

# Neuronale Netzwerke bei einem Patienten mit frühkindlicher epileptischer Enzephalopathie\*

## Warum dieser Fall?

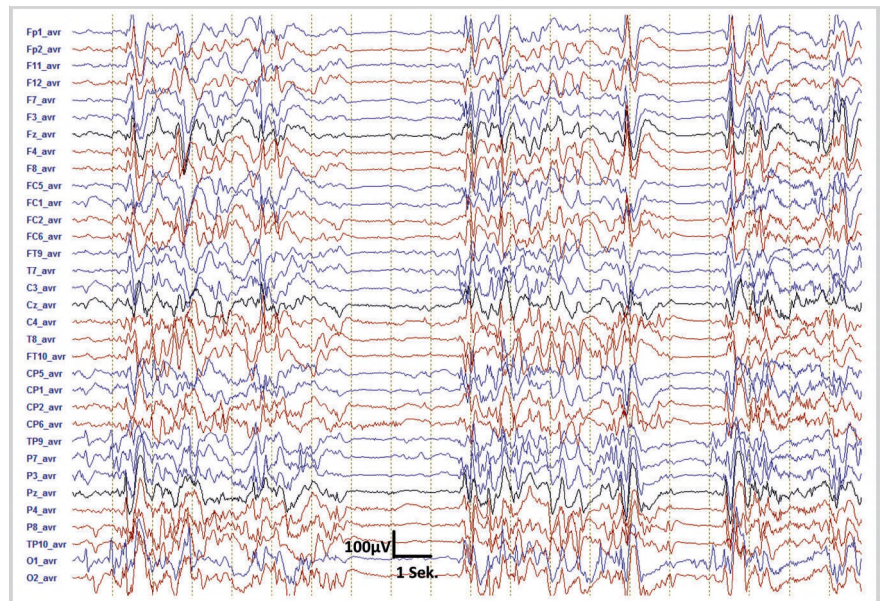
Die frühkindliche myoklonische Enzephalopathie (Synonym EME) ist eine seltene und schwerwiegende epileptische Enzephalopathie im Neugeborenen- und Säuglingsalter, bei der die epileptische Aktivität selbst zur Ausprägung einer schweren kognitiven Beeinträchtigung und zu Verhaltensstörungen führt. Über die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen und insbesondere über neuronale Ursprünge und deren zerebrale Netzwerke ist bisher wenig bekannt.

Wir berichten über einen Fall von EME, bei dem durch die Nutzung neuer Methoden der EEG-Quellanalyse weitere Informationen über pathogenetische Mechanismen gewonnen wurden.

## Einführung

Zusammen mit dem Ohtahara-Syndrom wird die Neugeborenen- oder frühkindliche myoklonische Enzephalopathie (englisch: early myoclonic encephalopathy, EME) in die Gruppe der epileptischen Enzephalopathien mit Suppression-Burst-EEG eingeteilt [1, 2]. Die Anfälle beginnen innerhalb der ersten 3 Lebensmonate mit erratischen oder fragmentierten, fokalen Myoklonien der Extremitäten oder des Gesichts. Darüber hinaus zeigen über 80% der Kinder auch fokale Anfälle, BNS-Anfälle und epileptische Spasmen. Das Burst-Suppressions-Muster in der Elektroenzephalografie (EEG) manifestiert sich erst nach Anfallsbeginn und tritt im Unterschied zum Ohtahara-Syndrom nicht kontinuierlich oder im Schlaf akzentuiert auf.

Im Alter von 3–5 Monaten kann sich das elektroenzephalografische Bild bei bis zu 50% der Patienten in eine atypische Hypsarrhythmie ändern [3]. Etwa die Hälfte der Kinder sterben vor dem 2. Lebensjahr. Die anderen zeigen eine schwere globale



**Abb. 1** EEG – Ableitung des Patienten im Alter von einem Jahr. Die „average“-Montage des EEG zeigt Phasen von diffusen hochamplitudigen Delta-Wellen mit Spikes („Bursts“) einerseits und alternierend Phasen von Unterdrückung der elektrischen Aktivität mit schwerer Amplitudendepression („Suppression“).

Entwicklungsstörung und verbleiben zum Teil in einem vegetativen Zustand [2].

Burst-Suppression (BS) ist ein pathologisches EEG-Muster, das aus 2 periodisch aufeinanderfolgenden Rhythmen besteht. Auf eine Periode mit hochamplitudigen langsamen Wellen (Burst) folgt ein nahezu isoelektrischer, niedrig-amplitudiger Abschnitt im EEG (Suppression) [1, 4]. Diverse Bedingungen können BS und damit eine weitgehende Inaktivierung des Gehirns hervorrufen, insbesondere Hypoxie, Intoxikation, Hypothermie, Anästhesie und infantile epileptische Enzephalopathien. Dass verschiedene Ätiologien dasselbe oberflächlich ableitbare Muster initiieren, lässt den Schluss zu, dass ihnen gemeinsame elektrophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. Über diese Mechanismen ist bisher wenig bekannt. Ältere Studien deuten darauf hin, dass eine Abkopplung des Kortex von subkortikalen Arealen, eine sog. „kortikale Deafferenzierung“ vorliegt [5–8].

Ziel dieser Studie ist es, die neuronalen Netzwerke, die zu der Entstehung des BS-Musters führen, zu analysieren. Dies geschieht mit den Methoden des „Dynamic Imaging of Coherent Sources (DICS)“ [9]

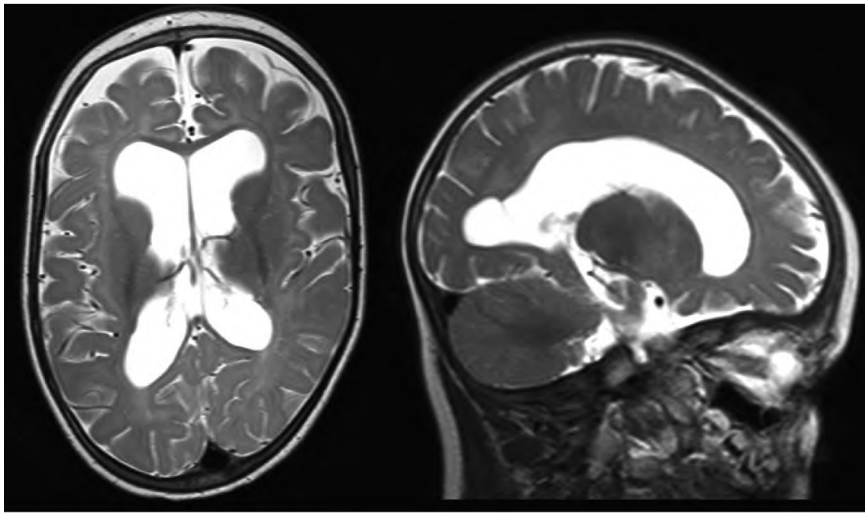
und der „Renormalized Partial Directed Coherence (RPDC)“ [10].

## Fallbericht

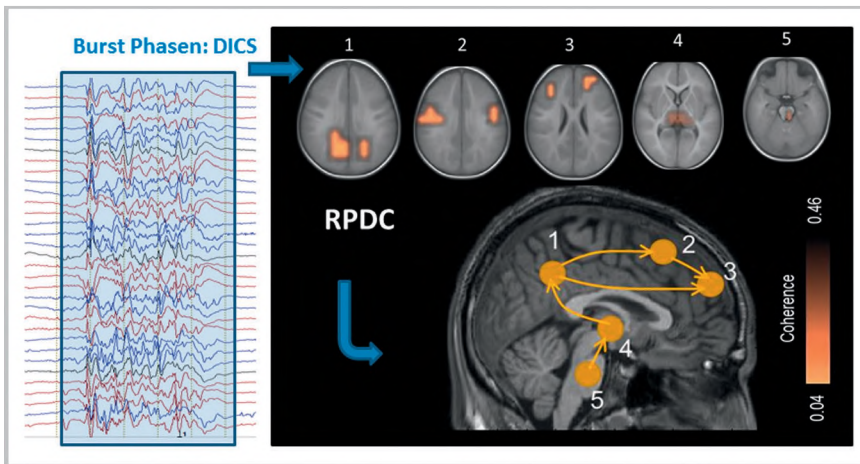
Wir berichten über einen Patienten mit einer frühkindlichen myoklonischen Enzephalopathie unklarer Ätiologie und Exitus letalis im Alter von 2 Jahren durch einen schweren respiratorischen Infekt. Ab dem 3. Lebensmonat traten vorherrschend tonische epileptische Anfälle in Serie und sehr häufige polytope Myoklonien auf. Es bestand eine schwere globale Entwicklungsverzögerung mit einer ausgeprägten diffusen muskulären Hypotonie und kaum Reaktionen auf sensorische Reize. Das hochpathologische Schlaf-Wach-EEG zeigte ein in Schlafphasen akzentuiertes Burst-Suppressions-Muster (● **Abb. 1**). Das MRT wies eine progrediente Atrophie und eine ausgeprägte Myelinisierungsstörung (● **Abb. 2**) auf. Ausführliche neurometabolische diagnostische Maßnahmen waren ohne wegweisenden Befund.

Eine Substitutionstherapie mit Folsäure, Vitamin B<sub>6</sub> und Pyridoxal-5-Phosphat veränderte den Zustand nicht. Die medika-

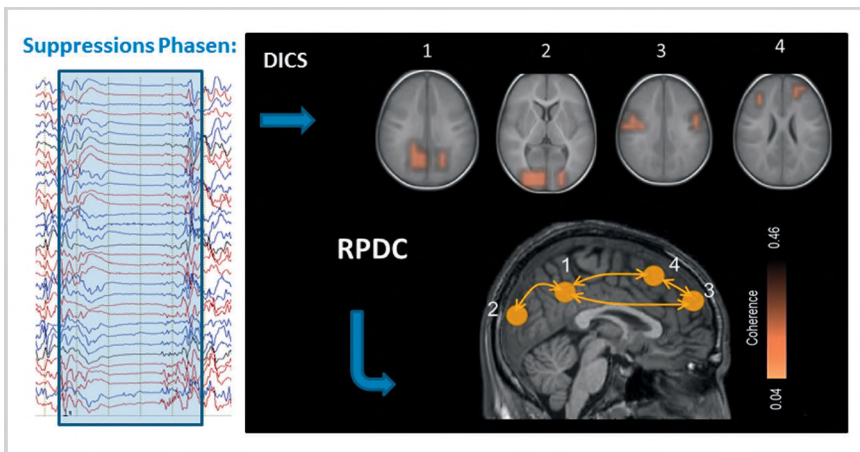
\* Die Arbeit wurde auf der 58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN) vom 19.–23. März 2014 in Form eines Posters präsentiert.



**Abb. 2** Sagittale und axiale MRT-Bilder des 9 Monate alten Kindes mit ausgeprägter diffuser Hirnatrophie und Myelinisierungsstörung.



**Abb. 3** DICS ("Dynamic Imaging of Coherent Sources"): Quellen elektrischer Aktivität im Thalamus und Hirnstamm und zusätzlich bilaterale Quellen in Kortextregionen frontal und parietal. RPDC ("Renormalized Partial Directed Coherence"): Es zeigt sich ein aufsteigender Informationsfluss vom Hirnstamm zum Thalamus und kortikale Regionen. *Beachte: Die Quellen werden an einem standardisierten Säuglings-Hirnmodell gezeigt.*



**Abb. 4** DICS: Kohärente Quellen in den kortikalen Regionen. RPDC: interkortikale Verbindungen. *Beachte: Die Quellen werden an einem standardisierten Säuglings-Hirnmodell gezeigt.*

mentöse Therapie mit verschiedenen Antiepileptika verbesserte die Anfallsituation nicht.

DICS/RPDC: Dynamic imaging of coherent sources (DICS) ist eine Methode zur Quellanalyse, mit der kohärente Hirnabschnitte ermittelt und deren Verbindungen untereinander und mit einem Referenzsignal oder einer Referenzregion dargestellt werden können.

DICS wurde an Burst- und Suppressions-EEG-Segmenten jeweils separat angewendet. Um die vorherrschenden Frequenzen zu identifizieren, wurden „Leistungsspektral“-Analysen durchgeführt. Anschließend wurde diejenige Hirnregion, welche die stärkste Power innerhalb dieses Frequenzbandes (1–4 Hz) aufwies, als Referenzpunkt festgelegt. Um die Kohärenz zwischen der Referenzregion und dem ganzen Gehirn zu bestimmen, wurde DICS angewendet. RPDC wurde für die Bestimmung des Informationsflusses zwischen den analysierten Quellarealen genutzt.

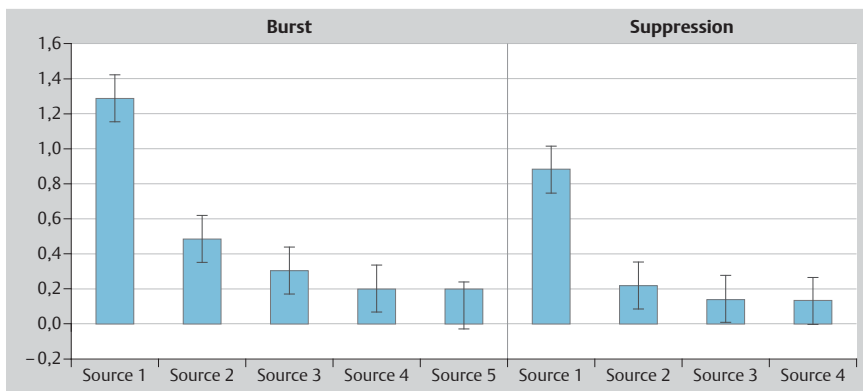
Ausführliche Beschreibungen der Methoden finden sich in den Referenzen [9, 11–15].

## Ergebnisse

Die DICS-Analyse während der Burst-Phasen zeigte sowohl bilaterale kortikale Aktivierungen in frontalen und okzipitalen Hirnabschnitten als auch Quellorte, die in Thalamus und Hirnstamm lagen. Darüber hinaus ergab die RPDC-Analyse, dass ein aufsteigender Informationsfluss vom Hirnstamm über Thalamus zu den kortikalen Arealen existiert (● **Abb. 3**). Im Unterschied dazu sind in den Suppressionsphasen nur kortikale Quellen nachweisbar und es ergibt sich lediglich eine Verbindung der kortikalen Quellareale untereinander, ohne Einbindung des Hirnstammes (● **Abb. 4**). Während der Burst-Phasen waren die Werte für Kohärenz signifikant höher als während der Suppressionsphasen (● **Abb. 5**).

## Diskussion

Wir präsentieren den Fall eines Kleinkindes mit epileptischer Enzephalopathie mit BS-Muster im EEG, bei dem erstmals moderne Methoden der Quellanalyse, DICS und RPDC, eingesetzt wurden. Wie in vorangegangenen Studien an anderen Krankheitsbildern konnten nun auch diejenigen neuronalen Netzwerke dargestellt



**Abb. 5** Die Abbildung zeigt Kohärenzwerte, die signifikant stärker sind während der Burst-Phasen verglichen mit Suppressions-Phasen.

werden, die sich in tiefer liegenden Hirnstrukturen befanden [9, 11–15]. Um die Dynamik der neuronalen Netzwerke des Burst-Suppressions-EEG-Musters zu verstehen, wurden DICS/RPDC jeweils separat an Burst- und Suppressions-Phasen angewendet.

Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass die kortikale Deafferenzierung eine wichtige Rolle bei der Entstehung von BS spielt [5]. Unsere Ergebnisse stimmen mit den Resultaten von interiktal durchgeführten SPECT and FDG PET-Analysen einer Studie an einem Patienten mit EME überein, die eine profunde Dysfunktion von Basalganglien und Thalamus sowie zerebralem Kortex aufzeigen [6]. Die sichtbare Periodik weist außerdem auf einen bestehenden Kreislauf hin, der zur Unterbrechung thalamokortikaler Verbindungen führt. Daraus resultieren Suppressions-Phasen. Durch Erholungsprozesse wird der Kortex wieder sensibel für die thalamischen Oszillationen [5].

Unsere Ergebnisse sind außerdem konkordant mit einem von Ching und Kollegen entwickelten neurophysiologisch-metabolischen Modell für BS, das zeigt, auf welche Weise gravierend herabgesetzte Hirnfunktion zur Aufhebung neuronaler Aktivität führt. Ein Burst wird demnach als Versuch verstanden, basale kortikale Dynamiken wieder herzustellen. In Suppressions-Phasen besteht eine Imbalance zwischen neuronaler Aktivität und verfügbaren Energiequellen [8].

**Zusammenfassung** Wir zeigen den Fall eines Kleinkindes mit epileptischer Enzephalopathie ungeklärter Ätiologie mit Burst-Suppressions-EEG. Ziel dieser Studie ist es, die pathophysiologischen Mechanismen dieses schwerwiegenden Leidens unter Zuhilfenahme von EEG-Quellanalysen besser zu verstehen.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit denen anderer Studien, die eine wesentliche Beteiligung von subkortikalen Strukturen postulieren und eine kortikale Deafferenzierung für die Entstehung von BS verantwortlich machen.

#### Was lernt man daraus?

Dieser Fallbericht und die durchgeführten Analysen erlauben weiterführende Einblicke und tragen dazu bei, die pathophysiologischen Mechanismen früher epileptischer Enzephalopathien besser zu verstehen. Weitere Forschungen in dieser Richtung werden das Verständnis für die Ätiopathogenese dieser schwerwiegenden Krankheiten verbessern und somit in Zukunft für den klinischen Alltag möglicherweise für die Therapie von Bedeutung sein.

#### Zur Person



Christine Reinicke (geb. 1987) wuchs in Kiel auf. Nach Absolvierung eines sozialen Jahres im medizinischen Bereich studiert sie Humanmedizin im 11. Semester an der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

**Interessenkonflikte:** Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

#### Literatur

- Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 398–407
- Lemke JR, Bürki SE. Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien. *Epileptologie* 2013; 30: 5–13
- Murakami N, Ohtsuka Y, Ohtahara S. Early infantile epileptic syndromes with suppression-bursts: early myoclonic encephalopathy vs. Ohtahara syndrome. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1993; 47: 197–200
- Swank RL, Watson CW. Effects of barbiturates and ether on spontaneous electrical activity of dog brain. *J Neurophysiol* 1949; 12: 137–160
- Steriade M, Amzica F, Contreras D. Cortical and thalamic cellular correlates of electroencephalographic burst-suppression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90: 1–16
- Hirose M, Haginoya K, Yokoyama H et al. Functional cortical deafferentation from the subcortical structures in a patient with early myoclonic encephalopathy: a functional neuroimaging study. *Epilepsia* 2010; 51: 699–702
- Lewis LD, Ching S, Weiner VS et al. Local cortical dynamics of burst suppression in the anaesthetized brain. *Brain* 2013; 136: 2727–2737
- Ching S, Purdon PL, Vijayan S et al. A neurophysiological-metabolic model for burst suppression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 3095–3100
- Gross J, Kujala J, Hamalainen M et al. Dynamic imaging of coherent sources: Studying neural interactions in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 694–699
- Schelter B, Timmer J, Eichler M. Assessing the strength of directed influences among neural signals using renormalized partial directed coherence. *J Neurosci Methods* 2009; 179: 121–130
- Japaridze N, Muthuraman M, Moeller F et al. Neuronal networks in west syndrome as revealed by source analysis and renormalized partial directed coherence. *Brain Topogr* 2013; 26: 157–170
- Moeller F, Muthuraman M, Stephani U et al. Representation and propagation of epileptic activity in absences and generalized photoparoxysmal responses. *Hum Brain Mapp* 2013; 34: 1896–1909
- Elshoff L, Muthuraman M, Anwar AR et al. Dynamic imaging of coherent sources reveals different network connectivity underlying the generation and perpetuation of epileptic seizures. *PLoS One* 2013; 8: e78422
- Muthuraman M, Galka A, Deuschl G et al. Dynamical correlation of non-stationary signals in time domain- A comparative study. *Biomed Sig Proc and Control* 2010; 5: 205–213
- Muthuraman M, Tamas G, Hellriegel H et al. Source analysis of beta-synchronisation and cortico-muscular coherence after movement termination based on high resolution electroencephalography. *PLoS One* 2012; 7: e33928

## Neuronal Networks in a Patient with Early Infantile Epileptic Encephalopathy

### Autoren

C. Reinicke<sup>1</sup>, M. Muthuraman<sup>2</sup>, A. R. Anwar<sup>2</sup>,  
K. G. Mideksa<sup>2</sup>, M. Siniatchkin<sup>3</sup>, U. Stephani<sup>1</sup>,  
N. Japaridze<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Department of Neuropediatrics, Kiel-University,  
Germany

<sup>2</sup> Department of Neurology, Kiel-University,  
Germany

<sup>3</sup> Institute for Medical Psychology and Medical  
Sociology, Kiel-University, Germany

### Korrespondenzadressen

#### **Christine Reinicke**

Department of Neuropediatrics, CAU, Kiel,  
Germany  
Schwanenweg 20  
24105 Kiel  
christine-reinicke@gmx.de

#### **Natia Japaridze**

Department of Neuropediatrics, CAU, Kiel,  
Germany  
Schwanenweg 20  
24105 Kiel  
n.japaridze@pedneuro.uni-kiel.de