

Fig. 4. Locus of the mutation of the GCH-1 gene in HPD. The mutations shown with black letter are those of postural type, these shown with red letters are mutations of action type. Those surrounded by red square are mutations of the families with adult onset cases.

The D<sub>1</sub> DA receptors develop early among DA receptors. Thus, in HPD deficiency of TH or DA at the terminal of the NS DA neuron projecting to the D<sub>1</sub> receptors provides characteristic symptoms along with development of the downstream structures.

Thus disfacilitation of the D<sub>1</sub> receptors on the striosome causes failure in morphogenesis of the DA neurons in the SNc by early infancy with suppressing the striosome–SNc pathway, which matures earliest among the striatal outputs, with GABAergic neuron, excitatory at the age.

The striatal direct pathway and the descending output of the basal ganglia mature earlier than the indirect pathway and the ascending outputs [3,4]. Thus hypofunction of the D<sub>1</sub> receptor on the striatal direct pathway causes postural dystonia in childhood by disinhibition of the descending pathway of the basal ganglia to the brainstem reticular formation. Hypofunction of DA terminals on the STN provides tremor and symptoms of action dystonia type by disfacilitating the late maturing ascending pathways of the basal ganglia to the specific nucleus of the thalamus in late childhood, and focal dystonia and generalized rigidity with tremor in adulthood [4].

Postural dystonia is a hypokinetic disorder, while the action dystonia and other symptoms related to the STN are hyperkinetic disorders.

However, it is not clarified why these pathophysiologies develop under normal DA activities in the SNc.

Postural type and action type are differed by the mutation (Fig. 4). But there observed no particular coding region for these types.

Failure in development and modulation of postural tone and locomotion and psychobehavioral function

from early infancy observed in compound heterozygotes and early onset phenotypes are considered to be caused by deficiency of 5HT activities. The deficiency of the 5HT activities further causes insufficiency in restriction of atonia into sREM and induces hypofunction of the pedunculopontine nucleus (PPN), which induce hypofunction of the DA neurons in the SNc and the ventro tegmental area, and cause parkinsonian and psychological symptoms. Preservation of interlimb coordination or locomotion in classic HPD suggests minimum or no involvement of the 5HT neuron [4].

Female predominance might depend on a genetically determined gender difference of the DA neuron. However, correlation of levels of the striatal TH protein for development of symptoms and gender difference in penetrance, suggest involvement of gender difference in modulation of striatal TH protein for female predominance.

Diagnosis of HPD is usually not difficult by characteristic clinical symptoms. Gene analysis for the mutation of GCH-1 gene is most definitive diagnosis. However, there are cases whose mutation is not detected. In these cases estimation of neopterin and biopterin in CSF, and GCH-1 activity in peripheral mononuclear cells are reliable.

A part of this study was presented at the 10th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology which was held in Daegu, Korea, June 10–13, 2009.

## References

- [1] Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Adv Neurol* 1976;14:215–33.

- [2] Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet* 1994;8:236–42.
- [3] Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev* 2000;22:S65–80.
- [4] Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;54:S32–45.
- [5] Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, Bird TD, Hunter A, Sadeh M, et al. Gender-related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 1998;50:1015–20.
- [6] Segawa M, Nomura Y, Yamashita S, Kase M, Nishiyama N, Yukishita S, et al. Long-term effects of L-dopa on hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Bernardelli A et al., editors. *Motor disturbances II*. London: Academic Press; 1990. p. 305–18.
- [7] Segawa M, Nomura Y, Takita K, Narabayashi H. Pallidotomy and thalamotomy on a case with hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Mov Disord* 1998;13:S165.
- [8] Narabayashi H, Yokochi M, Iizuka R, Nagatsu T. Juvenile Parkinsonism. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, editors. *Handbook of clinical neurology*, vol. 5(49), extrapyramidal disorders. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.; 1986. p. 153–65.
- [9] McGeer EG, McGeer PL. Some characteristics of brain tyrosine hydroxylase. In: Mandel J, editor. *New concepts in neurotransmitter regulation*. New York, London: Plenum; 1973. p. 53–68.
- [10] Fujita S, Shintaku H. Etiology and pteridine metabolism abnormality of hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation (HPD; Segawa disease). *Med J Koshiro City Hosp* 1990;2:64–7.
- [11] Furukawa Y, Nishi K, Kondo T, Mizuno Y, Narabayashi H. CSF biopterin levels and clinical features of patients with juvenile Parkinsonism. *Adv Neurol* 1993;60:562–7.
- [12] Hikosaka O, Fukuda H, Kato M, Uetake K, Nomura Y, Segawa M. Deficits in saccadic eye movements in hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: Segawa M, editor. *Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation*. UK: The Parthenon Publishing Group; 1993. p. 159–77.
- [13] Huang YZ, Trender-Gerhard I, Edwards MJ, Mir P, Rothwell JC, Bhatia KP, et al. Motor system inhibition in dopa-responsive dystonia and its modulation by treatment. *Neurology* 2006;66:1088–90.
- [14] Hanajima R, Nomura Y, Segawa M, Ugawa Y. Intracortical inhibition of the motor cortex in Segawa disease (DYT5). *Neurology* 2007;68:1039–44.
- [15] Rajput AH, Gibb WR, Zhong XH, Shannak KS, Kish S, Chang LG, et al. Dopa-responsive dystonia: pathological and biochemical observations in a case. *Ann Neurol* 1994;35:396–402.
- [16] Hornykiewicz O. Striatal dopamine in dopa-responsive dystonia comparison with idiopathic Parkinson's disease and other dopamine-dependent disorders. In: Segawa M, Nomura Y, editors. *Age-related dopamine-dependent disorders*. Monogr Neural Sci, vol. 14. Basel: Karger; 1995. p. 101–8.
- [17] Furukawa Y, Nygaard TG, Güttlich M, Rajput AH, Pifl C, DiStefano L, et al. Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia. *Neurology* 1999;53:1032–41.
- [18] Furukawa Y, Kapatos G, Haycock JW, Worsley J, Wong H, Kish SJ, et al. Brain biopterin and tyrosine hydroxylase in asymptomatic dopa-responsive dystonia. *Ann Neurol* 2002;51:637–41.
- [19] Shintaku H. Early diagnosis of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Pteridines* 1994;5:18–27.
- [20] Hibiya M, Ichinose H, Ozaki N, Fujita K, Nishimoto T, Yoshikawa T, et al. Normal values and age-dependent changes in GTP cyclohydrolase I activity in stimulated mononuclear blood cells measured by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000;740:35–42.

特集：歩行とその異常

# 小児の歩行機能異常

瀬川昌也

**BRAIN and NERVE**

第62巻 第11号 別刷  
2010年11月1日 発行

医学書院



# 小児の歩行機能異常

## Walking Abnormalities in Children

瀬川 昌也\*

Masaya Segawa\*

### Abstract

Walking is a spontaneous movement termed locomotion that is promoted by activation of antigravity muscles by serotonergic (5HT) neurons. Development of antigravity activity follows 3 developmental epochs of the sleep-wake (S-W) cycle and is modulated by particular 5HT neurons in each epoch. Activation of antigravity activities occurs in the first epoch (around the age of 3 to 4 months) as restriction of atonia in rapid eye movement (REM) stage and development of circadian S-W cycle. These activities strengthen in the second epoch, with modulation of day-time sleep and induction of crawling around the age of 8 months and induction of walking by 1 year. Around the age of 1 year 6 months, absence of guarded walking and interlimb coordination is observed along with modulation of day-time sleep to once in the afternoon. Bipedal walking in upright position occurs in the third epoch, with development of a biphasic S-W cycle by the age of 4-5 years. Patients with infantile autism (IA), Rett syndrome (RTT), or Tourette syndrome (TS) show failure in the development of the first, second, or third epoch, respectively. Patients with IA fail to develop interlimb coordination; those with RTT, crawling and walking; and those with TS, walking in upright posture. Basic pathophysiology underlying these condition is failure in restricting atonia in REM stage; this induces dysfunction of the pedunculopontine nucleus and consequently dys- or hypofunction of the dopamine (DA) neurons. DA hypofunction in the developing brain, associated with compensatory upward regulation of the DA receptors causes psychobehavioral disorders in infancy (IA), failure in synaptogenesis in the frontal cortex and functional development of the motor and associate cortexes in late infancy through the basal ganglia (RTT), and failure in functional development of the prefrontal cortex through the basal ganglia (TS). Further, locomotion failure in early childhood causes failure in development of functional specialization of the cortex through the spinal stepping generator-fastigial nucleus-thalamus-cortex pathway. Early detection of locomotion failure and early adjustment of this condition through environmental factors can prevent the development of higher cortical dysfunction.

**Key words :** locomotion, antigravity activities, serotonergic neuron, dopaminergic neuron, higher cortical function, age dependency

### はじめに

歩行は、中枢のロコモーション駆動系および姿勢維持系に制御される自発性の移動運動、ロコモーションであり<sup>1)</sup>、その基本型は乳児期のはいはいと言える。これらはヒトのみが可能な移動運動であり、発達過程の特定の

月・年齢をエポックとして発達することから、ヒトの高次脳機能の発達との関連が示唆される。

本稿では、ロコモーションと姿勢維持系の神経機構に基づき、臨床神経学の立場から、ヒトのロコモーションが特定のエポックをもって発達する機序を解説する。さらに、ヒトのロコモーションをその発達の特定のエポックが障害される疾患の病態と対比し、各エポックにお

\* 瀬川小児神経学クリニック [〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-8] Segawa Neurological Clinic for Children, 2-8 Kanda-Surugadai, Chiyoda-Ku, Tokyo 101-0062, Japan

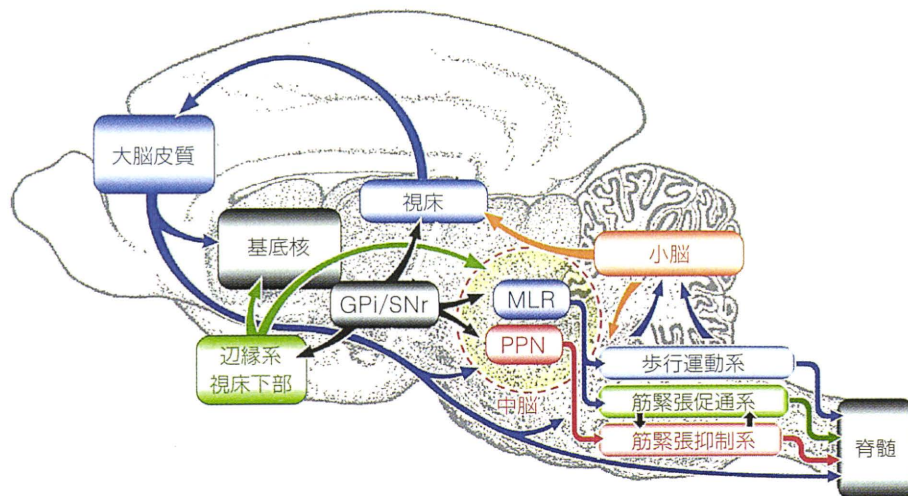


Fig. 1 ロコモーションと姿勢維持系の中核機構

Gpi : globus pallidus (淡蒼球内節), SNr : substantia nigra pars reticulata (黒質網様部), MLR : mesencephalic locomotion region (中脳ロコモーション領域), PPN : pedunculopontine nucleus (脚橋被蓋核), (文献2より一部改変)

るロコモーションの障害をもたらす異常を述べるとともに、ロコモーションが各エポックでいかなる機序で高次脳機能を発現、発達させるかを解説し、加えて、ロコモーション異常例の高次脳機能障害の治療およびその発症予防とともに、ヒトの脳を人間の脳として発達させる指針を述べる。

## I. ロコモーションの神経機構とその発達

ロコモーションの発現には姿勢制御が欠かせない。ロコモーションと姿勢制御は、大脳、大脳基底核、小脳を上位レベル、視床下部、中脳、脳幹を中位レベル、脊髄、末梢神経を下位レベルとする3つのレベルの神経系が関与する<sup>1,2)</sup>。主な制御系は中位レベルで、これには視床下部ロコモーション領域、中脳ロコモーション領域 (mid-brain locomotion region : MLR) と脚橋被蓋核 (pedunculopontine nucleus : PPN) が含まれる。MLR と PPN は橋の橋中心被蓋腹側部 (ventrosegmental field : VTF) と橋中心被蓋背側部 (dorsal tegmental field : DTF) へ投射、それぞれ伸筋群の筋緊張亢進と脱力に関与するとともに、下位レベルの神経系、脊髄にある脊髄歩行駆動系 (spinal stepping generator : SSG) に投射している (Fig. 1)。SSG は、上腕分節と腰仙分節に中枢を持つ回路で、モノアミン系網様脊髄路を介す姿勢維持系の入力 [Miller らの原図ではノルアドレナリン (norepinephrine : NA) 神経系となっているが、セロトニン神経系、さらに、MLR, PPN からの入力もある] が腰仙部に入ることにより、2つの中枢間に律動性神経伝達が誘発され、歩行を発現させる<sup>3)</sup> (Fig. 2)。

また、SSG の2つの中枢には、上肢また下肢伸筋の固

有受容器からの緊張性入力があり、これらの活性化も SSG を駆動させる<sup>3)</sup>。一方、小脳深部核の1つである室頂核は、MLR と同様の機序でロコモーションを駆動するとともに、SSG からの入力も受け、それを視床を介し、大脳へ伝達する<sup>4)</sup> (Fig. 3)。

ロコモーションの発達過程がいかなる神経機構の発達過程を反映しているかは、上記機構の原始反射と姿勢反射の発達過程と対応することで示される。これを Milani-Comparetti<sup>5)</sup> の図 (Fig. 4) に合わせ、解説する。

歩行関連の動きとして最初に認められるのは、生後2カ月までにみられる automatic step である。これは、この月齢に存在する下肢伸筋の支持反射が受動的に立位をとらせることで活性化し、固有感覚受容器を介し、SSG に tonic な入力を与え、step を駆動したと考えられる。これは、SSG がすでにこの月齢に機能し得る状態にまで発達していることを示す。

抗重力筋の活動は、4カ月で顎定が可能になることで認められるが、この月齢は覚醒の時間帯が昼間に集中し、睡眠・覚醒 (sleep-wake : S-W) のサーカディアン・リズムが形成され、atonia が REM 期に局限される月齢であり、抗重力筋を制御する脳幹アミン系神経系、特にセロトニン (5-hydroxytryptamine : 5-HT) 神経系が活性化したことに起因する。

さらに、この月齢で非対称性緊張性頸反射 (asymmetrical tonic neck reflex : ATNR) が消失する。ATNR は大脳基底核線条体に障害のある症例にみる軸捻転に擬せられる。この消失は大脳基底核が機能的に発達し、大脳皮質からの入力がこの年齢で既に発達している線条体直接路を活性化、大脳基底核下降性出力路を抑制、網様脊髄路を脱抑制する機構が発現したことを示す。

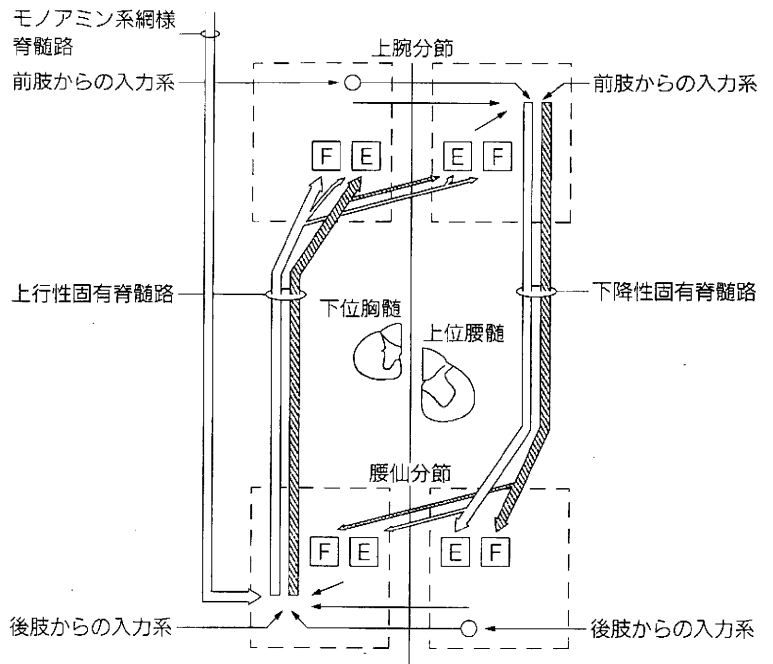


Fig. 2

脊髄歩行駆動系, 破線四角: 一肢を制御する分節性反射系, 白矢印↑: 促通系, 斜線矢印↘: 抑制系, 破線四角内の短い矢印: 介在ニューロン, F: 屈筋を制御する反射系, E: 伸筋を制御する反射系, 脊髄断面図は脊髄内の回路の分布を示す。(文献3より一部改変)

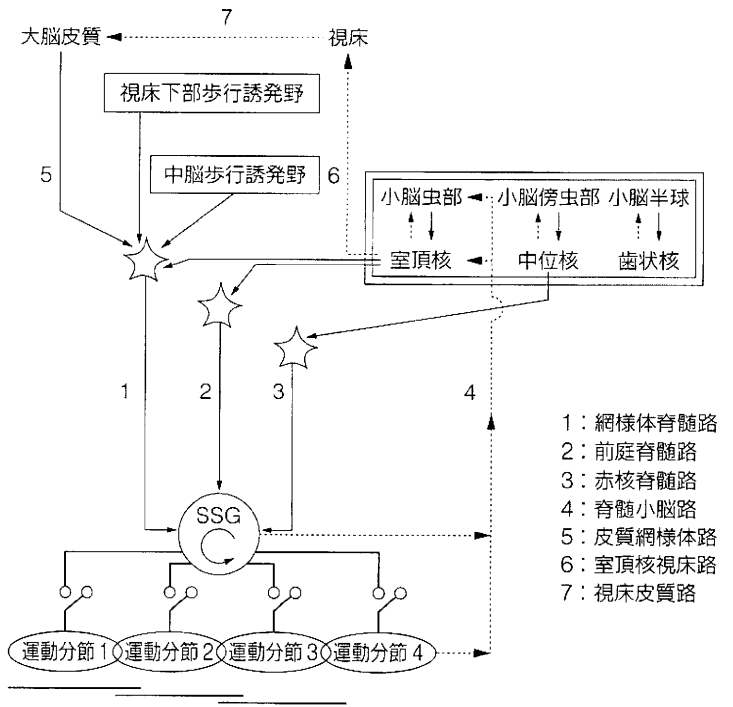


Fig. 3

歩行運動の発動・制御に関わる中脳深部核 (文献1より引用, 一部改変)

これでロコモーションのプロトタイプといえる寝返りが可能になる。したがって, ATNRの消失は, ロコモーション, 姿勢維持に関与する大脳基底核が機能的に発達したことを示すものと理解できる。しかし, この月齢での寝返りは, 下肢先行の意図的寝返りが主体である。これは, 姿勢反射では「derotation」として表される。

6~8カ月にみられる対称性緊張性頸反射 (symmet-

rical tonic neck reflex: STNR) は, 頸部の随意的また受動的背屈と屈曲が, それぞれ躯幹筋 (抗重力筋) と下肢伸筋の緊張と脱力を制御する神経系, すなわち VTF と DTF を個々に活性化したことで説明できる。これは, これらの神経系は既に活動を開始しているが, これらを制御, 統制する上位機構が発達していないことを示唆する。8カ月でこの機構が形成されると, 四つ這い

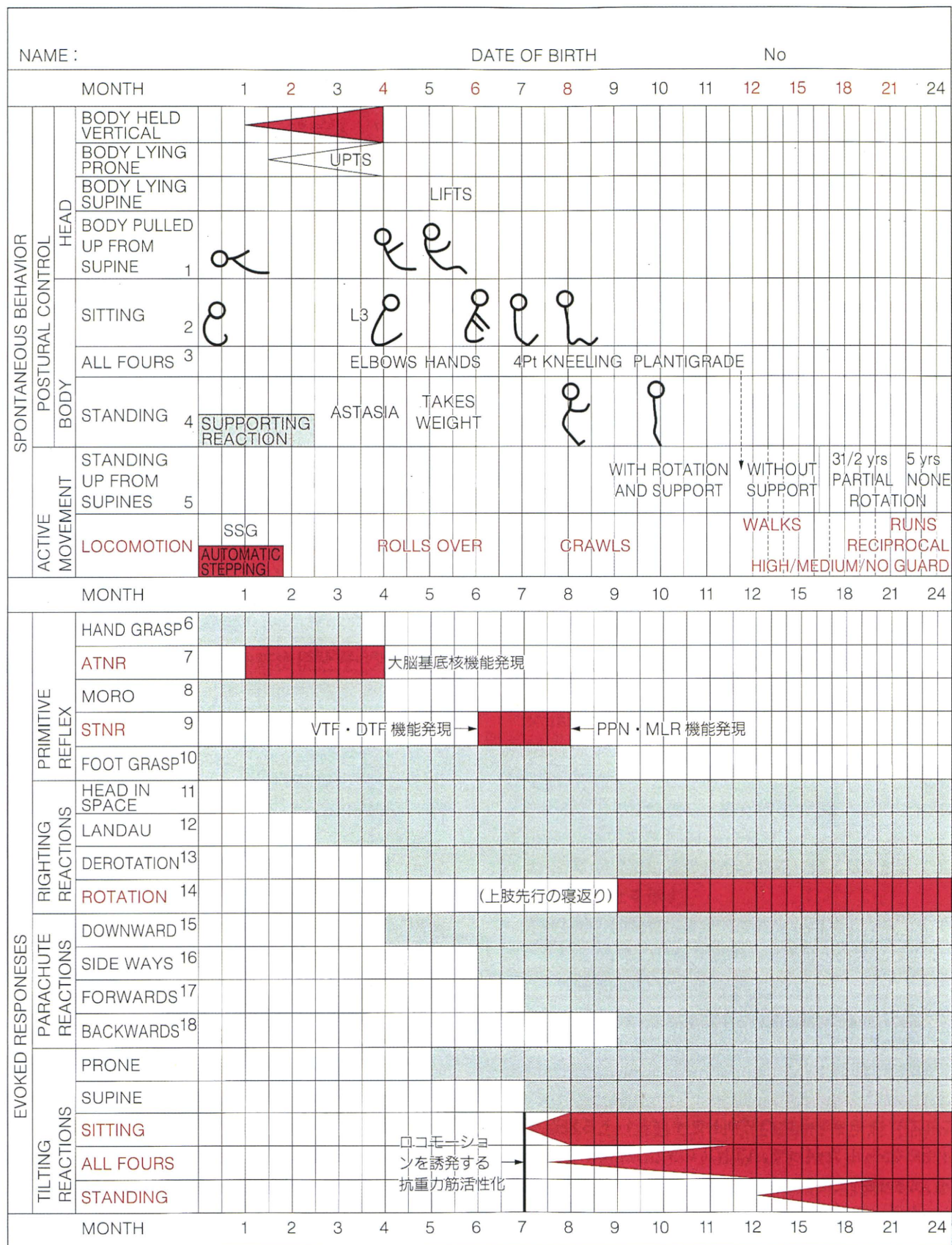


Fig. 4  
 原始反射・姿勢反射の経月・年齢変化 (文献5より引用, 一部改変)

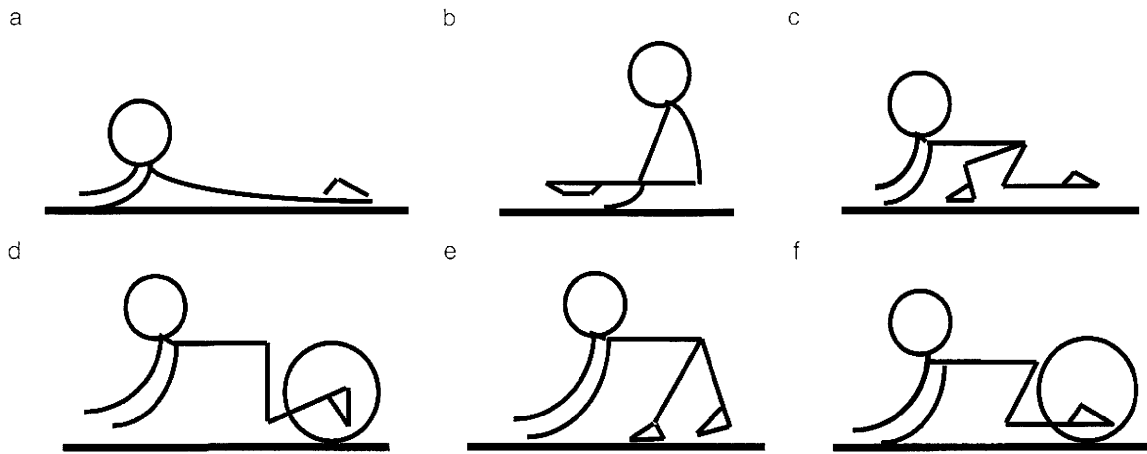


Fig. 5 乳児期に認められる「四つ這い」の型

位をとることが可能になる。これは、MLR および PPN からの VTF および DTF への入力形成されたことによると考えられる。さらに、VTF と DTF に加え、MLR からの歩行運動系の脊髄への投射系が発達すると、既に活動が可能となっている SSG への tonic な入力となり、はいはいの発現につながる。この時期に姿勢反射の「rotation」が出てくることは、上肢先行の自発性の寝返りが可能になったことを示す。

はいはいおよび乳児期の移動運動には Fig. 5 に示す種々のパターンがあるが、a は抗重力筋が発達せず、上肢の随意運動で前進、b も同様、c は上下肢の協調運動が成立せず、下肢を意図的に動かして前進するパターン、d は尖足、あるいは手指を立てることにより下肢、上肢の固有感覚器からの入力を SSG に入れて進むパターンである。中枢ロコモーション、姿勢維持系に支配される自発運動としてのはいはいは、f、すなわち手掌を床につけ手指を前方に伸ばし、足背を床につけたはいはいである。e は、f の後を取ることもあるが、f ができない場合、d と同じ機序で進むはいはいでもある。はいはいが可能になるとともに、座位、四足位、立位での立て直し反射が順次出てくるが、これは、はいはいをすることがより高次の姿勢制御系、抗重力筋の発達に関与している可能性を示す。

歩行開始は、四肢位での立て直し反射が完成し、立位での立て直し反射が出現する時点である。さらに、後者の月齢を追った発達とともに、歩行姿勢が high guard、medium guard と進み、立位での立て直し反射の完全発達とともに、no guard となり、二足歩行が確立される。すなわち、はいはいと同様に二足歩行そのものも姿勢維持系の発達に関与するといえる。その後、幼児期後期、遅くとも学童期前期までに上下肢協調運動のとれた直立

二足歩行が可能となるが、その中間点のチェックポイントはのちに述べる歩行障害を示す疾患との対比から、3歳で三輪車のペダルを踏めること（膝を上げた歩行が可能となることを示す）、階段を交互に下りることができること（立位保持系の発達を示す）が指標となる。

## II. ロコモーション発達障害と高次脳機能障害

ロコモーションは、乳児期後半、8カ月のfのパターンのはいはい、1歳6カ月のno guardの二足歩行、4～5歳での直立二足歩行の3つのエポックをもって発達する。これらのロコモーションがヒトのみにみられる移動運動であることは、ロコモーションの発達にみる各エポックが、ヒトの高次脳機能の発達に重要な役割を持つ可能性を示唆する。これは、各エポックの発達に異常を示す遺伝的あるいは素因的疾患の病態を検索することで推察できる。それらに自閉症、レット症候群 (Rett syndrome: RTT)、トゥレット症候群 (Tourette syndrome: TS) がある。

興味深いことは、ロコモーションの発達の各エポックは、S-Wリズムの発達にみる3つのエポックと一致する。すなわち、先に述べた4カ月でのサーカディアン・リズムの形成（第1エポック）に続き、昼間睡眠の制御が始まり、8カ月は昼寝が午前1回、午後1回に、1歳6カ月は昼寝が午後1回に収斂する時点（第2エポック）、4～5歳は昼夜の明暗の区別に一致した二相性のS-Wリズムが形成される年齢（第3エポック）である。さらに、ここに挙げた3疾患は、それぞれS-Wリズム発達の第1、第2、第3エポックの異常を有する (Table 1)。これは、S-Wリズムの各エポックが特定の5-HT神経系に制御されていることを示し、それぞれの障害は、特定



Table 1 発達性神経・精神疾患のS-Wリズムとロコモーション—推定される発症年齢

	S-Wリズム発達障害	ロコモーション		異常発現時期
		はいはい	歩行	
自閉症	第1エポックの発達障害 サーカディアン・リズム 発達障害	異常 屈筋優位の姿位	異常 上肢協調運動不全	<生後4カ月
レット症候群	第2エポックの発達障害 昼間睡眠残存	異常 屈筋優位の姿位 前進不可に近い	異常 上肢協調運動を欠く rockingでのみ前進可	乳児期中期・後期
トゥレット症候群	第3エポックの発達障害 昼夜のリズムに一致した 二相性S-Wリズム障害	正常	直立二足歩行不全	幼児期

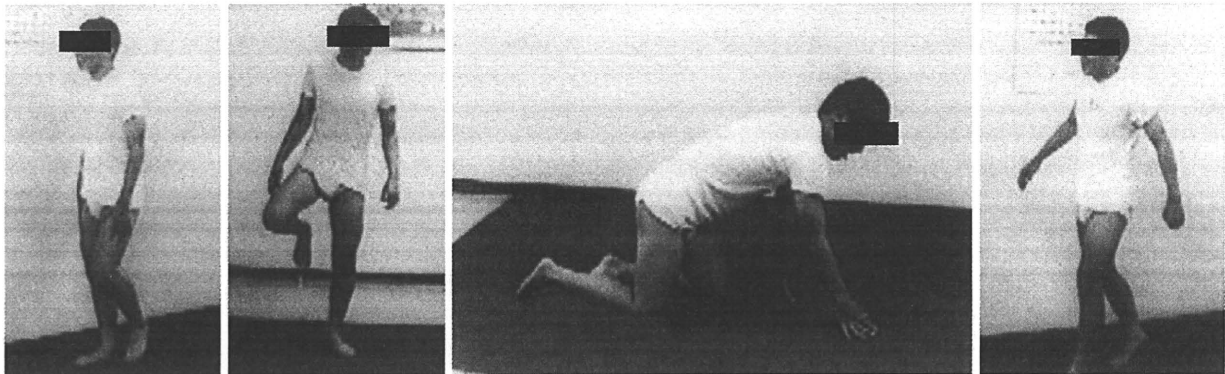


Fig. 6 自閉症の歩行障害

の精神・神経症状，すなわち高次脳機能の障害を発現することが示唆されている<sup>6)</sup>。

ロコモーション異常との関連は，これらの疾患のポリグラフでREM (rapid eye movement) 期 atonia の NREM (non REM) 期への漏出が認められることで理解できる。これは，抗重力筋を制御する5-HTニューロンの活性低下を示唆する所見である。すなわち，REM 期 atonia の NREM 期への漏出 (atonic NREM) は，REM 期 atonia を制御する PPN の活性を変調させ，PPN による黒質および腹側被蓋野のドーパミン (dopamine: DA) 活性化の障害をもたらす<sup>7)</sup> ことによる。これは，さらに，臨床神経学的検査では胸鎖乳突筋 (sternocleidomastoideus: SCM) と四肢筋で優位罹患側を異にする筋強剛性緊張異常を呈すことから黒質線条体，DA 神経系の活性低下が示唆される。

S-Wリズム各エポックの異常が，固有の5-HT神経系の異常に起因，特異的な精神・神経症状を発現する<sup>6)</sup> ことを考えると，ロコモーションの発達障害によるDA活性低下も，その異常発現のエポックに応じ，特異的なDAが活性を落とし，それぞれ特異的な徴候を発現させることが示唆される。また，脳の発達過程のDA活性の低下

は，容易に代償性DA受容体の上向き修正を発現するため，主徴候にはDA活性低下とともにDA受容体過感受性の発現によるものが含まれる。

自閉症では，はいはい，歩行は可能であるが，はいはいは手指を床に立て，足関節，足趾を背屈させる姿位 (Fig. 5 d) をとる，また，歩行は上下肢協調運動を欠くが，尖足歩行をすると協調運動が現れる (Fig. 6)。これは，固有感覚受容器を介すSSGの活性化で移動運動を行っていることを示し，SSGへの網様脊髄路からの入力に欠くことを示す<sup>8)</sup>。自閉症では，早期のDA活性低下に起因する受容体過感受性が，多動，常同行動，また，5-HT活性低下に伴伴することにより，甘えの反面，無視されたと感じるときの他傷や自傷行為につながる。自閉症ではさらに，被命や真似による閉眼・閉口不可，また，上肢回内回外運動は不可で，パイパイのような形になるなど，口部顔面失行，肢節運動失行を示す。また，病理学的に室頂核の異常 (早期に空胞化，成人年齢で萎縮) がみられる<sup>9)</sup>。自閉症児の歩行異常を訓練により正常にすると，これらの失行は改善され，それが5歳以前であれば知能指数も改善する。これは，SSGを正常に活性化することが Fig. 3 に示した脊髄-室頂核回路，室頂核-視床回路

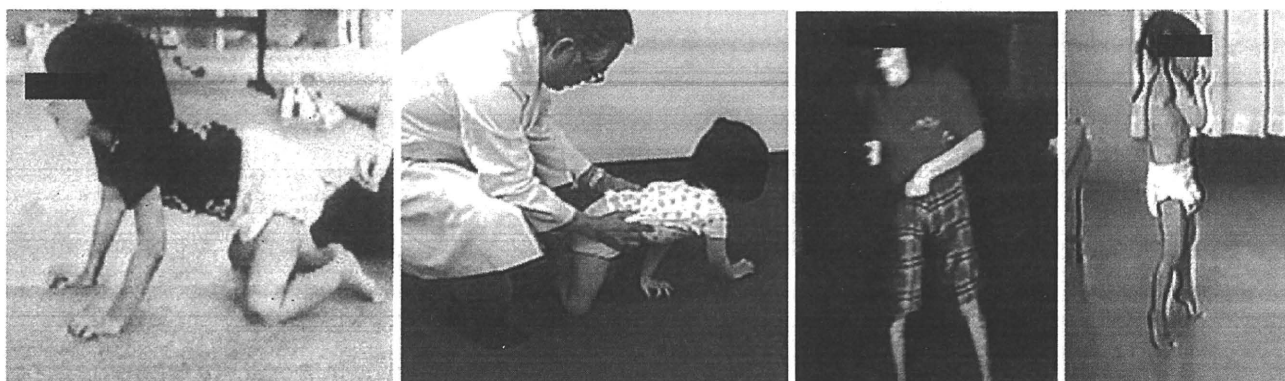


Fig. 7 レット症候群のロコモーション

を介し、大脳の活性化、部位別機能分化の発現につながると考えられる。注目すべきは、部位別機能分化発現とともに、*atonia* の NREM 期への漏出がなくなることで、この過程にも抗重力筋の活性化が関与していることが示唆される。Mori ら<sup>4)</sup> は、訓練により直立二足歩行を可能にしたニホンザルを機能的 MRI で検索、室頂核-視床-大脳補足運動野の活性の上昇を認め、二足歩行がこの回路を活性化することを示唆している。これは、幼児期早期に *no guard* で上下肢協調運動を示す二足歩行が可能になった時点で、室頂核が歩行に関与するようになることを示唆する。

RTT は、4 カ月から 1 歳 3~6 カ月にかけて、昼寝を午後 1 回に制御する S-W リズム発達の第 2 エポックを制御する 5-HT ニューロンが障害されるが、抗重力筋活性が高度に低下、Fig. 5 d の肢位の四つ這い位はとれるが、はいはい、すなわち、前進は不可、歩行は両足を左右に広げ、躯幹を左右に振ること (*rocking*) により前進する。しかし、尖足位をとる症例では、*rocking* がなく歩行が可能である<sup>10)</sup> (Fig. 7)。したがって、RTT のロコモーションの障害は、自閉症と同様に、SSG へ入力する抗重力筋を活性化する 5-HT ニューロンの高度の障害によることが示唆される。神経組織化学的検索から、RTT の黒質では、チロシン水酸化酵素 (*tyrosine hydroxylase*: TH) 活性が著明に低下するが、グリア細胞の浸潤がない。これは、一側 PPN を薬理的に障害、片側にパーキンソニズムを発現させたニホンザルの黒質病変<sup>11)</sup> と類似しており、RTT の黒質 DA 活性低下が *atonic* NREM に起因した PPN 活性低下による可能性を支持する。さらに、RTT では、30 歳を超えると、パーキンソン病の症状を呈すること、また 1 例ではあるが、幼少時よりロコモーションを訓練、32 歳で死亡した患者はパーキンソン病を示さず、その剖検脳の黒質には TH 活性低下が認められな

かった。これも、乳児期後期でのロコモーションの異常、抗重力筋の異常がパーキンソン病に類似した黒質 DA 活性の低下につながることを示唆する。さらに、この DA 活性低下は、前頭葉のシナプス形成を障害し、前頭葉がより小さい脳の発現につながるとともに、大脳基底核を介し、補足運動野を障害、これによる上肢の合目的的使用の消失は、他側上肢の運動を阻害する反抗運動を出現させる。これが左右上肢の位置関係が固定した特異な上肢常同運動の発現につながる。

TS は、6 歳をピークに発症、1 年を越えて持続する 2 種以上の単純運動チックと少なくとも 1 種の音声チックから成る慢性多発性単純チックと、10 歳頃より発症する衝動が先行する複雑チックと強迫性障害 (*obsessive-compulsive disorder*: OCD) から成る。単純チックは思春期から 20 歳前半で自然寛解するが、複雑チック、OCD は永続、慢性化する。単純チックは、発症年齢と経過から、幼児期早期に高活性を呈し、経年齢的に、指数関数的に減少、10 歳代後半に底値に固定する黒質線条体 DA ニューロン終末部 TH の経年齢変化が早期に発現したことに起因することで説明できる<sup>12)</sup>。一方、複雑チックは、4~5 歳で形成される二相性 S-W リズム、直立二足歩行に関与する 5-HT ニューロンの活性低下に起因、後者に起因する *atonic* NREM による DA 活性低下が、5-HT 活性低下とともに眼窩前頭皮質と前帯状回へ投射する非運動系大脳基底核-視床-皮質路を障害、続発した DA 受容体過感受性が視床-皮質路を脱抑制し、これらの前頭前野の領域を変調させたことに起因すると考えられる<sup>11)</sup>。眼窩前頭皮質と帯状回の異常が視床-皮質路の脱抑制による可能性は、PET (*positron emission tomography*) から示唆されている<sup>13)</sup>。事実、TS の患者を幼児期から小学校低学年の年齢の間にロコモーションをしっかりと行わせ、日中の活動レベルを充実させ、二相

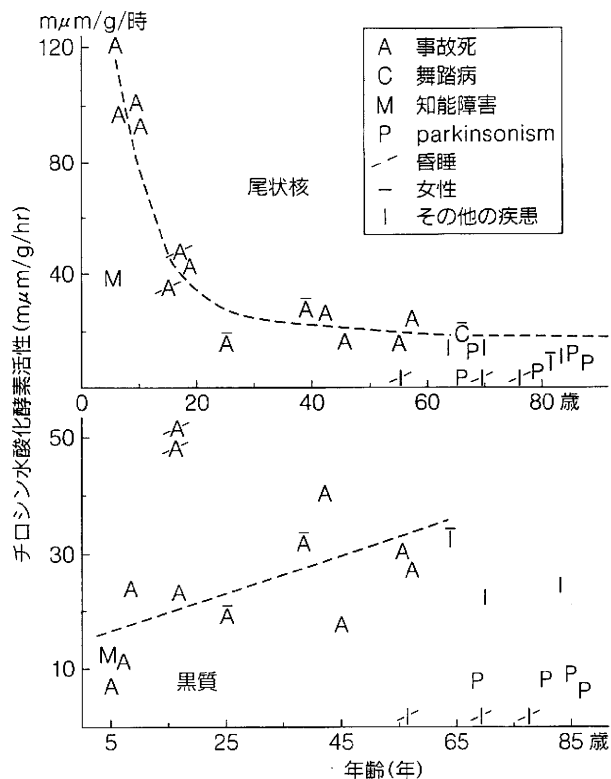


Fig. 8

線条体および黒質のチロシン水酸化酵素活性の経年齢変化 (文献 15 より一部改変)

性の S-W リズムを確立することにより、複雑チックおよび OCD の軽減、さらに、発症阻止が可能となる。

一方、自閉症では、10 歳過ぎより前頭葉に発作波が発現し、14 歳以後、てんかん発作を発症する。これらの症例には atonic NREM があり、この年齢まで持続した受容体過感受性を伴った DA 低活性が併発、大脳基底核上行性出力路を介し、視床-皮質路を脱抑制し、前頭葉に発作波を発現させたと説明できる。事実、自閉症患者にロコモーションをよくやらせることにより発作波発現の軽減、また、それを抑えることが可能である<sup>14)</sup>。

### III. 考 察

McGeer ら<sup>15)</sup> は、黒質および線条体の TH 活性の経年齢変化から黒質 DA ニューロンの経年齢変化を検索、終末部 TH は幼児期早期に高い活性を呈すが、年齢とともに指数関数的に急速に減少、10 歳代後半から 20 歳代前半で底値に達し、固定すること、一方、黒質の TH は、小児期は低値を示すが、漸増することを示した (Fig. 8)。終末部 TH 活性の変化は、プテリジン代謝の経年齢変化に対応、また、TH 欠損症の神経組織学的検索から TH

代謝の発達も同様の傾向を示し、終末部 TH の経年齢的変動に関与することが示唆される。プテリジン代謝の律速酵素、GTP シクロヒドロラーゼ 1 の優性遺伝性欠損による瀬川病の臨床経過からみると、終末部 TH は幼・小児期の DA 伝達の主役を成し、10 歳代後半、特に 20 歳代には、その伝達の役割を終えることが示唆される<sup>16)</sup>。また、その終末部 TH また DA の異常は、ロコモーションの異常を伴わず、さらに、神経系の形態異常、また、高次脳機能の障害をきたさないことが示されている。一方、劣性遺伝性若年性パーキンソニズム (PARK2) で黒質 DA 低下による症状が 10 歳代、特にその後半からみられるようになることから、黒質の DA は、10 歳代、特にその後半から DA 伝達の主役を成し、その異常は受容体の変調、また、投射神経系の形態、高次脳機能発達障害をもたらすと考えられる。

本項に提示した 3 疾患の病態において、黒質および腹側被蓋野の DA の発達は抗重力筋およびロコモーションの発達に依存し、そこで活性化される DA はロコモーション発達のエポックにより異なり、それぞれ特異的な高次脳機能の発達に関与することを示唆した。

すなわち、乳児期早期の抗重力筋活性化およびロコモーション (はいはい) により活性化される DA ニューロンは、情緒、単純行動に関与する脳幹、辺縁系の発達に、幼児期前期にははいはいおよび二足歩行により活性化される DA ニューロンは、前頭葉シナプス形成、大脳基底核を介し補足運動野の活性化に、幼児期後期に発達する直立二足歩行により活性化される DA ニューロンは、非運動性 (おそらくは運動性も含めて) 大脳基底核-視床-皮質路を介し前頭前野の神経機構の発達に関与するといえる。一方、幼児期前期には、no guard による直立二足歩行を可能にするレベルの抗重力筋活性化による SSG の活性化は、脊髓室頂核路-室頂核-視床-皮質路を介し、大脳の部位別機能分化の発達に関与する。

しかし、抗重力筋活動およびロコモーションとも 5-HT ニューロンに制御され、ロコモーション発達の各エポックでのその活性の良否は、S-W リズムの発達の各エポックの発達の良否に依存する。Koh ら<sup>17)</sup> は、5-HT ニューロンには発達に関与する軸索があり、それは発達に関与する臨界年齢を過ぎると枝切りされることを示している。DA ニューロンにも同様のことがあるか否かは明らかにされていない。

各エポックが順次の上位神経系の活性化に関与することは動物実験から示唆される。

自閉症の各徴候は、ラットの隔離実験、あるいは 5-HT および DA 障害実験で認められる。これは、ラットの傍

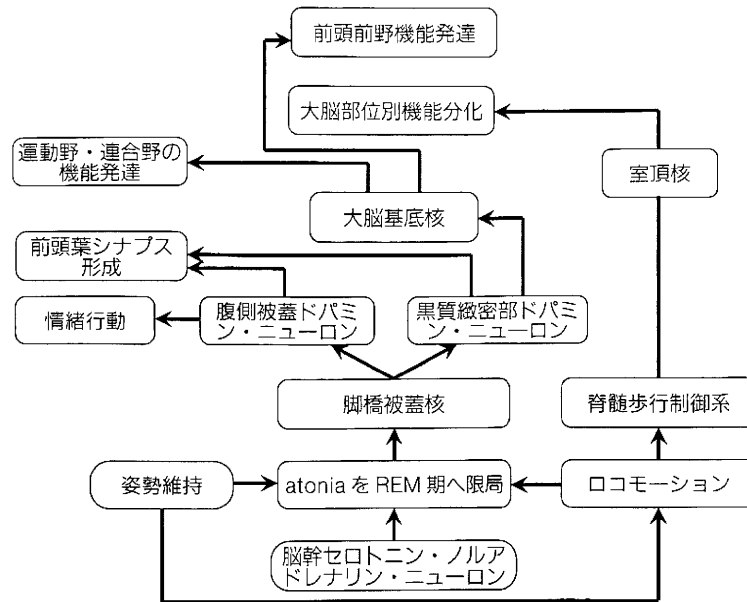


Fig. 9 ロコモーションによる脳機能の発達

脊柱筋が抗重力筋になっていないこと、自閉症の病態が抗重力筋の活性化する生後4カ月以前に発症することと相容れる。さらに、ラットにみられる異常は親や集団に入れることで改善するが<sup>9)</sup>、これも自閉症の病因となる5-HTニューロンの活性低下が親の育て方の強化で改善することと相容れる。

RTTは、MeCP2遺伝子操作により実験動物がつけられているが、MeCP2を欠くマウスは、類似の徴候を示すものの、完全には一致していない。ただし、興味深いのは、この実験動物は早期に豊満環境に置くことで改善することである。RTTの後天的小頭症の病因となる脳全体のシナプス形成異常は、6カ月頃に主役を成すNAニューロンの活性低下に起因すると考えられる<sup>9)</sup>が、動物実験にみるNAニューロンによる小頭症も豊満環境でのみ改善する<sup>10)</sup>。RTTの発症するS-Wリズム第2エポックでの昼間睡眠の制御にも豊満環境が必要であり、それに親以外の成人の関わりが重要とされている。これは、このエポックでは単種感覚運動連合に加え、多種感覚運動連合が発達する時期であることとも関連するといえる。また、これに関与する連合野の発達に、大脳基底核を介したDAニューロンが重要な役割を持つことが知られている。さらに興味深いのは、RTTの小児は、口を閉じてものを噛むこと、rhythmic chewingができず噛み切る動きのみを示すことである。これは、6カ月頃に始まる離乳食ができていないことによると考えられる。離乳食が始まる時期は食餌が覚醒刺激となる時期である。Mohriらは、口を閉じて噛むrhythmic chewing

は、5-HTの活性化につながることを示している<sup>10)</sup>。これは、正常小児では離乳食開始による5-HTの活性化が、抗重力筋の更なる活性化をもたらし、ロコモーション、はいはいの発現につながる可能性がある。したがって、RTTは、rhythmic chewingができず、噛み切る噛み方しかできない動物レベルで止まっているといえ、げっ歯モデルはそのレベルまでのモデルであるといえる。正しいはいはい、直立二足歩行確立後は、ヒトのみが持つ発達過程であり、正常の発達過程の評価を神経学的に正確、詳細に行うこと、病的症例、特に特定の発症年齢を持つ発達性精神・神経疾患との厳密な対比が必要といえる。

## まとめ

はいはい、直立二足歩行、昼夜の区別に一致した二相性S-Wリズムは、ヒトのみができる移動および生活行動、ロコモーションであり、ともにエポックをもって発達する。ロコモーションの発達は、睡眠機能の発達による抗重力筋の発達に裏打ちされるが、S-Wリズム発達のエポックで抗重力筋を活性化する5-HTニューロンは、PPNを介し、それぞれ固有のDA神経系を活性化することが示唆される。すなわち、乳児期早期のそれは情緒の制御、乳児期後期には前頭葉シナプス形成および大脳基底核を介し、運動野および連合野の発達に、幼児期後期には同じく大脳基底核を介し、前頭前野の機能発達に関与すると考えられる。

また、直立二足歩行の確立は、幼児期早期に小脳深部核の室頂核を介し、大脳部位別機能分化をもたらすことが示された (Fig. 9)。したがって、S-W リズムおよびロコモーション発達の各エポックの障害は、それぞれ固有の精神・神経症状を発現、高次脳機能の発達障害を起こす。この病因となる 5-HT ニューロンの活性の良否は、環境の良否に左右される。したがって、各エポックで異常を見出したとき、早急に環境要因を修正・強化し、それを正すことにより、疾病の発症の阻止や軽減が可能となる。さらに、育児に際し、各エポックを十分適切な環境要因により正しく発達させることは、ヒトの脳を人間の脳として発達させるために必須のことといえる。

#### 文 献

- 1) 森 茂美: 姿勢制御と歩行. 脳神経科学 (伊藤正男 監修, 金澤一郎, 篠田義一, 廣川信隆, 御子柴克彦, 宮下保司編), 東京, 三輪書店, 2003, pp488-498
- 2) 高草木 薫, 奥村利勝, 小山純正: 運動機能から見た哺乳類の睡眠制御メカニズム. 細胞工学 27(5): 2-9, 2008
- 3) Miller S, van der Burg J: The function of long propriospinal pathways in the co-ordination of quadrupedal stepping in the cat. Control of posture and locomotion. *Advances in behavioral biology*, vol. 7. Stein RB, Pearson KG, Smith RS, Redford JB (eds), New York, Plenum Press, 1973, pp561-577
- 4) Mori S, Nakajima K, Mori F, Matsuyama K: Integration of multiple motor segments for the elaboration of locomotion: role of the fastigial nucleus of the cerebellum. *Prog Brain Res* 143: 341-351, 2004
- 5) Milani-Comparetti A, Gidoni EA: Routine developmental examination in normal and retarded children. *Dev Med Child Neurol* 9: 631-638, 1967
- 6) Segawa M: Epochs of development of the sleep-wake cycle reflect the modulation of the higher cortical function particular for each epoch. *Sleep Biol Rhythms* 4: 4-15, 2006
- 7) 瀬川昌也: 睡眠要素の発達と脳の発達. *神経内科* 71: 123-130, 2009
- 8) Segawa M, Nomura Y: Pathophysiology of Autism: Evaluation of sleep and locomotion. *Autism: A neurological disorder of early brain development. International Review of Child Neurology Series (ICNA)*. Tuchman R, Rapin I (eds), London, Mac Keith Press, 2006, pp248-264
- 9) Kemper TL, Bauman M: Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 645-652, 1998
- 10) Segawa M: Discussant-pathophysiologicals of Rett syndrome. *Brain Dev* 23: S218-S223, 2001
- 11) Kojima J, Yamaji Y, Matsumura M, Nambu A, Inase M, et al: Excitotoxic lesions of the pedunclopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 226: 111-114, 1997
- 12) Segawa M: Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological considerations. *Brain Dev* 25: S62-S69, 2003
- 13) Braun AR, Randolph C, Stoetter B, Mohr E, Cox C, et al: The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology* 13: 151-168, 1995
- 14) Nomura Y, Nagao Y, Kimura K, Hachimori K, Segawa M: Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration. *Brain Dev*: 2010 [Epub ahead of print].
- 15) McGeer EG, McGeer PL: Some characteristics of brain tyrosine hydroxylase. In: *New Concepts in Neurotransmitter Regulation*. Mandel J (ed), New York-London, Plenum, 1973, pp53-68
- 16) Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N: Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 54: S32-S45, 2003
- 17) Koh T, Nakazawa M, Kani K, Maeda T: Investigations of origins of serotonergic projection to developing rat visual cortex: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study. *Brain Res Bull* 27: 675-684, 1991
- 18) Brenner E, Mirmiran M, Uylings HB, Van der Gugten J: Impaired growth of the cerebral cortex of rats treated neonatally with 6-hydroxydopamine under different environmental conditions. *Neurosci Lett* 42: 13-17, 1983
- 19) Mohri Y, Fumoto M, Sato-Suzuki I, Umino M, Arita H: Prolonged rhythmic gum chewing suppresses nociceptive response via serotonergic descending inhibitory pathway in humans. *Pain* 118: 35-42, 2005



ELSEVIER

Brain &amp; Development 32 (2010) 799–804

**BRAIN &  
DEVELOPMENT**

 Official Journal of  
the Japanese Society  
of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Original article

## Epilepsy in autism: A pathophysiological consideration

Yoshiko Nomura\*, Yuri Nagao, Kazue Kimura, Kei Hachimori, Masaya Segawa

*Segawa Neurological Clinic for Children, Tokyo, Japan*

Received 2 April 2010; received in revised form 31 July 2010; accepted 1 August 2010

### Abstract

Eighty cases of idiopathic autism with epilepsy and 97 cases without epilepsy were studied to evaluate the pathophysiology of epilepsy in autism. The initial visit to this clinic ranged 8 months–30 years 3 months of age, and the current ages are 5 years 8 months–42 years 3 months, 60% reaching to over 30 years of age. The average follow up duration is 22.2 years  $\pm$  9.4 years. The ages of onset of epilepsy were from 7 months to 30 years of age, with the two peaks at 3.2 years and 16.7 years. EEG central focus appeared earlier than frontal focus. Abnormality of locomotion and atonic NREM were observed more frequently in epileptic group. These suggest the neuronal system related to abnormality of locomotion and atonic NREM, which are the hypofunction of the brainstem monoaminergic system, is the pathomechanism underlying the epilepsy in autism. By showing the abnormal sleep–wake rhythm and locomotion being the very initial symptoms in autism, we had shown the hypofunction of the brainstem monoaminergic system is the initial pathomechanism of autism. Thus, epilepsy in autism is not the secondary manifestation, but one of the pathognomonic symptoms of autism. The brainstem monoaminergic system project to the wider cortical area, and the initial monoaminergic hypofunction may lead to the central focus which appears earlier. The failure of the monoaminergic (serotonergic) system causes dysfunction of the pedunculo-pontine nucleus (PPN) and induces dysfunction of the dopamine (DA) system, and with development of the DA receptor supersensitivity consequently disinhibits the thalamo-frontal pathway, which after maturation of this pathway in teens cause the epileptogenesis in the frontal cortex.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Autism; Epilepsy; Brainstem monoamine; Serotonergic neuron; Noradrenergic neuron; Dopaminergic neuron; Frontal and central focus; Locomotion; Atonic non-REM

### 1. Introduction

Autism is defined as qualitative impairment in reciprocal social interaction, in verbal and nonverbal communication, and in imaginative activity, markedly restricted repertoire of activities and interests, and onset during in infancy and childhood [1].

However, autism starts in early infancy, and the early features include the abnormalities of sleep–wake (S–W) rhythm, poor in activation of the antigravity muscles,

and failure in locomotion [2]. The characteristic symptoms and signs of autism appear age dependently through the developmental course and all the characteristic symptoms appear by 3 years [2].

Based on these clinical characteristics of autism, particularly of the early stage, e.g. abnormal S–W rhythm and locomotion, we hypothesized the pathophysiology of autism as an early disorder of brainstem monoaminergic system [2].

The frequency of epilepsy is high in idiopathic autism but the prevalence is unclear. It increases with age [3,4] and the cumulative risk of epilepsy in adults with autism is estimated at 20–35% [5]. The two peaks of occurrence of epilepsy in autism in early childhood and adolescence are known [6–8]. Frontal foci in EEG and frontal lobe

\* Corresponding author. Address: Segawa Neurological Clinic for Children, 2-8 Surugadai Kanda Chiyodaku, Tokyo 101-0062, Japan. Tel.: +81 3 3294 0371; fax: +81 3 3294 0290.

E-mail address: nomura-y@segawa-clinic.jp (Y. Nomura).

epilepsy were shown to appear later from teens [9]. However, the underlying pathophysiology of these characteristics of epilepsy in autism remain to be clarified.

In this paper, we show our clinical studies on epilepsy in autism, particularly in relation to the age factors, and discuss the pathophysiology of epilepsy in autism.

1.1. Subject and method

Subjects are the patients with autism spectrum disorders followed at Segawa Neurological Clinic for Children for 5–33 years, and had several precise neurological evaluations, and one or more EEG studies from April 1, 2008 to March 31, 2009. There were 485 patients in total; the cases with epilepsy were 244 and without epilepsy were 241. Among these autistic spectrum disorder cases, idiopathic autism who have been followed for 5–33 years were 177 cases in total. They consisted with 80 patients with epilepsy (male 64 and female 16) and 97 patients without epilepsy. The cases with epilepsy were subjected to the present study with non-epileptic cases as pathological controls.

Because the abnormality in crawling is the initial sign of locomotion and implicates a failure in anti-gravity muscle activity in autism [2], the patterns of crawling were assessed. We have also evaluated the activity of mentalis muscle by surface EMG during EEG examination to see if the atonia in non-REM (NREM) stage being abnormally present. This leak out of REM sleep component into NREM stage (atonic NREM) is the sign of failure in antigravity muscle activity revealing one of the cause of abnormality of locomotion [10,11]. Atonic NREM was compared between the cases with or without epilepsy.

All clinical charts and EEG reports were reviewed.

IQ/DQ examinations were performed by Revised Kyoto Development test, Tanaka–Binet test, WISC-III or WAIS-R during the course.

2. Results

2.1. Ages of first visit to this clinic and follow up period

The ages of the initial visit to this clinic ranged from 8 months to 30 years 3 months of age, mostly before 10 years of age (46.3% before 5 years of age, and 30% between 5 and 10 years of age) (Fig. 1 Upper Plate).

The current age of these patients as of February 28, 2009 were 5 years 8 months to 42 years 3 months of age (Fig. 1 Lower Plate). Sixty percent of the patients are reaching to over 30 years of age.

The average years of follow up in this clinic is 22.2 years ± 9.4 years.

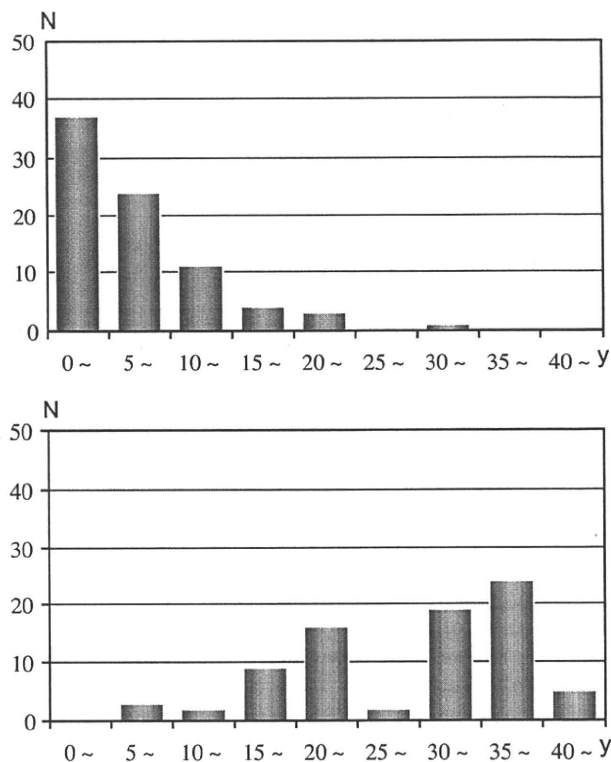


Fig. 1. Upper Plate: Ages of first visit to this clinic, Lower Plate: Age by year as of Feb. 28, 2009, abscissa; age by year, ordinate; number of cases, Duration of follow up at Segawa Neurological Clinic for Children: 22.2 ± 9.4 years.

2.2. Ages of onset of epilepsy

The ages of onset of epilepsy ranged from 7 months to 30 years of age. There were two peaks of onset, the highest was before 5 years of age (34 cases; 42.5%), and followed by 10–15 years of age (17 cases; 21.3%) (Fig. 2). We assessed these patients by dividing into two groups with the ages of onset, that is, before 10 years of age

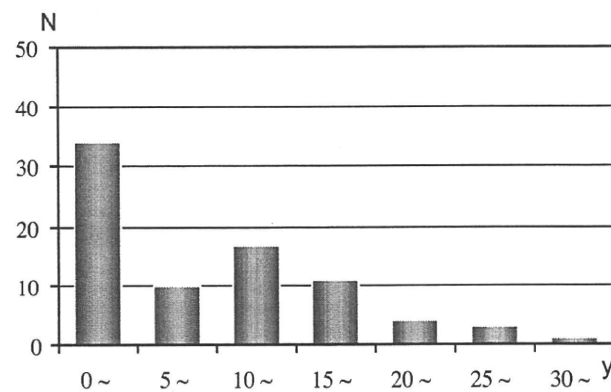


Fig. 2. Age of onset of epilepsy, abscissa; age by year, ordinate; number of cases, Average age (years) ± SD; Group with the onset younger than 10 years of age; 3.2 ± 2.7 years, Group with the onset older than 10 years of age; 16.7 ± 4.8 years.

(44 cases, 55%) (younger group) and after 10 years of age (36 cases, 45%) (older group). The average age of onset of the former was 3.2 years  $\pm$  2.7 years, and of the latter was 16.7 years  $\pm$  4.8 years.

The clinical types of epilepsy seen in autism were various and showed changes through the course.

### 2.3. EEG characteristics

The central spike tended to occur earlier than the frontal spike in the both groups (Fig. 3). The onset of epilepsy and appearance of central ( $r = 0.461, p = 0.0002$ ) and frontal ( $r = 0.542, p < 0.0001$ ) spikes showed moderate correlation.

The relation of the age of onset of central and frontal spikes was assessed. The time lag between central and frontal spike tended to be longer in the older group than younger group (Fig. 4).

The average age of appearance of central focus was 6.0  $\pm$  3.3 years of age in the younger group, and 10.3  $\pm$  6.1 years in the older group. Frontal focus appeared at 8.7  $\pm$  4.1 years of age in the younger group, and at 15.1  $\pm$  7.3 years in the older group.

### 2.4. The characteristics of the locomotion

Crawling was evaluated in the younger and older groups with epilepsy, and the group without epilepsy.

The information of crawling and walking in infancy and early childhood was available in 37 among 44 cases in younger group, and 26 of 36 cases in older group.

The most cases crawled and walked at appropriate age except a few cases whose epilepsy started before 5 years (Fig. 5).

The characteristics of the crawling were divided into the four groups; the group with normal crawling, with minimum crawling (crawled but short period less than

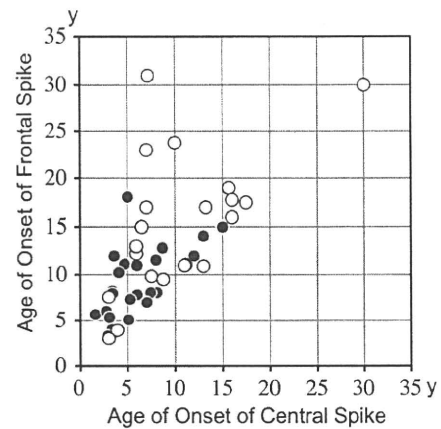


Fig. 4. Ages of onset of central (abscissa) and frontal (ordinate) spike ● < 10 years, ○  $\geq$  10 years.

one month), crawled but with abnormal pattern, such as shuffling, and did not crawl. The cases who did not crawl showed the differences among the epilepsy groups with younger and older onsets, and non-epileptic groups. The rate of no crawling was the highest in epilepsy group with older onset, and the lowest in the no epilepsy group (Table 1).

### 2.5. Atonia in NREM sleep

Atonic NREM was evaluated in both epilepsy and non-epilepsy cases on the initial records, and was plotted against the age of the examination. The cases with epilepsy showed higher frequency of atonic NREM than non-epilepsy cases (Fig. 6). The rate of atonic NREM was compared among the younger and older epilepsy group, and non-epilepsy group in the latest records. The rate of the atonic NREM was the highest in the older group and the lowest in the non-epilepsy group (Fig. 7).

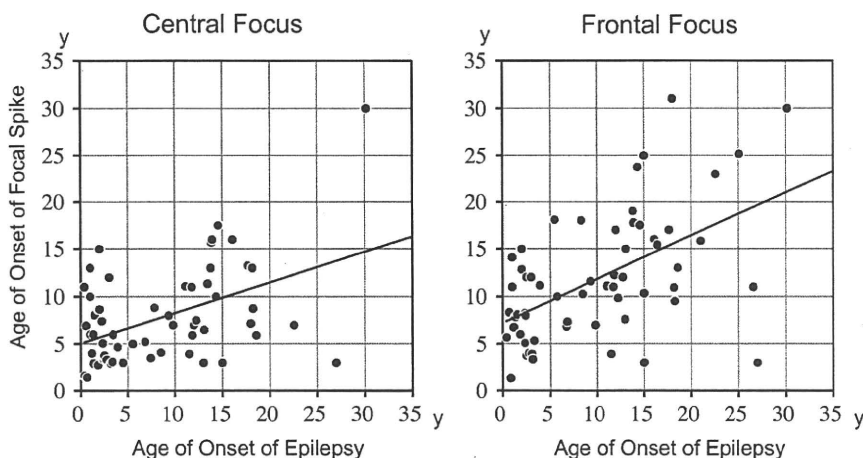


Fig. 3. Ages of appearance of central and frontal spike.



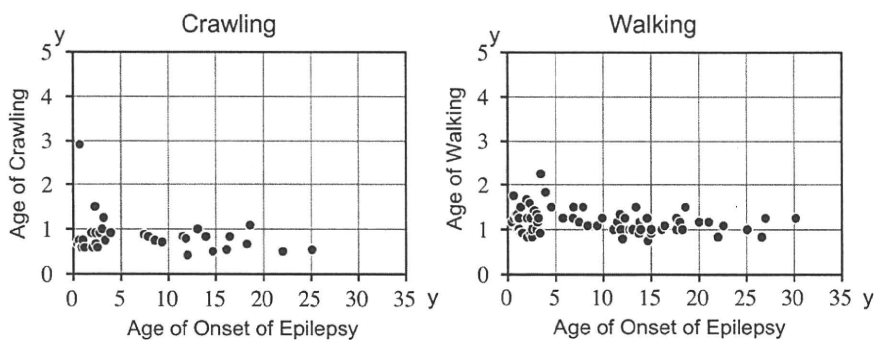


Fig. 5. Age of crawling and walking against the age of onset of epilepsy.

Table 1  
Crawling in Autism (%).

	Onset of Epilepsy <10 years	Onset of Epilepsy ≥10 years	No epilepsy
Normal crawling	59.5	53.8	66.0
Minimum crawling	8.1	3.8	5.1
Abnormal crawling pattern	18.9	15.4	20.6
No crawl	13.5	26.9	8.2

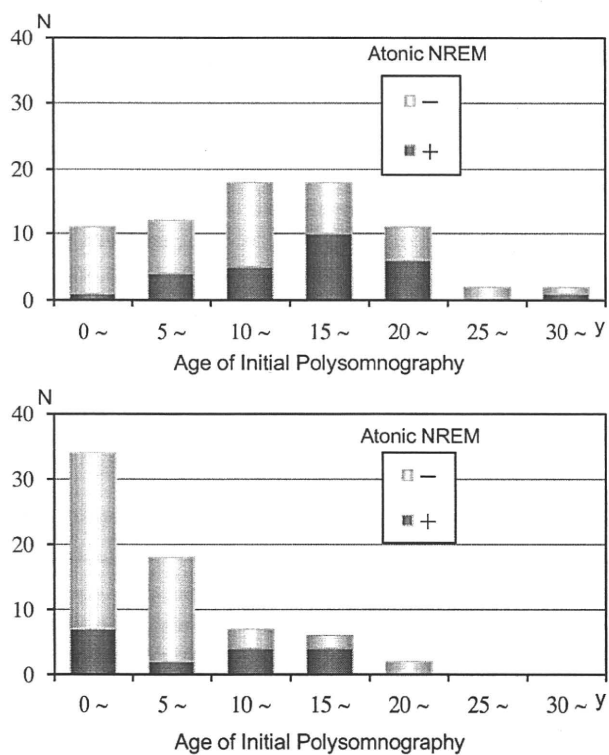


Fig. 6. Number of the cases who showed atonic NREM against the ages of polysomnography recording; Upper plate: cases with epilepsy, Lower plate: cases without epilepsy.

2.6. IQ/DQ

IQ/DQ showed deterioration with age in some cases, but most of the patients remained to be essentially unchanged.

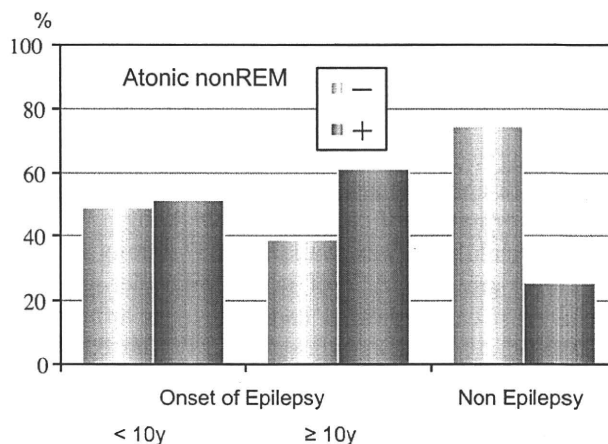


Fig. 7. Rate of atonic NREM in the latest polysomnography in epilepsy (younger and older) groups, and non-epilepsy group.

The most recently evaluated IQ/DQ was compared in the younger (37 patients) and older group (35 patients) with epilepsy. The average ages of examination in the younger and older groups were  $22.9 \pm 8.1$  years and  $24.5 \pm 7.5$  years, respectively. The average of IQ/DQ of both groups were  $33.3 \pm 22.8$  and  $26.6 \pm 17.1$ , respectively, i.e. higher in the younger group.

2.7. IQ/DQ and locomotion

IQ/DQ and the features of locomotion were correlated. Crawling feature was divided to two groups, cases who crawled normally and cases who did not crawl or crawled with abnormal pattern.

The younger group with epilepsy showed similar average IQ/DQ levels in both normal and abnormal crawl groups,  $33.9 \pm 23.5$  and  $32.2 \pm 21.4$ , respectively.

The older group with epilepsy also showed similar average IQ/DQ levels in both normal and abnormal crawl groups,  $27.6 \pm 16.9$  and  $30.8 \pm 15.6$ , respectively.

However, when we checked the age of walking, in younger group with epilepsy the cases who walked at normal age (younger than 18 months of age) showed higher average IQ/DQ than the cases walked later (later than 19 months of age),  $38.1 \pm 23.3$  and  $16.0 \pm 7.0$ , respectively.

### 3. Discussion

Abnormal sleep–wake rhythm and locomotion are the very initial symptoms in autism, and reflect the initial pathomechanism of autism [2]. These abnormalities suggest the hypofunction of the brainstem monoaminergic systems, serotonergic and noradrenergic neuronal systems [2,10]. Age dependent appearance of the characteristic symptoms of autism suggests the sequential changes of the involved neuron or neuronal system through the development [2].

The epilepsy in autism is one of the major symptoms of autism, and is shown to occur at particular ages with two peaks [6–8]. Our data shown in this study revealed the similar two peaks in young childhood and adolescent. The first peak of the age of the onset in autism as shown in this study is similar to the age of onset of the childhood epilepsy in general, but the second peak in adolescent is unique to autism.

In reference to the EEG epilepsy foci, central spikes appeared earlier than frontal spikes with the specific relation to the onset of clinical seizure in both younger and older groups. These results also confirmed the previous study [9]. In our study it was shown that the both central and frontal EEG foci appeared before the onset of the clinical seizure. The duration between the appearance of central focus and frontal focus showed the longer duration in the older onset group. These processes may speculate the underlying pathomechanism of later onset of epilepsy in autism.

The higher rate of no crawling in the epilepsy group in contrast to the non-epilepsy group suggests the neuronal system related to crawling is involved in pathophysiology of the epilepsy in autism. When compared between younger and older groups, older group showed higher rate of no crawling.

Atonic NREM was higher in epilepsy group in contrast to non-epilepsy group, and it was higher in older group than younger group.

From these features of crawling and atonic NREM, hypofunction of the brainstem monoaminergic neuron modulating antigravity muscle activity and locomotion was thought to be the earliest pathomechanism underlying the epilepsy in autism. Thus epilepsy in autism is not the secondary manifestation, but one of the pathognomonic symptoms of autism.

The IQ/DQ of younger and older groups did not show the significant differences, and suggest the locomotion did not show the differences except the features of walking in younger group, showing the lower IQ/DQ in delayed walking group.

In our clinical studies [2], we revealed that failure in two pedal walking in autism causes orofacial and limb kinetic apraxia in early childhood, that is, failure in functional specialization of the cortex. Mori et al. [12] reported that the fastigial nucleus is one of the generators of locomotion. By training Japanese monkey for two pedal walking with upright posture, activation of the cortex through the spinal stepping generator, the fastigial nucleus–thalamus–cortex pathway was shown by functional MRI (Mori S, personal communication). The fastigial nucleus is shown to be affected in autism in neuropathological study [13]. This could be one of the causes of failure in locomotion and failure in mental activity in autism. So the features observed in relation to two pedal walking is due to different pathophysiology from the failure in crawling.

The hypofunction of the brainstem monoaminergic system is suggested to be the initial occurrence in autism. The monoaminergic system project to the wider cortical area, and initial monoaminergic hypofunction may lead to the central focus which appears earlier. The higher rate of no crawling in older group suggests the severer involvement of the monoaminergic deficiency. Atonic NREM caused by the hypofunction of the brainstem monoaminergic system induces the hypofunction of the pedunculo-pontine nucleus (PPN) which lead to the hypofunction of the ventro tegmental and the nigrostriatal dopamine (DA) systems. The hypofunction of the DA system during the development cause the compensatory DA receptor upregulation. This disinhibits the thalamocortical pathway and causes the frontal epileptic focus. Earlier onset of central focus and later onset of frontal focus suggest the progression of this pathomechanism in autism and development of the cortical dysfunction.

Thus failure in locomotion is the most susceptible factor for epileptogenesis in autism and for which atonic NREM might be involved.

In our clinic we have unique opportunity to follow the developmental disorders till adulthood. This is very useful to evaluate how the clinical features change into the adulthood, and to discuss what are the underlying mechanisms of the age dependent changes. Our present data on the epilepsy in autism give the valuable data of the characteristics of longitudinal courses of epilepsy in autism.

### 4. Conclusion

From these observations, we implicate that the pathophysiology of Epilepsy of idiopathic Autism differ in younger and older onset groups.

Younger onset group may be similar to the usual childhood onset epilepsy. Failure in development of the function and morphogenesis of the cortex may cause the earlier development of spike focus in EEG before clinical seizure.

Older onset group with frontal focus suggests the involvement of the specific system, that is failure in the brainstem monoaminergic (serotonergic) system causes dysfunction of the PPN and induces dysfunction of the DA system, and with development of the DA receptor supersensitivity consequently disinhibits the thalamo-frontal pathway, which after maturation of this pathway in teens cause the epileptogenesis in the frontal cortex.

### Acknowledgement

Hideki Fukuda, Segawa Neurological Clinic for Children, helped the statistical and data analysis. This article was presented at the 12th Annual Meeting of Infantile Seizure Society held at Kurume, Japan, in 2009.

### References

- [1] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, IVth ed., 1994.
- [2] Segawa M, Nomura Y. Pathophysiology of autism: evaluation of sleep and locomotion. In: Tuchman R, Rapin I, editors. *Autism: a neurological disorder of early brain development*. International Review of Child Neurology Series (ICNA). London: Mac Keith Press; 2006. p. 248–64.
- [3] Rossi PG, Parmeggiani A, Bach V, Santucci M, Visconti P. EEG features and epilepsy in patients with autism. *Brain Dev* 1995;17(3):169–74.
- [4] Rossi PG, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev* 2000;22:102–6.
- [5] Tuchman RF, Rapin I, Shinnar S. Autistic and dysphasic children. II: Epilepsy. *Pediatrics* 1991;88(6):1219–25.
- [6] Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autisticlike conditions. A population-based study. *Arch Neurol* 1988;45(6):666–8.
- [7] Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990;29(1):127–9.
- [8] McDermott S, Moran R, Platt T, Wood H, Isaac T, Dasari S. Prevalence of epilepsy in adults with mental retardation and related disabilities in primary care. *Am J Ment Retard* 2005;110(1):48–56.
- [9] Kawasaki Y, Yokota K, Shinomiya M, Shimizu Y, Niwa S. Brief report: electroencephalographic paroxysmal activities in the frontal area emerged in middle childhood and during adolescence in a follow-up study of autism. *J Autism Dev Disord* 1997;27(5):605–20.
- [10] Segawa M. Sleep and development of the brain. In: Penzel T, Fietze I, Chokroverty S, editors. *The Proceedings of the 1st Congress of the World Association of Sleep Medicine (WASM)*, October 15–18, 2005, Berlin, Germany. Medimond S.r.l., Bologna, Italy. 2005. pp.1–13.
- [11] Segawa M. Epochs of development of the sleep–wake cycle reflect the modulation of the higher cortical function particular for each epoch. *Sleep Biol Rhythms* 2006;4(1):4–15.
- [12] Mori S, Matsui T, Kuze B, Asanome M, Nakajima K, Matsuyama K. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *J Neurophysiol* 1999;82(1):290–300.
- [13] Kemper TL, Bauman M. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57(7):645–52.

# Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency



L. Brun  
L.H. Ngu, MRCP  
W.T. Keng, MRCP  
G.S. Ch'ng, MRCPch  
Y.S. Choy, MD  
W.L. Hwu, MD, PhD  
W.T. Lee, MD  
M.A.A.P. Willemsen,  
MD, PhD  
M.M. Verbeek, PhD  
T. Wassenberg, MD  
L. Régál, MD  
S. Orcesi, MD  
D. Tonduti, MD  
P. Accorsi, MD  
H. Testard, MD  
J.E. Abdenur, MD  
S. Tay, MD  
G.F. Allen, BSc  
S. Heales, PhD  
I. Kern, MD, PhD  
M. Kato, MD  
A. Burlina, MD  
C. Manegold, MD  
G.F. Hoffmann, MD  
N. Blau, PhD

Address correspondence and  
reprint requests to Prof. Dr.  
Nenad Blau, Division of Clinical  
Chemistry and Biochemistry,  
University Children's Hospital,  
Steinwiesstrasse 75, CH-8032  
Zürich, Switzerland  
nenad.blau@kispi.uzh.ch

Editorial, page XXX

Supplemental data at  
[www.neurology.org](http://www.neurology.org)

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the current treatment; clinical, biochemical, and molecular findings; and clinical follow-up of patients with aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency.

**Method:** Clinical and biochemical data of 78 patients with AADC deficiency were tabulated in a database of pediatric neurotransmitter disorders (JAKE). A total of 46 patients have been previously reported; 32 patients are described for the first time.

**Results:** In 96% of AADC-deficient patients, symptoms (hypotonia 95%, oculogyric crises 86%, and developmental retardation 63%) became clinically evident during infancy or childhood. Laboratory diagnosis is based on typical CSF markers (low homovanillic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid, and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, and elevated 3-O-methyl-L-dopa, L-dopa, and 5-hydroxytryptophan), absent plasma AADC activity, or elevated urinary vanillic acid. A total of 24 mutations in the *DDC* gene were detected in 49 patients (8 reported for the first time: p.L38P, p.Y79C, p.A110Q, p.G123R, p.I42fs, c.876G>A, p.R412W, p.I433fs) with IVS6+4A>T being the most common one (allele frequency 45%).

**Conclusion:** Based on clinical symptoms, CSF neurotransmitters profile is highly indicative for the diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. Treatment options are limited, in many cases not beneficial, and prognosis is uncertain. Only 15 patients with a relatively mild form clearly improved on a combined therapy with pyridoxine (B6)/pyridoxal phosphate, dopamine agonists, and monoamine oxidase B inhibitors. *Neurology*® 2010;75:1-1

## GLOSSARY

**5HIAA** = 5-hydroxyindoleacetic acid; **AADC** = aromatic L-amino acid decarboxylase; **HVA** = homovanillic acid; **MAO-A** = monoamine oxidase A; **MET** = metanephrine; **MHPG** = 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol; **PLP** = pyridoxal phosphate; **VLA** = vanillic acid.

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency (OMIM 107930) is an inborn error of neurotransmitter biosynthesis with an autosomal recessive inheritance.<sup>1,2</sup> Mutations in the gene encoding for the enzyme AADC (*DDC*) lead to a severe combined deficiency of serotonin and catecholamines,<sup>3</sup> clinically characterized by vegetative symptoms, oculogyric crises, dystonia, and severe neurologic dysfunction in infancy.<sup>4-6</sup> Serotonin and dopamine are formed following the hydroxylation of tryptophan and tyrosine by tryptophan and tyrosine hydroxylases and by a subsequent decarboxylation of the corresponding intermediates 5-hydroxytryptophan and L-dopa by a pyridoxal phosphate (PLP)-dependent AADC (figure 1).<sup>7</sup>

The exact diagnosis of AADC deficiency relies on the analysis of neurotransmitters and their metabolites in CSF; however, urinary vanillic acid (VLA) is also highly diagnostic.<sup>8-11</sup> Measurement of AADC activity in plasma and *DDC* gene sequencing are essential for the final diagnosis.<sup>3,8,12</sup>

The therapy is aimed at correcting the neurotransmitter abnormalities, offering the following medications: dopamine receptor agonists, anticholinergics, monoaminoxidase inhibitors,  $\alpha$ -adrenergic agonists, selective serotonin reuptake inhibitors, therapeutic doses of the cofactor

*e-Pub ahead of print on May 26, 2010, at [www.neurology.org](http://www.neurology.org).*

Authors' affiliations are listed at the end of the article.

*Study funding:* Supported by the AADC Research Trust (to M.V., M.W., T.W.) and the Swiss National Science Foundation grant 3100A0-119982/1 (to N.B.).

*Disclosure:* Author disclosures are provided at the end of the article.

Copyright © 2010 by AAN Enterprises, Inc.

Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.