Elektrophysiologische und neuropharmakologische Studien bei einer Patientin mit progressiver Myoklonusepilepsie

E. Rumpl, F. Gerstenbrand, W. Hengl, H. Binder

Neurologische Universitätsklinik finnsbruck und Neurologische Universitätsklinik Wien

electrophysiogical and neuropharmacological studies in a patient with progressive myoclonus-epilepsy

A progressive form of myoclonus-epilepsy was described in an 21 year old girl. Electrophysiological and neuropharmacological studies were carried out. The typical EEG-pattern, the close association of cortical discharges and myoclonic jerks, the form of myoclonus indicated a "pyramidal" myoclonus. Pharmacological data suggested that two possible nectianisms — a partial deafterentation of cortical neurones and a failure of thalamic, extrapy ramidal and brain stem reticular formations — might be responsible for the EFG-abnormalities and concomitant myoclonus.

Results from neuropharmacological studies demonstrated a suppressive effect (on EFG-discharges and myoclonic jerks) of clonazepam, diazepam, phenobarbital, taurine, levodopa and hudipin. Faurine, levodopa and budipin might induce a new aspect in therapy of progressive myoclonus epileps rand of myoclonus caused by other etiologic factors.

Zusammenfassung

Bei einer 21-jährigen Patientin mit einer progressiven Myoklonusepilepsie, bedingt durch eine Mukopolysaccharidose wurden elektrophysiologische und neuropharmakologische Untersuchungen durchgeführt. Das typische EEG-Muster, das ynchrone Verhalten von kortikalen Entladungen und Myoklonien und die Art der Myoklonien ließen eine "pyramidale" Form der Myoklonien annehmen. Pharmakologische Ergebnisse führten zum Schluß, daß zwei mögliche Mechanismen für die EEG-Veränderungen und Myoklonien verantwortlich sind und zwar eine partielle Deafferenzierung der kortikalen Neurone beziehungsweise ein Fehlverhalten des retikulären Systems des Thalamus, des extrapyramidalen Sy. tems und des Hirnstamins.

Einen suppressiven Effekt auf kortikale Entladungen und Myoklonien bewirkten Clonazepani, Diazepani, Phenobarbital, Taurin, Levodopa und Budipin. Die letztgenannten drei Substanzen könnten einen neuen Aspekt in der Behandlung der progressiven Myoklonusepil psie, aber auch von Myoklonien underer Ätilogie darstellen.

Key-words: Progressive myoclonus-epilepsy - EEG discharges - Myoclonic jerks - Pharmacological responses.

Riehl (18) konnte bei der progressiven Myoklonusepilepsie neben fokalen Entladungen in der Schicht der großen Pyramidenzellen phasengleiche Entladungen in tiefer gelegenen Schichten bei intra- und subkortikalen Ableitungen beoba hten. Die abnormen kortikalen Entladungen können in beiden Hemisphären in verschiedenem Ausmaß vorhanden ein ind mit ähnlicher Asymmetrie der klinisch feststellbaren Myoklonien einhergehen (5, 7, 20).

In Anlehnung an Riehl wurde bei einer Patientin mit einer progressiven Myoklonusepilepsie die Beeinflussung der kortikalen Enfladungen durch verschiedene zentral aktive Substanzen mit Hilfe von EEG und EMG untersucht.

Fallbericht

Bei der Patientin K. D., einem 21-jährigen Mädchen aus Bulgarien, war eine mauffällige Familienanamnese zu erheben. Mit 13 Jahren kam es zum Auftreten des ersten Grand mal-Anfalles. In den folgenden zwei Jahren traten mehrmals anfallartig generalisierte Myoklonien auf. Im 17. Lebensjahr, nach einer Pause von zwei Jahren, stellten sich generalisierte Myoklonien ein, die vor allem durch akustische Reize auslösbar waren. Ein Jahr später wurden myoklonisch-astatische Anfalle beobachtet. In den nächsten Jahren kam es zur Häufung der Myoklonien. Der Abtauf der myoklonen Entladung entsprach einer Niekschablone der BNS-Krämple. Eine Durchuntersuchung an der Neurologischen Universitätsklinik Wien er-

gab eine Mukopolysacchand-Speichererkrankung, deren Untertyp noch nicht differenziert werden konnte.

Die am günstigsten wirkende medikamentöse Einstellung bestand aus Clonazepam dreimal 2 mg, DPA dreimal 300 mg, Primidon zweimul 125 mg und Diazepam dreimal 2,5 mg.

Der neurologische Befund der Patientin ergab Myoklonien in Form von brüsken Muskelzuckungen vornehmlich in den Fingerbeugern und im M.adductor pollici- mit Rechtsbetonung, dazu synchrone, ebenfalls rechtsbetonte Kontraktionen im M.quadriceps femoris mit wechselnd ausgeprägtem Bewegungseffekt. Spontan und durch außere Reize wurde diese Myoklonie-Schablone durch komplexe myoklonische Entladungen ersetzt, die an oberen und unteren Extremitälen aber auch am Rumpf und Nacken abliefen, und einer Nickschablone des gesamten Körpers mit Endeflekt einer embryonalen Haltung entsprachen.

Im folgenden wird zwischen einfachen und kompiexen "Iyoklonien unterschieden. Die Myoklonien konnten durch Berührung, starke Dauerbeleuchtung, ängstliche Stimmung und durch Auslösung des Droh- und Glabeltarreflexes verstärkt werden.

Weiterhin ergab die neurologische Untersuchung einen dissoziierten Horizontalny stagmus mit größerer Amplitude des Bulbus in Adduktion und schlender Endstellung in Abduktion.
Eine deutliche Amimie war zu beobachten. Der Tonus der
Extremititen war im Sinn-eines Rigors erhöht. Masseterund Schnenreslexe waren in ihrer Ausl sbarkeit gest tigert,
ein beidseitiges Babinski-Phänomen zeigte einen deutlichen
Linksakzent. Als frontale Zeichen leisen sich der Palmomental- und der Schnauzretlex auslösen. An oberen und unteren
Extremitäten bestanden ausgeprägte dissus Atrophien mit

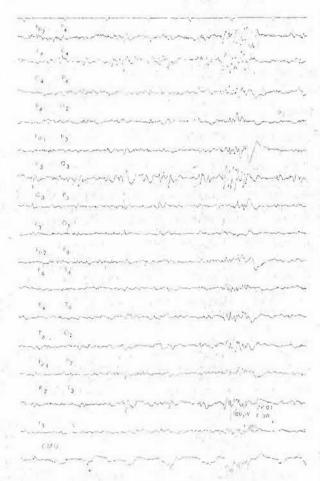


Abb. 1 Ableitung nach medikantentenfreiem Intervall von 8 Stunden. Wijbrend der gesamten Ableitung fokale, kortikale Spikes in den Pritzentraltegionen und bilateral synchrone Busts von Spikes, die von einer langsamen Welle gefolgtwerden. Zeitlich korrelierte Muskelaktionspotentiale im EMG (M. adductor poliicis rechts).

Hinweis auf eine Hypacathesie im Peronaeus- und Ulnarisgebiet beidseits.

Die EEG-Untersuchung ließ erkennen, daß die einfachen Myoklonien mit kortikalen fokalen Entladungen, die komplexen Myoklonien mit phasengleichen gehäuften Spitzen-Zügen verbunden waren (Abb. 1).

Im EMG zeigten sich kurze Ausbrüche von Aktionspotentialen, die dem "pyramidalen" Typ ohne Ab- und Zunahme der Potentialamplitudenhöhe innerhalb einer Entladung entsprächen.

Die Nervenleitgeseinwindigkeit, gemessen am N. peronaeus, bewegte sieh mit 37m/see rechts und 40m/see links im abnormen Bereith, was mit der klinischen Feststellung einer Mitbeteiligung des peripheren Nervenaystems korrelierte. In einer N. suralis-Biopsie wurde die periphere Schädigung bestätigt.

Elektrophysiologische und neuropharmakologische Untersuchungen

Das EEG der Patientin, das nach einem medikamentfreien Zeitraum von 8 Stunden abgeleitet wurde, zeigte eine leicht allgemeinveränderte Grundaktivität und einen links und rechts präzentralen Spitzenfokus. Dieser war in seiner Amplitude links deutlich stärker als rechts ausgeprägt. Beide Herde wiesen nur teilweise ein bilateral synchrones, sonst jedoch eigenständiges Verhalten auf. Neben den fokalen Entladungen traten generalisiert synchrone, auch in bipolaren Ableitungen phasengleiche Züge von Spitzen, gefolgt von einer langsamen Welle in unregelmäßigen Abständen, meist jedoch gruppiert auf. Die photische Stimulation führte zu keiner Verstärkung der Entladung.

Das EMG wusde mit Oberflächenelektroden vom M. adductor pollicis rechts abgeleitet und zeigte kurze brüske Muskelzuckungen synchron mit den kortikalen Entladungen (siehe Abb. 1).

Fünf Gruppen von Medikamenten wurden verwendet und zwar

- Antiepileptika (Diazepam, Clonazepam, Phenobarbital),
- 2. cholinerge Substanzen und deren Antagonisten (Prostigmin, Atropin),
- 3. adrenerge Substanzen (Noradrenalin).
- Substanzen mit Wirkung auf das dopaminerge System (Levodopa, 1-Butyl-4-4 Diphenylpiperidinhydrochlorid, das Budipin) und
- 5. Substanzen mit wahrscheinlicher Wirkung auf das gabaminerge System (Taurin, Dipropylessigsaure). Alle Medikamente wurden in niedrigen Dosen verabreicht. Die Wirkung eines Medikamentes wurde durch Steigerung oder Verminderung der Myoklonien und durch den Wechsel der Zahl der Paro tysnien im EEG bestiment. Die Ergebrikse der neutropharmakologischen Untersuchungen sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Wie sich erkennen läßt, genügten schon kleine Dosen von Clonesepam und Duzepan, um die Zahl der phasengleichen, aber auch der fokalen Entladungen deutlich zu vermindern. Wie die Analyse zeigte, kain es zuerst zu einer Abnahme der generalisiert synchronen Entladungen, während die fokiden Veränderungen noch bestehen blieben. Den Restbefund stellte ein diskreter \(\theta\)-Herd links priizentral dar (Abb. 2).

Aus der Tabelle 1 läßt sich weiter entnehmen, daß Phenobarbital die fokalen Entladungen nur gering beeinf lußte. Atropin bewirkte eine leichte Zunahme der generalisiert synchronen Paroxysmen, während Prostigmin eine leicht reduzierende Wirkung auf beide Entladungsformen hatte. Noradrenalin zeigte, verbunden mit einer Kreislauf wirkung, nur bei subkataner Gabe einen milden suppressorischen Effekt. Der deutliche Anstieg der Entladungen unter einer Noradrenalin-Infusion war vor allem auf die ängstliche Erregung der Patientin bei gleichzeitig auftretender Kreislaufwirkung zufückzuführen und nicht als neuropharmakologischer Effekt zu werten

Hir

Die folg

2. (3. k 4. B

Pubi Dic I und

Ruck ande boter einge Poto: Verla

Gesta

Als S Titeil

Summ

Zusan Key v Text:

zeilig bon. Litera Blätte Kleine Kasui Hervo Manu staber

Ause

che; Parise Verros Beschi sie int Abkür

Schre

Regeli 241:5 Herau

Schrit

Ansch

Tabelle 1 Übersicht über die Medikamente und ihren Effekt auf spentane EEG-Entladungen und Myoklonien. EEG-Entladungen und fokal, Pfeile mach unten zeigen eine Suppression, Pfeile nach oben eine Verstärkung der EEG-Entladungen und der Myoklonien an. Ausgeprägte Veränderungen sind durch Doppelpfeile dargestellt.

	Dosis mg	in Phase	fokal	Myoklonie
Clonazepani	0,5	7.7	77	77
Diazepam	2,5	17	77	7.7
Phenobarbital	50,0	77	4	77
Atropin	0,5	*	1-1	
Prostigmin	0,5	4	1	7
Noradrenalin	0,25*	7	44.7	¥
Noradrenalin	1,0**	1	7	
Taurin	1000,0**	-	=	
Taurin	1000,0***	AA		-7
Levodopa	25,0	1	7	7
Levodopa	50,0**	4 .	7	7
Budipin	20,0	44	77	7.7

* Subkutan

** mit 500 ml 0,9% NuCl Infusionslösung verdünnt.

Die Verabreichung von Taurin, 1000 ing als Infusion ahrend einer EEG-Ableitung, ließ keine Änderung der Grundaktivität beobachten. Eine dreitägige Vorbehandlung mit zweimal 1000 ing Taurin als Infusion taglich führte am vierten Tag zu einer deutlichen Reduktion der phasengleichen generalisierten Paroxysmen und zu einer Abnahme der komplexen Myoko-

Eine kurzen suppressiven Effekt auf beide Entladungsformen erbrachte eine rasche intravenöse Applikation von 25mg *Levodopa*, ein Effekt, der sich durch eine Levodopa-Infusion bei Dosisverdoppelung erheblich verlängern ließ.

Budipin bewirkte eine fasch einsetzende und lang anhaltende Abnahme, beziehungsweise ein fast völliges Verschwinden beider Entladungsformen gleichzeitig mit Ausbleiben von Myoklonien (Abb. 3). Auch bei dieser Substanz war zunächst eine Abnahme der phasengleichen Entladungen zu beobachten.

Dipropylessigsäure in Dosen von 50 mg intravenös zu verabreichen scheiterte am Auftreten von Übelkeit und Preßhustenanfällen der Patientin.

Diskussion

Die Schwierigkeit in der Beurteilung der mitgeteilten Ergebnisse besteht darin, fokale Entladungen bei Skalpableitungen kortexnahen Läsionen zuzuordnen. Ein Bestehenbleiben des führenden links präzentralen Spitzenfokus unter der Wirkung von Diazepam läßt auch auf kortikale Entladungen, zumindest aber auf eine kortikale Modifizierung von Pacemaker-Entladungen aus tieferen Strukturen schließen (16, 18). Effekte dieser Art sind in der Literatur von Niedermeyer beschrieben worden (14). Riehl (18) fand in diesem Zusammenhang nicht nur eine hohe Konzentration von Einschlußkörperchen in der Schicht der großen Pyramidenzellen, sondern auch Entladungen mit Phaseninversion bei intrakortikalen bipolaren Ableitungen in dieser Tiefe Phasengleiche spannungsreiche Entladungen kounte er bei Ableitungen subkortikal erfassen. Auch pathomorphologische Untersuchungen weisen daraufhin, daß neben der Substantia nigra, dem Nucleus lentiformis, und dem Thalamus vor allem die Großhirnrinde stark mit Einschluß-

$\epsilon_{i_2} - \epsilon_i$	
F4 - C4	and the second of the second o
$\tilde{c}_4 - P_4$	te the sign time and providing the providing the sign of the sign
Pa - 02	
F _{p1} — F ₃	
F ₃ — C ₃	
Marine and the second of the second of the second	
, , , , ,	was freely and the first freely freely freely freely
$c_3 - \rho_3$	
promise the second	
$P_3 = O_1$	The state of the s
	and a second of the second of the second
Fp2 - Fe	
and the second s	April and the second of the se
$F_{\mathbf{A}} = -T_{\mathbf{A}}$	124 - Walter - 1252 - 124 - 12
	manual de la company de la com
$\tau_{a} = \tau_{a}$	And the second of the second s
and a second district of the second s	
7 0 0 2	
money-co-paying and the same and a second	VALUE AND A SECOND SECO
F ₀₁ - F ₂	
4. Agricultural Section of Control of the Control o	and the second contract of the second contrac
r ₂ - t ₃	
Advantage of the National Association of the Control of the Contro	
وامنعه أوورز يتصوره بالمصيبين ومراه مستالك يتاوين والمتوسر ومدود بالمؤدد فالمشودي الصبعول	عام ومناوية المتحادث والمرجان المواحة والأورية ويستهاده الدوسية والمتحادث وا
to fig.	يعامرون والمراوية والمراوي
13 - 15	
	100 pt 1 30

Abb. 2 Ableitung nach medikamentenfreien Intervall von 8 Stunden. Eine Minute nach intravenöser Applikation von 2,5 mg Diazepam. Diskreter θ -Herd links präzentral als Restbefund.

dog

ionen

^{***} mir 100 ml.0,9% NaCI-Infusionslösung verdünnt und zweimalige tägliche Gabe als Infusion durch 3 Tage, Ableitung am 4. Tag

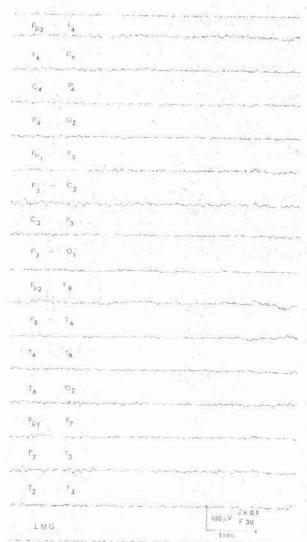


Abb. 3 Ableitung nach medikamentenfreien Intervall von ; 8 Stunden. Drei Minuten nach intravenöser Applikation von 20 mg Budipin. Ganz diskreter θ-Herd links präzentral; keine Myoklonien.

körperchen befallen ist (6). Bei der Patientin selbst wurde keine Hirnbiopsie durchgeführt.

Auf Grund der im EEG faßbaren Entladungen und der Art der Myoklonien war anzunehmen, daß alle Impulse von der kontralateralen motorischen Rinde ausgehend eine "pyramidale" Form der Myoklonien verursacht haben (7). Lage und Form somatosensorisch evozierter Potentiale, die schon bei einer früheren Untersuchung an der Patientin ermittelt wurden (13), wiesen ebenfalls auf "pyramidale" Myoklonien hin.

Afferente Impulse können von verschiedenen Strukturen ausgehend den Kortex erreichen, oder in diesen eine Veränderung erfahren. Eine Deafferenzierung der kortikalen grauen Substanz durch chirurgisches Unterschneiden (9) oder funktionell durch tiefe Anästhesie (10), Hypoxie (3) sowie Vergiftung (11) ruft ein besonderes EEG-Verhalten, das "burst-suppression Phänomen" hervor. Das Ansprechen auf geringe Dosen von Antiepileptika könnte einen Hinweis auf eine partielle, d.h. funktionelle Deafferenzierung darstellen (19). Der Umstand, daß bei normalen Individuen die multisynaptischen Verbindungen des gesamten aszendierenden retikulären Systems durch gleich tiefe Dosen von Diazepam, Clonazepam und Phenobarbital nicht beeinflußt werden, läßt in Anlehnung an Riehl (18) und Niedermeyer (15) subkortikale Läsionen vor allem im retikulären System des Thalamus annehmen. Weniger Bedeutung kommt nach den dargelegten Ergebnissen den cholinergen und adrenergen Synapsen des inhibitorischen oder exzitatorischen Systems zu (19).

13

15

Die hemmende Wirkung auf die Myoklonien durch Levodopa, Budipin, wie auch Taurin dürfte darauf hinweisen, daß ein Teil der Entladungen in tiefer gelegenen Strukturen, wie den Stammganglien (12) inklusive den extrapyramidalen Zentren (2, 17) und im Hirnstamm (3) entstehen. Auf Taurin stellte sich auch bei der Myoklonusepilepsie ein späterer Wirkungseintritt ein (1), wobei eine depressive Wirkung auf die Hirnstammneuronen (4, 8) anzunehmen ist. Auf Grund des besonders günstigen Effekts von Budipin auch auf fokale Entladungen dürfte der Wirkungsmechanismus dieser Substanz über das extrapyramidale System hinausgehen.

Die Substanzen Levodopa, Budipin und Taurin könnten einen neuen Aspekt in der Behandlung der progressiven Myoklonusepilepsie, aber auch von Myoklonien anderer Ätiologie erbringen.

Literatur

- 1 Hergamini, L., R. Mutani, M. Delsidime, L. Durelli: Fist Clinical Experience on the Anticpileptic Action of Taurine. Europ, Neurol. 11 (1964) 261-269
- 2 Bernheimer, H. W. Birkmayer, O. Hornykiewicz, K. Jellinger, F. Seitelberger: Brain Dopamine and the Syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, Morphological and Neurochemical Correlations, J. neurol. Sci. 20 (1973) 415-455
- 3 Butenuth, J., St. Kubicki: Über die prognostische Bedeutung bestimmter Formen der Myoklonien und korrespon-
- dierender EEG-Muster nach Hypoxien, Z. EEG-EMG 2 (1971) 78-83
- 4 Davison, A.N., L.K. Kazmarek: Taurine. A Possible Neurotransmitter? Nature 234 (1971) 107–108
- 5 Dawson, G.D.: Cerebral Responses to Electrical Stimulation of Peripheral Nerve in Man. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat, 10 (1947)

Sec. HT

6 Diebold, K.: Die erblichen mycklenisch-epileptisch-dementiellen Kernsyndrome, Psychiatry Series 8 Springer 1973 7 Halliday, A.: The Electrophysiological Study of Myoclonus in Man. Brain 90 (1967) 241-284

1115-

er.

13)

IK-

25

MI.

ruft

ige

ing

ndi

d

h

int int iuch in-

m.

10-

nen-

rtikale haladen nerchen

sen

8 Haas, H.L., L. Hösli: The Depression of Brain Stem Neurones by Taurine and its Interaction with Strichnin and Bicurulline, Brain Res. 52 (1973) 399-402

9 Henry, L.E., W.B. Scoville: Supression Burst Activity from Isolated Cerebral Cortex in Man, Electroenceph. clin. Neurophysiol. 4 (1952) 1—22

10 Kirstein, L.: Supression Burst Activity during Sieep. Elektroenceph. clin. Neurophysiol. 6 (1954) 671-673

11 Kubicki, St. J. Haas: Elektro-Klinische Korrelationen bei Komata unterschiedlicher Genese, akt. neurol. 2 (1975) 103-112

12 Lance, J. W., R.D. Adams: The Syndrome of Intention or Action Myoclonus as a Sequel to Hypoxic Encephalopathy. Brain 86 (1963) 111-136

13 Mamoli, B., F. Siakos, F. Gerstenbrand, K. Summer: Elektrophysiologische Untersuchungen bei subakuter sklerosierender Lenkenzephalitis und Myoklonusepilepsie. Z. EEG-EMG 7 (1976) 49–50.

14 Niedermeyer, E.: Focal and Generalized Seizure Discharges in Electroencephalogram and their Response to Intravenous Diazepam. Intern. Med. Dig. 7 (1972) 49-61

15 Niedermeyer, E. (ed.): Epilepsy. Recent Views on Theory, Diagnosis and Thesapy of Epilepsy. Karger, Basel 1970 16 Penfield, W., H.H. Jasper: Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain. Little, Brown and Co., Boston 1954

17 Porier, L.J., T.L. Sourkes: Influence of the Substantia Nigra on the Catecholamine Content of the Striatum. Brain 88 (1965) 181-192

18 Riehl, J.L., D.K. Lee, J.M. Andrews: Electrophysiological and Neuropharmacological Studies in a Patient with Unverricht-Lafora's Disease. Neurology 5 (1967) 502-511

19 Ralston, B., C. Afmone-Marsan: Thalamic Control of Certain Normal and Abnormal Cortical Rhythms. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 8 (1956) 559-582

20 Weingarten, K.: Die myoklonischen Syndrome. Wiener Beiträge zur Neurologie und Psychiatrie Band V (1957)

E. Rumpl, F. Gerstenbrand, W. Hengl. H. Binder: Elektrophysiologische und neuropharmakalogische Studien bei einer Patientin mit progressiver Myoklonusepilepsie. Z. EEG-EMG 8 (1977) 77-81

Prof. Dr. F. Gerstenbrand, O.A. Dr. E. Rumpl, Neurolog. Univ. Klinik, Anichstr. 35, A 6020 Innsbruck