

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
 Jean-Marc Fritschy | Zürich
 Hennric Jokeit | Zürich
 Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
 Margitta Seeck | Genf
 Adrian M. Siegel | Zürich
 Gabriele Wohrab | Zürich

Beirat

Fabio Baronti | Tschugg
 Paul-André Despland | Lausanne
 Giovanni B. Foletti | Lavigny
 Christian W. Hess | Bern
 Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern
 Günter Krämer | Zürich
 Theodor Landis | Genf
 Christoph Pachlatko | Zürich
 Markus Schmutz | Basel
 Franco Vassella | Bremgarten
 Jean-Guy Villemure | Lausanne
 Markus Weissert | St. Gallen
 Heinz-Gregor Wieser | Zürich

**Inhalt**

Editorial	87 – 88
Génotypes et phénotypes des épilepsies idiopathiques <i>F. Picard</i>	89 – 95
Chromosomenaberrationen und Epilepsie <i>D. Niedrist und A. Schinzel</i>	96 – 105
Klinische und genetische Aspekte familiärer Kavernome <i>A. M. Siegel</i>	106 – 110
Epilepsie als Symptom mitochondrialer Zytopathien <i>S. Gallati</i>	111 – 115
Die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik bei der Differentialdiagnose der progressiven Myoklonus-Epilepsien <i>T. Dorn</i>	116 – 122
Pharmakogenetik von Antiepileptika <i>C. Pauli-Magnus</i>	123 – 128
Geburtstags-Symposium Professor Rudolf M. Hess	129
Beitrag des EEG zur Epilepsiediagnostik Ein Rückblick <i>K. Karbowski</i>	130 – 135
Die Zürcher Schule um Prof. Ruedi Hess Rück- und Ausblick <i>H. G. Wieser</i>	136 – 144
Einstellung der Bevölkerung zur Epilepsie in der Schweiz 2003 <i>G. Krämer</i>	145 – 148
Liga-Mitteilungen	149 – 150
Kongresskalender	151 – 152
Autoren- und Inhaltsverzeichnis	153 – 154

Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (incl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an:

Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 0041 43 488 67 79, Fax 0041 43 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

- **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich
- **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite)
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung
- **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. incl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch und Summary in Englisch, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren,

die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- Zusammenfassung und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit): Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (maximal 250 Wörter).
- Text: Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (incl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- Literaturverzeichnis: Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- Tabellen: Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- Abbildungslegenden: Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- Abbildungen: Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- Zitierweise: Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press. 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Dr. med. Thomas Dorn

Epileptische Anfälle sind ein Symptom zahlreicher erworbener oder genetisch bedingter Hirnerkrankungen bzw. – Schädigungen. Der Epileptologe ist also konfrontiert mit einer Vielzahl verschiedener neurologischer Erkrankungen, von denen ein beträchtlicher, gegenwärtig sicher aber noch nicht genau bestimmbarer Teil eine genetische Grundlage haben dürfte. Mit dem immensen Erkenntniszuwachs in der Genetik innerhalb der letzten Jahre wird es zunehmend möglich, die zu epileptische Anfällen führenden genetisch bedingten Entitäten exakt zu bestimmen. Auch wenn es für all diese Erkrankungen noch keine kausale Therapie gibt, so kann die exakte Diagnose schon jetzt doch die Führung und Beratung des Patienten erheblich beeinflussen und verbessern. Eine zunehmende Bedeutung molekulargenetischer Erkenntnisse für die Therapie von Epilepsien ergibt sich aber auch aus der Untersuchung genetischer Determinanten von erwünschten und unerwünschten Wirkungen von Antiepileptika, d.h. ihrer Pharmakogenetik. Mit dieser Ausgabe der "Epileptologie" soll ein Einblick in diese spannenden Entwicklungen der letzten Jahre gegeben werden.

Im ersten Artikel stellt Picard den Erkenntnisstand zur Genetik der sogenannten idiopathischen Epilepsien dar. Ein genetischer Hintergrund dieser Erkrankungen, deren einziges Symptom epileptische Anfälle sind, wurde ja schon lange vermutet. In den vergangenen Jahren gelang es nun, bei seltenen autosomal-dominanten Formen die verantwortlichen Gene zu identifizieren. Dabei handelt es sich meist um solche für Untereinheiten von Ionenkanälen bzw. Transmitterzeptoren, was für diese Epilepsien die Zuordnung zu den Ionenkanal-krankheiten bedeutet und eine Entstehung des Phänotyps epileptische Anfälle als direkte Folge der gestörten Funktion des Genproduktes erwarten lässt. Die Genetik der häufigeren, nicht einem monogenen Erbgang folgenden Syndrome aus diesem Formenkreis ist bis zum jetzigen Zeitpunkt aber noch weitgehend unklar.

Neben diesen idiopathischen Epilepsien gibt es zahl-

reiche andere genetisch bedingte neurologische Erkrankungen, bei denen epileptische Anfälle nur eines von mehreren neurologischen oder auch auf andere Organsysteme beziehbaren Symptomen sind. Bei solchen symptomatischen Epilepsien ist die Epileptogenese nicht unmittelbar auf fehlende oder veränderte Genprodukte bzw. eine gestörte Expression derselben zu beziehen, sondern epileptische Anfälle sind hier die Folge von genetisch bedingten Störungen der Hirnentwicklung oder des Neurometabolismus oder auch von Neurodegeneration.

Bei symptomatischen Epilepsien, die zusammen mit mentaler Retardierung und Dysmorphien auftreten, ist an chromosomale Aberrationen zu denken. Dieser Krankheitsgruppe widmet sich der Beitrag von Niedrist und Schinzel. Sie stellen u.a. chromosomale Aberrationen vor, die besonders häufig mit epileptischen Anfällen bzw. einem besonderen epileptologischen Phänotyp einher gehen. Die Epileptogenese ist bei diesen Syndromen sehr wahrscheinlich nicht direkt durch das Fehlen oder die gestörte Expression einzelner Genprodukte bedingt, sondern basiert auf einem gestörten Zusammenspiel zahlreicher an der Hirnentwicklung beteiligter Gene.

Die Vielfalt genetisch bedingter epileptogener neurologischer Erkrankungen verdeutlicht auch der Artikel von Siegel, der sich mit der Genetik und Klinik familiärer Kavernome beschäftigt. Bei Kavernomen handelt es sich um potentiell epileptogene Gefäßmalformationen, die sowohl genetisch bedingt sein oder aber auch z.B. als Folge einer Radiatio des Gehirns erworben werden können. Bei den familiären Formen wurden bereits Mutationen in zwei Genen identifiziert, auf die aber nicht alle derartigen Fälle bezogen werden können, so dass weitere, die Angiogenese steuernde Gene hier eine Rolle spielen dürften.

Symptomatische Epilepsien treten auch bei vielen angeborenen Stoffwechselstörungen auf. Ein für die Epileptologie besonders bedeutsamer Formenkreis aus dieser grossen Gruppe von neurologischen Erkrankungen sind die mitochondrialen Zytopathien, deren komplexe Genetik und Pathophysiologie von Gallati dargestellt wird. Der epileptologische Phänotyp ist sehr variabel. Neben progressiven Myoklonusepilepsien können auch fokale Epilepsien auftreten. Eine mitochondriale Zytopathie kann mit molekulargenetischen Methoden nie sicher ausgeschlossen werden. Die Sicherung der Diagnose hat Auswirkungen auf die Auswahl des Antiepileptikums, da Valproat zu tödlichem Lebersagen führen kann.

Am Beispiel der progressiven Myoklonusepilepsien macht Dorn deutlich, dass die Diagnose der einer sym-

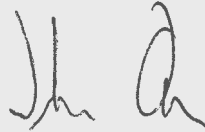
ptomatischen Epilepsie zugrundeliegenden Erkrankung aufgrund der durch Heterogenie und Pleiotropie gekennzeichneten Beziehung zwischen Geno- und Phänotyp trotz der heute zur Verfügung stehenden molekulargenetischen Untersuchungsmethoden schwierig ist. Hinter der Syndromdiagnose einer progressiven Myoklonusepilepsie verbergen sich nämlich zahlreiche (patho-)genetisch sehr unterschiedliche Erkrankungen. Die exakte Diagnose hat hier Auswirkungen auf die Auswahl der Antiepileptika. Neben einer Übersicht illustrieren die Kasuistiken zweier Patientinnen mit einem sehr ähnlichem Phänotyp, aber sehr unterschiedlichen zugrundeliegenden Krankheiten die Bedeutung von Anamnese, klinischem Befund, apparativer Zusatzdiagnostik und Molekulargenetik bei der Diagnose.

Der Artikel von Pauli-Magnus betrachtet abschliessend die Bedeutung der Genetik für erwünschte und unerwünschte Effekte der Antiepileptika unabhängig von der zugrundeliegenden Hirnerkrankung. Neben dem schon seit vielen Jahren im Blickfeld stehenden Cytochrom-P450-Isoenzymssystem, das den Metabolismus von Antiepileptika und deren Interaktionen mit anderen Medikamenten determiniert, werden zunehmend auch die den Transport der Substanz ins Zielorgan steuernden Proteine im Darm und an der Bluthirnschranke (z.B. Multidrug Resistente Asoziale Proteine) sowie die Angriffspunkte der Antiepileptika (Rezeptorproteine) im Gehirn untersucht. Dabei wird davon ausgegangen, dass genetische Polymorphismen dieser Proteinsysteme den Erfolg oder Misserfolg einer antiepileptischen Therapie unabhängig von dem der Epilepsie zugrundeliegenden Pathomechanismus determinieren.

Der mit den Artikeln dieser Ausgabe von „Epileptologie“ vermittelte Einblick in die Bedeutung der Genetik bei der Diagnostik und Therapie von Epilepsien trägt hoffentlich dazu bei, dass die genaue Abklärung einer allfällig genetischen Ätiologie einer Epilepsie nicht mehr als nur von akademischem Interesse erachtet, sondern als für die Beratung, Therapie und Führung des Patienten und seiner Angehörigen wichtige Voraussetzung angesehen wird. Bezüglich der Pharmakogenetik sind wir sicher noch von der Vorhersagbarkeit von Wirkung und Nebenwirkung eines Antiepileptikums per Bluttest weit entfernt, die bisherigen Erkenntnisse erweitern aber schon jetzt das Verständnis von Arzneimittelwirkungen beim einzelnen Patienten und lassen künftige Verbesserungen der Pharmakotherapie der Epilepsien erwarten.

Auf die bislang genannten Beiträge folgen im Rahmen einer Sonderbeilage drei weitere, von denen die beiden ersten auf Vorträge zurückgehen, die anlässlich des Symposiums zum 90igsten Geburtstag von Prof. Rudolf Hess gehalten wurden. Dabei legt Karbowski einen historischen Überblick zum Beitrag der Elektroenzephalographie zur Epilepsie-Diagnostik vor und Wieser stellt in einem kombinierten Rück- und Ausblick die Zürcher Neurophysiologische Schule um Prof. Hess dar. Am Ende des Heftes steht ein von Krämer im Namen des Vor-

stands der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie verfasster Beitrag mit den nicht nur absolut, sondern auch relativ – im internationalen Vergleich – gesehen sehr erfreulichen Ergebnissen einer von der SLgE erstmals in Auftrag gegebenen Umfrage zu Einstellungen der Öffentlichkeit gegenüber Epilepsie.



Dr. med. Thomas Dorn

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Thomas Dorn

Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstr. 60

CH 8008 Zürich

Tel. 0041 1 387 63 18

Fax 0041 1 387 63 97

Thomas.Dorn@swissepi.ch

Fabienne Picard, Département de Neurologie,
Hôpital Universitaire, Genève

Résumé

Nos connaissances en épileptologie ont évolué depuis la découverte de nouveaux syndromes épileptiques héréditaires spécifiques de transmission mendélienne. Des mutations causales, impliquant divers canaux ioniques, ont été identifiées pour certains de ces syndromes. Cependant quand des mutations d'un canal ionique ont pu être identifiées dans un syndrome, elles n'ont souvent été incriminées que dans une minorité des familles et dans quelques cas sporadiques.

Les canaux impliqués sont: des canaux potassiques pour les convulsions néonatales familiales bénignes, des récepteurs nicotiques pour l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante, des canaux sodiques ou des récepteurs GABA_A pour le syndrome de l'épilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus, et des canaux chlore dans certaines formes d'épilepsie généralisée. Le défi majeur à relever actuellement est d'identifier la génétique des formes communes d'épilepsie suivant une hérédité complexe. On suspecte que plusieurs gènes codant pour des canaux ioniques pourraient interagir pour produire des syndromes spécifiques. Il reste à voir si les découvertes obtenues dans les épilepsies monogéniques se révéleront pertinentes également dans les épilepsies d'hérédité complexe, bien plus fréquentes.

Summary: Genotypes and phenotypes of the idiopathic epilepsies

Our knowledge in the field of epilepsy has evolved since the discovery of new specific inherited epilepsy syndromes. Causal mutations involving various ionic channels have been identified for some of these syndromes: nicotinic receptors in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), K⁺ channels in benign familial neonatal convulsions, and Na⁺ channels and GABA_A receptors in the generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). The major challenge that lies ahead is to solve the genetics of the common forms of epilepsy following complex inheritance. The recent discovery of mutations in a chloride channel in families with classical idiopathic generalized epilepsies suggests that the molecular insights gained from the monogenic epilepsies will be directly relevant to the common epilepsies.

Introduction

Le groupe des épilepsies « idiopathiques » correspond à des épilepsies qui ne s'accompagnent pas d'autres troubles neurologiques, et dont l'étiologie retenue est principalement génétique. Il comporte en particulier les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI) et les épilepsies partielles bénignes de l'enfant. Le groupe des épilepsies généralisées idiopathiques s'est élargi depuis la reconnaissance du syndrome des « épilepsies généralisées avec convulsions fébriles plus » qui comporte des phénotypes épileptiques variés^[1]. Dans le cadre des épilepsies partielles, certaines épilepsies partielles considérées autrefois comme cryptogéniques (c'est-à-dire supposées symptomatiques mais sans lésion identifiable par les examens complémentaires disponibles) se rapprochent aujourd'hui des épilepsies idiopathiques depuis la découverte de formes familiales. Ainsi des épilepsies partielles non lésionnelles, en particulier frontales ou temporales, peuvent être d'origine purement génétique, liées à un désordre moléculaire. Les nouveaux syndromes identifiés sont l'épilepsie frontale autosomique dominante à crises nocturnes, l'épilepsie familiale du lobe temporal et l'épilepsie partielle autosomique dominante à foyer variable. A ce jour, tous les gènes responsables identifiés dans des épilepsies monogéniques codent pour des canaux ioniques, en dehors du gène récemment découvert dans l'épilepsie partielle avec hallucinations auditives. Ainsi selon nos connaissances actuelles, des mutations de canaux ioniques représentent classiquement la cause d'épilepsies idiopathiques monogéniques rares, mais non des épilepsies communes, bien que récemment un canal chlore ait pu être imputé dans quelques familles avec formes communes d'EGI. Il est probable que les EGI communes à hérédité complexe soient sous-tendues par des effets additionnels de variation génétique (interaction de plusieurs gènes), éventuellement au sein des mêmes canaux ioniques. La présente revue décrit successivement l'état actuel des connaissances dans les épilepsies généralisées et les épilepsies partielles.

Epilepsies généralisées idiopathiques à hérédité complexe

Les principaux syndromes d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) (épilepsie-absences de l'enfant, épilepsie myoclonique juvénile (EMJ), épilepsie grand mal du réveil) ont un mode de transmission complexe, multigénique. Classiquement, au sein d'une même famille, les patients peuvent présenter des syndromes d'EGI différents. Les données actuelles suggèrent qu'un même gène pourrait contribuer à une susceptibilité à plusieurs syndromes d'EGI. Le syndrome d'EGI présenté par un patient dépendrait alors d'une combinaison spécifique de plusieurs gènes mutés. Très récemment des mutations ont été identifiées dans un gène codant pour un **canal chlore** (gène *CLCN2*) pour 3 familles avec EGI, dans lesquelles une hérédité complexe est suspectée [2]. Ce gène se situe au niveau d'un locus de susceptibilité qui avait été identifié sur le chromosome 3q26 grâce à l'étude d'un pool de 46 familles avec plusieurs syndromes d'EGI. Le gène *CLCN2* correspondrait à un gène majeur à l'origine de l'épilepsie dans ces 3 familles, mais d'autres gènes non identifiés ou un terrain génétique différent pourraient expliquer les phénotypes distincts observés au sein d'une même famille. D'après les études fonctionnelles, les 3 mutations identifiées dans les 3 familles ont pour conséquence une hyperexcitabilité de la membrane post-synaptique des synapses GABAergiques.

En dehors de ces mutations identifiées dans un canal chlore, plusieurs liaisons génétiques ont été rapportées dans les EGI. Une liaison au chromosome 8q a été rapportée pour des familles avec syndromes d'EGI combinés, et au chromosome 1p dans une famille avec EMJ et absences. Plusieurs études de familles ne comportant que des patients avec EMJ ont montré une liaison au chromosome 6p (locus « EJM1 ») lorsque les sujets avec EMJ ainsi que les « sujets avec anomalies EEG mais sans expression clinique » étaient considérés comme affectés. Plusieurs études ont confirmé une liaison à des marqueurs HLA au niveau du chromosome 6p [3]. Un deuxième locus pour l'EMJ a été rapporté sur le chromosome 15.

Epilepsies généralisées idiopathiques à hérédité simple

Epilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus (EGCF+)

L'EGCF+ est un syndrome épileptique initialement décrit en 1997, qui comporte des phénotypes épileptiques hétérogènes incluant des convulsions fébriles typiques (CF) et une variété de phénotypes d'épilepsie généralisée débutant dans l'enfance [4]. Ce syndrome est fréquent, avec déjà plusieurs dizaines de familles rapportées. L'hérédité de l'EGCF+ paraît autosomique dominante, ce qui signifie que 50% des enfants d'un sujet

affecté sont susceptibles de présenter la maladie. La pénétrance (pourcentage d'individus portant le gène muté et exprimant cliniquement la maladie) est évaluée à 60% à partir des familles décrites. Les CF et les convulsions fébriles plus (CF+) sont les phénotypes les plus fréquemment observés. Au départ les CF+ peuvent se présenter comme des CF puisque des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG) brèves surviennent lors d'épisodes fébriles dans la petite enfance, cependant les CF+ se caractérisent soit par la survenue également de CTCG afebriles, soit par la persistance de convulsions fébriles après l'âge de 6 ans. Les crises disparaissent généralement à l'adolescence. Les CF+ peuvent être associées à d'autres types de crises : i) des absences, rares, ce qui les distingue de celles de l'épilepsie-absences de l'enfant, ii) des myoclonies, iii) des crises atoniques, ou même une épilepsie myoclonico-astatique. L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN) pourrait être intégrée dans le spectre clinique du syndrome EGCF+, à l'extrémité la plus sévère. Cette forme d'épilepsie débute dans la première année de vie par des crises fébriles prolongées, généralisées ou cloniques unilatérales, puis apparaissent des crises afebriles et des myoclonies ; un retard psychomoteur apparaît dès la deuxième année de vie.

L'EEG peut être normal ou montrer des pointe-ondes généralisées chez les sujets affectés d'EGCF+.

Des mutations ont été identifiées dans des gènes codant pour différentes sous-unités de **canal sodique neuronal** : *SCN1B* dans une famille [5], *SCN1A* dans 5 familles et *SCN2A* dans une famille. Sur le plan électrophysiologique, les canaux sodiques mutés de l'EGCF+ ont une inactivation plus lente. Ils restent ainsi ouverts plus longtemps pendant le potentiel d'action, ce qui pourrait être à l'origine d'une hyperexcitabilité.

Des mutations ont été également identifiées au niveau du gène *GABRG2*, codant pour une sous-unité de **récepteur GABA_A**, dans trois familles. Dans deux familles le phénotype était compatible avec le syndrome EGCF+ [6,7]. La troisième famille comportait des individus avec CF typiques, et des individus avec CF puis épilepsie-absences de l'enfant (EAE) [8], ce qui ne correspond pas à un phénotype décrit dans le syndrome EGCF+. Cependant une bilinéarité était notée chez les sujets avec EAE (antécédent d'épilepsie à la fois dans les branches paternelle et maternelle), suggérant que d'autres gènes mutés participent à ce phénotype. D'après les études électrophysiologiques, les mutations identifiées dans les deux familles compatibles avec le syndrome EGCF+ entraînent une perte de la sensibilité au GABA. La mutation identifiée dans la troisième famille se situe dans le site de liaison des benzodiazépines et empêche la potentiation du récepteur GABA_A par les benzodiazépines, alors que la sensibilité au GABA reste intacte. S'il existe physiologiquement des « benzodiazépines endogènes », la mutation équivaldrait à une perte de fonction, avec pour conséquence une réduction de la survenue de potentiels post-synaptiques inhibiteurs, donc une tendan-

ce à l'hyperexcitabilité. L'hypothèse des auteurs est que dans cette dernière famille, la mutation est la cause des CF, mais que le phénotype EAE est dû à la combinaison de la mutation de GABRG2 avec un second gène ségrégeant avec le phénotype EAE [9]. En conclusion, les mutations dans les domaines de liaison des benzodiazépines pourraient causer principalement des CF typiques, alors que des mutations qui réduisent la réponse au GABA pourraient conduire au syndrome EGCF+. Ces données suggèrent que la position et/ou la sévérité de la mutation de la sous-unité du récepteur GABA_A détermine le spectre des phénotypes, dont les frontières peuvent se chevaucher. La possibilité qu'un gène muté soit à l'origine de phénotypes différents en fonction du type de mutation est aussi démontrée pour le gène SCN1A. En effet, des mutations ont aussi été identifiées dans ce gène dans des cas d'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN) [10]. Alors que dans les familles avec phénotype EGCF+ classique, les mutations identifiées correspondent à des substitutions d'un seul acide aminé, dans les cas d'EMSN sporadiques, il s'agit de mutations (de novo) sévères. Ces découvertes confirment l'origine génétique de l'EMSN, avec une implication majeure du canal sodique.

Dans les familles étudiées jusqu'à présent, la transmission de l'EGCF+ était autosomique dominante, cependant il est probable que le syndrome soit plus souvent lié à une hérédité complexe. Parmi les nombreux cas d'enfants avec convulsions fébriles et épilepsie généralisée ultérieure que l'on rencontre dans la pratique quotidienne, beaucoup pourraient entrer dans le cadre de ce syndrome.

Epilepsie myoclonique juvénile

Une mutation a été identifiée dans le gène *GABRA1*, localisé sur le chromosome 5q, codant pour une sous-unité de récepteur GABA_A, dans une famille canadienne française avec une EMJ dont la transmission était mendélienne, de type autosomique dominante [11].

Formes rares d'épilepsie myoclonique

Une *épilepsie myoclonique idiopathique de la petite enfance*, à transmission autosomique récessive, a été décrite dans une famille italienne. Les myoclonies débutent entre l'âge de 5 et 36 mois, persistent à l'âge adulte, et sont associées à des crises tonico-cloniques généralisées. Une liaison au chromosome 16p13 a été identifiée. D'autre part, plusieurs familles japonaises avec *épilepsie myoclonique familiale de l'adulte*, débutant vers la quarantaine, liée au chromosome 8q24, ont été rapportées.

Epilepsies partielles

Epilepsies partielles idiopathiques à hérédité complexe

L'*épilepsie partielle bénigne de l'enfant à paroxysmes rolandiques (EPR)*, se traduisant par des crises facio-brachiales nocturnes, est la forme la plus commune d'épilepsie partielle idiopathique. Les pointe-ondes lentes centro-temporales caractéristiques observées à l'EEG, dépendant de l'âge, pourraient être à elles seules un marqueur phénotypique de l'anomalie génétique à l'origine de l'EPR. Une liaison au chromosome 15 a été rapportée il y a quelques années [12].

Epilepsies partielles idiopathiques à hérédité simple

Convulsions néonatales familiales bénignes

Ce syndrome à hérédité autosomique dominante se manifeste par des crises survenant autour du 3^{ème} jour de vie, sous la forme d'une posture tonique, suivie de clonies ou d'automatismes moteurs. Les crises disparaissent après quelques semaines. Une épilepsie ultérieure survient chez 10% des patients. Ce syndrome avait été classé dans les épilepsies généralisées par la Commission [13], mais les enregistrements EEG-vidéo ont pu démontrer une origine partielle des crises. Des mutations ont été identifiées au niveau de 2 gènes codant pour des sous-unités de **canal potassique**. Il s'agit de *KCNQ2* et *KCNQ3*, des sous-unités connues pour s'assembler en un canal potassique qui déclenche des hyperpolarisations et empêche ainsi les trains de potentiels d'action. Les études électrophysiologiques montrent une perte de fonction du canal muté.

Convulsions infantiles familiales bénignes (CIFB)

Les CIFB se présentent sous la forme de crises partielles entre l'âge de 3 et 12 mois. Classiquement une salve de crises afébriles se produit sur quelques jours. Une liaison au chromosome 19q a été rapportée pour cinq familles italiennes, et un nouveau locus a récemment été identifié sur le chromosome 2q24. Un syndrome distinct qui associe des convulsions infantiles familiales similaires aux CIFB à une choréoathétose paroxystique (*syndrome CICA*) a été décrit, avec identification d'une liaison au chromosome 16 [14]. La choréoathétose paroxystique débute entre l'âge de 5 et 9 ans chez la plupart des individus affectés, et tend à disparaître à l'âge adulte. Depuis la description de ce syndrome, une vingtaine d'autres familles avec une choréoathétose paroxystique kinésigénique typique associée à des convulsions infantiles chez certains individus, d'hérédité apparemment autosomique dominante, ont été rapportées. Le syndrome CICA souligne l'importante relati-

on entre les mouvements anormaux paroxystiques et les épilepsies, ces deux groupes de maladies neurologiques semblant pouvoir résulter d'un défaut moléculaire d'un même gène.

Convulsions néonatales-infantiles familiales bénignes

Dans deux familles décrites, les crises survenaient autour de 1 à 2 mois de vie, ce qui correspondait à un tableau intermédiaire entre celui des convulsions néonatales et des CIFB. Dans cette forme variante intermédiaire, des mutations ont été identifiées dans le gène *SCN2A*, codant pour une sous-unité de canal sodique, déjà impliquée dans l'EGCF+^[15].

Epilepsie frontale nocturne autosomique dominante

L'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (EFNAD) est un syndrome relativement fréquent; plus de 50 familles ont été rapportées dans la littérature depuis son identification en 1994. Cette pathologie avait été originellement décrite comme une pathologie du mouvement, dénommée "dystonie nocturne paroxystique". L'âge moyen de début de l'EFNAD se situe entre 8 et 11 ans^[16,17]. L'âge de début s'étend de 2 mois à 56 ans, mais est inférieur à 20 ans dans 85% des cas. Les crises surviennent au cours du sommeil, le plus souvent au cours du stade 2 de sommeil lent. Elles sont fréquemment regroupées en salves, avec une moyenne de huit crises par nuit^[16]. Des crises diurnes peuvent être observées dans les cas les plus sévères. Les crises peuvent débuter par une aura non spécifique; une sensation de manquer d'air est fréquemment décrite. La caractéristique des crises est la survenue de symptômes moteurs, hyperkinétiques (mouvements violents de pédalage, mouvements stéréotypés et violents du bassin), toniques ou dystoniques. Dans ce dernier cas, il s'agit de mouvements brusques des membres et du tronc, qui se modifient rapidement, conduisant à des postures dystoniques brèves, variées, rappelant parfois l'aspect d'une marionnette. La conscience peut être préservée pendant les crises, ce qui a souvent conduit à des diagnostics erronés de parasomnies, de terreurs nocturnes ou d'hystérie^[16]. Les crises sont stéréotypées et de durée brève, généralement moins d'une minute. Dans notre étude comportant 23 patients, la durée moyenne des crises était de 30 secondes^[17]. De rares crises secondairement généralisées, inaugurales ou survenant au cours de l'évolution de l'épilepsie, sont observées chez la moitié des patients. Une variabilité inter-familiale et intra-familiale considérable est observée, en particulier au niveau de la sévérité de l'épilepsie ou de la réponse aux médicaments anti-épileptiques. Il est fréquent qu'au sein d'une famille un patient soit pharmaco-

résistant alors que les autres membres affectés répondent bien au traitement. L'examen neurologique et les bilans neuroradiologiques sont normaux. Cependant des troubles psychiatriques à type de troubles du caractère et du comportement ont été rapportés chez environ 25% des patients, durant la période active de leur épilepsie. L'EEG intercritique montre des anomalies épileptiformes focales aspécifiques dans 12 à 65% des cas selon les études, cependant dans 3/4 des cas seul l'enregistrement de sommeil les détecte. L'EEG critique peut ne pas être contributif (pattern critique seulement dans 40 à 88% des cas). Ainsi un EEG intercritique normal et un EEG critique non contributif n'exclut pas le diagnostic. Sur le plan thérapeutique, la carbamazépine est efficace dans 80% des cas, à de faibles doses, de l'ordre de 600 mg/jour. Des cas sporadiques d'épilepsie frontale nocturne, avec un tableau clinique similaire, sont également fréquemment observés^[18], et pourraient, pour certains, représenter des cas familiaux passés inaperçus ou des mutations de novo.

Sur le plan génétique, la transmission est autosomique dominante, avec une pénétrance d'environ 70%. Des mutations ont été identifiées dans seulement 9 familles jusqu'à présent. Elles touchent soit la sous-unité $\alpha 4$, soit la sous-unité $\beta 2$ du **récepteur nicotinique** à l'acétylcholine^[19,20]. Trois mutations différentes ont été identifiées dans la sous-unité α et deux dans la sous-unité β . Il est à noter que ces deux sous-unités constituent les composants du principal récepteur nicotinique cérébral humain, formé de deux sous-unités α et trois β . Il est intéressant de noter que rien ne distingue cliniquement les familles avec mutation dans la sous-unité $\alpha 4$ des familles avec mutation dans la sous-unité $\beta 2$ ^[21]. La plupart des familles ne présentent pas de mutation de la sous-unité $\alpha 4$, ni de la sous-unité $\beta 2$, la liaison aux régions chromosomiques correspondantes ayant pu être exclue. Une liaison au chromosome 15q24 a été identifiée pour une famille. La recherche de mutation du récepteur nicotinique a aussi été effectuée dans des cas a priori non familiaux d'épilepsie frontale à crises nocturnes et a permis d'identifier une mutation dans un seul cas. Il s'agissait d'une mutation de *novo*, donc absente chez les parents du patient. Ceci démontre que l'origine d'une épilepsie partielle peut être génétique même en l'absence d'antécédent familial d'épilepsie. Les études électrophysiologiques montrent, pour toutes les mutations identifiées dans les deux sous-unités, une augmentation de la sensibilité à l'acétylcholine des récepteurs mutés^[22]. Ainsi le récepteur nicotinique muté, en facilitant la production des potentiels postsynaptiques excitateurs, pourrait favoriser la survenue des potentiels d'action et donc une hyperexcitabilité. En corrélation possible avec la grande sensibilité de l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante à la carbamazépine, il a été démontré que les récepteurs nicotiniques $\alpha 4 \beta 2$ portant une mutation responsable de ce syndrome, reconstitués dans des ovocytes de *Xenopus*, sont plus sensibles à ce médicament que les récep-

teurs normaux, et sont facilement inhibés à des concentrations pharmacologiques [23].

L'épilepsie familiale du lobe temporal

L'épilepsie familiale du lobe temporal (EFT) peut être subdivisée en une forme mésiale, comportant des symptômes critiques essentiellement psychiques (en particulier phénomène de *déjà vu*) [24], et une forme latérale, dénommée « épilepsie partielle avec symptômes auditifs » [25]. Dans cette dernière, des hallucinations visuelles sont aussi rapportées par certains patients. Les deux formes débutent à l'adolescence ou l'âge adulte jeune. Alors qu'à ce jour aucun locus n'est identifié dans la forme mésiale d'EFT, dans la forme latérale, liée au chromosome 10q, le gène en cause est identifié; il s'agit de *LGI1* (leucine-rich, glioma-inactivated 1 gene) [26]. La fonction exacte de la protéine correspondante reste pour le moment inconnue. Ce gène muté correspond à une exception dans le cadre des épilepsies idiopathiques, puisqu'il est le seul à l'heure actuelle ne codant pas pour un canal ionique.

L'épilepsie partielle familiale à foyer variable

L'épilepsie partielle familiale à foyer variable est une épilepsie partielle autosomique dominante avec des crises partielles qui émanent de lobes cérébraux différents chez différents membres affectés d'une famille [27]. Ainsi une famille peut contenir des individus avec une épilepsie frontale, d'autres avec une épilepsie temporale, pariétale, ou encore occipitale. Par contre le foyer est stable chez un individu donné. Bien que les études de liaison de la famille australienne originellement décrite suggéraient une liaison au chromosome 2, une liaison au chromosome 22 a été confirmée pour des familles canadiennes. Aucun gène n'a encore été identifié.

Conclusion

Un certain nombre de gènes sont déjà identifiés et l'identification récente de nombreux loci garantit la découverte imminente d'autres gènes responsables d'épilepsie idiopathique. A l'exception d'une, toutes les épilepsies idiopathiques dont la base moléculaire est connue correspondent à des maladies des canaux ioniques. Les canaux ioniques impliqués sont soit voltage-dépendants (sodiques, potassiques et chlore), soit liés à un ligand (récepteur nicotinique, récepteur GABA_A). Les récentes découvertes moléculaires témoignent de l'incroyable hétérogénéité génétique: des mutations génétiques différentes peuvent s'exprimer par un même phénotype. Le syndrome EGCF+ en est un bon exemple puisqu'il peut être lié à une atteinte de canal sodique ou de récepteur GABA_A. Par ailleurs, un même

gène peut être à l'origine de phénotypes cliniques différents en fonction du type de mutation qu'il porte, comme cela a été observé pour le gène *SCN1A*. Les recherches moléculaires en cours devraient permettre dans les prochaines années de mieux cerner les interactions de gènes à l'origine des épilepsies d'hérédité complexe.

Tableau

Gènes identifiés (à ce jour) dans des épilepsies idiopathiques. AD, autosomique dominante. EMJ, épilepsie myoclonique juvénile. EGI, épilepsie généralisée idiopathique.

Syndrome	Liaison	Gène identifié
CNFB (convulsions néonatales familiales bénignes)	20q13	<i>KCNQ2</i> (canal potassique)
	8q24	<i>KCNQ3</i> (canal potassique)
Convulsions néonatales-infantiles familiales bénignes	2q	<i>SCN2A</i> (canal sodique)
Epilepsie frontale AD à crises nocturnes	20q13.3	<i>CHRNA4</i> (récepteur nicotinique)
	1q21-22	<i>CHRN2</i> (récepteur nicotinique)
Epilepsie partielle AD avec hallucinations auditives	10q24	<i>LGI1</i> (leucine-rich, glioma-inactivated 1 gene)
Epilepsie généralisée avec convulsions fébriles plus (EGCF+)	19q	<i>SCN1B</i> (canal sodique)
	2q	<i>SCN1A</i> (canal sodique)
	2q	<i>SCN2A</i> (canal sodique)
	5q34	<i>GABRG2</i> (récepteur GABA _A)
Forme AD d'EMJ	5q	<i>GABRA1</i> (récepteur GABA _A)
EGI (formes combinées)	3q26	<i>CLCN2</i> (canal chlore)

Références

1. Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803
2. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK et al. Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet* 2003; 33: 527-532
3. Greenberg DA, Durner M, Keddache M et al. Reproducibility and complications in gene searches: linkage on chromosome 6, heterogeneity, association, and maternal inheritance in juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 508-516
4. Singh R, Scheffer IE, Crossland K, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 75-81
5. Wallace RH, Wang DW, Singh R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet* 1998; 19: 366-370
6. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28: 46-48
7. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-536
8. Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52
9. Marini C, Harkin LA, Wallace RH et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain* 2003; 126: 230-240
10. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. De novo mutations in the sodium-channel gene *SCN1A* cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
11. Cossette P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of *GABRA1* in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-189
12. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998; 51: 1608-1612
13. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
14. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 889-898
15. Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet* 2002; 360: 851-852
16. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118: 61-73
17. Picard F, Baulac S, Kahane P et al. Dominant partial epilepsies: a clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain* 2000; 123: 1247-1262
18. Oldani A, Zucconi M, Asselta R et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; 121: 205-223
19. Picard F, Scheffer I. Recently defined genetic syndromes. In: *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3rd edition. London: John Libbey, 2002: 481-493
20. Rozycka A, Skorupska E, Kostyrko A, Trzeciak WH. Evidence for S284L mutation of the *CHRNA4* in a white family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 1113-1117
21. McLellan A, Phillips HA, Rittey C et al. Phenotypic comparison of two Scottish families with mutations in different genes causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 613-617

- ²². Moulard B, Picard F, le Hellard S et al. Ion channel variation causes epilepsies. *Brain Res Rev* 2001; 36: 275-284
- ²³. Picard F, Bertrand S, Steinlein O, Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia* 1999; 40: 1198-1209
- ²⁴. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996; 40: 227-235
- ²⁵. Ottman R, Risch N, Hauser WA et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995; 10: 56-60
- ²⁶. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B et al. Mutations in *LG11* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nature Genet* 2002; 30: 335-341
- ²⁷. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE et al. Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 1998; 44: 890-899

Correspondance à:

Dr. méd. Fabienne Picard

Département de Neurologie

Hôpital Universitaire de Genève

24 rue Micheli-du-Crest

CH 1211 Genève

Tél. 0041 22 372 33 11 bip. 6 858 934

Fax 0041 22 372 82 99

Fabienne.Picard@hcuge.ch

*Dunja Niedrist und Albert Schinzel,
Institut für medizinische Genetik
der Universität Zürich, Schwerzenbach*

Zusammenfassung

Personen mit einer autosomalen Chromosomenaberration weisen gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein um ein vielfach erhöhtes Risiko auf, eine Epilepsie zu entwickeln. Die Epilepsie bei Chromosomenaberrationen kann auf Hirnentwicklungsstörungen, Organfehlbildungen und abnormen Dosen der Produkte verschiedener Gene basieren. Mit dem Schwellenmodell kann sowohl bei einem annähernd monogenen Erbgang (Chromosomenaberrationen, welche zu einer Gen-Veränderung eines besonders einflussreichen Gens führen, welche fast obligat mit einem bestimmten Typ von Epilepsie einhergeht), als auch bei einem polygenen Erbgang (negativer Einfluss der Kombination verschiedener, voneinander unabhängiger Gene auf einem und ausserhalb eines chromosomalen Segments, erhöhtes Risiko für einen unspezifischen Typ von Epilepsie) die Verschiebung der Schwelle gegenüber der Allgemeinbevölkerung und folglich die grössere Tendenz zu Epilepsie bildlich dargestellt werden. Allgemein weisen 30-40% der Personen mit einer autosomalen Chromosomenaberration eine Epilepsie auf. In der folgenden Arbeit werden einerseits die häufigsten Chromosomenaberrationen, Trisomien und Mikrodeletion 22 im Zusammenhang mit Epilepsie beschrieben, und andererseits wird auf einige seltenere Chromosomenaberrationen eingegangen, welche fast obligat und mit einem bestimmten Typ von Epilepsie einhergehen: Angelman-Syndrom, Deletion 1p36.3, Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Miller-Dieker-Syndrom und Ring-Chromosomen.

Summary: Chromosome aberrations and epilepsy

The incidence of epilepsy in autosomal chromosome aberration is much higher than in the general population. Most often the cause is not known, there are different explanations for seizures: disturbances of brain development due to the gene imbalance, brain malformations and dysplasias, negative influence of different unbalanced genes within and outside of the aneuploid segment, and (seldom) the action of one single gene is suspected. The epidemiologic and clinical observations of epilepsy in chromosome aberration can best be explained by a polygenic model of inheritance. Chromosome aberrations in which partial monosomy or trisomy leads to an abnormal dosage of a gene involved in epilepsy and in which the imbalance causes mostly a specific type of epilepsy are exceptional. The polygenic as well as monogenic inheritance fit well in a threshold

model with a shift of the threshold for seizures in chromosome aberration leading to a higher incidence. In general 30-40% of persons with autosomal chromosome aberration have epilepsy. In the following article we describe the clinical picture and epileptic features in the most common chromosome aberrations, trisomies and microdeletion 22, as well as in some less common aberrations, in which epilepsy is either an almost obligatory feature or which go along with a specific type of seizures: Angelman syndrome, deletion 1p36.3, Wolf-Hirschhorn syndrome, Miller-Dieker syndrome and ring chromosomes.

Epileptologie 2003; 20: 96 – 105

Ungefähr bei einem von 500 Neugeborenen können unbalancierte Chromosomenaberrationen nachgewiesen werden ^[1], ein Grossteil dieser Kinder verstirbt in den ersten Lebenstagen oder -monaten. Feten mit Triploidie beispielsweise gehen meist früh spontan verloren, wenige Kinder mit Triploidie werden lebend geboren und nur vereinzelt überleben Kinder die ersten Lebensstage. Hingegen erreichen 85% der Lebendgeborenen mit Down-Syndrom (Trisomie 21) das 10. Lebensjahr. Unbalancierte autosomale Chromosomenaberrationen wie Triploidie, Trisomien, Deletionen, Duplikationen und UPD (= uniparentale Disomie) sind in der Regel charakterisiert durch einen spezifischen und komplexen Phänotyp. Charakteristischster und konstantester Befund fast aller autosomaler Chromosomenauffälligkeiten ist eine geistige Behinderung. Epilepsie findet sich bei einem Grossteil dieser Patienten, wobei der Typ der epileptischen Anfälle und die Penetranz bei einer bestimmten Chromosomenaberration auch innerhalb einer Familie stark variieren können. Bei einzelnen Chromosomenaberrationen ist der Anteil von Patienten mit Epilepsie sehr hoch, und der Typ der Epilepsie kann genauer umschrieben werden. Im Folgenden werden wir auf die häufigsten Chromosomenaberrationen bei Neugeborenen und insbesondere auf Chromosomenaberrationen, welche gerne mit Epilepsie vergesellschaftet sind, näher eingehen.

Im weitesten Sinne werden unter dem Begriff Chromosomenaberration jegliche Anomalien bezüglich Struktur oder Zahl der Chromosomen zusammengefasst. Eine unbalancierte Chromosomenaberration führt zu einem Ungleichgewicht des Erbmateri als auf den betroffenen chromosomalen Segmenten, dies führt zu einem Zuviel oder Zuwenig an Genprodukt mit der Folge

einer mehr oder minder spezifischen Störung der embryonalen Entwicklung. Imprinting Defekte führen zu einem funktionellen Ungleichgewicht der betroffenen Segmente und können im weiteren Sinn ebenfalls zu den Chromosomenaberrationen gezählt werden. Schmickel [2] führte im Zusammenhang mit mikroskopisch sichtbaren oder submikroskopischen Deletionen den Begriff „contiguous gene syndrome“ ein. Mit diesem Begriff wird betont, dass eine Deletion zum Verlust mehrerer meist autosomal dominant erblicher Gene führen kann mit der Folge des Auftretens mehrerer monogener Erbleiden infolge von Haploinsuffizienz (Verlust eines Gens an einem Genort, der zwei Kopien für die Ausprägung eines normalen Phänotyps erfordert) bei einem Patienten.

Eine unbalancierte Chromosomenaberration kann die embryonale und fetale Entwicklung empfindlich stören und zu Organentwicklungsstörungen (Neuralrohrdefekte, Hirnzysten, neuronale Heterotopien, vaskuläre Fehlbildungen) führen oder/und die postnatale Entwicklung beeinträchtigen und so eine Hirnfunktionsstörung bewirken. Da fast jede Hirnentwicklungsstörung oder -fehlbildung eine Epilepsie verursachen kann, kann auch fast jede unbalancierte Chromosomenaberration mit epileptischen Krampfanfällen einhergehen.

Etwa eine von 20 Personen erlebt im Verlauf des Lebens einen epileptischen Anfall, aber nur eine von 100 Personen leidet unter einer Epilepsie mit wiederholten Krampfanfällen. Krampfanfälle können sowohl durch verschiedene Umweltfaktoren als auch durch hereditäre Störungen verursacht sein. Kann bei einem Epileptiker ohne positive Familienanamnese keine Ätiologie seiner Anfälle eruiert werden, beträgt das Wiederholungsrisiko für Geschwister und Nachkommen Betroffener 1-6%, bzw. ungefähr 4% [3]. Diese Angaben zum Wiederholungsrisiko liegen über dem Risiko der Allgemeinbevölkerung (1%) und können am besten mit einem polygenen Erbgang erklärt werden [4]. Bei diesem Erbgang spielen verschiedene Gene in Kombination und möglicherweise auch Umweltfaktoren (zum Beispiel unterschiedliche pränatale vaskuläre Versorgung über die Plazenta, postnatale Meningitis) eine wichtige Rolle und beeinflussen schlussendlich die Manifestation oder das Fehlen eines auffälligen Befundes, wie zum Beispiel der Epilepsie.

Polygener Erbgang und das Schwellenmodell

Das Schwellenmodell für den polygenen Erbgang bezieht den Einfluss und die Interaktion von einer grossen Anzahl Gene mit ein, welche einen Einfluss auf die Entstehung von einem klinischen Merkmal, zum Beispiel Epilepsie, haben, aber von denen kein Gen per se dieses Merkmal, zum Beispiel eine Epilepsie, auf Grund einer Mutation oder der Anwesenheit einer einzigen oder einer dreifachen Kopie verursachen könnte. Der

additive Einfluss verschiedener Gene auf ein Merkmal ist in **Abbildung 1** dargestellt, wobei diese Gene Punktzahlen aufweisen, welche die Wirkungsstärke angeben, die ein einzelnes Allel auf das untersuchte klinische Merkmal ausübt. **Abbildung 2** illustriert ein Schwellenmodell mit einer Gauss'schen Kurve für die Verteilung eines bestimmten Befundes, zum Beispiel Epilepsie. Der Wert von 80 ist als Schwelle zur Entwicklung einer Epi-

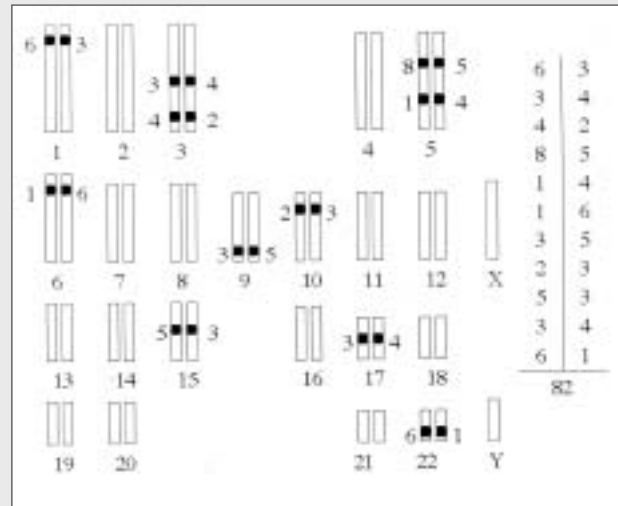


Abbildung 1: Schema der multifaktoriellen Vererbung: dargestellt ist ein menschlicher Chromosomensatz mit der Anzahl Allele, die ein bestimmtes klinisches Merkmal beeinflussen. Sie sind in diesem Schema mit verschiedenen Zahlenwerten versehen, welche die Wirkungsstärke angeben, die sie auf das untersuchte klinische Merkmal ausüben. Die Summe aller Allele bestimmt den Phänotyp.

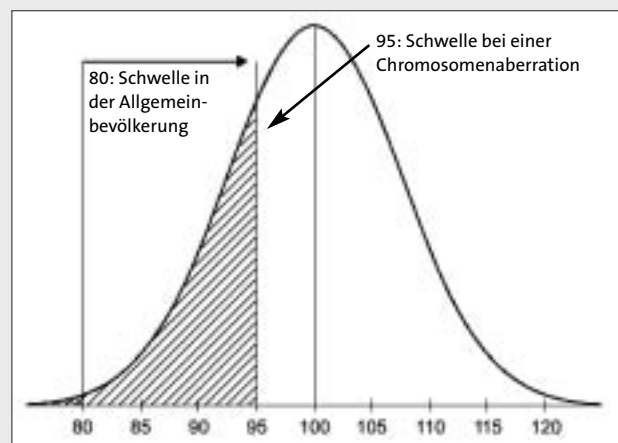


Abbildung 2: Normale Verteilung eines einzelnen klinischen Befundes: In der Allgemeinbevölkerung weisen bei der Annahme eines polygenen Erbganges mit unterschiedlichem Einfluss verschiedener Gene nur wenige Personen einen Wert unter der Schwelle von beispielsweise 80 auf (siehe Text) und die Inzidenz beträgt folglich nur wenige Prozent für eine bestimmte Krankheit oder Fehlbildung (doppelt schraffierter Bereich). Eine Chromosomenaberration führt zu einer deutlichen Verschiebung der Schwelle nach rechts (Schwelle bei 95) und folglich weist ein eindeutig grösserer Prozentsatz der Personen den bestimmten Befund auf (einfach schraffierter Bereich).

leptie definiert. Nur einige wenige Prozent der Bevölkerung weisen eine Epilepsie auf: Gesamtgenwert unter der Schwelle (doppelt schraffiert); ein Gesamtgenwert von über 80 verhindert ein Krampfleiden. Eine Chromosomenaberration wirkt sich nun dermassen aus, dass für die Träger die Schwelle beträchtlich verschoben wird, zum Beispiel auf 95. Damit entwickeln ca. 1/3 der Patienten mit dieser bestimmten Chromosomenaberration im Laufe ihres Lebens eine Epilepsie.

Dieses Modell könnte weiter angepasst werden mit der Einführung einer variablen Schwelle, einer Variation, welche auf unterschiedlichen quantitativen und qualitativen Umwelteinflüssen (vorteil- oder nachteilhaften) basiert. Im variablen Modell genügt für eine Person mit einer Chromosomenaberration beispielsweise ein Wert von minimal 98, um das Individuum definitiv vor Epilepsie zu schützen, bei einem Wert von 92 oder weniger wird sich eine Epilepsie unabhängig von Umwelteinflüssen in jedem Fall manifestieren und bei Werten zwischen 92 und 98 Punkten hängt das Auftreten von Epilepsie von Umweltfaktoren ab.

Die Inzidenz von Epilepsie bei Chromosomenaberrationen beträgt etwa 30%. Neben den möglichen Ursachen wie sie auch für die Allgemeinbevölkerung gelten, spielen bei der Epilepsie bei Chromosomenaberrationen die Hirnentwicklungsstörung oder -fehlbildung und das Ungleichgewicht der Erbinformation auf den betroffenen chromosomalen Segmenten eine bedeutende Rolle. Bei einzelnen Chromosomenaberrationen können partielle Monosomien oder Trisomien zu einer abnormalen Dosis eines Genes führen, welches bei Epilepsie involviert ist. Dieses Ungleichgewicht verursacht meist einen spezifischen Typ von Epilepsie. Beispiele für Chromosomenaberrationen, welche fast immer mit Epilepsie vergesellschaftet sind und mit einem spezifischen Typ von Epilepsie charakterisiert werden können, sind das Ring-Chromosom 20, das Angelman-Syndrom und das Miller-Dieker-Syndrom, auf welche noch näher in dieser Arbeit eingegangen werden wird.

Im Folgenden werden zuerst die häufigsten Chromosomenaberrationen beschrieben werden, welche mit Epilepsie einhergehen können: es sind dies die Triploidie und die autosomalen Trisomien. Die weitere Einteilung der einzelnen Syndrome erfolgt nach der Lage der Chromosomenaberration innerhalb eines Chromosoms oder des Karyotyps: interstitiell, distal und überzählige Marker. Diese Einteilung wurde so gewählt, weil innerhalb dieser Gruppen gewisse klinische und/oder zytogenetische Gemeinsamkeiten bestehen können.

Häufige Chromosomenaberrationen und Epilepsie

Zu den häufigsten Chromosomenaberrationen, welche mit Epilepsie einhergehen, gehören die autosomalen Trisomien, allen voran die Trisomie 21, die Triploidie und die Mikrodeletion 22. Alle Kinder mit einer autosomalen Trisomie oder Triploidie weisen gegenüber der Allgemeinbevölkerung ein zum Teil erheblich erhöhtes Risiko auf, eine Epilepsie zu entwickeln, mit Ausnahme der Trisomie 21 versterben allerdings die meisten bereits kurz postnatal, bevor sich eine Epilepsie manifestieren konnte. Anteilsmässig finden sich die autosomalen Trisomien, die Triploidie und die Mikrodeletion 22 so häufig in der Bevölkerung, dass unter den Epilepsiepatienten diese Aberrationen häufiger gefunden werden können als andere, obwohl diese nicht eine so hohe Inzidenz an Epilepsie aufweisen wie beispielsweise das Ring-Chromosom 20 oder das Angelman-Syndrom mit je über 90%.

Trisomie 21

Das Down-Syndrom ist mit einer Inzidenz von 1:650 bis 1:1000 Lebendgeburten^[5,6] die häufigste genetische Ursache geistiger Behinderung. Der Intelligenzquotient bei betroffenen Erwachsenen beträgt gewöhnlich 30-45. Die typischen klinischen Befunde umfassen unter anderen Brachycephalie, aufsteigende Lidachsen, kleine Ohren mit Darwin'schen Höckern, eine kleine Nase, eine grosse Zunge, Vierfingerfurchen, Kleinwuchs, Herzfehler und vorzeitige Alterung mit frühem Auftreten der Alzheimer'schen Erkrankung. Gehäuft tritt eine atlanto-axiale Instabilität der Halswirbelsäule auf. Die Tendenz zu kindlichen Leukämien, Schilddrüsendysfunktionen und einer Katarakt ist erhöht. Ein Immundefekt mit Anfälligkeit für Infekte ist häufig. Eine Schallleitungsschwerhörigkeit kommt bei einem Grossteil der betroffenen Kinder vor. Meist handelt es sich beim überzähligen Chromosom 21 um ein mütterliches Chromosom, entstanden durch einen Teilungsfehler in der mütterlichen Meiose.

Etwa 8-17% der Personen mit Trisomie 21^[7,8] entwickeln eine Epilepsie, welche zu der erhöhten Mortalität beiträgt^[9]. Die Epilepsieinzidenz-Kurve beim Down-Syndrom verläuft zweigipflig: 40% der Down-Patienten mit Epilepsie entwickeln diese vor dem 1. Geburtstag und 40% in der dritten Lebensdekade. In der jüngeren Gruppe finden sich vor allem infantile Spasmen und tonisch-klonische Anfälle mit Myoklonus, während die älteren Patienten an einfach-fokalen, komplex-fokalen und auch sekundär generalisierten Anfällen leiden^[8]. Von den Personen mit Down-Syndrom und schwerer Demenz im Zusammenhang mit einer Alzheimer'schen Erkrankung entwickeln fast alle eine Epilepsie^[10-12]. Vor allem bei den jüngeren Patienten können die epileptischen Anfälle medikamentös gut kontrolliert werden.

Trisomie 13 (Patau-Syndrom) und Trisomie 18 (Edwards Syndrom)

Die Trisomien 13 und 18 gehen fast immer mit Epilepsie einher. Heute kann die Diagnose Trisomie 13 oder 18 sehr oft bereits pränatal gestellt werden (Fehlbildungen im Ultraschall, pränatale Chromosomenuntersuchung), und die Schwangerschaft wird auf Wunsch der Eltern unterbrochen oder bei der Geburt wird beim Neugeborenen auf intensivmedizinische, lebensverlängernde Massnahmen verzichtet. Dies führt dazu, dass mit der Möglichkeit der pränatalen Diagnostik und einer schnellen postnatalen Abklärung heute weniger Kinder als früher mit einer Trisomie 13 oder 18 ein Alter

erreichen, in dem eine Epilepsie beobachtet werden kann, oder in dem sie überhaupt eine Epilepsie hätten entwickeln können^[13-15].

Triploidie und Trisomie 9 im Mosaik

Die relativ niedrige Inzidenz von Epilepsie bei Patienten mit Triploidie (69,XXX, 69,XXY) und Trisomie 9 im Mosaik in **Tabelle 1** kann auf eine nur kurze Überlebensdauer bei diesen Aberrationen zurückgeführt werden und ist mit Sicherheit zu klein, wenn Epilepsie definiert wird als Auftreten epileptischer Anfälle zu irgendeinem Zeitpunkt im Leben.

Tabelle 1:
Inzidenz Epilepsie bei ausgewählten autosomalen Chromosomenaberrationen

Aberration	Inzidenz Epilepsie Anzahl mit Epilepsie/Anzahl beobachteter Patienten		Prozent mit Epilepsie	
	alle	nur Patienten älter als 1 Jahr	alle	nur Patienten älter als 1 Jahr
Distale Deletion 1p inklusive 1p36.3	14/21	11/16	66	69
Distale Deletion 4p inklusive 4p16.3	129/217	111/150	59	74
Trisomie 8 Mosaik	18/120	13/94	15	14
Trisomie 9p	13/111	11/90	12	12
Trisomie 9 Mosaik	3/46	2/14	7	14
Pallister-Killian-Syndrom (Tetrasomie 12p Mosaik)	30/86	27/48	32	56
WAGR-Syndrom (Deletion 11p13)	2/59	1/51	3	2
Deletion 13q (q14)	0/6	0/2	0	0
Duplikation 13q (q14->qter)	9/24	3/11	38	27
Uniparentale Disomie 14 mat	0/19	0/16	0	0
Angelman-Syndrom, mütterliche Deletion 15q11.2->q12	71/78	63/69	91	91
Prader-Willi-Syndrom, väterliche Deletion 15q11.2->q12	3/42	2/33	7	6
Tetrasomie 15pter ->q13, invdup(15)(q13)	62/94	57/85	66	67
Mütterliche uniparentale Disomie 15	1/30	1/23	3	4
Väterliche uniparentale Disomie 15	18/23	18/23	78	78
Miller-Dieker-Syndrom, Deletion 17p13.3	7/10	6/6	70	100
Smith-Magenis-Syndrom, Deletion 17p11.2	12/82	12/74	15	16
Tetrasomie 18p	16/79	15/61	20	25
Deletion 22q11.2	23/241	17/173	10	10
Cat eye-Syndrom, Triplikation von 22pter->q11	8/89	8/59	9	14
Unbalancierte 11;22 Translokation mit Trisomie 11q23 ->qter und 22pter->q11	20/128	16/72	16	22
Triploidie	2/105	0/0	2	-

Interstitielle Chromosomenaberrationen

Darunter versteht man strukturelle Chromosomenaberrationen, die zu Aneuploidie (ein- oder dreifaches statt zweifaches Vorliegen) von Segmenten führen, die nicht ein Chromosomenende einschliessen.

Mikrodeletion 22

Synonyme: Velocardiofaziales Syndrom, CATCH 22, DiGeorge-Syndrom, Shprintzen-Syndrom, Sedlackova-Syndrom, Conotruncal Face-Syndrom, 22q-Syndrom

Die Inzidenz der Mikrodeletion des Segments 22q11.2 wird bei Neugeborenen auf 1:3'000 oder höher geschätzt^[16]. Zum typischen klinischen Bild der Mikrodeletion 22 gehören Herzfehler, vor allem komplexe Ausflusstraktfehlbildungen, ein langes schmales Gesicht, ein enger Gaumen, schlanke Finger und ein geringes Geburtsgewicht. Weiter können betroffene Personen zusätzliche Gesichtsauffälligkeiten, Thymushypoplasie, Gaumenspalte, Hypokalzämie, Mikrozephalie, Entwicklungsrückstand, Nieren- und Extremitätenfehlbildungen, vaskuläre Anomalien oder ZNS-Befunde neben weiteren selteneren Befunden zeigen. Verhaltensstörungen sind bei Kindern häufig, und bei Erwachsenen liegt eine Tendenz zu Schizophrenie-artigen Zustandsbildern vor. Innerhalb einer Familie kann das klinische Bild sehr stark variieren. Epilepsie ist ein komplexes Problem bei diesen Kindern, weil viele verschiedene Gründe bestehen, welche nicht einfach unterschieden werden können, weshalb ein epileptischer Anfall auftreten kann. Epileptische Anfälle können im Zusammenhang mit Hypokalzämie, Schlaganfall, zerebellärer oder zerebral-kortikaler Atrophie und transienter oder chronischer Ischämie auftreten. Rund 20% der Personen mit einer Mikrodeletion 22 weisen epileptische Anfälle auf: davon können diese Anfälle bei 2/3 auf eine Hypokalzämie und bei wenigen auf strukturelle Fehlbildungen oder auf eine Hyponatriämie zurückgeführt werden. Bei knapp unter 5% kann keine Ätiologie gefunden werden^[16].

Angelman-Syndrom

Harry Angelman, London, beschrieb als erster das Angelman-Syndrom und gab ihm den Namen „happy puppet syndrome“^[17]. Das Syndrom wird verursacht durch das Fehlen des mütterlichen Segments 15q11.2-q12, entweder wegen einer Deletion des mütterlichen Homologs oder aufgrund einer väterlichen Disomie 15. Dies führt zu einer funktionellen Nullisomie eines oder mehrerer Gene, deren väterliche Kopien ausgeschaltet sind (geprägt, Imprinting). Die kleinste genetische Veränderung ist eine Mutation oder Deletion innerhalb des väterlich geprägten UBE3A-Gens^[18,19]. Die Inzidenz wird auf 1:30'000 Neugeborene geschätzt. Eine Deletion

desselben Segments, aber des väterlichen Homologs, wie auch eine mütterliche Disomie 15, verursachen ein anderes Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom, welches selten mit Epilepsie assoziiert ist und auf Grund des Verlustes von mütterlich geprägten Genen innerhalb desselben Segments entsteht^[20]. Klinische Hauptbefunde des Angelman-Syndroms: nicht sehr eindeutiges Muster von kleineren Auffälligkeiten wie Mikro- und Brachyzephalie, tiefe Stirnhaargrenze, Makrostomie, prominente Mandibula, postnatales Wachstumsdefizit, schwere bis sehr schwere geistige Behinderung, meist keine Sprachentwicklung, Ataxie, ruckartige Bewegungen, repetitives Herausschnellen der Zunge, unmotivierte Lachanfalle und therapieresistente Epilepsie. Grössere lebensbedrohliche Fehlbildungen sind selten, und so ist die Überlebensdauer nur durch die Folgeerscheinungen der Hirnschädigung eingeschränkt.

Die Epilepsie setzt meist zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat ein. Verschiedene Arten von epileptischen Anfällen werden beobachtet, Myoklonien und Absenzen herrschen vor. Die Epilepsie ist nur schwer mit Antiepileptika kontrollierbar. EEG-Pathologien sind bereits vor einer offenkundigen Epilepsie vorhanden. Das EEG kann charakterisiert werden durch rhythmisch-triphasische Deltawellen mit hoher Amplitude und einem Maximum im frontalen Bereich^[21-24]. Das Bild ist so charakteristisch, dass eine Diagnosestellung bei gewissen Patienten nach der Erkennung des typischen Musters im EEG möglich ist. Im Hinblick auf ein in manchen Fällen hohes Wiederholungsrisiko für Geschwister ist dies für die genetische Beratung besonders wichtig, weil das klinische Bild zu Beginn nicht eindeutig ist und erst mit zunehmendem Alter eindeutiger wird (mit charakteristischen Bewegungen, Lachanfällen und dem Wachstum der Mandibula).

Distale Chromosomenaberrationen

Zu den distalen Aberrationen zählen Chromosomenaberrationen im Bereich der Chromosomenenden; diese Regionen gehören zu den genreichsten chromosomalen Segmenten. Es kann sich dabei um lichtmikroskopisch erkennbare Chromosomenaberrationen, Mikrodeletionen oder um Auffälligkeiten der Subtelomere handeln. Bei der Bildung von Ring-Chromosomen geht in der Regel ein Teil der involvierten Subtelomere verloren, oder wie am Beispiel vom Ring-Chromosom 13 kann auch einmal eine grössere Deletion vorliegen. In diesem Sinn können also auch die Ring-Chromosomen bei den distalen Aberrationen eingeteilt werden. Der grösste Teil der distalen Chromosomenaberrationen geht mit Epilepsie einher, seien es Deletionen oder Duplikationen. Die Häufigkeit variiert je nach Chromosom und Grösse der Aberration von 20% bis gegen 100% (unveröffentlichte Daten aus Zurich Cytogenetic Database). Auf einige der häufigsten distalen Chromosomenaberrationen wird im Folgenden näher eingegangen.

Deletion 1p36

Die meisten Patienten mit einer de novo Deletion des distalen Segments von 1p (also keiner familiären unbalancierten Translokation) wurden mittels eines Subtelomerscreenings entdeckt. Diese schwierig zu entdeckende Deletion ist nicht selten. Die Patienten zeigen ein ziemlich konstantes Muster von Auffälligkeiten mit: Kraniosynostose, vor allem der sutura lambdoidea, Plagiozephalus, Mikrozephalie, Hirnatrophie im MRI, tief liegenden Augen, aufsteigenden Lidachsen, Sehproblemen, eingezogener Nasenbrücke, kleinen abstehenden und tief angesetzten Ohren, einer prominenten Anthelix, Mikrostomie, abfallenden Mundwinkeln und Mittelgesichtshypoplasie. Später werden die Maxilla und die Mandibula prominent und das Kinn läuft spitz zu. Weitere weniger konstant auftretende Befunde umfassen: Hydrozephalus, Taubheit, Katarakt, Lippen-, Gaumenspalte, Kardiomyopathie, Ebstein-Herzfehler, Hydronephrose, Analstenose und häutige Syndaktylie der Finger. Die geistige Behinderung ist schwer bis sehr schwer, und Verhaltensauffälligkeiten (aggressives Verhalten mit einer niedrigen Frustrationsgrenze und kurzer Aufmerksamkeitsspanne, selbstzerstörerisches Verhalten, Beissen, Verstümmelung und Wutanfälle) sind häufig^[25-27].

Epileptische Anfälle werden bei etwa 3/4 der Patienten beobachtet, welche älter als ein Jahr sind. Tonisch-klonische Anfälle überwiegen, aber auch andere Typen werden beobachtet, inklusive fokaler Anfälle, Myoklonien und Hypsarrhythmie^[25-27].

Wolf-Hirschhorn-Syndrom

Eine Deletion von mindestens dem Segment 4p16.3 geht mit dem Phänotyp des Wolf-Hirschhorn-Syndroms einher. Nicht all diese Deletionen sind mikroskopisch erkennbar, und weil vor allem bei kleineren Deletionen eine unbalancierte Segregation einer familiären Translokation besonders häufig gefunden werden kann, diskutierten mehrere früher erschienene Berichte ein rezessives Fehlbildungssyndrom bei mehreren betroffenen Geschwistern und gesunden Eltern, was in Tat und Wahrheit eine unbalancierte Segregation eines familiären Rearrangements war. Beim Pitt-Rogers-Danks-Syndrom^[28] und beim Lambotte-Syndrom^[29], welche beide die Namen der Erstbeschreiber tragen, handelt es sich um 4p16.3-Deletionen, welche sich im klinischen Bild nicht vom Wolf-Hirschhorn-Syndrom unterscheiden lassen. Die maximale Grösse der Deletion reicht von 4pter bis 4p12. Die klinischen Befunde sind sehr eindeutig und erlauben erfahrenen klinischen Genetikern eine unverzügliche klinische Diagnose. Typisch ist ein prä- und postnataler Kleinwuchs mit einem mittleren Geburtsgewicht am Termin von etwa 2.0 kg. Das Dysmorphiemuster umfasst Mikrozephalie mit hoher Stirnhaargrenze, griechisches Profil mit fliehender Stirn und

einer Hakennase, schnabelförmige Nasenspitze, kurze Oberlippe, Hypertelorismus, breite Nasenbrücke, Ptose der oberen Augenlider, abfallende Mundwinkel, kleine Mandibula, schmales Becken, schmale Hände und Füße und auffällige Dermatoglyphen. Häufige Fehlbildungen sind Hypospadie bei Knaben, Iriskolobome, Gaumenspalte, Fehlbildungen der Wirbelkörper und Rippen, Herzfehler und Nierenfehlbildungen. Weiter werden unter anderen Lippenspalten, radio-ulnare Synostosen, intestinale Malrotation, Uterusfehlbildungen, Ektrodaktylie (Spalthand und -fuss) und Blasenexstrophie beschrieben.

Die Epilepsie beim Wolf-Hirschhorn-Syndrom manifestiert sich meist innerhalb des ersten Lebensjahres und ist eine häufige Ursache für das nur kurze Überleben: etwa 80% der Patienten versterben innerhalb der ersten 24 Monate nach der Geburt. Charakteristisch sind generalisierte oder unilaterale Myoklonien, gefolgt von kurzen atypischen Absenzen. Im EEG sind zentro-okzipital und parieto-okzipital „sharp waves“, „high-voltage waves“ mit überlagerten Spikes, Häufungen von diffusen Spikes und Waves und Jerks erkennbar^[30, 31].

Ein Kandidatengen für die Epilepsie beim Wolf-Hirschhorn-Syndrom war das für eine GABA_A-Rezeptor-Untereinheit. Leider stellte sich heraus, dass dieses Gen proximal der kritischen Region lokalisiert ist, nämlich bei 4p21-p13^[32]. Dies schliesst jedoch nicht aus, dass dieses Gen möglicherweise in das Auftreten von Epilepsie bei diesem Syndrom involviert ist.

Miller-Dieker-Syndrom

Auf Grund der Beobachtung von betroffenen Geschwistern gesunder Eltern wurde beim Miller-Dieker-Syndrom initial ein rezessiver Erbgang vermutet, bis balancierte und nicht balancierte Translokationen in den beiden erstbeschriebenen Familien entdeckt werden konnten^[33, 34]. Bei der deletierten Region handelt es sich um die Bande 17p13.3, welche das Lissenzephalie Typ 1-Gen (LIS1) enthält und über Haploinsuffizienz eine Lissenzephalie Typ 1 (komplette Agyrie) verursacht^[35]. Dies ist der Hauptbefund beim Miller-Dieker-Syndrom. Andere Befunde sind variabel, einschliesslich Mikrozephalie, enger prominenter Stirn mit übermässig viel Haut über der Glabella, tief ansetzenden und dysplastischen Ohren, temporaler Einengung, fliehender Stirn, kurzer Nase mit nach oben gerichteten Narinen, kleiner Mandibula und Hypogenitalismus. Es bestehen ein Wachstumsrückstand und eine schwere geistige Beeinträchtigung. Das Überleben ist begrenzt, die meisten Patienten versterben vor Vollendung des 2. Lebensjahres. Die Epilepsie beginnt kurz nach der Geburt und ist von unterschiedlicher Art; mit antiepileptischer Behandlung kann meist keine gute Epilepsiekontrolle erreicht werden^[36]. Das EEG ist charakterisiert durch eine schnelle Dysrhythmie: eine schnelle hoch-amplitudige Aktivität in Alpha- und Beta-Frequenzen und Ausbrüche

Tabelle 2:
Inzidenz Epilepsie bei autosomalen Ring-Chromosomen

Aberration	Inzidenz Epilepsie Anzahl mit Epilepsie/Anzahl beobachteter Patienten		Prozent mit Epilepsie	
	alle	nur Patienten älter als 1 Jahr	alle	nur Patienten älter als 1 Jahr
R(1)	0/5	0/4	0	0
R(2)	0/6	0/4	0	0
R(3)	0/9	0/7	0	0
R(4)	2/24	2/14	8	14
R(5)	2/12	2/9	17	22
R(6)	8/25	7/17	32	41
R(7)	4/13	2/10	31	20
R(8)	2/5	2/5	40	40
R(9)	4/21	3/12	19	25
R(10)	5/13	2/8	38	25
R(11)	2/11	2/8	18	25
R(12)	0/4	0/4	0	0
R(13)	5/77	4/51	6	8
R(14)	35/37	32/33	95	97
R(15)	7/46	7/37	15	19
R(16)	2/5	1/3	40	33
R(17)	7/11	5/6	64	83
R(18)	8/82	6/52	10	12
R(19)	0/0	0/0	0	0
R(20)	18/19	16/17	95	94
R(21)	14/60	11/46	23	24
R(22)	15/64	15/58	23	26

von „sharp waves“ abwechselungsweise mit Phasen der Depression. Das EEG reagiert nicht auf Schlaf oder Medikation^[37].

Autosomale Ring-Chromosomen

Ein unspezifischer dysmorphologischer Phänotyp, Entwicklungsrückstand, Mikrozephalie und Epilepsie sind charakteristische Befunde vieler Patienten mit autosomalen Ring-Chromosomen. Epilepsie tritt bei einem ausserordentlich grossen Anteil der Patienten mit den Ring-Chromosomen 14, 17 und 20 auf (**Tabelle 2**). Besonders interessant unter diesen Fällen ist das Ring-Chromosom 20, wegen seines spezifischeren Phänotyps und einer charakteristischen Entwicklung.

Ring-Chromosom 20

Prä- und postnatales Wachstum, wie auch die initiale psychomotorische Entwicklung, verlaufen meist normal. Es bestehen keine eindeutigen Dysmorphiebefun-

de, welche die klinische Diagnose einer speziellen Aberration oder eines speziellen Syndroms erlauben würden. Eine Temporallappenepilepsie beginnt zwischen dem 4. und 6. Lebensjahr und in der Folge wird eine Verlangsamung der motorischen und geistigen Entwicklung offensichtlich. Es können sogar Rückschritte beobachtet werden. Neben Verhaltens- und Anpassungsproblemen sind emotionale Unreife und gestörte Koordination der Feinmotorik häufig^[38, 39]. Das Anfalls-EEG kann charakterisiert werden durch langsame Theta-Wellen und steile Spikes^[40, 41]. Ein anderer charakteristischer EEG-Befund bei einem Teil der Patienten ist der non-convulsive Status epilepticus^[42, 43]. Eventuell besteht eine Bias für Epilepsie bei der Diagnosestellung dieser Patienten, da bei praktisch allen, welche das dritte Lebensjahr erreichten, eine Epilepsie gefunden wurde.

Ring-Chromosom 14

Der Phänotyp bei Patienten mit einem Ring-Chromosom 14 ist wenig spezifisch. In den meisten Fällen liegen neben kleineren Dysmorphien eine milde bis schwere

geistige Behinderung (starke Variabilität auch innerhalb einer Familie mit Transmission des Ring-Chromosoms), Epilepsie, postnataler Kleinwuchs und Mikrozephalie vor. Die Dysmorphien bestehen aus Dolichocephalie, engen abfallenden Lidspalten, Epikanthus, breiter, flacher Nasenbrücke, nach vorne gerichteten Narinen, hohem Gaumen, kleiner Mandibula, tief liegenden Augen, kurzem Hals, Hühnerbrust, auffälliger Haut- und Retinapigmentierung. Hirnatrophie mit Ventrikeldilatation wurde in mehreren Fällen beobachtet. Das Geburtsgewicht ist meist grenzwertig normal, aber das postnatale Wachstum verzögert. Eine Epilepsie, meist Myoklonien, tritt in fast allen Fällen bereits im frühen Kindesalter auf. Eine Verschlechterung der geistigen Fähigkeiten kann mit steigender Inzidenz an Krampfanfällen, welche schwierig zu kontrollieren sind, auftreten ^[44].

Ring-Chromosom 17

Die Patienten mit einem Ring-Chromosom 17 können in zwei Gruppen eingeteilt werden: die Personen mit Lissenzephalie (und assoziierten Hirnfehlbildungen) und die anderen ohne diese Hirnbefunde. Äusserlich sind die Patienten beider Gruppen wenig auffällig. Häufig finden sich Kleinwuchs, Mikrozephalie, eine tiefe Nasenbrücke, antevertierte Narinen, dünne Lippen, eine kleine Mandibula, Klinodaktylie, fleckenhafte Hauthyperpigmentierungen und verschiedene Typen von Epilepsie. Bei den Patienten mit der Lissenzephalie liegt der Bruchpunkt auf dem kurzen Arm vom Chromosom 17 proximal der Miller-Dieker-Deletion (17p13.3), was zu schweren neurologischen Auffälligkeiten führt. Die Klinik dieser Patienten kann mit der Klinik des Miller-Dieker-Syndroms verglichen werden.

Subtelomerische Aberrationen

Deletionen, Duplikationen oder Translokationen, welche weniger als 2-3 Megabasenpaare umfassen, sind meist mikroskopisch nicht mehr erkennbar. Um submikroskopische subtelomerische Auffälligkeiten nachweisen zu können, entwickelte Wilkie ^[45] 1993 eine Technik mit hypervariablen DNA-Polymorphismen. Bei Screeninguntersuchungen für submikroskopische Chromosomenaberrationen im Bereich der Subtelomere können je nach Selektionskriterien bei 4-8% der untersuchten Patienten unbalancierte Chromosomenaberrationen nachgewiesen werden (meist bei nicht klassifizierbaren multiplen Fehlbildungen mit Entwicklungsrückstand). Folgende Punkte können dem Arzt bei der Entscheidung helfen, ob bei einer Person mit Entwicklungsrückstand ein Subtelomerscreening durchgeführt werden soll oder nicht ^[46, 47]: 1. positive Familienanamnese für Entwicklungsrückstand, 2. vorgeburtlicher Wachstumsrückstand, 3. postnatale Wachstumsauffälligkeiten (Klein- oder Grosswuchs), 4. ≥ 2 Gesichtsdys-

morphismen, 5. eine oder mehrere Dysmorphien ausserhalb des Gesichts und/oder angeborene Fehlbildungen. Einige der subtelomerischen Aberrationen sind durch einen spezifischen Phänotyp gekennzeichnet, und eine Verdachtsdiagnose kann klinisch gestellt werden, bei den meisten aber konnte (bisher) keine charakteristische Klinik definiert werden. Epilepsie kann mit allen Subtelomerauffälligkeiten einhergehen und wird bei einigen besonders häufig beschrieben (Tabelle 3).

Tabelle 3

Epilepsie kann mit allen Subtelomerauffälligkeiten einhergehen und wird häufig bei Auffälligkeiten der aufgelisteten Subtelomere beschrieben.	1p	8p
	1q	9q
	2p	17p
	2q	18q
	4p	19q
	6q	20p

Überzählige Marker Chromosomen

Partielle Tetrasomie 15 (pter-q13), invdup(15)

Ein zusätzliches invdup(15)(q13)-Chromosom, welches zu einer Tetrasomie des proximalen Segments von Chromosom 15 führt, ist eines der häufigsten zusätzlichen Marker-Chromosomen und geht mit einem ziemlich spezifischen Phänotyp einher. Der Grund für seine Häufigkeit, derselbe wie für Deletionen mit demselben distalen Bruchpunkt, ist das Auftreten von repetitiven Sequenzen in dieser Region, welche in der Meiose eine Tendenz zur Paarung und Rekombination zeigen ^[48]. Diese invdup-Chromosomen sind praktisch immer mütterlichen Ursprungs, beginnend mit einer hyper-haploiden Oozyte mit Disomie 15 ^[49]. Aus diesem Grund ist das mittlere mütterliche Alter bei der Konzeption erhöht, ähnlich wie bei anderen Trisomien. Die Inzidenz bei Geburt ist kaum bekannt, Schätzungen gehen etwa von 1:30'000 aus. Der diskrete dysmorphologische Phänotyp umfasst normales Wachstum, Epikanthus, abfallende Lidachsen, tief ansetzende Ohren und Klinodaktylie der fünften Finger. Grössere Fehlbildungen bestehen praktisch nie. Im Gegensatz zu diesen wenig deutlichen phänotypischen Befunden, besteht eine schwere bis sehr schwere geistige Beeinträchtigung; viele Patienten sind bettlägerig. Jene mit weniger schwerem geistigem Entwicklungsrückstand entwickeln oft autistische Charakterzüge und Verhaltensauffälligkeiten, inklusive Aggressivität, Selbstverstümmelung und Stereotypien. Die Epilepsie beginnt meist zwischen dem ersten und dritten Lebensjahr und äussert sich in verschiedenen Typen: Absenzen, tonisch-klonische Anfälle, atonische Stürze und Epilepsie vom Lennox Typ. Die Epilepsie ist nicht leicht zu kontrollieren und manchmal wird eine Verschlechterung der geistigen Fähigkeiten beobachtet. Das EEG kann charakterisiert werden durch monomorphe Theta-

Aktivität niedriger Amplitude, Spikes und Waves und Paroxysmen hoher Amplitude ^[50].

Referenzen

1. Buckton KE, O'Riordan ML, Ratcliffe S et al. A G-band study of chromosomes in liveborn infants. *Ann Hum Genet* 1980; 43: 227-239
2. Schmickel RD. Contiguous gene syndromes: A component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986; 109: 231-241
3. Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000: 172-173
4. Schmid W. „Genetische“ Chirurgie beim Menschen? *SAMWbulletin* 1972; 28: 352-365
5. Evers-Kiebooms G, Vlietink R, Fryns JP, Van den Berghe H. Diverse parameters bij het syndroom van Down (mongolisme) en andere trisomieën in België. *CBGS Rapport* 1982; 50: 8
6. Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. Oxford: Butterworth Heinemann, 2000: 61
7. Van Buggenhout GJCM, Trommelen JCM, Schoenmaker A et al. Down syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: genetic-diagnostic survey and implications for medical care. *Am J Med Gen* 1999; 85: 376-384
8. Pueschel SM, Louis S, McKnight P. Seizure disorders in Down syndrome. *Arch Neurol* 1991; 48: 318-320
9. Hermon C, Alberman E, Beral V, Swerdlow AJ. Mortality and cancer incidence in persons with Down's syndrome, their parents and siblings. *Ann Hum Genet* 2001; 65: 167-176
10. Veall R. The prevalence of epilepsy among mongols related to age. *J Ment Defic Res* 1974; 18: 99-106
11. Wisniewski KE, Laure-Kamionowska M, Connell F, Wen GY. Neuronal density and synaptogenesis in the postnatal stage of brain maturation in Down syndrome. In: Epstein C (ed): *The Neurobiology of Down Syndrome*. New York, NY: Raven press, 1986: 29-44
12. Evanhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 1990; 47: 263-267
13. De Vigan C, Baena N, Cariati E et al. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe. *Ann Génét* 2001; 44: 209-217
14. Carothers AD, Boyd E, Lowther G et al. Trends in prenatal diagnosis of Down syndrome and other autosomal trisomies in Scotland 1990 to 1994, with associated cytogenetic and epidemiological findings. *Genet Epidemiol* 1999; 16: 179-190
15. Forrester MB, Merz RD, Yoon PW. Impact of prenatal diagnosis and elective termination on the prevalence of selected birth defects in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1206-1211
16. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: a European collaborative study. *J Med Genet* 1997; 34: 798-804
17. Angelman HA. Puppet children. A report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-688
18. Matsuura N, Sutcliffe JS, Fang P et al. De novo truncating mutations in E6-AP ubiquitin-protein ligase gene (UBE3A) in Angelman syndrome. *Nat Genet* 1997; 7: 131-139
19. Baumer A, Balmer D, Schinzel A. Screening for UBE3A gene mutations in a group of Angelman syndrome patients selected according to non-stringent clinical criteria. *Hum Genet* 1999; 105: 598-602
20. Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhardt SD et al. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *New Engl J Med* 1981; 304: 325-329
21. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of Angelman's (happy puppet) syndrome. *Eur J Pediatr* 1988; 147: 508-513
22. Laan MAEM, Renier WO, Arts WFM et al. Evolution of epilepsy and EEG findings in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 195-199
23. Laan LAEM, Brouwer OF, Begeer CH et al. The diagnostic value of the EEG in Angelman and Rett syndrome at a young age. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 404-408
24. Minassian BA, DeLorey TM, Olson RW et al. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998; 43: 485-493
25. Blennow W, Bui TH, Wallin A, Kogner P. Monosomy 1p36.31-33->pter due to a paternal reciprocal translocation: prognostic significance of FISH analysis. *Am J Med Genet* 1996; 65: 60-67
26. Shapira SK, McCaskill C, Northrup H et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syn-

drome, *Am J Hum Genet* 1997; 61: 642-650

^{27.} Riegel M, Castellan C, Balmer D et al. Terminal deletion, del(1)(p36.3) detected through screening for terminal deletions in patients with unclassified malformations syndromes. *Am J Med Genet* 1999; 82: 249-253

^{28.} Pitt DB, Rogers JG, Danks DM. Mental retardation, unusual face, and intrauterine growth retardation: a new recessive syndrome? *Am J Med Genet* 1984; 19: 307-313

^{29.} Verloes A, Dodinval P, Beco L et al. Lambotte syndrome: microcephaly, holoprosencephaly, intrauterine growth retardation, facial anomalies, and early lethality – a new sublethal multiple congenital anomalies/mental retardation syndrome in four sibs. *Am J Med Genet* 1990; 37: 119-123

^{30.} Sgrò V, Riva E, Canevini MP et al. 4p-syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern. *Epilepsia* 1995; 36: 1206-1214

^{31.} Zankl A, Addor MC, Maeder-Ingvar M, Schorderet DF. A characteristic EEG pattern in 4p-syndrome. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 123-127

^{32.} Buckle VJ, Fujita N, Ryder-Cook AS et al. Chromosomal localization of GABA(A) receptor beta-a-3-subunit gene. *Neuron* 1989; 3: 647-454

^{33.} Dieker H, Edwards RH, Zur Rhein G et al. The lissencephaly syndrome. *Birth Defects OAS* 1969; 2: 53-64

^{34.} Miller JQ. Lissencephaly in two siblings. *Neurology (Minneapolis)* 1963; 13: 841-850

^{35.} Pilz DT, Macha ME, Precht KS et al. Fluorescence in situ hybridization analysis with LIS1 specific probes reveals a high deletion mutations rate in isolated lissencephaly sequence. *Genet Med* 1998; 1: 29-33

^{36.} Stratton RF, Dobyns WB, Airhart SD, Ledbetter DH. New chromosomal syndrome: Miller-Dieker syndrome and monosomy 17p13. *Hum Genet* 1984; 67: 193-200

^{37.} Worle H, Keimer R, Kohler B. Miller-Dieker syndrome (type I lissencephaly) with specific EEG changes. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990; 138: 615-618

^{38.} Brandt CA, Kierkkegaard O, Hindkjær J et al. Ring chromosome 20 with loss of telomeric sequences detected by multicolour PRINS. *Clin Genet* 1993; 44: 26-31

^{39.} Pezzolo A, Gimelli G, Cohen A et al. Presence of telomeric and subtelomeric sequences at the fusion points of ring chromosomes indicates that the ring syndrome is caused by ring instability. *Hum Genet* 1993; 92: 23-27

^{40.} Canevini MP, Sgrò V, Zuffardi O et al. Chromosome 20 ring: a chromosomal disorder associated with particular electroclinical pattern. *Epilepsia* 1998; 39: 942-951

^{41.} Kobayashi K, Inagaki M, Sasaki M et al. Characteristic EEG findings in ring 20 syndrome as a diagnostic clue. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 258-262

^{42.} Petit J, Roubertie A, Inoue Y, Genton P. Non-convulsive status in the ring chromosome 20 syndrome: a video illustration of 3 cases. *Epileptic Disord* 1999; 1: 237-241

^{43.} Roubertie A, Petit J, Genton P. Ring chromosome 20: an identifiable epileptic syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2000; 156: 149-153

^{44.} Bowser Riley S, Buckton KE, Ratcliffe SG, Syme J. Inheritance of a ring 14 chromosome. *J Med Genet* 1981; 18: 209-213

^{45.} Wilkie AOM. Detection of cryptic chromosomal abnormalities in unexplained mental retardation: a general strategy using hypervariable subtelomeric DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 688-701

^{46.} De Vries BBA, White SM, Knight SJL et al. Clinical studies on submicroscopic subtelomeric rearrangements: a checklist. *J Med Genet* 2001; 38: 145-150

^{47.} Baralle D. Chromosomal aberrations, subtelomeric defects, and mental retardation. *Lancet* 2001; 358: 7-8

^{48.} Christian SL, Fantes JA, Mewborn SK et al. Large genomic duplicons map to sites of instability in the Prader-Willi/Angelman syndrome chromosome region (15q11-q13). *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1025-1037

^{49.} Robinson WR, Binkert F, Giné R et al. Clinical and molecular analysis of five inv dup(15) patients. *Eur J Hum Genet* 1993; 1: 37-50

^{50.} Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E et al. The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 1081-1086

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Dunja Niedrist

Professor Dr. med. Albert Schinzel

Institut für medizinische Genetik

der Universität Zürich

Schorenstrasse 16

CH 8603 Schwerzenbach

Tel. 0041 1 655 70 51

Fax 0041 1 655 72 20

niedrist@meden.unizh.ch

Adrian M. Siegel, Neurologische Klinik,
Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

1928 beschrieb Hugo Friedrich Kufs erstmalig eine Familie mit zerebralen, retinalen und kutanen Kavernomen. Mittlerweile wurden über 300 weitere Familien beschrieben. Ebenfalls wurden drei Genlozi 7q21-q22 (CCM 1), 7p15-p13 (CCM 2) und 3q25.2-q27 (CCM 3) beschrieben, in denen Mutationen zu Kavernomen führen. Das Genprodukt von CCM 1 ist das Protein Krit 1 (Krev Interaction Trapped 1), das über verschiedene Mechanismen mit der Angiogenese interagiert. Das neu entdeckte CCM 2-Gen enkodiert ein Protein, das möglicherweise eine dem Krit 1 ähnliche Funktion in der Regulation der Angiogenese hat. Das CCM 3-Gen wurde noch nicht beschrieben.

Kavernome werden häufig durch epileptische Anfälle, Blutungen, chronische Kopfschmerzen oder fokale neurologische Ausfälle symptomatisch. Eine sorgfältige Familienanamnese kann deshalb bereits Hinweise für das Vorliegen der hereditären Form geben. Vermutet man eine familiäre Kavernomatose ist eine neuroradiologische und genetische Untersuchung der ganzen Familie sorgfältig zu prüfen.

Summary: Clinical and genetic aspects of familial cavernous malformations

In 1928, Hugo Friedrich Kufs reported on a family with cerebral, retinal and cutaneous cavernous malformations. Since then more than 300 families with inherited cavernous malformations have been reported. Genetic studies showed three loci on chromosome 7q21-q22 (CCM 1), 7p15-p13 (CCM 2) and 3q25.2-q27 (CCM 3). The gene product of CCM 1 is Krit 1 (Krev Interaction Trapped 1), a protein interacting with angiogenesis by various mechanisms. Recently, CCM 2 has also been identified. The product of CCM 2 is a protein which might have a similar function as Krit 1. However, the CCM 3 gene has still not been found yet.

Cavernous malformations often become symptomatic with epileptic seizures, major bleedings, chronic headache, or focal neurological deficits. A thorough family history may, therefore, indicate a familial form of cavernous malformations. If the inherited form of cavernous malformations is suspected a neuroradiological and genetic examination of the family has to be discussed.

Einleitung

Kavernöse Angiome (auch Kavernome oder kavernöse Malformationen genannt) zählt man neben den venösen Angiomen, den kapillären Telangiektasien und den arteriovenösen Malformationen zu den vaskulären Missbildungen^[1]. Seit ihrer Erstbeschreibung durch Luschka im Jahre 1854^[2] änderte die pathologische Definition der Kavernome mehrfach. Entsprechend den heutigen Diagnosekriterien werden sie als gut begrenzte, maulbeerartige Läsionen definiert. Die Gefässwand besteht charakteristischerweise nur aus einer Endothelzellschicht. Das Fehlen von Hirngewebe zwischen den einzelnen Gefässsinus gilt als *conditio sine qua non* für die Diagnose^[3,4]. Kavernome kommen ubiquitär vor, wobei Prädispositionsorgane Haut, Leber, Retina, Orbita, Knochen und das zentrale Nervensystem (ZNS) sind. Die Prävalenz von Kavernomen im ZNS liegt in grossen autopsischen Serien zwischen 0,3% und 0,53%^[4,5] und in neuroradiologischen Serien zwischen 0,4% und 0,9%^[6,7,8]. Kavernome des ZNS finden sich sowohl als singuläre als auch multiple Läsionen, die in ihrer Grösse von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern reichen können^[9]. Obwohl Kavernome des Gehirnes häufig asymptomatisch bleiben, können sie sich mit epileptischen Anfällen, Makroblutungen, fokalen neurologischen Ausfällen oder Kopfschmerzen manifestieren^[10,11].

Über den Entstehungsmechanismus von Kavernomen ist immer noch wenig bekannt. Eine kongenitale Störung der vaskulären Ontogenese, das heisst eine Störung der mesodermalen Differenzierung zwischen der dritten und achten Gestationswoche, wird als mögliche Ursache diskutiert^[12]. Eine postnatale Entstehung konnte aber auch nachgewiesen werden. So kann eine Bestrahlung des Gehirnes, insbesondere bei Kindern, die Bildung von Kavernomen zur Folge haben^[13]. Kernspintomografische Verlaufsstudien haben zudem auch eine *de novo* Entstehung von Kavernomen bei nicht bestrahlten Patienten gezeigt^[14]. Zudem ist ein familiär gehäuftes Vorkommen von Kavernomen bekannt. Hugo Friedrich Kufs beschrieb 1928 eine Familie, bei der er eine „heredofamiliäre Angiomatose“ des Gehirnes fand^[15]. Er berichtete über einen 81-jährigen Mann, dessen Autopsie multiple zerebrale und hepatische Kavernome zeigte. Die Tochter dieses Patienten erlitt mit 17 Jahren eine „Apoplexia pontis“, die mit einem rechtsseitigen senso-motorischen Hemisyndrom einherging. Obwohl bei der Tochter die Diagnose „Kavernome“ nicht autopsisch gesichert war, gilt Kufs als Erstbeschreiber dieser hereditären Entität (OMIM 116860), da er den wahrscheinlichen gemeinsamen pathologischen Hintergrund

Epileptologie 2003; 20: 106 – 110

erkannte.

In dieser Übersicht stellen wir sowohl klinische als auch genetische Aspekte hereditärer Kavernome des Zentralnervensystems vor.

Prävalenz familiärer Kavernome

Nach Kufs' Erstbeschreibung wurden bis zur Ära der Computertomografie nur zwei weitere Familien beschrieben. Mit der Einführung der Kernspintomografie stieg dann jedoch nicht nur die Zahl der diagnostizierten Kavernome, sondern auch die Anzahl der beschriebenen Familien mit hereditärer Kavernomatose. So fanden sich 1998 in einer Literaturübersicht bereits 109 Familien^[16]. Seither sind mehr als 200 weitere Familien dazu gekommen. So untersuchte eine nationale französische Studie^[17] 57 neue Familien und eine weltweit angelegte internationale IFCAS-Studie (IFCAS, International Familial Cavernous Angioma Study) verfolgt mehr als 150 neue Familien^[11,18]. Trotz der zunehmenden Anzahl beschriebener Familien mit hereditärer Kavernomatose ist die Prävalenz dieser Entität weiterhin unbekannt. In seiner bahnbrechenden Studie postulierte Rigamonti et al., dass bis zu 50% aller Kavernomträger die familiäre Form aufweisen^[19]. Diese Zahl dürfte aber wohl zu hoch sein, da sie zum einen nicht auf einer systematischen Untersuchung beruht, und zum anderen schloss die Studie nur Familien amerikanisch-mexikanischen Ursprunges, bei denen die hereditäre Form gehäuft vorzukommen scheint, ein. In einer kürzlichen eigenen Studie untersuchten wir die Häufigkeit des Kavernom verursachenden Genes CCM 1 (siehe unten) bei Individuen mit solitären oder multiplen Kavernomen und negativer Familienanamnese für Kavernome. Dabei zeigte sich, dass 29% der multiplen Läsionen trotz negativer Familienanamnese hereditär waren, währenddessen keine der solitären Kavernome familiär waren.

Klinik

Klinisch manifestieren sich hereditäre Kavernome gleich wie die sporadische Form. In einer grossen Zusammenstellung von 109 Familien mit 379 Kavernomträgern waren 91 (24%) asymptomatisch. Von den 288 symptomatischen Individuen hatten 162 (43%) epileptische Anfälle, 108 (28%) erlitten eine klinisch signifikante Blutung, 88 (23%) litten an chronischen Kopfschmerzen und 56 (15%) zeigten fokale neurologische Defizite^[11]. Andere Studien zeigten ähnliche Verteilungen der Symptome, wenn auch der Anteil an asymptomatischen Kavernomträgern leicht variiert. Das Maximum des Erkrankungsalters liegt zwischen der 2. und 4. Lebensdekade. So erkrankten in einer Studie 9% vor dem 10. Lebensjahr, 72% zwischen dem 10. und 40. Lebensjahr, und 19% über dem 40. Lebensjahr^[20]. Neuroradiologische Verlaufsuntersuchungen zeigten die dynami-

sche Natur von Kavernomen. So fanden sich in MRI-Studien pro Patientenjahr zwischen 0,2 und 0,4 neue Läsionen^[21,22]. Zudem zeigten MRI-Verlaufsstudien, dass das jährliche Risiko einer akuten Blutung 0,7% pro Läsion ist^[22].

Genetik

Eine der ersten klinisch-genetischen Arbeiten zeigte bei einer grossen amerikanisch-mexikanischen Familie mit hereditären Kavernomen einen autosomal-dominanten Vererbungsgang^[23]. Die erste genetisch wegweisende Arbeit erfolgte dann 1995 durch Dubovsky et al., welche eine Kopplung zwischen Kavernomen und Markern auf Chromosom 7q (7q11-22) fanden. Nachfolgende Studien bestätigten diesen Befund und es wurde eine homogene Vererbung vermutet^[24-27]. Günel et al. zeigten jedoch, dass familiäre Kavernome einem heterogenen Vererbungsgang unterliegen, was mit der Identifizierung zweier neuer Genlozi (auf Chromosom 3p und 7p) bestätigt wurde^[28-31]. Die Penetranz bei familiären Kavernomen ist altersabhängig und im Maximum 75%^[20].

Von den drei bisher identifizierten Genlozi wurde 1999 das zu Kavernomen führende Gen auf Chromosom 7q (auch CCM 1 genannt) geklont^[32,33]. Andere Arbeitsgruppen konnten das Gen CCM 1 bestätigen, und es fanden sich nachfolgend mehrere Genmutationen^[30,31,34,35].

CCM 1

40% der hereditären Kavernomträger weisen einen Defekt im CCM 1 auf dem Chromosom 7q21.2 auf. Unter Familien amerikanisch-mexikanischen Ursprunges gibt es Hinweise für eine „founder mutation“ des CCM 1-Genes^[20]. Das Gen CCM 1 kodiert das 736 Aminosäurenprotein „Krev Interaction Trapped 1“ (Krit 1) das vier „Ankyrin repeats“, eine C-terminale FERM-Domäne (Band 4.1, ezrin, radixin, moesin)^[36,37] und ein NPXY-Motiv (Asn-Pro-X-Tyr) enthält. Diese Kombination von Ankyrin-FERM-Domänen wurde bisher in keinem anderen Protein gefunden. Die „Ankyrin repeats“ interagieren wahrscheinlich mit Krev-1/rap1a, einem Vertreter der RAS-Familie der GTPasen^[36]. Die FERM-Domäne der Erzin/Radixin/Moesin-Proteinfamilie ist möglicherweise bei der Regulation der Interaktion zwischen Zytoskelett und Plasmamembran beteiligt. Das NPXY-Motiv interagiert mit dem „integrin cytoplasmic domain-associated protein 1“ (icap1a), ein Phosphotyrosin-bindende (PTB) Domäne enthaltendes Protein, das auch an die β 1 „integrin cytoplasmic domain“ bindet^[38,39]. Das Protein icap1a spielt eine wichtige Rolle bei der β 1-abhängigen Angiogenese^[40]. Daneben erwies sich Krit 1 als Mikrotubuli-assoziiertes Protein, welches für die Form und Funktion der Endothelzelle erforderlich ist^[41].

In einer kürzlichen eigenen Übersichtsarbeit konn-

ten 42 Krit 1-Mutationen gezeigt werden. Dabei handelte es sich bei 50% der Mutationen um „frameshifts“, bei 24% um „nonsense mutations“, 19% um „invariant splice junctions“, 5% um „missense mutations“ und bei 2% um eine 84bp-Deletion^[37]. Die bisher entdeckten Mutationen im CCM 1 führen alle zu einem Proteindefekt, dadurch zu einem „loss of function“ und möglicherweise zu einer RAS-abhängigen Tumorprogression^[37,42]. Ein solches Tumor-ähnliches Wachstum der Kavernome konnte mit immunohistochemischen Studien nachgewiesen werden^[43,44].

CCM 2

Bei 20% der Individuen mit familiären Kavernomen findet sich der Gendefekt im CCM 2 auf Chromosom 7p13-p152^[29]. Das CCM 2-Gen wurde kürzlich als MGC4607 beschrieben und dessen Genprodukt „Malcavernin“ genannt^[45]. Das CCM 2 (MGC4607) enkodiert, ähnlich zum Krit 1-bindenden Partner *icap1a*, ein Protein mit einer Phosphotyrosin-bindenden Domäne. Wie das Protein Malcavernin genau funktioniert, ist weiterhin unklar.

CCM 3

Das dritte CCM-Gen (CCM 3) auf Chromosom 3q25.2-q27, das 40% der hereditären Kavernome verursacht, ist bisher unbekannt^[29].

Antizipation

In einer eigenen Studie konnten wir bei 55 Familien mit familiären Kavernomen das Phänomen der Antizipation nachweisen. Dabei manifestierten sich die Kavernome in den nachfolgenden Generationen früher als bei den älteren Generationen. So verringerte sich das Alter bei Symptombeginn von der ersten zur zweiten Generation von 31,6 Jahren auf 17,8 Jahre, und von der zweiten zur dritten Generation von 17,8 Jahren auf 6,7 Jahre^[11,18]. In dieser Studie fanden sich keine Hinweise, dass eine der Generationen schwerer erkrankt war, zum Beispiel im Sinne von zunehmender Anzahl von Kavernomen. Eine andere Studie, welche aber nur eine Familie untersuchte, fand in der dritten Generation 5-12 Kavernome, in der zweiten Generation 20 Läsionen und in der ersten Generation >100 Kavernome^[46].

Genetische Beratung

Bei der Beratung von Familien mit Kavernomen gilt es immer, sich einige Daten vor Augen zu halten. Aufgrund des Vererbungsmodus sind theoretisch in einer Familie mit nachgewiesener hereditärer Kavernomatose 50% des Nachwuchses ebenfalls Genträger. Auf-

grund der nicht vollständigen Penetranz (zirka 75%) haben somit etwa 37,5% ebenfalls Kavernome des Zentralnervensystems. Hiervon wiederum darf man etwa 25% als asymptomatisch betrachten, das heisst, vom Nachwuchs werden schlussendlich noch etwa 28% symptomatische Kavernomträger sein. Aufgrund dieses doch eher niedrigen Risikos von symptomatischen Kavernomen und weil die operative Behandlung von Kavernomen meist ohne Komplikationen durchgeführt werden kann (eine Ausnahme bilden die schwer zugänglichen Kavernome des Hirnstammes), ist unseres Erachtens nichts gegen Nachwuchs einzuwenden. Dieser Entscheid sollte aber immer mit beiden Partnern gefällt werden, da ja auch beide die möglichen Folgen tragen müssen.

Die Frage nach pränataler Diagnostik stellte sich uns bisher wiederholt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird eine solche in keinem der grossen, in diesem Feld führenden Genetiklabors durchgeführt.

Ebenfalls häufig wird diskutiert, ab welchem Alter eine neuroradiologische Reihenuntersuchung in einer Familie stattfinden soll. Wir verfolgen die Politik, dass wir asymptomatische „at risk“-Patienten erst mit der Pubertät mittels MRI untersuchen. Zum einen umgehen wir so die Schwierigkeit, dass Kleinkinder für ein MRI häufig sediert werden müssen, und zum anderen berücksichtigen wir auch den neurochirurgischen Aspekt, dass die Operationsindikation bei Kindern eher zurückhaltend gestellt wird.

Schlussfolgerung

Abschliessend lässt sich sagen, dass familiäre Kavernome eine häufige, bisher unterschätzte Entität sind. Deshalb ist bei jedem Kavernompatient eine sorgfältige Familienanamnese zu erheben. Häufig werden Kavernome symptomatisch und erfordern eine operative Behandlung. Bei hereditären Kavernomen lässt sich heute mittels genetischer Untersuchungen der zugrunde liegende Gendefekt bestimmen. Bei diesen Patienten sollte eine genetische Beratung durchgeführt werden.

Referenzen

- ¹ Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of Tumours of the Nervous system, 5th ed.* Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 727-790
- ² Luschka H. *Cavernöse Blutgeschwulst des Gehirnes.* In: *Virchows Archiv für pathologische Anatomie* 1854; 6: 458-470
- ³ Simard JM, Garcia-Bengochea F, Ballinger WE Jr et al. *Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases.* *Neurosurgery* 1986; 18: 162-172

4. Otten P, Pizzolato GP, Rilliet B et al. A propos de 131 cas d'angiomas cavernoux (cavernomas) du S.N.C, repérés par l'analyse retrospective de 24535 autopsies. *Neurochirurgie (Paris)* 1989; 35: 82-83
5. McCormick WF. Pathology of vascular malformations of the brain. In: Wilson CB, Stein BM (eds): *Intracranial Arteriovenous Malformations*, 1st ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1984: 44-63
6. Del Curling Jr OD, Kelly Jr DL, Elster AD et al. An analysis of the natural history of cavernous angiomas. *J Neurosurg* 1991; 75: 702-708
7. Robinson JR, Awad IA, Little JR. Natural history of the cavernous angioma. *J Neurosurg* 1991; 75: 709-714
8. Sage MR, Brophy BP, Sweeney C et al. Cavernous haemangiomas (angiomas) of the brain: Clinically significant lesions. *Australia Radiol* 1993; 37: 147-155
9. Bertalanffy H, Benes L, Miyazawa T et al. Cerebral cavernomas in the adult. Review of the literature and analysis of 72 surgically treated patients. *Neurosurg Rev* 2002; 25: 1-53
10. Penfield W, Ward A. Calcifying epileptogenic lesions: hemangioma calcificans. Report of a case. *Arch Neurol Psychiatr* 1948; 60: 20-36
11. Siegel AM, Andermann E, Badhwar A et al. Anticipation in familial cavernous angioma: a study of 52 families from International Familial Cavernous Angioma Study. *Lancet* 1998; 352: 1676-1677
12. Kalimo H, Kaste M, Haltia M. Vascular diseases. In: Graham DI, Lantos PL (eds): *Greenfield's Neuropathology*. New York: Arnold, 1997: 345-347
13. Detwiler PW, Porter RW, Zabramski JM et al. Radiation-induced cavernous malformation. *J Neurosurg Forum* 1998; 89: 167-168
14. Zabramski JM, Wascher TM, Spetzler RF et al. The natural history of familial cavernous malformation: results of an ongoing study. *J Neurosurg* 1994; 80: 422-432
15. Kufs H. Über die heredofamiliäre Angiomatose des Gehirns und der Retina, ihre Beziehungen zueinander und zur Angiomatose der Haut. *Z Neurol Psychiatrie* 1928; 113: 651-686
16. Siegel AM. Familial cavernous angioma: an unknown, known disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 369-371
17. Labauge P, Laberge S, Brunereau L et al. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Lancet* 1998; 352: 1892-1897
18. Siegel AM, Andermann F, Badhwar A et al. Anticipation in familial cavernous angioma: ascertainment bias or genetic cause. *Acta Neurol Scand* 1998; 98: 372-376
19. Rigamonti D, Hadley MN, Drayer BP et al. Cerebral cavernous malformations. Incidence and familial occurrence. *N Engl J Med* 1988; 319: 343-347
20. Günel M, Awad IA, Finberg K et al. A founder mutation as a cause of cerebral cavernous malformation in Hispanic Americans. *N Engl J Med* 1996; 334: 946-951
21. Brunereau L, Levy C, Laberge S et al. De novo lesions in familial form of cerebral cavernous malformations: Clinical and MR features in 29 non-hispanic families. *Surg Neurol* 2000; 53: 475-483
22. Labauge P, Brunereau L, Laberge S et al. Prospective follow-up of 33 asymptomatic patients with familial cerebral cavernous malformations. *Neurology* 2001; 57: 1825-1828
23. Hayman LA, Evans RA, Ferrell RE et al. Familial cavernous angiomas: natural history and genetic study over a 5-year period. *Am J Med Genetics* 1982; 11: 147-160
24. Dubovsky J, Zabramski JM, Kurth J et al. A gene responsible for cavernous malformations of the brain maps to chromosome 7q. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 453-458
25. Marchuk DA, Gallione CJ, Morrison LA et al. A Locus for cerebral cavernous malformations maps to chromosome 7q in 2 families. *Genomics* 1995; 28: 311-314
26. Gil-Nagel A, Dubovsky J, Wilcox KJ et al. Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15-cM interval on chromosome 7q. *Ann Neurol* 1996; 39: 807-810
27. Polymeropoulos MH, Hurko O, Hsu F et al. Linkage of the locus for cerebral cavernous hemangiomas to human chromosome 7q in four families of Mexican-American descent. *Neurology* 1997; 48: 752-757
28. Günel M, Awad IA, Finberg K et al. Genetic heterogeneity of inherited cerebral cavernous malformation. *Neurosurgery* 1996; 38: 1265-1271
29. Craig HD, Gunel M, Cepeda O et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a Mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Gen* 1998; 7: 1851-1858
30. Dupré N, Verlaan DJ, Hand C et al. Linkage to the CCM 2 locus and evidence of genetic heterogeneity in familial cerebral cavernous malformations. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 122-128

- ^{31.} Squitieri F, Maglione V, Buzzi MG et al. *Cavernous angiomas of the nervous system in Italy: clinical and genetic study.* *Neurol Sci* 2000; 21: 129-134
- ^{32.} Sahoo T, Johnson EW, Thomas JW et al. *Mutations in the gene encoding Krit 1, a Krev-1/rap1a binding protein, cause cerebral cavernous malformations.* *Hum Mol Genet* 1999; 8: 2325-2333
- ^{33.} Laberge-le Couteux S, Jung HH, Labauge P et al. *Truncating mutations in CCM 1, encoding Krit 1, cause hereditary cavernous angiomas.* *Nat Genet* 1999; 23: 189-193
- ^{34.} Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D et al. *Interaction between Krit 1 and icap1alpha infers perturbation of integrin beta1-mediated angiogenesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformation.* *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2953-2960
- ^{35.} Davenport WJ, Siegel AM, Dichgans J et al. *Analysis of the CCM 1 gene in families segregating cerebral cavernous malformations: identification of new mutations and identification of extracranial manifestations.* *Neurology* 2001; 56: 540-543
- ^{36.} Serebriiskii I, Estojak J, Sonoda G et al. *Association of Krev-1/rap1a with Krit 1, a novel ankyrin repeat-containing protein encoded by a gene mapping to 7q21-22.* *Oncogene* 1997; 15: 1043-1049
- ^{37.} Verlaan DJ, Davenport WJ, Stefan H et al. *Cerebral cavernous malformations: Mutations in Krit 1.* *Neurology* 2002; 58: 853-857
- ^{38.} Chang DD, Wong C, Smith H et al. *ICAP-1, a novel beta1 integrin cytoplasmic domain-associated protein, binds to a conserved and functionally important NPXY sequence motif of beta1 integrin.* *J Cell Biol* 1997; 138: 1149-1157
- ^{39.} Zhang XA, Hemler ME. *Interaction of the integrin beta1 cytoplasmic domain with ICAP-1 protein.* *J Biol Chem* 1999; 274: 11-19
- ^{40.} Zawistowski JS, Serebriiskii IG, Lee MF et al. *Krit 1 association with the integrin-binding protein ICAP-1: a new direction in the elucidation of cerebral cavernous malformations (CCM1) pathogenesis.* *Hum Mol Genet* 2002; 11: 389-396
- ^{41.} Günel M, Awad IA, Anson J et al. *Mapping of a gene causing cerebral cavernous malformation to 7q11.2-q21.* *Proc Nat Acad Sci* 1995; 92: 6620-6624
- ^{42.} Verlaan D, Siegel AM, Rouleau GA. *Krit 1 missense mutations lead to splicing errors.* *Am J Hum Genetics* 2002; 70: 1564-1567
- ^{43.} Sure U, Butz N, Schlegel J et al. *Endothelial proliferation, neoangiogenesis and potential de novo generation of cerebral vascular malformations.* *J Neurosurg* 2001; 94: 972-977
- ^{44.} Sure U, Butz N, Siegel AM et al. *Treatment-induced neoangiogenesis in cerebral arteriovenous malformations.* *Clin Neurol Neurosurg* 2001; 103: 29-32
- ^{45.} Liquori CL, Berg MJ, Siegel AM et al. *Mutations in a gene encoding a novel phosphotyrosine binding domain protein cause cerebral cavernous malformations type 2 (CCM 2).* *Am J Hum Genetics* 2003; 73 (6)
- ^{46.} Horowitz M, Kondziolka D. *Multiple familial cavernous malformations evaluated over three generations with MR.* *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1353-1355

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Adrian M. Siegel

Neurologische Klinik Zürich

Frauenklinikstrasse 26

CH 8091 Zürich

Tel: 0041 1 255 55 20

Fax: 0041 1 255 45 07

adrian.siegel@nos.usz.ch

*Sabina Gallati, Abteilung für Humangenetik,
Medizinische Universitäts-Kinderklinik, Bern*

Zusammenfassung

Der Begriff „mitochondriale Zytopathien“ umfasst eine grosse Anzahl klinisch heterogener Krankheitsbilder, die zum einen molekulargenetisch definiert und zum anderen biochemisch durch Funktionsverlust des betroffenen Enzymkomplexes charakterisiert werden können. Die klinische Heterogenität gibt einerseits die genetische Komplexität, andererseits die Tatsache, dass Gewebe mit einem hohen Energiebedarf wie zum Beispiel Muskel- und Nervenzellen anfälliger auf einen Defekt in der oxidativen Phosphorylierung reagieren, wieder. Die damit verbundenen Schädigungen des Zentralnervensystems äussern sich in Symptomen wie Enzephalopathie, Anfälle, Demenz, Migräne, Schlaganfall-ähnliche Episoden, Ataxie und Spastizität. Zudem stellen generalisierte Anfälle ein Kardinalsymptom des MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged Red Fibers)-Syndroms dar, während partielle Anfälle häufig bei mitochondrialen Enzephalopathien (ME), einschliesslich MELAS (ME with Lactic Acidosis and Stroke-like Episodes)-Syndrom, auftreten. Deshalb sollte bei Patienten mit partiellen Anfällen unklarer Genese eine mitochondriale Erkrankung in Betracht gezogen und die erforderlichen klinischen, biochemischen, histologischen und genetischen Abklärungen vorgenommen werden. Heute sind mehr als 200 verschiedene pathogene Mutationen in der mitochondrialen DNA (mtDNA) bekannt und mehr als 20 nukleäre Gene, welche an der oxidativen Phosphorylierung beteiligt sind, wurden bisher beschrieben. Die Bedeutung einer molekulargenetischen Analyse liegt in der Sicherung der Diagnose und damit in einer soweit wie möglich optimalen Therapiewahl sowie in einer adäquaten genetischen Beratung der betroffenen Familie. Bisher und in der nahen Zukunft gibt es für mitochondriale Zytopathien keine kausale Therapie. Die kontinuierlichen Fortschritte in Molekularbiologie und Medizin lassen jedoch darauf hoffen, dass zunehmendes Verstehen der Krankheitsmechanismen zur Entwicklung neuer Therapieansätze führen wird.

Summary: Epilepsy as a symptom of mitochondrial cytopathies

Mitochondrial cytopathies are a clinically heterogeneous group of disorders that arise due to dysfunction of the respiratory chain and that are caused by either mitochondrial or nuclear mutations. The clinical heterogeneity in part reflects the complex genetics underlying these disorders as well as the fact that tissues with a

high energy demand such as muscle and nerve, are more susceptible to the decreased energy supply which results from an oxidative phosphorylation defect. The central nervous system is often involved with features such as encephalopathy, seizures, dementia, migraine, stroke-like episodes, ataxia and spasticity. Moreover, generalized seizures are a cardinal symptom of myoclonus epilepsy with ragged red fibers (MERRF) syndrome, whereas partial seizures are frequent in mitochondrial encephalopathies (ME), including ME with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). Therefore, in patients presenting with otherwise unexplained partial seizures a mitochondrial disorder should be taken into account and adequate clinical, biochemical, histological and genetic analyses are required. Today, more than 200 different diseases causing mutations of mitochondrial DNA (mtDNA) are known and several mutations of more than 20 nuclear genes leading to disturbances of oxidative phosphorylation are being described. The significance of molecular genetic testing includes confirmation of the clinical diagnosis allowing the choice of appropriate therapeutical procedures and reliable counselling of affected families. So far and in the near future, the treatment of mitochondrial cytopathies is restricted to symptomatic measures, however, recent and continuous advances in molecular biology and medicine raises the hope that significant progress in the understanding of basic disease mechanisms will lead to new therapy options for these devastating disorders.

Epileptologie 2003; 20: 111 – 115

Einleitung

Der Begriff mitochondriale Zytopathien bzw. Mitochondriopathien umfasst eine grosse Anzahl klinisch heterogener Krankheitsbilder der Neurologie, der Pädiatrie, der inneren Medizin und der Ophthalmologie, die zum einen molekulargenetisch definiert und zum anderen biochemisch durch Funktionsverlust des betroffenen Enzymkomplexes charakterisiert werden können. Bezeichnend für diese Erkrankungen ist das Auftreten von multiplen Symptomen verschiedener Organsysteme, wobei sich ein bevorzugter Befall von Geweben mit hohem Energiestoffwechsel (Gehirn, Skelettmuskulatur, Herz, Retina) zeigt. Die grosse Variabilität sowohl des Phänotyps (insbesondere bezüglich Schweregrad, betroffenes Gewebe, Manifestationsalter, Progression, Prognose) wie auch des Genotyps (Art, Ort, Anteil der Mutationen) macht eine befriedigende klinische, biochemische und genetische Klassierung und Gruppierung

zung mitochondrialer Störungen fast unmöglich.

Im Folgenden werden biochemische, genetische und pathophysiologische Grundlagen mitochondrialer Störungen im Allgemeinen sowie klinische Symptome und diagnostisches Vorgehen bei mitochondrialen Zytopathien, welche mit Epilepsie assoziiert sind, besprochen.

Biochemische Grundlagen

Eukaryontische Zellen beziehen ihre Energie hauptsächlich durch die oxidative Phosphorylierung (OXPHOS) der Atmungskette (Elektronentransportkette), welche an der inneren Membran der Mitochondrien stattfindet und aus fünf hintereinander geschalteten Multienzymkomplexen besteht ^[1]. Die Energiegewinnung erfolgt durch einen schrittweisen Transport von Wasserstoff und Elektronen über die Enzymkomplexe I-V der Atmungskette unter Bildung eines Protonengradienten, der für die Synthese von ATP aus ADP und organischem Phosphat benötigt wird (**Abbildung 1**). Die Funktionsfähigkeit dieses Multienzym- und Protonentransportsystems steht und fällt mit der strukturellen und funktionellen Integrität seiner nukleär und mitochondrial kodierten Untereinheiten. Nach der Synthese muss das ATP über einen diffusionskontrollierten Transport ins Zytoplasma der Zelle gelangen, wo es in erster Linie als Energielieferant in endergonischen Prozessen Verwendung findet.

Genetik

Mitochondrien als Ort des oxidativen Energiestoffwechsels sind genetisch, strukturell und biochemisch einzigartig ausgestattet und unterscheiden sich je nach Herkunft und Stoffwechselzustand beträchtlich in Form

und Grösse. Die für Struktur und Funktion benötigten ca. 1'000 Proteine werden durch zwei verschiedene Genome, die nukleäre und die mitochondriale (mt) DNA (deoxyribonucleic acid) kodiert ^[2].

Der Mensch besitzt je nach Energiebedarf 100-10'000 Mitochondrien pro Zelle, wobei ein Mitochondrion 5-15 mt-DNA-Moleküle enthält. Das menschliche mitochondriale Genom ist ein ringförmiges Molekül bestehend aus 16'569 bp und enthält 37 Gene, 2 rRNA-Gene, 22 tRNA-Gene und 13 Strukturgene, die für Untereinheiten der an der oxidativen Phosphorylierung beteiligten Proteine kodieren (**Abbildung 2**).

Die kompakte Struktur, der fehlende Schutz durch Histonproteine, ein ineffizienter Fehlererkennungs- und Reparaturmechanismus und der Einfluss von entlang der benachbarten Atmungskette entstehenden Sauerstoffradikalen macht das mt-Genom verletzlich, was sich in einer 10- bis 20-fach höheren Mutationsrate gegenüber derjenigen in der nukleären DNA niederschlägt. Mutationen des mt-Genoms werden ausschliesslich über die mütterliche Linie vererbt, da Spermien bei der Befruchtung keine oder höchstens nur vereinzelt Mitochondrien in die Eizelle einbringen. Dabei gilt es zu beachten, dass Punktmutationen häufiger ein familiäres Vorkommen zeigen als grosse „Rearrangements“ (Deletionen/Duplikationen), welche mehrheitlich als Neumutationen auftreten. Mutationen des nukleären Genoms, welche mitochondriale Störungen verursachen, werden dagegen nach Mendel, meistens autosomal-rezessiv, übertragen ^[3]. Im Gegensatz zu Mutationen im nukleären Genom, welche entweder in heterozygotem oder homozygotem Zustand auftreten, kommen Mutationen des mt-Genoms heteroplasmisch (Gemisch von mutierter und gesunder mt-DNA) oder homoplasmisch (100% mutierte mt-DNA) vor, wobei der Anteil an mutierter mt-DNA von Gewebe zu Gewebe variiert und den Schweregrad der Krankheit massgebend beeinflusst.

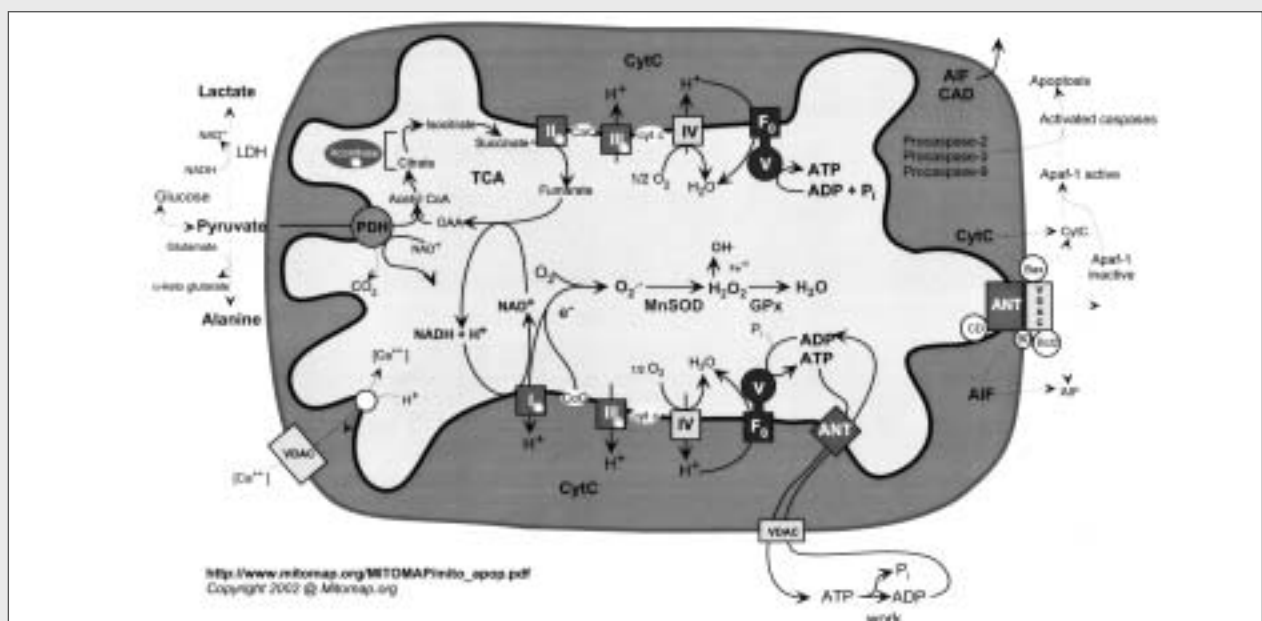


Abbildung 1: Mechanismus der Atmungskette

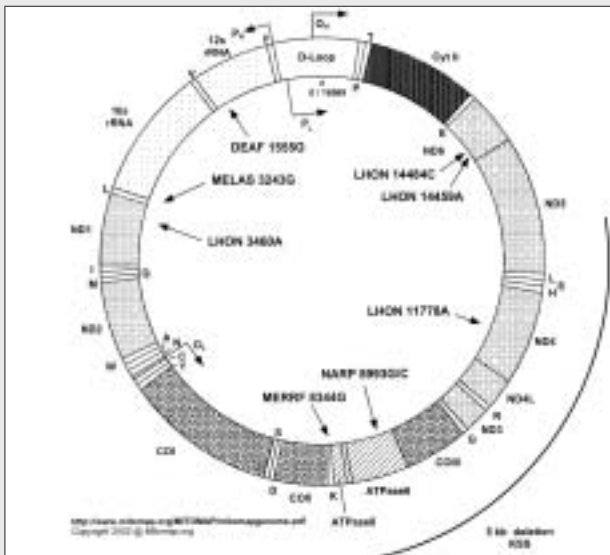
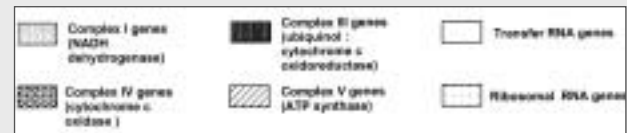


Abbildung 2: Das mitochondriale Genom mit den wichtigsten Syndrom-assoziierten Mutationen



Pathophysiologische Aspekte

Die Pathophysiologie mitochondrialer Erkrankungen entsteht durch vermehrten Funktionsverlust und Tod der von Mutationen betroffenen Zellen. Im Zentrum steht dabei die Störung des OXPHOS-Systems und der damit verbundene Energieverlust, doch tragen andere Faktoren wie Ca-Dyshomöostase, erhöhter oxidativer Stress und ein reduzierter oder fehlerhafter Umsatz an mitochondrialen Proteinen ebenfalls zum Krankheitsbild bei [4] und mögen zum Teil, zusammen mit dem Mutationsanteil (Heteroplasmie, Homoplasmie) den heterogenen Phänotyp erklären. Bisher ist allerdings noch unklar, wie die verschiedenen Prozesse zusammenspielen, und die Frage, weshalb ein und dieselbe Mutation zu völlig verschiedenen Krankheitsbildern führt oder der gleiche Phänotyp durch unterschiedliche Mutationen verursacht werden kann, bleibt auch noch offen [5-9].

Generell wird angenommen, dass Mutationen in Strukturgenen zur Beeinträchtigung oder zum Verlust der entsprechenden Enzymfunktion führen, dass Mutationen in tRNA-Genen die mitochondriale Proteinbiosynthese stören und dass grosse Deletionen durch den Verlust von mehreren Genen sowohl die Proteinsynthese einzelner Untereinheiten der Atmungskette wie auch die mitochondriale Translation blockieren können.

Epilepsie und mitochondriale Zytopathien

Als Zeichen einer Mitbeteiligung des ZNS treten bei einem Grossteil der mitochondrialen Erkrankungen epileptische Anfälle auf. Es gibt zwar Patienten mit klinischen Symptomenkomplexen, die sich einem bestimmten Syndrom wie zum Beispiel MERRF, MELAS, NARP zuordnen lassen. Sehr viel häufiger ist die Variabilität des Phänotyps jedoch so gross, dass die klinische Manifestation zu keiner der definierten Krankheits-Kategorien eindeutig passt. **Tabelle 1** veranschaulicht die Komple-

xität sowie die Überlappung der Klinik bei vier verschiedenen mitochondrialen Syndromen und zeigt anhand der den Krankheiten zugrunde liegenden unterschiedlichen Mutationen im mitochondrialen und nukleären Genom die grosse genetische Heterogenität auf.

Tabelle 1:

Klinische Symptome und genetische Ursache mitochondrialer Syndrome

Symptome	MELAS	MERRF	NARP	Depl.-S.
Ophthalmoplegie	+	-	-	+
Myoklonus	-	+	+	-
Ataxie	-	+	+	-
Muskelschwäche	+	+	+	+
Anfälle	+	+	+	+
Demenz	+	+	+	-
Kleinwuchs	+	+	-	+
Gehörverlust	+	+	+	+
Neuropathie	+	+	+	+
Laktat-Azidose	+	+	+	+
Ragged Red Fibers	+	+	-	+
Mutation	A3243G T3271C A3251G	A8344G T8356G	T8993G	*
	mt-Genom	mt-Genom	mt-Genom	

* Menge der mtDNA reduziert; Mutationen in nukleären Genen

MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome

MERRF: myoclonic epilepsy and ragged red fibers syndrome

NARP: neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa syndrome

Depl.-S.: mitochondriales DNA-Depletions-Syndrom

Bei juvenilen und adulten Patienten mit partiellen Anfällen unklarer Ätiologie sollte eine mitochondriale Erkrankung in Betracht gezogen werden, da eine partielle Epilepsie als häufigstes und erstes Zeichen bei vielen mitochondrialen Enzephalopathien (ME) auftritt^[10]. Eine Myoklonus-Epilepsie dagegen scheint eine relativ spezifische Expression der A8344G-Mutation des mt-Genoms darzustellen. Eine Korrelation zwischen Schweregrad der Epilepsie und dem individuellen biochemischen Defekt oder Art und Ort der Krankheit verursachenden Mutation lässt sich jedoch kaum beobachten. Bei Defekten im mt-Genom hängt das Ausmass der Organbeteiligung und des klinischen Verlaufs hauptsächlich vom Anteil mutierter mt-DNA und dessen Verteilung in den einzelnen Geweben ab. Eine Therapie mitochondrialer Zytopathien ist kausal bisher und in nächster Zukunft nicht möglich und muss sich auf eine Symptom-Behandlung beschränken, welche in erster Linie von der individuellen Befundkonstellation jedes einzelnen Patienten abhängt. Allerdings ist eine korrekte Diagnosestellung unumgänglich, um die Epilepsie richtig zu behandeln, als Beispiel sei hier Valproat genannt, das bei mitochondrialen Zytopathien kontraindiziert, im Falle einer Unverricht-Lundborg-Erkrankung jedoch die Therapie der Wahl ist.

Diagnostik

Bei einigen Patienten mag die klinische Symptomatik derart eindeutig für ein bestimmtes mitochondriales Syndrom sprechen, dass die Diagnose allein durch eine molekulargenetische Untersuchung einer Blutprobe bestätigt werden kann. In den meisten Fällen wird jedoch ein viel umfassenderes, strukturiertes Abklärungs-Verfahren (**Tabelle 2**) erforderlich sein^[11].

Tabelle 2:

Abklärungs-Verfahren bei Verdacht auf eine mitochondriale Zytopathie

1. Laktat und Pyruvat im Serum
 - a. Erhöhte Werte?
2. Neuroradiologische Untersuchungen (MRI, CT, SPECT)
 - a. Kalzifizierung der Basalganglien?
 - b. Fokale Läsionen nach „stroke-like episodes“?
 - c. Zerebrale Atrophie?
 - d. Leukenzephalopathie?
3. Muskelbiopsie
 - a. Histologie: „ragged red fibers“?
 - b. Histochemie: COX-negative Fasern?
 - c. Elektronenmikroskopie: vergrösserte, abnorme Mitochondrien?
 - d. Biochemie: Defekte eines oder mehrerer Komplexe der Atemkette?
4. Molekulargenetische Untersuchungen (EDTA-Blut, Muskel)
 - a. mt-Genom: Punktmutationen, Deletionen, Duplikationen, DNA-Depletion?
 - b. nukleäres Genom: Punktmutationen?

Bei Verdacht auf eine mitochondriale Zytopathie sollte hinsichtlich einer adäquaten Behandlung einerseits sowie einer zuverlässigen genetischen Beratung und Risikoabschätzung andererseits eine molekulargenetische Analytik durchgeführt werden. Dabei ist zu beachten, dass die Patienten bzw. ihre gesetzlichen Vertreter vorangehend verständlich und ausführlich über Bedeutung und Konsequenzen genetischer Tests informiert werden und ihr Einverständnis für die Durchführung dieser Untersuchungen schriftlich erteilen müssen.

Routinemässig wird folgende Diagnostik für mitochondriale Erkrankungen angeboten^[12]:

- Deletions-/Duplikations-Screening der gesamten mt-DNA.
- Bei Normallänge des mt-Genoms:
 1. Punktmutations-Screening aller tRNAs sowie der Regionen in den Strukturgenen, welche die häufigen mit Mitochondriopathien assoziierten Mutationen enthalten.
 2. Bei Nachweis einer pathogenen Mutation, Quantifizierung des Anteils an mutierter DNA

Falls in mt-DNA, die aus Blut extrahiert wurde, keine Mutation nachweisbar ist, bedeutet dies entweder, dass die Krankheit effektiv nicht durch eine Mutation im mt-Genom verursacht wird, oder aber dass die Mutation im Blut nicht detektierbar ist. In dieser Situation sollte wenn immer möglich das betroffene Gewebe untersucht werden!

Die Mehrzahl der nukleär vererbten mitochondrialen Zytopathien ist derzeit einer genetischen Routinediagnostik leider noch nicht zugänglich. Die Abteilung für Humangenetik in Bern bietet aktuell ein Totalscreening der kodierenden Sequenzen der nukleären Gene SURF1 (Leigh-Syndrom), BCS1 (complex III deficiency), DDUOK, TK2 und ECGF1 (Depletions-Syndrom) an.

Die Diagnose einer mitochondrialen Zytopathie muss den Patienten und ihren Familienangehörigen im Rahmen eines genetischen Beratungsgesprächs mitgeteilt werden, da Erkenntnisse über den Vererbungsmodus, über Erkrankungsrisiko und Abklärung weiterer Familienmitglieder sowie über Möglichkeiten und Grenzen prognostischer Aussagen und pränataler Diagnostik wegweisend für Familienplanung und weitere familiäre und berufliche Entscheidungen sein werden.

„Take home message“

Partielle epileptische Anfälle unklarer Genese können das erste Symptom einer mitochondrialen Enzephalopathie sein und sollten klinisch, biochemisch, histologisch und genetisch entsprechend abgeklärt werden.

Eine molekulargenetische Analyse dient der Sicherung der Diagnose und damit einer soweit wie möglich optimalen Therapiewahl sowie einer adäquaten genetischen Beratung der betroffenen Familie.

Als Untersuchungsmaterial für die molekulargenetische Diagnostik kann EDTA-Blut verwendet werden, ideal und mit einer grösseren Aussagerichtigkeit einhergehend ist jedoch eine Analyse von Gewebe mit hohem Energiestoffwechsel (zum Beispiel Skelettmuskulatur).

Mitochondriale Zytopathien stellen eine sowohl klinisch wie genetisch extrem heterogene Entität dar. Einerseits können gleiche Symptome durch unterschiedliche Mutationen verursacht werden, und andererseits ist ein und dieselbe Mutation der primäre Defekt verschiedenster klinischer Krankheitsbilder.

Defekte des mitochondrialen Genoms können heute routinemässig nachgewiesen werden, für Mutationen im nukleären Genom ist das aktuelle Diagnostik-Angebot auf erst einige wenige Gene beschränkt.

Eine kausale Therapie für mitochondriale Zytopathien gibt es derzeit und in naher Zukunft nicht, ebenso wenig können aufgrund des biochemischen und/oder des molekularen Defektes zuverlässige Prognosen bezüglich Schweregrad und Verlauf der Erkrankung gemacht werden.

Referenzen

- ¹ DiMauro S, Tanji K, Bonilla E et al. Mitochondrial abnormalities in muscle and other aging cells: classification, causes, and effects. *Muscle Nerve* 2002; 26: 597-607
- ² Wallace DC. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999; 283: 1482-1488
- ³ Graff C, Bui T-H, Larsson N-G. Mitochondrial diseases. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2002; 16: 715-728
- ⁴ James AM, Murphy MP. How mitochondrial damage affects cell function. *J Biomed Sci* 2002; 9: 475-487
- ⁵ Naviaux RK. Mitochondrial DNA disorders. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 219-226
- ⁶ DiMauro S, Bonilla E, De Vivo DC. Does the patient have a mitochondrial encephalomyopathy? *J Child Neurol* 1999; 14: 23-35

⁷ Wallace DC. Mitochondrial defects in cardiomyopathy and neuromuscular disease. *Am Heart J* 2000; 139: 70-85

⁸ Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet* 2000; 355: 299-304

⁹ Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet* 2000; 355: 389-394

¹⁰ Canafoglia L, Franceschetti S, Antozzi C et al. Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders. *Neurology* 2001; 56: 1340-1346

¹¹ Schmiedel J, Jackson S, Schäfer J, Reichmann H. Mitochondrial cytopathies. *J Neurol* 2003; 250: 267-277

¹² Gasser T, Dichgans M, Finsterer J et al. EFNS task force on molecular diagnosis of neurologic disorders. Guidelines for the molecular diagnosis of inherited neurologic diseases. Second of two parts. *Eur J Neurol* 2001; 8: 407-424

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Sabina Gallati

Abteilung für Humangenetik

Medizinische Universitäts-Kinderklinik

Inselspital

CH 3010 Bern

Tel. 0041 31 632 94 93

FAX 0041 31 632 94 84

sabina.gallati@insel.ch

*Thomas Dorn, Schweizerisches
Epilepsie-Zentrum, Zürich*

Zusammenfassung

Progressive Myoklonusepilepsien (PME) sind genetisch bedingte Erkrankungen, denen die Symptome epileptische Anfälle, Myoklonien, Ataxie und neuropsychologische Funktionsstörungen gemein sind. Zu ihnen werden hauptsächlich die Unverricht-Lundborg-Erkrankung (ULE), die Lafora-Krankheit, die Zeroidlipofuszinosen, die Dentatorubropallidoluyische Atrophie (DRPLA), die Sialidosen und die Myoklonus-Epilepsie mit „ragged red fibers“ (MERRF) gezählt. Hinter manchem dieser Namen verbirgt sich wiederum eine genetisch und zum Teil auch klinisch heterogene Erkrankungsgruppe. Klinisch unterscheiden sich die verschiedenen Formen durch unterschiedliche Manifestationsalter, Verläufe und akzessorische neurologische bzw. von anderen Organsystemen herrührenden Symptomen. Die Klinik erlaubt meist den Ausschluss einiger Entitäten, aber noch keine exakte Diagnose, welche erst durch die Anwendung von Zusatzdiagnostik im Labor, beim Pathologen sowie beim Molekulargenetiker ermöglicht wird. Sowohl die Übersicht über den aktuellen Stand der Erkenntnisse zur Genetik der PME als auch die zwei dargestellten Patientinnen mit ähnlichem Phänotyp, wobei bei der ersten eine mitochondriale Zytopathie (MZ) aufgrund einer Punktmutation der mitochondrialen DNA (mtDNA) (T3271C), bei der zweiten eine ULE zu diagnostizieren war, zeigen, dass die Fortschritte in der Molekulargenetik zwar die pathologische Diagnostik teilweise überflüssig machen können, dass sie aber niemals die subtile klinische Befunderhebung und Aufarbeitung der Krankengeschichte ersetzen können. Dabei ist der intensive Dialog zwischen Kliniker und Genetiker gefragt. Die exakte Diagnose der einer PME zugrunde liegenden neurodegenerativen Erkrankung hat schon jetzt Auswirkungen auf die Auswahl der Antiepileptika und die Therapiegestaltung, so dass sie nicht aus akademischem Interesse, sondern mit dem Ziel einer optimalen Führung des Betroffenen und auch seiner Angehörigen erfolgt, auch wenn noch keine kausalen Therapien existieren.

Summary: Importance of molecular genetic testing in differential diagnosis of progressive myoclonic epilepsy

Progressive myoclonic epilepsies (PME) are inherited diseases with seizures, myoclonic jerks, ataxia and neuropsychological disturbances as common symptoms.

The most important forms are Unverricht-Lundborg disease, Lafora disease, the different types of ceroidlipofuscinosis, dentatorubropallidoluyisian atrophy, the sialidoses and myoclonus epilepsy with ragged red fibers. Some of these names do not represent a single disease, but a group of clinically and genetically different entities. Clinical differences exist with respect to age of manifestation, course, and additional neurological and non-neurological symptoms. The clinical features allow exclusion of some of these entities. In order to find the exact diagnosis, however, laboratory, pathological, and molecular genetic investigations are necessary. A summary of the present knowledge about the genetics of PME and the presentation of two females suffering from PME with a similar phenotype, but different underlying diseases – mitochondrial cytopathy due to a mitochondrial DNA (mtDNA) point mutation (T3271C) in one and Unverricht-Lundborg disease in the other patient – reveal that progress in molecular genetics can replace pathological investigations, but not the subtle clinical examination and the careful assessment of medical history. During the diagnostic process an intensive dialogue between clinician and the genetic scientist is very important. In PME defining the underlying disease is not only a matter of science but determines the choice of antiepileptic drugs and helps to optimise other aspects of care for the patient and her/his family and caregivers.

Epileptologie 2003; 20: 116 – 122

Danksagung:

Herrn Prof. Dr. Klaus Hess und Herrn PD Dr. Adrian M. Siegel, Neurologische Klinik der Universität Zürich, für konstruktive Diskussionen und Unterstützung während der schwierigen Betreuung der Patientinnen. Frau Prof. Dr. Sabina Gallati, Molekulare Humangenetik, Inselspital Bern, für die Durchführung der mtDNA-Analyse bei Patientin 1 und Herrn Dr. Michael Morris, Medizinische Genetik der Universität Genf, für den konstruktiven Dialog und die Analysen der mtDNA bei Patientin 1 und des Cystatin-B-Gens bei Patientin 2, Herrn Dr. Urs Peter, Neurologische Klinik der Universität Zürich für den sorgfältig erhobenen Neurostatus bei Patientin 1.

Einleitung

Progressive Myoklonusepilepsien (PME) sind eine Gruppe von genetisch und pathogenetisch sehr unterschiedlichen neurodegenerativen Erkrankungen, bei

denen es neben epileptischen Anfällen und Myoklonien zu progredienten zerebellären und neuropsychologischen Symptomen kommt. Fakultativ können je nach zugrunde liegender Erkrankung weitere neurologische oder auch von anderen Organsystemen herrührende Symptome hinzukommen^[1]. Beschränkte man sich in der Diagnostik früher meist auf die sich aus der Anamnese, dem neurologischen Befund, dem EEG (Allgemeinveränderung, generalisierte und multifokale epilepsietypische Potentiale, fakultativ Fotosensibilität) und allenfalls noch den evozierten Potentialen („giant potentials“) ergebende Zuordnung zum Syndrom einer PME, ist man in den letzten Jahren zunehmend um eine genauere Differentialdiagnose bemüht, da die genaue Identifikation der zugrunde liegenden Erkrankung nicht nur Implikationen für eine genetische Beratung hat, sondern auch die weitere Behandlung und Führung des Patienten bestimmt, wenngleich für keine dieser Erkrankungen eine auf die Pathogenese gerichtete, evidenzbasierte Therapie existiert und nur symptomatische Therapiemöglichkeiten bestehen. So kann bei mitochondrialen Zytopathien (MZ) die Gabe von Valproat zu Lebersversagen führen^[2]. Bei der Unverricht-Lundborg-Erkrankung (ULE) führt Phenytoin zu einer irreversiblen Symptomzunahme^[3].

Die zur Klärung der einer PME zugrunde liegenden Entität erforderliche Diagnostik besteht oft auch aus pathologischen Untersuchungen verschiedener Biopsate^[1,3] bzw. dem Nachweis bestimmter pathologischer Stoffwechselprodukte im Urin und Fibroblasten-Kulturen (bei den Sialidosen)^[4]. Mit den immensen Fortschritten in der Genetik in der vergangenen Dekade stellt sich aber die Frage, wie dieses Vorgehen durch molekulargenetische Verfahren ergänzt bzw. ersetzt werden kann.

Im Folgenden wird zunächst eine Übersicht über Kli-

nik und aktuellen Stand der Genetik dieser Erkrankungsgruppe gegeben. Anschliessend werden am Beispiel zweier Kasuistiken die Wichtigkeit der genauen klinischen Aufarbeitung sowie die Fallstricke bei der paraklinischen und molekulargenetischen Diagnostik aufgezeigt. Abschliessend werden die sich aus der Übersicht und den Kasuistiken ergebenden Konsequenzen für die Differentialdiagnostik der PME diskutiert und zusammengefasst.

Übersicht

Berkovic^[1] unterscheidet anhand der Ätiopathogenese 6 verschiedene Formen, von denen einzelne bereits wieder eine ganze Gruppe von genetisch sehr heterogenen Erkrankungen repräsentieren können (**Tabelle 1**). Besonders gilt dies für die schon klinisch, insbesondere hinsichtlich des Alters der Erstmanifestation unterschiedlichen Zeroidlipofuszinosen, bei denen zufolge einer Recherche im OMIM (Stand 8/03)^[5] für 9 verschiedene Formen inzwischen 7 verschiedene Gene gefunden und 6 verschiedene Gene identifiziert wurden. Zwar ist allen Formen die Akkumulation von intrazellulärem autofluoreszierendem Lipopigment im Gehirn und anderen Geweben und die progrediente Visusstörung – letztere allerdings nicht bei der adulten Variante (Typ Kufs) – gemeinsam, die Genprodukte sind jedoch unterschiedlich und überwiegend in ihrer Funktion noch unklar. Daher werden sie nur mit CLN X-Protein bezeichnet (**siehe Tabelle 1**) - und dürften eine komplexe pathogenetische Kaskade markieren, die schliesslich zur pathologischen Speicherung des Lipopigmentes in den Zellen führt. Aber auch die Lafora-Krankheit ist genetisch heterogen. So kann nur ein Teil der Fälle durch Mutationen im Tyrosin-

Tabelle 1: Genetik der progressiven Myklonusepilepsien (laut OMIM [5], Stand 8/03)

Syndrom	Vererbung	Lokalisation	Bezeichnung von Gen/Mutation	Genprodukt
Unverricht-Lundborg	AR	21q22	EPM1	Cystatin B
Lafora	AR	u.a. 6q	u.a. EPM2	Tyrosinphosphatase
Sialidose				
- Typ I (normomorph)	AR	6p21.3	NEU1	Neuraminidase
- Typ II (dysmorph)	AR	6p21.3	NEU1	Neuraminidase
MERRF	Maternal	mtDNA	Punktmutation bei Nukleotid 8296, 8344, 8356, 8363	tRNA für Lysin
DRPLA	AD	12p13.31	DRPLA, CAG-Repeat	DRPLA-Protein
neuronale Zeroidlipofuszinosen				
- infantil (Santavuori)	AR	1p32	CLN1	Palmitoyl-Protein-Thioesterase (PPT)
- spät-infantil (Jansky-Bielschowsky)	AR	11p15.5	CLN2	Tripeptidyl-peptidase I precursor (TPP-I)
- juvenil (Spielmeyer-Vogt, Batten)	AR	16p11.2	CLN3	Battenin
- adult (Kufs)	AR	? (z.T. 1p32)	CLN4 (z.T. CLN1)	? (z.T. PPT)
- spät-infantil (Finnische Variante)	AR	13q21.1-32	CLN5	CLN5-Protein
- spät-infantile Variante	AR	15q21-23	CLN6	CLN6-Protein
- northern epilepsy	AR	8pter-22	CLN8	CLN8-Protein
- juvenil (mit granulären osmiophilen Einschlüssen)	AR	?	?	?
- dominanter Typ (Parry)	AD	?	?	?

CLN 1-8 = Bezeichnung der Gene für verschiedene Typen von „ceroid lipofuscinosis, neuronal“; DRPLA = Dentatorubropallidoluyisische Atrophie; EPM1 = Bezeichnung des ersten Genes für eine "epilepsy progressive, myoclonic"; EPM 2= Bezeichnung des zweiten Genes für eine "epilepsy progressive, myoclonic"; NEU1= Gen für die Neuraminidase 1; MERRF = Myklonuse-Epilepsie mit "ragged red fibers"; mtDNA = mitochondriale DNA

Tabelle 2: Klinik der progressiven Myoklonus-Epilepsien nach „Clinical Synopsis“ aus OMIM [5], Stand 8/03

Syndrom	Manifestationsalter	Zusätzliche Symptome
Unverricht-Lundborg	6-13 J	Keine (nur geringer kognitiver Abbau)
Lafora	Ca. 15 J (rascher progredient als Unverricht-Lundborg)	Visusverlust Psychose
Zeroidlipofusinosen	0,5 J (Santavuori) - > 30 J (Kufs, Parry)	Visusverlust, Optikus-Atrophie, Retinopathie (ausser Kufs, Parry, northern epilepsy) Extrapyramidale Symptome (Kufs, Spielmeier-Vogt)
Sialidosen	1. Lebensjahr (Typ 2) 10-20 J (Typ 1)	„cherry red macular spots“, Visusverlust, Katarakt, Choreoathetose (Typ 1, 2), Dysmorphien, Dysostosis multiplex, Hepatosplenomegalie, Aszites (nur Typ 2)
DRPLA	1. –7. Dekade (Antezipation)	Choreoathetose
MERRF	Sehr variabel	Muskelschwäche, Hypakusis

DRPLA = Dentatorubropallidoluyisische Atrophie, MERRF = Myoklonus Epilepsie mit "ragged red fibers"

phosphatase-Gen auf Chromosom 6 erklärt werden^[6]. Der PME bei MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) liegt im Unterschied zu den anderen PME eine Mutation nicht im nukleären (nDNA), sondern im mitochondrialen Genom (mtDNA) zugrunde. Es handelt sich also um eine MZ (siehe hierzu den Beitrag von Gallati in diesem Heft). Ging man nach der Entdeckung dieser Erkrankungsgruppe in den 80er Jahren noch von einer festen Assoziation bestimmter Punktmutationen mit bestimmten Phänotypen aus, so zeigte sich inzwischen, dass auch für sie eine erhebliche Pleiotropie und Heterogenie bestehen: eine bestimmte Mutation kann zu verschiedenen Phänotypen führen bzw. kann ein und derselbe Phänotyp durch unterschiedliche Mutationen verursacht werden^[7]. Allerdings konzentrieren sich laut MITOMAP (Stand 8/03)^[8] die bei MERRF beschriebenen Mutationen auf das Gen für die Lysin tragende tRNA, allenfalls bei MERRF/MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) „overlap“-Syndromen wurden bis anhin auch Mutationen im Gen für die Leucin tragende tRNA beschrieben^[9]. Auch die unten beschriebene Patientin 1 gehört in diese Kategorie. Dem Epileptologen begegnen allerdings MZ nicht nur bei den PME, sondern auch bei anderen fokalen oder generalisierten Epilepsien (siehe hierzu ebenfalls den Beitrag von Gallati in diesem Heft).

Relativ übersichtlich erscheint dagegen die Genetik der ULE, an der die unten beschriebene Patientin 2 leidet. Bei dieser relativ gutartigen PME wurden bis anhin ausschliesslich Mutationen im Cystatin-B-Gen auf Chromosom 21 beschrieben^[10], wobei allerdings die Genotyp-Phänotyp-Korrelationen aufgrund des Studiums verschiedener allelischer Varianten, der Effekt der Dodekamer-Repeat-Expansion sowie die weitere Pathogenese dieser Erkrankung noch nicht verstanden sind^[5]. Es existieren hier kasuistische Berichte über günstige Effekte von Acetylcystein in hohen Dosen (6g/d) auf einzelne Krankheitssymptome^[11]. Komplexer sind die Verhältnisse wieder bei den Sialidosen, wo eine erhebliche Variabilität hinsichtlich des Manifestationsalters und auch der Mitbeteiligung anderer Organe und des Skelettsystems be-

steht, obwohl für beide Typen Mutationen im gleichen Gen verantwortlich gemacht werden^[5].

Sehr wahrscheinlich müssen noch weitere Erkrankungen bzw. Erkrankungsgruppen zu den PME gezählt werden. So zählen manche Autoren den M. Gaucher dazu^[12]. Ferner wurden Mutationen im Neuroserpin-Gen mit einer PME in Verbindung gebracht^[13].

Ausgangspunkt für die exakte Differentialdiagnose der PME ist die Anamnese und der klinische Befund. Besonders wichtig ist dabei das Manifestationsalter sowie das Hinzutreten von weiteren, nicht zur obigen Definition der PME gehörenden Symptomen im Bereich von Augen und Ohren sowie der Muskulatur. Ferner spielt aufgrund der unterschiedlichen Vererbungsmodi die Familienanamnese eine Rolle. In **Tabelle 2** sind die klinischen Besonderheiten jeder der in **Tabelle 1** erwähnten Krankheiten wiedergegeben, wobei als Grundlage die jeweilige „Clinical Synopsis“ im OMIM^[5] diene.

Aus den **Tabellen 1 und 2** wird klar, dass Anamnese und ein detaillierter klinischer Befund alleine selten eine exakte Zuordnung zu den einzelnen Entitäten erlauben dürften, dass aber ein molekulargenetisches Screening losgelöst von einer gründlichen klinischen Aufarbeitung mit apparativer Zusatzdiagnostik der Suche einer Nadel im Heuhaufen gliche. In der Praxis wird die exakte Diagnosefindung bei einer PME auch noch dadurch erschwert, dass das Vollbild eines bestimmten Syndroms nicht schon von Anfang an erkennbar bzw. mit der Zusatzdiagnostik darstellbar ist. So lautet die Erstdiagnose bei einer ULE nicht selten juvenile myoklonische Epilepsie^[14].

Im Folgenden werden Schwierigkeiten und Fallgruppen bei der Differentialdiagnostik der PME anhand zweier Kasuistiken dargestellt und die Bedeutung der verschiedenen Komponenten der Diagnostik – klinischer Befund, Zusatzdiagnostik, Molekulargenetik – diskutiert.

Zwei Kasuistiken

Bei Patientin 1, geboren 1974, wurde im Jahre 1999 nach ca. 11-jähriger Krankheitsdauer und bei Patientin 2, geboren 1971, im Jahre 2000 nach ca. 21-jähriger Krankheitsdauer an der Neurologischen Klinik des Universitätsspitals Zürich die exakte Syndromdiagnose bei vordiagnostizierter PME gestellt.

Klinik: Die Familienanamnese, die Entwicklung von klinischen Symptomen und Befunden bis zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnosestellung ist für beide Patienten in **Tabelle 3** zusammengefasst. Hinsichtlich der Klinik bestanden zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnosestellung im wesentlichen folgende Unterschiede: Bei Patientin 1 traten erste Myoklonien und generalisierte tonisch-klonische Anfälle im Alter von 14 Jahren, bei Patientin 2 schon mit 8 Jahren auf. Bei letzterer war die Kernsymptomatik der PME auch schwerer ausgeprägt: während Patientin 1 noch einen Regelschulabschluss, eine Coiffeuselehre und schliesslich noch eine Bürolehre beginnen konnte, bevor die Berentung erfolgte, konnte Patientin 2 nach anfänglich guten Leistungen in der Schule schon keinen Regelschulabschluss mehr erreichen. Patientin 2 hatte schon einmal Phenytoin erhalten, was wahrscheinlich die Symptomatik irreversibel verstärkt hatte; bei Patientin 1 erfolgte eine Phenytoinexposition (s.u.) erst nach der endgültigen Diagnosestellung, führte zu einer nach Absetzen leider nicht wieder vollständig reversiblen Zunahme der Ataxie. Bei Patientin 1 traten mit 25 Jahren okzipitale Anfälle auf; Patientin 2 klagte seit dem 15. Lebensjahr über nosologisch unklare Zustände mit Schwindel und Sehstörungen. Bei Patientin 1 fiel 1999 im Alter von 25 Jahren im Neurostatus erstmals eine Hypakusis – Fingerreiben beidseits nicht gehört – auf, welche in der Audiometrie (**Tabelle 4**) objektiviert werden konnte, während das Hörvermögen von Patientin 2 bis zum heutigen Tage intakt blieb. Schliesslich trat bei Patientin 1 im Alter von 13 Jahren – also ca. 1 Jahr vor Beginn der neurologischen Symptomatik – eine Synkope bei einem Dauerlauf auf, in alten Arztbriefen findet sich der Begriff „paroxysmale Tachykardie“. Bei Patientin 2 werden ebenfalls nicht-neurologische Symptome, nämlich Attacken mit Atemnot, Angst und Gesichtsrötung im Alter von 28-29 Jahren beschrieben.

Zusatzdiagnostik: Bei beiden Patientinnen waren in den Jahren zuvor schon zahlreiche Zusatzuntersuchungen durchgeführt worden, die in **Tabelle 4** aufgelistet sind. Bei beiden war die Zuordnung zu den PME durch multifokale und generalisierte epilepsietypische Potentiale und eine Allgemeinveränderung im EEG sowie Riesenpotentiale bei den somatosensibel evozierten Potentialen untermauert worden. Während bei Patientin 1 auch die visuell evozierten Reizantworten im Verlauf pathologisch wurden, blieben die visuell evozierten Potentiale bei Patientin 2 normal. Die auf die exakte Syndromdiagnose zielenden Untersuchungen einschliesslich Haut- und Muskelbiopsie lieferten bei beiden Pati-

entinnen qualitativ überwiegend ähnliche Ergebnisse, quantitativ gab es jedoch Unterschiede: so war das Liquorlaktat zwar bei beiden erhöht, bei Patientin 1 aber viel deutlicher als bei Patientin 2, bei der das Serumlaktat im Unterschied zur zweiten Untersuchung bei Patientin 1 nicht erhöht war. Die Resultate der MRI-Untersuchungen spiegelten die Schwere der Klinik wieder, indem bei Patientin 1 im Jahre 1999 nur eine leichte zerebelläre Atrophie, bei Patientin 2 im Jahre 2000 jedoch eine generalisierte, zerebellär akzentuierte Hirnatrophie darstellbar war. Ein für den weiteren Fortgang der Diagnostik wichtiger Unterschied zwischen beiden stellte sich bei der Audiometrie dar, bei der Patientin 1 entsprechend der beim Neurostatus 1999 festgestellten Hypakusis eine sensorineurale Schwerhörigkeit zeigte, wohingegen bei Patientin 2 erwartungsgemäss ein Normalbefund erhoben wurde.

Molekulargenetik: Bei Patientin 2 war bis zum Jahre 2000 noch keine molekulargenetische Diagnostik erfolgt. Bei Patientin 1 hatte man allerdings bereits 1995 wegen des erhöhten Liquorlaktates trotz fehlenden Nachweises von „ragged red fibers“ in der Muskelbiopsie eine Analyse der mtDNA aus Blutzellen bei Frau Prof. Dr. Sabina Gallati in Bern durchführen lassen (**Tabelle 4**). In der Annahme einer MERRF und aufgrund der auch noch aktuell in der Mitomap^[8] angegebenen Assoziation zwischen MERRF und Mutationen im Gen für die Lysin tragende tRNA wurden dort der entsprechende mtDNA-Abschnitt, d.h. die Basenpaare 8167 – 9049, mit negativem Resultat untersucht. Dieser Befund veranlasste den Autor 1999 dazu, bei Patientin 1 eine Untersuchung des Cystatin-B-Genes in Genf bei Herrn Dr. Michael Morris zu veranlassen, um eine ULE sicher auszuschliessen. Dieser schlug nach Durchsicht einer Zusammenstellung der Vorgeschichte der Patientin unter Verweis auf die Hypakusis zusätzlich noch einmal eine Analyse der mtDNA, insbesondere des Genes für die Leucin tragende tRNA aus Blutzellen vor. Während er im Cystatin-B-Gen keine Mutation fand, wurde die Punktmutation T3271C in der mtDNA entdeckt – d.h. beim Basenpaar Nummer 3271 fand sich anstelle von Thymin Cytosin. Somit liegt bei Patientin 1 eine MZ vor. Bei Patientin 2 lieferte die ebenfalls von Herrn Dr. Morris durchgeführte Analyse des Cystatin-B-Genes den Nachweis einer homozygoten Dodekamer-Repeat-Expansion und somit die Diagnose ULE. Die Befunde der 1999 bzw. 2000 durchgeführten molekulargenetischen Diagnostik und die endgültige Diagnose sind in **Tabelle 5** wiedergegeben.

Ergänzung zu Patientin 1: Nach der Diagnose einer MZ wurde versucht, die 1999 neben Clonazepam in der Therapie befindliche Valproinsäure durch ein anderes Antiepileptikum zu ersetzen, um das bei mitochondrialen Zytopathien unter Valproinsäure beschriebene Lebersversagen^[2] zu verhindern. Dies gestaltete sich schwierig. Zunächst wurde Valproat durch Lamotrigin ersetzt, gleichzeitig erhielt die Patientin ein Q10-Präparat und Riboflavin. Es kam zunächst zu einer Zunahme

Tabelle 3: Anamnese und klinische Befunde bis zur Diagnosestellung

	Patientin 1,* 1974	Patientin 2,* 1971
Familienanamnese	Vater: Migräne, Mutter: Linksschenkelblock 1 gesunde Schwester	Vater ?, Mutter: Migräne, Tante mütterlicherseits: geistig behindert, keine Geschwister
Anamnese/klinische Befunde		
Schwangerschaft	unauffällig	versuchter Schwangerschaftsabbruch
Geburt	„uneventful“	blaue Asphyxie?
frühkindliche Entwicklung	normal	normal
Anfälle		
• generalisiert tonisch-klonisch	seit 14. Lbj	seit 8. Lbj
• andere	seit 25. Lbj fokale (occipitale) Anfälle	seit 15. Lbj Attacken mit Schwindel und Sehstörungen (?)
polytope Myoklonien	seit 14. Lbj	seit 8. Lbj
Kopfschmerzen/Migräne	seit 14. Lbj	seit 24. Lbj
Gangstörung	seit 18. Lbj	seit 12. Lbj (Rollstuhl seit 21. Lbj)
Neuropsychologische Störungen	leicht, zwischen 1992 und 1999 nicht progredient	deutlich progredient
Hypakusis	Erstdiagnose 5/99	keine
andere Symptome	mit 12 J Synkope während eines Laufes mit 13 J paroxysmale Tachykardie	seit 15. Lbj Attacken mit Schwindel und Sehstörungen (?) mit 28/29 J Attacken mit Atemnot, Angst, rotem Gesicht mit 17 und 19 J Pneumonie (Aspirations?-)Pneumonie)
Phenytoin-Effekt	bis 5/99 kein Phenytoin*	frgl. Verschlechterung
Effekt von Valproat	vermutlich günstig	vermutlich günstig

* nach Diagnosestellung unter Phenytoin irreversible Verschlechterung der Ataxie

Tabelle 4: Zusatzdiagnostik bis zur Diagnosestellung

	Patientin 1,* 1974	Patientin 2,* 1971
Zusatzdiagnostik		
EEG	mehrfach: Allgemeinveränderung, „(poly)-spike-wave“ (-Komplexe) multifokal and bilateral synchron v.a. v.a. zentro-parieto-okzipital, Fotosensibilität 1992 und 1999 Riesenpotentiale	Allgemeinveränderung, „spike-wave“(-Komplexe) multifokal and bilateral synchron, Fotosensibilität
SEP	1992 normal; 1999 Riesenpotentiale	2000 Riesenpotentiale
VEP	1992 normal; 1999 Riesenpotentiale	2000 normal
MRI	1999 leichte zerebelläre Atrophie	2000 generalisierte, zerebellär akzentrierte Hirnatrophie
Laktat		
• Serum	1992 normal; 1999 erhöht (6,9 mmol/l; 0,6 - 2,4)	2000 normal
• Liquor	1992 erhöht (3,7 mmol/l; 1,2 - 2,1); 1999 erhöht (5,2 mmol/l)	2000 erhöht (2,6 mmol/l; 1,2 - 2,1)
Muskelbiopsie	1992 keine „ragged red fibers“	2000 keine „ragged red fibers“
Hautbiopsie	1992 keine Lafora-Körper	1985 keine Lafora-Körper
Augenärztl. Untersuchung (inkl. ERG)	normal	keine
Kardiolog. Untersuchung	1999 normal (inkl. 24 h ECG, „echocardiography“)	keine
Audiometrie	1999 Innenohrschaden beidseits	2000 normal
Molekulargenetik		
mtDNA	1995 keine Punktmutation zwischen Basenpaar 8167 und 9049	

Tabelle 5: Molekulargenetische Klärung der Diagnose 1999 bzw 2000

	Patientin 1,* 1974	Patientin 2,* 1971, weiblich
Molekulargenetik		
mtDNA	1999 Punktmutation T3271C	keine Analyse
Cystatin B	keine Mutation	Dodekamer-Repeat-Expansion homozygot
Diagnose	MERRF/MELAS	Unverricht-Lundborg

der Myoklonien, die Clonazepamdosis musste erheblich (bis 6 mg/d) gesteigert werden. Schliesslich traten 2/00 und 3/00 je eine „stroke-like episode“ mit links- bzw. rechts-okzipito-temporalen, sich nicht an die Gefässterritorien haltender Läsion, serieller Häufung okzipitaler Anfälle und entsprechender kontralateraler Hemianopsie auf, die sich jeweils wieder vollständig zurückbildeten (**Abbildung 1**). Unter dem Absetzen von Q10 und Riboflavin sowie dem Austausch von Lamotrigin gegen Phenytoin kam es zu einer Verbesserung des Zustandes,

d.h. es traten keine „stroke-like episodes“ und Anfälle mehr auf, und die Myoklonien waren rückläufig. Leider kam es aber bei Phenytoin-Serumkonzentrationen im unteren bis maximal mittleren üblichen therapeutischen Bereich zu einer Zunahme der Ataxie mit Rollstuhlpflicht, die sich nach Übergang auf eine Kombination aus Topiramaten und Clonazepam nur teilweise zurückbildete. Unter dieser Therapie besteht aber nun seit Anfang 2001 eine stabile Situation. Die Clonazepamdosis konnte seither sogar auf 0,5mg/d gesenkt

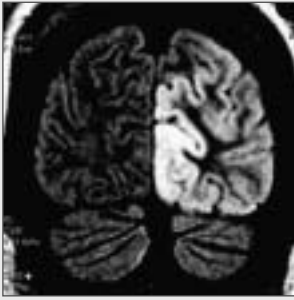


Abbildung 1: MRI der Patientin 1 während einer „stroke like episode“ mit links-okzipito-temporalen, sich nicht an die Gefäßterritorien haltender Pathologie, die sich in der Diffusionswichtung als hyperintenser Bezirk darstellt.

werden. Beeinträchtigend sind derzeit die vor allem perimenstruell auftretenden Exazerbationen polytoper Aktionsmyoklonien, während epileptische Anfälle nicht mehr auftreten.

Diskussion

Beide Kasuistiken offenbaren die Schwierigkeiten und den Zeitbedarf, wenn es darum geht, die einer PME zugrunde liegende Entität zu diagnostizieren.

Natürlich konnte die ULE, an der die Patientin 2 leidet, bis zur Entdeckung der ihr zugrunde liegenden Mutationen im Cystatin-B-Gen^[10] nur nach Ausschluss anderer PME-Formen durch entsprechende negative Biopsien bzw. das Fehlen akzessorischer Symptome wie Seh- oder Hörstörungen diagnostiziert werden. Dennoch bietet die Anamnese- und Befundkonstellation bei unserer Patientin 2 auch einige Aspekte, die für diese Diagnose nicht typisch sind und an eine kardiale Pathologie denken lassen, die zu einer MZ gehören kann: gemeint ist das Auftreten von anfallsartigen Zuständen mit Atemnot und Angst bzw. Schwindel und Sehstörungen, deren Nosologie allerdings nie geklärt werden konnte. Neben der Migräneanamnese bei der Mutter weist vor allem das leicht erhöhte Liquorlaktat ebenfalls auf eine MZ hin. Nach dem Nachweis einer homozygoten Dodekamer-Repeat-Expansion im Cystatin-B-Gen wurde allerdings auf eine Analyse der mtDNA verzichtet.

Bei der im vergangenen Jahrzehnt sehr intensiv abgeklärten Patientin 1 verzögerte sich der Zeitpunkt der exakten Diagnose vor allem durch eine für eine MZ etwas ungewöhnliche Befundkonstellation. Zwar liessen die 1992 nachgewiesene Laktatazidose ebenso wie das für eine Unverricht-Lundborg'sche Erkrankung späte Manifestationsalter (siehe Tabelle 2) die damaligen Untersucher schon früh an eine MZ denken, doch eine damals veranlasste Muskelbiopsie und eine 1995 auf der Höhe der damaligen Erkenntnis durchgeführte Analyse der mtDNA aus Blutzellen untermauerte nicht die vermutete Diagnose. Erst die 1999 bei der klinisch-neurologischen Untersuchung bemerkte Hypakusis führte zusammen mit gewachsener Erkenntnis um die komplexen Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp bei dieser Erkrankungsgruppe zu einer erneuten Analyse der mtDNA, die schliesslich die Diagnose MZ ergab. Die für eine MZ sehr typischen „stroke-like episodes“ traten erst nach der Diagnosestellung auf. Ob diese Ausdruck des spontanen Krankheitsverlaufes waren oder durch Um-

stellungen der Antiepileptika bzw. Q10 und Riboflavin verursacht wurden, die bei mitochondrialen Erkrankungen zufolge einzelner Kasuistiken^[15,16] schon mit Erfolg eingesetzt wurden, bleibt unklar. Ungewöhnlich ist schliesslich auch die bei Patientin 1 beobachtete und bisher nur für die ULE beschriebene Verschlechterung unter Phenytoin^[1].

Auch beim aktuellen Blick in die Literatur lässt sich ein der Patientin 1 entsprechender Phänotyp nicht finden. Bei der Patientin bestehen ja eine progressive Myoklonus-Epilepsie ohne „ragged red fibers“, eine Laktatazidose sowie eine Hypakusis, und es kam zweimal zu „stroke-like episodes“. Die bei Patientin 1 gefundene Mutation wurde bis anhin überwiegend bei Patienten mit MELAS beschrieben^[17]. Zwar wurden inzwischen sowohl ein MERRF/MELAS- „overlap“-Syndrom bei anderen Punktmutationen im Gen für die Leucin tragende tRNA^[10] bzw. bei einer Familie mit MERRF plus Polyneuropathie die gleiche Punktmutation des Basenpaares 3271 wie bei der Patientin 1 beschrieben^[18], aber bei all diesen Patienten fanden sich im Unterschied zur Patientin 1 „ragged red fibers“ in der Muskelbiopsie. Dass diese bei ihr nicht gefunden wurden, bedeutet aber keinesfalls, dass sie sie nicht hat. Aufgrund der komplexen Pathogenese der MZ ist es vielmehr denkbar, dass bei der Muskelbiopsie eine (noch) nicht betroffene Muskelpartie erfasst wurde. Für eine Polyneuropathie fanden sich aber bei Patientin 1 klinisch bisher noch keine Anhaltspunkte.

Besonders bei Patientin 1 wird deutlich, wie wichtig einerseits die subtile klinische Befunderhebung und Aufarbeitung und andererseits der Dialog mit dem Molekulargenetiker ist. Es genügt nicht, einfach Blut ins molekularbiologische Labor zu schicken. Indikation und Algorithmus für solche kostspieligen Untersuchungen sollten zwischen Kliniker und Genetiker sorgfältig abgestimmt werden. Bei den MZ kommt aufgrund der Heteroplasmie allenfalls auch die Untersuchung muskulärer mtDNA in Frage (siehe den Beitrag von Gallati in diesem Heft), dies sollte bei der Planung einer Muskelbiopsie berücksichtigt werden. Ansonsten illustrieren die beiden Patientinnen – aber auch die zunehmende Kenntnis der molekulargenetischen Grundlagen bei den anderen PME –, dass den Gewebsbiopsien künftig eher eine geringere Bedeutung bei der Differentialdiagnose der PME zukommen wird.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Übersicht über den derzeitigen Erkenntnisstand zur Molekulargenetik der PME lässt erwarten, dass der molekulargenetischen Diagnostik künftig eine immer grössere Rolle bei der Klärung der einer PME zugrunde liegenden Entität zukommen wird. Wie die beiden Kasuistiken zeigen, wird sie aber nicht die sorgfältige klinische Befunderhebung und zeitaufwändige Aufarbeitung inklusive intensiven Aktenstudiums eines Falles überflüssig machen. Vielmehr wird sie nur dann gewinnbringend eingesetzt werden können, wenn dies in inten-

sivem Dialog zwischen dem sorgfältig arbeitenden Kliniker und dem Genetiker geschieht. So wird man künftig sicher auf die eine oder andere (schmerzhafte) Biopsie vor allem bei den Zeroidlipofuszinosen verzichten können, Muskelbiopsien können allerdings bei der Diagnose von MZ vor allem zur Gewinnung muskulärer mtDNA weiterhin erforderlich werden.

Selbstverständlich darf eine molekulargenetische Diagnostik nur mit dem schriftlichen Einverständnis des Betroffenen bzw. seines gesetzlichen Vertreters durchgeführt werden. Im Gespräch mit dem Patienten bzw. seinem gesetzlichen Vertreter und vorzugsweise auch seinen Angehörigen sollte deutlich gemacht werden, dass die genaue Klärung der einer PME zugrunde liegenden Entität nicht mehr nur von akademischem Interesse bzw. allenfalls bedeutsam für die genetische Beratung ist, sondern Auswirkungen auf die Therapieführung sowie die Auswahl der Antiepileptika haben kann. Schliesslich wird erst eine weltweit zunehmende Zahl exakt diagnostizierter Patienten die Durchführung grösserer Studien zu mehr auf die Pathogenese gerichteten Therapieverfahren bei den einzelnen Krankheiten zulassen.

Referenzen

1. Berkovic SF, Cochiuș J, Andermann E et al. Progressive myoclonus epilepsies: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993; 34: 19-30
2. Krähenbühl S, Brandner S, Kleinle S et al. Mitochondrial diseases represent a risk factor for valproate-induced fulminant liver failure. *Liver* 2000; 20: 346-348
3. Kohlschütter A, Goebel HH: Die Neuronalen Zeroid-Lipofuszinosen. *Dtsch Arztebl* 1997; 94: 2337-2342
4. Young ID, Young EP, Mossman J et al. Neuraminidase deficiency: case report and review of the phenotype. *J Med Genet* 1987; 24: 283-290
5. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), 2003; World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
6. Serratosa JM, Gomez-Garre P, Gallardo ME et al. A novel protein tyrosine phosphatase gene is mutated in progressive myoclonus epilepsy of the Lafora type (EPM2). *Hum Molec Genet* 1999; 8: 345-352
7. Dorn T. Mitochondriale Zytopathien. *Schweiz Arch Neurol Psych* 2001; 4: 195-202
8. MITOMAP. A human mitochondrial genome database. A compendium of polymorphisms and mutations of the human mitochondrial DNA. 2003 www.mitomap.org
9. Mongini T, Doriguzzio C, Chiado-Piat L et al. MERF/MELAS overlap syndrome in a family with A3243G mtDNA mutation. *Clin Neuropathol* 2002; 21: 72-76
10. Lalioti MD, Scott HS, Buresi C et al. Dodecamer repeat expansion in cystatin B gene in progressive myoclonus epilepsy. *Nature* 1997; 386: 847-851
11. Edwards MJ, Hargreaves IP, Heales SJ et al. N-acetylcysteine and Unverricht-Lundborg disease: variable response and possible side effects. *Neurology* 2002; 59: 1447-1449
12. Park JK, Orvisky E, Tayebi N et al. Myoclonic epilepsy in Gaucher disease: genotype-phenotype insights from a rare patient subgroup. *Pediatr Res* 2003; 53: 387-395
13. Davis RL, Shrimpton AE, Carrell RW et al. Association between conformational mutations in neuroserpin and onset and severity of dementia. *The Lancet* 2002; 359: 2242-2247
14. de Haan GJ, Halley DJ, Deelen WH et al. From gene to disease; progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg and mutations in the cystatin B gene. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 846-848
15. Tanaka J, Nagai T, Arai H et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and vitamins B1 and B2. *Brain Dev* 1997; 19: 262-267
16. Chan A, Reichmann H, Kögel A et al. Metabolic changes in patients with mitochondrial myopathies and effects of coenzyme Q10 therapy. *J Neurol* 1998; 245: 681-685
17. Tarnopolsky MA, Maguire J, Myint T et al. Clinical, physiological, and histological features in a kindred with the T3271C MELAS mutation. *Muscle Nerve* 1998, 21: 25-33
18. Nagashima T, Kato H, Maguchi S et al. A mitochondrial encephalo-myo-neuropathy with a nucleotide position 3271 (T-C) point mutation in the mitochondrial DANN. *Neuromuscul Disord* 2001; 11: 470-476

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Thomas Dorn
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstr. 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 1 387 63 18
Fax 0041 1 387 63 97
Thomas.Dorn@swissep.ch

Zusammenfassung

Interindividuelle Unterschiede im Ansprechen auf eine medikamentöse antiepileptische Therapie sind ein bekanntes klinisches Phänomen. Dazu gehören beispielsweise sowohl das fehlende therapeutische Ansprechen trotz Therapie mit mehreren Antiepileptika sowie andererseits das Auftreten von Toxizitätserscheinungen unter Standarddosierungen. Eine der Ursachen für diese interindividuelle Variabilität könnte in genetisch bedingten Unterschieden in der Aufnahme, Metabolisierung und Verteilung von Antiepileptika liegen. Es gibt inzwischen eine Reihe von Beispielen, dass Unterschiede im Wirksamkeits- und Toxizitätsprofil von Antiepileptika auf Polymorphismen in Genen zurückgeführt werden können, die an der intestinalen Absorption, der hepatischen Metabolisierung und der Verteilung dieser Arzneimittel in das Gehirn und in den epileptogenen Fokus beteiligt sind. Dabei gilt in den letzten Jahren neben der Charakterisierung genetischer Polymorphismen in arzneimittelmetabolisierenden Enzymen, zunehmendes Interesse der Identifizierung und funktionellen Charakterisierung genetischer Polymorphismen in Arzneimitteltransportern und Zielproteinen von Arzneimitteln, wie beispielsweise Rezeptoren oder Enzymen (sogenannten „Drug Targets“). Das Ziel der Pharmakogenetik besteht dabei in einer Optimierung der Arzneimitteltherapie auf der Basis patientenspezifischer Daten zur Arzneimittelwirksamkeit und -toxizität. Diese Arbeit gibt einen Überblick über derzeitige für die Wirksamkeit und Toxizität einer antiepileptischen Therapie relevante genetische Polymorphismen und zeigt mögliche zukünftige Entwicklungspotentiale der Pharmakogenetik für die Verbesserung der medikamentösen antikonvulsiven Therapie auf.

Summary: Pharmacogenetics of antiepileptic drugs

Interindividual differences in efficacy and toxicity of an anticonvulsive therapy are a well-known clinical phenomenon. The mechanism underlying these differences might reside in genetically determined differences in absorption, disposition and elimination of antiepileptic drugs. There are numerous examples, where the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of an antiepileptic drug is determined by polymorphisms in genes that are involved in intestinal absorption, hepatic metabolism or distribution across the blood brain barrier and into the epileptogenic focus. Besides the charac-

Christine Pauli-Magnus, Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich

terization of genetic polymorphisms in drug metabolizing enzymes, the identification and functional characterization of genetic polymorphisms in drug transporters and drug targets is a focus of ongoing pharmacogenetic research. The ultimate goal is to individualize drug therapy based on patient-specific genetic data. This work reviews current knowledge about known genetic determinants of antiepileptic drug efficacy and toxicity and delineates possible future developments in this field to optimize antiepileptic drug therapy.

Epileptologie 2003; 20: 123 – 128

Einleitung

Grosse interindividuelle Unterschiede in der Wirksamkeit und Toxizität von Antiepileptika sind ein bekanntes Phänomen in der antikonvulsiven Therapie. So lassen sich beispielsweise trotz der Markteinführung einer Vielzahl neuer Antiepileptika in den letzten 10 Jahren bei ca. 30% der Patienten mit chronischer Epilepsie die Anfälle nicht kontrollieren^[1]. Auf der anderen Seite existieren Patienten, die bereits unter Therapie mit Standarddosierungen eines Antiepileptikums Toxizitätserscheinungen entwickeln^[2,3]. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass es sich bei dem Phänomen der Pharmakoresistenz weniger um Veränderungen in einem spezifischen zerebralen Zielprotein handelt, als vielmehr um einen unspezifischen Mechanismus, der die Aufnahme, die Ausscheidung, beziehungsweise die Verteilung von Antiepileptika in das Gehirn und in den epileptogenen Fokus betreffen könnte.

Faktoren, die zu dieser interindividuellen Variabilität beitragen, sind die Art und Schwere der behandelten Grundkrankheit einschliesslich Begleiterkrankungen, gleichzeitig bestehende Leber- und Nierenfunktionsstörungen, sowie Alter oder Geschlecht des Patienten, um nur einige Beispiele zu nennen. Daneben konnte gezeigt werden, dass genetisch determinierte Unterschiede in der Fähigkeit, ein Arzneimittel zu metabolisieren, auszuschleiden oder an zelluläre oder enzymatische Zielproteine (zum Beispiel Rezeptoren, Enzyme) zu binden, eine sehr wichtige Rolle für interindividuelle Toxizitäts- und Wirksamkeitsunterschiede bestimmter Arzneimittel spielen.

Für die Gruppe der Antiepileptika fällt in diesem Zusammenhang auf, dass beispielsweise eine Reihe von pharmakoresistenten Patienten trotz guter Compliance sehr hohe Dosen von Antiepileptika benötigen, um therapeutische Plasmaspiegel zu erreichen^[4]. Auch besteht

eine grosse interindividuelle Variabilität in der Entwicklung von Toxizitätserscheinungen. Eine mögliche Ursache für diese Phänomene könnte in genetisch bedingten interindividuellen Unterschieden in der intestinalen und hepatischen Metabolisierungskapazität von Antiepileptika liegen (**Abbildung 1**). Daneben rückte in den letzten Jahren die Bedeutung genetischer Variabilität in der Gruppe der Arzneimitteltransportproteine in den Mittelpunkt des Interesses, deren Relevanz für die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Antiepileptika auf Grund ihrer wichtigen Rolle für die Verteilung von Antiepileptika in das Gehirn und in den epileptogenen Fokus zunehmend erkannt wird. In den folgenden Abschnitten wird auf Beispiele aus den Bereichen des Arzneimittelmetabolismus und -transports eingegangen, die aus pharmakogenetischer Sicht für die Wirksamkeit und Toxizität einer antikonvulsiven Therapie relevant sind.

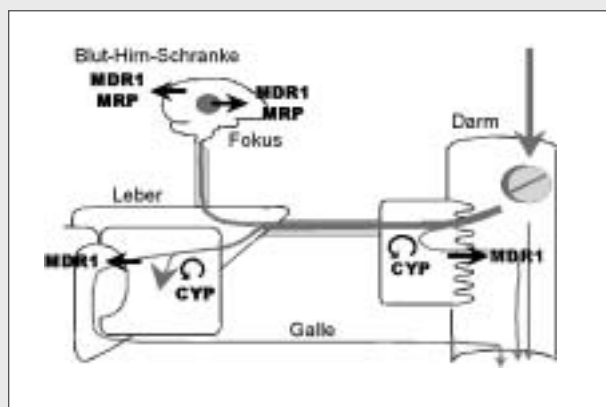


Abbildung 1: Rolle von Metabolismus und Transport für die Bioverfügbarkeit und Verteilung von Antiepileptika. Die Bioverfügbarkeit der Antiepileptika wird grösstenteils durch das Ausmass der intestinalen und hepatischen Metabolisierung über Cytochrom-P-450-Enzyme (CYP) sowie des intestinalen und hepatischen Effluxtransports über MDR1-P-Glykoprotein (MDR1) definiert. Der systemisch zur Verfügung stehende Teil des Antiepileptikums muss als zusätzliche Barriere die Blut-Hirn-Schranke sowie möglicherweise Zellbarrieren im epileptischen Fokus überwinden. Die zerebrale Barrierefunktion wird hier wiederum durch MDR1-P-Glykoprotein und verschiedene „Multidrug Resistance Associated“-Proteine (MRP) aufrechterhalten.

Arzneimittelmetabolisierende Enzyme

Der Einfluss funktionell relevanter genetischer Polymorphismen in der für den Arzneimittelmetabolismus wichtigsten Proteinfamilie der Cytochrom-P-450-(CYP)-Enzyme auf die Wirksamkeit und Toxizität von Arzneimitteln ist seit Jahrzehnten bekannt. Es konnte inzwischen gezeigt werden, dass Polymorphismen in Cytochrom-P450-Enzymen auch eine Rolle für den Metabolismus von einigen Antiepileptika spielen (**Tabelle 1**). In diesem Zusammenhang am wichtigsten ist CYP2C9, das

Tabelle 1 Metabolismus und Transport von Antiepileptika

Antiepileptikum	beteiligte CYPs	beteiligte Transporter*
Phenobarbital	CYP2C9, CYP2C19	MRP
Carbamazepin	CYP3A4, CYP2C8	MDR1, MRP
Phenytoin	CYP2C9, CYP2C19	MDR1, MRP
Valproat	u.a. CYP2C9, CYP2A6	MRP
Felbamat	CYP3A4, CYP2E1	MDR1
Gabapentin	-	MDR1
Lamotrigin	-	MDR1
Tiagabin	CYP3A4	?
Topiramat	?	MDR1
Vigabatrin	-	?

*übernommen von [15]; ? no data were found

den Metabolismus von Phenytoin und Phenobarbital katalysiert. CYP2C9*2 und CYP2C9*3 sind die zwei häufigsten allelischen Varianten des Wildtyp-Gens (CYP2C9*1), die mit einer verminderten Metabolisierungskapazität für CYP2C9-Substrate einhergehen. Zirka 2% der weissen Bevölkerung sind sogenannte „CYP2C9 Poor Metabolizer“, das heisst, dass sie eine Minderfunktion CYP2C9-abhängiger Metabolisierungswege aufweisen [5]. Es konnte gezeigt werden, dass der Phenytoin-Dosisbedarf von Trägern mindestens eines mutierten CYP2C9-Allels um 37% niedriger liegt als bei Patienten mit zwei Wildtyp-Allelen [6]. In einer anderen Studie in einem Kollektiv japanischer Epilepsie-Patienten war die maximale Eliminationsgeschwindigkeit von Phenytoin bei heterozygoten Trägern eines mutierten CYP2C9-Allels um 33% niedriger als bei Trägern des Wildtyp-Allels [7]. Dazu passen die Ergebnisse einer türkischen Studie an knapp 500 Epilepsie-Patienten, in der 31% der beobachteten Variabilität in Phenytoin-Plasmaspiegeln durch den CYP2C9-Genotypen bestimmt wurde [8]. Zusätzlich zu CYP2C9 trägt das polymorph exprimierte CYP2C19, das ebenfalls am Metabolismus von Phenytoin beteiligt ist, zur interindividuellen Variabilität im Phenytoin-Metabolismus bei [7, 9, 10].

Ähnlich verhält es sich für Phenobarbital, dessen Metabolismus von CYP2C19 und CYP2C9 abhängt. Es konnte gezeigt werden, dass Träger eines mutierten CYP2C19-Allels eine um 20% geringere Phenobarbital-Clearance aufweisen als Träger des Wildtyp-Allels [11]. Während funktionell relevante CYP2C19-Mutationen in der weissen Bevölkerung eine Häufigkeit von 2-5% [12] aufweisen, sind im asiatischen Raum 13-23% der Bevölkerung betroffen [13, 14]. Neuere Daten weisen sogar darauf hin, dass über 50% der japanischen Epilepsie-Patienten Mutationen im CYP2C19-Enzym tragen [10].

Zusammenfassend lässt sich damit sagen, dass „Poor Metabolizer“ für CYP2C9 und CYP2C19 eine höhere Bioverfügbarkeit sowie eine geringere Clearance von Phenytoin und Phenobarbital aufweisen und somit einen niedrigeren Dosisbedarf zum Erreichen therapeutischer Plasmaspiegel haben. Diese Patienten sind somit auch einem erhöhten Risiko einer relativen Überdosierung dieser Substanzen mit dem Auftreten von Toxi-

zitätserscheinungen ausgesetzt.

Aus **Tabelle 1** wird ersichtlich, dass Cytochrom P450-Enzyme auch am Metabolismus anderer Antiepileptika wie beispielsweise Carbamazepin, Felbamat oder Tiagabin beteiligt sind. Allerdings sind für das hier hauptsächlich involvierte CYP3A4 bisher noch keine funktionell relevanten Polymorphismen bekannt, die die grossen interindividuellen Unterschiede in der Expression und Funktion dieses Enzyms erklären würden.

Arzneimitteltransportproteine

Transporter sind Membranproteine, die in allen Organismen vorhanden sind und dazu beitragen, die intrazelluläre Homöostase durch Import- und Exportmechanismen aufrechtzuerhalten. Transportprozesse bestimmen massgeblich das pharmakokinetische und pharmakodynamische Profil von Arzneimitteln. So spielen Membrantransporter eine Schlüsselrolle für die Absorption oral gegebener Medikamente aus dem Gastrointestinaltrakt, die Exkretion in die Galle und den Urin und die Verteilung von Arzneimitteln oder Arzneimittelmetaboliten in das Gewebe und an den Wirkort, wie beispielsweise das Gehirn, die Testes, Tumorzellen oder infektiöse Mikroorganismen.

Viele der für den Transport von Arzneimitteln wichtigen Transportproteine gehören zur Familie der sogenannten ABC (ATP-Binding Cassette)-Transporter, die ihre Substrate energieabhängig über Zellmembranen transportieren. Aus dieser Familie konnten inzwischen neben dem für P-Glykoprotein kodierenden MDR1 (Multidrug Resistance Protein 1), verschiedene MRPs (Multidrug Resistance Associated Protein) in den Kapillarendothelzellen der Blut-Hirn-Schranke lokalisiert werden, wo sie eine Barrierefunktion ausüben. Da viele Antiepileptika inzwischen als Substrate von MDR1-P-Glykoprotein und MRPs identifiziert wurden (**Tabelle 1**), wird davon ausgegangen, dass diese Transportproteine einen wesentlichen Beitrag zur Regulierung der intrazerebralen Antiepileptika-Spiegel leisten ^[15] (**Abbildung 1**). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass MDR1-P-Glykoprotein und MRP1 in der Blut-Hirn-Schranke von Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie überexprimiert sind ^[16]. Man geht daher davon aus, dass die Überexpression dieser Proteine die interstitielle Arzneimittelkonzentration in der Umgebung des epileptogenen Fokus senken und damit zur Pathogenese der therapieresistenten Epilepsie beitragen.

Es gibt erste Hinweise, dass genetische Polymorphismen die Funktion und Expression dieser Arzneimitteltransportproteine beeinflussen. In diesem Zusammenhang am besten untersucht sind genetische Polymorphismen im MDR1-Gen. Es konnte gezeigt werden, dass ein genetischer Polymorphismus in Exon 26 dieses Gens (C3435T) mit einer Änderung der intestinalen Expression und Funktion von MDR1-P-Glykoprotein einhergehen kann, wobei Träger des T-Allels weniger P-Glykoprotein exprimieren als Träger des C-Allels ^[17]. Durch die somit

verminderte intestinale Barrierefunktion wurden beispielsweise bei Trägern des T-Allels höhere Plasmaspiegel des P-Glykoprotein-Substrates Digoxin gefunden als bei Trägern des C-Allels ^[17].

Zwei Studien haben bisher den Einfluss dieses genetischen Polymorphismus in MDR1 auf die Plasmaspiegel und die Ansprechrate verschiedener Antiepileptika untersucht. In einer Studie von Kerb et al. wurden die Phenytoin-Plasmaspiegel bei 96 gesunden Freiwilligen nach einmaliger Gabe von 300 mg Phenytoin mit dem Vorhandensein eines mutierten Allels in Exon 26 von MDR1 korreliert. Dabei zeigte sich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu höheren Phenytoin-Plasmaspiegeln bei Trägern des mutierten T-Allels ^[9]. In einer zweiten Studie wurden 315 Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie (n=200) bzw. gutem Ansprechen auf eine antikonvulsive Therapie (n=115) auf das Vorhandensein des Exon-26-Polymorphismus in MDR1 genotypisiert. Dabei zeigte sich, dass der CC-Genotyp signifikant häufiger bei Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie beobachtet werden konnte ^[18]. Pathomechanistisch liegt dieser Beobachtung vermutlich eine vermehrte MDR1-P-Glykoprotein-Expression in der Blut-Hirn-Schranke mit im Vergleich zu Trägern des T-Allels niedrigeren intrazerebralen Spiegeln der entsprechenden Antiepileptika zugrunde.

Die Identifikation von für die antikonvulsive Therapie relevanten Polymorphismen in den MRP-Genen ist noch Gegenstand aktueller Forschung.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zentralnervöse Nebenwirkungen

Wie bereits erwähnt, korrelieren genetische Polymorphismen der an der Metabolisierung von Phenytoin beteiligten Cytochrom P450-Isoformen CYP2C9 und CYP2C19 mit den erreichten Plasmaspiegeln dieses Arzneimittels. So zeigen „Slow Metabolizers“ für das CYP2C9-Enzym eine im Vergleich zu „Extensive Metabolizers“ deutlich eingeschränkte Hydroxilierungskapazität für Phenytoin, die mit erhöhten Plasmaspiegeln des Antiepileptikums verbunden sind ^[10]. Es gibt zahlreiche Fallberichte, in denen bei Trägern von defizienten CYP2C9- und CYP2C19-Enzymen unter normalen Dosierungen von Phenytoin schwere Toxizitätserscheinungen beobachtet wurden ^[2,3]. „Slow Metabolizers“ für CYP2C9 haben daher ein höheres Risiko, unter therapeutischen Dosierungen von Phenytoin Nebenwirkungen zu entwickeln. Für Phenobarbital sind Genotyp-abhängige Toxizitätserscheinungen in der Literatur nicht beschrieben, prinzipiell aber vorstellbar. Auch wenn bisher keine diesbezüglichen Daten vorliegen, ist es des Weiteren denkbar, dass Patienten mit einer genetisch bedingten verminderten Expression von MDR1-P-Glykoprotein an der Blut-Hirn-Schranke auch bei therapeutischen Plasmaspiegeln ein erhöhtes Risiko zentralnervöser Nebenwirkungen aufweisen.

Idiosynkratische Reaktionen

Hypersensitivitätsreaktionen auf Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital scheinen eine immunologische Grundlage zu haben. Derzeit geht man davon aus, dass verschiedene Komponenten für die Entwicklung einer Hypersensitivität eine Rolle spielen. Ein wichtiges Element hierbei ist die Bildung reaktiver Arzneimittelmetabolite, wie beispielsweise intermediäre Epoxid-Metabolite durch Cytochrom-P450-Enzyme, die durch Bindung an zelluläre Proteine oder Cytochrom-P450-Enzyme bei entsprechender Prädisposition des Immunsystems zur Bildung von Autoantikörpern führen können^[19]. Die anfängliche Vermutung, dass eine genetisch bedingte Minderfunktion des Epoxid-Hydrolase-Enzyms eine pathogenetische Rolle bei der Entwicklung des Antiepileptika-Hypersensitivitätssyndroms spielen könnte, haben sich nicht bestätigt^[20]. Die genaue Klärung der Mechanismen, die eine Rolle bei der Bioaktivierung und im Abbau dieser reaktiven Metabolite spielen, werden in Zukunft die genauere Untersuchung von genetisch bedingten Funktionsunterschieden in diesen Prozessen erlauben.

Teratogenität

Die Behandlung mit Antiepileptika während der Schwangerschaft ist mit einem gegenüber der Normalbevölkerung dreifach erhöhten Risiko fetaler Missbildungen verbunden. Dabei scheint das Risiko fetaler Missbildungen neben der Anzahl verschiedener Antiepileptika auch von den eingesetzten Substanzgruppen bestimmt zu werden^[21]. So steigt beispielsweise bei Müttern, die mit insgesamt vier verschiedenen Antiepileptika behandelt werden, das Risiko fetaler Missbildungen auf 25%. Die Kombination von Carbamazepin mit Phenobarbital und Valproinsäure mit oder ohne Phenytoin ist mit 58% mit einem besonders hohen Fehlbildungsrisiko behaftet.

Man nimmt an, dass intermediäre Epoxid-Metabolite von Phenytoin und Carbamazepin eine Rolle bei der Entwicklung fetaler Missbildungen spielen^[22]. Die höchsten Spiegel von Carbamazepin-Epoxid wurden bei Patienten gemessen, die Carbamazepin in Kombination mit Phenobarbital und Valproinsäure erhielten. Es wird daher davon ausgegangen, dass das teratogene Risiko von den Plasmaspiegeln der reaktiven Epoxid-Metabolite bestimmt wird, deren Bildungs- und Abbaupraten genetisch kontrolliert werden. Eine mögliche pathogenetische Rolle einer genetisch bedingten fetalen oder mütterlichen Defizienz der Epoxid-Hydrolase ist bisher nicht belegt. Daneben werden Bildungs- und Abbaupraten der Epoxid-Metaboliten jedoch auch nicht-genetisch durch eine Induktion des Cytochrom-P450-Systems durch Phenytoin und Phenobarbital bzw. eine Inhibition der Epoxid-Hydrolase durch Valproinsäure mitbestimmt^[23].

Da nur ein Teil der exponierten Kinder mit Fehlbil-

dungen zur Welt kommen, geht man zudem davon aus, dass weitere genetische Faktoren das fetale und mütterliche Risiko zur Entwicklung teratogener Effekte bestimmen. Auch wenn diese Faktoren im Einzelnen noch nicht bekannt sind, muss angenommen werden, dass sie gemeinsam das individuelle Fehlbildungsrisiko definieren. Von der Identifizierung solcher genetischer Faktoren erhofft man sich in der Zukunft eine individualisierte Beratung von Frauen unter antikonvulsiver Therapie mit Kinderwunsch und neue Möglichkeiten zur Prävention fetaler Missbildungen.

„Drug Targets“

Zunehmendes Interesse gilt in den letzten Jahren der Identifizierung und funktionellen Charakterisierung genetischer Polymorphismen in Zielproteinen von Arzneimitteln wie beispielsweise Rezeptoren oder Enzyme (sogenannten „Drug Targets“). Mit der Aufklärung der molekularen Grundlage verschiedener Epilepsieformen wird es möglich werden, Arzneimittel zu entwickeln, die auf spezifische und für eine bestimmte Epilepsieform charakteristische zelluläre Strukturen wirken. Erste erfolgreiche Beispiele für diese neue Strategie bei der Arzneimittelentwicklung stammen aus dem Bereich der Therapie des Mammakarzinoms^[24] und ähnliche Ansätze bestehen in der Therapie der HIV-Infektion^[25].

Wie für andere komplexe Erkrankungen besteht die grosse Herausforderung auch bei der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien in der Epilepsie darin, relevante zelluläre Zielstrukturen zu definieren. Dabei stellen Epilepsien bezüglich Ätiologie und Pathogenese eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die die Wahl solcher Zielstrukturen schwierig macht. Eine derzeit vielversprechende Strategie zur Identifikation therapeutisch interessanter Proteine versucht in erkrankten Patienten Gene zu charakterisieren, die einen pathogenetischen Zusammenhang mit der epileptischen Erkrankung des Patienten haben^[26, 27]. Auf diese Weise konnten in der Vergangenheit eine Reihe von Mutationen aufgeklärt werden, die das pathogenetische Korrelat einiger monogenetischer Epilepsieformen darstellen. Hierzu gehören beispielsweise Epilepsieformen, die durch Mutationen in verschiedenen Untereinheiten der Natriumkanäle^[28, 29], spannungsabhängigen Kaliumkanälen^[30-34] und GABA-Kanälen^[35, 36] verursacht werden. Die Identifikation von Genen und Proteinen im Zusammenhang mit bestimmten Epilepsieformen erlaubt wiederum die gezielte Entwicklung neuer Arzneimittel, die selektiv auf den zugrunde liegenden Defekt zielen.

Für die Mehrheit der Epilepsien geht man jedoch davon aus, dass mehrere verschiedene Gene und Genprodukte in Kombination mit Umwelt- und anderen Faktoren zur Entwicklung eines epileptischen Krankheitsbildes führen. Solche komplexen, polygenetischen Determinanten sind deutlich schwieriger zu identifizieren als monogenetische Erkrankungen. Daher besteht eine

weitere Strategie zur Identifizierung neuer „Drug Targets“ darin, nach Genen zu suchen, die während bestimmter biologischer Prozesse (über-)exprimiert sind [26, 27]. Im Zusammenhang mit epileptischen Erkrankungen wäre beispielsweise interessant, inwieweit das Expressionsmuster bestimmter Gene vor, während und nach einem epileptischen Anfall verändert ist, beziehungsweise ob das Expressionsmuster im epileptogenen Fokus von dem des umgebenden Gewebes abweicht. Auch diese Strategie erlaubt die Identifikation von Genen, denen eine pathogenetische Bedeutung zukommt und die sich möglicherweise für die Entwicklung neuer Arzneimittel eignen könnten.

Schlussfolgerungen

Aus den vorgenannten Beispielen wird ersichtlich, dass genetische Polymorphismen eine wichtige Determinante des pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Profils von antiepileptisch wirksamen Arzneimitteln sein können und in einigen Fällen bereits eine klare Korrelation zwischen einem spezifischen Genotyp und der Wirksamkeit und Toxizität von Antiepileptika gefunden wurde. Gleichzeitig muss jedoch für die meisten der neu identifizierten genetischen Polymorphismen die funktionelle Bedeutung und die mögliche klinische Relevanz noch nachgewiesen werden. Wir befinden uns derzeit in einer frühen Phase pharmakogenetischer Forschung, und es wird noch einige Zeit vergehen, bis die polygenetischen Determinanten der Wirksamkeit und Toxizität für die meisten Arzneimittel klar definiert sind. Daher ist es heute noch in den wenigsten Fällen möglich, auf der Basis von genetischen Informationen therapeutische Entscheidungen zu treffen. Die Identifikation von neuen Kandidatengenen und -proteinen und ihre funktionelle Charakterisierung wird wesentlich dazu beitragen, das Hauptziel der pharmakogenetischen Forschung zu erreichen, das in der Beschreibung eines Netzwerks von Genen besteht, die die Arzneimittelantwort bestimmen. Dies wird in der Zukunft eine Individualisierung der Pharmakotherapie auf der Basis eines spezifischen Patienten-Genotyps ermöglichen, der es erlauben wird, die Wahl der Medikamente und deren Dosierung auf den individuellen Patienten zuzuschneiden.

Referenzen

¹ Regesta G, Tanganelli P. *Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. Epilepsy Res* 1999; 34: 109-122

² Brandolese R, Scordo MG, Spina E et al. *Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3. Clin Pharmacol Ther* 2001; 70: 391-394

³ Kidd RS, Curry TB, Gallagher S et al. *Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. Pharmacogenetics* 2001; 11: 803-808

⁴ Lazarowski A, Sevlever G, Taratuto A et al. *Tuberous sclerosis associated with MDR1 gene expression and drug-resistant epilepsy. Pediatr Neurol* 1999; 21: 731-734

⁵ Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. *Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 913-958

⁶ van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ, de Haan K. *The effect of genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2C9 on phenytoin dose requirement. Pharmacogenetics* 2001; 11: 287-291

⁷ Odani A, Hashimoto Y, Otsuki Y et al. *Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and its effect on the pharmacokinetics of phenytoin in Japanese patients with epilepsy. Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 287-292

⁸ Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S et al. *Frequency of cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 409-415

⁹ Kerb R, Aynacioglu AS, Brockmoller J et al. *The predictive value of MDR1, CYP2C9, and CYP2C19 polymorphisms for phenytoin plasma levels. Pharmacogenomics J* 2001; 1: 204-210

¹⁰ Mamiya K, Ieiri I, Miyahara S et al. *Association of polymorphisms in the cytochrome P450 (CYP) 2C19 and 2C18 genes in Japanese epileptic patients. Pharmacogenetics* 1998; 8: 87-90

¹¹ Mamiya K, Hadama A, Yukawa E et al. *CYP2C19 polymorphism effect on phenobarbitone. Pharmacokinetics in Japanese patients with epilepsy: analysis by population pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol* 2000; 55: 821-825

¹² Kupfer A, Preisig R. *Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. Eur J Clin Pharmacol* 1984; 26: 753-759

¹³ Jurima M, Inaba T, Kadar D, Kalow W. *Genetic polymorphism of mephenytoin p(4')-hydroxylation: difference between Orientals and Caucasians. Br J Clin Pharmacol* 1985; 19: 483-487

¹⁴ Nakamura K, Goto F, Ray WA et al. *Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenytoin hydroxylation between Japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 402-408

15. Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14
16. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002; 125: 22-31
17. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 3473-3478
18. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348: 1442-1448
19. Patsalos PN. Antiepileptic drug pharmacogenetics. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 127-130
20. Gaedigk A, Spielberg SP, Grant DM. Characterization of the microsomal epoxide hydrolase gene in patients with anticonvulsant adverse drug reactions. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 142-153
21. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21: 663-680
22. Lindhout D, Hoppener RJ, Meinardi H. Teratogenicity of antiepileptic drug combinations with special emphasis on epoxidation (of carbamazepine). *Epilepsia* 1984; 25: 77-83
23. Kerr BM, Rettie AE, Eddy AC et al. Inhibition of human liver microsomal epoxide hydrolase by valproate and valpromide: in vitro/in vivo correlation. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 82-93
24. Tsongalis GJ, Cartun RW, Ricci A, Jr. Gene amplification as means for determining therapeutic strategies in human cancers. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 837-839
25. Maggio ET, Shenderovich M, Kagan R et al. Structural pharmacogenomics, drug resistance and the design of anti-infective super-drugs. *Drug Discov Today* 2002; 7: 1214-1220
26. Roses AD. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet* 2000; 355: 1358-1361
27. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000; 405: 857-865
28. Cossette P, Loukas A, Lafreniere RG et al. Functional characterization of the D188V mutation in neuronal voltage-gated sodium channel causing generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS). *Epilepsy Res* 2003; 53: 107-117
29. Claes L, Ceulemans B, Audenaert D et al. De novo SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. *Hum Mutat* 2003; 21: 615-621
30. Hirose S, Zenri F, Akiyoshi H et al. A novel mutation of KCNQ3 (c.925T->C) in a Japanese family with benign familial neonatal convulsions. *Ann Neurol* 2000; 47: 822-826
31. Biervert C, Steinlein OK. Structural and mutational analysis of KCNQ2, the major gene locus for benign familial neonatal convulsions. *Hum Genet* 1999; 104: 234-240
32. Singh NA, Charlier C, Stauffer D et al. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998; 18: 25-29
33. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998; 279: 403-406
34. Wang HS, Pan Z, Shi W et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel. *Science* 1998; 282: 1890-1893
35. Hirose S, Mohny RP, Okada M et al. The genetics of febrile seizures and related epilepsy syndromes. *Brain Dev* 2003; 25: 304-312
36. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171-176

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Christiane Pauli-Magnus

Universitätsspital Zürich Departement Innere Medizin
Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Rämistrasse 100

CH 8091 Zürich

Tel. 0041 1 255 40 74

Fax 0041 1 255 11 44

christiane.pauli@dim.usz.ch

Ambassador for Epilepsy

Es freut uns, dass Liga-Präsident Dr. med. Günter Krämer im Oktober 2003 anlässlich des „25th International Epilepsy Congress“ in Lissabon, Portugal zum „Ambassador for Epilepsy“ ernannt wurde als Anerkennung für seine bedeutenden Beiträge zu den internationalen Aktivitäten der Epilepsie-Gemeinde. Herzliche Gratulation!

Tag der Epilepsie

Am 4. Oktober fand in Bern der von Epilepsie-Liga und epi-suisse gemeinsam organisierte Hauptanlass zum Thema „Kind und Epilepsie“ statt. Die Epilepsie-Forschung sollte vorangetrieben werden, forderte Professor Richard Kraemer, Direktor und Chefarzt Med. Universitätskinderklinik, Inselspital Bern, und wies darauf hin, dass bei allen Bemühungen der Fachleute der Patient im Zentrum stehen muss.

Die rund 100 Besucher zeigten sich interessiert an der EEG-Demonstration, durchgeführt von Mitarbeiterinnen der Universitätskinderklinik des Inselspitals, und folgten den Ausführungen aller Referenten aufmerksam. Die von Ellinor von Kauffungen geführten Gespräche mit zwei betroffenen Jugendlichen und deren Eltern schufen die Grundlage für die von Regina Henggeler-Dimmler, epi-suisse, moderierte Diskussion. Dr. med. Fabio Baronti beantwortete als Vertreter der Epilepsie-Liga Fragen medizinischer Art. Dr. med. Gabriele Wohlrab, Universitätskinderklinik Zürich, stellte FAMOSES vor.

Famoser Umgang mit Epilepsie

In Anlehnung an das Schulungsprogramm für Erwachsene MOSES soll der sich in Vorbereitung befindliche Lehrgang FAMOSES Eltern, Geschwistern und den Betroffenen selber helfen, mit der Krankheit umzugehen, sie zu akzeptieren und ihre Auswirkungen besser zu verstehen. Vorgesehen sind drei separate Lehrgänge, einer für Schulkinder, einer für Jugendliche und einer für Eltern, wobei alle die Stellung des Betroffenen in der Familie und dessen Verhältnis zu Geschwistern und Eltern thematisieren. Sie können unabhängig voneinander, aber auch gekoppelt angewendet werden. Die Programme für Kinder und Jugendliche werden inhaltlich auch im Elternprogramm angesprochen.

Mehr Selbstvertrauen

Die einzelnen Module entsprechen dem alterstypischen Lernverhalten der Kinder. Sie beruhen auf pädagogischen Konzepten, es wird gespielt und in Gruppen unterrichtet. Für Jugendliche stehen pubertätsspezifische Probleme im Vordergrund. Ziel der Schulung ist die Stärkung des Selbstvertrauens, der Alltag soll mit grösserer Selbständigkeit bewältigt werden, wobei die Eltern Überbehütung zu vermeiden versuchen. Durch FAMOSES verspricht man sich neben der Vorbeugung sozialer Probleme auch weniger Notfallsituationen und Spitalaufenthalte. Mit dem bereits bestehenden Schulungsprogramm für Erwachsene MOSES wurden diesbezüglich einschlägige Erfahrungen gemacht. Voraussichtlich im nächsten Jahr können die ersten Interessierten den neuen Lehrgang in Angriff nehmen.

Bessere Integration

Welche Epilepsieformen im Kindes- und Jugendalter auftreten können, darüber sprach am gleichen Anlass der Spezialist PD Dr. med. Bernhard Schmitt, Universitätskinderklinik Zürich. Er betonte die gegenseitige Beeinflussung von Epilepsie und Entwicklung, wobei sich die meisten Epilepsien nicht auf die intellektuellen Fähigkeiten auswirken. Auch wachsen sich viele Epilepsien mit fortschreitender Reifung des Kindes aus. Neben der optimalen medizinischen Betreuung durch den Facharzt ist die soziale Integration der betroffenen Kinder und Jugendlichen von grösster Bedeutung. Sie sind auf Verständnis von Lehrern und Mitschülern angewiesen. Deshalb spielt die Information eine grosse Rolle. Wie sieht ein Anfall aus, und wie soll die Umwelt darauf reagieren? Oft hilft ein klärendes Gespräch mit der Lehrperson weiter. Wenn immer möglich soll ein epilepsiebetroffenes Kind wie ein gesundes behandelt werden. Dies gilt für die Gewährung von Freiraum, für Selbständigkeit und die Teilnahme an altersentsprechenden sozialen Aktivitäten. mbm

SLgE-Mitgliederversammlung

Donnerstag, **20. November 2003**
10.30 Uhr | Zürich | plus „Schweizerisches Landesmuseum, Salon Bleu“

Vorschau Epileptologie 1 | 2004

Editorial

**La plasticité synaptique:
modifications structurelles et fonctionnelles**
Prof. Dominique Muller / Genève

**Epileptogenesis in vitro:
Sprouting and neurotrophins**
Dr. Anne McKinney / Zürich

Circuits in a dish: where is the focus?
Dr. Ronald Stoop / Lausanne

**Ein neues Tiermodell der
Temporallappenepilepsie**
Prof. Dr. Jean-Marc Fritschy / Zürich

Adenosin-ex vivo-Gentherapie der Epilepsie
Dr. Detlev Boison / Zürich

Chemistry of the epileptic brain
Dr. Suzanne Müller / Zürich

Ausschreibung - Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Die SLgE unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal **CHF 20'000.--** pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Termine für die Einreichung von Gesuchen: 1. April

Formulare und Wegleitung für Gesuchsteller können angefordert werden bei: **Geschäftsstelle SLgE, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seestr. 84 / Postfach 1084, 8034 Zürich, Telefon 043 488 67 77 / Telefax 043 488 67 78 / info@epi.ch**

Ausschreibung - Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (SLgE) vergibt ab sofort jährlich einen Preis in Höhe von

CHF 2'500

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der SLgE zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der SLgE, erstmals 2004.

Bewerbungen sind jeweils bis zum 31.12. an die Geschäftsstelle der SLgE (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



Neue Prospekte

Die neuen Prospekte der Epilepsie-Liga sind zur Auflage in Arztpraxen oder Spitälern erhältlich. (Für Bestellungen **Tel. 043 488 67 77**, Fax 043 488 67 78 oder **info@epi.ch**)

6.-11.12.2003 | Boston, USA

57th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA, Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550, e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

13.12.2003 | Weissenau, Deutschland

9. Weissenauer Epilepsie-Tagung

Information: Sekretariat Prof. Dr. W. Fröscher, Abteilung für Neurologie und Epileptologie, Die Weissenau, Weingartshoferstr. 2, 88214 Ravensburg, Tel. 0049 / 751 / 76012390, e-mail: Gudrun.Poser@ZfP-Weissenau.de

28.-31.1.2004 | Phoenix, Arizona, USA

27th Annual Meeting of the American Society of Neuroimaging (ASN)

Information: ASN Executive Office, 5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA, Tel. 001 / 952 / 5456291, Fax 001 / 952 / 5456073, e-mail: asn@llmsi.com, www.asnweb.org

18.-20.3.2004 | Malta

9th European Congress on Epilepsy and Society (IBE)

Information: IBE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Dublin 12, Ireland, Tel. 0035 / 3 1 409 / 7796, Fax 0035 / 3 1 429 / 1290, e-mail: info@epilepsyandsociety.org, www.epilepsyandsociety.org

9.-13.5.2004 | Villasimius, Sardinia, Italien

7th Eilat Conference on new Antiepileptic Drugs (Eilat VII)

Information: Eilat VII, PO Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel, Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155, e-mail: eilatvii@targetconf.com, www.eilatvii.com

13.-15.5.2004 | Luzern

Frühjahrstagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) gemeinsam mit der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Information: Dr. H.R. Stöckli (Präsident SNG), Kasernenstr. 22a, 4410 Liestal, Tel. 0041 / 61 / 9219170, Fax 0041 / 61 / 9219136, e-mail: hrstoekli@datacomm.ch

20.-23.5.2004 | Freiburg, Deutschland

44. Jahrestagung der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Information: CTW-Congress Organisation, Thomas Wiese GmbH, Gosslerstr. 30, 12161 Berlin, Tel. 0049 / 30 / 85996214, Fax 0049 / 30 / 85079826; e-mail: liga@ctw-congress.de, www.ctw-congress.de/liga04

30.5.-3.6.2004 | Wien, Österreich

6th European Congress on Epileptology

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland, Tel. 0035 / 3 1 409 / 7796, Fax 0035 / 3 1 429 / 1290; e-mail: info@epilepsycongress.org, www.epilepsyvienna2004.org, www.epilepsycongress.org

24.-26.6.2004 | Montreux

10. Arbeitstagung des Deutsch-Österreichischen-Schweizer Arbeitskreises (Dach-AK) Epilepsie

Information: Prof. Dr. P.-A. Despland, Centre Hospitalier Universitaire (CHUV), Service de Neurologie, Lausanne, Tel. 0041 / 21 / 3141215, Fax 0041 / 21 / 3141285; e-mail : paul-andre.despland@chuv.hospvd.ch

26.-30.6.2004 | Barcelona, Spanien

14th Meeting of the European Neurological Society (ENS)

Information: ENS 2004, c/o AKM Congress Service, Clarastr. 57, P.O. Box, 4005 Basel, Switzerland, Tel. 0041 / 61 / 6867711, Fax 0041 / 61 / 6867788; e-mail: info@akm.ch oder Gerard.said@bct.ap-hop-paris.fr, www.ensinfo.com

2.-5.7.2004 | Mexico City, Mexico

3rd Latin American Epilepsy Congress

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland, Tel. 0035 / 3 1 409 / 77796, Fax 0035 / 3 1 429 / 1290; e-mail: info@epilepsycongress.org, www.epilepsiamexico2004.org, www.epilepsycongress.org

28.-31.8.2004 | Bangkok, Thailand

5th Asian & Oceanian Epilepsy Congress

Information: ILAE/IBE Congress Secretariat, 16 Mountdown Road, Walkinstown, Dublin 12, Ireland, Tel. 0035 / 3 1 409 / 77796, Fax 0035 / 3 1 429 / 1290; e-mail: info@epilepsycongress.org, www.epilepsycongress.org

4.-9.7.2004 | Paris, Frankreich

8th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2004@kenes.com,
www.kenes.com/efns2004

8.-11.9.2004 | Gargnano, Italien

16. Praxisseminar über Epilepsie

Information: Stiftung Michael,
Münzkamp 5 22339 Hamburg,
Tel. 040 / 5388540, Fax 040 / 5381559,
e-mail: StiftungMichael@t-online.de,
www.stiftungmichael.de

6.-9.10.2004 | Düsseldorf, Deutschland

77. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH,
Hauptstr. 18, 79576 Weil am Rhein,
Tel. 07621 / 9833-0, Fax 07621 / 78714,
e-mail: info@akmcongress.com, www.cme-akm.de

3.-6.11.2004 | Savannah, Georgia, USA

American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM)

Information: AAEM, 421 First Avenue S.W.,
Suite 300 East Rochester, MN 55902, USA,
Tel. 001 / 507 / 2880100, Fax 001 / 507 / 2881225,
e-mail: aaem@aaem.net, www.aaem.net

4.-6.11.2004 | Genf

Herbsttagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Information: Dr. H.R. Stöckli (Präsident SNG),
Kasernenstr. 22a, 4410 Liestal,
Tel. 0041 / 61 / 9219170, Fax 0041 / 61 / 9219136;
e-mail: hrstoekli@datacomm.ch

17.-20.9.2005 | Athen, Griechenland

9th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2005@kenes.com,
www.kenes.com/efns2005

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

Birgit Depping, Mediendesign
Pulverstrasse 20b, D-31675 Bückeberg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage

2.000 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich

- Daniel RT und Villemure JG**
Hemispherectomy
2003; 52 – 59
- Dorn T**
Epilepsiegene
2003 ; 20: 8 – 13
- Dorn T**
Die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik bei der Differentialdiagnose der progressiven Myoklonus-Epilepsien
2003; 20: 116 – 122
- Fritschy JM**
Le rôle de la neurotransmission GABAergique dans l'épilepsie mésiale du lobe temporal
2003 ; 20: 2 – 7
- Gallati S**
Epilepsie als Symptom mitochondrialer Zytopathien
2003; 20: 111 – 115
- Grunwald T, siehe Jokeit H**
2003; 20: 19 – 24
- Grunwald T und Krämer G**
Vagusnerv-Stimulation
2003; 20: 69 – 74
- Jokeit H und Grunwald T**
Epilepsie und Gedächtnisbeeinträchtigungen
2003; 20: 19 – 24
- Karbowski K**
Beitrag des EEG zur Epilepsiediagnostik. Ein Rückblick
2003; 20: 130 – 135
- Krämer G, siehe Grunwald T**
2003; 20: 69 – 74
- Krämer G**
Einstellung der Bevölkerung zur Epilepsie in der Schweiz 2003; 20: 145 – 148
- Müller S, siehe Wieser HG**
2003; 20: 60 – 68
- Niedrist D und Schinzel A**
Chromosomenaberrationen und Epilepsie
2003; 20: 96 – 105
- Pauli-Magnus C**
Pharmakogenetik von Antiepileptika
2003; 20: 123 – 128
- Picard F**
Génotypes et phénotypes des épilepsies idiopathiques
2003 ; 20: 89 – 95
- Schinzel A, siehe Niedrist D**
2003 ; 20: 96 – 105
- Seeck M**
Le rôle de la neuroimagerie dans la prise en charge de l'épilepsie
2003 ; 20 : 14 – 18
- Siegel AM**
Die operative Behandlung der Epilepsien
2003; 20: 31 – 38
- Siegel AM**
Epilepsiechirurgie extratemporaler Epilepsien
2003; 20: 44 – 51
- Siegel AM**
Klinische und genetische Aspekte familiärer Kavernome
2003; 20: 106 – 110
- Taub E**
Tiefe Hirnstimulation (DBS) gegen Epilepsie
2003; 20: 75 – 81
- Villemure JG, siehe Daniel RT**
2003; 20: 52 – 59
- Wieser HG und Müller S**
Selektive Amygdala-Hippokampektomie: Die Zürcher Resultate 1975-1999
2003; 20: 60 – 68
- Wieser HG**
Die Zürcher Schule um Prof. Ruedi Hess: Rück- und Ausblick
2003; 20: 136 – 144
- Wohlrab G**
Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter: Kontinuität und Wandel
2003; 20: 25 – 30

Nummer 1 – April 2003

Editorial	1	Kongresskalender	85 – 86
Le rôle de la neurotransmission GABAergique dans l'épilepsie mésiale du lobe temporal <i>J.-M. Fritschy</i>	2 – 7	Nummer 3 – Dezember 2003	
Epilepsiegene <i>T. Dorn</i>	8 – 13	Editorial	87 – 88
Le rôle de la neuroimagerie dans la prise en charge de l'épilepsie <i>M. Seeck</i>	14 – 18	Génotypes et phénotypes des épilepsies idiopathiques <i>F. Picard</i>	89 – 95
Epilepsie und Gedächtnisbeeinträchtigungen <i>H. Jokeit und T. Grunwald</i>	19 – 24	Chromosomenaberrationen und Epilepsie <i>D. Niedrist und A. Schinzel</i>	96 – 105
Epilepsiebehandlung im Kindes- und Jugendalter: Kontinuität und Wandel <i>G. Wohlrab</i>	25 – 30	Klinische und genetische Aspekte familiärer Kavernome <i>A. M. Siegel</i>	106 – 110
Die operative Behandlung der Epilepsien <i>A. M. Siegel</i>	31 – 38	Epilepsie als Symptom mitochondrialer Zytopathien <i>S. Gallati</i>	111 – 115
Liga-Mitteilungen	39 – 40	Die Bedeutung der molekulargenetischen Diagnostik bei der Differentialdiagnose der progressiven Myoklonus-Epilepsien <i>T. Dorn</i>	116 – 122
Kongresskalender	40 – 41	Pharmakogenetik von Antiepileptika <i>C. Pauli-Magnus</i>	123 – 128
Impressum	42	Geburtstags-Symposium Prof. Rudolf M. Hess	129

Nummer 2 – August 2003

Editorial	43	Beitrag des EEG zur Epilepsiediagnostik. Ein Rückblick <i>K. Karbowski</i>	130 – 135
Epilepsiechirurgie extratemporaler Epilepsien	44 – 51	Die Zürcher Schule um Prof. Ruedi Hess: Rück- und Ausblick <i>H. G. Wieser</i>	136 – 144
Hemispherectomy <i>R. T. Daniel and J.-G. Villemure</i>	52 – 59	Einstellung der Bevölkerung zur Epilepsie in der Schweiz 2003 <i>G. Krämer</i>	145 – 148
Selektive Amygdala-Hippokampektomie: Die Zürcher Resultate 1975 – 1999	60 – 68	Liga-Mitteilungen	149 – 150
Vagusnerv-Stimulation <i>T. Grunwald und G. Krämer</i>	69 – 74	Kongresskalender	151 – 152
Tiefe Hirnstimulation (DBS) gegen Epilepsie <i>E. Taub</i>	75 – 81	Inhaltsverzeichnis und Autorenverzeichnis 2003	153 – 154
Liga-Mitteilungen	82 – 84		