

# (11) Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym u dzieci przedwcześnie urodzonych

## *Changes in the central nervous system of prematurely born children*

Monika Modrzejewska, Joanna Kot

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab n. med. FEBO Wojciech Lubiński

<b>Streszczenie:</b>	Poród przedwczesny niekorzystnie wpływa na dojrzewanie struktur ośrodkowego układu nerwowego, w tym na niezakończony jeszcze proces mielinizacji istoty białej. Wcześnieactwo stanowi czynnik ryzyka występowania nieprawidłowości w obrębie narządu wzroku w przyszłości. Obniżenie ostrości wzroku u wcześniaków, obserwowane w okresie ich dojrzewania, może być wynikiem zarówno obecności retinopatii wcześniaczej, jak też konsekwencją występowania uszkodzeń w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Dzięki nowym technikom rezonansu magnetycznego, takim jak obrazowanie zależne od dyfuzji i obrazowanie zależne od tensora dyfuzji jest możliwa szczegółowa ocena zmian w ośrodkowym układzie nerwowym, zwłaszcza mikrostruktur mózgowych w obszarach istoty białej. Zgodnie z najnowszymi danymi z piśmiennictwa zaburzenia narządu wzroku u wcześniaków mogą być związane z występowaniem zmian w regionie ciała modzełowego. Zastosowanie nowoczesnych technik obrazowania ma szczególne znaczenie u dzieci wcześniaczych, u których można napotkać na trudności diagnostyczne w ocenie zaburzeń widzenia.
<b>Słowa kluczowe:</b>	wcześnieactwo, zaburzenia widzenia, zmiany w mikrostrukturze ośrodkowego układu nerwowego (OUN), obrazowanie badaniami rezonansu magnetycznego (MRI), obrazowanie zależne od dyfuzji (MR DTI), obrazowanie zależne od tensora dyfuzji (MR DWI).
<b>Summary:</b>	Preterm birth adversely affects the maturation of the central nervous system, including the process of white matter myelination, still incomplete at this stage. Prematurity is also a risk factor for the future visual impairment. Decreased visual acuity in premature infants observed during their development, may be caused by both retinopathy of prematurity and the damage to the central nervous system. Owing to the development of new magnetic resonance imaging techniques such as diffusion imaging and diffusion tensor imaging, a detailed evaluation of changes to the cerebral white matter microstructure is now possible. As postulated in the newly published literature, ocular pathologies in premature infants may be related to abnormalities within the corpus callosum. Modern imaging techniques prove to be of the essence when facing diagnostic challenges in premature infants presenting with visual disturbances.
<b>Key words:</b>	prematurity, visual disturbances, microstructural abnormalities within the central nervous system (CNS), magnetic resonance imaging (MRI), diffusion tensor imaging (DT MRI), diffusion imaging (DW MRI).

### Wprowadzenie

Współczesna medycyna i związany z nią znaczący postęp w rozwoju perinatologii powodują wyraźne zwiększenie stopnia przeżywalności noworodków znacznie niedojrzałych, a więc tych, które urodziły się przed 32. Hbd i/lub z masą ciała równą 1500 g lub poniżej 1500 g. Te dzieci od momentu urodzenia są narażone na występowanie powikłań związanych ze skrajną niedojrzałością wielu narządów, w tym narządu wzroku.

### Poród przedwczesny a dojrzewanie ośrodkowego układu nerwowego i zmiany w narządzie wzroku

Poród przedwczesny negatywnie wpływa na dojrzewanie struktur mózgowia, a zwłaszcza na niezakończony jeszcze proces mielinizacji istoty białej ośrodkowego układu nerwowego (OUN, Central Nervous System – CNS). Mielinizacja jest bardzo ważnym procesem w prawidłowym rozwoju mózgu, m.in. ułatwia transmisję impulsów nerwowych między neuronami. Należy pamiętać, że rozwój mózgowia postępuje w sposób ściśle

zaprogramowany i skorelowany z kształtowaniem się jego czynności fizjologicznych, charakterystycznych dla poszczególnych etapów dojrzewania układu nerwowego dziecka (1, 2).

Według Huppi i wsp. u noworodków między 35. a 41. tygodniem wieku postkonceptyjnego następuje gwałtowny, aż 5-krotny, wzrost ilości zmielinizowanych włókien nerwowych (3). Mielinizacja istoty białej, postępująca w ściśle określonej kolejności, rozpoczyna się w pniu mózgu, następnie kieruje się w stronę mózdzku i kolejno w stronę półkul mózgowych. Prawidłowa mielinizacja przebiega od środka ku obwodowi, z dołu do góry i od tyłomózgowia ku przodowi (2). Ten kierunek rozwoju kolejnych etapów mielinizacji tłumaczy częstsze występowanie zaburzeń tego procesu w strukturze istoty białej w obrębie płatów czołowych u dzieci urodzonych przedwcześnie (4).

Poród przedwczesny i niska masa urodzeniowa, obok zaburzeń mielinizacji, stanowią również czynnik ryzyka występowania nieprawidłowości w obrębie narządu wzroku. Pogorszenie ostrości wzroku u dzieci z tej grupy, obserwowane w okresie

ich dojrzewania, może być wynikiem albo obecności retinopatii wcześniaczej, albo też konsekwencją występowania uszkodzeń w obrębie OUN (5). Według Hoyta w populacji dziecięcej krajów rozwiniętych uszkodzenie mózgu stanowi ważną przyczynę obniżenia ostrości wzroku lub utraty wzroku. W opinii tego autora u wcześniaków znaczne obniżenie ostrości wzroku lub utrata widzenia mogą być związane z zanikiem nerwów wzrokowych lub ze ślepotą korową (6).

### Nowe techniki diagnostyczne zmian w ośrodkowym układzie nerwowym

Dzięki możliwościom, które stwarza współczesna medycyna, użycie nowoczesnych technik obrazowania, m.in. takich jak rezonans magnetyczny (Magnetic Resonance Imaging – MRI), dostępna jest wizualizacja nawet dyskretnych uszkodzeń OUN, koreluje ona z obrazem zaburzeń wykrytych w narzędzie wzroku u dzieci wcześniaczych. Konwencjonalne badanie MRI może uwidocznnić miejsce uszkodzenia w tylnych częściach płatów ciemieniowych i płatów potylicznych, to umożliwia ocenę uszkodzenia wzroku pochodzenia centralnego (7).

Okulistyczne problemy diagnostyczne mogą się pojawić wówczas, kiedy u dziecka urodzonego przedwcześnie stwierdzamy umiarkowane obniżenie ostrości wzroku połączone z dyskretnymi zaburzeniami neurorozwojowymi wobec braku jakichkolwiek zmian chorobowych w obrazie konwencjonalnego MRI, najczęściej ma to miejsce w wieku dojrzewania. W badaniach własnych Cook i wsp. na podstawie obserwacji wysunęli przypuszczenie, że obrazowane nieprawidłowości mogą mieć również podłoże ośrodkowe (8).

W dzisiejszych czasach stosowanie zaawansowanych technik MRI takich jak obrazowanie dyfuzyjne (ang. Diffusion Weighted Imaging – DWI) umożliwia wykazanie czasem subtelnych zmian w istocie białej OUN. Obecnie w obrazowaniu neurookulistycznym znajdują zastosowanie następujące techniki MRI: obrazowanie zależne od dyfuzji oraz obrazowanie tensora dyfuzji (ang. Diffusion Tensor Imaging – DTI). Podstawą tej metody analizy zmian w OUN jest analiza dyfuzji cząsteczek wody w obrębie żywych tkanek. Dyfuzja może mieć charakter izotropowy, swobodny jak w płynie mózgowo-rdzeniowym, lub anizotropowy, ograniczony, kiedy tylko jeden kierunek dyfuzji jest uprzywilejowany, jak w istocie białej. Włókna istoty białej tworzą pęczki, to powoduje, że ruch cząsteczek wody jest ograniczony w kierunku prostopadłym do aksonów, a preferowanym kierunkiem dyfuzji jest kierunek równoległy do osi długiej włókien istoty białej, to określa się mianem anizotropii. Stopień anizotropii można wyrazić za pomocą parametru frakcjonowanej anizotropii (Fractional Anisotropy – FA), który jest wskaźnikiem integralności włókien istoty białej. Im wyższa wartość FA, tym lepsza organizacja włókien nerwowych istoty białej, świadcząca o prawidłowej mielinizacji. Opisywana technika jest doskonałą metodą oceniającą zmiany mikrostrukturalne w OUN wtórne do zaburzeń mielinizacji (1, 2). Ma to istotne znaczenie w przypadku dzieci wcześniaczych, u których w wyniku niedotlenienia dochodzi w pierwszej kolejności do wybiórczego uszkodzenia istoty białej, w przeciwieństwie do noworodków donoszonych, u których bardziej charakterystyczne jest uszkodzenie istoty szarej, w pierwszym rzędzie jąder podstawy i wzgórza (9, 10).

Badacze skandynawscy za pomocą techniki DTI analizowali korelację między ostrością wzroku a zmianami mikrostruktural-

nymi istoty białej OUN u 14-letnich dzieci urodzonych przedwcześnie (grupa badanych) oraz u dzieci urodzonych o czasie (grupa kontrolna). Dzięki tej technice potwierdzono znamienne statystycznie korelację między zmianami w ostrości wzroku a obniżeniem parametru FA w obrębie części środkowej (pnia) i tylnej (płata) ciała modzelowatego, a także w obrębie pewnych obszarów istoty białej płatów czołowych. Podobnych korelacji nie stwierdzono u zdrowych dzieci z grupy kontrolnej (11).

U wcześniaków okołokomorowa istota biała, do której należy ciało modzelowate, jest szczególnie podatna na uraz okołoporodowy. W wyniku urazu dochodzi do uszkodzenia pre-oligodendrocytów, populacji komórek obficie obecnej w rozwijającym się mózgu płodu między 23. a 32. tygodniem ciąży. Te komórki są bardzo wrażliwe zarówno na wszelkie zmiany niedotleniowo-niedokrwiennie, jak i toczące się procesy zapalne (12–14). Dodatkowo w rozwijającym się mózgu płodu, na głowie jądra ogoniastego tuż pod wyściółką komór bocznych, pod wyściółką komory IV oraz rogów skroniowych komór bocznych, znajduje się bogato unaczyniona macierz rozrodcza (germinal matrix), tzw. miejsce intensywnej podziału i tworzenia się prekursorów komórek nerwowych i glejowych. Niedojrzałość mikrokążenia macierzy rozrodczej wyraża się ubóstwem perycytów, niedojrzałością naczyń błony podstawnej oraz niedoborem białka GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) w astrocytach. Te regiony są szczególnie narażone na uszkodzenie w pierwszych 48 godzinach życia wcześniaka, kiedy nasilenie przepływu mózgowego jest największe i z tego powodu zachodzi możliwość istotnego zaburzenia w hemodynamice krążenia mózgowego w obszarach półkul mózgowych (15). W wyniku wewnątrzmacicznego lub okołoporodowego krwawienia do- i okołokomorowego może dojść do bezpośredniego uszkodzenia komórek nerwowych, których aksony są przyszłymi prekursorami ciała modzelowatego (11).

Należy podkreślić, że około 15% wszystkich włókien nerwowych, które biorą początek w płatach potylicznych, uczestniczą w budowie spoidła wielkiego, a tylna część spoidła, tzw. płat, bierze udział w transferze informacji wzrokowych między półkulami i odpowiada za spójne i jednolite widzenie obuoczne. Udowodniono, że uszkodzenie płata ciała modzelowatego prowadzi do powstania zaburzeń wzrokowych – od całkowitej aleksji (niezdolności czytania) do obniżenia zdolności rozumienia przeczytanego tekstu, tak jak u pacjentów po udarze mózgowym – oraz do tzw. dezorientacji topograficznej (16).

Lindqvist i wsp. przeprowadzili badania, których wyniki wskazują, że wartości FA w obszarach ciała modzelowatego są obniżone, ale również niższe są wartości tego parametru w istocie białej płatów czołowych, tzw. czołowego pola ocznego i dodatkowego pola ocznego. Czołowe pole oczne odgrywa ważną rolę w procesie powstawania ruchów gałek ocznych zarówno zależnych od woli, jak i odruchowych sakkadowych. Bierze też udział w procesie hamowania generowania sakkad podczas fiksacji wzroku. Dodatkowe pole oczne jest odpowiedzialne za złożone sakkady, które są związane ze skomplikowanymi sekwencyjnymi ruchami głowy lub otoczenia (17).

Zaburzenia w obrębie tych pól prowadzą do trudności z koordynacją fiksacji wzrokowej, nieprawidłowych ruchów gałek ocznych i trudności ze skupieniem uwagi wzrokowej (18).

Lindqvist i wsp. biorą pod uwagę koordynację regionów mózgowych istoty białej włączonych w pracę ww. czynności wzro-

kowych, które umiejscawiają się na poziomie części środkowej ciała modzelowatego i w ten sposób stają się częścią tych sieci i drogą przekazu informacji między półkulami mózgowymi. Wykazano również, że aktywność wzrokowa wzmacnia sprawność zarówno części środkowej ciała modzelowatego, jak i tylnej części płata ciała modzelowatego. Korelacja między wartościami ostrości wzroku a wartościami FA, obserwowana w płatach czołowych oraz w części środkowej ciała modzelowatego, może odzwierciedlać różnicę w możliwościach przekierowania uwagi wzrokowej i utrzymywania fiksacji plamkowej w gotowości, zależnie od stopnia integralności tych pól (19, 20).

Berardi i wsp. (21) w badaniach własnych dowiedli, że ostateczna ostrość wzroku jest zależna od intensywności przekazywania informacji wzrokowych przez ciało modzelowate, a najwyższa wartość ostrości wzroku jest uzyskiwana w dołku siatkówki – tu stężenie czopków jest 10–20-krotnie większe niż na obwodzie siatkówki. W skrzyżowaniu wzrokowym informacje z siatkówek, włączając plamki, są rozdzielone między półkulami – każda półkula otrzymuje informację wzrokową z połowy pola widzenia każdego oka. Integracja informacji wzrokowych z dwóch połowicznych części pola widzenia regionu dołka wymaga połączenia informacji z obu półkul, są to połączenia typu „zipping up”. Jeśli te połączenia nie są optymalne, rozdzielczość obrazu może być zredukowana, a to prowadzi do obniżenia ostrości wzroku. Strukturalna integralność ciała modzelowatego może leżeć u podstaw wyjaśnienia istoty osiągnięcia prawidłowej ostrości wzroku (22, 23).

Obrazowaną badaniem MR DTI niedojrzałość CUN u wcześniaków dostrzegli też inni badacze, którzy we własnych badaniach wykazali zmiany istoty białej korelujące z obniżeniem parametru frakcjonowanej anizotropii. U dzieci wcześniaczych badanych w wieku szkolnym oprócz zmian w ciele modzelowatym odnotowali także zmiany w obrazach MR DTI w obrębie torebek zewnętrznej i wewnętrznej, pęczka podłużnego górnego, pęczka podłużnego dolnego, pęczków haczykowatego i czołowo-potylicznego. Obserwowane zmiany były spowodowane opóźnieniem w rozwoju funkcji poznawczych, ruchowych i intelektualnych. U dzieci z zaburzeniami koordynacji wzrokowo-ruchowej i wzrokowo-percepcyjnej wartości FA – zwłaszcza w obrębie torebki zewnętrznej i odnogi tylnej torebki wewnętrznej, a także w pęczku podłużnym dolnym, który łączy zakręty płatów potylicznego i skroniowego, wykazywały obniżenie w porównaniu do prawidłowych wartości (24, 25).

### Podsumowanie

Wcześniacze zaburzenia narządu wzroku, w tym obniżona ostrość wzroku, mogą być związane ze zmianami w obrębie istoty białej CUN. U dzieci w wieku szkolnym, u których nie stwierdzono poważnych powikłań medycznych w okresie okołoporodowym, mogą wystąpić zaburzenia narządu wzroku współistniejące ze zmianami neurorozwojowymi. Dzięki obrazowaniu MR DTI jest możliwa szczegółowa ocena zmian mikrostruktury istoty białej CUN – to ma istotne znaczenie w przypadku występowania trudności ze zdiagnozowaniem zaburzeń widzenia, szczególnie u dzieci wcześniaczych.

### Piśmiennictwo:

1. Kułak W: *Badania wolumetryczne i dyfuzji rezonansu magnetycznego w neurologii dziecięcej*. Neurologia Dziecięca. 2009; 35 (18): 17–22, artykuł redakcyjny.
2. Bładowska J, Sąsiadek M: *Dojrzewanie mózgowia w obrazach rezonansu magnetycznego*. www.ppn.viamedica.pl
3. Hüppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, et al.: *Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns*. Ann Neurol. 1998 Feb(43); 2: 224–235.
4. Duerden EG, Card D, Lax ID, Donner EJ, Taylor MJ: *Alterations in frontostriatal pathways in children born very preterm*, Developmental Medicine & Child Neurology. 2013; 55: 952–958.
5. Gralek M, Kanigowska K, Seroczyńska M: *The causes of Vision Loss in Children*. Okulistyka. 2009; 3: 60–62.
6. Hoyt CS: *Brain injury and the eye*. Eye. 2007; 21: 1285–1289.
7. Zupan-Simunek V, Rutkowska M, Bekiesińska-Figatowska M: *Wartość predykcyjna rezonansu magnetycznego (MR) w nabytych uszkodzeniach mózgu u noworodków*. Medycyna Wieku Rozwojowego. 2011; 3 vol. 2: 385–393.
8. Cooke RWI, Foulder-Hughes L, Newsham D, Clarke D: *Ophthalmic impairment at 7 years of age in children born very preterm*. Archives of Disease in Childhood – Fetal and Neonatal Edition. 2004; 89: F249–F253.
9. Hnatyszyn G: *Przydatność tomografii rezonansu magnetycznego głowy w diagnostyce zmian niedotleniowo-niedokrwiennej u noworodków*. Neurologia Dziecięca. 2007; 16, 31: 7–12.
10. Podraza W, Podraza H, Jezierska K, Szwed J, Domek H, Kordek A, et al.: *EEG, brain maturation, and the development of retinopathy of prematurity*. J MaternFetalNeonatal Med. 2012 Nov; 25(11): 2381–2384.
11. Lindquist S, Skranes J, Eikenes L, Haraldseth O, Vik T, Brubakk A-M, et al.: *Visual function and white matter microstructure in very low birth weight adolescents – a DTI study*. Vision Research. 2011; 51: 2063–2070.
12. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, Levine JM, Volpe JJ, Kinney HC: *Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury*. Journal of Neuroscience. 2001; 21:1302–1312.
13. Modrzejewska M, Kulik U, Lubiński W: *Rubeoza tęczówki, ciężka niewydolność oddechowa i retinopatia wcześniaków*. Ginekolog Pol. 2014; 85: 70–73.
14. Miedzińska M, Hnatyszyn G, Konefał H, Hernicka-Stawiarska M, Modrzejewska M, Kabacińska A i wsp.: *Neuroinfekcje a wybrane powikłania okresu noworodkowego u dzieci urodzonych przedwcześnie z ciąży pojedynczych i wielopłodowych*. Ginekolog Pol. 2012(83); 3: 202–208.
15. Bokienic R: *Odległe skutki krwawień do ośrodkowego układu nerwowego u noworodków*. Pediatr Dypl. 2013; 17 (wyd. spec.): 2–6.
16. Bird CM, Malhotra P, Parton A, Coulthard E, Rushworth MFS, Husain M: *Visual neglect after right posterior cerebral artery infarction*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2006; 77: 1008–1012.
17. Koziarowska-Gawron E, Budrewicz S, Jadanowski K: *Patofizjologia zaburzeń gałkoruchowych w niektórych schorzeniach ośrodkowego układu nerwowego*. www.ppn.viamedica.pl
18. Culham JC, Cavanagh P, Kanwisher NG: *Attention response functions: Characterizing brain areas using fMRI activation during parametric variations of attentional load*. Neuron. 2001; 32:737–745.
19. Mazerolle EL, Beyea SD, Gawryluk JR, Brewer KD, Bowen CV, D'Arcy RC: *Confirming white matter fMRI activation in the co-*

- pus callosum: Co-localization with DTI tractography.* Neuroimage. 2010; 50: 616–621.
20. Modrzejewska M, Grzesiak W, Karczewicz D, Zaborski D: *Refractive status and ocular axial length in preterm infants without retinopathy of prematurity with regard to birth weight and gestational age.* J Perinat Med. 2010; (38)6: 327–331.
21. Berardi N, Bodis-Wollner I, Fiorentini A, Giuffre G, Morelli M: *Electrophysiological evidence for interhemispheric transmission of visual information in man.* The Journal of Physiology. 1989; 411: 207–225.
22. Brysbaert M: *The importance of interhemispheric transfer for foveal vision: A factor that has been overlooked in theories of visual word recognition and object perception.* Brain and Language. 2004; 88: 259–267.
23. Anstis SM: *A chart demonstrating variations in acuity with retinal position.* Vision Research. 1974; 14: 589–592.
24. Rose J, Butler E, Lamont L, Barnes P, Atlas S, Stevenson D: *Neonatal brain structure on MRI and diffusion tensor imaging, sex, and neurodevelopment in very-low-birth weight preterm children.* Dev Med Child Neurol. 2009 Jul; 51(7): 526–535.
25. Skranes J, Vangberg T, Kulseng S, Indredavik M, Evensen K, Martinussen M, et al.: *Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight.* Brain. 2007 Mar; 130(Pt 3): 654–666.

Praca wpłynęła do Redakcji 16.09.2015 r. (KO-00030-2015)  
Zakwalifikowano do druku 16.02.2016 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
**dr hab. n med. Monika Modrzejewska, prof. PUM**  
**Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiego Uniwersytetu**  
**Medycznego w Szczecinie**  
**al. Powstańców Wlkp. 72**  
**70-111 Szczecin**  
**e-mail: monika\_modrzej@op.pl**

**Zapraszamy na naszą stronę internetową**

**[www.okulistyka.com.pl](http://www.okulistyka.com.pl)**