

Judith Kröll-Seger<sup>1</sup>, Thomas Grunwald<sup>1</sup>, Ian W. Mothersill<sup>2</sup>, René Ludwig Bernays<sup>2</sup>, Günter Krämer<sup>1</sup>, Hans-Jürgen Huppertz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

<sup>2</sup> Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital, Zürich

## Zusammenfassung

Gelastische Anfälle sind durch paroxysmal auftretendes, unproviziertes, stereotypes und unpassendes Lachen charakterisiert. Sie sind das Kennzeichen der Epilepsie bei hypothalamischen Hamartomen, können aber auch bei Anfällen frontalen oder temporalen Ursprungs auftreten. Während die affektive Komponente (Heiterkeit) des Lachens temporo-basalen Hirnregionen zugeschrieben wird, ist der mediale frontale Kortex an der expressiven (motorischen) Komponente des Lachens beteiligt. Exemplarisch wird in diesem Fallbericht eines MRT-negativen pädiatrischen Patienten mit pharmakoresistenten gelastischen Anfällen dargestellt, wie die morphometrische Analyse der MRT-Aufnahmen zur Detektion der epileptogenen Läsion und in Kombination mit den semiologischen und elektrophysiologischen Befunden zur Planung einer invasiven EEG-Diagnostik beitrug. Gleichzeitig erlaubten die Ergebnisse der prächirurgischen Diagnostik Einblicke in die Rolle des medialen prämotorischen Kortex bei gelastischen Anfällen.

**Epileptologie 2011; 28: 78 – 83**

**Schlüsselwörter:** MRT Postprocessing, gelastische Anfälle, fokale kortikale Dysplasie

## Laughing without Mirth

Gelastic seizures are characterized by unprovoked stereotyped and inappropriate ictal laughter. They are the hallmark of epilepsy in hypothalamic hamartoma but can also occur in seizures with frontal and temporal cortical origin. Whereas the affective component (mirth) of laughter is attributed to temporo-basal brain regions, the expressive (motor) component is supported by the medial frontal cortex.

In this case report of an MRI-negative paediatric patient with pharmakoresistent gelastic seizures we show how morphometric analysis of MRI data can help to detect the epileptogenic lesion and – together with semiology and EEG findings – can contribute to the planning of invasive EEG recordings. Moreover, our di-

agnostic work-up allowed insights into the role of the medial premotor cortex in gelastic seizures.

**Key words:** MRI postprocessing, gelastic seizures, focal cortical dysplasia

## Crises de rire immotivé

Les crises gélastiques se caractérisent par des salves de rire paroxysmales, non provoquées, stéréotypées et immotivées. Elles sont le signe révélateur d'une épilepsie avec hamartomes hypothalamiques, mais peuvent également accompagner des crises d'origine frontale ou temporale. Tandis que la composante affective (joyeuseté) du rire est attribuée aux régions temporo-basales du cerveau, le cortex frontal médial participe à la composante expressive (motrice) du rire. A titre exemplaire, ce compte rendu du cas d'un patient pédiatrique TRM-négatif à crises gélastiques pharmacorésistantes montre comment l'analyse morphométrique des images TRM a contribué à la détection de la lésion epileptogène et aidé, en combinaison avec les bilans sémiologique et électrophysiologique, à planifier un diagnostic par EEG invasif. En même temps, les résultats du diagnostic préchirurgical ont un peu levé le voile sur le rôle du cortex médial prémoteur dans les crises gélastiques.

**Mots-clés:** MRT Postprocessing, crises gélastiques, dysplasie corticale focale

## Einleitung

Fokale kortikale Dysplasien (FCD) stellen eine der häufigsten Ursachen von pharmakoresistenten Epilepsien im Kindes- und Jugendalter dar. Diese Erkrankung bedeutet eine zum Teil erhebliche Einschränkung für die weitere intellektuelle und psychosoziale Entwicklung sowie die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Falls die zuverlässige Lokalisation der epileptogenen Zone gelingt, kann in vielen Fällen durch einen neurochirurgischen Eingriff Anfallsfreiheit erreicht werden.

Der Erfolg einer epilepsiechirurgischen Behandlung hängt von der zuverlässigen Identifizierung der epileptogenen Läsion und ihrer Ausdehnung ab. In vielen Fällen ist eine präoperative invasive EEG-Diagnostik nach Implantation intrakranieller Elektroden erforderlich. Insbesondere bei einer engen Lagebeziehung der kortikalen Dysplasie zu eloquenten Cortexarealen, die zum Beispiel Sprache oder Motorik kodieren, muss präoperativ ein funktionell-topographisches Mapping mittels implantierter subduraler Gitter- und Streifenelektroden erfolgen, um abzuklären, ob eine eventuelle Überschneidung zwischen eloquenten und epileptogenen Cortexarealen besteht [1].

Die Erkennung von FCD ist auf herkömmlichen Magnetresonanztomographischen Aufnahmen (MRT) zum Teil schwierig. Eine morphometrische MRT-Analyse kann dabei helfen, mögliche fokale kortikale Dysplasien besser zu erkennen und in ihrer Ausdehnung zu erfassen. Hierzu wird ein T1-gewichteter 3D-MRT-Datensatz mit Hilfe von Algorithmen der SPM5-Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) „normalisiert“, das heisst das darin abgebildete Gehirn des Patienten wird rechnerisch möglichst gut an ein Standardgehirn angepasst, um es mit den Bildern aus einer MRT-Normdatenbank von gesunden Probanden vergleichen zu können. Danach folgen eine automatische Analyse der Grauwertverteilung des Bilddatensatzes und eine Untersuchung der räumlichen Verteilung von grauer und weisser Substanz. In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieser Analyse werden unter Verwendung eigens entwickelter Filter jeweils drei neue Bilddatensätze generiert, deren Grauwertverteilung Eigenschaften des Ursprungsbildes kodiert, die als kennzeichnend für kortikale Dysplasien gelten:

- 1) eine abnorme Dicke der Hirnrinde,
- 2) eine abnorme Ausdehnung von grauer Substanz in das Marklager, und
- 3) eine Unschärfe des Übergangs zwischen Marklager und Hirnrinde (**Abbildung 1**).

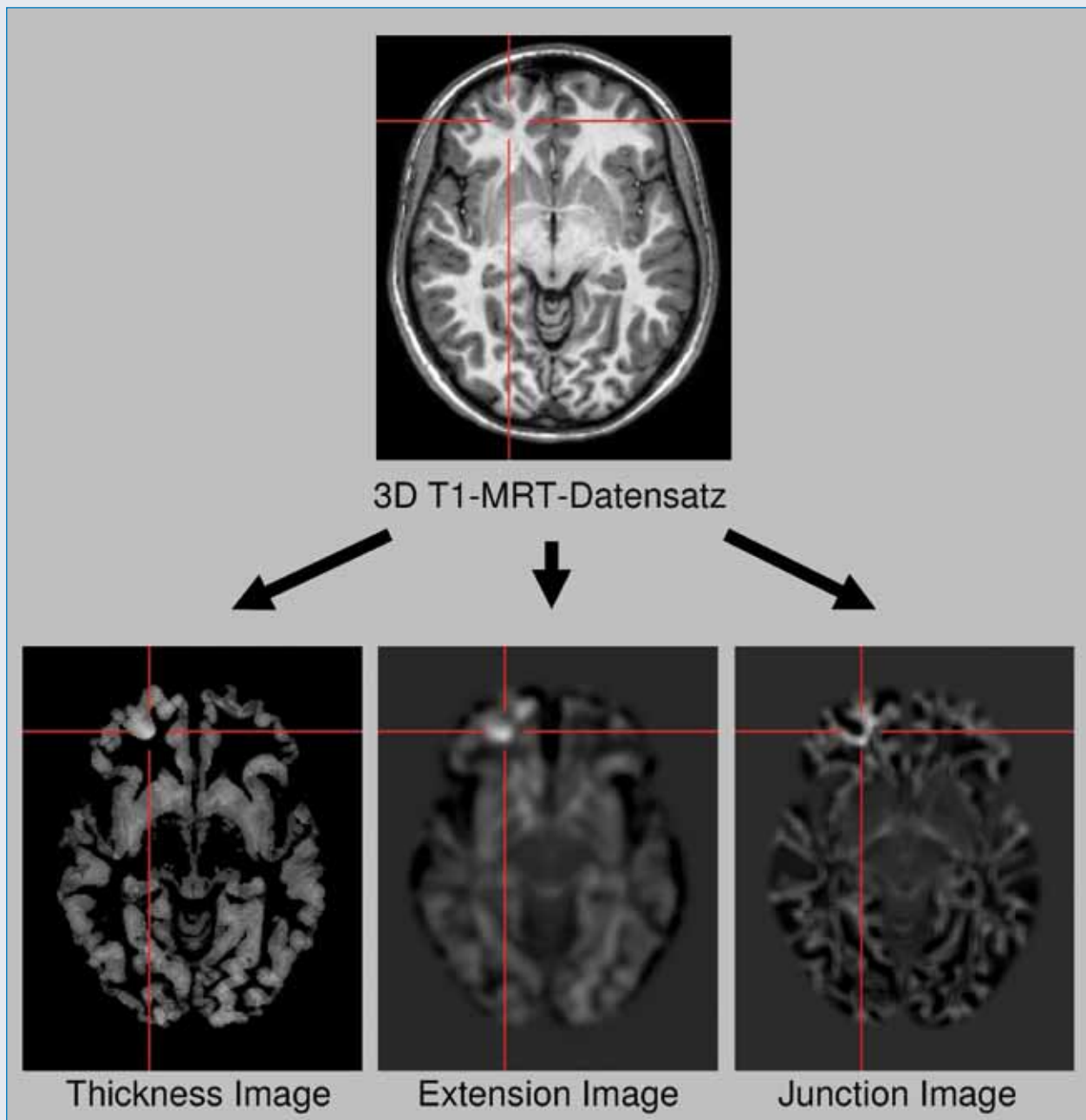
Die Ergebnisse dieser Auswertung können insbesondere im Fall einer erforderlichen invasiven prächirurgischen Abklärung die Planung der genauen Lokalisation der zu implantierenden subduralen Streifen- und Gitterelektroden und der späteren massgeschneiderten Resektion entscheidend beeinflussen. Bislang wurde die morphometrische MRT-Analyse vor allem bei erwachsenen Epilepsiepatienten mit Erfolg eingesetzt [2-4].

Wir berichten exemplarisch über einen „MRT-negativen“ pädiatrischen Patienten mit einer pharmakoresistenten kryptogenen Epilepsie mit gelastischen Anfällen, bei dem der kombinierte Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik zu einem erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff mit umschriebener Resektion einer FCD führte. Gleichzeitig erlauben die Untersuchungsergebnisse ei-

nen Einblick in die Rolle des medialen frontalen Kortex bei der motorischen Komponente des Lachens.

## Fallbericht

Der 11-jährige Junge litt seit dem 5. Lebensjahr unter häufigen (20 - 30/Tag) gelastischen Anfällen. Die Anfälle bestanden stereotyp aus initialem unprovokiertem und unpassendem Lachen, Starren, Verziehen des Gesichts, bei längerer Anfallsdauer gefolgt von einer hypermotorischen Phase und manchmal Enuresis. Das Lachen war für den Patienten mit keinem Gefühl der Heiterkeit verbunden. Interiktales und iktales EEG zeigten rhythmische Spikes bzw. rhythmische Theta-Aktivität fronto-zentral rechts betont. Vier räumlich hochauflösende MRTs an drei verschiedenen 3T-Scannern in den Jahren 2005 bis 2008 waren unauffällig. Die morphometrische MRT-Analyse auf Basis des letzten MRTs zeigte jedoch eine diskrete Dysplasie-verdächtige Mark-Rinden-Differenzierungsstörung im rechten medialen prämotorischen Kortex (**Abbildung 2**). Dieser erste bildmorphologische Hinweis auf eine strukturelle epileptogene Läsion war hinsichtlich der Lokalisation gut mit iktalem und interiktalem Oberflächen-EEG sowie mit der Anfallsemiologie vereinbar. Um den vermuteten periläsionellen Anfallsbeginn rechts fronto-medial nachzuweisen, erfolgte ein intrakranielles EEG-Monitoring mit einer 2x8-kontaktigen subduralen Doppelstreifenelektrode über der rechten frontalen Konvexität und je drei 4-kontaktigen frontalen interhemisphärischen Streifenelektroden rechts und links. Interiktal zeigte sich eine kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität in einem einzigen Elektrodenkontakt über der rechten frontalen Konvexität direkt über der vermuteten Läsion sowie über mehreren ipsilateralen interhemisphärischen Kontakten (**Abbildung 3**). Bei Anfallsbeginn mit Lächeln bzw. Lachen fand sich in diesen Kontakten auch das führende iktale EEG-Muster in Form einer raschen rhythmischen Aktivität (**Abbildung 4**). Typische Anfälle konnten durch Stimulation der rechten, nicht aber der linken interhemisphärischen Kontakte und durch Stimulation von 3 Kontakten an der rechts-frontalen Konvexität direkt über der Läsion induziert werden. Das funktionelle Mapping lokalisierte die epileptogene Läsion anterior des rechten medialen motorischen Kortex (**Abbildung 5**). Die oben beschriebenen kongruenten Ergebnisse des intrakraniellen Monitorings und des MRT-Postprocessings erlaubten eine umschriebene Läsionektomie. Die Läsion wurde histologisch als FCD Palmi Typ IIb klassifiziert. Der Patient ist bislang postoperativ anfallsfrei (Follow-up 20 Monate).



**Abbildung 1: MRT-Postprocessing**

Bei der morphometrischen MRT-Analyse werden auf Basis eines T1-gewichteten MRT-Volumendatensatzes drei neue Merkmalskarten generiert, in denen typische Eigenschaften einer fokalen kortikalen Dysplasie wie zum Beispiel eine Verdickung des Kortexbandes (Thickness Image), eine abnorme Gyrierung (Extension Image) oder eine Unschärfe der Mark-Rinden-Grenze (Junction Image) hervorgehoben werden (hier: 13-jährige Patientin mit einer Frontallappenepilepsie, Anfallsbeginn im Oberflächen-EEG rechts frontal).

## Diskussion

Die Erfolge der epilepsiechirurgischen Behandlung von pharmakoresistenten fokalen Epilepsien im Kindesalter sind nicht zuletzt auf die Fortschritte der bildgebenden Diagnostik zurückzuführen, die eine verbesserte Erkennung von epileptogenen Läsionen, ihrer Ausdehnung und ihrer räumlichen Beziehung zu so genannten eloquenten Kortexarealen ermöglichen. Dies hat insbesondere Rückwirkungen auf die Auswahl

von geeigneten „Kandidaten“ für einen epilepsiechirurgischen Eingriff.

Eine besondere diagnostische Herausforderung stellen diejenigen Patienten dar, bei denen trotz einer hochauflösenden MR-Bildgebung nach epileptologischen Standards [5, 6] keine epileptogene Läsion nachgewiesen werden kann.

Wie an dem obigen Fallbeispiel veranschaulicht, kann die morphometrische MRT-Analyse auch bei Kindern einen wertvollen Beitrag in der ätiologischen Ab-

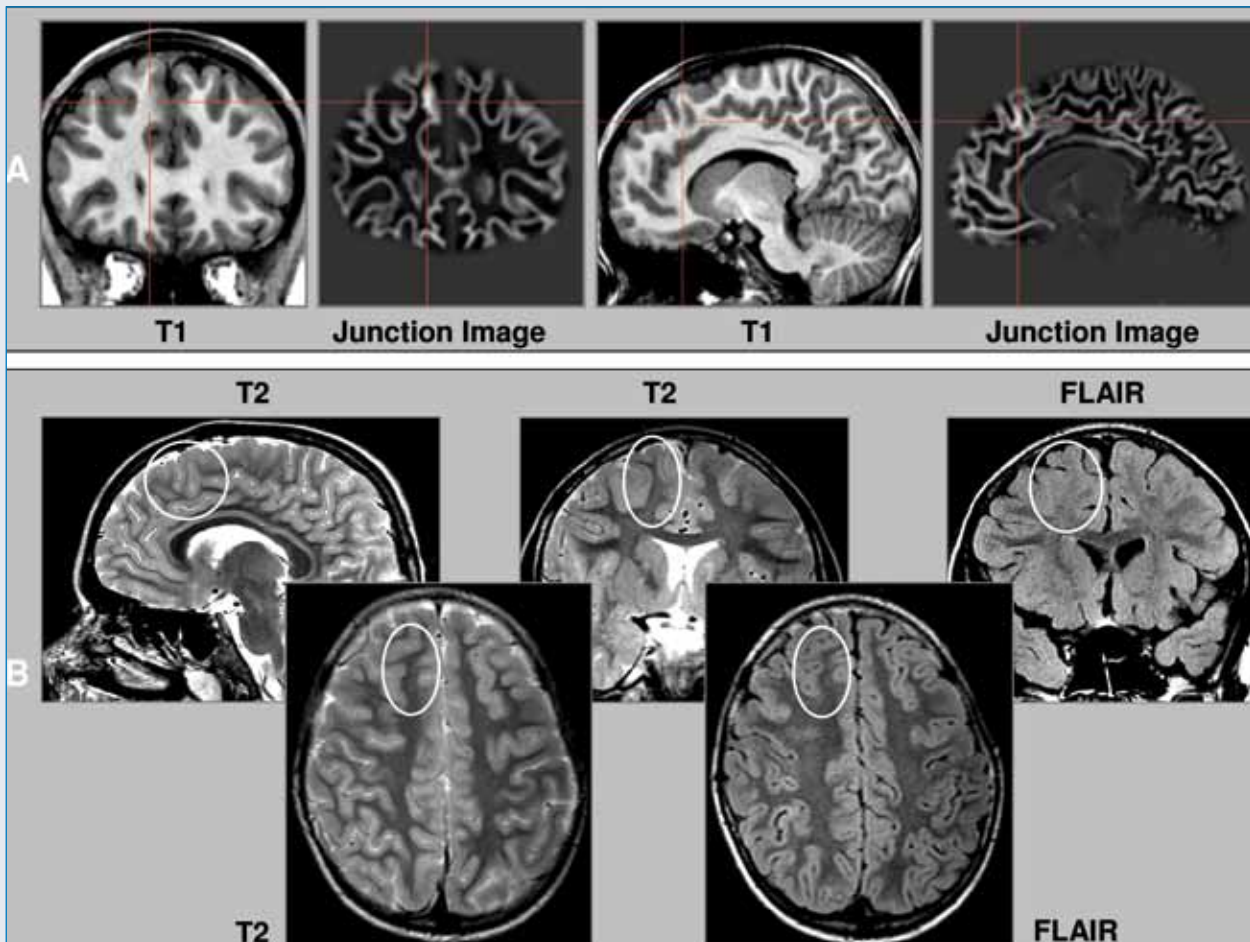


Abbildung 2: Befund des MRT-Postprocessings

Im MRT-Postprocessing stellte sich in einer der drei berechneten Merkmalskarten (Junction Image) eine diskrete Mark-Rinden-Differenzierungsstörung rechts frontal medial dar (A). In den herkömmlichen MRT-Sequenzen (axiale und koronare T2- und FLAIR-Aufnahmen) ist keine Mark-Rinden-Differenzierungsstörung nachweisbar (B).

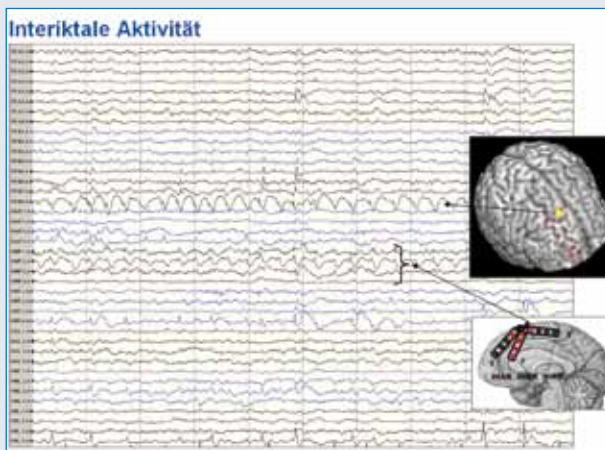


Abbildung 3: Interiktales EEG mit implantierten subduralen Elektroden

Interiktal zeigte sich eine kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität in einem einzigen Elektrodenkontakt über der rechten frontalen Konvexität direkt über der vermuteten Läsion sowie über mehreren ipsilateralen interhemisphärischen Kontakten. (Abkürzungen: IHAR interhemisphärisch anterior rechts, IHMR interhemisphärisch Mitte rechts, IHPR interhemisphärisch posterior rechts)

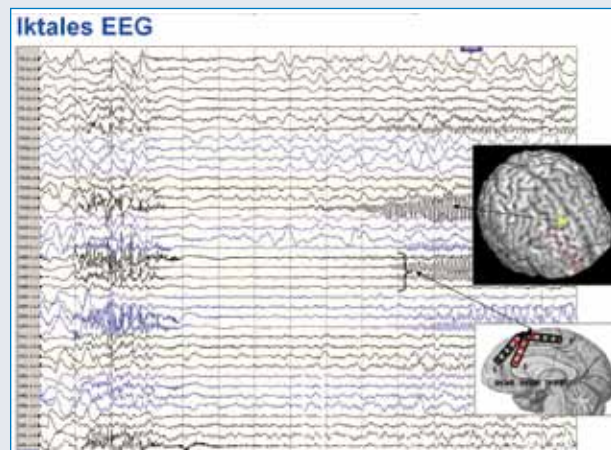


Abbildung 4: Anfallsregistrierung mit implantierten subduralen Elektroden

Im Anfallsbeginn fand sich eine rasche rhythmische Aktivität an einem einzigen Elektrodenkontakt über der vermuteten Läsion rechts frontal medial sowie an mehreren ipsilateralen interhemisphärischen Elektrodenkontakten.

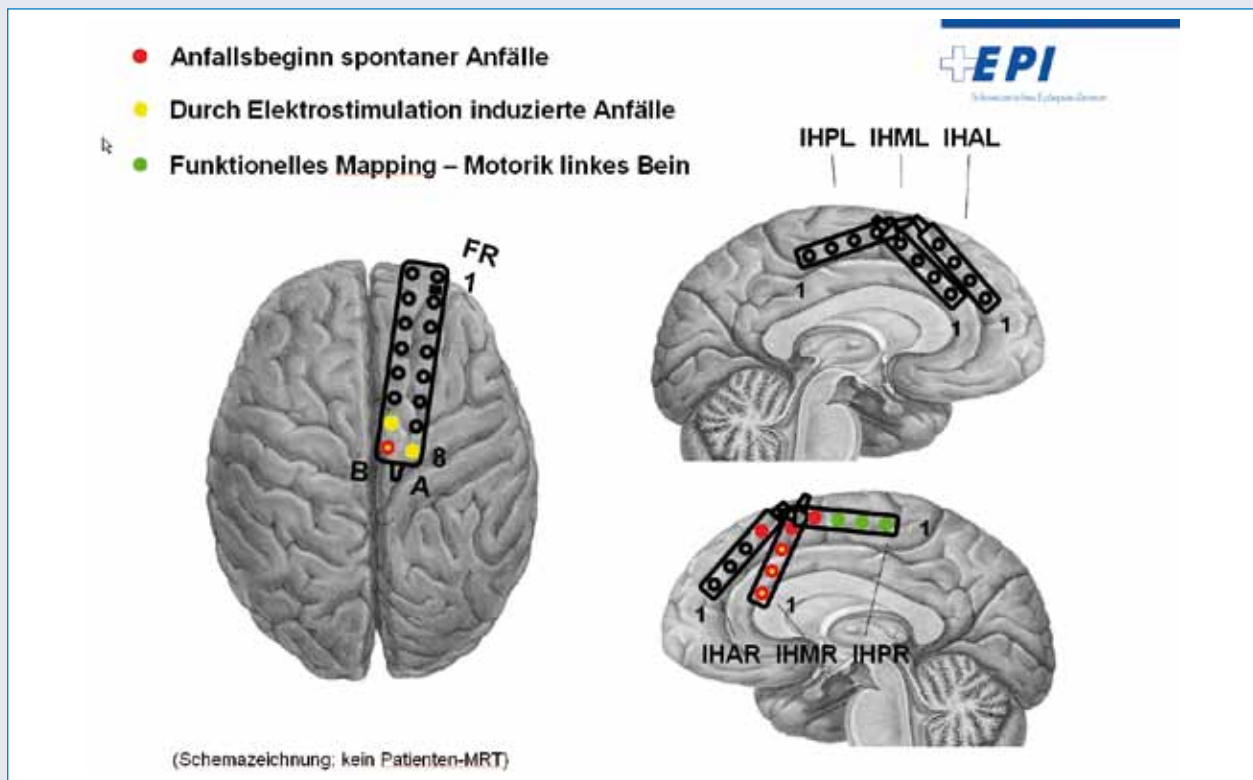


Abbildung 5: Implantationsschema und Befunde des funktionellen Mappings

Typische Anfälle konnten durch Stimulation der rechten, nicht aber der linken interhemisphärischen Elektrodenkontakte induziert werden sowie durch Stimulation von 3 Kontakten an der rechts-frontalen Konvexität direkt über der Läsion. Das funktionelle Mapping lokalisierte die epileptogene Läsion anterior des rechten medialen prämotorischen Kortex.

(Abkürzungen: IHAR interhemisphärisch anterior rechts, IHMR interhemisphärisch Mitte rechts, IHPR interhemisphärisch posterior rechts; IHAL interhemisphärisch anterior links, IHML interhemisphärisch Mitte links, IHPL interhemisphärisch posterior links)

klärung von „MRT-negativen“ pharmakoresistenten fokalen Epilepsien leisten und damit neue aussichtsreiche Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Die Detektion und genaue Lokalisation einer möglichen FCD als Ursache einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie beeinflusst entscheidend das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen sowie letztendlich auch die Erfolgsaussichten eines epilepsiechirurgischen Eingriffs [7, 8].

Um in dem vorliegenden Fall die Hypothese zu überprüfen, dass die in der morphometrischen MRT-Analyse nachweisbare Mark-Rinden-Unschärfe die primär epileptogene Läsion darstellt, war eine so genannte invasive prächirurgische Diagnostik erforderlich. Die Kongruenz der morphometrischen Befunde mit der Anfallsemiologie und den Ergebnissen des Oberflächen-EEGs erlaubte es, das für das Kind risikoärmste weitere Vorgehen zu planen, indem Zahl und Größe der zu implantierenden subduralen Elektroden auf ein Minimum beschränkt wurden (**Abbildung 5**). Über der Konvexität des rechten Frontallappens wurde beispielsweise nur eine einzige Doppelstreifenelektrode implantiert. Um dennoch sicher zu stellen, dass direkt über der vermuteten Läsion abgeleitet wird, wurde die Platzierung dieser Elektrode mittels Neuronavigation durchgeführt. Da die Läsion in den herkömmlichen MRT-Aufnahmen

(auch retrospektiv) nicht erkennbar war, wurde zu diesem Zweck der Befund der morphometrischen Analyse in das Neuronavigationssystem übertragen. Die Tatsache, dass von allen Elektrodenkontakten des subduralen Doppelstreifens speziell der eine, genau über der Läsion lokalisierte Kontakt am meisten interiktale und die früheste ictale EEG-Aktivität aufwies, zeigt, wie wichtig diese räumliche Präzision bei Planung und Durchführung der Elektrodenimplantation ist. Dies gilt insbesondere, wenn man wie hier bei Kindern den Umfang der Elektrodenimplantationen limitieren und damit auch das Komplikationsrisiko minimieren möchte.

Neben dem umschriebenen Anfallsbeginn im Oberflächen-EEG über den rechtsseitigen fronto-medialen Elektrodenkontakten sprach insbesondere die gelegentlich neben dem iktalen Lachen und der Hypermotorik beobachtete ictale Enuresis für eine Beteiligung des anterioren Gyrus cinguli und damit fronto-medialer Kortexareale. Sowohl die invasive Registrierung spontaner als auch durch Elektrostimulation ausgelöster Anfälle mit initialem Lachen bestätigte, dass das durch die MRT-Analyse detektierte Dysplasie-verdächtige Kortexareal die primär epileptogene Läsion darstellte.

Gelastische Anfälle sind selten und im Kindesalter meist mit einem hypothalamischen Hamartom assoziiert [9, 10]. Anfallsregistrierungen mit stereotak-

tischen Tiefenelektroden konnten zeigen, dass der Anfallsbeginn im Hamartom selbst liegt [11]. Es gibt nur wenige Berichte über gelastische Anfälle mit einem extrahypothalamischen Anfallsbeginn entweder im Temporal- oder Frontallappen [12-17]. Daten aus invasiven Anfallsregistrierungen sprechen dafür, dass bei gelastischen Anfällen, die mit einem Gefühl der Freude verbunden sind, der Anfallsbeginn in temporo-basalen Hirnregionen liegt oder diese Regionen zumindest involviert [9, 12], während wie in dem vorliegenden Fall der fronto-mediale Kortex an der expressiven (motorischen) Komponente des Lachens beteiligt ist [9, 14]. Bisher gibt es nur einen weiteren Fallbericht über einen Patienten mit einer MRT-negativen Epilepsie, bei dem durch Elektrostimulation des rechten anterioren Gyrus cinguli Lachen ohne das Gefühl von Heiterkeit induziert werden konnte [18]. Auch bei unserem Patient zeigte sich das Lachen nur äusserlich, ohne innerliche Beteiligung und insbesondere ohne ein begleitendes Gefühl der Heiterkeit. Ein weiterer wichtiger semiologischer Hinweis auf die Beteiligung fronto-medialer Kortexareale in der Anfallsgenerierung war die ictale Enuresis. Der anteriore zinguläre Kortex integriert als grösster Teil des limbischen Systems Informationen aus verschiedenen Netzwerken, die emotionale und exekutive Funktionen steuern [19]. Dabei besteht eine enge Verknüpfung mit autonomen Funktionen. Durch Elektrostimulation des anterioren Gyrus cinguli (Brodmann Area 24 und 25) können neben Veränderungen der Herz- und Atemfrequenz, dem Auftreten einer Gesichtsrötung oder Gänsehaut auch viszerale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Speichelfluss, Enkopresis oder Enuresis ausgelöst werden [20, 21].

Zusammengefasst ermöglichte die Kombination von MRT-Postprocessing mit semiologischen und neurophysiologischen Informationen einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff bei einem zuvor „MRT-negativen“ Kind mit gelastischen Anfällen. Histologisch bestätigte sich eine FCD rechts fronto-medial. Die Ergebnisse von invasiver Anfallsregistrierung und funktionellem Mapping erlaubten gleichzeitig einen Einblick in die Rolle des medialen frontalen Kortex bei der motorischen Komponente des Lachens.

## Referenzen

1. Schulze-Bonhage A, Fauser S, Spreer J et al. Kortikale Dysplasien als Ursache fokaler Dysplasien. *Akt Neurol* 2005; 32: 253-262
2. Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res* 2005; 67: 35-50
3. Huppertz HJ, Wellmer J, Staack AM et al. Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 2008; 49: 772-785
4. Altenmüller DM, Huppertz HJ. Kombiniertes Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik bei fokaler kortikaler Dysplasie: eine Kasuistik. *Epileptologie* 2006; 23: 117-125

5. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 2003; 3: 2-13
6. Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ. Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2008; 8: 836-843
7. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-647
8. Urbach H, Hattungen J, von Oertzen J et al. MR imaging in the presurgical workup of patients with drug-resistant epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 919-926
9. Arroyo S, Lesser RP, Gordon B et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain* 1993; 116: 757-780
10. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D et al. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988; 23: 429-439
11. Munari C, Kahane P, Francione S et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 154-160
12. Oehl B, Biethahn S, Schulze-Bonhage A. Mirthful gelastic seizures with ictal involvement of temporobasal regions. *Epileptic Disord* 2009; 11: 82-86
13. Dericioglu N, Cataltepe O, Tezel GG, Saygi S. Gelastic seizures due to right temporal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2005; 7: 137-141
14. Chassagnon S, Minotti L, Kremer S et al. Restricted frontomesial epileptogenic focus generating dyskinetic behavior and laughter. *Epilepsia* 2003; 44: 859-863
15. Kovac S, Deppe M, Mohammadi S et al. Gelastic seizures: A case of lateral frontal lobe epilepsy and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 249-253
16. McConachie NS, King MD. Gelastic seizures in a child with focal cortical dysplasia of the cingulate gyrus. *Neuroradiology* 1997; 39: 44-45
17. Mohamed IS, Otsubo H, Shroff M et al. Magnetoencephalography and diffusion tensor imaging in gelastic seizures secondary to a cingulate gyrus lesion. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 182-187
18. Sperli F, Spinelli L, Pollo C, Seeck M. Contralateral smile and laughter, but no mirth, induced by electrical stimulation of the cingulate cortex. *Epilepsia* 2006; 47: 440-443
19. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279-306
20. Lewin W, Whitty CW. Effects of anterior cingulate stimulation in conscious human subjects. *J Neurophysiol* 1960; 23: 445-447
21. Talairach J, Bancaud J, Geier S et al. The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 34: 45-52

## Korrespondenzadresse:

**Judith Kröll-Seger**  
**Klinik für Kinder und Jugendliche**  
**Schweizerisches Epilepsie-Zentrum**  
**Bleulerstrasse 60**  
**CH 8008 Zürich**  
**Tel. 041 44 387 61 11**  
**Fax 041 44 387 63 97**  
**judith.kroell@swissepil.ch**