia, 2011 January ; 52(1): 158–174. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x.

The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification proposed by an *ad hoc* Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission

Ingmar Blümcke^{1,§}, Maria Thom², Eleonora Aronica³, Dawna D. Armstrong⁴, Harry V. Vinters⁵, Andre Palmieri⁶, Thomas S. Jacques⁷, Giuliano Avaranzini⁸, A. James Barkovich⁹, Giorgio Battaglia¹⁰, Albert Becker¹¹, Carlos Cepeda¹², Fernando Condes^{13,§}, Nadia Colombo¹⁴, Peter Crino¹⁵, J. Helen Cross¹⁶, Olivier Delalande¹⁷, François Dubeau¹⁸, John Duncan¹⁹, Renzo Guerrini²⁰, Philippe Kahane²¹, Gary Mathern²², Imad Najm²³, Cigdem Ozkara²⁴, Charles Raybaud²⁵, Alfonso Reppas²⁶, Steven N. Ropek²⁷, Noriko Salamon²⁸, Andreas Schulze-Bonhage²⁹, Laura Tassi³⁰, Annamaria Vezzani³¹, and Roberto Spreafico³

FCD Type I (isolated)	Focal Cortical Dysplasia with abnormal radial cortical lamination (FCD Ia)	Focal Cortical Dysplasia with abnormal tangential cortical lamination (FCD Ib)	Focal Cortical Dysplasia with abnormal radial and tangential cortical lamination (FCD Ic)
FCD Type II (isolated)	Focal Cortical Dysplasia with dysmorphic neurons (FCD IIa)	Focal Cortical Dysplasia with dysmorphic neurons and balloon cells (FCD IIb)	
FCD Type III (associated with principal lesion)	Cortical lamination abnormalities in the temporal lobe associated with hippocampal sclerosis (FCD IIIa)	Cortical lamination abnormalities adjacent to a glial or glioneuronal tumor (FCD IIIb)	Cortical lamination abnormalities adjacent to vascular malformation (FCD IIIc)
			Cortical lamination abnormalities adjacent to any other lesion acquired during early life, e.g., trauma, ischemic injury, encephalitis (FCD IIId)

Focalis corticalis dysplasia (FCD)

Cyto)architectonicus (Palmini Ib-IIa) = FCD IIIa

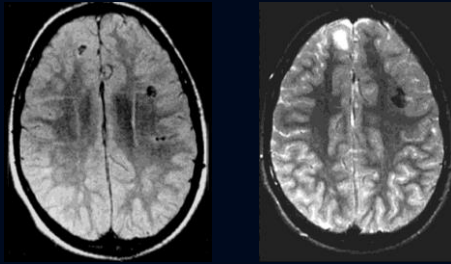
Taylor (Palmini IIb) = FCD IIb

Sclerosis tuberosa

Képi megjelenés – CT

Sclerosis tuberosa

Képi megjelenés – MR



Sclerosis tuberosa

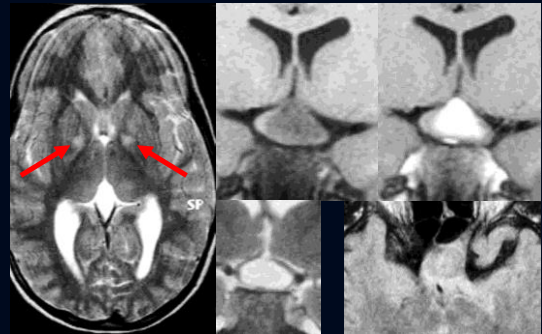
Képi megjelenés – MR



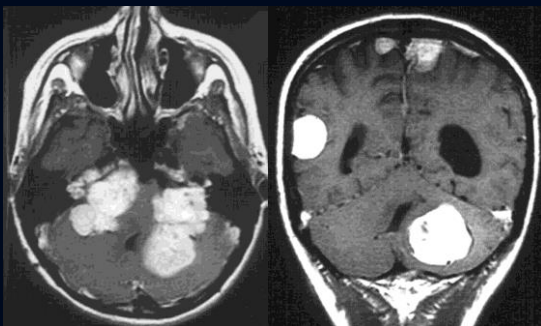
Neurofibromatosis 1.



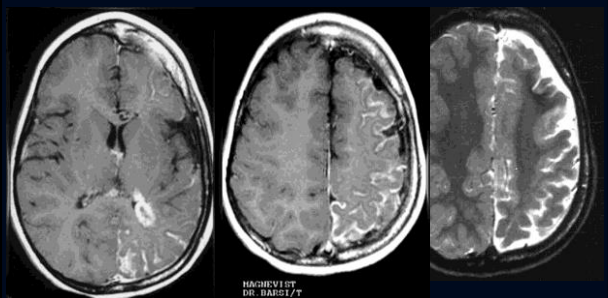
Neurofibromatosis 1.



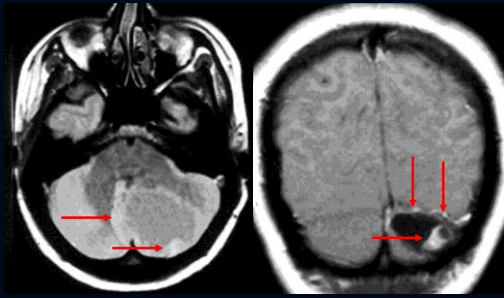
Neurofibromatosis 2.



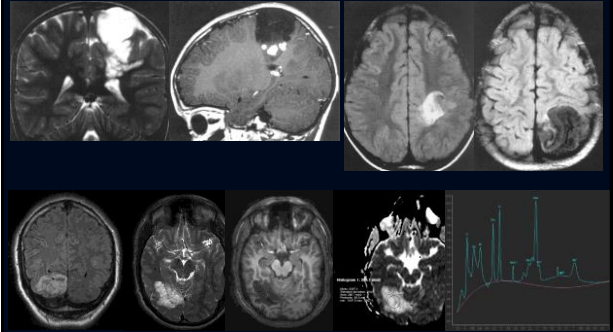
Sturge-Weber szindróma (encephalotrigeminalis angiomatosis)



Von Hippel-Lindau szindróma

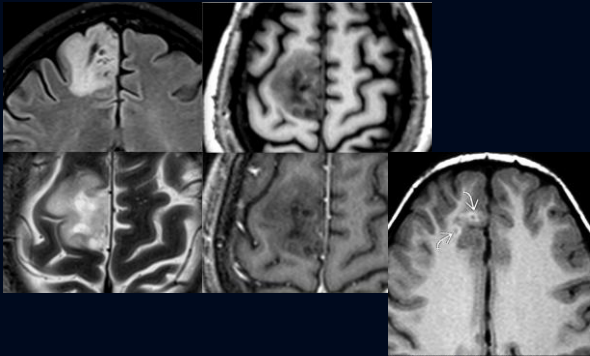


DNT



Cho/NAA=0,44
ADC=2,4±0,2

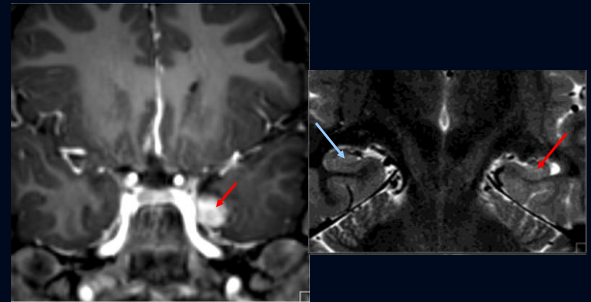
ANET (angiocentricus neuroepithelialis tumor, angiocentricus glioma) WHO grade 1



Osborn AG: Diagnostic Imaging Brain, Amirsys 2012

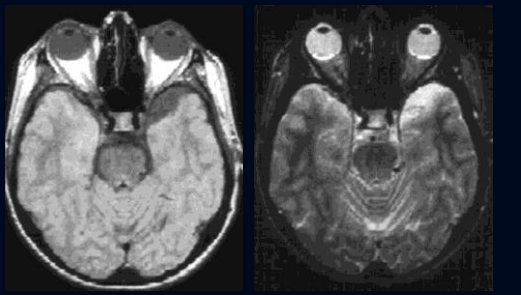
ANET T1WI MR in Tumor old case with enhancing nodules shown in 2 images (top-left and top-right). Note the 'spoke-wheel' appearance (red arrow) and the 'spoke-wheel' appearance (red arrow) and the 'spoke-wheel' appearance (red arrow).

Kettős patológia epilepsziában!

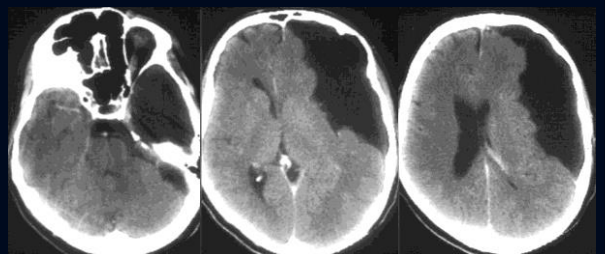


Bal T medialis ganglioglioma és bal HS

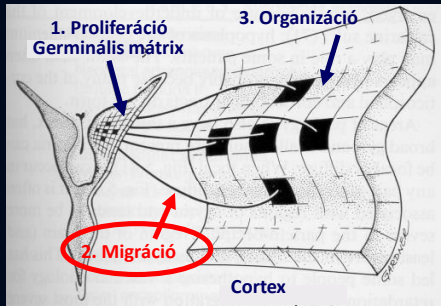
Arachnoidealis cysta



Arachnoidealis cysta



A cortex kialakulása

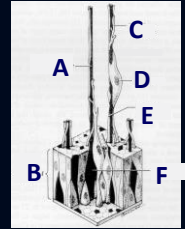


A.J. Barkovich után

CELLULÁRIS MIGRÁCIÓ

2-5. HÓ

- A germinális mátrixból a neuronok a radiális gliasejtek rostjai mentén a cortexbe vándorolnak, majd ott horizontálisan is vándorolnak, hogy elfoglalják végleges helyüket.
- Kialakulnak a gyrusok és sulcusok.
- A commissuralis lemezből kialakul a corpus callosum és a commissura hippocampi.



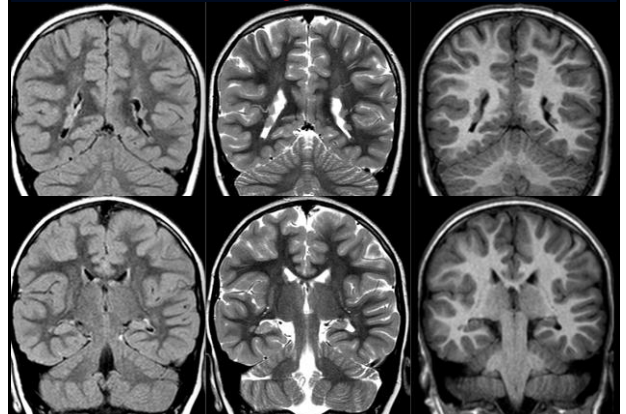
(A.G. OSBORN)

II. Kóros migráció

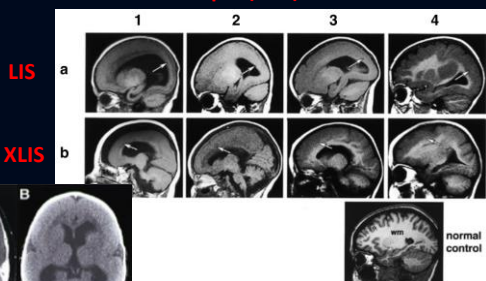
- A. MALFORMÁCIÓK NEUROEPENDYMALIS ELVÁLTOZÁSOKKAL: PERIVENTRICULARIS HETEROPTÓPIA**
1. Anterior domináns és diffúz, posterior domináns, nem nodularis
- B. MALFORMÁCIÓK GENERALIZÁLT KÓROS TRANSMANTLE MIGRÁCIÓ MIATT (radialis és non-radialis) LISSENCEPHALIA ÉS SUBCORTICALIS SÁV HETEROPTÓPIA**
1. Anterior domináns vagy diffúz klasszikus, posterior domináns vagy diffúz klasszikus, X-hez kötött LIS callosalis agenesissel, bizonytalan genitallákkal, RELN típusú LIS, variáns LIS
- C. FELTÉTELEZETLEN KÉSŐI KÓROS LOKÁLIS RADIÁLIS VAGY TANGENCIÁLIS TRANSMANTLE MIGRÁCIÓ MIATT KIALAKULÓ MALFORMÁCIÓK**
1. Subcorticalis heterotopia (kivéve sáv heterotopia; corticalis begyűrődés), sublobaris dysplasia
- D. KÓROS TERMINÁLIS MIGRÁCIÓ ÉS A PIÁLIS HATÁRMEMBRÁN DEFECTUSAI MIATT KIALAKULÓ MALFORMÁCIÓK COBBLESTONE**
1. Disztróglükán-laminin komplex rendellenességek congenitalis muscularis dystrophiával (WWS, MEB, Fukuyama, CMD cerebellaris hypoplasiával) vagy anélkül
 2. Cobblestone malformációk congenitalis glikozilációs rendellenességekben (CDG)
 3. Cobblestone malformációk ismert congenitalis glikozilációs rendellenesség nélkül
 4. Egyéb szindrómák corticalis dysgenesissel és marginális glioneuronális heterotopiával, de normális sejttípusokkal

Barkovich AJ et al. Brain 2012

Bi Trig SEHT, bHS



Lissencephalia (LISS) spektrum: agyria, pachygyria, sáv heterotopia (SHT)

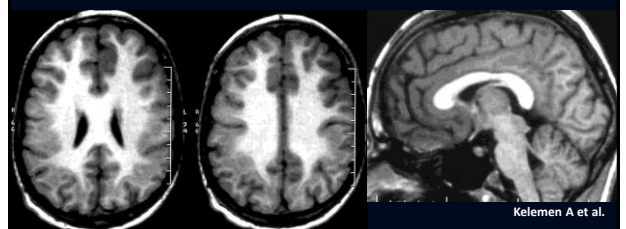


- A klasszikus LISS 85%-t a LIS és XLIS mutációja okozza
- A LIS mutáció PO, a XLIS mutáció FP túlsúlyú elváltozásokat okoz

Pilz DT et al. Human Molecular Genetics 1998

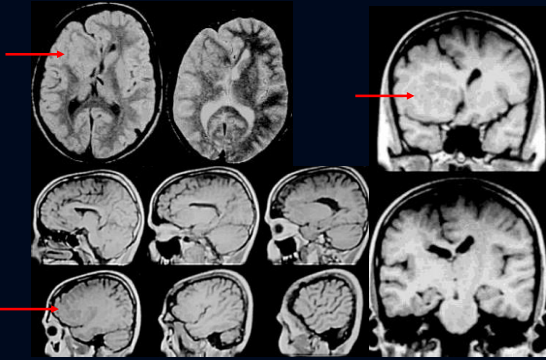
Subcorticalis sáv heterotopia: posterior domináns forma

- 2 férfi, 1 nő
- Kis variabilitás
- Mindkét fiú vastag band, közel a cortexhez
- Rövid, tömzsi corpus callosum (2/3, 2 m)
- Családi halmozódás (2/3)

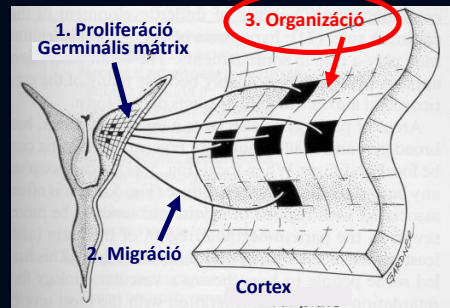


Kelemen A et al.

Subcortical heterotopia



A cortex kialakulása



A.J. Barkovich után

III. Kóros posztmigrációs fejlődés

- A. **MALFORMÁCIÓK POLYMICROGYRIÁVAL (PMG) VAGY PMG-RE EMLÉKEZTETŐ CORTICALIS MALFORMÁCIÓK, schizencephaliával vagy anélkül**
 - A. PMG SCH-val vagy kalcifikációval
 - B. PMG SCH és kalcifikáció nélkül, a lokalizáció alapján osztályozva
 - C. PMG szindrómák (a neuropatológia eltérhet a klasszikus PMG-től)
- B. **VELESZÜLETETT ANYAGCSEREZAVAROK MIAATT KIALAKULÓ CORTICALIS DYSGENESIS (a neuropatológia eltér a klasszikus PMG-től)**
 - A. Mitochondriális és piruvát anyagcserezavarok
 - B. Peroxiszómális zavarok
- C. **FOCALIS CORTICALIS DYSPLASIÁK (DYSMORPHIÁS NEURONOK NÉLKÜL, I. ÉS III. TÍPUSÚ FCD-K) késői fejlődési zavar miatt**
- D. **POSTMIGRÁCIÓS FEJLŐDÉSI EREDETŰ MICROCEPHALIA (korábban postnatalis MIC), születési OFC –3 SD vagy nagyobb, később az OFC-4 SD alatt, agysérülés bizonyítéka nélkül**

Barkovich AJ et al. Brain 2012

III/A/3 PMG szindrómák

- (1) Syndromes with PMG (neuropathology may differ from classic PMG)
- (2) Classically defined syndromes with AD inheritance
- (a) Adams-Oliver syndrome AD form (Stapel et al., 2009)
- (b) Classically defined syndromes with AR inheritance
- (c) Adams-Oliver syndrome AR form (Stapel et al., 2009)
- (d) Isolated syndrome and related disorders with PMG, includes Meckel-Gruber, Arima (cerebro-oculo-renal) and Isolated syndromes with coarcting gene syndrome (Gleason et al., 2006)
- (e) Classically defined syndromes with Xc inheritance (granular)
- (f) Ascard syndrome (Kucsek, 2009)
- (g) Oculo-cerebrocutaneous (DeLorme) syndrome (Mong et al., 2005)
- (h) Genetically defined with AD inheritance (rare mutations)
- (i) Frontoparietal PMG, variable ACC and delayed myelination of anterior limb internal capsule with TUBB8/28 mutations at 6p25.2 (Ligten et al., 2009)
- (j) Frontoparietal PMG, variable with TUBB7 mutations at 16p24.3 (Shaner et al., 2010)
- (k) Knobloch syndrome with high myopia, vitreoretinal degeneration, retinal detachment, occipital cephalocele and variable PMG with COL11A1 mutations at 7q32.3 (Gene et al., 2009)
- (l) Anisidia, variable temporal PMG, absent anterior commissure and pineal gland, and variable CELH with PAX6 mutations at 11q13 (Bhattacharya et al., 2010; Guzman et al., 2007)
- (m) Perisylvian PMG with deletion 1p36.3 (gene not identified) (Codyns et al., 2008)
- (n) Perisylvian PMG with deletion 22q11.2 (gene not identified) (Cramer et al., 1996)

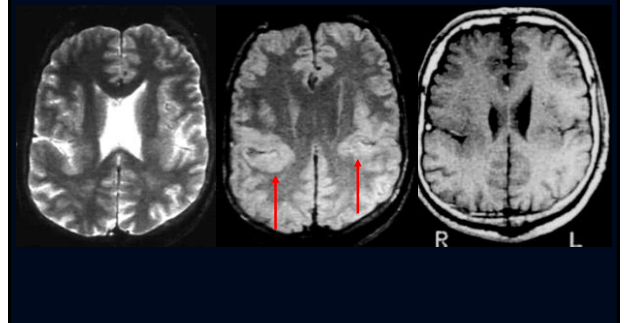
- (o) Genetically defined with AR inheritance
- (p) Goldberg-Singer (megacolon) syndrome with mutations of KIAA1279 at 10q22.1 (Brooks et al., 2005)
- (q) Joubert syndrome with variable (low penetrance) PMG and AHI1 mutations at 6p23.3 (Chouh-Salazar et al., 2004; Valente et al., 2006)
- (r) Meckel-Gruber syndrome with variable (low penetrance) PMG and TME8B mutations at 11q12.2 (Valente et al., 2010)
- (s) Generalized (versus perisylvian) PMG, ACC and optic nerve hypoplasia with TUBA8 mutations at 22q11.21 (Abdulhadi et al., 2009)
- (t) Perisylvian PMG, ACC, delayed myelination of anterior limb internal capsule and cerebellar vermis hypoplasia with mutation of FBX2 (GOMEZ) at 8p24.1 (Balis et al., 2007)
- (u) Working Micro syndrome with mutations of RAB39B at 2q13.3 (Morris-Rosendahl et al., 2010)
- (v) Working Micro syndrome with mutations of RAB39A at 1q41 (Borch et al., 2011)
- (w) Working Micro syndrome with mutations of RAB18 at 10p12.1 (Birn et al., 2011)
- (x) Genetically defined with Xc inheritance
- (y) Perisylvian PMG, bilateral clefts and speech-language dyspraxia with SRRP2 at Xq22.1 mutations (Rull et al., 2006, 2010)
- (z) Perisylvian PMG, mild MIC and thin body habitus with NSDHC mutation at Xq28 (McLaren et al., 2010)
- (aa) Perisylvian PMG with Xq28 locus (gene not identified) (Carter et al., 2008)
- (ab) Perisylvian PMG with Xq28 locus (gene not identified) (Villard et al., 2002)

Barkovich AJ et al. Brain 2012

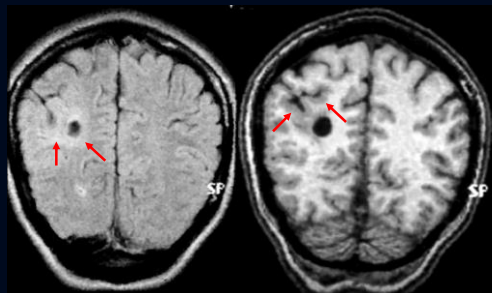
Bilateralis parietalis polymicrogyria



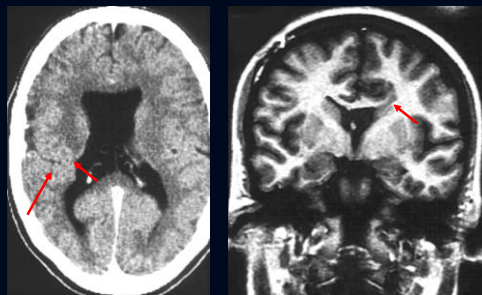
Bilateralis peri-sylvius polymicrogyria



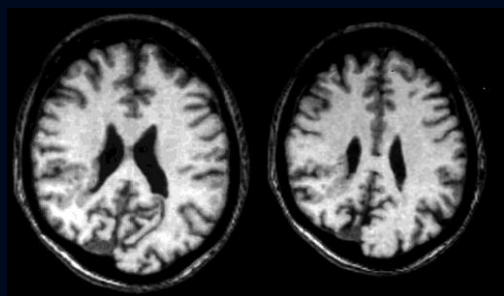
Unilateralis polymicrogyria és porencephaliás cysta



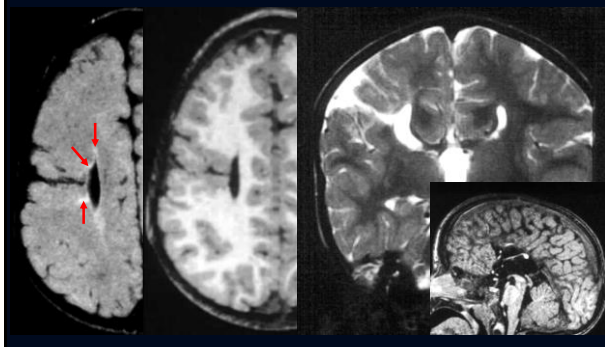
Zárt ajkú schizencephalia



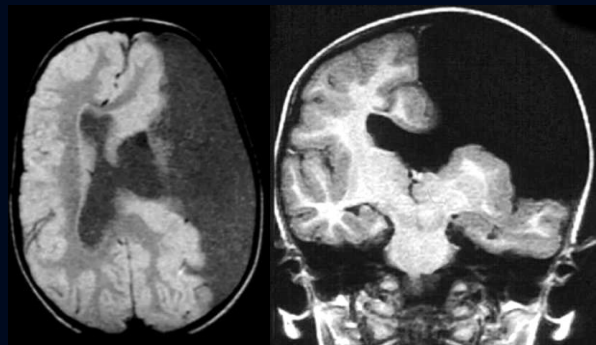
Többszörös zárt ajkú schizencephalia



Nyitott ajkú schizencephalia



Nyitott ajkú schizencephalia

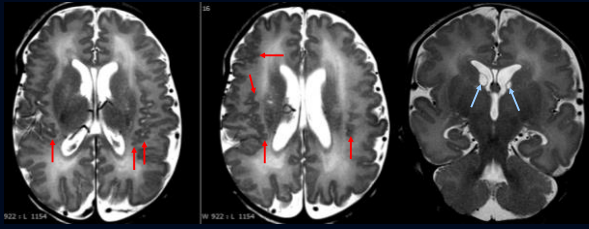


III. Kóros posztmigrációs fejlődés

- A. MALFORMÁCIÓK POLYMICROGYRIÁVAL (PMG) VAGY PMG-RE EMLÉKEZTETŐ CORTICALIS MALFORMÁCIÓK, SCHIZENCEPHALIÁVAL VAGY ANÉLKÜL**
1. PMG SCH-val vagy kalcifikációval
 2. PMG SCH és kalcifikáció nélkül, a lokalizáció alapján osztályozva
 3. PMG szindrómák (a neuropatológia eltérhet a klasszikus PMG-től)
- B. VELESZÜLETETT ANYAGCSEREZAVAROK MIATT KIALAKULÓ CORTICALIS DYSGENESIS (a neuropatológia eltér a klasszikus PMG-től)**
1. Mitochondriális és piruvát anyagcserezavarok
 2. Peroxiszómális zavarok
- C. FOCALIS CORTICALIS DYSPLASIÁK (DYSMORPHIÁS NEURONOK NÉLKÜL, I. ÉS III. TÍPUSÚ FCD-K) KÉSŐI FEJLŐDÉSI ZAVAR MIATT**
- D. POSTMIGRÁCIÓS FEJLŐDÉSI EREDETŰ MICROCEPHALIA (korábban postnatalis MIC), születési OFC -3 SD vagy nagyobb, később az OFC -4 SD alatt, agysérülés bizonyítéka nélkül**

Barkovich AJ et al. Brain 2012

**Zellweger-szindróma: peroxisomális
rendellenesség**



Kétoldali frontalis és Sylvius-táji PMG (→), jellegzetes
caudothalamicus cysták (→)

**Köszönöm a
figyelmüket!**