

Z Epileptol 2018 · 31:144–147
<https://doi.org/10.1007/s10309-018-0179-9>
 Online publiziert: 8. Februar 2018
 © Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist
 eine Open-Access-Publikation.



Britta Wandschneider¹ · Christian Vollmar²

¹ Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, London, Großbritannien

² Epilepsie-Zentrum, Neurologische Klinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Besondere bildgebende Befunde bei primär generalisierten Epilepsien

Strukturelle MRT-Befunde

Den idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE) liegt eine genetisch determinierte neuronale Entwicklungsstörung zugrunde [8, 11, 16] und üblicherweise ist die konventionelle klinische Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung bei IGE-Patienten unauffällig. Allerdings haben Gruppenanalysen schon sehr früh diskrete strukturelle Auffälligkeiten bei IGE gezeigt. Die ersten morphometrischen Studien von T1-gewichteten MRT-Daten stellten Veränderungen der grauen Substanz dar, v. a. im mesialen Frontallappen [21] mit Maximum im supplementär motorischen Areal (SMA). Subkortikal zeigten sich thal-

mische Veränderungen (▣ **Abb. 1a**; [1, 2, 14]) und in Diffusions-Tensor-Bildgebungs (DTI)-Untersuchungen Veränderungen der thalamokortikalen Verbindungen des Frontallappens [12]. Diese Befunde wurden mittlerweile mehrmals repliziert [2], insbesondere bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME), dem häufigsten IGE-Syndrom.

Funktionelle MRT-Befunde bei der JME

Vor einigen Jahren ergänzten funktionelle MRT (fMRT)-Untersuchungen diese Befunde und zeigten bei JME-Patienten eine belastungsabhängige Koaktivierung des motorischen Kortex bei kogni-

ver Anstrengung und eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen präfrontalen kognitiven Arealen und dem motorischen System (▣ **Abb. 2e, f**; [17]), die mit einer mittels DTI nachgewiesenen ebenfalls erhöhten strukturellen Konnektivität korrelierte [18]. Diese Befunde boten eine schlüssige Erklärung für das JME-spezifische Phänomen der Praxisinduktion, bei der eine Kombination aus kognitiver und manueller Tätigkeit motorische Anfälle triggern kann (über eine pathologische Hyperkonnektivität zwischen ansonsten getrennten funktionellen Systemen; ▣ **Abb. 1b**).

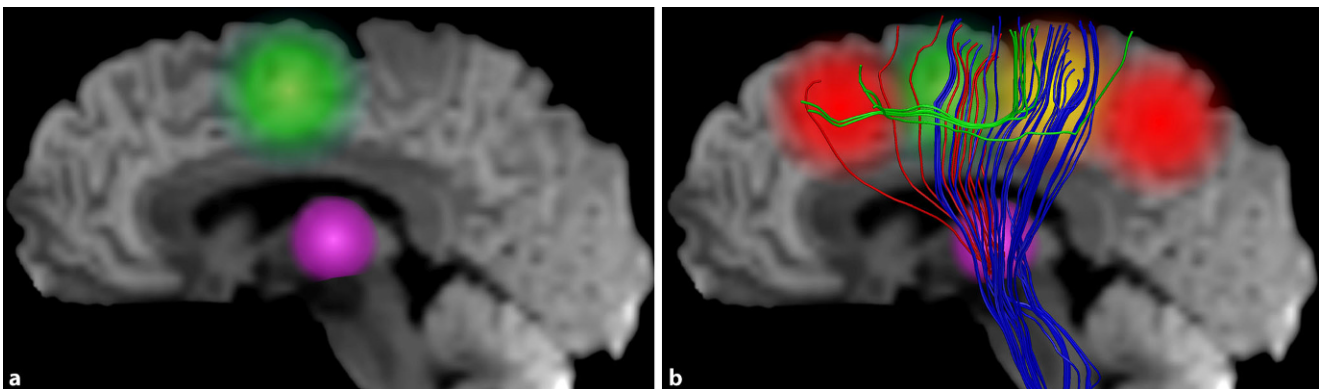


Abb. 1 ▲ Topographische Übersicht bildgebender Befunde bei juveniler myoklonischer Epilepsie: **a** Die beiden am häufigsten replizierten Befunde aus morphometrischen MRT-Studien bei JME sind eine Vermehrung von grauer Substanz im supplementär motorischen Areal (*grün*) und eine Reduktion im Thalamus (*pink*). **b** Die in **Abb. 2** beschriebene funktionelle Koaktivierung des motorischen Systems (*orange*) mit kognitiver Aktivierung (*rot*) wird durch eine bei JME erhöhte strukturelle Konnektivität zwischen präfrontalen kognitiven Arealen und dem motorischen System vermittelt (*grüne Verbindungen*). Diese durchkreuzen die ansonsten in dieser Region dominierenden absteigenden motorischen Bahnen (*blaue Verbindungen*), was Befunde mit einer reduzierten fraktionellen Anisotropie in Diffusions-Tensor-Bildgebungs (DTI)-Daten erklärt. Die reduzierten thalamokortikalen Verbindungen des Frontallappens (*rote Verbindungen*) erschweren zusätzlich eine hemmende Rückkopplung auf die hyperkonnektierten und übererregbaren kognitiven und motorischen Systeme

Hinweise auf gestörte Hirnreifungsprozesse

Das in vielen morphometrischen Studien beschriebene „vermehrte“ Volumen von grauer Substanz bei IGE ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass die Abnahme des initialen Volumens von grauer Substanz im Kindes- und Jugendalter einen wichtigen kortikalen Reifungsprozess darstellt, der mit Elimination redundanter Synapsen und Apoptose verbunden ist und mit der Entwicklung kognitiver Funktionen korreliert. In einer longitudinalen Studie an JME-Patienten [10] war die altersentsprechend zu erwartende Abnahme des kortikalen Volumens in den sich spät entwickelnden frontoparietotemporalen Assoziationskortex bei der JME vermindert und die Patienten wiesen bereits zu Erkrankungsbeginn und im weiteren Verlauf Defizite in höheren kognitiven Fähigkeiten auf [10, 15]. Die beschriebene Hyperkonnektivität reflektiert also wahrscheinlich eine gestörte Rückbildung früh angelegter Verbindungen („synaptic pruning“), deren Persistenz, insbesondere an strategischen Strukturen wie der SMA oder dem Thalamus, letztendlich zu einer Übererregbarkeit führt.

Genetische MRT-Merkmale

Gleichzeitig liefern diese bildgebend nachgewiesenen Entwicklungsstörungen Hinweise darauf, dass die beschriebenen strukturellen Veränderungen eher Ursache als Folge einer vorliegenden JME sind. Diese Vermutung erhärtet sich durch Untersuchungen an neu diagnostizierten JME-Patienten, die bereits im ersten Erkrankungsjahr in volumetrischen [13] und DTI-Studien [5] signifikante strukturelle Veränderungen insbesondere des Thalamus und frontaler Strukturen beschrieben – zu früh, um Folge einer chronischen Erkrankung zu sein. Den letztendlichen Beweis hierfür lieferten Studien an gesunden Geschwistern von JME-Patienten: In einer fMRT-Arbeitsgedächtnisstudie [19] zeigte sich analog zur Voruntersuchung bei Patienten [17] die gleiche erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen den parietofrontalen Arbeitsgedächtnisnetzwerken und

Z Epileptol 2018 · 31:144–147 <https://doi.org/10.1007/s10309-018-0179-9>
© Der/die Autor(en) 2018. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

B. Wandschneider · C. Vollmar

Besondere bildgebende Befunde bei primär generalisierten Epilepsien

Zusammenfassung

Konventionelle bildgebende Verfahren sind bei Patienten mit idiopathischen generalisierten Epilepsien per definitionem unauffällig. MRT-basierte (Magnetresonanztomographie), morphometrische Verfahren konnten jedoch in Gruppenanalysen subtile strukturelle Veränderungen insbesondere im mesialen Frontallappen, supplementär motorischen Areal und Thalamus nachweisen. Ergänzende funktionelle MRT- und Diffusions-Tensor-Bildgebungs(DTI)-Untersuchungen bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) zeigen eine erhöhte funktionelle und strukturelle Konnektivität zwischen präfrontalen kognitiven und motorischen Kortexarealen, die Erklärungen für krank-

heitstypische Anfallsreflexmechanismen bieten. Studien an neu diagnostizierten Patienten, longitudinale Studien sowie Untersuchungen an gesunden Geschwistern von JME-Patienten weisen darauf hin, dass diese Veränderungen am ehesten Ursache im Sinne einer genetisch determinierten Entwicklungsstörung sind und nicht eine sekundäre Folge der chronischen Epilepsie.

Schlüsselwörter

Idiopathische generalisierte Epilepsien · Genetische generalisierte Epilepsien · Juvenile myoklonische Epilepsie · Magnetresonanztomographie · Voxel-basierte Morphometrie

Neuroimaging findings in generalised epilepsy

Abstract

By syndrome definition, clinical magnetic resonance imaging (MRI) is normal in patients with idiopathic generalised epilepsies. However, group studies employing morphometric MRI techniques report subtle anomalies in the mesial frontal cortex, as well as supplementary motor area and thalamus. In addition, functional MRI and diffusion tensor imaging (DTI) studies showed an increased functional and structural connectivity between prefrontal cognitive areas and the motor system, explaining syndrome-specific seizure reflex mechanisms. Data

from newly diagnosed patients, longitudinal studies and studies in healthy siblings of juvenile myoclonic epilepsy (JME) patients provide evidence that these findings reflect a genetically determined abnormal neuronal development and are not caused by chronic disease.

Keywords

Idiopathic generalized epilepsy · Genetic generalized epilepsy · Juvenile myoclonic epilepsy · Magnetic resonance imaging · Voxel-based morphometry

dem motorischen System (■ Abb. 2). Neuropsychologische Untersuchungen hatten bereits ähnliche Frontalhirnfunktionsstörungen bei JME-Patienten und ihren gesunden Geschwistern nachgewiesen [4, 7, 9, 20].

Vor dem Hintergrund der hohen genetischen Prädisposition der JME mit einer komplexen Beteiligung von über 100 verschiedenen Genen [8] können bestimmte strukturelle und funktionelle MRT-Merkmale als sog. „Endophänotypen“ dienen. Dabei geht man davon aus, dass bestimmte erbliche MRT-Merkmale von jeweils nur wenigen Geneffekten beeinflusst werden, die auch bei nicht erkrankten Verwandten nachgewiesen

werden können [19] und deswegen – unabhängig von Medikamenteneffekten oder chronischer Krankheitsaktivität – auch weniger heterogen sind als der vollständige Krankheitsphänotyp [3, 6]. Solche bildgebend definierten Endophänotypen können in Zukunft helfen, komplexe polygenetische Erkrankungen wie die JME in verschiedene Komponenten aufzuteilen, die ein Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen ermöglicht.

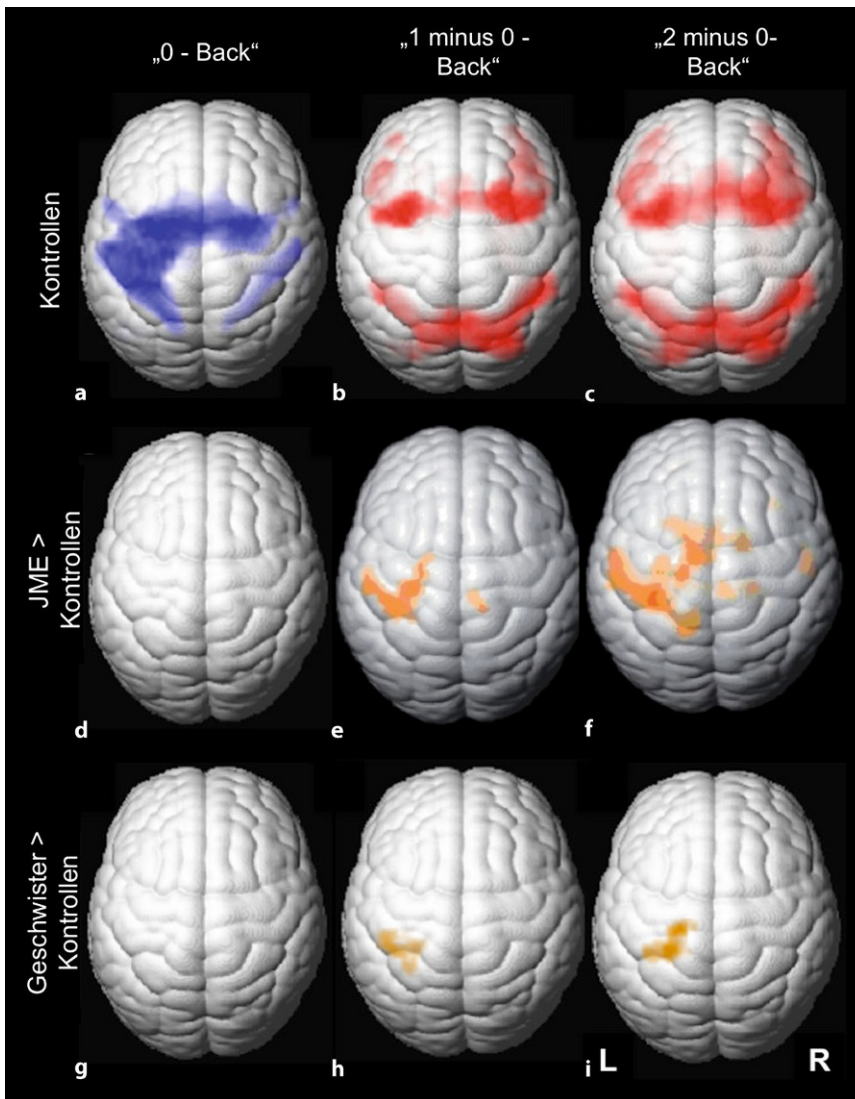


Abb. 2 ▲ Belastungsabhängige Koaktivierung des motorischen Kortex während einer fMRT-Arbeitsgedächtnisaufgabe bei JME-Patienten und ihren gesunden Geschwistern. Diese fMRT-Arbeitsgedächtnisaufgabe wurde mithilfe eines Joysticks durchgeführt. In der rein motorischen Kontrollphase („0-Back“) kam es zur Aktivierung motorischer Kortexareale (primär motorischer Kortex und SMA, blau; a). In den eigentlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben mit zwei Schwierigkeitsgraden wurden frontoparietale Kortexareale aktiviert (rot, „1 minus 0-Back“, „2 minus 0-Back“; b, c). In den Kontrollphasen zeigten sich keine Aktivierungsunterschiede zwischen JME-Patienten und Kontrollen (d) oder Geschwistern und Kontrollen (g). Unter kognitiver Anstrengung während der eigentlichen Arbeitsgedächtnisaufgaben kam es jedoch sowohl bei Patienten (e, f), als auch bei Geschwistern (h, i) zur belastungsabhängigen Koaktivierung motorischer Kortexareale (orange). Diese Befunde bieten eine Erklärung für die typische Anfallstriggerung durch Praxisinduktion bei der JME. Ähnliche Befunde bei gesunden Geschwistern sprechen dafür, dass dieses fMRT-Merkmal erblich ist und somit als Endophänotyp dienen kann ([17, 19], L links, R rechts)

Fazit für die Praxis

– Trotz unauffälliger klinischer MRT-Bildgebung zeigen moderne bildgebende Verfahren in Gruppenanalysen diskrete strukturelle und funktionelle Veränderungen bei IGE-Patienten.

- Bisher lassen sich diese Befunde jedoch nicht auf einzelne Patienten übertragen.
- Eine erhöhte Konnektivität zwischen kognitiven und motorischen Kortexarealen bei JME bietet eine Erklärung für krankheitstypische Phänomene, wie der Auslösung von motorischen

Anfällen durch kognitive Anstrengung.

- Bestimmte bildgebende und kognitive Befunde finden sich auch bei nicht erkrankten Geschwistern. Dies deutet darauf hin, dass der IGE und insbesondere der JME eine genetisch determinierte neuronale Entwicklungsstörung zugrunde liegt.
- Die hierdurch bedingten kognitiven Funktionsstörungen sollten im klinischen Umgang mit den Patienten Beachtung finden und als Teil des Syndroms verstanden werden.

Korrespondenzadresse



Dr. B. Wandschneider, PhD
 Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology
 33 Queen Square, WC1N 3BG London, Großbritannien
 b.wandschneider@ucl.ac.uk



Dr. Dr. C. Vollmar
 Epilepsie-Zentrum, Neurologische Klinik, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
 Marchioninstr. 15, 81377 München, Deutschland
 christian.vollmar@med.uni-muenchen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Wandschneider und C. Vollmar geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Betting LE, Mory SB, Li LM et al (2006) Voxel-based morphometry in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Neuroimage* 32:498–502. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.174>
2. Bin G, Wang T, Zeng H et al (2017) Patterns of Gray matter abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: a meta-analysis of Voxel-based morphology studies. *PLoS ONE* 12:e169076. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169076>
3. Blokland GAM, McMahon KL, Thompson PM et al (2011) Heritability of working memory brain activation. *J Neurosci* 31:10882–10890. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5334-10.2011>
4. Chowdhury FA, Woldman W, FitzGerald THB et al (2014) Revealing a brain network endophenotype in families with idiopathic generalised epilepsy. *PLoS ONE* 9:e110136. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110136>
5. Ekmekci B, Bulut HT, Gümüştas F et al (2016) The relationship between white matter abnormalities and cognitive functions in new-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 62:166–170. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.015>
6. Gottesman II, Gould TD (2003) The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636–645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
7. Iqbal N, Caswell H, Muir R et al (2015) Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study. *Epilepsia* 56:1301–1308. <https://doi.org/10.1111/epi.13061>
8. Koepp MJ, Thomas RH, Wandschneider B et al (2014) Concepts and controversies of juvenile myoclonic epilepsy: still an enigmatic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 14:819–831. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.928203>
9. Levav M, Mirsky AF, Hérault J et al (2002) Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 24:311–326. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.3.311.985>
10. Lin JJ, Dabbs K, Riley JD et al (2014) Neurodevelopment in new-onset juvenile myoclonic epilepsy over the first 2 years. *Ann Neurol* 76:660–668. <https://doi.org/10.1002/ana.24240>
11. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM et al (2004) Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia* 45:467–478. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.46803.x>
12. O'Muircheartaigh J, Vollmar C, Barker GJ et al (2012) Abnormal thalamocortical structural and functional connectivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain* 135:3635–3644. <https://doi.org/10.1093/brain/aws296>
13. Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L et al (2009) Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 50:1210–1219. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01952.x>
14. Saini J, Kesavadas C, Thomas B et al (2009) Susceptibility weighted imaging in the diagnostic evaluation of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 50:1462–1473. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01882.x>
15. Shaw P, Kabani NJ, Lerch JP et al (2008) Neurodevelopmental trajectories of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 28:3586–3594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
16. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT et al (2004) Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology* 62:1127–1133
17. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Barker GJ et al (2011) Motor system hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: a cognitive functional magnetic resonance imaging study. *Brain* 134:1710–1719. <https://doi.org/10.1093/brain/awr098>
18. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR et al (2012) Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology* 78:1555–1559. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182563b44>
19. Wandschneider B, Centeno M, Vollmar C et al (2014) Motor co-activation in siblings of patients with juvenile myoclonic epilepsy: an imaging endophenotype? *Brain* 137:2469–2479. <https://doi.org/10.1093/brain/awu175>
20. Wandschneider B, Kopp UA, Kliegel M et al (2010a) Prospective memory in patients with juvenile myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology* 75:2161–2167. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318202010a>
21. Woermann FG, Free SL, Koepp MJ et al (1999) Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 122(Pt 11):2101–2108

Hier steht eine Anzeige.

