

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Kortikale Fehlbildungen und Netzwerke

Blümcke I

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2011; 12 (2), 119-123

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Change.Pain:

compact

PAIN FOR EXPERTS

Virtuelle Fortbildung

Themenschwerpunkte:

Schmerzmedizin | Palliativtherapie
Migräne | Neuropathische Schmerzen

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Rudolf Likar, MSc

Jetzt anmelden!

Do.,
28.10.
17:00 – 20:00
Uhr

Fr.,
29.10.
17:00 – 19:15
Uhr



Kortikale Fehlbildungen und Netzwerke

I. Blümcke

Kurzfassung: Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung (MCDs) stellen eine häufige Ursache pharmakoresistenter Epilepsien dar. In dieser Arbeit sollen charakteristische Varianten mit besonderer Berücksichtigung der fokalen kortikalen Dysplasien vorgestellt werden. Aktuelle Befunde stützen die Hypothese, dass dysplastisches Gehirngewebe selbst an der Entstehung epileptiformer Entladungen beteiligt ist. Darüber hinaus scheinen komplexe Wechselwirkungen mit den sich früh entwickelnden neuronalen Netzwerken zur hohen Epileptogenizität beizutragen. Die genaue Kenntnis dieser Eigenschaften ist für die Behandlung von MCDs wichtig, da maßgeschneiderte epilepsiechirurgische Therapieverfahren bei pharmakoresistenten Patienten

zunehmend helfen, eine dauerhafte Anfallskontrolle zu erzielen.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Gehirnentwicklung, fokale kortikale Dysplasie, Neuropathologie

Abstract: Cortical Malformations and Networks. Malformations of cortical development (MCD) are highly epileptogenic brain lesions and patients usually become resistant to antiepileptic drug treatment. The histopathological spectrum of MCDs is large, ranging from prominent to only minute lesions. The association between MCDs and epileptogenesis has not been clarified so far but recent data promote the idea that

abnormal neuronal components within MCDs contribute to ictal events. Alternative hypotheses argue for perilesional changes or aberrant neural networks establishing at an early time window, thereby promoting the epileptogenic condition. Since corresponding animal models are not yet available, high-resolution imaging as well as direct correlation analysis between in vivo electrophysiological recordings and histopathological and/or molecular studies of resected human brain tissue would be most helpful to clarify this issue. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2011; 12 (2): 119–23.**

Key words: epilepsy, development, focal cortical dysplasia, neuropathology

■ Einleitung

Die Entwicklung der menschlichen Großhirnrinde unterliegt einer zeitlich und örtlich streng kontrollierten Abfolge zellulärer und molekularer Signale. So wandern die Neuroblasten von ihrem Ursprungsort in der Subventrikularzone entsprechend dem Zeitpunkt ihrer Entstehung in unterschiedliche Schichten des Neokortex ein [1]. Die ersten Nervenzellen vom Cajal-Retzius-Typ bilden die oberflächennächste Schicht 1, spätere Zellen formen sich zu den Schichten 2–6. Dieser komplexe neurobiologische Entwicklungsprozess stellt eine wesentliche Grundlage für die Ausbildung weit verzweigender kortikaler Netzwerke dar. Auf der anderen Seite ist diese zeitlich und räumlich streng determinierte Organisation für zahlreiche endogene (z. B. genetische) aber auch exogene Noxen anfällig. Tatsächlich ist die Vielfalt struktureller und molekularer Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung beeindruckend groß [2, 3]. Durch die Weiterentwicklung hochauflösender bildgebender Verfahren in der Neurologie können Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung immer früher entdeckt werden [4]. Sie zeigen aber auch ein breites klinisches Spektrum. Epileptische Anfälle stellen allerdings das häufigste neurologische Symptom dar, sind in der Behandlung bei Patienten mit kortikalen Fehlbildungen aber auch besonders herausfordernd [5]. Anfälle beginnen typischerweise im frühen postnatalen Leben und die Patienten entwickeln sehr häufig eine Pharmakoresistenz. Im vergangenen Jahrzehnt hat sich die Epilepsiechirurgie daher als wichtige Option für die Behandlung kortikaler Fehlbildungen herauskristallisiert [6]. Um die operativen Möglichkeiten in Zukunft noch besser für jeden Patienten maßzuschneidern, ist eine bessere Kenntnis zugrundeliegender Läsionsmuster, ihrer intrinsischen Epileptogenizität sowie die zelluläre und molekulare Beteiligung bei der Ausbildung epileptogener Netzwerke

von höchster Bedeutung. Nur diese Kenntnis führt zu einer genaueren Prädiktion für den Erfolg einer epilepsiechirurgischen Behandlung bei pharmakoresistenten Patienten mit kortikalen Fehlbildungen. Diese Aspekte sollen daher in den folgenden Kapiteln diskutiert werden.

■ Neuropathologische Befunde bei kortikalen Fehlbildungen

Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung sind neben der Hippokampussklerose und niedriggradigen Tumoren die dritthäufigste Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff. Das histopathologische Spektrum ist sehr breit (Tab. 1). Prominente Vertreter sind die Hemimegalenzephalie, die Polymikrogyrie oder noduläre Heterotopien. Diese Läsionen können bereits während des prächirurgischen Monitorings zuverlässig diagnostiziert werden. Am häufigsten sind

Tabelle 1: Neuropathologische Befunde bei Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung (MCD). Zusammenstellung von 561 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie und neuropathologisch gesicherter Fehlbildung der kortikalen Entwicklung (MCD). Die Angaben stammen aus 4964 am deutschen Referenzzentrum für Epilepsiechirurgie untersuchten und gesammelten Proben (www.epilepsie-register.de). Operation, Beginn und Dauer der Epilepsie in Jahren.

MCD (n _{tot} = 561)	Anzahl (n)	Alter bei		
		Beginn	Operation	Dauer
HME	13	0	2,2	2,2
Polymikrogyrie	33	2,0	7,7	5,5
FCD Typ I	75	3,5	11,6	6,8
FCD Typ IIa	36	2,6	16,7	12,8
FCD Typ IIb	182	4,3	18,6	14,6
FCD (NOS)	133	10,1	20,8	13,3
mMCD	46	10,1	28,0	17,6
Hamartien/-tome	34	8,9	25,3	16,0
Noduläre Heterotopie	9	13,0	29,6	18,5

FCD: fokale kortikale Dysplasie; NOS: „Not otherwise specified“; mMCD: milde Variante einer MCD

Eingelangt am 26. März 2010; angenommen am 10. April 2010; Pre-Publishing Online am 11. Mai 2010

Aus dem Neuropathologischen Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke, Neuropathologisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, D-91054 Erlangen, Schwabachanlage 6; E-Mail: ingmar.bluemcke@uk-erlangen.de

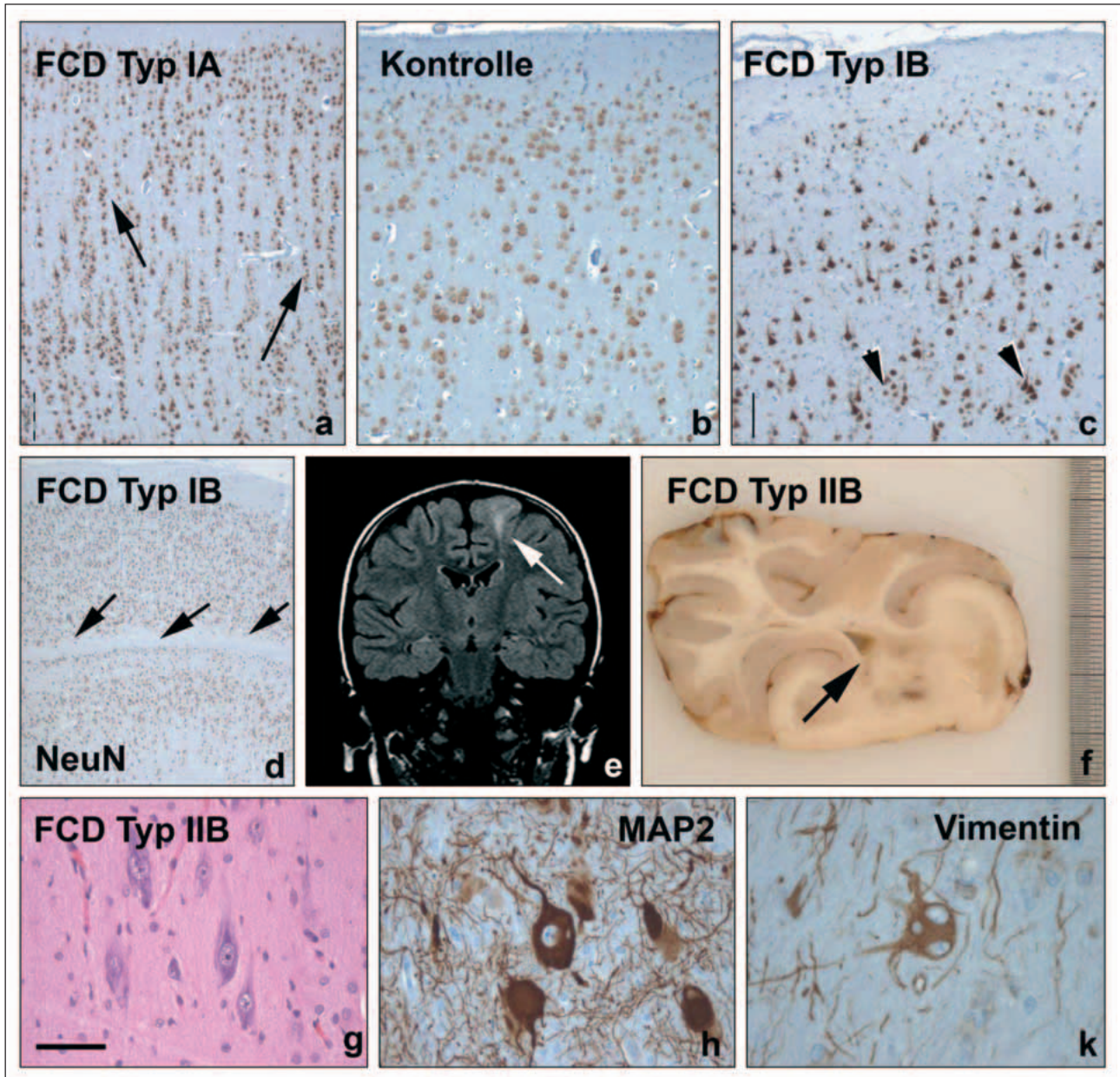


Abbildung 1: Das neuropathologische Spektrum fokaler kortikaler Dysplasien. Architekturstörungen der kortikalen Schichtung stehen bei einer FCD Typ IA im Vordergrund. **(a)** Mikrokolumnäre Organisation (radiäre Schichtungsstörung, Pfeile) und fehlende Abgrenzung zwischen Schicht 3 und 4 bei einem Kleinkind mit multilobären Anfällen und schwerer psychomotorischer Retardierung. Messbalken = 200 µm. **(b)** Normalbefund. NeuN-Immunhistochemie (auch in Abb. 1a, c, d). **(c)** Horizontale Schichtungsstörung mit fast vollständigem Verlust von Schicht 2 sowie pathologische Nervenzellcluster in Schicht 3 (Pfeilspitzen) sind Merkmale einer FCD Typ IB. Messbalken = 100 µm (gilt auch für Abb. 1c). **(d)** Auch hier liegt eine horizontale Schichtungsstörung mit praktisch vollständigem Verlust der Schicht 4 vor (Pfeile). **(e)** Im FLAIR-MRT stellt sich eine FCD Typ IIB mit typischem „Transmantle sign“ (Pfeil) dar: Die Signalhyperintensität zieht von der Ventrikelwand bis in den Kortex hinein. **(f)** Makroskopisch erkennt man als Korrelat des „Transmantle signs“ bei der FCD Typ IIB eine verminderte Myelinisierung (Pfeil) von der Ventrikelwand bis zum betroffenen Gyrius. **(g)** In Gruppen gelegene und bizarre vergrößerte dysmorphe Nervenzellen (HE-Färbung). Messbalken = 50 µm (gilt auch für Abb. 1h, k). **(h)** Dismorphe Nervenzellen in einer immunhistochemischen Darstellung des neuronalen MAP2-Epitops. **(k)** Die Unterscheidung zwischen FCD Typ IIA und IIB erfolgt durch den Nachweis von Ballonzellen, welche in einer Immunreaktion gegen Vimentin deutlich erkennbar sind (Lokalisation im Marklager).

allerdings fokale kortikale Dysplasien (FCD), welche in ihrer Größe und Lokalisation erheblich variieren und sich auch vollständig der Bildgebung entziehen können [2]. Nach einer international weitgehend akzeptierten Klassifikation können FCDs histopathologisch in 2 Typen eingeteilt werden [7]. Während bei der FCD Typ I eine Störung in der vertikalen oder horizontalen Schichtenbildung des Neokortex dominiert, zeigt die FCD Typ II erhebliche zytopathologische Veränderungen [8]. Bei dieser von Taylor et al. 1971 erstmals beschriebenen FCD-Variante [9] finden sich vergrößerte dysmorphe Nervenzellen, welche ohne anatomische Ausrichtung

und meist in Clustern zusammenliegen (so genannte FCD Typ IIA). Lassen sich darüber hinaus auch Ballonzellen mit großem opakem Zytoplasma und radiär ausstrahlenden kleinsten Fortsätzen im mikroskopischen Bild erkennen (Abb. 1k), handelt es sich um eine FCD vom Typ IIB. Diese Ballonzellen ähneln denen in kortikalen Tubern bei TSC-Patienten und weisen in der Tat Veränderungen im TSC1-/TSC2-Genkomplex auf (syn. TS-Zellen).

Neben den FCDs treten histologisch auch milde Formen der kortikalen Entwicklungsstörung in Erscheinung. Hierbei han-

delt es sich im Wesentlichen um heterotope Nervenzellen in Schicht I (mMCD Typ I) oder in der angrenzenden weißen Substanz (mMCD Typ II). Die Palmi-Klassifikation ergibt leider keine signifikante Überschneidung mit klinischen Krankheitsbildern oder der postchirurgischen Anfallskontrolle. So weisen Patienten mit einer Hippokampussklerose in den temporo-polaren Kortexarealen häufig eine FCD vom Typ IA sowie eine mMCD vom Typ II auf. Die neurochirurgische Resektion führt bei diesen Patienten in den meisten Fällen zu einer befriedigenden Anfallskontrolle [10]. Die postchirurgische Anfallsfreiheit ist allerdings nicht signifikant unterschiedlich von solchen Werten bei Patienten mit isolierter Hippokampussklerose. Hingegen finden sich bei Kindern mit sehr frühem Anfallsbeginn, schwerer psychomotorischer Entwicklungsverzögerung und EEG-Veränderungen in mehreren Lappen einer Hemisphäre ebenfalls strukturelle Merkmale der FCD Typ IA [11]. Hier ist eine neurochirurgische Resektion oft nur palliativ zur Anfallsreduktion indiziert [5]. Daher bemüht sich die „Internationale Liga gegen Epilepsie“ derzeit um eine Revision der FCD-Klassifikation, welche isolierte FCDs (FCD Typ I) von assoziierten Varianten (FCD Typ III mit z. B. Hippokampussklerosen, Tumoren oder Glianarben) getrennt betrachtet. Typ-II-FCDs sollen von dieser Neuregelung unberührt bleiben.

Die exakte histologische Klassifikation von Fehlbildungsvarianten bietet darüber hinaus eine wichtige Grundlage für molekulargenetische Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese. Bei der gut charakterisierten FCD Typ IIB konnte mittlerweile eine genetische Beteiligung des mTOR-Signalwegs bestätigt werden [12]. Neben Allelverlusten des TSC1-Gens auf Chromosom 9q34.13 [13] finden sich auch Aktivierungen der nachgeschalteten Signalkaskade [14]. Diese vielversprechenden Ergebnisse haben bereits zu innovativen medikamentösen Therapiestrategien geführt, wie der Hemmung des mTOR-Signalwegs durch Rapamycin [14].

■ Zeigt dysplastisches Gehirngewebe eine erhöhte intrinsische Erregbarkeit?

Wissenschaftliche Untersuchungen aus verschiedenen Blickwinkeln und der Einsatz verschiedener funktioneller In-vivo- oder In-vitro-Methoden liefern eindeutige Beweise für eine direkte Beteiligung des dysplastischen Gehirngewebes an der Iktogenese sowie die Einbindung in epileptogene Netzwerke [15]. Die Arbeiten von Palmi et al. und Gambardella et al. konnten erstmals mit elektrophysiologischen Ableitungen in vivo die Epileptogenizität kortikaler Fehlbildungen belegen [16, 17]. Interessanterweise konnte diese Aktivität sowohl innerhalb der mittels MRT-Bildgebung diagnostizierten Läsion als auch in unmittelbarer Nähe beobachtet werden. Weiterführende neuropathologische und vor allem immunhistochemische Analysen im resezierten Gehirngewebe zeigten signifikante Veränderungen in verschiedenen Neurotransmittersystemen, wie z. B. den GABA-A- oder NMDA-Rezeptoren [18–21]. Derartige Verschiebungen in der Balance zwischen hemmenden und erregenden Signalen werden seit Langem als wichtiges molekulares Korrelat epileptogener Netzwerke angesehen [22]. Neuere Untersuchungen unterstützen diese morphologisch erhobenen Befunde, in denen mittels funktio-

ner Bildgebung während des Anfalls eine erhöhte Oxygenierung des betroffenen Gewebes nachzuweisen ist. Weiterhin lässt sich spektroskopisch in vivo ein unreifer Aufbau des dysplastischen Gehirngewebes messen. Schließlich kann auch die hochauflösende Source-Analyse mittels Magnetenzephalographie (MEG) bestätigen, dass dysplastisches Kortexgewebe selbst an der Iktogenese beteiligt ist [23].

Im dysplastischen Nervengewebe finden sich unterschiedliche Zellpopulationen, die in den vergangenen Jahren durch spezialisierte elektrophysiologische Messverfahren charakterisiert werden konnten [24]. So gehen wir derzeit davon aus, dass dysmorphe Nervenzellen in Typ-II-FCDs durch ihre erniedrigte Kalium-Leitfähigkeit und erhöhten Kalzium-Ströme epileptiforme Entladungen propagieren und zur Entstehung epileptogener Netzwerke beitragen [25]. Im Gegensatz dazu zeigen Ballonzellen keine elektrophysiologisch messbare funktionelle Aktivität. Leider liegen uns noch keine vergleichbaren Untersuchungen in Typ-I- oder Typ-III-FCDs vor.

■ Sind kortikale Dysplasien in epileptogene Netzwerke eingebunden?

Eine klinisch lang bekannte, aber wissenschaftlich nur sehr schwierig zu begründende Beobachtung ist, dass auch von der Läsion entfernt gelegene kortikale Abschnitte in epileptogene Netzwerke eingebunden sein können und diese MR-tomographisch unauffälligen Bereiche im Einzelfall auch selbst Anfälle auslösen können. Die genauere Klärung dieser Phänomene ist für eine erfolgreiche epilepsiechirurgische Behandlung von höchster Bedeutung, um bei jedem Patienten das individuelle Risiko persistierender Anfälle nach Läsionektomie zu minimieren.

Leider ist die anatomische Lokalisation der primären Fehlbildung nicht auf die mögliche Beteiligung anderer Hirnabschnitte hinweisend, sei es hinsichtlich ihrer unmittelbaren Umgebung oder auch bei kontralateral gelegenen Herden. Als wahrscheinliche Ursache gilt, dass die neurobiologisch frühe Entstehung der Läsion bereits zu aberranten Netzwerken führt, welche hinsichtlich ihrer anatomischen Repräsentation schwer voraussehbar sind. Daher müssen elektrophysiologische Untersuchungen auch die weitere Umgebung zur Läsion einbeziehen. Die komplexe Interaktion zwischen Fehlbildung und morphologisch unauffälligen kortikalen Arealen kann sogar als besonders charakteristisch angesehen werden. Dies konnten Stereo-EEG-Untersuchungen bei Polymikrogyrien belegen [26]. Weitere Beispiele sind die tuberöse Sklerose, bei welcher nicht nur der führende kortikale Tuber zu diagnostizieren ist, sondern es gilt auch hier, die in der Bildgebung zunächst unauffällig wirkenden, angrenzenden kortikalen Abschnitte elektrophysiologisch abzuklären [26].

Über den Nachweis multipler FCDs Typ II bei Patienten ohne TSC wurde kürzlich berichtet. Auch hier war die Epileptogenizität der einzelnen Dysplasien unterschiedlich stark ausgebildet, auf unterschiedliche Hirnregionen verteilt und meist nicht durch eine „führende“ Läsion gekennzeichnet [27]. Bei periventriculären nodulären Heterotopien konnten mittels Stereo-EEG-Untersuchungen ebenfalls komplex verwobene

epileptogene Netzwerke nachgewiesen werden [28]. Besonders auffällig war hier eine durch Stimulation des heterotopen Nervengewebes hervorgerufene Aktivierung entfernter kortikaler Regionen.

■ Postoperative Anfallskontrolle

Patienten mit Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung, hier insbesondere FCDs, entwickeln sehr häufig eine Pharmakoresistenz und stellen damit eine Herausforderung für die Therapie dar. Zahlreiche Untersuchungen bestätigen aber den prinzipiellen Nutzen neurochirurgischer Resektionsstrategien [6, 29, 30]. Dieser Erfolg wurde vor allem durch Einsatz hochspezialisierter prächirurgischer Untersuchungsmethoden erzielt, wie hochauflösende Bildgebung einschließlich Spektroskopie, funktionelle Bildgebung, MEG, nuklearmedizinische Untersuchungen sowie invasive elektrophysiologische Ableitungen. Die bereits erwähnten und häufig schwierig zu definierenden Läsionsgrenzen sowie unvorhersehbare Einbindungen der Läsion in aberrante epileptogene Netzwerke spielen für das Erreichen einer postoperativen Anfallskontrolle die wichtigste Rolle, denn eine Entfernung des gesamten epileptogenen Netzwerks erbringt nach wie vor die besten Ergebnisse. Eine unvollständige Resektion der Läsion, aber auch der histopathologische Subtyp der Läsion gepaart mit bilateralen EEG-Auffälligkeiten, verringern den vorhersehbaren Erfolg eines epilepsiechirurgischen Eingriffs dramatisch [6, 29–31].

■ Welcher histopathologische Subtyp profitiert von einem epilepsiechirurgischen Eingriff?

Die Klassifikation kortikaler Fehlbildungen wird international nicht einheitlich geregelt. So werden Läsionen klinisch mehrheitlich nach einer von Barkovic et al. publizierten Klassifikation nach radiologischen Gesichtspunkten eingestuft [4]. Dies ist naturgemäß sehr stark von der Erfahrung des untersuchenden Neuroradiologen abhängig. Zudem sind nicht allen neuroradiologischen Abteilungen die erforderlichen Messprotokolle und Postprozessierungsprogramme zugänglich. Letztendlich sollte daher immer eine histopathologische Untersuchung durchgeführt werden, sofern die Läsion neurochirurgisch angebar ist. Aus der exakten Korrelation zwischen histopathologischem Befund und prächirurgischem Monitoring könnte zukünftig eine zuverlässige Einteilung aller kortikalen Fehlbildungen hinsichtlich des epilepsiechirurgischen Erfolgs auf die Anfallsfreiheit durchgesetzt werden [2]. Derzeit gilt noch die von Palmini et al. publizierte Klassifikation bei fokalen kortikalen Dysplasien [7]. Hinsichtlich des postoperativen Outcomes gibt es hier allerdings sehr unterschiedliche Einschätzungen. Zweifelsfrei scheinen FCD-Typ-II-Dysplasien prinzipiell durch ein gutes Outcome gekennzeichnet. Unsere zukünftige Aufgabe besteht darin, die Klassifikation aller FCD-Varianten einheitlich zu regeln, um Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Epilepsiezentren besser vergleichen zu können und für den Patienten eine zuverlässige Abschätzung des Therapieerfolgs bei neurochirurgischen Verfahren zu ermöglichen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Die Neuropathologie vermittelt die Kenntnis der unterschiedlichen strukturellen Läsionen als Ursache von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, hier insbesondere bei fokalen Epilepsien. Der schriftliche histopathologische Befund ist eine wesentliche und rechtlich belastbare Grundlage für postoperative Anschlussbehandlungen und/oder Beratung, z. B. bei Tumorerkrankungen, aber auch bei Malformationen der kortikalen Entwicklung. Darüber hinaus hilft die Kenntnis der allgemeinen und speziellen Neuropathologie auch bei differenzialdiagnostischen Überlegungen sowie bei der Beurteilung neuroradiologischer Befunde von Patienten ohne neurochirurgische Therapieoption.

Literatur:

- Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. *Science* 1988; 241: 170–6.
- Blümcke I, Vinters HV, Armstrong D, et al. Malformations of cortical development and epilepsies. *Epileptic Disord* 2009; 11: 181–93.
- Guerrini R, Dobyns WB, Barkovich AJ. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. *Trends Neurosci* 2008; 31: 154–62.
- Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873–87.
- Krsek P, Pieper T, Karlmeier A, et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. *Epilepsia* 2009; 50: 125–37.
- Kral T, Clusmann H, Blümcke I, et al. Outcome of epilepsy surgery in focal cortical dysplasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 183–8.
- Palmini A, Najm I, Avanzini G, et al. Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology* 2004; 62: S2–S8.
- Sisodiya SM, Fauser S, Cross JH, et al. Focal cortical dysplasia type II: biological features and clinical perspectives. *Lancet Neurol* 2009; 8: 830–43.
- Taylor DC, Falconer MA, Bruton CJ, et al. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 369–87.
- Fauser S, Schulze-Bonhage A, Honegger J, et al. Focal cortical dysplasias: surgical outcome in 67 patients in relation to histological subtypes and dual pathology. *Brain* 2004; 127: 2406–18.
- Hildebrandt M, Pieper T, Winkler P, et al. Neuropathological spectrum of cortical dysplasia in children with severe focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 1–11.
- Crino PB. Focal brain malformations: a spectrum of disorders along the mTOR cascade. *Novartis Found Symp* 2007; 288: 260–81.
- Becker AJ, Urbach H, Scheffler B, et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: Mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis. *Ann Neurol* 2002; 52: 29–37.
- Lamparello P, Baybis M, Pollard J, et al. Developmental lineage of cell types in cortical dysplasia with balloon cells. *Brain* 2007; 130: 2267–76.
- Duchowny M. Clinical, functional, and neurophysiologic assessment of dysplastic cortical networks: Implications for cortical functioning and surgical management. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 9): 19–27.
- Gambardella A, Palmini A, Andermann F, et al. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 98: 243–9.
- Palmini A, Gambardella A, Andermann F, et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann Neurol* 1995; 37: 476–87.
- Wolf HK, Roos D, Blümcke I, et al. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 1996; 91: 376–84.
- Wolf HK, Birkholz T, Wellmer J, et al. Neurochemical profile of glioneuronal lesions from patients with pharmacoresistant focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 689–97.
- Avoli M, Bernasconi A, Mattia D, et al. Epileptiform discharges in the human dysplastic neocortex: in vitro physiology and pharmacology. *Ann Neurol* 1999; 46: 816–26.
- Alonso-Nanclares L, Garbelli R, Sola RG, et al. Microanatomy of the dysplastic neocortex from epileptic patients. *Brain* 2005; 128: 158–73.
- Blümcke I, Beck H, Lie AA, et al. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 36: 205–23.
- Bast T, Oezkan O, Rona S, et al. EEG and MEG source analysis of single and averaged interictal spikes reveals intrinsic epileptogenicity in focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 2004; 45: 621–31.
- Cepeda C, Hurst RS, Flores-Hernandez J, et al. Morphological and electro-physiological characterization of abnormal cell types in pediatric cortical dysplasia. *J Neurosci Res* 2003; 72: 472–86.
- Cepeda C, Andre VM, Vinters HV, et al. Are cytomegalic neurons and balloon cells generators of epileptic activity in pediatric

- cortical dysplasia? *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 5): 82–8.
26. Chassoux F, Landre E, Rodrigo S, et al. Intralesional recordings and epileptogenic zone in focal polymicrogyria. *Epilepsia* 2008; 49: 51–64.
27. Fauser S, Sisodiya SM, Martinian L, et al. Multi-focal occurrence of cortical dysplasia in epilepsy patients. *Brain* 2009; 132: 2079–90.
28. Valton L, Guye M, McGonigal A, et al. Functional interactions in brain networks underlying epileptic seizures in bilateral diffuse periventricular heterotopia. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 212–23.
29. Krsek P, Maton B, Korman B, et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2008; 63: 758–69.
30. Lerner JT, Salamon N, Hauptman JS, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009; 50: 1310–35.
31. Widdess-Walsh P, Kellinghaus C, Jeha L, et al. Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Res* 2005; 67: 25–33.

Prof. Dr. med. Ingmar Blümcke

Geboren 1965. 1984–1991 Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität Kiel, 1991 Promotion, Approbation 1993. 1999 Facharzt für Neuropathologie, 2000 Venia Legendi für Neuropathologie.

Forschungsschwerpunkte: Molekulare Pathogenese fokaler Epilepsien beim Menschen und im Tiermodell, Neuropathologisches Referenzzentrum für Epilepsiechirurgie, „European Epilepsy Brain Bank“, adulte Stammzellen des menschlichen Gehirns, epigenetische Chrominmodifikation durch Histondeacetylase-Hemmung (in Gehirntumoren und bei der spinalen Muskelatrophie).



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)