

Zusammenfassung

Die juvenile myoklonische Epilepsie, die häufigste aller idiopathisch generalisierten Epilepsien, wurde schon 1957 von Janz und Christian mit Verhaltensweisen assoziiert, die seit längerem als Verhaltenssymptome frontaler Dysfunktionen gedeutet werden. In den wesentlichen Aspekten vereinbar mit der Verhaltensbeschreibung von Janz und Christian zeigten sich bei der Berücksichtigung der aktuellen Datenlage neuropsychologische, aber auch strukturell- und funktionell bildgebende Befunde, die auf frontale Funktionsstörungen hinweisen. Beobachtet wurden exekutive, kognitive Minderleistungen in der mentalen Flexibilität und Wortflüssigkeit, in der Konzeptformation und im Abstraktionsvermögen sowie auch in der Inhibitionskontrolle und der Handlungsplanung. Als strukturelles Korrelat wird von einem reduzierten thalamischen Volumen, von einem präfrontal veränderten Anteil an grauer Substanz sowie von einer Rostrum- und Hippokampusatrophie ausgegangen. Weiterhin scheinen dopaminerge Dysregulationen in fronto-striatären Regelkreisen zu bestehen.

Epileptologie 2009; 26: 142 – 148

Schlüsselwörter: JME, Janz-Syndrom, Kognition, Verhalten

Neuropsychological Aspects of Juvenile Myoclonic Epilepsy

Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is the most prevalent idiopathic generalised epilepsy. As early as 1957, Janz and Christian described associated behavioural traits that are indicative of frontal dysfunctions. Current scientific literature shows neuropsychological as well as structural and functional neuroimaging findings related to prefrontal disturbances. Executive deficits have been consistently observed in tasks requiring mental flexibility, generative thinking, concept formation and abstraction as well as in the control of inhibition and in planning abilities. Neuroimaging data suggest alterations in the thalamic volume, in prefrontal proportions of the grey matter and, less consistently, in the rostrum of the corpus callosum and hippocampus. From a neurochemical perspective, dopaminergic dysfunctions within the striatum and the frontal lobe as well as a reduced thalamic and prefrontal N-acetyl-concentration indicate disruptions in the thalamofrontal loop in JME-patients.

*Chantal Obrist und Hennric Jokeit,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich*

Key words: JME, Janz-Syndrome, cognition, behaviour

Aspects de l'épilepsie myoclonique juvénile

L'épilepsie myoclonique juvénile, la plus fréquente de toutes les épilepsies généralisées idiopathiques, a été associée dès 1957 par Janz et Christian à des modes de comportement interprétés depuis pas mal de temps déjà comme symptômes comportementaux d'une dysfonction frontale. Compte tenu des données actuellement disponibles, les examens par imagerie médicale ont donné des résultats neuropsychologiques, mais aussi structurels et fonctionnels compatibles avec les aspects essentiels des descriptions comportementales de Janz et Christian suggérant des troubles fonctionnels frontaux. C'est ainsi que des déficiences cognitives ont été enregistrées au niveau de la flexibilité mentale, du débit verbal, de la formation conceptuelle et de la faculté d'abstraction, de même qu'au niveau du contrôle inhibiteur et de la planification d'actes. L'hypothèse corrélationnelle avancée au plan structurel part d'un volume thalamique réduit, d'une modification de la proportion de substance grise préfrontale, ainsi que d'une atrophie rostrale et hippocampique. Des dysrégulations dopaminergiques dans les circuits régulateurs frontostriataux semblent également probables.

Mots clés : EMJ, syndrome de Janz, cognition, comportement

Einleitung

Die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) wurde erstmals 1957 durch Janz und Christian beschrieben und als „Impulsiv-Petit Mal“ bezeichnet [1]. Sie ist mit einem Anteil von 8-10 % aller Epilepsien die häufigste idiopathisch generalisierte Epilepsie. Klinisch manifestiert sie sich zwischen dem 8. und 26. Lebensjahr [2]. Die JME ist charakterisiert durch Myoklonien, welche überwiegend morgens nach dem Aufwachen auftreten und durch mangelnde Schlafhygiene und Alkoholkonsum provoziert sein können. Die Mehrzahl der JME-Patienten erleidet auch generalisiert tonisch klonische Anfälle (GTCS), die dann zumeist den Myoklonien folgen. Bei einem Drittel der Patienten kommt es zusätzlich zu Absencen, welche in der Kindheit stärker und häufiger sind und sich im Jugendalter abschwächen [3]. Die juvenile myoklonische Epilepsie wird oft spät, meist erst beim Auftreten von GTCS, diagnostiziert, da die früher auftretenden Myoklonien häu-

fig auf Verhaltensstörungen oder Tics zurückgeführt und bagatellisiert [2] oder als fokale motorische Anfälle [3] interpretiert werden. Wie bei allen idiopathisch generalisierten Epilepsien wird eine komplexe, noch nicht vollständig erforschte genetische Disposition vermutet. Helbig et al. identifizierten die 15q13.3 Mikrodeletion als bisher bedeutsamsten genetischen Risikofaktor für idiopathisch generalisierte Epilepsien [4]. Bei guter Compliance kann eine Anfallsfreiheit beziehungsweise gute Anfallskontrolle bei antiepileptischer Medikation mit Valproinsäure, Levetiracetam oder Lamotrigin erreicht werden. Voraussetzung ist allerdings, dass die medikamentöse Behandlung wie auch ein angepasster Lebensstil lebenslang fortgesetzt werden [3]. Durch die mit der JME häufig assoziierten Verhaltensauffälligkeiten werden die regelmässige Medikamenteneinnahme und Schlafhygiene jedoch oft vernachlässigt [1].

Janz und Christian ordnen bereits in ihrer Erstbeschreibung den JME-Patienten spezifische Persönlichkeitsmerkmale und Verhaltensweisen zu. So ist das Persönlichkeitsprofil der Patienten bei durchschnittlicher Intelligenz durch Unzuverlässigkeit und Vergesslichkeit, Mangel an Ausdauer und Zielstrebigkeit, Gleichgültigkeit sich selbst und ihrer Krankheit gegenüber, infantiles, unreifes und enthemmtes Verhalten, emotionale Instabilität sowie schwankendes Selbstkonzept charakterisiert. Daneben werden den JME-Patienten auch durchaus freundliche, kommunikative und soziale Eigenschaften zugeschrieben [1]. Die genannten Auffälligkeiten werden schon seit längerem als Verhaltenssymptome frontaler Dysfunktionen gedeutet. JME-Patienten leiden weiterhin häufiger unter psychiatrischen Störungen [5], insbesondere Persönlichkeitsstörungen [6], als die neurologisch gesunde Bevölkerung, was mit der Annahme frontaler Funktionsbeeinträchtigungen zumindest nicht unvereinbar ist.

Bei 80 % der Patienten manifestiert sich die JME zwischen dem 12. und dem 18. Lebensjahr [2]. Während dieser Lebenszeitspanne sind zahlreiche Meilensteine und Entwicklungsaufgaben, welche für die kurz- sowie langfristige Zukunft prägend sind, zu meistern. In dieser Zeit wird von den Jugendlichen nach einer sozialen sowie psychischen Identität gesucht. Zu dieser Entwicklung gehören die Selbständigkeitsentfaltung, das Akzeptieren des sich verändernden, pubertierenden Körpers, der Beginn sexueller Beziehungen, der Aufbau eines eigenen Wertesystems und auch die Vorbereitung und Einstellung auf eine berufliche Karriere. Gerade letzteres stellt für die gesamte Berufsbiographie einen entscheidenden Prozess dar, bei dem Persönlichkeitseigenschaften, die kognitive Entwicklung sowie Selbstwert und Selbstbewusstsein wichtig sind und dem eben auch normative gesellschaftliche Erwartungen zugrunde liegen. Die oben beschriebenen Verhaltensmerkmale und Persönlichkeitseigenschaften wie Mangel an Zielsetzung und Ausdauer stellen bei der JME für das Erlangen einer beruflichen Ausbildung sowie für das Bewähren im erwünschten Beruf eine gewisse Hür-

de dar. Hinzu kommt, dass präfrontale Strukturen, welche eine eminente Rolle bei höheren Denkfunktionen spielen und ausserdem eine Kontrollinstanz für impulsives Verhalten darstellen, sich während der Pubertät neu organisieren, um erst gegen das 20. Lebensjahr als voll ausgebildetes, funktionierendes, exekutives System zu fungieren. Folglich sind das planende Denken, Problemlösen, Organisieren und Abstrahieren sowie die Steuerung der Selbstregulation und der Impulskontrolle generell im Jugendalter noch nicht ausgereift verfügbar. Neben den nun krankheitsbedingten Charakteristika bei jugendlichen JME-Patienten modulieren dementsprechend auch alters- und entwicklungsbedingte Faktoren während der Pubertät die exekutiven Kompetenzen, welche für das Erreichen von Bildungszielen und einer erfolgreichen Integration in das Berufsleben wichtig sind.

Die Annahme, dass der JME eine frontale Funktionsstörung zugrunde liegen könnte, führte in den letzten Jahren zu einer Intensivierung strukturell- und funktionell bildgebender aber auch neuropsychologischer Untersuchungen dieses Epilepsiesyndroms. Die neuropsychologische Untersuchung frontaler Funktionen bei JME-Patienten erbrachte Ergebnisse, die in wesentlichen Aspekten als vereinbar mit der Verhaltensbeschreibung von Janz und Christian angesehen werden können. Kognitive Funktionen wurden in der Vergangenheit bei idiopathischen Epilepsien sehr viel seltener untersucht als bei symptomatischen Epilepsien. Der Hauptgrund dafür dürfte sein, dass Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien nicht oder nur selten unter schwerwiegenden spezifischen neuropsychologischen Defiziten leiden.

Ziel dieser Übersicht ist es, den aktuellen Forschungsstand zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen bei JME aus primär klinischer Perspektive darzustellen und zusammenzufassen. Dazu wurde die Medline-Datenbank nach relevanten Studien durchsucht. Es wurden vier Originalpublikationen in Zeitschriften nach 2003 ausgewählt, die Studienergebnisse zu kognitiven Funktionen bei Patienten mit JME berichten. Diese wurden ergänzt durch aktuelle strukturell und funktionell bildgebende Ergebnisse, die einen interpretatorischen Bezug zu den neuropsychologischen Befunden zulassen. Um eine Vergleichbarkeit von Studien und Tests zu ermöglichen, wurde für in Studien als signifikant berichtete Ergebnisse die jeweilige Effektstärke (d) berechnet.

Aktuelle neuropsychologische Untersuchungsergebnisse

1. Iqbal et al. untersuchten bei JME-Patienten (N = 8), einer nichtbetroffenen JME-Geschwisterstichprobe (N = 8) und bei einer Kontrollgruppe (N = 16) Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, das Gedächtnis und Lernen sowie die allgemeine kognitive Leistungsfähig-

keit anhand zahlreicher neuropsychologischer Testverfahren (California Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure, Stroop (Color-Word), Grooved Pegboard, Spatial Span, Digit Span, Brixton, Phonemic Fluency (letters FAS), Semantic Fluency (Animals), Cognitive Estimates Test, Token Test, Vocabulary, Block Design, Matrix Reasoning, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence). Zusätzlich erhoben sie mit Fragebögen eine Selbsteinschätzung exekutiver Funktionen, von Ängstlichkeit und Depressivität (Hospital Anxiety and Depression Scale, DEX Questionnaire aus Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome, BADS). Bei den eingeschlossenen Patienten bestand eine zumindest 24-stündige Anfallsfreiheit vor der neuropsychologischen Untersuchung. Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischen medizinischen, psychiatrischen oder progressiven neurologischen Erkrankungen. Die drei Gruppen unterschieden sich bezüglich Alter, Geschlecht, Ethnizität und Beschulung nicht signifikant voneinander. Um den Effekt interiktaler Entladungen auf die kognitive Leistung zu untersuchen, fand der erste Teil der Untersuchung während eines EEG-Video-Monitorings statt [7].

JME-Patienten zeigten gegenüber der Kontrollgruppe signifikant schlechtere Leistungen in der phonematischen ($d = 1,41$) und semantischen Wortproduktion ($d = 1,08$). Weiter ordneten JME-Patienten ihrem Verhalten bedeutend mehr dysexekutive Merkmale (DEX) zu verglichen mit der Kontrollgruppe ($d = 1,62$) als auch mit ihren Geschwistern ($d = 1,34$). Die drei Gruppen unterschieden sich bezüglich des IQs nicht voneinander. Die Berechnung der Effektstärke, ein statistisches Mass, welches nicht von der Stichprobengrösse abhängt, ergab jedoch einen grossen Effekt ($d = 0,92$) beim Vergleich des IQs zwischen der Kontrollgruppe und JME-Patienten sowie einen mittleren Effekt ($d = 0,52$) bei der Gegenüberstellung des IQs der Geschwister und der Kontrollgruppe. Obwohl gegenüber der Kontrollgruppe in keiner Funktion signifikant unterschiedlich, glich das neuropsychologische Profil der Geschwister bezüglich Stärken und Schwächen mehr dem Profil der JME-Patienten als dem der Kontrollgruppe. Aus diesem Befund schliessen Iqbal et al., dass die frontale und anterior temporale Gehirnentwicklung wahrscheinlich genetisch mit der Entwicklung von JME assoziiert ist [7]. Allerdings dürften auch kulturelle Variablen zu ähnlichen neuropsychologischen Profilen unter Geschwistern führen, was die Autoren nicht erwähnen.

Bei zwei Patienten kam es während der Untersuchung zu subklinischen epileptiformen Entladungen im EEG. Bei einem Patienten wurde während einer der Entladungen ein kognitiver Leistungsabfall (Transient Cognitive Impairment) beobachtet. So fiel bei der nachträglichen Inspektion der Videoaufzeichnung auf, dass sich der Patient im Moment des epileptiformen EEGs eine Zahl nicht merken konnte. Im anderen Fall traten während der neuropsychologischen Testung signifikant weniger interiktale Potenziale auf. Die kogniti-

ve Beanspruchung führte hier vermutlich zu einer Hemmung epileptiformer Aktivität [7].

Die oben beschriebenen Resultate sind wegen der kleinen Stichprobengrösse der JME-Patienten ($N < 10$) nur mit grosser Zurückhaltung zu interpretieren. In der phonematischen Wortproduktion zeigte sich die grösste Abweichung der Leistungen von JME-Patienten im Vergleich zu ihren Geschwistern und insbesondere gesunden Kontrollpersonen.

2. Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Iqbal et al., der nur in der Wortproduktion Beeinträchtigungen bei den Patienten beobachtete [7], stellten sich in der Studie von Pascalicchio et al. Defizite in zahlreichen Testleistungen heraus. Es wurden 50 JME-Patienten mit 50 gesunden Kontrollpersonen verglichen, wobei die untere Altersgrenze bei 17 lag. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten mit einer Valproat-Monotherapie behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit auffälligen MRI-Befunden, Alkoholkrankheit, Drogenmissbrauch in der Vergangenheit und mit anderen Pathologien neben der Epilepsie. Ereigneten sich in den 24 h vor der Untersuchung Anfälle, wurden 72 h vor der Untersuchung Antihistaminika oder Alkohol eingenommen, wurden auch diese Patienten ausgeschlossen. Alter, Geschlecht und Beschulung wurden kontrolliert, das Intelligenzniveau jedoch nicht. Verglichen wurden das allgemeine kognitive Leistungsniveau (Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III)), Gedächtnisfunktionen (Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)), Sprache und Wortproduktion (Boston Naming Test, Phonemic Fluency (letters FAS) und Semantic Fluency (Animal Naming)) sowie Aufmerksamkeits- und die Exekutivfunktionen (Stroop Test, Trail Making Test). Dabei erzielte die JME-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe im grössten Teil der eingesetzten Testverfahren schlechtere Resultate. So waren Aufmerksamkeitsfunktionen, sofortiger und verzögerter Gedächtnisabruf im verbalen und visuellen Bereich wie auch exekutive Fertigkeiten vermindert. Von 25 erhobenen Variablen erwiesen sich 18 als signifikant different gegenüber der Kontrollgruppe mit einer mittleren Effektstärke von 0,56 in einem Bereich von $d = 0,25$ bis $d = 1,17$. Die JME-Gruppe hatte weiter einen signifikant tieferen Verbal-, Handlungs- und Gesamt-IQ [8].

Pascalicchio et al. berechneten für jeden Patienten aus dem Anteil der ausserhalb der Normgrenzen liegenden Testresultate einen Beeinträchtigungsindex (impairment index). Bei einem z-Wert von -1,5 wurde eine signifikante positive Korrelation zwischen dem Beeinträchtigungsindex und der Epilepsiedauer beobachtet. Bei Mitberücksichtigung der Beschuldungsdauer zeigte sich, dass bei höherer Beschulung (über 11 Jahre) der Effekt zwischen dem kognitiven Beeinträchtigungsgrad und der Dauer der Epilepsie nicht mehr vorhanden war. Die Autoren schlossen daraus, dass eine bessere Bildung einen wichtigen protektiven Faktor bei der Entwicklung von kognitiven Defiziten bei der JME darstellt

[8]. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass JME-Patienten häufig kognitive Defizite in einer Vielzahl von Funktionsbereichen aufweisen. Ob dies ein unspezifischer Effekt der chronischen Erkrankung Epilepsie ist, auf die Valproat-Therapie zurückgeführt werden kann oder ein spezifisches Risikoprofil des Syndroms der JME abbildet, ist durch diese Studie nicht beantwortbar. Vergleiche zu Patienten mit anderen Epilepsiesyndromen könnten aber helfen, diese Frage zu klären.

3. Ziel der Studie von Sonmez et al. war die Evaluation kognitiver Defizite bei JME sowie deren Beeinflussung durch die Risikofaktoren Alter, Anfälle in der Familie, Alter bei Beginn der Epilepsie, Schulungsniveau, Anfallstyp, interiktale EEG-Aktivität und antiepileptische Medikation. Es wurden 35 rechtshändige JME-Patienten sowie 35 rechtshändige Kontrollpersonen neuropsychologisch untersucht. In die JME-Gruppe wurden Patienten aufgenommen, die mindestens 16 Jahre alt waren und die Regelschule abgeschlossen hatten sowie Valproat als antiepileptische Medikation einnahmen. Ausgeschlossen wurden Patienten, die unter einer weiteren Krankheit, welche kognitive Funktionen beeinträchtigen könnte, litten. Ausschlusskriterien waren ausserdem das Auftreten eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls innerhalb der letzten Woche oder von Myoklonien oder Absencen innerhalb der letzten 24 Stunden vor der Untersuchung sowie ein IQ unter 70. Die Kontrollgruppe wurde bezüglich Alter und Schulung mit der Patientengruppe parallelisiert. Sie galten als neurologisch und psychiatrisch gesund, nahmen keine Medikamente ein, hatten einen IQ grösser 70, und die Familienanamnese war für Epilepsie leer. Verglichen wurden einerseits die JME-Patienten mit der Kontrollgruppe, andererseits auch die JME-Patienten miteinander unter Berücksichtigung der oben genannten Risikofaktoren. Es wurden Gedächtnisfunktionen (Test for Verbal Memory Process, Wechsler Memory Scale), perzeptuelle und konstruktive Leistungen (Judgement of Line Orientation, Benton's Facial Recognition Test, Clock Drawing Test, Copying a cube), Aufmerksamkeitsfunktionen (Digit Span Test), exekutive Fertigkeiten (Stroop-Test, Semantic Word List Generation), Sprache (Comprehension, Boston Naming Test, Cookie Diebstahl) sowie die generelle kognitive Leistungsfähigkeit (Mini-Mental State Examination, WAIS-Verbal-IQ) untersucht. Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigten JME-Patienten einen reduzierten Lernzuwachs beim Lernen einer Wortliste ($d = 0,57$) sowie reduzierte Leistungen im zeitlich verzögerten Abruf der Wechsler Gedächtnisskala (Gesamtindex, $d = 0,63$). Auch im perzeptuell-konstruktiven Bereich hatten die JME-Patienten grössere Schwierigkeiten, welche sich beim Zeichnen von Uhren ($d = 0,72$) und einer geometrischen Figur ($d = 0,56$) äusseren. In Tests zu Exekutivfunktionen schnitten die JME-Patienten im Farb-Wort-Interferenztest ($d = 0,55$) und in der semantischen Wortproduktion ($d = 1,14$) schlechter ab als die Kontrollgruppe. Weiter hatten die JME-Patienten mehr Schwierigkeiten, komplexe Instruktionen aus-

zuführen ($d = 0,61$). Die IQ-Werte der zwei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($d = 0,27$). Zusammengefasst postulieren Sonmez et al. neben ausgeprägten exekutiven Beeinträchtigungen Defizite im verbalen und visuellen Gedächtnis sowie im visuell-räumlichen Bereich [9].

Der Vergleich der kognitiven Leistungen innerhalb der JME-Patienten unter Berücksichtigung klinisch-anamnestischer und demographischer Faktoren ergab folgende Resultate: Junge Patienten im Alter zwischen 16 und 19 schnitten im Kurz- und Langzeitgedächtnis reduziert ab. Patienten mit bekannten Anfällen in der Familie erzielten in frontalen Leistungen sowie in der allgemeinen kognitiven Evaluation schlechtere Resultate als Patienten mit einer leeren Familienanamnese für Epilepsie. Passend zu den Befunden von Pascalicchio et al. erreichten Patienten mit hoher Schulbildung bessere Werte in der Wechsler Gedächtnisskala sowie bei sprachlichen Aufgaben (Comprehension, Boston Naming Test). Als möglicher Risikofaktor wurde weiter die Häufigkeit von Myoklonien und Absencen gewertet. Den interiktalen Aktivitäten im EEG wurde keine die Kognitionen beeinflussende Wirkung zugeschrieben. Im Vergleich zu der Studie von Iqbal et al. wurde die EEG-Aktivität retrospektiv und nicht während der neuropsychologischen Testung erfasst. Im Gegensatz zu der Annahme von Pascalicchio et al., dass die Dauer der Epilepsie einen negativen Einfluss auf die kognitive Leistung hat, wurde in der Studie von Sonmez et al. keine derartige Beziehung entdeckt [9].

4. Piazzini et al. verglichen exekutive Leistungen von Patienten mit JME ($N = 50$), mit Temporallappenepilepsie ($N = 40$) und Frontallappenepilepsie ($N = 40$) sowie einer Kontrollgruppe ($N = 40$). Die vier Gruppen unterschieden sich bezüglich Alter, Schulung und IQ nicht signifikant voneinander. Ausgeschlossen wurden Patienten, die zusätzlich zur antiepileptischen Therapie noch weitere Medikamente einnahmen. Ausserdem durften keine psychiatrischen oder progredienten neurologischen Erkrankungen vorliegen. In der TLE und FLE-Gruppe wurden Patienten mit kryptogener Epilepsie ohne Lateralisation des Anfallsursprungs ebenfalls ausgeschlossen. Bei den gesunden Kontrollpersonen waren das Vorhandensein einer medizinischen oder akut psychiatrischen Erkrankung und der Missbrauch von Substanzen Ausschlusskriterien. Die JME-Patienten erzielten gegenüber der TLE-Gruppe und der Kontrollgruppe in einer Kategorisierungsaufgabe (Winsconsin Card Sorting Test) bezüglich der Anzahl Kategorien (JME vs. TLE $d = 0,62$, JME vs. KG $d = 1,41$) sowie bezüglich der Anzahl Perseverationen ($d = 1,41$, $d = 2,36$) und der Fehlerzahl ($d = 2,27$; $d = 3,77$) signifikant schlechtere Resultate. In der Wortproduktion generierten sie ebenfalls weniger Wörter als die TLE und die Kontrollgruppe ($d = 1,01$, $d = 1,27$). Die JME-Gruppe und die FLE-Gruppe unterschieden sich bezüglich der Leistungen in exekutiven Funktionen nicht voneinander. Diese Daten sprechen für frontale Dysfunktionen bei JME im Ausmass und Um-

fang, wie sie bei Frontallappenepilepsien bekannt sind [10].

Strukturelle und funktionell bildgebende Ergebnisse

Pulsipher et al. untersuchten volumetrisch thalamische und frontale Strukturen bei Patienten mit JME. Weiter analysierten sie den korrelativen Zusammenhang zwischen exekutiven Leistungen und den Volumina thalamofrontaler Strukturen. Um auszuschliessen, dass mögliche neuropsychologische oder strukturelle Auffälligkeiten generell auf Epilepsien mit frühem Beginn zurückzuführen sind, verglichen sie die JME-Gruppe mit einer an BCECTS (Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes) erkrankten Gruppe und zusätzlich noch mit einer Kontrollgruppe. Vereinbar mit dem aktuellen Forschungsstand zeigten sich bei JME-Patienten exekutive Dysfunktionen in kognitiven Leistungen (Delis-Kaplan Executive Function System) wie auch im fremdberichteten Verhalten (Behavior Rating Inventory of Executive Function) gegenüber beiden Vergleichsgruppen. JME-Patienten wiesen ausserdem signifikant kleinere thalamische und frontale Volumina auf verglichen mit der Kontrollgruppe wie auch verglichen mit der BCECTS-Gruppe. Weiter korrelierte das thalamische und frontale Volumen mit kognitiven Leistungen ausschliesslich in der JME-Gruppe. Diese Befunde, so die Autoren, deuten auf eine klinisch signifikante Beeinträchtigung thalamofrontaler Regelkreise, die mit Minderleistungen in den exekutiven Funktionen wie auch mit dysexekutiv geprägtem Verhalten einhergehen [11].

Eine ältere Studie von Woermann et al. berichtete einen erhöhten Anteil an grauer Substanz mit links mesiofrontalem Maximum bei Patienten mit JME. Dies, so Woermann et al., spräche für ein strukturelles Korrelat der bei JME beobachteten neuropsychologischen Defizite [12]. Eine volumetrische und voxel-basierte morphometrische Untersuchung von Tae et al. ergab einen verringerten Anteil an grauer Substanz im präfrontalen Kortex. Weiter wurden in ihrer Studie ein verkleinertes Rostrum sowie eine Hippokampusatrophie bei JME-Patienten festgestellt. Ausserdem war das Volumen des linken Frontallappens, verglichen mit demjenigen von Kontrollprobanden, grösser. Das Volumen des rechten Frontallappens korrelierte negativ mit der Krankheitsdauer, was nach den Autoren auf eine progressive Schädigung des rechten Frontallappens bei der JME verweisen könnte [13]. Diese variablen Befunde sprechen für diskrete und diffuse strukturelle Auffälligkeiten mit vermutlich komplexen pathologischen Mechanismen.

Auch werden neurochemische Veränderungen im Zusammenhang mit der JME berichtet. So beschrieben Ciumas et al. in ihrer PET-Ligandenstudie, dass die Dopamin-Signalübertragung im Striatum und im Frontallappen bei der JME verändert ist. Das dopaminerge

System spielt, so die Autoren, eine wichtige Rolle bei der Modulation von Myoklonien. So wird die Anzahl myoklonischer Anfälle durch Aktivität der Dopaminrezeptoren reduziert, während eine Minderung dopaminerger Aktivität die Neigung zu Myoklonien verstärkte. Dies stützt den Verdacht, dass bei der JME dopaminerge Dysfunktionen eine wichtige Rolle spielen könnten [14].

Savic et al. demonstrierten mittels Magnetresonanztomographie (MRS), dass JME-Patienten eine reduzierte N-acetyl-aspartate-Konzentration im präfrontalen Kortex aufweisen, was ein Marker für funktionelle und strukturelle Beeinträchtigungen ist [15]. Mory et al. beschrieben ebenfalls bei 9 von 10 JME-Patienten verminderte N-acetyl-aspartate-Werte im Thalamus [16]. Die Reduktion der N-acetyl-aspartate-Konzentration steht im Zusammenhang mit neuronaler Schädigung und mitochondrialer Dysfunktion. Diese neurochemischen Veränderungen könnten nach Savic et al. mit funktionellen Beeinträchtigungen thalamofrontaler Regelkreise bei der JME korrelieren [15].

Zusammenfassung und Diskussion

Die vorliegenden aktuellen Studien zu neuropsychologischen Aspekten der JME weisen klar auf frontal zu lokalisierende Defizite in den Exekutivfunktionen hin. Beobachtet wurden Minderleistungen in der mentalen Flexibilität und der Wortflüssigkeit [7, 8, 10] sowie Schwierigkeiten in der Konzeptformation und im Abstraktionsvermögen [10]. Weiter waren die Leistungen bei der Hemmung von irrelevanten Reizen [8] sowie in der Handlungsplanung [9] reduziert.

Konsens besteht über das Vorhandensein hoher Effektstärken in der phonematischen Wortproduktion mit einem mittleren Effekt von 1,23. Die Berechnung des mittleren Effekts in der semantischen Wortproduktion ergab ebenfalls einen hohen Effekt ($d = 0,87$). Die semantische und phonematische Wortproduktion können folglich als klinisch sensitive Masse zur Erhebung exekutiver Defizite bei JME-Patienten betrachtet und ihr Einsatz in der klinischen Diagnostik empfohlen werden. Hohe Effektstärken wurden ausserdem bei einer Kategorisierungsaufgabe (Winsconsin Card Sorting Test) [10] und bei einer Aufgabe zur geteilten Aufmerksamkeit (Trail Making Test) [8] beobachtet.

Ebenfalls wurden in Selbst- und Fremdbeurteilungsfragebögen zu exekutiven Verhaltensaspekten Auffälligkeiten bei Patienten mit JME berichtet [7, 11]. Schon 1957 wurden die Patienten von Janz und Christian als „unzuverlässig“, „gleichgültig“, „unreif“ und „enthemmt“ beschrieben [1]; Verhaltensweisen, die vermutlich sowohl mit den beschriebenen neuropsychologischen Defiziten wie auch Verhaltensauffälligkeiten, die in den Fragebögen genannter Untersuchungen erfasst werden, korrelieren.

Das neuropsychologische Profil der JME-Betroffenen weist Ähnlichkeiten auf mit dem von Patienten, die an

einem/er Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) leiden. So zeigt zumindest ein erheblicher Teil der ADHS-Patienten typischerweise Defizite in den exekutiven Funktionen [17].

Die neueren bildgebenden Studien bei Patienten mit JME stützen zumindest den Verdacht auf strukturelle und funktionelle Beeinträchtigungen thalamofrontaler Regelkreise [11, 15]. Die morphometrischen Befunde der Arbeiten von Woermann et al. [12] und Tae et al. [13] sind ein Indikator dafür, dass es sich wohl eher um diskrete und diffuse Veränderungen in frontalen Strukturen bei JME-Patienten handeln dürfte, da diese auch erst mit sehr sensitiven voxelbasierten morphometrischen Techniken nachweisbar sind. Ihr partiell ausgewiesener Zusammenhang zu neuropsychologischen Testleistungen ist als, wenn auch vorläufiger, Hinweis auf ihre klinische Signifikanz zu sehen. Bei der JME werden ebenfalls Veränderungen im dopaminergen System berichtet [14], das auch eine Schlüsselrolle in Modellen der ADHS spielt. Die Konvergenz neurochemischer, neuropsychologischer Studienergebnisse sowie der Verhaltensbeschreibungen von ADHS- und JME-Patienten legt die Vermutung nahe, dass bei beiden Störungen zumindest partiell dieselben Strukturen und Funktionssysteme affiziert sind.

Ungeklärt ist und zum Teil kontrovers in der Literatur diskutiert wird die Frage, ob die kognitiven Defizite ausschliesslich exekutive Funktionen oder auch andere neurokognitive Systeme betreffen. So waren in der Studie von Paschalichio et al. neben den Exekutivfunktionen auch die Leistungen in Gedächtnisfunktionen, in der Sprache sowie in Aufmerksamkeitsfunktionen vermindert [8]. Allerdings sind diese Effekte aufgrund des signifikanten Gruppenunterschiedes in der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit (IQ) infrage zu stellen. Jedoch berichteten auch Sonmez et al. bei statistischer Kontrolle von Unterschieden in der Intelligenz Minderleistungen bei JME-Patienten im verbalen und visuellen Gedächtnis sowie bei visuell-räumlichen Anforderungen [9]. Ob diese Defizite im Rahmen von mangelnder Handlungsplanung und-strukturierung aufgrund reduzierter Exekutivfunktionen zu sehen sind oder eigenständige Problembereiche darstellen, ist gegenwärtig noch ungeklärt.

Ebenfalls unsicher ist, ob das neuropsychologische Profil der JME-Patienten spezifisch oder allgemein bei idiopathisch generalisierten oder anderen Epilepsieformen anzutreffen ist. Piazzini et al. verglichen als einzige in ihrer Studie JME-Patienten mit anderen Epilepsiegruppen (FLE, TLE). Dabei zeigten sich exekutive Auffälligkeiten im Ausmass und Umfang, wie sie bei den Frontallappenepilepsien schon lange bekannt sind [10]. Durch den Vergleich mit geeigneten klinischen Gruppen sowie der Kontrolle des allgemeinen Leistungsniveaus werden in dieser Untersuchung wichtige Standards für weitere Studien mit JME-Patienten gesetzt.

Bei der Untersuchung kognitiver Funktionen bei Epilepsiepatienten gibt es zahlreiche Faktoren, die die Lei-

stung mitbeeinflussen können. Iqbal et al. zeigten in ihrer Studie, dass interiktale epileptiforme Entladungen kognitive Funktionen beeinträchtigen können, oder dass umgekehrt die kognitive Beanspruchung einen hemmenden Effekt auf das Entstehen interiktaler Entladungen haben kann [7]. Inkonsistent wird ebenfalls der Einfluss der Krankheitsdauer diskutiert [8, 9]. Paschalichio et al. sehen in einem hohen Bildungsniveau einen wichtigen protektiven Faktor [8], was aber auch für Patienten mit refraktärer Temporallappenepilepsie zu gelten scheint [18]. Negative Einflüsse auf Kognition werden einem frühen Anfallsbeginn, dem Auftreten von Anfällen in der Familie sowie dem Auftreten von Absencen zugeschrieben [9].

Die hier vorgestellten Untersuchungen deuten klar auf mangelnde beziehungsweise beeinträchtigte Exekutivfunktionen bei JME-Patienten hin, wobei die Befunde durch die Resultate bildgebender Studien sowie einer korrespondierenden Verhaltensbeschreibung gestützt werden. Dieses Wissen sollte nutzbar gemacht werden, um Jugendliche mit JME in dieser lebensbiographisch prägenden Entwicklungsphase durch die Vermittlung kompensatorischer Mechanismen zu unterstützen. Infrage dafür kämen eine neuropsychologisch orientierte kognitive Verhaltenstherapie sowie edukative Interventionen, wie sie aus der Therapie der ADHS bekannt sind.

Referenzen

1. Janz D, Christian N. *Impulsive petit mal. Dtschz Nervenheilk 1957; 176: 346-386*
2. Krämer, G. *Epilepsie: Antworten auf die häufigsten Fragen. Stuttgart: Trias, 1998*
3. Panayiotopoulos CP. *Epileptic Syndromes and Their Treatment. London: Springer, 2007*
4. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ et al. *15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. Nature Genetics 2009; 41: 160-162*
5. de Araujo Filho GM, Paschalichio TF, da Silva Sousa P et al. *Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 100 patients. Epilepsy Behav 2007; 10: 437-441*
6. Trinka E, Kienpointner G, Unterberger I et al. *Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2006; 47: 2086-2091*
7. Iqbal N, Caswell HL, Hare DJ et al. *Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: A preliminary controlled experimental video-EEG case series. Epilepsy Behav 2009; 14: 516-521*
8. Paschalichio TF, de Araujo Filho GM, da Silva Noffs MH et al. *Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 50 patients. Epilepsy Behav 2007; 10: 263-267*
9. Sonmez F, Atakli D, Sari H et al. *Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsy Behav 2004; 5: 329-336*
10. Piazzini A, Turner K, Vignoli A et al. *Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2008; 49: 657-662*
11. Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L et al. *Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 2009; 50: 1210-1219*

12. Woermann FG, Free SL, Koeppe MJ et al. *Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI.* *Brain* 1999; 122: 2101-2108
13. Tae WS, Hong SB, Joo EY et al. *Structural brain abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy patients: Volumetry and voxel-based morphometry.* *Korean J Radiol* 2006; 7: 162-172
14. Ciumas C, Wahlin TB, Jucaite A et al. *Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy.* *Neurology* 2008; 71: 788-794
15. Savic I, Osterman Y, Helms G. *MRS shows syndrome differentiated metabolite changes in human-generalized epilepsies.* *Neuroimage* 2004; 21: 163-172
16. Mory SB, Li LM, Guerreiro CA, Cendes F. *Thalamic dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy: A proton MRS study.* *Epilepsia* 2003; 44: 1402-1405
17. Barkley RA. *Issues in the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in children.* *Brain* 2003; 25: 77-83
18. Jokeit H, Ebner A. *Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: A cross sectional study.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 44-50

Korrespondenzadresse:

PD Dr. rer. nat. Hennric Jokeit
Leiter Neuropsychologie
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 3876346
Fax 0041 44 3876397
hjokeit@swissepi.ch