

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Кафедра судової медицини та права



Судово-гістологічна діагностика епілепсії

Методичні рекомендації

За редакцією

Валерія Гунаса

Вінниця 2024

Установа розробник:

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Укладач:

PhD, доцент, завідувач кафедри судової медицини та права Гунас В.І.

Рецензенти:

к. мед. н., доцент, доцент ЗВО кафедри судової медицини та права ВНМУ

Моканюк О.І.

д. мед. н., професор, проректор з наукової роботи ІФНМУ

Козань Н.М.

Методична рекомендація «Судово-гістологічна діагностика епілепсії» затверджена кафедрою Судової медицини та права Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Протокол засідання кафедри №1 від 30.08.2024 року.

Рекомендовано до ознайомлення: судово-медичним експертам гістологам, курсантам, що проходять спеціалізацію «Судово-медична гістологія».

Рекомендовано до впровадження: бюро судово-медичної експертизи.

Методичні рекомендації створені в рамках програми «Звільнення українського судово-медичного простору від московитських методичок».

Присвячую своїй дружині та кращому неврологу

Марині Гунас

ЗМІСТ

Зміст та умовні скорочення	2
Вступ	3
Терміни та поняття	4-5
Класифікації	6-7
Будова людського гіпокампу	8-13
Відбір зразків гіпокампу	14
Фокальна кортикальна дисплазія	15-20
Склероз гіпокампу	21-22
Дисперсія зернистих клітин гіпокампу	23
Узагальнення	24
Використані літературні джерела	25

УМОВНІ СКОРОЧЕННЯ

СА – Амонів ріг (лат. Cornu Ammonis);

ІЛАЕ – Міжнародна ліга проти епілепсії (англ. International League Against Epilepsy);

БДВ – без додаткового визначення;

ГС – гіпокампальний склероз;

ДЗКГ – дисперсія зернистих клітин гіпокампу;

ЕЕГ – електроенцефалографія;

ФКД – Фокальна кортикальна дисплазія.

ВСТУП (ПЕРЕДМОВА)

Дана передмова не міститиме непотрібної інформації про поширеність, важливість вивчення, значення для судової медицини епілепсії. Проте, тут наведена інформація щодо причин написання цих методичних рекомендацій, тому рекомендую дочитати даний розділ.

Про причини. Пригадуючи навчання в медичному університеті, я не пригадую що у нас було на заняттях з судової медицини стосовно епілепсії. Але – вже будучи викладачем на кафедрі, асистентом, я отримав доступ до наших методичних рекомендацій на кафедрі і в цілому до іншої літератури. Яке було моє здивування, що на одному з занять є спеціальне питання до студентів, рекомендоване методичкою. І це було питання – «ознаки епілепсії» (посмертна діагностика). А що ж було в літературі, яку мали прочитати студенти щоб відповісти на це питання? Набір (як пізніше стало ясно) фантастичних, відірваних від доказової бази ознак як то прикушений язик, плями Мінакова, пігментний нефроз тощо.

Пізніше – вже під час роботи в відділенні судово-медичної гістології з районів і не тільки час від часу приходи направлення з діагнозом «епілепсія», «епілептичний напад», «епістатус». В цілому такі експертизи закінчувалися чимось навколо набряку мозку, що смішно. Так, були московитські літературні джерела але це був 2016 тому ні, дякую. А україномовні не траплялися джерела.

Прорив стався набагато пізніше – коли у дружини з'явився атлас Неттера. І от мимоволі ознайомлюючись з ним, я звернув увагу на невеликий абзац в розділі про гіпокамп де було коротко згадано епілепсію. От тоді було вирішено зануритися глибше. Отож, настав час розширити відповідь на питання стосовно діагностики епілепсії і додати щось доказове і наукове до прикушеного язика.

Прошу звернути увагу, що ця методична рекомендація не позиціонується як така, що описує нормальну гістологію та анатомію. Надані тут певні дані стосовно морфології гіпокампу є уривчастими та надані для розуміння подальшого контексту стосовно епілепсії. Також варто уваги те, що досі є різні погляди щодо класифікації, назви анатомічних утворень і т.п. речей. Тут надано більш менш усереднена інформація.

ТЕРМІНИ ТА ПОНЯТТЯ

Дисморфічні нейрони: їх сома (16-43 мкм) і ядра (15-28 мкм) аномально великі. Вони дезорієнтовані в корі з аномальними агрегатами речовини Ніссля та накопиченням фосфорильованих або нефосфорильованих нейрофіламентів у цитоплазмі. Вони здебільшого представляють змінені пірамідні нейрони, але також можуть мати ознаки, що відповідають інтернейронам.

Гіпертрофічні нейрони: нагадують великі пірамідальні клітини шару 5, аномально розташовані в шарах 1, 2, 3 або 4. Орієнтація дендритів можуть бути змінені, але немає очевидної внутрішньоклітинної патології, що впливає на ядро чи речовину Ніссля.

Незрілі нейрони: розвиваються з нейробластів і мають малий розмір клітин (4-8 мкм). Вони не накопичують нефосфорильовані нейрофіламенти.

Диспластичні нейрони: є нейрональними компонентами гліо-нейрональних пухлин, тобто гангліогліом і дисембріопластичної нейроепітеліальної пухлини.

Балонні клітини: мають велике клітинне тіло з непрозорою еозинофільною цитоплазмою, у якій відсутня речовина Ніссля при фарбуванні гематоксиліном і еозином. Вони рідко експресують цитоплазматичну/імуногістохімічну диференціацію за допомогою гліальних (GFAP) або нейрональних маркерів (NFP). Можуть мати кілька ядер.

Клітини Кахаля-Ретціуса (Cajal-Retzius cells): великі, горизонтально розташовані нейрони з довгими, тонкими відростками. Їхні дендрити зазвичай орієнтовані паралельно поверхні кори, а аксон часто залишається в межах того ж самого шару. Мають великі, світлі ядра, які містять добре видимі ядерця. Цитоплазма клітин слабо забарвлена, що робить їх легко відмінними на фоні інших клітин.

Увага! Не плутати з клітинами Кахаля

Гетеротопія: неправильне розташування тканин або клітин у межах їхнього нормального органу походження.

Гамартома: пухлиноподібна не неопластична маса (> 1 мм) деформованої тканини, що складається з нормальних клітин у своєму нормальному місці, які демонструють дезорганізовану архітектуру.

Гамартія: невелике гліо-нейрональне ураження (< 1 мм).

Ектопія: нормально сформований орган або тканина в аномальному місці тіла.

Дисламінація: порушена тангенціальна або радіальна організація кортикальної архітектури.

Дуальна патологія: стосується лише пацієнтів із гіпокампульним склерозом, у яких є друге основне ураження головного мозку (яке також може бути розташоване за межами іпсилатеральної скроневої частки), тобто пухлина, судинна мальформація, гліальний рубець, лімбічний енцефаліт/енцефаліт Расмуссена тощо.

Подвійна патологія: відноситься до двох незалежних уражень, що вражають одну або декілька часток, але не включають склероз гіпокампу. Це визначення передбачає, що обидва ураження розвиваються внаслідок незалежного патогенезу, як каверноми в одній півкулі головного мозку та гангліогліоми в іншій.

Основні ураження: включають будь-яке анатомічне ураження з етіологічно визначеним патогенезом пухлинного, генетичного, інфекційного, травматичного або метаболічного походження. Це включає спектр пов'язаних з епілепсією пухлин, судинних мальформацій, енцефаліту, травматичних рубців, кровотеч, інфарктів, мітохондріальної/метаболічної дисфункції та генетичних синдромів.

КЛАСИФІКАЦІЯ

МКХ-10:

(G40) Епілепсія

Виключаючи: синдром Ландау-Клефнера (F80.3), судомний випадок БДВ (R56.8), епілептичний стан (G41.-), параліч Тодда (G83.8)

(G40.0) Локалізована (фокальна)(парціальна) ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми з судорожними випадками з фокальним початком

Доброякісна дитяча епілепсія з піками на ЕЕГ в центрально-скроневій області

Дитяча епілепсія з пароксизмальною активністю на ЕЕГ в потиличній області

(G40.1) Локалізована (фокальна)(парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з простими парціальними випадками

Напади без зміни свідомості

Прості парціальні випадки, що переходять у вторинно генералізовані напади

(G40.2) Локалізована (фокальна)(парціальна) симптоматична епілепсія та епілептичні синдроми з комплексними парціальними судорожними випадками

Напади зі зміною свідомості, часто з епілептичним автоматизмом

Комплексні парціальні випадки, що переходять у вторинно генералізовані напади

(G40.3) Генералізована ідіопатична епілепсія та епілептичні синдроми

Доброякісна міоклонічна епілепсія раннього дитячого віку

Доброякісні неонатальні судоми (сімейні)

Дитячі епілептичні абсанси [пікнолепсія]

Епілепсія з великими судорожними випадками [grand mal] при пробудженні

Ювенільна абсанс-епілепсія

Ювенільна міоклонічна епілепсія [імпульсивний малий випадок]

Атонічні неспецифічні епілептичні напади

Клонічні неспецифічні епілептичні напади

Міоклонічні неспецифічні епілептичні напади

Тонічні неспецифічні епілептичні напади

Тоніко-клонічні неспецифічні епілептичні напади

(G40.4) Інші види генералізованої епілепсії та епілептичних синдромів

- Епілепсія з міоклонічними абсансами
- Епілепсія з міоклоно-астатичними припадками
- Дитячі спазми
- Синдром Ленокса-Гасто
- Тик Салаам
- Симптоматична рання міоклонічна енцефалопатія
- Синдром Уеста

(G40.5) Особливі епілептичні синдроми

- Епілепсія парціальна безперервна [Кожевнікова]
- Епілептичні напади, пов'язані з вживанням алкоголю
- Епілептичні напади, пов'язані з застосуванням лікарських засобів
- Епілептичні напади, пов'язані з гормональними змінами
- Епілептичні напади, пов'язані з втрати сну
- Епілептичні напади, пов'язані з впливом стресових факторів

(G40.6) Припадки *grand mal* неуточнені (з малими припадками [*petit mal*] або без них)

(G40.7) Малі напади [*petit mal*] неуточнені без припадків *grand mal*

(G40.8) Інші уточнені форми епілепсії

- Епілепсія та епілептичні синдроми, невизначені як фокальні та генералізовані

(G40.9) Епілепсія, неуточнена

- Епілептичні конвульсії БДВ
- Епілептичні напади БДВ
- Епілептичні припадки БДВ

БУДОВА ЛЮДСЬКОГО ГІПОКАМПУ

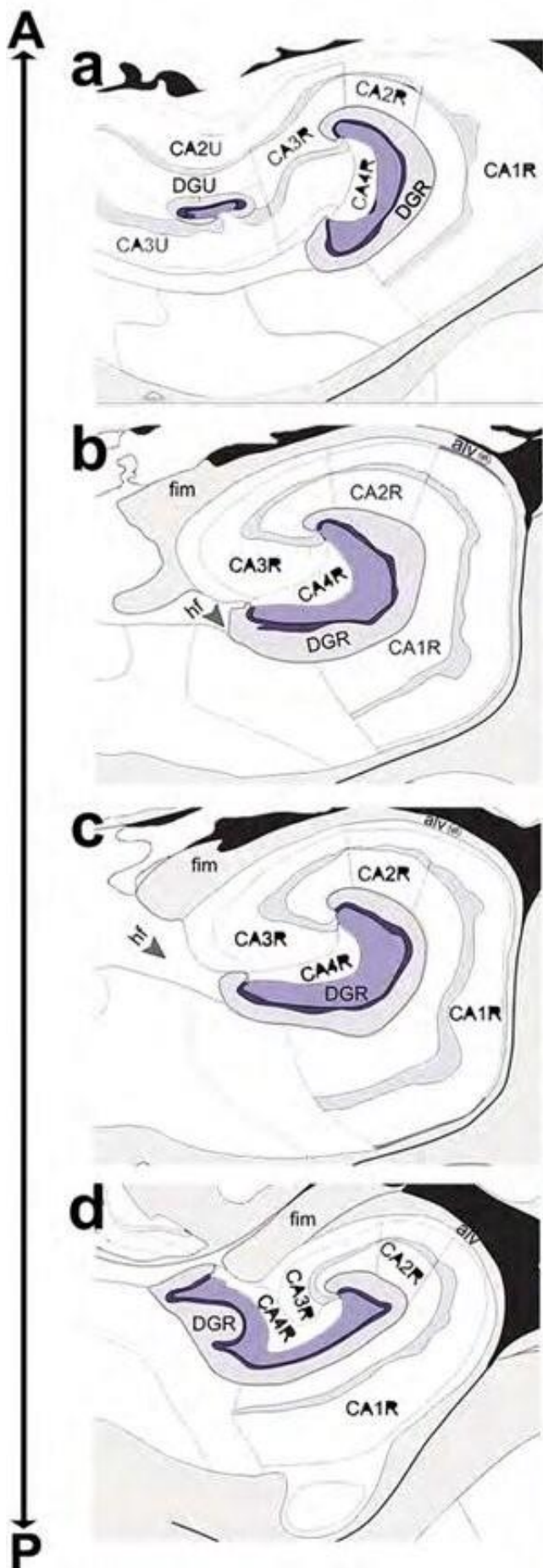


Рис. 1 (модифіковане зображення з статті Roy, A., Millen, K. J., & Kapur, R. P. (2020). Hippocampal granule cell dispersion: a non-specific finding in pediatric patients with no history of seizures. *Acta neuropathologica communications*, 8, 1-20.). Літера «А» показує напрямок зрізів гіпокампу допереду. Літера «Р» – напрямок зрізів дозадю. На кожному малюнку (a, b, c, d) надано міжнародні уніфіковані позначення кожної з зон у гіпокампу. Зверніть увагу на позначку «alv», це альвеус – тонкий шар білої речовини, який покриває поверхню шлуночків гіпокампу; «fim» фібрія – біла речовина переднього мозку; «hf» – гіпокомпальна фіссура. «DGR», «DGU» позначають ростральну і ункальну частини зубатої звивини відповідно. Позначки, що починаються на «CA» це поля Cornu Ammonis (скорочено CA). Різні поля мають різну нумерацію від 1 до 4. Приставка R, C чи U в кінці позначає ростральну, каудальну чи ункальну частини гіпокампу відповідно.

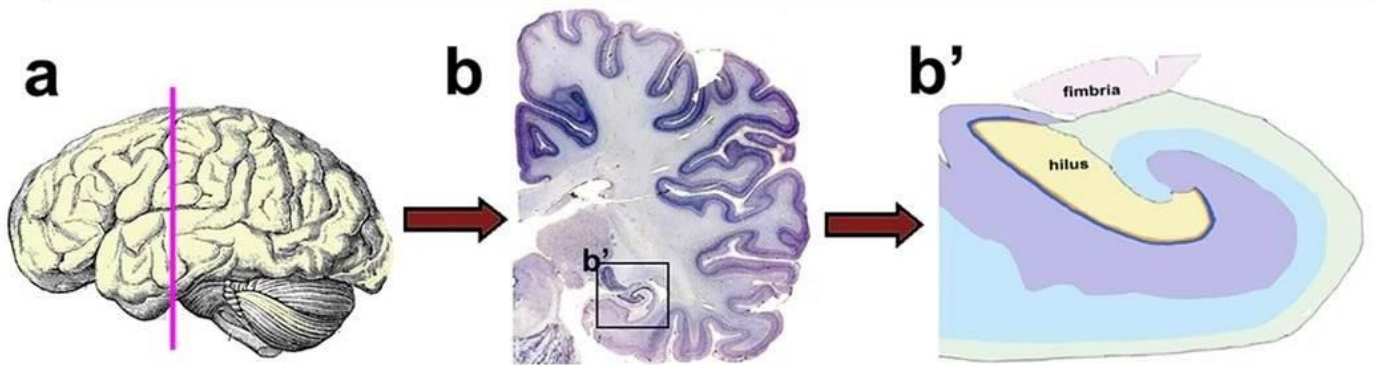


Рис. 2 (модифіковане зображення з статті Roy, A., Millen, K. J., & Kapur, R. P. (2020). Hippocampal granule cell dispersion: a non-specific finding in pediatric patients with no history of seizures. *Acta neuropathologica communications*, 8, 1-20.). На малюнку «а» фіолетовою лінією зображено місце проведення фронтального зрізу для отримання класичного зрізу гіпокампу. Малюнок «b» показує загальний вигляд фронтального зрізу де в квадраті позначено «b'» гіпокамп. Останній малюнок з позначкою «b'» схематично показує, різні шари гіпокампу (у зв'язку з неточністю останньої схеми – для демонстрації гістологічної структури гіпокампу буде використано рис. 3).

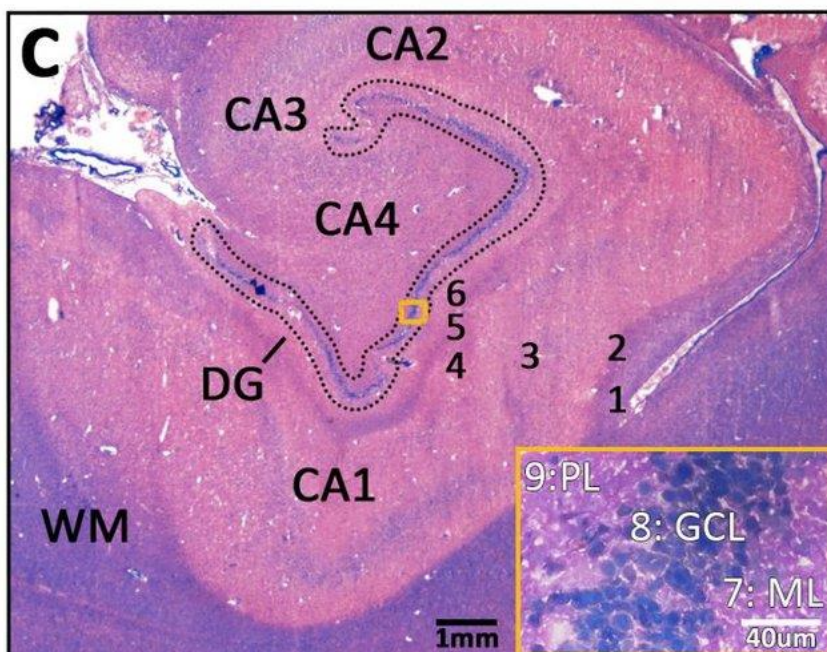
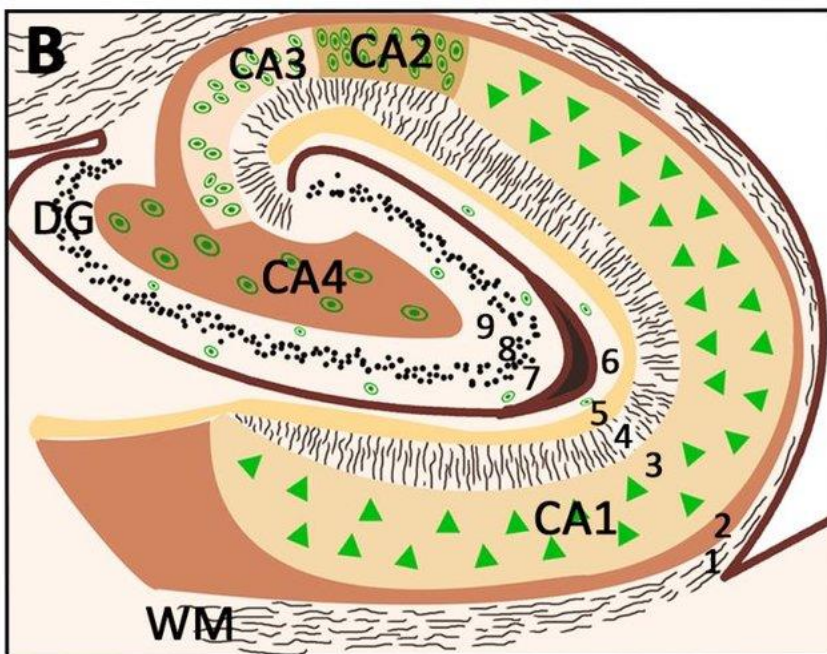
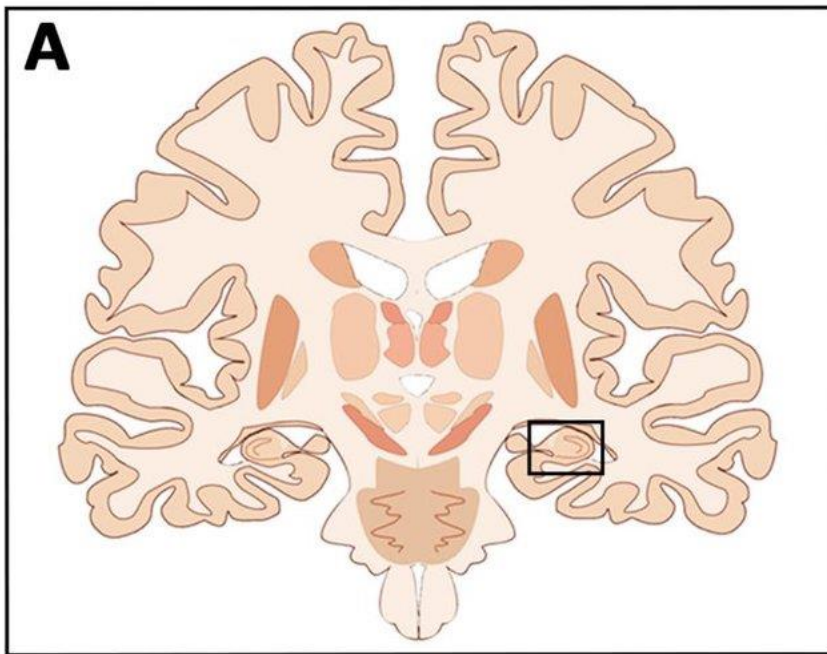


Рис. 3. (взято з Mendis, L. (2016). Distribution of Lipids in the Human Brain and their Differential Expression in Alzheimer's Disease: A Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation-Imaging Mass Spectrometry (MALDI-IMS) Study (Doctoral dissertation, ResearchSpace@Auckland). Позначення:

Малюнок А: коронарний зріз мозку з вказуванням у прямокутнику розташування гіпокампу. Малюнок В схематичне і малюнок С препарат ГЕ гіпокампу з вказуванням гістологічних шарів (позначення однакові; шари 7, 8, 9 відносяться до зубчастої звивини; абревіатури вже пояснені на Рис. 1):

1. Alveus, альвеус – утворений аксонами пірамідних клітин гіпокампа;
2. Stratum oriens, крайовий шар (також зустрічається орієнтальний шар): містить дендрити пірамідальних клітин,

інтернейрони, такі як волокна Бахлера та горизонтальні клітини; аксональні колатералі пірамідальних клітин; аферентні волокна; гліальні клітини: астроцити і мікроглію;

3. *Stratum pyramidale*, пірамідальний шар гіпокампа, містить пірамідні нейрони, що мають характерну трикутну форму тіл клітин і великі дендрити, які простягаються в молекулярний шар, де утворюють численні синапси. Пірамідальний шар поділяється на кілька підшарів, кожен з яких містить пірамідні клітини різного розміру. Дендрити пірамідальних клітин розділяються на апікальні та базальні. Апікальні дендрити простягаються в молекулярний шар. Базальні дендрити розташовані в глибині самого пірамідального шару та частково в сусідньому шарі. Крім пірамідальних клітин, у пірамідальному шарі також знаходяться інтернейрони;

4. *Stratum radiatum*, радіальний шар; містить апікальні дендрити пірамідних нейронів, що походять з пірамідного шару, а також численні аксонні терміналі та колатералі, що утворюють синапси з цими дендритами. Цей шар також містить різні типи інтернейронів

5. *Stratum lacunosum*, лакунарний шар складається переважно з відростків нейронів, таких як дендрити та аксони, а також із клітин глії. В цьому шарі нейрони зустрічаються рідко, основний склад утворюють гліальні клітини, включаючи астроцити та мікроглію.;

6. *Stratum moleculare*, молекулярний шар має характерну гістологічну будову, яка відрізняється високою щільністю нейронних відростків і малою кількістю клітинних тіл. Основними структурними елементами цього шару є дендрити пірамідних нейронів CA1, CA2 і CA3 областей гіпокампа, а також гранулярних клітин зубчастої звивини. Крім дендритів, молекулярний шар також містить аксональні терміналі та аксональні проєкції; невелику кількість інтернейронів, таких як горизонтальні та вертикальні клітини Кахалія-Ретціуса; гліальні клітини, зокрема астроцити і мікроглію.;

7. *Stratum moleculare* (знову але вже зубчата звивина), молекулярний шар. В цілому його клітинна складова така: дендрити гранулярних клітин, аферентні

волокна, інтернейрони (наприклад, клітини Кахаля-Ретціуса), гліальні клітини, мікроглія;

8. *Stratum granulosum or granule cell layer*, гранулярний шар клітин в зубчастій звивині, складається головним чином із щільно упакованих гранулярних нейронів, які є основним типом клітин цього шару, що мають невеликі тіла і круглу форму. Їхні дендрити простягаються в молекулярний шар, а аксони, відомі як моховидні волокна, йдуть до САЗ; можна знайти невелику кількість інтернейронів, таких як кошикові клітини. Гранулярний шар також оточений різноманітними гліальними клітинами, такими як астроцити та мікроглія;

9. *Polymorphic layer*, поліморфноклітинний шар (часто синонім гілус/хілус): містить мохоподібні волокна – шлях, що складається з немієлінізованих аксонів, що виступають із зернистих клітин у зубчастій звивині, які закінчуються на модуляторних моховидних волокнах хілуса та в зоні САЗ.

На малюнку відсутня субгранулярна зона зубчастої звивини, яка розташована між шарами 8 і 9. В ній можна зустріти: нейрональні попередники, які представлені радіальними гліальними клітинами (тип 1) і типом 2 клітин, що мають характеристики нейрональних стовбурових клітин і нейрональних попередників; нейробласти, які вже диференціюються, але ще не є повністю сформованими нейронами, продовжують цей процес і мігрують до гранулярного шару зубчастої звивини, де інтегруються в існуючі нейронні кола; зрілі гранулярні нейрони, що завершили процес диференціації та інтеграції; астроцити, які підтримують нейрогенез; мікроглію, яка виконує імунні функції в мозку; судини; позаклітинний матрикс, який включає білки та молекули.

Цікавий (насправді ні) факт – ця зона є одним із двох відомих місць у дорослому мозку (іншим є субвентрикулярна зона), де нові нейрони продовжують утворюватися протягом усього життя.

Про поля Cornu Ammonis. Кожне поле має власну специфічну будову, що можна простежити на Рис. 3.

- CA1: молекулярний шар містить апікальні дендрити пірамідальних клітин і аферентні волокна з енторинальної кори. Пірамідальний шар складається з пірамідальних клітин, основних збудливих нейронів гіпокампа. У CA1 ці клітини відносно дрібні та розташовані щільно. Орієнтований шар (*stratum oriens*) містить базальні дендрити пірамідальних клітин і аксональні колатералі, а також інтернейрони, що забезпечують інгібіцію.
- CA2 поле: пірамідальний шар тут щільніший, ніж у CA1 і містить великі пірамідальні нейрони. Молекулярний і орієнтований шари також присутні, але вони мають більш компактну структуру.
- CA3 поле: розташоване ближче до зубчастої звивини і відрізняється більшою кількістю великих пірамідальних нейронів. Пірамідальний шар складається з великих пірамідальних клітин, які мають розгалужені дендрити. CA3 також характеризується присутністю моховидних волокон, що походять від гранулярних клітин зубчастої звивини і формують специфічні синаптичні контакти з пірамідальними клітинами CA3. Молекулярний і орієнтований шари тут також розвинені, причому молекулярний шар містить численні синапси.
- CA4 поле: гранулярні клітини тут рідко зустрічаються, але вони є важливою складовою синаптичної інтеграції між зубчастою звивиною і CA3. CA4 багате на інтернейрони і має менше пірамідальних нейронів у порівнянні з іншими полями.

Субікулярну кору (ділянку) також відносять до складової частини гіпокампу, але вона в тематиці даної методичної рекомендації не фігурує, тому тут не описана.

ВІДБІР ЗРАЗКІВ ГІПОКАМПУ

Ідеальною умовою для виконання дослідження головного мозку згідно рекомендацій більшості міжнародних протоколів є його попередня фіксація на певний термін (6 годин – 2 доби) у розчині формаліну. Пов'язано це з практикою пошарового дослідження мозку (мова йде майже завжди про фронтальні зрізи), де значення має товщина зрізу і його прямолінійність. До чого це – поверніться до схематичного рисунку 1. На всіх чотирьох картинках зображено гіпокамп, але з відмінністю в кілька сантиметрів зрізу. Як видно – в кожному зрізі представлені зовсім різні структури, що матиме надалі (наступний розділ) критичне значення.

Тобто, в даному випадку судово-медичний гістолог на 100% залежний від якості роботи судово-медичного танатолага. Ймовірно, найбільш доречний підхід до отримання бажаного результату – це буде чітка взаємодія з танатологом і якщо він не має досвіду відбору гіпокампу, важливим фактором є присутність вас обох при відборі матеріалу, де ви пояснюєте і показуєте, що вам чітко треба або додаткове залучення експерта, що має вже такий досвід.

У випадку якщо орієнтація в структурах головного мозку не ваш коник, можна скористатися морфометричними даними для полегшення задачі. При середньостатистичній довжині головного мозку 165 мм, гіпокамп буде знаходитися в межах 70-109 мм його довжини (вимір від передньої частини мозку). Врахуйте – довжина гіпокампу близько 40 мм. Максимально обережно слід починати виконувати зрізи після того, як на ньому з'явиться 3 шлуночок (якщо зрізи йдуть в фронтальній площині спереду назад). Якщо у вас на зрізі тільки з'явився Вароліїв міст – гіпокамп перед вами вже у всій красі буде (тобто на попередніх зрізах ви вже частково пропустили його). Зверніть увагу на рисунок 2, картинку «а» щоб побачити місце зрізу – це якраз за міліметри від появи моста в зрізі – щоб отримати класичний гарний зріз гіпокампу.

В ідеалі вам треба отримати всі структурні елементи гіпокампу – всі поля і зубчасту звивину, що вимагатиме кількох макрозрізів. Надалі, так як увесь зріз гіпокампу тяжко буде надіслати на дослідження, необхідно буде виділити в ньому анатомічні зони, кожна з яких необхідно промаркувати (наприклад С1, С2 тощо).

ФОКАЛЬНА КОРТИКАЛЬНА ДИСПЛАЗІЯ

Фокальна кортикальна дисплазія (ФКД) – гетерогенна група розладів, яка майже завжди пов'язана з резистентною до ліків епілепсією або епілепсією, що не піддається чи погано піддається лікуванню. Фокальна кортикальна дисплазія була описана в 1971 році за результатами біопсій 10 хворих на епілепсію. Зазвичай термін «дисплазія» використовувався для позначення аномалії розвитку (зміна розміру, форми та організації клітин). Але дослідники даної патології видозмінили його у своїй ключовій публікації до «будь-яка тканина, яка недосконало розвинена в ембріональному або внутрішньоутробному житті. Однак дисплазія – це діагностичний термін, який використовується тут для ідентифікації специфічних вад розвитку кори головного мозку, так званої фокальної кортикальної дисплазії, незалежно від їх різноманітних гістологічних проявів, які розглядаються в цій класифікації». Таким чином, даний термін включає в себе аномалії розвитку, а саме кортикальну дисламінацію, цитоархітектурні ураження та основні аномалії білої речовини.

У 2011 році (переглянута і доповнена в 2018) завдяки поєднанню клінічних, гістологічних, радіологічних та генетичних даних стосовно епілепсії, робоча група Міжнародної ліги проти епілепсії (ILAE) запропонувала трирівневу систему класифікації ФКД. Попередні класифікації, на мою думку, сенсу описувати чи згадувати немає.

Увага. Якщо у вас склалося уявлення, що надалі мова буде йти тільки про гіпокамп, то тут ви помиляєтесь. Перші різновиди ФКД будуть стосуватися тільки неокортексу. Так склалося, що неокортекс є звичним для судово-медичного гістолога об'єктом дослідження – тому розписувати його шари, які там нейрони тощо не має сенсу. Водночас гіпокамп є рідкісним об'єктом дослідження як для судово-медичних танатологів так і для гістологів, що і було причиною написання попередніх розділів.

Також звертаю увагу, що вживання саме терміну неокортекс а не на сіра речовина мозку чи кора мозку є доречним і правильним в даному випадку, адже конкретизує об'єкт дослідження при пошуку фокальної кортикальної дисплазії.

За актуальною класифікацією розрізняють 3 типи ФКД, кожний з яких ділиться на підтипи (а, б тощо в залежності від типу). Який вигляд має класифікація в цілому:

ФКД типу I (ізольована)	ФКД з аномальним радіальним шаруванням кори (ФКД Ia)	ФКД з аномальним тангенціальним кортикальним шаруванням (ФКД Ib)	ФКД з аномальним радіальним і тангенціальним кортикальним шаруванням (ФКД Ic)	
ФКД типу II (ізольована)	ФКД з дисморфічними нейронами (ФКД IIa)		ФКД з дисморфічними нейронами та балонними клітинами (ФКД IIb)	
ФКД III типу (пов'язана з основним ураженням)	Аномалії кортикального шарування в скроневої частці, пов'язані зі склерозом гіпокампу (ФКД IIIa)	Аномалії кортикального шарування поруч із гліальною або гліонейрональною пухлиною (ФКД IIIb)	Аномалії кортикального розшарування поруч із судинною мальформацією (ФКД IIIc)	Аномалії розшарування кори поряд з будь-яким іншим ураженням, отриманим у ранньому віці, наприклад, травма, ішемічне пошкодження, енцефаліт (ФКД IIId)

Для уникнення отримання спотворених результатів, узгодьте з танатологом аби він не відбирав зразки кори головного мозку з ділянки моторної кори, так як вона практично/не містить 4 шар (внутрішній гранулярний шар). Кращими ділянками для відбору зразків кори є інші ділянки лобової частки мозку та ділянки де під час розтину танатолог відмітив порушення співвідношення білої/сірої речовини мозку або інші аномалії (див. ФДК III типу).

Надана далі інформація подана з першоджерела практично без змін:

ФКД Іа

Цей варіант характеризується рясною мікроколонною організацією (найбільш вираженою у шарі 3). "Мікроколони" визначається як більше ніж 8 нейронів, що вирівняні у вертикальному напрямку, якщо:

- зріз зроблений перпендикулярно до поверхні оболони;
- використовується тонкий парафіновий зріз товщиною 4 мкм;
- застосовується імуногістохімія NeuN;
- вирівняні нейрони мають невеликий діаметр і розмір клітин менше 250

мкм² Мікроколони зустрічаються з меншою частотою та з меншою кількістю нейронів у зразках мозку без епілепсії, а також у сусідстві з іншими основними. Межа між сірою та білою речовиною зазвичай менш чітко визначена через збільшену кількість гетеротопічних нейронів. У цьому варіанті можуть бути виявлені клітинні аномалії, включаючи незрілі нейрони малого діаметру або гіпертрофовані пірамідні нейрони поза шаром 5.

ФКД Іб

Нездатність встановити 6-шаровий склад неокортексу є характерною ознакою цього варіанту. Уся неокортикальна архітектура може бути порушена без будь-якого впізнаваного шару (за винятком шару 1). Шар 2 може бути відсутнім або з характерною популяцією дрібних пірамідальних нейронів. Ця картина призводить до розмиття меж між шарами 1 і 2, а також між шарами 2 і 3. Шар 4 також може бути відсутнім або бути прихованим і менш помітним від шарів 3 і 5. Межа з білою речовиною зазвичай менш чітко виражена через збільшену кількість нейрональних клітин. У цьому варіанті можуть бути виявлені клітинні аномалії, включаючи незрілі нейрони малого діаметра, або гіпертрофовані пірамідальні нейрони поза шаром 5, або нормальні нейрони з дезорієнтованими дендритами.

ФКД Іс

Поєднання змін описаних для ФКД Іа та ФКД Іб.

ФКД Іа

Характерною ознакою цього варіанту ФКД є наявність дизморфних нейронів, (тут і надалі див. розділ визначення та поняття). Балоноподібні клітини відсутні. Розрізнення окремих шарів кори майже неможливе (за винятком шару 1). Часто зустрічаються інші аномалії кортикальних шарів, які не слід класифікувати окремо, зокрема аномальна організація неокортикальних шарів, прилеглих до основного ураження, а також гетеротопічні нейрони в шарі 1 або білій речовині.

ФКД Шь

Характерною ознакою цього варіанту ФКД є наявність дизморфних нейронів (значно збільшених із накопиченням нейрофіламентних білків) та балоноподібних клітин. Часто спостерігається порушення кортикальної ламінації, за винятком шару 1. Вміст мієліну також може бути змінений у підкорковій білій речовині, яка лежить нижче. Часто зустрічаються інші аномалії кортикальних шарів, які не слід класифікувати окремо, зокрема аномальна організація ізокортикальних шарів, прилеглих до основного ураження, а також гетеротопічні нейрони в шарі 1 або білій речовині.

ФКД Ша

У цьому варіанті скронева кора має зміни в архітектурній організації (кортикальна дисламінація) або цитокортикальній будові (гіпертрофічні нейрони за межами шару 5) у пацієнтів із гіпокампульним склерозом (ГС). Варто зазначити, що ФКД типу Ша не є "подвійну патологію". Наступні патерни слід визнавати як варіанти ФКД типу Ша:

- ГС із архітектурними аномаліями в скроневої долі, тобто втрата шарів 2 або 4. Ця категорія також включає появу гіпертрофічних нейронів за межами шару 5, які все ще мають пірамідальну морфологію і накопичують фосфорильовані нейрофіламенти. Цей гістопатологічний варіант може не сильно відрізнятися від ізольованого ФКД типу І.

- ГС зі скронеvim склерозом (СС).
- ГС із СС та гетеротопічними нейронами в підкірковій білій речовині.
- ГС із СС і дрібними "лінзоподібними" гетеротопіями в підкірковій білій речовині.

- ГС із дрібними "лінзоподібними" гетеротопіями в підкірковій білій речовині.

Наступні патерни не слід включати як варіанти ФКД типу IIIa:

- Втрата нейронів, обмежена гіпокампом, мигдалеподібним тілом або енторінальною корою, тобто мезіальний скроневи склероз.
- ГС із гетеротопічними нейронами в глибині білої речовини скроневої долі, але без інших архітектурних змін. Гетеротопія нейронів також включає розмиття межі сірої та білої речовини.
- ГС і будь-яке інше основне ураження в скроневи долі, тобто пухлини, ФКД типу IIa/IIb, судинні мальформації, гліальні рубці слід класифікувати як "подвійну патологію".

Скронева склероз. У пацієнтів із ГС в зовнішній частині шару 2 приблизно у 10% хірургічних зразків скроневої долі можна спостерігати аномальну смугу дрібних і згрупованих "гранулярних" нейронів. СС, ймовірно, демонструє значну втрату нейронів у шарах 2 і 3 з асоційованим ламінарним гліозом (ГФАП-позитивний астроцитоз) та корковою реорганізацією. За допомогою фарбування HE-Luxol Fast Blue в цих випадках можна спостерігати горизонтальні пучки мієлінізованих аксонів різного ступеня.

Дрібні "лінзоподібні" гетеротопії або гетеротопічні нейрони в білій речовині. У пацієнтів із ГС можна виявити дрібні "лінзоподібні" вузлові гетеротопії в межах скроневої долі. Радіальна орієнтація вздовж межі сірої та білої речовини є характерною, а клітинний склад зазвичай формується проєкційними нейронами. Ці дрібні "лінзоподібні" гетеротопії відрізняються від більших вузлових гетеротопій, які легко ідентифікуються на МРТ, можуть бути присутні в будь-якому місці білої речовини і гістологічно характеризуються проєкційними та локальними нейронами.

Гіпертрофічні нейрони. У зразках скроневої долі, отриманих від пацієнтів із ГС, можна спостерігати гіпертрофічні нейрони, які накопичують фосфорильовані або нефосфорильовані нейрофіламентні білки, у шарах 2, 3 або 4. У нормальній "контрольній" людській корі ці пірамідальні нейрони зазвичай розташовані в шарі 5. Зауважте, що інтенсивність фарбування антитілами (наприклад, SMI 32)

збільшується з віком і що гіпертрофію нейронів можна спостерігати також при патологіях, не пов'язаних з епілепсією.

ФКД ШЬ

Гістопатологічним маркером цього нового варіанту ФКД є змінена архітектурна (кортикальна дисламінація, гіпоплазія без 6-шарової структури) та/або цитокортикальна композиція (гіпертрофічні нейрони) неокортексу, що виникає поруч із пухлинами (гангліогліома, дизембріопластична нейроепітеліальна пухлина (ДНП) або інші пухлини, асоційовані з епілепсією). Важливо виключити інфільтрацію пухлини в ділянках кортикальних аномалій перед встановленням діагнозу ФКД. Не слід вважати це "подвійною патологією".

Гістопатологічно кортикальна архітектура може бути значно порушена (інфільтрацію пухлинними клітинами слід виключити) з вузькою кортикальною стрічкою (гіпоплазія) та згладжуванням 6-шарової організації.

ФКД Шс

Зміни в архітектурній (кортикальна дисламінація, гіпоплазія) або цитокортикальній композиції неокортексу (гіпертрофічні нейрони), які виникають поруч із судинними мальформаціями (каверноми, артеріовенозні мальформації, лептоменінгеальні судинні мальформації, телеангіектазії, менінгіоангіоматоз). Не слід вважати "подвійною патологією". Гістопатологічний патерн схожий на той, що описаний для інших варіантів ФКД типу Ш, і може бути виявлений поруч із основним ураженням. Кортикальна архітектура може бути значно порушена.

ФКД Шd

Гістопатологічною ознакою цього нового варіанту ФКД є змінена архітектурна (кортикальна дисламінація, гіпоплазія без шестишарової структури) або цитокортикальна композиція (гіпертрофічні нейрони) неокортексу, яка виникає поруч з іншими ураженнями, набутими в ранньому віці (не включеними в ФКД типу Ша-с). Ці ураження охоплюють широкий спектр, включаючи черепно-мозкові травми, гліальні рубці після пренатальних або перинатальних ішемічних уражень чи кровотеч, а також запальні або інфекційні захворювання, такі як енцефаліт Расмуссена, лімбічний енцефаліт, бактеріальні або вірусні інфекції.

СКЛЕРОЗ ГІПОКАМПУ

Зміни в зубчастій звивині

У більшості гіпокампу відбувається втрата зернистих нейронів, що призводить до витончення шару та прогалин у клітинній смугі. В інших випадках спостерігається вертикальне поширення або дисперсія гранулярних нейронів, що залишилися, у зубчастий молекулярний шар. Збережені зубчасті зернисті клітини в склеротичному гіпокампі демонструють характерні морфологічні зміни порівняно з такими в несклеротичному гіпокампі. Апікальні дендрити зернистих клітин у склеротичних гіпокампах мають більш обмежене поширення по поздовжній осі, значне збільшення довжини частини дендритів у внутрішньому молекулярному шарі, зменшення дендритної частини у зовнішній третині. Частина зернистих клітин у склеротичному гіпокампі також має колатералі аксонів від їх мохових волокон, що простягаються в молекулярний шар, і ці нейрони мають значно вищу щільність шипів у проксимальній частині дендрита, розташованого у внутрішньому молекулярному шарі. Кількість інтернейронів, які здебільшого розташовані в субгранулярній області гілуса, була значно зменшена в склеротичному гіпокампі. У склеротичному гіпокампі зберігаються зубчасті пірамідальні кошикові клітини, які розташовані на гілярному краї шару гранульованих клітин. У склеротичному гіпокампі спостерігається велика кількість мохових клітин, навіть якщо більшість пірамідних нейронів у CA1 і CA3 втрачено. На додаток до втрати нейронів у гіпокампі, є значні докази зростання нових систем волокон або «проростання». Найхарактернішою з них є ріст рецидивуючих колатералей з мохових аксонів зернистих клітин у внутрішній молекулярний шар. Таке проростання розпізнається за посиленням фарбуванням за Тіммом, яке візуалізує цинк, що міститься у волокнах моху, та за допомогою імунного фарбування на динорфін (пептид, який міститься виключно в зубчастих зернистих клітинах несклеротичних гіпокампів). Фарбування ацетилхолінестеразою показує зниження фарбування внутрішнього молекулярного шару та посилення фарбування зовнішнього молекулярного шару склеротичного гіпокампа порівняно з несклеротичним гіпокампом.

Зміни в СА

Пірамідні нейрони - це тип клітин, який найбільше втрачається. Ступінь втрати нейронів може варіюватися від пацієнта до пацієнта і зазвичай коливається від понад 50% до майже повної втрати. У деяких пацієнтів втрата нейронів спостерігається лише в розі Аммона, а зубчаста звивина залишається інтактною. У невеликої частини пацієнтів втрата нейронів обмежується зубчастою гілусом і ділянкою СА3, що називається склерозом кінцевого листка.

Найбільш відомою особливістю склеротичного гіпокампу є проліферація астроцитів у виснаженому нейронами розі Аммона. Ці астроцити демонструють багато незвичайних властивостей порівняно з астроцитами з неепілептичних областей мозку. Ці зміни спостерігаються в їхніх мембранних білках (рецептори, транспортери, іонні канали), фізіології мембран, ферментах, експресії генів і нервово-судинних зв'язках. Астроцити зі склеротичного гіпокампу мають підвищену експресію глутаматергічних рецепторів mGluR2/3, mGluR4 і mGluR8. Відбувається значне збільшення кількості гліальних клітин, особливо астроцитів, у відповідь на загибель нейронів. Астрогліоз характеризується розростанням астроцитів і утворенням щільної гліальної рубцевої тканини.

ДИСПЕРСІЯ ЗЕРНИСТИХ КЛІТИН ГІПОКАМПУ

Дане явище виведено окремо, адже успішно зустрічається і при гіпокампулярному склерозі так і без нього.

Критерії діагностики ДЗКГ, незалежно від того, чи межі між зубчастою звивиною та гілусом або молекулярним шаром чіткі чи дифузні:

- «Дезагрегована» ДЗКГ: вогнищеве розширення гранулярного шару (> 120 мкм товщиною) без будь-яких проміжків,
- «Трамвайна колія» ДЗКГ: вогнищева біламінація гранулярного шару з чіткою розрідженою зоною між внутрішнім і зовнішнім шарами.

Увага. Важливо врахувати, що описані явища можуть не зустрічатися на всьому протязі певної анатомічної структури гіпокампу. У зв'язку з цим необхідно використовувати в дослідженні кілька макрозрізів з різних «глибин» гіпокампу (при його довжині в 4 см це орієнтовно 4 макрозрізи, з яких можна виконати достатню для доказовості кількість гістологічних зрізів).

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Таким чином, лікарю судово-медичному експерту гістологу відкривається можливість у власному підсумку вдатися до використання таких патоморфологічних діагнозів як фокальна кортикальна дисплазія, склероз гіпокампу та дисперсія зернистих клітин гіпокампу, які є майже 100% доказом наявності у померлого епілепсії і що ще краще – мають майже 100% специфічність (це вам не прикушений язик, чи плями Мінакова чи ще щось). Зокрема, створена патоморфологічно-клінічна класифікація ФКД чудово стає на озброєння судової медицини (хоч її потенціал в судово медичній службі значно менше розкривається ніж в паталогоанатомічній службі).

Звичайно ж, прямолінійне формулювання «епілепсія» тощо в підсумку є не тільки недоречними але і такими, що виходять за межі компетенції судово-медичного гістолога. Допустимим є формулювання (якщо танатолог вимагає згадування терміну «епілепсія» або це ваше особисте бажання) з застосуванням вищеописаних термінів та доповненням у вигляді «...що є специфічним для епілепсії». Звичайно це тільки один нашвидкуруч показаний приклад – допустимі будь які варіації, які в цілому зможуть передати ту ж суть.

Водночас, вже експерт танатолог, базуючись на наданому вами висновку зможе з повною впевненістю застосувати термін «епілепсія» у власному висновку, поєднуючи ваш висновок з медичною документацією, даними зовнішнього огляду тощо.

ВИКОРИСТАНІ ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmini, A., ... & Spreafico, R. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc task force of the ILAE Diagnostic Methods Commission 1.

Borggraefe, I., Tacke, M., Gerstl, L., Leiz, S., Coras, R., Blümcke, I., ... & Peraud, A. (2019). Epilepsy surgery in the first months of life: a large type IIb focal cortical dysplasia causing neonatal drug-resistant epilepsy. *Epileptic Disorders*, 21(1), 122-127.

Daumas-Duport, C., Scheithauer, B. W., Chodkiewicz, J. P., Laws Jr, E. R., & Vedrenne, C. (1988). Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures: report of thirty-nine cases. *Neurosurgery*, 23(5), 545-556.

de Lanerolle, N. C., Lee, T. S., & Spencer, D. D. (2012). Histopathology of human epilepsy. *Jasper's basic mechanisms of the epilepsies*.

Kapar, O., Gurkan, Z. M., Dolgun, M., Sencer, A., Gürses, C., & Bilgic, B. (2022). Focal cortical dysplasia pathology: diagnostic difficulty, classification, and utility for pathogenesis. *Neurosurgical Focus*, 53(4), E6.

Mischel, P. S., Nguyen, L. P., & Vinters, H. V. (1995). Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 54(2), 137-153.

Najm, I. M., Sarnat, H. B., & Blümcke, I. (2018). The international consensus classification of Focal Cortical Dysplasia—a critical update 2018. *Neuropathology and applied neurobiology*, 44(1), 18-31.

Palmini, A., Najm, I., Avanzini, G., Babb, T., Guerrini, R., Foldvary-Schaefer, N., ... & Vinters, H. V. (2004). Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 62(6_suppl_3), S2-S8.

Prayson, R. A., Khajavi, K., & Comair, Y. G. (1995). Cortical architectural abnormalities and MIB1 immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with intracranial tumors. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 54(4), 513-520.

Roy, A., Millen, K. J., & Kapur, R. P. (2020). Hippocampal granule cell dispersion: a non-specific finding in pediatric patients with no history of seizures. *Acta neuropathologica communications*, 8, 1-20.