



Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

*Christian Damsa / Genève
Thomas Dorn / Zürich
Jürgen Drewe / Basel
Jean-Marc Fritschy / Zürich
Hennric Jokeit / Zürich
Günter Krämer / Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer / Tschugg
Margitta Seeck / Genève
Adrian M. Siegel / Zürich
Gabriele Wohlrab / Zürich*

Beirat

*Andrea Capone Mori / Aarau
Paul-André Despland / Lausanne
Giovanni B. Foletti / Lavigny
Jean-Marc Fritschy / Zürich
Regina Henggeler-Dimmler / Unterägeri
Christian W. Hess / Bern
Kazimierz Karbowski / Muri b. Bern
Max Kaufmann / Basel
Günter Krämer / Zürich
Theodor Landis / Genève
Christoph Pachlatko / Zürich
Markus Schmutz / Basel
Franco Vassella / Bremgarten
Jean-Guy Villemure / Lausanne
Heinz-Gregor Wieser / Zürich*

e e

Inhalt

Editorial	49 – 50
Behandelbare seltene metabolische Epilepsien im Kindesalter	51 – 57
<i>Jörg Klepper und Barbara Plecko</i>	
Genetische Ursachen des West-Syndroms	58 – 65
<i>Gabriele Wohlrab und Deborah Bartholdi</i>	
Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe als Erstmanifestation einer mitochondrialen Störung	66 – 70
<i>Julia Pavlovic, Jean Marc Nuoffer, André Schaller, Johannes Slotboom, Taria Loennfors und Maja Steinlin</i>	
Chorea Huntington – Manifestation als therapieresistentes Epilepsiesyndrom im Kindesalter	71 – 74
<i>Barbara Fiedler, Otfried Debus und Gerhard Kurlemann</i>	
Inherited Epilepsy Syndromes and Channelopathies	75 – 85
<i>Mary Kurian and Fabienne Picard</i>	
Malformations of the Cerebral Cortex as a Cause of Mental Retardation and Epilepsy: Anatomoclinical and Genetic Spectrum	86 – 98
<i>Renzo Guerrini, Elena Parrini and Carla Marini</i>	
Das Werner-Syndrom als seltene Ursache eines epileptogenen Meningeoms	99 – 101
<i>Heike Juch, Thomas Dorn, Roland Spiegel, Bostjan Pernus, Stanislaw Buechner, George M. Martin, Junko Oshima und Günter Krämer</i>	
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	102 – 105
Kongresskalender	106 – 108

General

"Epileptologie" publishes requested as well as unasked manuscripts on all aspects of epilepsy. In general only previously unpublished articles are accepted. Manuscripts, or the essence of their content, must be previously unpublished, and may not be under simultaneous consideration by another journal. Two reviews are generally obtained. No reprints of the articles will be made, however, the manuscripts will be published on the homepage of the Swiss League against Epilepsy (www.epi.ch) and can be downloaded as pdf-file.

Submission of Manuscripts

Unasked manuscripts (accompanied by a letter to the editor) should be submitted to: *Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Phone: 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.*

Manuscript preparation

Manuscripts are only accepted if they meet the following criteria. Manuscripts which do not comply with these standards will be returned to the authors without detailed review.

1. **Language:** Besides German also English, French and Italian are possible.
2. **Spelling (German):** Use the German spelling with "z" and "k" (e.g. Karzinom), Latin technical terms keep their spelling (e.g. Arteria carotis).
3. **Form:** The whole text including references, tables and figure legends have to be typed as follows:
 - DIN-A4-Paper, one-sided (1 1/2- or double-spaced with a max. of 30 lines each page).
 - Arrange References in order of citation in the text and cite all references by Arabic numerals in square brackets in the text.
 - Tables and Figure Legends should be numbered consecutively with Arabic numerals.
4. **Order:** 1. Title page (if necessary incl. acknowledgements, sources of support from others or funding sources). 2. Summary in German, French and English, with key words, 3. Text, 4. References, 5. Tables, 6. Figure Legends and 7. Figures.
- On the Title Page provide the full title of the article (German and English), list author(s) with full names, highest degree, academic or professional affiliations, complete address of the lead author with phone, fax and e-mail details.

- Summary in German, French and English (including title of the article). Without literature references, acronyms and unusual abbreviations (with a maximum of 250 words).
- 3 to 6 keywords in all three languages.
- **Text:** full-length papers should be divided into Introduction, Methods (including research material, patients, experimental animals etc., if necessary also reference that the recommendations from the Declaration of Helsinki have been adhered to, incl. a vote from an ethic committee), Results and Discussions. Abbreviations are to be written in full length when appearing for the first time in the text.
- **References:** All references cited in the text should be listed at the end of the paper in the same order as they appear in the text and cited according to the example given below. Personal communications, unpublished data (which include manuscripts submitted but not in press) must be given in parentheses in the text, not as references. References cited as "in press" refer only to manuscripts which have already been accepted by a journal (please indicate Journal – as far as known – edition and year of appearance). The citation of papers such as "in preparation" is not allowed. Congress communications can only be accepted as cited abstracts or as a contribution to a proceeding-edition.
- **Tables:** Each table should be on a separate page with a short explanatory title. Abbreviations or symbols should be explained in a footnote.
- **Figure Legends:** Submit the legend for each figure on a separate page, explaining all abbreviations and symbols.
- **Figures:** Illustrations or photographs (black and white or colour).
- **Form of citation:** Articles in journals: 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 (list all authors when there are 4 or fewer; for journal abbreviations use "List of Journals indexed in Index Medicus"); books: Shorvon S. *Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapter: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Katagai P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102.

What should be submitted to the editor?

All manuscripts including figures and tables in three copies, with preference by e-mail (wordprocessing: MS Word), alternatively three hardcopies and a disc by postal mail (for figures and tables please indicate the programme used).

Dr. med. Thomas Dorn



Rezidivierende unprovokierte epileptische Anfälle, also Epilepsien, sind ein Symptom zahlreicher Hirnerkrankungen und -veränderungen. In den letzten Jahren wurde mit den Fortschritten der Molekulargenetik erkennbar, dass genetische Faktoren eine grosse Rolle in der Ätiopathogenese der Epilepsien spielen. Dabei wurde aber auch deutlich, dass nur ein kleiner Teil von Menschen mit Epilepsien an genetisch bedingten Erkrankungen leidet, die einem monogenen Mendelschen oder mitochondrialen Vererbungsmodus folgen oder auf eine chromosomale Aberration zurückzuführen sind. Dennoch beschäftigt sich das vorliegende Heft genau mit dieser Gruppe der Epilepsien, da ihre genaue Diagnose, das heißt die Identifikation des der Epilepsie zugrunde liegenden genetischen Defektes für die adäquate Betreuung der/des Betroffenen und ihrer/seiner Familie von grosser Bedeutung sein kann. Darüber hinaus erlaubt die genaue Charakterisierung von Genotyp und Phänotyp bei manchen dieser Erkrankungen vertiefte Einblicke in die Entwicklung des menschlichen Gehirnes, welche Fortschritte der Behandlung zahlreicher anderer Gehirnerkrankungen in näherer oder fernerer Zukunft erwarten lassen.

Im vorliegenden Heft kann aber aufgrund der immensen Heterogenität dieser mit epileptischen Anfällen einhergehenden und auch klinisch oft damit beginnenden Erkrankungen nur ein kleiner Ausschnitt davon in Form von Kasuistiken und Übersichten näher beleuchtet werden.

Viele dieser Erkrankungen manifestieren sich bereits im Säuglingsalter. Hier spielen unter anderem so genannte angeborene Stoffwechseldefekte eine grosse Rolle, welche von *Klepper und Plecko* in einer Übersicht dargestellt werden, wobei sich bei manchen dieser Störungen auch Konsequenzen für die Therapie der Anfälle ergeben, die über die Verabreichung von Antiepileptika hinausgehen, was anhand der Vitamin-B6-Stoffwechselstörungen sowie des Glucose-Transporter-1-Defekts aufgezeigt wird.

Im Säuglingsalter spielen BNS-Anfälle als Hauptsymptom einer durch zahlreiche, sehr unterschiedliche genetische Defekte verursachten epileptischen Enzephalopathie eine herausragende Rolle. *Wohlrab und Bartholdi* geben eine Übersicht, in der unter anderem deutlich wird, dass hier sehr unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen können, nämlich sowohl solche, die mit gröberen strukturellen Hirnveränderungen einhergehen, als auch solche, die in der zerebralen Bildgebung nach dem neuesten Stand der Technik keine strukturelle Hirnpathologie intravital erkennen lassen. Besonders interessant in diesem Zusammenhang sind Mutationen im ARX ("aristaless-related homeobox")-Gen, die zu einem West-Syndrom führen können, wobei dieses unabhängig von Art und Ausmass von im MRI erkennbaren Hirnfehlbildungen auftreten kann.

Mit einer wahrscheinlich eher selteneren Ätiologie einer BNS-Epilepsie, nämlich einer mitochondrialen Zytopathie, setzten sich dann *Pavlovic et al.* in einer Kasuistik auseinander, die aufzeigt, wie man durch die Beachtung beziehungsweise das Screening diverser paraklinischer Parameter zur richtigen und für die weitere Behandlung des Patienten inklusive der Auswahl der Antiepileptika entscheidenden Diagnose gelangt.

Bei genetisch bedingten Erkrankungen weichen die Beziehungen zwischen Genotyp und Phänotyp im Einzelfall oft etwas von dem diesbezüglich Bekannten ab, was die richtige Diagnose erschwert und verzögert. Dies unterstreicht der kasuistische Beitrag von *Fiedler et al.* Hier wird die Diagnose einer Chorea Huntington bei einem Kind erst gestellt, nachdem der Vater daran erkrankt war.

Während bei den bisher beschriebenen Erkrankungen epileptische Anfälle nicht auf den unmittelbaren Effekt einer Mutation auf das entsprechende Genprodukt, sondern auf eine durch den genetischen Defekt verursachten, oft im MRI erkennbaren Hirnpathologie zu beziehen sind, die häufig auch zu mentaler Retardierung führt, ist bei den von *Kurian und Picard* dargestellten Epilepsien im Rahmen von Ionenkanalkrankheiten das veränderte Genprodukt unmittelbar in die Epileptogenese involviert. Der Weg vom Genotyp zum Phänotyp ist aber hier auch komplex und letztlich noch nicht richtig verstanden; so überrascht beim GEFS+/SMEI-Komplex die Möglichkeit einer mentalen Retardierung. Außerdem können bei Ionenkanalerkrankungen auch paroxysmale, nicht-epileptische Symptome auftreten. Auch diese Erkrankungen sind im Gesamtspektrum der Epilepsien selten; es wird aber angenommen, dass den viel häufigeren idiopathischen Epilepsien, die keinem monogenen Erbgang folgen, polygene Veränderungen an Ionenkanalgenen zugrunde liegen.

Eine wichtige Gruppe von genetisch bedingten Syndromen mit Epilepsien gehen mit Hirnfehlbildungen und Entwicklungsstörungen einher, die in den letzten Jahren vor allem durch die Fortschritte in der zerebralen Bildgebung immer besser charakterisiert und molekulargenetisch verstanden werden konnten. Eine Übersicht über die wichtigsten bisher molekulargenetisch aufgeklärten Formen geben *Guerrini et al.* Darin wird in Zusammenschau mit dem Beitrag von Wohlrab und Bartholdi deutlich, dass die Beziehungen zwischen Genotyp, hirnpathologischem Phänotyp und epileptologischem Phänotyp nicht sehr feststehend, sondern komplex und bis anhin weitgehend unverstanden sind. Dennoch liefern die bisherigen Erkenntnisse auf diesem Gebiet Einblicke in die Mechanismen der Hirnentwicklung, deren künftige klinische Bedeutung weit über die Epilepsien hinausreichen dürfte.

Bisher kamen überwiegend Kinderärzte zu Wort. Schon ihre Beiträge weisen aber darauf hin, dass viele genetisch bedingte Erkrankungen mit Epilepsie sich erst im Erwachsenenalter manifestieren können. Der letzte kasuistische Beitrag von *Juch et al.* unterstreicht dies noch einmal sehr deutlich mit der Beschreibung einer über 40-jährigen Patientin, bei der letztlich epileptische Anfälle als Symptom eines Meningeoms den Neurologen/Epileptologen unter Würdigung der nicht-neurologischen Anamnese und Befunde zur Verdachtsdiagnose eines genetisch bedingten Progerie-Syndroms, des so genannten Werner-Syndroms führten, welche molekulargenetisch bestätigt werden konnte.

So ist zu hoffen, dass das vorliegende Heft dazu beiträgt, die Sensibilität der Kinder- und Erwachsenen-neurologen für solche seltenen Syndrome weiter zu steigern und neben dem bei all den Autoren des Heftes spürbaren intellektuellen Reiz auch die oft gegebene klinische Relevanz einer exakten Syndromdiagnose zu erkennen.



Thomas Dorn

Behandelbare seltene metabolische Epilepsien im Kindesalter

Jörg Klepper¹ und Barbara Plecko²

¹ Universitäts-Kinderklinik Essen, Deutschland

² Universitäts-Kinderklinik Graz, Österreich

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde innerhalb der schweren, meist pharmakorefraktären Epilepsien im Kindesalter eine zunehmende Zahl von angeborenen Stoffwechselkrankungen charakterisiert, die durch Substitution von Substraten oder Diät effektiv therapierbar sind. Dazu zählen Aminoazidopathien wie die Serinsynthesedefekte, Störungen von Kofaktoren wie die Vitamin-B6-abhängigen Epilepsien und die folsäureabhängige Epilepsie sowie Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels wie Kreatinsynthesedefekte und der GLUT1 (Glukosetransporter Typ 1)-Defekt. Die Kenntnis um diese Erkrankungen ist essentiell, um eine frühe und wirksame Behandlung der betroffenen Kinder einzuleiten. Diagnostik und Therapie werden in diesem Beitrag näher dargestellt.

Epileptologie 2006; 23: 51 – 57

Schlüsselwörter: Epilepsie, Kinder, epileptische Encephalopathie, angeborene Stoffwechseldefekte, GLUT1-Defekt, Vitamin B6, Folinsäure, Kreatin, Glukose, Blut-Hirn-Schanke, Therapie

Epilepsies métaboliques rares traitables chez l'enfant

Ces dernières années, on a identifié dans le cadre des épilepsies graves généralement pharmacoréfractaires de l'enfance un nombre grandissant de maladies métaboliques congénitales qu'il est possible de traiter efficacement par la substitution de substrats ou un régime alimentaire spécial. En font partie les aminoacidopathies telles que les défauts de la synthèse de la sérière, les perturbations de cofacteurs comme dans les épilepsies vitamine B6-dépendantes et l'épilepsie dépendante de l'acide folique, ainsi que les perturbations du métabolisme énergétique cérébral telles que les déficits de synthèse de la créatine et le défaut du GLUT1 (transporteur du glucose de type 1). Il est essentiel de repérer ces maladies afin de pouvoir initier très tôt un traitement efficace des enfants concernés. L'article présente le diagnostic et la thérapie avec plus de détail.

Mots-clés : épilepsie, enfants, encéphalopathie épileptique, troubles métaboliques congénitaux, défaut du GLUT1, vitamine B6, acide folinique, créatine. Glucose, barrière sang-cerveau, thérapie

Rare, Treatable Metabolic Epilepsies in Children

Recent years have seen an increasing number of inborn errors of metabolism, leading to treatable severe epileptic encephalopathies in early childhood. These entities include serine biosynthesis defects, vitamin B6-dependent epilepsies, folinic acid responsive seizures, GLUT1- and creatine deficiency syndromes. Early diagnosis and specific treatment is warranted to prevent irreversible brain damage in these conditions.

Keywords: Epileptic encephalopathies, serine biosynthesis defects, vitamin B6-dependent epilepsies, folinic acid responsive seizures, GLUT1 deficiency syndrome, creatine deficiency syndromes, treatment

Einleitung

Epilepsien im Kindesalter sind häufig. Neben den idiopathischen, altersabhängigen Epilepsien wie zum Beispiel der Absence-Epilepsie des Kindesalters treten symptomatische Krampfanfälle häufig bei Zerebralschäden als Folge von Frühgeburtlichkeit, Hypoxie, Hirnblutung, Meningitiden oder Schädel-Hirn-Trauma auf. Weitere Ursachen kindlicher Epilepsien sind zerebrale Fehlbildungen und syndromale Erkrankungen wie Chromosomenstörungen oder komplexe Fehlbildungs-syndrome [1]. Während die Mehrzahl der Epilepsien im Kindesalter einer Therapie gut zugänglich ist, stellen die schweren, früh einsetzenden und meist pharmakoresistenten epileptischen Enzephalopathien eine besondere Herausforderung dar. In dieser Gruppe müssen differenzialdiagnostisch angeborene Stoffwechselerkrankungen erwogen werden [2]. Diese so genannten metabolischen Epilepsien werden häufig ausschließlich mit neurodegenerativen Erkrankungen, zum Beispiel der GM2-Gangliosidose Tay-Sachs, der Mukopolysaccharidose Typ III oder den Ceroidlipofuszinosen assoziiert. Wir wollen im Folgenden jedoch eine Gruppe metabolischer Epilepsien vorstellen, in der eine behandelbare Epilepsie das Leitsymptom der Erkrankung darstellt. Angeborene Stoffwechselerkrankungen beruhen auf Gendefekten und können durch unterschiedliche Schädigungsmechanismen zur Entstehung der Epilepsie führen. Neben der

toxischen Wirkung akkumulierender Metabolite (zum Beispiel Glyzin bei nonketotischer Hyperglyzinämie) kann ein Substratmangel bei Energiestoffwechselstörungen (Glukosetransporter, Kreatintransporter), ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter (Kofaktorstörungen) oder Störung der Zellfunktion durch Speichermaterial zur neuronalen Hyperexzitabilität führen.

Epilepsien im Kindesalter zeigen einen eindeutigen Häufigkeitsgipfel im Säuglingsalter [1]. Das erweiterte Neugeborenenscreening ist lediglich für die Erfassung der typischen und atypischen Phenylketonurie, des Biotinidasemangels, sowie der D-und L-2- Hydroxyglutarazidurie hilfreich. Alle übrigen metabolischen Epilepsien müssen am erkrankten Patienten selektiv diagnostiziert werden. Innerhalb der Gruppe metabolischer Epilepsien konnte in den letzten Jahren die Pathogenese und der molekulargenetische Hintergrund einiger Erkrankungen definiert werden. In vielen Fällen ist eine spezifische und effektive Therapie durch Substitution fehlender Metabolite oder Kofaktoren sowie durch Elimination toxischer Stoffwechselprodukte und/oder eine spezifische Diät möglich. Dabei handelt es sich um i) Störungen des Aminosäurestoffwechsels; ii) den Mangel spezifischer Kofaktoren sowie iii) um Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels. Die vorliegende Übersichtsarbeit stellt im Folgenden diese spezifisch behandelbaren fröhkindlichen metabolischen Epilepsien im Kindesalter dar (**Tabelle 1**).

Tabelle 1:

Spezifische Diagnostik und Therapie seltener metabolischer Epilepsien im Kindesalter

Erkrankung	Diagnostik	Therapie
Aminoazidopathien:		
• Serinsynthesedefekte	- Aminosäuren im Liquor: Serin ↓ - Enzymdiagnostik / Fibroblasten	- L-Serin 500 mg/kg/Tag p.o. - (L-Glyzin 300 mg/kg/Tag p.o.)
Störungen von Kofaktoren:		
• Pyridoxin-abhängige Epilepsie	- Pipocolinsäure (Serum, Urin, Liquor) ↑	Status epilepticus: - Vit. B ₆ 100 mg (bis 500 mg) i.v. ED
	- Alpha-Aminoadipinsäure-Semialdehyd (Serum, Urin, Liquor) ↑	Dauertherapie: - Vit. B ₆ 30 mg/kg/Tag p.o max 1 g /die
• Pyridoxal-Phosphat-abhängige Epilepsie	- Mutationen Antiquitin-Gen - Biogene Amine (Liquor) - Vanillactat (Harn)	Pyridoxal-Phosphat 30mg/kg/Tag p.o.
• Folinsäure-abhängige Epilepsie	- Mutationen PNPO-Gen - biogene Amine im Liquor (unbekannter Metabolit ↑)	- Folinsäure 2-5 mg/kg/Tag p.o., Versuch über 3-5 Tage
Störungen des zerebralen Energiestoffwechsels:		
• GLUT1-Defekt	- Glukose im Liquor: Liquorzucker ↓ - Glukoseaufnahme in Erythrozyten ↓ - Mutationen im GLUT1-Gen (1p)	Ketogene Diät
• Kreatinsynthesedefekte (GAMT-Defekt)	- Kreatin (Serum und Urin) ↓ - Guanidinoacetat (Serum) ↑ - Magnetresonanzspektroskopie - Mutationen im GAMT-Gen (19p)	- Kreatin-Monohydrat 400mg/kg/Tag p.o. - L-Omithin 100mg/kg/Tag p.o. - Natriumbenzoat 100mg/kg/Tag p.o. - Eiweißrestriktive Diät - Arginin-freies Supplement

I. Störungen des Aminosäurestoffwechsels

Serinbiosynthesedefekte

Die Aminosäure Serin wird bei der Lipid- und Proteinbiosynthese sowie als Vorstufe des Neurotransmitters Glyzin benötigt, die physiologische Rolle des Serins selbst ist jedoch unklar. 1996 wurden zwei Defekte der Serinbiosynthese beschrieben (**Abbildung 1**) [3]:

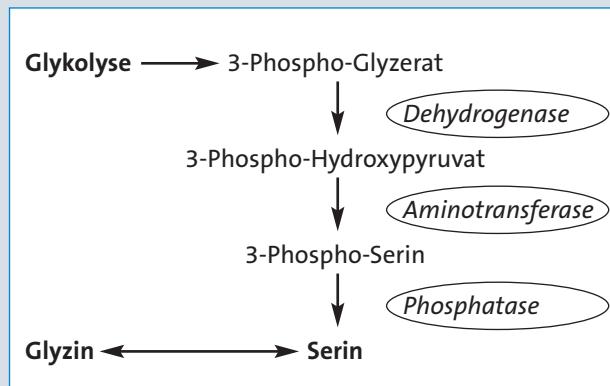


Abbildung 1: Serinbiosynthese und deren Defekte.

Der *3-Phosphoglyzerat-Dehydrogenasedefekt* mit autosomal-rezessivem Erbgang betrifft den ersten Schritt der Serinbiosynthese. Die betroffenen Kinder fallen mit einer angeborenen Mikrozephalie, einer schweren Entwicklungsverzögerung und Polyneuropathien auf. Zusätzlich sind Katarakte, Hypogonadismus und Kontrakturen der Daumen berichtet. Zerebrale Krampfanfälle mit verschiedenen Anfallsmorphen und variablen EEG-Korrelaten treten zwischen dem 2. und 14. Lebensmonat auf. In der zerebralen Bildgebung finden sich eine Hypomyelinisierung mit Veränderungen der weissen Substanz, sowie eine Hirnatrophie [4]. Ein weiterer Serinbiosynthesedefekt mit isolierter Entwicklungsverzögerung ohne Epilepsie, der *3-Phosphoserin-Phosphatasesedefekt*, wurde bisher nur bei einem einzigen Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom beschrieben.

Im Gegensatz zu den meisten anderen Aminoazidopathien, bei denen sich durch fehlende Metabolisierung ein Anstieg der entsprechenden Aminosäure in Körperflüssigkeiten findet, zeigen Serinbiosynthesedefekte eine Erniedrigung von Serin in Plasma (mässig) und Liquor (ausgeprägt). Beide Enzymdefekte lassen sich in Fibroblasten nachweisen, eine Pränataldiagnose ist möglich [4].

Die Behandlung erfolgt durch die orale Gabe von L-Serin (400-500 mg/kg/Tag in 4-6 Einzeldosen). Falls erfolglos, sollte man zusätzlich L-Glyzin (200-300 mg/kg/Tag in 4-6 Einzeldosen) verabreichen. Unter dieser Therapie wird in der Regel Anfallsfreiheit erreicht, die Stoffwechselparameter normalisieren sich, die psychomotorische Entwicklung ist jedoch weiter schwer beeinträchtigt, möglicherweise bedingt durch eine bereits intrauterin eintretende Schädigung [4].

II. Störungen von Kofaktoren

Vitamin B₆-abhängige Epilepsien

Vitamin B₆ (mit seinen 3 Vitameren: Pyridoxin, Pyridoxal, Pyridoxamin) kommt in einer Vielzahl von Nahrungsmitteln vor, alimentäre Mangelzustände sind praktisch unbekannt. Seit über 50 Jahren jedoch kennt man seltene neonatale Epilepsien, die auf die Gabe von Vitamin B₆ ansprechen [5]. Betroffene Säuglinge zeigen in den ersten Lebenswochen schwere, therapieresistente Krampfanfälle, oft bis zum Status epilepticus. Die pyridoxin-abhängige Epilepsie war bereits seit 1954 bekannt. Die Diagnose wurde bisher klinisch durch promptes Ansprechen auf Vitamin B₆ (Pyridoxin)-Gabe sowie Wiederauftreten der Anfälle im Rahmen eines Auslassversuches gestellt. Bisher wurden über 100 Fälle dieser Vitamin B₆-abhängigen Epilepsie mit unterschiedlicher klinischer Manifestation beschrieben [6]. Im Jahr 2000 wurde in Japan eine weitere Form einer Vitamin B₆-abhängigen Epilepsie mit Ansprechen auf Pyridoxalphosphat, jedoch fehlendem Ansprechen auf Pyridoxin beschrieben. Neben diesen beiden definierten metabolischen Epilepsien aufgrund angeborener Stoffwechseldefekte hat Vitamin B₆ durch seine vielfältigen Funktionen als Kofaktor (zum Beispiel der Glutamat-Decarboxylase) auch eine „unspezifische“ antikonvulsive Wirkung bei idiopathischen Epilepsien im Kindesalter.

Die *Pyridoxin-abhängige Epilepsie* wird durch Mutationen im ALDH7A1-Gen verursacht [7]. Dieses kodiert für die alpha-Aminoadipin-Semialdehyd-Dehydrogenase im Abbau der Aminosäure Lysin. Durch einen Aktivitätsverlust dieses Enzyms kommt es zur Anhäufung von Pipocolinsäure sowie Pyrrolin-6-Carboxylat, welches mit Pyridoxal-Phosphat, einem essentiellen Kofaktor im Neurotransmitter-Stoffwechsel, ein Kondensationsprodukt bildet und es dadurch inaktiviert (**Abbildung 2a**) [8-10]. Die Messung der Pipocolinsäure im Plasma oder, spezifischer, des alpha-Aminoadipin-Semialdehyds im Urin oder Plasma, ermöglichen eine biochemische Diagnosebestätigung, so dass ein Auslassversuch nicht mehr erforderlich ist. Eine Pränataldiagnose ist auf molekulargenetischer Basis möglich. Patienten mit Pyridoxin-abhängigen Anfällen manifestieren meist ab Geburt fokale Anfälle bis hin zum Status epilepticus. Zusätzlich fallen Zittrigkeit, Schlaflosigkeit und anhaltendes Schreien, sowie nicht selten ein auffälliges Abdomen auf. Eine verzögerte Adaptation und erweiterte Seitenventrikel geben häufig Anlass zu einer Fehleinschätzung in Richtung symptomatischer Anfälle [6]. Das EEG kann sehr variable Muster bis hin zum „Burst-Suppression“-Muster zeigen. Meist findet sich eine diffuse Verlangsamung im Sinne der enzephalopathischen Funktionsstörung. Die Injektion von 100 mg (bis 500 mg) Vitamin B₆ i.v. während des zerebralen Anfalls oder alternativ die Gabe von Vitamin B₆ oral 30 mg/kg/Tag

über eine Woche führen zu einer dramatischen Anfallsbesserung beziehungsweise Anfallsfreiheit. Bei positivem Response können schwere Apnoen auftreten, sodass ein Vitamin B₆-Versuch beim krampfenden Kind unter entsprechenden Vorkehrungen erfolgen sollte. Wichtig ist, dass der Therapieversuch mit Vitamin B₆ unverzüglich nach Abnahme von Plasma und Harn erfolgt (kein Abwarten der Laborergebnisse) [6]. Die Substitution ist lebenslang erforderlich. Jenseits des Säuglingsalters liegen die Dosierungen üblicherweise bei 300- max. 500 mg/Tag. Das neuropsychologische Outcome ist in erster Linie vom Zeitpunkt des Therapiebeginns abhängig. Allerdings zeigen auch ab Geburt behandelte Geschwisterkinder eine milde Entwicklungsverzögerung im Sinne einer bereits intrauterinen Schädigung. Diesbezüglich kann bei Ablehnung einer Pränataldiagnostik eine Substitution der Schwangeren von 100 mg Pyridoxin ab dem 4. Schwangerschaftsmonat erwogen werden. Diese Dosis wurde früher auch bei der Emesis gravidarum verwendet und erscheint in der Anwendung sicher.

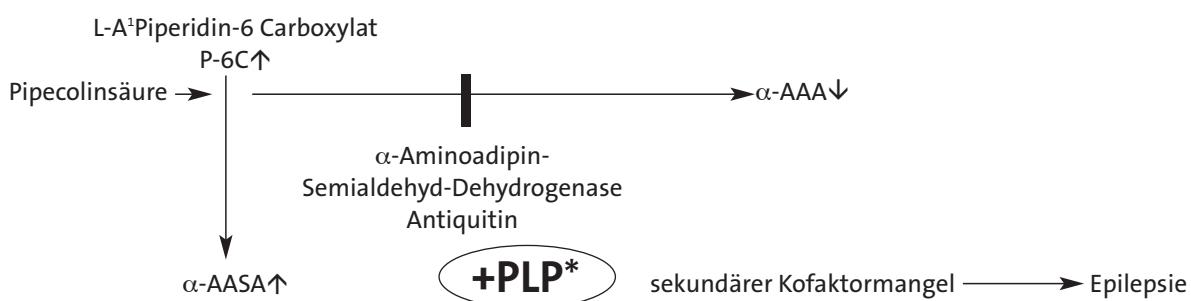
Im Gegensatz zur Pyridoxin-abhängigen Epilepsie sprechen Säuglinge mit *Pyridoxal-Phosphat-abhängiger Epilepsie* nicht auf die Gabe von Pyridoxin, sondern lediglich auf Gabe des aktiven Kofaktors Pyridoxal-Phosphat (PLP) an. Dies erklärt sich durch den zugrundeliegenden Stoffwechseldefekt auf Stufe der Pyridoxamin-5-Phosphat-Oxidase. Dieses Enzym ist für die Umwandlung der Vitamin B₆-Vitamere (Pyridoxamin-Phosphat sowie Pyridoxin-Phosphat) in den aktiven Kofaktor Pyridoxal-Phosphat erforderlich (**Abbildung 2b**) [11]. Biochemisch finden sich Zeichen der gestörten Kofak-

torfunktion mit Erhöhungen von Threonin und Glyzin sowie Neurotransmitterveränderungen im Liquor, diese können jedoch auch fehlen! Die Entdeckung dieser Erkrankung erfolgte in Japan, wo Vitamin B₆ primär in Form von Pyridoxal-Phosphat verabreicht wird [5]. Das Wiederauftreten von Anfällen nach Umsetzen auf Pyridoxin liess eine Störung im Vitamin B₆-Stoffwechsel vermuten. Patienten mit PLP-abhängiger Epilepsie manifestieren meist ab dem Neugeborenenalter massive, therapieresistente Anfälle. Bei Nicht-Ansprechen auf Pyridoxin sollte daher ein Therapieversuch mit Pyridoxal-Phosphat, 30 mg/kg/Tag erfolgen. Auch hier sind bei Ansprechen schwere Apnoen beobachtet worden [11]. PLP ist in Europa als orale Reinsubstanz verfügbar und kann über Klinikapotheken bezogen werden. Bisher sind weltweit nur wenige Patienten beschrieben. Auch Patienten unter PLP-Substitution zeigen bisher eine schwere Entwicklungsstörung. Unbehandelt verläuft die Erkrankung letal, das Wiederholungsrisiko beträgt bei autosomal rezessivem Erbgang 25%. Eine Pränataldiagnostik ist auf molekulargenetischer Basis möglich [12].

Folinsäure-abhängige Epilepsie

Bei dieser sehr seltenen Epilepsieform sind die biochemischen Ursachen noch unbekannt. Im Rahmen einer Zufallsbeobachtung wurde das Ansprechen einer therapieresistenten Epilepsie auf einen Multivitamin-cocktail, der unter anderem Folinsäure enthielt, beob-

2a) Pyridoxin-abhängige Epilepsie (ALDH7A1-Defekt)



2b) Pyridoxal-P-abhängige Epilepsie: PNPO (Oxidase)-Defekt

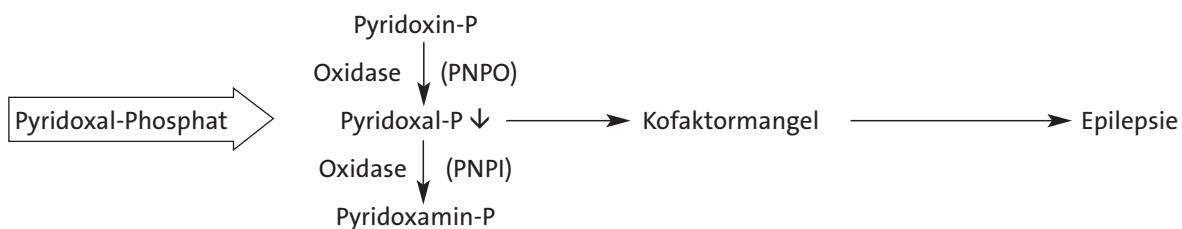


Abbildung 2: Vitamin B₆-abhängige Epilepsien.

2a) Pyridoxin-abhängige Epilepsie (ALDH7A1-Defekt). * Pyridoxal-Phosphat

2b) Pyridoxal-Phosphat-abhängige Epilepsie (PNPO-Defekt)

achtet [13]. Bisher konnten bei neun Patienten mit schwerer mentaler Retardierung und Epilepsie ein dramatisches Ansprechen der zerebralen Anfälle auf die orale Gabe von Folinsäure (2-5 mg/kg/Tag p.o.) dokumentiert werden [14]. Im kranialen MRI weisen die Patienten häufig eine temporale Signalalteration in T2 Wichtung auf. Liquoruntersuchungen mittels „high performance liquid chromatography“ (HPLC)-Analyse wiesen eine unspezifische Erhöhung der neutralen Aminosäuren sowie einen unbekannten, aber spezifischen Metaboliten nach, der unter Folinsäuregabe signifikant abnahm [13]. Eine nähere Eingrenzung oder eine Pränataldiagnostik ist zur Zeit nicht möglich.

III. Störungen im zerebralen Energiestoffwechsel

Der GLUT1-Defekt

Der Energiebedarf des menschlichen Gehirns erfordert unter normalen Ernährungsbedingungen praktisch ausschließlich Glukose [15]. Einziger Transporter der Blut-Hirn-Schranke für dieses essentielle Substrat ist der Glukosetransporter GLUT1, der mittels erleichterter Diffusion die Energieversorgung des Gehirns gewährleistet (**Abbildung 3**). Ein Defekt dieses Transporters (GLUT1-Defekt) verursacht einen zerebralen Energiedefizit. Daraus resultiert eine früh einsetzende, oft pharmakorefraktäre epileptische Enzephalopathie [16]. Erstes Symptom im Säuglingsalter sind meist uncharakteristische Anfallsmuster mit Bewusstseinseinschränkung, abnormen Augenbewegungen sowie Zyanose – im Schulalter überwiegen dann Myoklonien oder Grand Mal-Anfälle. Das zerebrale Energiedefizit führt zudem zu einer globalen Entwicklungsverzögerung mit einer komplexen Bewegungsstörung. Diese besteht aus spastischen Bewegungselementen, muskulärer Hypotonie sowie ataktisch-dystonen Bewegungsmustern variabler Ausprägung. Die motorischen Meilensteine werden

verzögert erreicht, alle Kinder erlernen jedoch freies Stehen und Laufen [17, 16].

Leitbefund des GLUT1-Defektes ist eine isoliert erniedrigte Glukosekonzentration im Liquor (Hypoglykorrhachie). Die Absolutwerte betragen 31 ± 6 mg/dl (Norm > 45 mg/dl), der Liquor-Serumquotient für Glukose $0,33 \pm 0,07$ (Norm > 0,45) [16]. Subarachnoidalblutungen, Meningitiden jeglicher Art und vor allem Hypoglykämien müssen ausgeschlossen sein, die Liquorlaktatwerte zeigen sich immer niedrig bis normal. Da der Blutzucker erheblichen postprandialen und stressbedingten Schwankungen unterliegt, sollte eine Lumbalpunktion erst nach vorausgehender Blutglukosebestimmung und nüchtern durchgeführt werden. Der GLUT1-Defekt selbst lässt sich durch Glukoseaufnahmestudien in Erythrozyten der Patienten und durch den Nachweis heterozygoter Mutationen im GLUT1-Gen (1p35-31.3) bestätigen [18]. Monozygote Mutationen sind vermutlich aufgrund der fundamentalen Bedeutung von Glukose für das Gehirn nicht kompensierbar und damit *in utero* letal. Neben einer Vielzahl von *de novo* Mutationen konnten autosomal-dominante Erbgänge nachgewiesen werden. Die Auswirkung individueller Mutationen auf funktionelle Domänen des GLUT1-Transporters bei einigen der weltweit über 100 Patienten sind beschrieben. Der immer komplexere Phänotyp ohne erkennbare Korrelationen zu biochemischen oder genetischen Befunden hat eine Klassifikation der Erkrankung bisher verhindert, aber auch zu einem erheblichen Wissenszuwachs beigetragen [18].

Die Erkrankung ist durch eine so genannte ketogene Diät, die den metabolischen Zustand des Fastens imitiert, effektiv therapierbar. Ketone entstehen aus dem Fettabbau in der Leber und gelangen über einen separaten Transporter, den MCT-Transporter, durch die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn (**Abbildung 3**). In Zeiten des Fastens verwertet das menschliche Gehirn Ketone als alternative Energieträger [15]. Die ketogene Diät, eine äußerst fettreiche, extrem kohlenhydratarme Ernährung, kann diese Stoffwechsellsage ohne Gewichtsverlust über lange Zeit erhalten. Vitamine, Mineralstoffe und Spurenelemente müssen substituiert werden. Damit steht eine effektive, nicht-pharmakologische Therapie des GLUT1-Defektes zur Verfügung, die mit wenigen Ausnahmen innerhalb weniger Wochen nach Erreichen der Ketose zur völligen Anfallsfreiheit führt. Auch auf die komplexe Bewegungsstörung sowie die mentale Retardierung hat die ketogene Diät einen positiven Einfluss – Langzeitbeobachtungen zu dieser Frage stehen jedoch noch aus [19]. Neue Therapieansätze und neue Pathomechanismen der Erkrankung verspricht man sich von zwei Tiermodellen, die aktuell für den GLUT1-Defekt beschrieben wurden [20, 21].

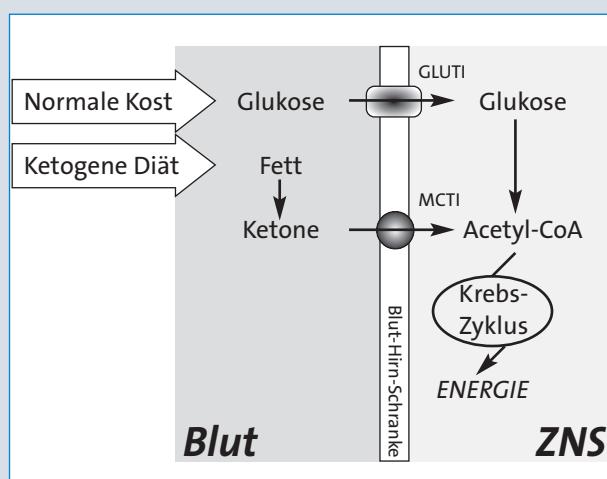


Abbildung 3: Glukose- und Ketontransfer durch die Blut-Hirn-Schranke.

Kreatinsynthesedefekte

Kreatin und Kreatinphosphat spielen für zelluläre Energiespeicherung und Energietransfer eine zentrale Rolle. Im Kreatinstoffwechsel sind drei Proteine entscheidend: die Arginin:Glyzin-Amidinotransferase (AGAT), die S-Adenosyl-L-Methionin:N-Guanidinoacetat-Methyltransferase (GAMT), und der Kreatintransporter (Crt) (Abbildung 4). Aktuell konnte für jedes dieser Proteine ein spezifischer Defekt identifiziert werden. Allen drei Erkrankungen (AGAT-Defekt, GAMT-Defekt, und Kreatintransporter-Defekt) gemeinsam sind eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung sowie der fehlende Nachweis von zerebralem Kreatin/Kreatinphosphat in der Magnetresonanzspektroskopie. Während AGAT- und GAMT-Defekt autosomal-rezessiv vererbt werden und auf orale Kreatingabe ansprechen, steht für den x-chromosomal vererbten Kreatintransporterdefekt bisher keine Therapie zur Verfügung [22].

Kinder mit GAMT-Defekt sind klinisch am schwersten betroffen und zeigen als einzige in dieser Gruppe schwere zerebrale Anfälle [23]. Erste Symptome manifestieren sich in der Regel im späteren Säuglings- bis Kleinkindesalter. Neben einer ausgeprägten Sprach- und Entwicklungsverzögerung entwickelt sich eine meist schwere, therapieresistente Epilepsie mit myoklonischen Anfällen, generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, sowie atonischen Sturzanfällen. Im EEG finden sich sowohl bilaterale oder multifokale „spike slow waves“ als auch eine generalisierte Verlangsamung der Grundaktivität. Einige Patienten zeigen eine zusätzlich ausgeprägte extrapyramidal Bewegungsstörung, die im zerebralen MRT mit bilateralen Veränderungen des Globus pallidus assoziiert sein kann. Diagnostiziert wird die Erkrankung durch eine Erniedrigung von Kreatin und den Nachweis des neurotoxischen Metaboliten Guanidinoacetat in Serum und Urin sowie dem Fehlen von Kreatin/Kreatinphosphat in der Magnetresonanzspektroskopie. Bestätigt wird die Diagnose durch den Nachweis von Mutationen im GAMT-Gen auf Chromosom 19p – damit ist auch eine Pränataldiagnostik möglich. Die Therapie besteht aus Kreatinsubstitution (Kreatin-Monohydrat 400mg/kg/Tag p.o. in 3-6ED) sowie der Gabe von Ornithin (100-max.800mg/kg/Tag p.o. in 3-6ED) und Natriumbenzoat (100mg/kg in 3 ED) zur Hemmung der Guanidinoacetatproduktion. Zusätzlich ist eine eiweißrestriktive Diät mit einer Proteinbeschränkung auf 0,4-0,5g/kg und Supplementierung einer Arginin-freien Aminosäurespezialmischung von 0,2-0,7g/kg pro Tag empfohlen. Auch hier hängt der Therapieerfolg wesentlich von einem frühen Therapiebeginn ab, in jedem Fall führt die Therapie jedoch zur Anfallsfreiheit [22].

Kinder mit AGAT-Defekt zeigen meist autistisches Verhalten, expressive Sprachstörung sowie eine Oligoepilepsie. Die mildere Manifestation wird auf das Fehlen des toxischen Metaboliten Guanidinoacetat zurückgeführt. Bei AGAT-Defekt genügt eine orale Substitution von Kreatin-Monohydrat in oben angeführter Dosis.

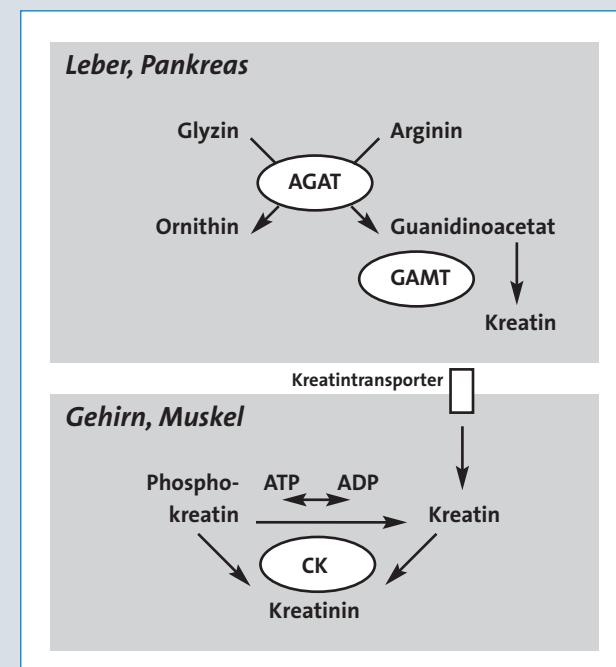


Abbildung 4: Kreatinsynthesedefekte

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Epileptische Enzephalopathien stellen im Säuglingsalter unverändert eine grosse Herausforderung dar. Metabolische Epilepsien müssen aufgrund der kausalen Therapieoptionen sowie des Wiederholungsrisikos früh in die Differenzialdiagnose miteinbezogen werden. Typisch sind ein früher Anfallsbeginn und Therapieresistenz. Das Langzeitergebnis hängt wesentlich vom Zeitpunkt des Therapiebeginnes ab, da Diagnoseverzögerungen meist zu irreversiblen Hirnschäden führen. Für die Praxis haben sich die in Tabelle 1 aufgeführte Diagnostik und Dosierungen bewährt. Es ist davon auszugehen, dass metabolische Epilepsien deutlich unterdiagnostiziert sind. Dieser Artikel soll motivieren, angeborene Stoffwechselerkrankungen in die Abklärung von Patienten mit therapieresistenten Epilepsien einzubeziehen.

Referenzen

1. Guerrini R. Epilepsy in children. *Lancet* 2006; 367: 499-524
2. Buist N, Dulac O, Bottiglieri T et al. Metabolic evaluation of infantile epilepsy; Summary recommendations of the Amalfi group. *J Child Neurol* 2002; 1753: 89-97
3. Jaeken J, Dethieux M, Van Maldergem L et al. 3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency and 3-phosphoserine phosphatase deficiency: inborn errors of serine biosynthesis. *J Inherit Metabol Dis* 1996; 19: 223-226
4. de Koning TJ, Klompen LW. Serine-deficiency syndromes. *Current Opinion in Neurology* 2004; 17: 197-204
5. Kuo MF, Wang HF. Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 146-147
6. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine-responsive seizures. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 416-420
7. Mills PB, Struys E, Jakobs C et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med* 2006; 12: 307-309
8. Plecko B, Hikel C, Korenke GC et al. Pipecolic acid as a diagnostic marker of pyridoxine-dependent epilepsy. *Neuropediatrics* 2005; 36: 200-205
9. Plecko B, Hoeger H, Jakobs C et al. Pipecolic acid concentrations in brain tissue of nutritionally pyridoxine-deficient rats. *J Inherit Metab Dis* 2005; 28: 689-693
10. Plecko B, Stockler-Ipsiroglu S, Paschke E et al. Pipecolic acid elevation in plasma and cerebrospinal fluid of two patients with pyridoxine-dependent epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 121-125
11. Clayton P, Surtees RA, DeVile C et al. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 1614
12. Gospe SMJ. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 148-153
13. Hyland K, Buist NR, Powell BR et al. Folinic acid responsive seizures: a new syndrome? *J Inherit Metab Dis* 1995; 18: 177-181
14. Torres OA, Miller VS, Buist N, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999; 14: 529-532
15. Clarke DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*. New York: Raven Press, 1994
16. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295-304
17. De Vivo DC, Leary L, Wang D. Glucose transporter 1 deficiency syndrome and other glycolytic defects. *J Child Neurol* 2002; 1753: 15-25
18. Klepper J. Impaired glucose transport into the brain: the expanding spectrum of glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 193-196
19. Klepper J, Scheffer H, Leidecker B. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005; 36: 302-308
20. Heilig CW, Saunders T, Brosius FC et al. Glucose transporter-1-deficient mice exhibit impaired development and deformities that are similar to diabetic embryopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 15613-15618. Epub 2003 Dec 15612
21. Wang D, Pascual JM, Yang H et al. A mouse model for Glut-1 haploinsufficiency. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1169-1179
22. Schulze A. Creatine deficiency syndromes. *Mol Cell Biochem* 2003; 244: 143-150
23. Stockler S, Holzbach U, Hanefeld F et al. Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 1994; 36: 409-413

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Jörg Klepper

Univ.-Kinderklinik Essen

Hufelandstrasse 55

D 45122 Essen

Tel. 0049 201 723 2356 oder 2333

Fax 0049 201 723 2333

joerg.klepper@uni-essen.de

Gabriele Wohlrab¹ und Deborah Bartholdi²

¹Neurophysiologische und neuropädiatrische Abteilung,
Universitäts-Kinderklinik Zürich

²Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich

Zusammenfassung

Monogenetische Ursachen sind im polyätiologischen Spektrum des West-Syndroms (WS) zwar nur für einen prozentual kleinen Anteil der Fälle verantwortlich. Das rasante Entwicklungstempo der molekularen und zytogenetischen Diagnostik klärte aber mittlerweile den genetischen Hintergrund bekannter Syndrome (zum Beispiel Tuberöse Sklerose, Miller-Dieker-Syndrom, atypisches Rett-Syndrom), die häufig mit infantilen Spasmen einhergehen. In den letzten fünf Jahren wurde eine ganze Reihe neurologischer Krankheitsbilder (XLAG, MRX, ISSX, Partington-Syndrom), die mit geistiger Retardierung, Epilepsien, darunter auch das WS, Gehirn- und Genitalfehlbildungen einhergehen, genetisch charakterisiert. Interessanterweise liegen diesen klinisch unterschiedlichen Entitäten Mutationen in ein und demselben Gen, dem ARX(„Aristaless-related homeobox“)-Gen zu Grunde. Von diesen Erkrankungen werden aufgrund des X-chromosomalen Vererbungsmodus ausschliesslich Knaben betroffen. Der Nachweis einer krankheitsverursachenden Mutation ist für eine korrekte genetische Beratung von Eltern mit einem betroffenen Knaben, in seltenen Fällen wohl auch für Mädchen mit einem Ungleichgewicht in der X-Inaktivierung, wichtig.

Die zum Teil technisch schwierige und aufwändige Diagnostik ist einzelnen Speziallabora vorbehalten. Es stellt sich somit die Frage, wie extensiv die molekulargenetische Diagnostik sein kann und muss. Was ist praktikabel? Soll jeder Knabe mit kognitiver Beeinträchtigung oder WS routinemässig einer Untersuchung auf eine ARX- oder MECP2-Mutation unterzogen werden? Im Vordergrund sollten nach wie vor die sorgfältige klinische Anamnese, Untersuchung und genetische Beratung stehen, die gezielte diagnostische Massnahmen abhängig von der klinischen Symptomatik der Patienten ermöglichen.

Epileptologie 2006; 23: 58 – 65

Schlüsselwörter: West-Syndrom, genetische Ursachen, ARX-Gen

Origines génétiques du syndrome de West

C'est vrai que les causes monogénétiques ne représentent qu'une faible proportion des facteurs incriminés dans le spectre poly-étiologique du syndrome de

West (SW). Cependant, les immenses progrès qui ont été accomplis dans le diagnostic moléculaire et cytogénétique ont permis entre temps d'élucider les causes génétiques de certains syndromes connus (par exemple la sclérose tubéreuse, le syndrome de Miller-Dieker, le syndrome atypique de Rett) qui vont souvent de pair avec des spasmes infantiles. Ces cinq dernières années, toutes sortes de neuropathologies (XLAG, MRX, ISSX, syndrome de Partington) auxquelles s'associent un retardement mental, des épilepsies (dont aussi le SW), des malformations cérébrales et un sous-développement des organes génitaux ont pu être caractérisées d'un point de vue génétique. Un constat intéressant, c'est que ces entités cliniquement divergentes ont en commun des mutations dans le même gène, l'ARX (« aristaless-related homeobox gene »). En raison du mode d'hérédité lié au chromosome X, seuls les garçons sont affectés par ces maladies. Il est important de pouvoir établir l'existence d'une mutation pathogène afin d'offrir un conseil génétique correct aux parents d'un garçon affecté et sans doute aussi aux rares filles avec un déséquilibre de l'inactivation du chromosome X. Le diagnostic qui pose certains défis techniques et qui est très laborieux est réservé à certains laboratoires spécialisés. La question se pose dès lors de savoir jusqu'où peut et doit aller un diagnostic par la génétique moléculaire ? Qu'est-ce qui est praticable ? Faut-il systématiquement vérifier chez chaque garçon atteint d'un trouble cognitif ou d'un SW s'il y a eu mutation de l'ARX ou du MECP2 ? Une anamnèse clinique méticuleuse, un examen soigneux et le conseil génétique qui permettent des mesures diagnostiques ciblées en fonction de la symptomatique clinique des patients devraient rester les réflexes prioritaires.

Mots-clés : syndrome de West, origines génétiques, gène d'ARX

Genetic Origins of the West Syndrome

West syndrome (WS) and infantile spasms can be caused by a variety of underlying diseases as it reflects an age-specific reaction of infants' brains to different lesions. Monogenetic disorders are a rare cause of infantile spasms. However, the genetics of a variety of neurologic diseases with a high incidence of WS could be clarified during the past years (tuberous sclerosis complex, Miller-Dieker syndrome, atypical Rett syndrome).

Im Strudel des Schmerzes... ...endlich Ruhe finden



Neue Indikation
*periphere neuropathische
Schmerzen*

LYRICA®
PREGABALIN

- *Schnelle Wirkung – ohne Titration¹*
- *Starke Wirkung – auch bei Gabapentin Non-Respondern²*
- *Einfach – 2 x täglich 1 Kapsel³*

Referenzen: 1 Freyhagen R et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263 2 D'Urso De Cruz E et al. Long-term treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatment refractory patients. Poster presented at the American Diabetes Association (ADA) 65th Scientific Session; June 10-14, 2005; San Diego, California 3 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)

Indikation: Periphere neuropathische Schmerzen. Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, sedativer Effekt bei älteren Patienten; Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14; 50 mg: 84; 75 mg: 14 und 56; 100 mg: 84; 150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.



Pfizer AG
Schärenmoosstr. 99
8052 Zürich

150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.
LPD 15DEC05

UNBESCHWERT und FREI

Ns einziges
neueres
Antiepileptikum
bereits bei
Säuglingen
(ab 1 Monat)
zugelassen

Trileptal® – das moderne Antiepileptikum* ab 1 Monat¹

- **hoch wirksam:** effektive Anfallskontrolle²⁻⁴
- **gute Verträglichkeit** schon bei Säuglingen ab 1 Monat^{2,5-8}
- **einfach anwendbar** bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen⁵⁻¹⁰

- bei partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
- 1 Pria-Garcia J, et al. Oxcarbazepine as adjunctive therapy is effective and safe in infants and very young children with inadequately controlled partial seizures.
- 2 Bill PA, et al. A double-blind, controlled clinical trial on oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 195-204.
- 3 Ryvlin A, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial onset seizures. *Neurology* 2000; 54: 2245-2251.
- 4 Zulch A, et al. Long-term seizure rates of the newer antiepileptic drugs in childhood grand mal epilepsy difficult to treat. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 69 (abstract).
- 5 Albers J, et al. Immediate (oxcarb) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure* 2004; 13: 254-263.
- 6 Reitblatt K, et al. Comparison of carbamazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987; 1: 264-269.
- 7 Baum M, et al. A double-blind study comparing carbamazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76.
- 8 Guarraci MM, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-212.
- 9 Schmid B, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus paper. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 187-197.
- 10 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2006, www.kmpd.ch.

Z: Oxcarbazepin, Filmtablotion mit Bruchkapseln zu 150 mg, 300 mg und 600 mg; Oralz Suspension 60 mg/ml. **I:** Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, bei brevetoxicen und bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei brevetoxicen und bei Kindern ab Alter von 1 Monat oder älter. **II:** Mono- oder Kombinationstherapie: Filmtablotion und orale Suspension sind bei gleicher Dosierung austauschbar. Auf 2 Filmtablotionen verteilt einnnehmen. **III:** Erwachsene: 600-7400 mg/dt. Kinder ab 1 Monat: 6-10 mg/kg/dt. Wenn Elterns instilliert, kann die Tagessumme bei Kindern in Abhängigkeit vom Alter von höchstens 10 mg/kg/dt bis zu einer max. Tagessumme von 60 mg/kg/dt gesteigert werden. Detaillierte Informationen unter www.kmpd.ch. **IV:** Oxcarbazepinulikali, gevapuox. Oxcarbazepin oder eines der Hilfsstoffe. **V:** Über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, zumeist zudem granuläre Neutrophile (Granulozytäres Eosinophilie-Syndrom) und lymphatische Malakome wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Multi-Organ-Hypersensitivitätsreaktionen treten in einem weiteren Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Trileptal auf. Es liegen nur wenige Beobachtungen vor und die Sicherheitshypothese einer Verbindung von sehr vereinzelten Reaktionen bei einem Patienten, bei unzureichender Dosierung, unzureichende niedrige Natriumpiegel und bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumbenzoat erkannten Anehmien und rezidivierenden Antikonvulsantien. Bei Hypersensitivität: Szenario mit Empfehlung nur die Behandlung beenden, danach noch etwa zwei Wochen und dann mindestens drei Monaten die Behandlung interdisziplinär. Bei Hypersensitivität: sofortiges Leistungsaufnahmen, um das Auftreten einer Immunkomplexreaktionen, Voraussetzung der Reaktion am Hintergrund einer bestehenden, abrupten Behandlungsbelastung. Immunologische Kontraposition: Allergol. **VI:** Ikerem CYP2C19, induziert CYP1A4 und CYP3A5. Immunologische Kontraposition: Antiepileptika, Urinum. **UV:** Sehr häufig: Müdigkeit, Antriebsmangel, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Depressionsstimmung, Übelkeit, Erbrechen, Schwäche, Übelig, Arthrose, Lipoproteine erhöhte, Lipoproteine erniedrigte, Schweißausbrüche, Verdauungsbeschwerden, Durchfall, Durchfallbeschwerden, verminderter Appetit, Hyperaktivität, erhöhte Blutharnsäure, Gedächtnisschwäche, Leukopenie, Zunahme der Transaminasen und erhöhte alkalische Phosphatase, sehr selten: Angioneurose, Multi-Organ-Hypersensitivität, schwerwiegende Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, systemische Lupus erythematos, Arrhythmie, Thrombozytopenie, Lippart, symmetrische Hypostasie. Gegenüberstellen sollte eine überwältigende Wirkungen < Kompendium. **¶:** Filmtablotion zu 150 mg, 300 mg, 600 mg und zu 600 mg; Vakuumsuspension 8.

Recently a bunch of neurological diseases has been identified, caused by mutations of the ARX („Aristaless-related homeobox“)-gene. Mutations in this gene result in different phenotypes (XLAG, MRX, ISSX, Partington syndrome) with variable symptoms including mental retardation, genital abnormalities, cortical dysplasia, and infantile spasms. Due to the X-linked inheritance pattern mainly boys are affected. The detection of a mutation is highly relevant for genetic counselling of parents with an affected child. Only few laboratories provide diagnostic services for ARX screening and the analysis is time consuming and costly. Therefore we have to ask whether every boy with West syndrome or mental retardation could or should be screened for mutations in ARX and MECP2. For the present, careful clinical assessment and genetic counselling with investigation tailored to individual patients and families should be the gold standard of practice.

Keywords: West Syndrome, infantile spasms, genetics, ARX-gene

Tabelle 1: **Symptomatische Ursachen des West-Syndroms***

Pränatal

- Kortikale Malformation und Hirnfehlbildungen (Fokale kortikale Dysplasie, Hemimegalenzephalie, Schizenzephalie; Polymikrogyrien, A- und Pachygryien, noduläre Heterotopien, **Aicardi-Syndrom; Hydranenzephalie, Porenzephalie**)
- Phakomatosen (**Tuberöse Sklerose, Sturge-Weber-Syndrom, Hypomelanosis Ito, Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1**)
- **Chromosomenanomalien**
- Infektionen (zum Beispiel Zytomegalie, Toxoplasmose)
- Metabolische Erkrankungen (zum Beispiel Nichtketotische Hyperglyzinämie)

Perinatal

- Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
- Hirnblutungen

Postnatal

- Entzündungen des ZNS
- Hypoxisch-ischämischer Insult bei Herz-Kreislaufstillstand (ALTE)

*Modifiziert nach H. Siemes, B. Bourgeois. „Anfälle bei Kindern und Jugendlichen“. Thieme Verlag, 2001

Einleitung

Das West-Syndrom (WS) wurde 1841 erstmals durch den englischen Arzt W.J. West in der Zeitschrift Lancet publiziert. Er beobachtete an seinem eigenen Sohn die charakteristische Symptomatik der in Serie auftretenden Flexor- und axialen Spasmen (im angloamerikanischen Sprachgebrauch als infantile Spasmen (IS) bezeichnet) und dem Verlust kognitiver Fähigkeiten. Das EEG-Korrelat, das so genannte klassische Hypsarrhythmie-Muster im EEG (**Abbildung 1**), das die Trias des WS komplettiert, wurde 1952 von Gibbs und Gibbs beschrieben.

Das WS, im deutschsprachigen Raum auch als BNS-Epilepsie („Blitz-Nick-Salaam“-Anfälle entsprechend ihrer Anfallscharakteristika) bezeichnet, ist ein altersspezifisches Epilepsiesyndrom mit Manifestation im Säuglingsalter, seltener im zweiten Lebensjahr. Seiner Entstehung können verschiedenste Ursachen (**Tabelle 1**) aufgrund pränataler, perinataler oder postnataler Schädigung zugrunde liegen. Es handelt sich demnach um ein polyätiologisches Phänomen: Das kindliche Gehirn reagiert in einer begrenzten Altersperiode mit der Entwicklung eines uniformen Epilepsiebildes [1].

Neben den symptomatischen werden auch kryptogene und idiopathische Formen beschrieben. Kryptogene Formen des WS definieren sich über zusätzliche fokale Zeichen in der klinischen Symptomatik oder im EEG-Bild, ohne dass im MRI eine klare Läsion erkennbar ist. Idiopathische Formen lassen keine zugrunde liegende Erkrankung erkennen. Die Begriffe kryptogen und idiopathisch werden mitunter auch synonym verwendet.

Das WS ist selten. Die Inzidenz liegt bei ~ 2-4,5/10'000 Lebendgeburten pro Jahr [2]. Bereits in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts wurden allerdings Geschwistererkrankungen und die Häufung des WS bei Knaben mit doppelt so hohem Erkrankungsrisiko wie für Mädchen beschrieben, sodass Spekulationen über den Einfluss genetischer Faktoren mit autosomal rezessivem [3] und X-chromosomal Erbgang laut wurden [4]. Diese Vermutungen haben sich bestätigt. In der Zwischenzeit sind zahlreiche Arbeiten (pubmed März 2006: N=139) erschienen, die sich mit den genetischen Ursachen des WS auf monogener, beziehungsweise polygener Basis auseinandersetzen. Die wesentlichsten Gesichtspunkte werden in der folgenden Zusammenstellung dargestellt. Sie kann aber aufgrund des rasanten Wissenszuwachses im Bereich der genetischen Forschung nur fragmentarisch sein.

West-Syndrom bei Erkrankungen mit monogener Vererbung

Autosomal dominanter Erbgang

Die *Tuberöse Sklerose* (TS), im englischen Sprachraum als TCS ("tuberous sclerosis complex") bezeichnet, gehört zu der Krankheitsgruppe der neurokutanen Erkrankungen. Sie ist eine Multiorganerkrankung, die mit verschiedensten Hautmanifestationen (Hypopigmentierungen, so genannte „white spots“, Angiofibrome an Nase und Wangen, fibröse Plaques der Stirn- und Gesichtshaut), Befall innerer Organe (Rhabdomyome des Herzens, Angiomyolipome der Niere und Milz) und vor allem mit neurologischen Symptomen einhergeht. 80-90% aller TS-Patienten entwickeln eine

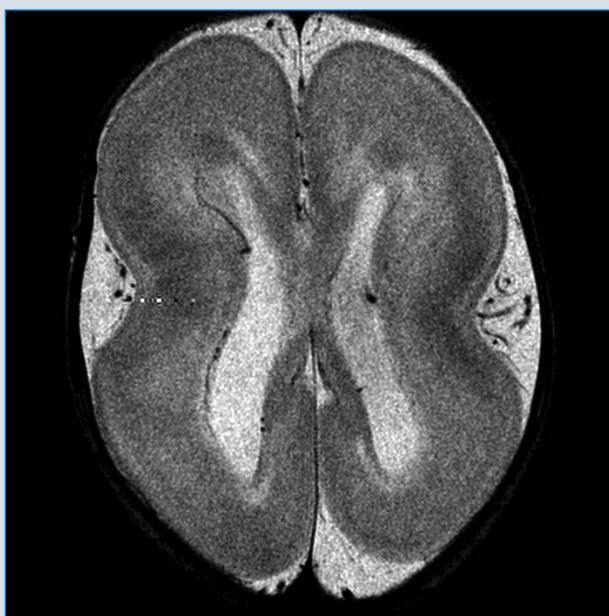


Abbildung 1: MRI bei Miller-Dieker-Syndrom, Lissenzephalie Typ 1 (Agyrie).

Epilepsie, 30-50% bereits im Säuglingsalter in Form eines WS [5]. Dies ist oft das erste Symptom, das zur Diagnose führt. Ursache der Epilepsien sind fokale kortikale Dysplasien (Tubera), subependymale kalkhaltige Knötchen und Riesenzellastrozytome.

Rund die Hälfte der Erkrankungen an TS geht auf Neumutationen zurück, die andere Hälfte stellt familiäre Fälle dar. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Es wurden zwei verschiedene Gene identifiziert: Das TSC1-Gen auf dem langen Arm von Chromosom 9 (9q34) kodiert für ein als Hamartin bezeichnetes Protein und TSC2, lokalisiert auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 (16p13), kodiert für das als Tuberin bezeichnete Genprodukt. Patienten mit einer TSC1-Mutation haben häufig klinisch einen milderden Verlauf als diejenigen mit einer TSC 2-Mutation. Man vermutet, dass es sich bei Hamartin und Tuberin um Tumorsuppressorproteine handelt, welche zelluläre Differenzierungs- und Proliferationsprozesse beeinflussen.

Mit einer Prävalenz von 1:3'000 ist die *Neurofibromatose Typ 1* (NF1) eine der häufigsten genetisch bedingten Erkrankungen. Sie folgt ebenfalls dem autosomal dominanten Erbgang. Neumutationen sind häufig. Sie liegen, ähnlich wie bei der TS, bei ca. 50%. Die charakteristischen „Café-au-lait“-Flecken sowie oft zahlreiche Neurofibrome, gutartige Tumoren des Hüllgewebes peripherer Nerven, prägen das Krankheitsbild. Epilepsien, vor allem infantile Spasmen, sind selten. Die bislang beschriebene Gruppe umfasste 15 Patienten mit NF1 und WS, wobei das Auftreten beider Erkrankungen nicht als ursächliche Koinzidenz gewertet wurde [6].

Autosomal rezessiver Erbgang

Atmungskettendefekte

Ein WS aufgrund einer zugrunde liegenden *mitochondrialen Erkrankung* wurde bislang nur selten beschrieben. Es liegen zwei Berichte über 3 beziehungs-

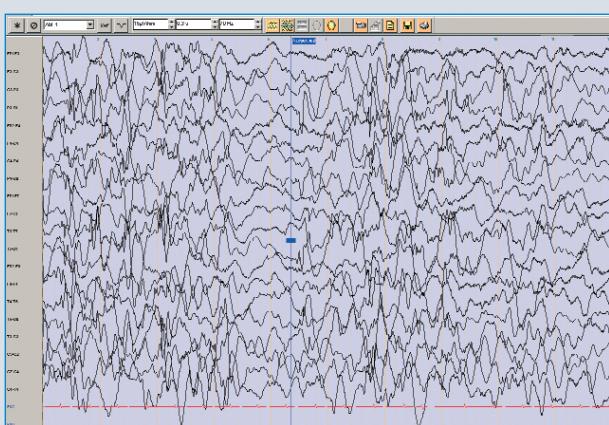


Abbildung 2: EEG-Muster Hypsarrhythmie: Hochamplitudige multifokale und generalisierte Sharp-Wave- und Slow-Sharp-Wave-Komplexe mit intermittierender Amplitudenreduktion. Ableitung mit einer Amplitudenhöhe von 15 µV/mm.

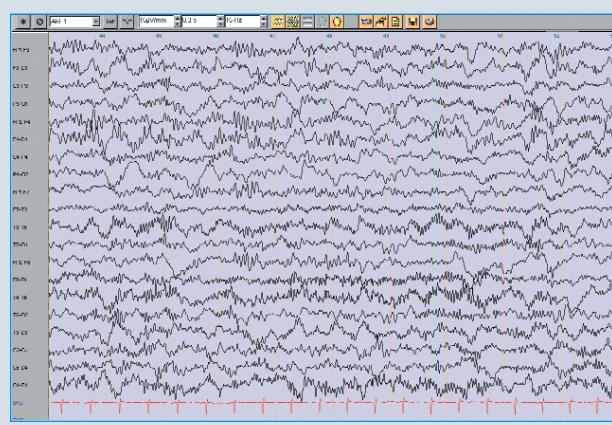


Abbildung 3: EEG-Muster bei Lissenzephalie: Hochamplitudige monomorphe Alpha- und Betaaktivität mit frontaler Dominanz. Ableitung mit einer Amplitudenhöhe von 30 µV/mm.

weise 4 Patienten vor, bei denen sich das WS als erstes Symptom eines Komplex I-, II- oder IV-Atmungsketten-Defektes [7, 8] und Hyperintensität der Basalganglien im MRI (7) beziehungsweise als mitochondriale Mutation A3243G (N=2, monozygote Zwillinge) [9], präsentierten. Dabei handelte es sich um initial langsam progrediente Krankheitsverläufe. Im Säuglingsalter manifestieren sich mitochondriale Krankheiten meist mit rasch fortschreitenden Enzephalomyopathien mit Hypotonie, zerebellärer Ataxie, Pyramidenbahnläsion, Myopathie und Verlust erworbener motorischer und kognitiver Fähigkeiten.

X-chromosomal vererbtes (X-linked) West-Syndrom – verschiedene Varianten

Mutationen des ARX ("Aristaless-related homeobox")-Gens

In einzelnen Familien treten infantile Spasmen und mentale Retardierung ausschließlich bei männlichen Familienangehörigen auf, was einen X-chromosomalen Vererbungsmodus nahe legt. Feinberg und Leahy [10] beschrieben 1977 eine Familie mit fünf, Rugveit 1986 [11] eine weitere mit sieben betroffenen Knaben, jeweils über drei Generationen verteilt. Elf Jahre später konnte dann das ursächliche Gen auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Region Xp11.4-Xpter) beziehungsweise Xp21.3-Xp22.1) lokalisiert werden [12, 13].

Es wird vermutet, dass allein auf dem menschlichen X-Chromosom mehr als 100 Gene liegen, die mit mentaler Retardierung impliziert sind [14]. Als Kandidatengen für eine Reihe von Erkrankungen mit kognitiven Entwicklungsstörungen, verschiedenen Epilepsieformen, Hirn- und Genitalfehlbildungen wurde das ARX ("Aristaless related homeobox")-Gen auf Chromosom Xp22.13 identifiziert. Dieses Gen spielt eine wesentliche Rolle als Transkriptionsfaktor in der fetalen Gehirn- und Genitalentwicklung. ARX wird im sich entwickelnden Gehirn in den kortikalen Neuronen, dem Striatum, Nucleus caudatus und dem Corpus callosum exprimiert. Im erwachsenen Gehirn findet es sich bevorzugt in Regionen mit hohem Anteil an GABAerogenen Neuronen wie dem Bulbus olfactorius, der Amygdala und dem Hippokampus [15, 16]. Eine wesentliche Beteiligung des ARX-Gens bei der Zelldifferenzierung, Maturation, Proliferation und tangentialen Migration GABAeriger Neuronenverbände wird diskutiert [17, 18].

Mutationen in diesem Gen verursachen ein breites klinisches Spektrum mit mentaler Retardierung unterschiedlichen Schweregrades, die sowohl isoliert auftreten, als auch in Kombination mit Bewegungsstörungen (Ataxie, Dystonie), schweren Hirn- und Genitalfehlbildungen (Lissenzephalie) und verschiedenen Epilepsieformen einschließlich WS ohne nachweisbare kortikale Fehlbildungen vorkommen kann.

Das Mutationsspektrum im ARX-Gen umfasst Punktmutationen, Duplikation, Expansionen eines Po-

lyalaninstreches und grössere Rearrangements. Es lässt sich eine Genotyp/Phänotyp-Korrelation nachweisen, wobei Deletionen und «missense» Mutationen zur X-chromosomal determinierten Lissenzephalie, gekoppelt mit Genitalfehlbildungen ("X-linked lissencephaly with ambiguous genitalia", XLAG; [19, 20]) oder zur X-chromosomal myoklonischen Epilepsie mit Spastik und geistiger Behinderung ("X-linked myoclonic epilepsy with spasticity and intellectual disability"; XMESID) führen. Interessanterweise zeigen betroffene Knaben mit XLAG zwar eine schwer behandelbare Epilepsie, die sich vom ersten Lebenstag an mit myoklonischen oder klonischen Anfällen äussert. Infantile Spasmen oder ein Hypsarrhythmiemuster im EEG kommen bei dieser Konstellation jedoch nicht vor [21].

Polyalanin-Expansionen wurden beim Partington-Syndrom (mentale Retardierung, Dystonie, Ataxie), der X-chromosomal vererbten mentalen Retardierung (non-syndromic X-linked mental retardation, MRX) und bei den X-chromosomal vererbten infantilen Spasmen (X-linked infantile spasms, ISSX) beobachtet. In Einzelfällen von Kindern mit ISSX wurden auch intragenische Duplikationen beziehungsweise Deletionen beschrieben [22]. Polyalanin-Expansionen wurden auch bei einem sporadisch auftretenden [23] und beim familiären WS mit Dystonien [24] identifiziert. Bei letzterem handelt es sich um zwei Brüder mit der klassischen Symptomtrias des WS, die innerhalb der ersten beiden Lebensjahre bereits eine schwere Bewegungsstörung mit Dystonie und spastischer Tetraparese entwickelten. Die MRI-Untersuchung zeigte, wie bei dem von Kato [23] beschriebenen sporadischen Fall, keine Auffälligkeiten.

Duplikationen des ARX-Gens (428-451dup, 24 bp) führen zu kognitiver Funktionsbeeinträchtigung unterschiedlichen Schweregrades, zu verschiedenen Epilepsieformen in etwa 50% der beschriebenen Patienten und zu fokalen Dystonien, die vor allem die Handfunktion beeinträchtigen [25].

Das ARX-Gen, das bei unterschiedlichen Mutationen zu verschiedenen Phänotypen führt, scheint also eine wesentliche Schaltstelle für die komplexe Entwicklung und Differenzierung als Voraussetzung für die Entwicklung höherer kognitiver Funktionen zu sein.

Lissenzephalie (XLIS und autosomal vererbte Lissenzephalien)

Ca. 85% aller Lissenzephalien (Agyrie-Pachygryie) haben eine genetische Ursache [26]. Mutationen (Punktmutationen oder Deletionen) des LIS1-Gens auf Chromosom 17 (Miller-Dieker-Syndrom) führen zu Malformation vorwiegend der posterioren Hirnareale. Die Frontallappen sind bei Mutationen des XLIS (DCX)-Gens bei hemizygoten Knaben betroffen. Bei heterozygoten Mädchen kommt es bei gleicher Mutation zu subkortikalen Bandheterotopien. Das DCX-Gen ist auf dem lan-

gen Arm vom X-Chromosom lokalisiert (Xq22.3-q24). Mutationen in einem dritten Lissenzephalie-Gen, Reelin, welches auf dem langen Arm von Chromosom 7 liegt, gehen zusätzlich mit einer zerebellären Hypoplasie einher. Mit wenigen Ausnahmen weisen alle Kinder eine schwere Epilepsie mit infantilen Spasmen und eine schwere motorische und kognitive Entwicklungsstörung auf. In diesem Fall liegt ein autosomal-rezessiver Erbgang vor.

Familiäre periventrikuläre Heterotopien

Einem X-chromosomal dominanten Vererbungsmodus folgt das Krankheitsbild der neuronalen Migrationsstörung mit familiär auftretenden periventrikulären Heterotopien (PH). Ursächlich liegt eine Mutation des Filamin A (FLNA)-Gens (Xq28) zugrunde. Während betroffene heterozygote Frauen als einziges Symptom fokale Epilepsien entwickeln, kommt es bei betroffenen männlichen Feten meist bereits zum intrauterinen Fruchttod. Erstmals wurde diese sonst für das männliche Geschlecht lethale FLNA-Mutation bei drei Brüdern mit PH identifiziert, die ein WS und eine schwere Entwicklungsregression aufwiesen [27].

Atypisches Rett-Syndrom

In den letzten beiden Jahren wurde eine Gruppe von Kindern beschrieben, bei denen sich infantile Spasmen in sehr jungem Alter, zwischen dem zehnten Lebenstag bis spätestens im dritten Lebensmonat, manifestierten. Diese Kinder, ausschließlich waren Mädchen betroffen, zeigten im weiteren Verlauf zudem klinische Merkmale des Rett-Syndroms mit Mikrozephalie, globalem Entwicklungsstillstand, geistiger Behinderung, muskulärer Hypotonie, Handapraxie und stereotypen Handbewegungen. Sie waren initial als frühes atypisches Rett-Syndrom beziehungsweise Hanefeld-Variante diagnostiziert worden. Die Hanefeld-Variante des Rett-Syndroms ist nach unauffälliger Entwicklung in der Neugeborenenperiode durch ein frühes Auftreten epileptischer Anfälle, meist infantiler Spasmen, gekennzeichnet. Mutationen im MECP2- und ARX-Gen wurden bei diesem Krankheitsbild ausgeschlossen. Erstmals nachgewiesen wurden jedoch de novo „missense“ Mutationen im CDKL5/STK9-Gen auf Xp22.3 [28-31]. MECP2- und CDKL5/STK9-Mutationen führen demnach zu einem ähnlichen Phänotyp, der sich klinisch in erster Linie durch die sehr frühe Anfallsmanifestation in Form infantiler Spasmen bei letzteren unterscheidet.

Aicardi-Syndrom

Beim Aicardi-Syndrom (AS) sind infantile Spasmen eines der drei obligaten klinischen Merkmale, die das

Krankheitsbild definieren. Die beiden anderen sind ein kompletter oder partieller Balkenmangel und lakunäre chorioretinale Veränderungen. Mit der Corpus callosum-Agenesie sind meist noch kortikale Migrationsstörungen, zystische Fehlbildungen und gelegentlich Papillome des Plexus choroideus vergesellschaftet. Die Kinder sind meist schwer mehrfachbehindert und haben eine verkürzte Lebenserwartung. Die Erkrankung betrifft ausschließlich Mädchen. Bei betroffenen Knaben scheint die Mutation zum intrauterinen Fruchttod zu führen. Der Gendefekt wurde auf dem Locus Xp22.3 vermutet, was bislang aber noch nicht bestätigt werden konnte [32].

Weitere Erkrankungen mit X-chromosomal Erbgang die in Einzelfällen mit WS einhergehen, sind in **Tabelle 2** zusammengestellt.

West-Syndrom bei numerischen oder strukturellen Chromosomenaberrationen

Trisomie 21

Die wohl häufigste chromosomale Aberration, die mit einem WS einhergeht, ist die Trisomie 21, erstmals 1866 beschrieben durch den englischen Neurologen J. Langdon-Down. Kinder und Jugendliche entwickeln deutlich häufiger eine Epilepsie (Prävalenz 8%) als nicht betroffene Gleichaltrige. Bei etwa 30% beginnt die Epilepsie bereits im Säuglingsalter mit infantilen Spasmen. Diese Patientengruppe zeigte im Verlauf eine schlechtere kognitive Entwicklung als die nicht von einem West-Syndrom betroffenen Kinder [37]. Kinder mit Trisomie 21 scheinen aber relativ gut auf medikamentöse Therapie anzusprechen mit Anfallsfreiheit von 70-100% [38, 39].

Miller-Dieker-Syndrom

Dem Miller-Dieker-Syndrom liegt eine Deletion auf Chromosom 17 (17p13.3) zugrunde, welche das Lissenzephalie Typ 1-Gen (LIS1) umfasst. Die Lissenzephalie Typ 1 (eine komplettete Agyrie, **Abbildung 2**) stellt den Hauptbefund beim Miller-Dieker-Syndrom dar, begleitet von schwerer geistiger Behinderung, Wachstumsretardierung und Mikrozephalie. Weitere Symptome wie faziale Dysmorphien und Hypogenitalismus sind variabel. Die Lebenserwartung dieser Kinder ist verkürzt, viele sterben innerhalb der ersten Lebensjahre. Das EEG (**Abbildung 2**) zeigt, wenn die Hypsarrhythmie kontrolliert werden kann, ein auffallend monomorphes Muster mit rhythmischen Alpha- und Beta-Frequenzen (**Abbildung 3**).

Beschreibungen verschiedenster chromosomal Aberrationen, die in Einzelfällen mit WS einhergehen, sind in **Tabelle 3** zusammengefasst. In wieweit es sich dabei mitunter auch um eine zufällige Koinzidenz handelt, bleibt dahingestellt.

Tabelle 2:**West-Syndrom bei X-chromosomaler oder autosomaler Pathologie – Einzelfallbeschreibungen**

Autor	Syndrom	Mutation	Zusätzliche Symptome
Pascual-Castroviejo 1998 [33]	Hypomelanosis Ito	X-Autosomen Translokationen in Mosaikform	Hypopigmentierung der Haut (streifig, wirbelartig), in 75% kortikale Dysplasien bis Hemimegalenzephalien
Sasaki 1991 [34]	Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger	IKK-gamma-Gen auf Xq28	Hyperpigmentierungen entlang Blaschko-Linien („Marmorkuchen“), mentale Retardierung, Zahnanomalien, diverse neurologische Symptome
Galvan-Manso 2005 [35]	Atypisches Angelman-Syndrom	Mutationen im MECP2-Gen auf Xq28, welches für Rett-Syndrom verantwortlich ist	„Happy puppet“, geistige Behinderung, kein Spracherwerb, Gleichgewichtsstörungen, faziale Dysmorphien
Curatolo 1983 [36]	CHARGE-Syndrom	Mutationen im CDH7-Gen auf 8q12.1	Enzephalopathie, Kolobome, Herzfehler, Retardation, Genital- und Ohrfehlbildungen

Tabelle 3:**West-Syndrom bei Chromosomenaberrationen – Einzelfallbeschreibungen**

Autor	Chromosom	Zusätzliche Symptome
Kubo 1999 [40]	Partielle Duplikation 2p	Makrozephalie, Analstenose, faziale Dysmorphien
Kanazawa 1991 [41]	Monosomie 4p Wolf-Hirschhorn-Syndrome	Wachstumsverzögerung, Mikrozephalie, schwere Entwicklungsverzögerung, charakteristische faziale Dysmorphien
Gérard-Blanluet 2004 [42]	Trisomie 4p (subtelomer)	Faziale Dysmorphien, mentale Retardierung
Mizugishi 1998 [43]	Deletion 7q11.2	„Elfen“-Gesicht, Aorten-, Pulmonalstenose, Gedeihstörung,
Morimoto 2003 [44]	Williams-Beuren-Syndrom	Zahnfehlstellung, Entwicklungsverzögerung
Ohtahara 1993 [1]	Duplikation 7q	Faziale Dysmorphien, Entwicklungsrückstand
Kobayashi 1994 [45]	Tetrasomie 15p inv dup (15)	Milde faziale Dysmorphien, Entwicklungsverzögerung, Verhaltensauffälligkeiten
Bingham 1996 [46]	Duplikation 15q	Muskuläre Hypotonie, motorische Entwicklungsverzögerung
Roccella 1999 [47]	Deletion 17p11.2 Smith-Magenis-Syndrom	Kognitive Behinderung, Wachstumsretardierung, Mittelgesichtshypoplasie, Sprachentwicklungsverzögerung mit und ohne Höreinschränkung, heisere Stimme
Vaquero 1995 [48]	Monosomie 18p	Wachstumsverzögerung, Entwicklungsrückstand, Ptosis, grosse Ohren, kleine Hände und Füße
Ohtahara 1993 [1]	Duplikation 18q	Faziale Dysmorphien, Herz- und Nierenfehlbildungen, geistige Behinderung

Familiäres idiopathisches West-Syndrom

Einzelfallbeschreibungen von Geschwistererkrankungen an idiopathischem West-Syndrom mit guter Prognose [49] lassen an einen, vermutlich polygen bedingten, ätiologischen Hintergrund denken. Vigevano [50] berichtet über eine positive Familienanamnese bei 40% der Kinder mit idiopathischem WS. Dabei benennt er folgende Kriterien für die Klassifikation als idiopathische Form: eine positive Familienanamnese für andere Formen idiopathischer Epilepsien oder für Fieberkrämpfe; die Entwicklung „genetischer EEG-Merkmale“ wie ein Rolando-Fokus oder eine photoparoxysmale Reaktion bei Photostimulation sowie eine gute Prognose bezüglich Anfallskontrolle und eine normale kognitive Entwicklung.

In den letzten Jahren sind viele neue Erkenntnisse in der Identifizierung genetischer Ursachen des West-Syndroms gewonnen worden. Trotzdem hat die vor mehr als 120 Jahren getroffene Aussage nichts an Gültigkeit verloren:

„Trotz der heute schon fast unübersehbaren Literatur der Epilepsie kann nicht behauptet werden, dass die Erkenntnis über das Wesen der Epilepsie als Krankheitsform und über das Zustandekommen des einzelnen epileptischen Anfalls abgeschlossen sei.“

D. J. Weiss, Dozent für Psychiatrie an der Wiener Universität. „Ueber Epilepsie und deren Behandlung.“ Urban & Schwarzenberg, Wien 1884

Referenzen

1. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y et al. Prenatal etiologies of West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 716-722
2. Cowan LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *MRDD Research Review* 2002; 8: 171-181
3. Fleiszar KA, Daniel WL, Imrey PB. Genetic study of infantile spasms with hypsarrhythmia. *Epilepsia* 1977; 18: 55-62
4. Jeavons PM, Bower BD. Infantile spasms. In: *Clinics in Developmental Medicine* #15. London: W. Heineman Ltd., 1964, 82ff
5. Thiele EA. Managing epilepsy in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 2004; 19: 680-686
6. Motte J, Billard C, Fejerman N et al. Neurofibromatosis type one and West syndrome: a relatively benign association. *Epilepsia* 1993; 34: 723-726
7. Desguerre I, Pinton F, Nababout R et al. Infantile spasms with basal ganglia MRI hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T8993G MT DNA mutation. *Neuropediatrics* 2003; 34: 265-269
8. Blanco-Barca O, Pintos-Martinez E, Alonso-Martin A et al. Mitochondrial encephalomyopathies and West syndrome: a frequently underdiagnosed association. *Rev Neurol* 2004; 39: 618-623
9. Shah NS, Mitchell WG, Boles RG. Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms. *J Child Neurol* 2002; 17: 369-372
10. Feinberg AP, Leahy WR. Infantile spasms: case report of sex-linked inheritance. *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 524-526
11. Rugveit J. X-linked mental retardation and infantile spasms in two brothers. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 544-546
12. Claes S, Devriendt K, Lagae L et al. The X-linked infantile spasms syndrome (MIM 308350) maps to Xp11.4-Xpter in two pedigrees. *Ann Neurol* 1997; 42: 360-364
13. Bruyere H, Lewis MES, Wood S et al. Confirmation of linkage in X-linked infantile spasm (West syndrome) and refinement of the disease locus to Xp21.3-Xp22.1. *Clin Genet* 1999; 55: 173-181
14. Strømme P, Mangelsdorf ME, Shaw M et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nature Genet* 2002; 30: 441-445
15. Strømme P, Mangelsdorf ME, Scheffer I et al. Infantile spasms, dystonia, and other X-linked phenotypes caused by mutations in the Aristaless related homeobox gene, ARX. *Brain Dev* 2002; 24: 266-268
16. Poirier K, Van Esch H, Friocourt G et al. Neuroanatomical distribution of ARX in brain and its localisation in GABAergic neurons. *Molec Brain Res* 2004; 122: 35-46
17. Friocourt G, Poirier K, Rakic S et al. The role of ARX in cortical development. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 869-876
18. Bienvenu T, Poirier K, Friocourt G et al. ARX, a novel Prd-class-homeobox gene highly expressed in the telencephalon, is mutated in X-linked mental retardation. *Hum Molec Genet* 2002; 11: 981-991
19. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N et al. Mutation of ARX causes abnormal development of the forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nature Genetics* 2002; 32: 359-369
20. Uyanik G, Aigner L, Martin P et al. ARX mutations in X-linked lissencephaly with abnormal genitalia. *Neurology* 2003; 61: 232-235
21. Kato M, Dobyns WB. X-linked lissencephaly with abnormal genitalia as a tangential migration disorder causing intractable epilepsy: proposal for a new term, "interneuronopathy". *J Child Neurol* 2005; 20: 392-397
22. Hirose S, Mitsudome A. X-linked mental retardation and epilepsy: pathogenetic significance of ARX mutations. *Brain Dev* 2003; 25: 161-165
23. Kato M, Das S, Petras K et al. Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic West syndrome. *Neurology* 2003; 61: 267-268
24. Wohlrab G, Uyanik G, Gross C et al. Familial West syndrome and dystonia caused by an Aristaless related homeobox gene mutation. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 326-328
25. Partington MW, Turner G, Boyle J et al. Three new families with X-linked mental retardation caused by the 428-451dup(24bp) mutation in ARX. *Clin Genet* 2004; 66: 39-45
26. Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure* 2001; 10: 532-547
27. Masruha MR, Caboclo LOSF, Carrete H et al. Mutation in filamin A causes periventricular heterotopia, developmental regression, and West syndrome in males. *Epilepsia* 2006; 47: 211-214
28. Tao J, Van Esch H, Hagedorn-Grewe M et al. Mutations in the X-linked cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5/STK9) gene are associated with severe neurodevelopmental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1149-1154
29. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasms and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1079-1093
30. Evans JC, Archer HL, Colley JP et al. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1113-1120
31. Scala E, Ariani F, Mari F et al. CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms. *J Med Genet* 2005; 42: 103-107
32. Aicardi J. Aicardi syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 164-171
33. Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinez-Bermejo A et al. Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Dev* 1998; 20: 36-43
34. Sasaki M, Hanaoka S, Suzuki H et al. Cerebral white matter lesions in a case of incontinentia pigmenti with infantile spasms, mental retardation and left hemiparesis. *No To Hattatsu* 1991; 23: 278-283
35. Galvan-Manso M, Campistol J, Conill J et al. Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epilept Disord* 2005; 7: 19-25
36. Curatolo P, Libutti G, Brinchi V. Infantile spasms and CHARGE association. *Dev Med Child Neurol* 1983; 25: 367-369
37. Goldberg-Stern H, Strawsburg RH, Patterson B et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 375-378
38. Kumada T, Ito M, Miyajima T et al. Multi-institutional study on the correlation between chromosomal abnormalities and epilepsy. *Brain Dev* 2005; 27: 127-134
39. Nababout RC, Melki I, Gerbaka B et al. Infantile spasms in Down syndrome: good response to a short course of vigabatrin. *Epilepsia* 2001; 42: 1580-1583
40. Kubo T, Kakinuma H, Nakamura et al. Infantile spasms in a patient with partial duplication of chromosome 2p. *Clin Genet* 1999; 56: 93-94
41. Kanazawa O, Irie N, Kawai I. Epileptic seizures in the 4p-syndrome: Report of two cases. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1991; 45: 653-659
42. Gérard-Blanluet M, Romana S, Munier C et al. Classical West "syndrome" phenotype with a subtelomeric 4p trisomy. *Am J Med Genet* 2004; 130 A: 299-302
43. Mizugishi K, Yamamoto K, Kuwajima K et al. Interstitial deletion of chromosome 7 q in a patient with Williams syndrome and infantile spasms. *J Hum Genet* 1998; 43: 178-181
44. Morimoto M, An B, Ogami A et al. Infantile spasms in a patient with Williams syndrome and craniostenosis. *Epilepsia* 2003; 44: 1459-1462

45. Kobayashi A, Ito M, Okada M et al. A case of 15p tetrasomy associated with infantile spasms. *No To Hattatsu* 1994; 26: 74-77
46. Bingham PM, Spinner NB, Sovinsky I et al. Infantile spasms associated with proximal duplication of chromosome 15. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 163-165
47. Roccella M, Parisi L. The Smith-Magenis syndrome: a new case with infantile spasms. *Minerva Pediatr* 1999; 51: 65-71
48. Vaquerizo J, Gomez Martin H, Galan E et al. Infantile spasms in a patient with 18p monosomy. *Rev Neurol* 1995; 23: 453-454
49. Reiter E, Tiefenthaler M, Freilingen M et al. Familial idiopathic West syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 249-252
50. Vigevano F, Fusco L, Cusmai R et al. The idiopathic form of West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 743-746

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Gabriele Wohlrab

Neurophysiologische und Neuropädiatrische Abteilung,

Universitäts-Kinderklinik Zürich

Steinwiesstrasse 75

CH 8032 Zürich

Tel. 0041 44 266 7592

Fax 0041 44 266 7561

gabriele.wohlrab@kispi.unizh.ch

Julia Pavlovic¹, Jean Marc Nuoffer², André Schaller³,

Johannes Slotboom⁴, Taria Loennfors⁴ und Maja Steinlin¹

¹Abteilungen für Neuropädiatrie, ²Stoffwechselkrankheiten, ³Humangenetik und ⁴Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Inselspital Bern

Zusammenfassung

In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei einer Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Epilepsie um eine symptomatische Erkrankung, die als Folge einer Hirnmissbildung oder einer frühen Hirnschädigung auftritt.

Wir berichten von einem Säugling, der sich mit einer BNS-Epilepsie präsentierte und bei dem man als zugrunde liegende Erkrankung eine Mitochondriopathie biochemisch und genetisch verifizieren konnte. Es handelte sich dabei um einen Knaben nicht blutsverwandter Eltern, der sich in den ersten 6 Lebensmonaten mit einer typischen BNS-Epilepsie und einer Hypsarrhythmie im EEG vorstellte. Weitere Abklärungen zeigten erhöhte Laktatwerte in Serum und Liquor, sowie einen erhöhten Laktat-Peak in der Magnetresonanzspektroskopie, während das MRI unauffällig war. Biochemisch fand sich ein Komplex V-Mangel und genetisch eine Punktmutation im MT-ATP6-Gen mit einer Heteroplasmie von 85%. Die Behandlung mit Vigabatrin und Topiramat führte im weiteren Verlauf zu einer guten Kontrolle der Krampfanfälle sowie einer nahezu vollständigen Normalisierung des EEGs, wobei sich zunehmend ein psychomotorischer Entwicklungsrückstand manifestierte.

Anhand dieses Fallbeispiels lässt sich demonstrieren, wie wichtig es ist, genetische Erkrankungen bei Kindern mit Epilepsien zu suchen, auch wenn diese selten sind. Bei diesem Patienten konnte anhand funktionaler, biochemischer und genetischer Analysen die Ursache der BNS-Epilepsie geklärt werden. Die Diagnosestellung hat weitreichende Konsequenzen für die weitere Betreuung des Kindes und den Verlauf der Erkrankung sowie für die Familie, da eine genetische Beratung dieser jungen Eltern indiziert ist.

Epileptologie 2006; 23: 66 – 70

Schlüsselwörter: BNS-Epilepsie, Mitochondriopathie, Komplex V-Mangel, MT-ATP6-Gen

Les spasmes infantiles en tant que première manifestation d'un trouble mitochondrial

L'épilepsie de Blitz-Nick-Salaam est généralement une maladie symptomatique qui survient à la suite de malformations cérébrales ou d'une lésion cérébrale précoce.

Nous présentons le cas d'un nourrisson avec une épilepsie BNS chez lequel on a pu vérifier par voie biochimique et génétique la présence d'une mitochondriopathie sous-jacente. Il s'agissait d'un garçon de parents non consanguins qui a présenté au cours des 6 premiers mois de sa vie une épilepsie BNS typique et une hypsarrhythmie dans son EEG. Des investigations plus poussées ont révélé des taux de lactate trop élevés dans le sérum et le liquide, ainsi qu'un pic de lactate trop élevé à la spectroscopie par résonance magnétique, tandis que l'IRM n'a révélé rien de suspect. L'analyse biochimique a mis à jour une déficience dans le complexe V et l'examen génétique une mutation ponctuelle sur le gène MT-ATP6 avec une hétéoplasmie de 85%. Le traitement à base de vigabatrine et topiramate a permis par la suite de bien contrôler les spasmes et d'obtenir un EEG quasi-normal, même si le développement psychomoteur a pris de plus en plus de retard.

Ce cas de figure illustre combien il est important de soupçonner des maladies génétiques chez les enfants avec des épilepsies, même si elles sont rares. Chez le patient en question, les origines de l'épilepsie BNS ont pu être éclairées à l'appui d'analyses fonctionnelles, biochimiques et génétiques. La pose du diagnostic a un très grand impact sur l'encadrement futur de l'enfant et l'évolution de la maladie, ainsi que sur la famille, car un conseil génétique est indiqué pour les jeunes parents dans cette situation.

Mots clés : Epilepsie BNS, mitochondriopathie, déficience dans le complexe V, gène MT-ATP6

BNS-Epilepsy as First Symptom of a Mitochondriopathy

In the majority of cases infantile spasms are a symptomatic disorder due to brain malformation or early brain damage. We report a little boy, who presented with infantile spasm where an underlying mitochondrial disorder could be confirmed by biochemical and genetical analyses.

This is the first boy of non consanguineous parents,

who presented at age of 6 months with typical infantile spasm and hypsarrythmia in EEG. Further work up revealed elevated lactate levels in blood, cerebrospinal fluid and an elevated lactate peak in magnetic resonance spectroscopy. Magnetic resonance imaging was normal. Biochemically a mitochondrial complex V deficiency was present, and genetically a point mutation in the MT-ATP6 gene could be detected with heteroplasmia of 85% in lymphocytes. Short term follow up with treatment of vigabatrine and topiramate showed yet a favourable course with well controlled seizures and no hypsarrythmia in EEG, but already a more prominent psychomotor delay.

This boy is an example for the importance to look for genetic disorders in the work up of children with seizures. Although rare, the aetiology for the infantile spasms could be detected by functional, biochemical and genetical analysis of the mitochondria. This diagnosis has imminent consequences as well for the care of this child, as for the prognosis and the genetic counselling of these young parents.

Key words: BNS-Epilepsy, mitochondriopathy, complex V deficiency, MT-ATP6-gene



Abbildung 1: Spontanes Wach-EEG des Patienten am Aufnahmetag; Ableitungsform: Bipolar; Längsreihen

Einleitung

Die BNS-Epilepsie ist eine klassische Form der Epilepsie des Säuglingsalters, mit einem Beginn zwischen dem 4.-9. Monat. Die Inzidenz liegt bei 0,16-0,42/auf 100'000 Lebendgeburten [1], Jungen sind etwas häufiger betroffen als Mädchen. Im EEG zeigt sich ein spezifisches Muster mit generalisierten Wellen hoher Amplitude und Spikes, der so genannten Hypsarrhythmie. Die BNS-Epilepsie ist häufig symptomatisch (70-96%) [2] und seltener kryptogen oder idiopathisch. Die ätiologische Abklärung ist komplex und umfasst neben kortikalen Malformationen, Phakomatosen, Hirnfehlbildungen, hypoxisch-ischämischen Enzephalopathien, angeborenen Infektionen auch Chromosomenanomalien und selten angeborene Stoffwechselkrankungen. Wir berichten von einem Jungen mit BNS-Epilepsie, bei dem als Ursache eine mitochondriale Erkrankung mit verminderter Aktivität des Komplex V der Atmungskette gefunden wurde. Genetisch konnte dies auf eine Mutation im mitochondrialen Genom zurückgeführt werden.

Fallbeschreibung

Mit 6 Monaten wurde unser Patient erstmals auf der pädiatrischen Notfallstation wegen rezidivierender Episoden mit Flexionsbewegungen und Zittern der Arme sowie Fausten der Hände vorgestellt. Die Episoden waren eine Woche zuvor das erste Mal aufgetreten, dauerten zwischen Sekunden und Minuten; nach den Episoden war der Knabe „unleidig“. Im internistischen Untersuchungsstatus fanden sich keine Auffälligkeiten; Gewicht, Länge und Kopfumfang lagen innerhalb der Perzentilen. Neurologisch zeigte der Junge einen Plagiocephalus, einen Schiefhals nach links sowie eine leichte muskuläre Hypotonie. Die erweiterte Anamnese war ohne Besonderheiten. Der Patient ist das erste Kind nicht blutsverwandter Eltern, Schwangerschafts- und Geburtsanamnese waren unauffällig (Spontangeburt, APGAR 1/8/10, Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang normal). Der postnatale Ernährungsaufbau war unproblematisch; eine Trink- oder Gedeihstörung wurde verneint. Mit 3 Monaten wurde eine Physiotherapie aufgrund des Plagiocephalus begonnen. Die psychomotorische Entwicklung verlief (knapp) altersgerecht, wobei der Junge sich im Alter von 6 Monaten noch nicht selbstständig drehen konnte.

Bei dem dringenden Verdacht auf eine BNS-Epilepsie wurde ein EEG durchgeführt; dort fand sich eine modifizierte Form einer Hypsarrhythmie mit intermittierend hochgespannter und asynchroner Hintergrundsaktivität, sowie eine intermittierende epilepsiespezifische Aktivität multifokal links temporal betont (**Abbildung 1**). Unter Therapie mit Vigabatrin (100 mg/kgKG/Tag) wurde der Junge anfallsfrei, das EEG zeigte aber weiterhin ein abortives quasi kontinuierliches Hypsarrhythmiemuster. Nach Einführung einer Topiramat-Therapie

(Enddosis 7,5 mg/kgKG/Tag) kam es zu einer allmählichen Besserung der Hintergrundaktivität sowie Abnahme der epilepsiespezifischen Potenziale.

Zur weiteren Abklärung der Epilepsie wurden Untersuchungen in Blut, Liquor und Urin durchgeführt: Im Serum zeigte sich ein leicht erhöhtes Laktat (2,8 mmol/l; Norm: <1.70), als weiterer Hinweis für eine Laktatazidose fand sich in den Aminosäuren ein erhöhtes Alanin bei sonstig unauffälligen Aminosäuren (Alanin 577 mmol/l, Norm: 120-550). Im Liquor konnte das erhöhte Laktat (1,91 mmol/l; Norm: <1.70) bestätigt werden. In den organischen Säuren im Liquor und im Urin fanden sich jedoch keine Hinweise für eine Störung im mitochondrialen Energiestoffwechsel. Das Acylcarnitinprofil sowie die Transferrinelektrophorese (kongenitale Glykolysierungsstörung) waren unauffällig. Eine Magnetresonanzuntersuchung des Neurokraniums zeigte eine normale Anlage aller Hirnstrukturen ohne Zeichen einer Reifungsstörung, insbesondere keine nekrotischen Veränderungen im Bereich der weissen und grauen Substanz und der Basalganglien. Die Magnetresonanzspektroskopie („Chemical Shift Imaging“) hingegen zeigte eine generalisierte Laktaterhöhung, jedoch frontal links und links im Nucleus caudatus betont (**Abbildung 2**). Diese Befunde deuteten alle auf eine Störung im mitochondrialen Energiestoffwechsel hin. Die Muskelbiopsie zeigte weder histologisch noch histochemisch Anhaltspunkte für eine mitochondriale Dysfunktion. In der spektrophotometrischen Untersuchung der Atemkettenkomplexe konnte jedoch ein isolierter Komplex V-Mangel nachgewiesen werden (**Tabelle 1**). Dieser isolierte Defekt konnte sowohl spektrophotometrisch als auch oxymetrisch in Hautfibro-

blasten bestätigt werden. Eine Analyse des mitochondrialen Genoms aus Lymphozyten ergab eine Punktmutation im MT-ATP6-Gen. Das MT-ATP6-Protein entspricht einer Untereinheit des Komplex V der Atemkette. Diese Mutation (T8993G) führt zu einem Austausch der Aminosäure Leucin durch ein Arginin an der 156. Position des ATP6-Proteins (**Abbildung 3**). Die Mutation konnte mit einem Anteil von 85% in Lymphozyten nachgewiesen werden.

Im Alter von 8 Monaten war der Junge irritable und müder als früher, trotz leichter Entwicklungsfortschritte bestand insgesamt ein zunehmender psychomotorischer Entwicklungsrückstand. Anfälle wurden keine mehr beobachtet und das EEG zeigte einzig eine leicht allgemeinveränderte Grundaktivität ohne Nachweis epilepsiespezifischer Potenziale.

Diskussion

Die BNS-Epilepsie ist eine bekannte, in der Regel symptomatische Form der Epilepsie, der jedoch nur selten eine Mitochondriopathie zugrunde liegt. Krampfanfälle sind bei Mitochondriopathien zwar häufig, jedoch selten in Form von infantilen Spasmen. Mitochondriopathien können grundsätzlich in jedem Alter auftreten und jedes Gewebe in jeglicher Kombination betreffen. Im Säuglingsalter manifestieren sich Mitochondriopathien jedoch klassischerweise mit einer metabolischen Azidose, Organversagen oder mit syndromalen Formen [3]. Das Leigh-Syndrom ist eine der häufigsten Manifestationsformen dieser Krankheiten im Säuglingsalter. Es geht mit pathognomonischen Veränderungen im MRI

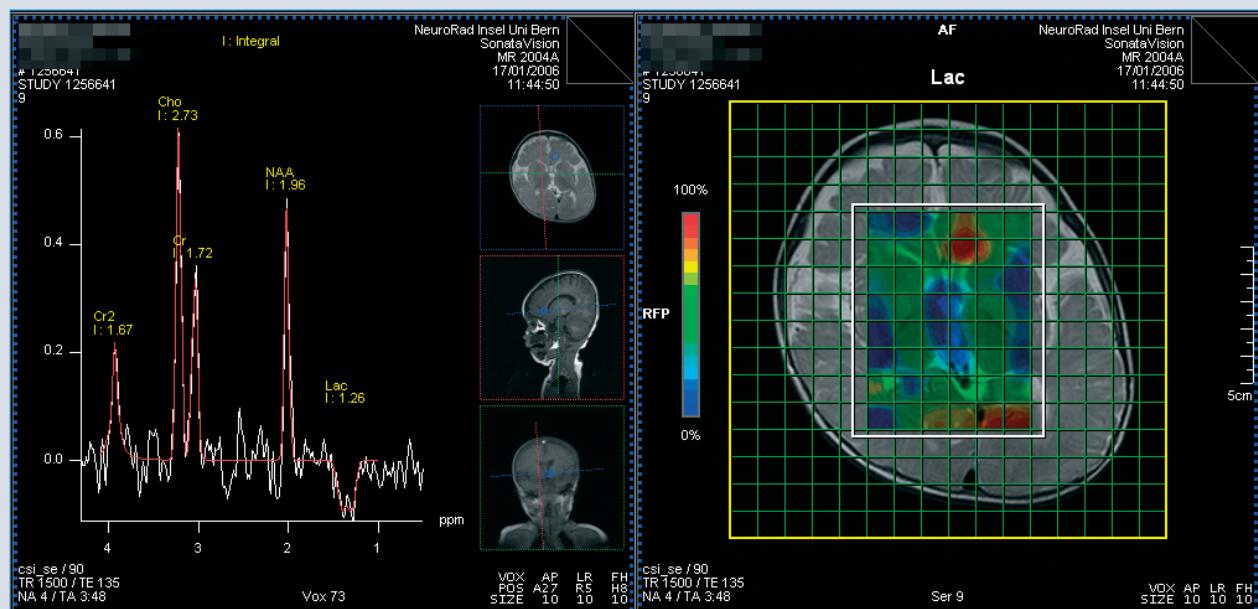


Abbildung 2 A zeigt das *in vivo* NMR-Spektrum aus dem blauen Voxelbereich im Frontallappen links, gemessen auf einem 1,5 Tesla-Siemens-Sonata-Scanner (2D PRESS CSI-Sequenz mit TE= 135 ms; TR= 1,5sec; 16 x 16 Voxel; Voxel-Größe 10 mm x 10 mm x 10 mm). Bei TE= 135 ms zeigt das Laktat-Doublet bei 1,35 ppm sich auf Grund seiner J-Kopplung invertiert. Die geschätzte Laktat-Konzentration an dieser Stelle beträgt etwa 2 mmol/kg. In gesundem Hirngewebe ist kein Laktat-Peak sichtbar.

Abbildung 2 B zeigt die Laktat-Verteilung für die gemessene Schicht. Für die blau eingefärbten Regionen ist kein Laktat nachweisbar.

im Sinne von bilateralen nekrotischen Veränderungen der grauen und weissen Substanz und der Basalganglien, insbesondere des Putamens einher. Es werden aber auch Leigh-ähnliche Krankheitsbilder mit weniger fulminantem Verlauf beschrieben, bei denen eine BNS-Epilepsie Erstmanifestation des Krankheitsgeschehens sein kann [4].

Bei unserem Patient zeigte sich nur eine minimale Laktaterhöhung. Entgegen der weit verbreiteten Meinung schliessen ein normales Laktat oder normale organische Säuren eine Mitochondriopathie nicht aus und finden sich nur bei ca 85% der Patienten. Daher können bei unklarer Symptomatik nur weitere funktionelle biochemische und genetische Untersuchungen eine mitochondriale Störung ausschliessen. Bei unserm Patienten konnten wir sowohl im Muskel als auch in Hautfibroblasten einen eindeutigen Defekt des Komplex V der Atemkette nachweisen. Genetisch konnte dieser Defekt durch eine Punktmutation im MT-ATP6-Gen bestätigt werden. Diese Mutation kann, aufgrund einer strukturell und funktionell veränderten mitochondrialen ATP-Synthase, zu einer schweren Beeinträchtigung der mitochondrialen ATP-Synthese führen [5]. Die Restaktivität des betroffenen Atemkettenkomplexes in den jeweiligen Organen wird bei mitochondrialen DNA-Mutationen am ehesten auf die gewebespezifische Heteroplasmie (Anteil mutierter mtDNA) zurückgeführt [6]. Bisher wurde die oben genannte Mutation vor allem im Zusammenhang mit dem NARP-Syndrom, eine klinisch heterogene Erkrankung des jungen Erwachsenen mit senso-motorischer Neuropathie, zerebellärer Ataxie und Retinitis pigmentosa oder mit dem (maternal vererbten) Leigh-Syndrom beschrieben [7]. In der neueren Literatur gibt es jedoch auch zunehmend atypische Verläufe. Die klinische Heterogenität ein und derselben Mutation lässt sich am ehesten durch die gewebespezifische Heteroplasmie erklären, die von 1-99% variieren kann. Ein Leigh-Syndrom tritt wahrscheinlich dann auf, wenn die Mutation mit einem Anteil von über 95% im ektodermalen Gewebe vorliegt. Bei einem niedrigeren Prozentsatz ist eher mit einem mildereren Krankheitsverlauf im Sinne einer NARP-Symptomatik zu rechnen. Das Vorliegen einer Heteroplasmie von 85%, also hoch aber doch tiefer als 95%, könnte bei unserem Kind erklären, weshalb kein klassisches Leigh-Syndrom, jedoch ebenfalls eine schwerwiegende Manifestation bereits im Säuglingsalter aufgetreten ist. Die Abklärung genetischer Krankheiten als Ursache von schweren oder unklaren Epilepsien ist wichtig und wird an diesem Patienten sehr deutlich. Der Nachweis einer mitochondrialen Erkrankung hat sowohl in der prognostischen Beratung der Eltern, in der Betreuung des Kindes als auch in der genetischen Beratung der Eltern eine wichtige Bedeutung. Trotz der schlechten Prognose betreffend den weiteren Langzeitverlauf ist es wichtig, weitere Organbeteiligungen frühzeitig zu erfassen, insbesondere ophthalmologische Veränderungen und Hörprobleme. Zudem sollten gewisse Medikamente gemieden und

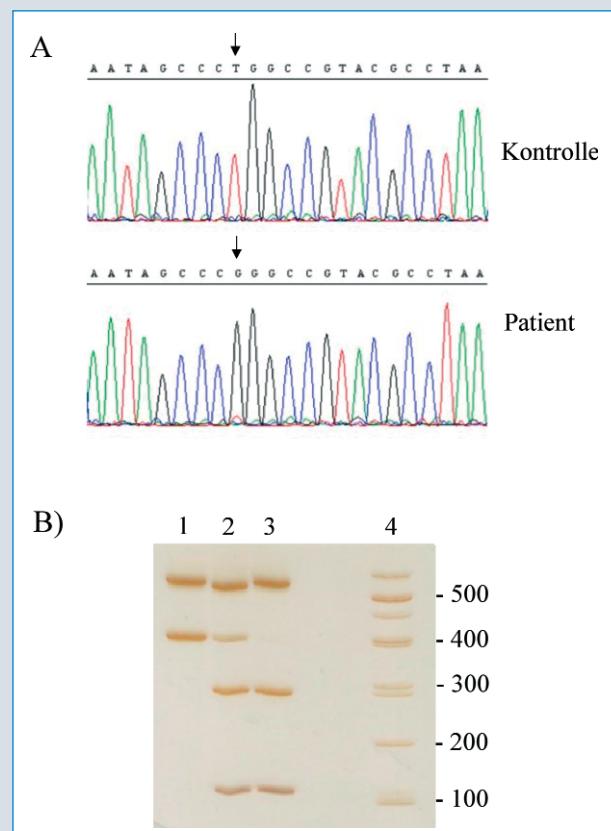


Abbildung 3: Molekulargenetische Analyse der aus Leukozyten extrahierten mitochondrialen DNA.

A) Chromatogramm der T zu G-Transversion an Position 8993 im MT-ATP6-Gen des Patienten (mit einem Pfeil markiert).
B) Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP)-Analyse des MTATP6 PCR-Produktes geschnitten mit HpaII zeigt die Heteroplasmie der 8993T>G-Mutation. 1) Normalsequenz, 2) Patient, 3) homoplasmisch mutierte Sequenz und 4) Größenmarker.

bei Anästhesien besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Da die Mutation höchstwahrscheinlich eine mütterlich vererbte Mutation ist, muss mit den Eltern eine genetische Untersuchung der Mutter besprochen werden. Dies ist sowohl von Bedeutung für die Abklärung anderer Familienmitglieder als auch für die Beratung bei weiterem Kinderwunsch. Die Vorhersage der möglichen Transmission der mtDNA wird kontrovers diskutiert, es gibt aber Anhaltspunkte, dass Mütter mit einer geringen Heteroplasmie ein geringeres Risiko für schwer erkrankte Kinder haben, als solche mit einer hohen Heteroplasmie [8].

Tabelle 1:

Bestimmung der OXPHOS-Aktivitäten im Skelettmuskel

Oxidoreduktasen	Patient MU/mU Citratsynthase	Kontrolle MU/mU Citratsynthase	Range MU/mU Citratsynthase
Complex I NADH: Ubiquinone Oxidoreduktase	0,16	0,14	0,11-0,29
Complex II Succinate: DCIP Oxidoreduktase	0,13*	0,17	0,14-0,36
Complex III Decylubiquinol: Ferricytochrome Oxidoreduktase	0,72	0,90	0,54-1,16
Complex IV Ferricytochrome: Oxygen Oxidoreduktase	1,00	0,74	0,51-1,44
Complex V ATPase	0,08	0,21	0,17-0,55
Citratsynthase (mU/mg protein)	72*	238	70-224

* Die grenzwertig erniedrigten Komplex II-Werte wurden nicht als hinweisend für einen primären Defekt gewertet, die tiefe Citratsynthase spricht für einen hohen Fettgehalt des Muskelgewebes.

Referenzen

1. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6: 355-364
2. Chugani HAT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol* 1996a; 11: 44-48
3. Garcia-Cazorla A, De Lonlay P, Nassogne MC et al. Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies: a study of 57 patients. *Pediatrics* 2005; 116: 1170-1177
4. Desguerre I, Pinton F, Nabbout R et al. Infantile spasms with basal ganglia MRI hypersignal may reveal mitochondrial disorder due to T8993G MT DNA mutation. *Neuropediatrics* 2003; 34: 265-269
5. Vazquez-Memije ME, Shanske S, Santorelli FM P et al. Comparative biochemical studies of ATPases in cells from patients with the T8993G or T8993C mitochondrial DNA mutations. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21: 829-836
6. Enns GM, Bai RK, Beck AE, Wong LJ. Molecular-clinical correlations in a family with variable tissue mitochondrial DNA T8993G mutant load. *Mol Genet Metab* 2006 Mar 17 (Epub ahead of print)
7. Santorelli FM, Tessa A. Neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa (NARP) syndrome. *Orphante Encyclopedia April* 2004: 1-4
8. White SL, Collins VR, Wolfe R et al. Genetic counseling and prenatal diagnosis for the mitochondrial DNA mutations at nucleotide 8993. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 474-482

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Julia Pavlovic

Inselspital Bern

Abteilung Neuropädiatrie

Kinderkliniken der Universität Bern

CH 3010 Bern

Tel. 0041 31 632 3110

Fax 0041 31 632 4437

julia.pavlovic@insel.ch

**Barbara J. Fiedler, Otfried M. Debus und Gerhard Kurle-
mann, Universitätskinderklinik, Bereich Neuropädiatrie,
Münster, Deutschland**

Zusammenfassung

Die Chorea Huntington ist eine autosomal-dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung. Der Erkrankungsbeginn liegt in der Regel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Ursache der Chorea Huntington ist die Expansion einer CAG-Trinukleotid-Sequenz im Huntingtin-Gen. Nur etwa 10% der Merkmalsträger erkranken vor dem 20. Lebensjahr. Im Gegensatz zu der adulten Form zeigen Kinder einen raschen kognitiven Abbau, Dystonie und Rigidität und leiden häufig an einer Epilepsie. Wir berichten über eine Patientin, die mit knapp fünf Jahren an einer dystonen Bewegungsstörung erkrankte, im Verlauf entwickelte sie eine therapieresistente Epilepsie mit Myoklonien und Grand Mal-Anfällen. Molekulargenetisch konnte eine Expansion von >130 CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen nachgewiesen werden. Im Alter von 12 Jahren verstarb die Patientin.

Bei therapieresistenten Epilepsien im Zusammenhang mit dystonen Bewegungsstörungen und progressivem mentalem Abbau sollte im Kindesalter das Vorliegen einer Chorea Huntington in Erwägung gezogen werden.

Epileptologie 2006; 23: 71 – 74

Schlüsselwörter: Juvenile Chorea Huntington, Klinik der juvenilen Chorea Huntington, therapieresistente Epilepsie, mentaler Abbau im Kindesalter

La chorée de Huntington infantile – Manifestation sous forme d'épilepsie pharmacorésistante

La chorée de Huntington est une maladie neurodégénérative transmise selon le mode autosomique dominant. Les premières manifestations de la maladie apparaissent généralement entre 30 et 50 ans. La cause de la chorée de Huntington est la répétition du motif CAG dans le gène de huntingtine. A peine 10% des porteurs de cette caractéristique manifestent des symptômes avant l'âge de 20 ans. Contrairement à la forme adulte, les enfants manifestent une dégradation cognitive rapide, avec dystonie et rigidité et ils sont fréquemment épileptiques. Nous dressons le portrait d'une patiente qui a été victime de troubles moteurs dystoniques alors qu'elle avait à peine cinq ans, par la suite elle a développé une épilepsie pharmacorésistante avec des myoclonies et des crises de grand mal. Par la génétique moléculaire, il a été possible de prouver une expansion

de >130 répétitions du motif CAG dans le gène de huntingtine. La patiente est décédée à l'âge de 12 ans.

En présence d'épilepsies pharmacorésistantes avec des troubles moteurs dystoniques et une dégénérescence mentale progrédiente, il faudrait envisager l'existence d'une chorée de Huntington juvénile.

Mots clés : chorée de Huntington juvénile, clinique de la chorée de Huntington juvénile, épilepsie pharmacorésistante, dégénérescence mentale dans l'enfance

Huntington's Disease with Onset in Childhood – Clinical Presentation as Drug-Resistant Epilepsy

Huntington's disease (HD) is an autosomal-dominant neurodegenerative disorder which affects mostly adults in the 4th and 5th decade of life. The causative mutation is an expansion of CAG triplet repeats within the Huntingtin gene. Only about 10% of individuals with HD present symptoms before age 20. Unlike in adults, childhood HD show a rapid decline in cognitive function, dystonia and rigidity and often suffer from seizures. We report on a girl who first demonstrated dystonia at almost 5 years. In the following years she developed drug-resistant myoclonic and generalized epilepsy. A CAG repeat expansion of over 130 repeats was found in Huntingtin gene. The girl died at the age of 12 years in a vegetative state.

We conclude that HD should be considered in children with drug resistant epilepsy, dystonic movements and progressive mental retardation.

Key words: juvenile Huntington's disease, clinics of juvenile Huntington's disease, drug resistant epilepsy, progressive mental retardation in children

Einleitung

Die Chorea Huntington ist eine autosomal-dominante neurodegenerative Erkrankung, die Anteile der Basalganglien und den Kortex betrifft. Ursache der Chorea Huntington ist die Expansion einer CAG-Trinukleotid-Sequenz im Huntingtin-Gen auf Chromosom 4p16.3. Bei gesunden Individuen zeigen sich Wiederholungen von 15-30 Mal dieser CAG-Sequenz [1]. Patienten mit Chorea Huntington weisen dagegen mehr als 39 (im Mittel 44) Trinukleotid-Wiederholungen auf [2]. Die weitaus überwiegende Anzahl der Patienten erkrankt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr. Nur etwa 10% der Erkrankten sind unter 20 Jahre alt, 0,5-2% erkranken vor dem 10. Lebensjahr. Im Gegensatz zu der adulten Form zeigen Kinder mit Chorea Huntington initial häufig Parkinson-ähnliche Symptome mit Dystonie, Rigidität und Tremor. Es kommt zu einem raschen mentalen Abbau. Choretiforme Bewegungsmuster können fehlen. Die Entwicklung einer Epilepsie ist häufig, zumeist dominieren myoklonische und generalisierte Anfälle [3, 4]. Die Diagnose der kindlichen Chorea Huntington erfolgt häufig erst, wenn ein erwachsener Familienangehöriger erkrankt und daraufhin die molekulargenetische Diagnostik eingeleitet wird.

Fallbeschreibung

Wir berichten über ein Mädchen, das sich bis zu einem Alter von $4\frac{3}{4}$ Jahren regelrecht entwickelte. Die Eltern und die ältere Schwester waren gesund. Das Mädchen zeigte kurze, atonische Anfälle mit Hinstürzen, ohne dabei das Bewusstsein zu verlieren. Zudem fiel eine verlangsamte, dysarthrische Sprache auf. Bei der ersten klinischen Untersuchung in unserer Klinik im Alter von $5\frac{3}{4}$ Jahren zeigte sie ein dystones Gangbild, wobei das rechte Bein etwas deutlicher betroffen war, die gesamte rechte Seite zeigte einen erhöhten Muskeltonus. Die Patientin war mental regelrecht entwickelt. Im abgeleiteten Wach- und Schlaf-EEG liessen sich rechts fronto-präzentrale Sharp Waves nachweisen, die im Schlaf nicht aktiviert wurden. Die Bildgebung des Kopfes in Form eines CCT und MRT war zu diesem Zeitpunkt unauffällig. Das Routineleber zeigte keine Auffälligkeiten, allerdings wurden im Urin erhöhte Werte für Malonsäure und Methylmalonsäure gemessen. Unter dem Verdacht eines Malonyl-CoA-Decarboxylasemangels erfolgte eine diätetische Behandlung, die jedoch keinen positiven Einfluss auf die neurologische Symptomatik oder die Metabolitausscheidung hatte. Die Malonyl-CoA-Dehydrogenaseaktivität in Fibroblasten war normwertig. Die Patientin wurde antiepileptisch mit einer Sultiam-Monotherapie behandelt, darunter sistierten die atonischen Anfälle. Die extrapyramidalen Störungen in Form von Dystonie, Ataxie und Rigor verschlechterten sich aber im Laufe des nächsten halben Jahres. Es erfolgte eine Umstellung der antikonvulsiven

Therapie auf Vigabatrin. Darunter kam es auch weiterhin zu keinen zerebralen Anfällen, das Gangbild verbesserte sich deutlich. Im EEG zeigte sich zu diesem Zeitpunkt eine lebhafte primär generalisierte Spike Wave-Aktivität. Im Verlauf der nächsten $1\frac{1}{2}$ Jahre kam es wieder zunehmend zu Sturzanfällen. Das Bewegungsmuster zeigte unwillkürliche, ungezielte Elemente und war kraftlos, Gehen war nur noch mit Hilfe möglich. Elektroenzephalographisch zeigte sich eine deutliche Aktivierung der generalisierten Anfallsbereitschaft. Schliesslich entwickelte die Patientin Grand Mal-Anfälle mit einer Frequenz von etwa einem Anfall pro Monat. Daraufhin wurde zum Vigabatrin langsam Lamotrigin eindosiert, das jedoch keinen positiven Effekt zeigte, so dass es durch Valproat ersetzt wurde. Darunter kam es zu einer leichten Abnahme der Anfallsfrequenz. Im Verlauf des nächsten Jahres zeigte die Patientin einen recht raschen mentalen Abbau. Die Grand Mal-Anfälle wurden seltener, dafür wurde das Anfallsbild von häufigen, zum Teil sehr heftigen Myoklonien geprägt. Der Muskeltonus und der Tremor nahmen weiter zu, so dass die Patientin rollstuhlpflichtig wurde. Von Seiten der Epilepsie verschlechterte sich das Bild zunehmend. Es kam zu einer Anfallshäufung mit tonischen, myoklonischen und Grand Mal-Elementen. Im EEG entwickelte sich ein encephalopathisches Muster mit einer Verlangsamung der Grundaktivität und einer sehr lebhaften, in Clustern und Serien auftretenden, generalisierten Spike Wave-Aktivität. Die antikonvulsive Therapie wurde in verschiedenen Kombinationen mit Phenobarbital, Ethosuximid, Lamotrigin, Dextrometarphan, Carbamazepin, Levetiracetam und Topiramat mit wenig Erfolg fortgeführt.

Etwa $6\frac{1}{2}$ Jahre nach Erkrankungsbeginn wurde bei dem Vater der Patientin, der eine Wesenveränderung und choretiforme Bewegungsstörungen zeigte, eine Chorea Huntington diagnostiziert. Die daraufhin veranlasste Molekulargenetik zeigte bei unserer Patientin eine mit >130 CAG-Wiederholungen (Schmierbanden) deutliche Expansion im Huntingtin-Gen. In der zerebralen Bildgebung liess sich nun im Vergleich zu der Voruntersuchung eine Atrophie der Nuclei caudati nachweisen (**Abbildung 1**). Die zerebralen Anfälle waren im weiteren Verlauf unter hochdosiertem Phenobarbital (Serumspiegel 180 mg/l) und Valproat so beherrschbar, dass eine Betreuung durch die Mutter zu Hause möglich war. Unsere Patientin verstarb im Alter von 12 Jahren. Auf Wunsch der Mutter erfolgte eine molekulargenetische Untersuchung des Huntingtin-Gens bei der älteren Schwester, die erfreulicherweise eine unauffällige CAG-Sequenz ergab.

Diskussion

Das Erkrankungsbild der Chorea Huntington ist fast nur aus der Erwachsenenneurologie bekannt. Klinisch präsentiert sie sich als langsam fortschreitende, neuro-

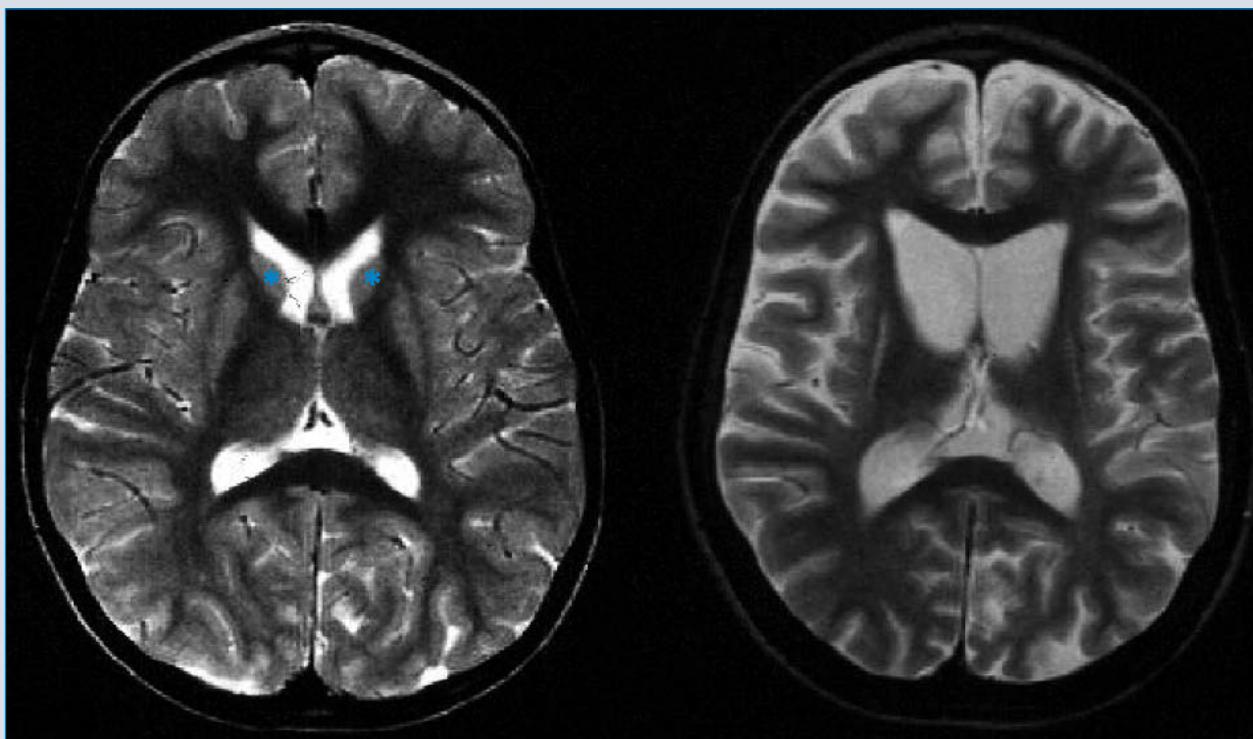


Abbildung 1: Schädel-MRT (T2-Wichtung) der Patientin. a) Initiale Aufnahme mit 5 3/4 Jahren mit regelrechter Darstellung der Ncl. caudati (*). b) Aufnahme mit 12 Jahren. Man erkennt die Atrophie der Ncl. caudati mit konsekutiver Erweiterung der Seitenventrikel. Zudem globale Hirnatrophie.

degenerative Erkrankung mit 1. Hyperkinesien, zumeist in Form von choreatiformen Bewegungsstörungen mit athetoiden Momenten, 2. psychischen Störungen wie Störungen der Affekte, Antriebsstörungen, Wahnbildungen und paranoid-halluzinatorischen Psychosen und 3. Demenz. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht. Die Patienten versterben etwa 10 bis 20 Jahre nach Diagnosestellung.

Die kindliche Chorea Huntington macht nur 0,5-2% der Erkrankten aus [3, 5]. Im Gegensatz zur adulten Form sind die Bewegungsstörungen von extrapyramidalen Störungen wie Hypokinesie, Dystonie, Rigidität und Tremor gekennzeichnet. Choreaformale Bewegungsstörungen stehen nicht im Vordergrund und können sogar gänzlich fehlen. Es kommt zu einem meist raschen mentalen Abbau. Als drittes Charakteristikum leiden die Kinder oft an Epilepsien. In der Literatur werden Häufigkeiten von 25% [4, 6] bis 57% [3] angegeben. Die Schwere der Epilepsie kann variieren, zumeist liegen myoklonische und generalisierte Anfallsformen vor. Bei unserer Patientin entwickelten sich die generalisierten und myoklonischen Anfälle erst nach knapp 4 Jahren, zuvor dominierten die kurzen atonischen Phasen das epileptische Bild. Im Verlauf der Erkrankung stand die schliesslich therapieresistente Epilepsie im Vordergrund der Symptomatik. In anderen Einzelberichten wurden Kinder mit einer Chorea Huntington beschrieben, deren Krankheitsbild sich zunächst als progressive Myoklonus-epilepsie präsentierte [7, 8]. Es wird angenommen, dass die Entwicklung eines Anfallsleidens mit dem Manife-

stationsbeginn im Zusammenhang steht, das heisst je früher die Erkrankung ausbricht, desto häufiger entwickeln die Patienten eine Epilepsie [6, 9]. Die EEG-Veränderungen bei der Chorea Huntington sind unspezifisch. In einem Übersichtsartikel beschreiben Landau und Cannard generalisiert Slow Waves, multifokale Spikes, Poly-Spike-Waves und bilaterale synchronisierte Spikes [10]. Der Pathomechanismus der epileptischen Anfälle bei der Chorea Huntington ist noch ungeklärt, es wird ein Zusammenhang mit dem frühen Untergang der Neurone im Kortex vermutet [11].

Von Seiten der motorischen Störungen zeigte sich bei unserer Patientin vor allem ein hypokinetisches Bewegungsmuster mit Dystonie, dysarthrischer Sprache und Rigidität, choreatische Bewegungsstörungen fehlten. Diese Form wird in der Literatur auch als sogenannte Westphal-Variante der Chorea Huntington beschrieben [12]. In einer Review von 195 Fällen mit juveniler Chorea Huntington berichten van Dijk und Mitarbeiter, dass die rigide Form bei Kindern und Jugendlichen deutlich häufiger vorkommt als bei Erwachsenen. Der Erkrankungsbeginn ist in dieser Gruppe früher und die Überlebensrate kürzer [13]. Es besteht eine Assoziation zwischen der Anzahl von CAG-Wiederholungen im Huntingtin-Gen und dem Erkrankungsalter. Je höher die CAG-Sequenz ist, desto wahrscheinlicher ist ein Erkrankungsbeginn vor dem 20. Lebensjahr. Die Schwelle hierfür wird etwa bei 60 CAG-Wiederholungen vermutet [4]. Die Vererbung dieser sehr langen CAG-Sequenz erfolgt entgegen der nach den mendelschen Gesetzen

vermuteten 50% zu etwa 80% paternal [4, 5, 6]. Die Ursache dieses Phänomens liegt in der Instabilität der CAG-Sequenz während der Meiose – und zwar vor allem in Spermazellen – die zu einer Verlängerung der Sequenz führt [14]. Dieser Effekt ist bei der maternalen Vererbung sehr viel geringer ausgeprägt. In unserem Fall wurde die Mutation ebenfalls vom Vater übertragen, der selbst eine CAG-Sequenz von 47 Wiederholungen zeigte. Bei unserer Patientin lag eine Sequenz von >130 Wiederholungen vor. In der Literatur sind solche Trinukleotidlängen selten, die meisten Sequenzen liegen bei 80-100 Wiederholungen [15]. Die längste CAG-Sequenz im Huntingtin-Gen mit 250 CAG-Wiederholungen wurde interessanterweise aber wahrscheinlich maternal vererbt [16].

Die genetische Beratung der Angehörigen ist schwierig. In unserem Fall brachte uns die Erkrankung des Vaters zur Diagnose. Wäre die Diagnose bei unserer Patientin früher gestellt worden, hätte man entscheiden müssen, ob man die Eltern präsymptomatisch molekulargenetisch untersucht. Die Rate der Neumutationen ist mit max. 3% gering [5], so dass das Risiko, Merkmalsträger zu sein, für Eltern erkrankter Kinder – und hier insbesondere für die Väter – sehr hoch ist. In unserem Fall wurde auch bei der Schwester der Patientin nach ausführlicher humangenetischer Beratung die molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Aus ethischer Sicht ist dies eine Gratwanderung. Aufgrund der Problematik, einerseits über eine sichere Diagnostik für präsymptomatische Merkmalsträger zu verfügen, andererseits den diagnostizierten Patienten keine kausale Therapie einer sicher tödlichen Erkrankung anbieten zu können, wurden Richtlinien für die Durchführung der molekulargenetischen Diagnostik erarbeitet [17].

Bezüglich der Diagnostik bei Kindern ist die Bildgebung von grosser Bedeutung. Eine Atrophie des Nucleus caudatus ist allerdings nicht pathognomonisch für eine Chorea Huntington. Hier müssen Differenzialdiagnosen wie ein M. Leigh und ein M. Wilson berücksichtigt werden [18]. Zudem kann bildgebend in der Positronen-Emissions-Tomographie ein reduzierter Glukosestoffwechsel im Nucleus caudatus dargestellt werden, bevor der Zellverlust im CT oder MRT nachweisbar ist [19, 20].

Zusammenfassend soll darauf hingewiesen werden, dass die Chorea Huntington im Kindesalter zwar eine sehr seltene Erkrankung ist. Bei rasch progredienten Erkrankungen mit dystonen Bewegungsstörungen, Demenz und epileptischen Anfällen wie in unserem Fall sollte aber an diese Diagnose gedacht werden. Wegweisend kann eine Familienanamnese über mehrere Generationen sein. Eine molekulargenetische Untersuchung sollte bei einer negativen Familienanamnese aber gründlich zusammen mit den Familienangehörigen und gemeinsam mit einem Humangenetiker diskutiert werden.

Referenzen

- Davies S, Ramsden DB. Huntington's disease. *Mol Pathol* 2001; 54: 409-413
- Kremer HPH, Goldberg YP, Andrew SE et al. Worldwide study of the Huntington's disease mutation: the sensitivity and specificity of repeated CAG sequences. *N Engl J Med* 1994; 330: 1401-1406
- Rasmussen A, Macias R, Yescas P et al. Huntington Disease in children: genotype-phenotype correlation. *Neuropediatrics* 2000; 31: 190-194
- Nance MA, Myers RH. Juvenile onset Huntington's disease – clinical and research perspectives. *MRDD Research Reviews* 2001; 7: 153-157
- Riess O. Morbus Huntington. In: Riess, O, Schöls L. *Neurogenetik: Molekulargenetische Diagnostik neurologischer Erkrankungen*. Berlin: Springer, 1998: 223-231
- Siesling S, Vegter-van der Vlies M, Roos RAC. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr Neurol* 1997; 17: 37-43
- Gambardella A, Muglia M, Labate A et al. Juvenile Huntington's disease presenting as progressive myoclonic disease. *Neurology* 2001; 57: 708-711
- Sato K, Abe K. Juvenile onset Huntington's disease: correlation with progressive myoclonus epilepsy. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu* 2002; 37: 198-200
- Backenridge CL. Factors influencing dementia and epilepsy in Huntington disease of early onset. *Acta Neurol Scand* 1980; 62: 305-311
- Landau ME, Cannard KR. EEG characteristics in juvenile Huntington's disease: a case report and review of the literature. *Epileptic Disord* 2003; 5: 1-4
- Huntington's Disease Research Collaborative Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971-983
- Topper R, Schwarz M, Lange HW et al. Neurophysiological abnormalities in the Westphal variant of Huntington's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 920-928
- van Dijk JG, van der Velde EA, Roos RAC, Bruyn GW. Juvenile Huntington disease. *Hum Genet* 1986; 73: 235-239
- Zühlke C, Riess O, Bockel B et al. Miotic instability and miotic variability of (CAG)n repeat in the Huntington disease gene. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 2063-2067
- Telenius H, Kremer HP, Theilmann J et al. Molecular analysis of juvenile Huntington disease: the major influence on (CAG)n repeat length is the sex of the affected parent. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1535-1540
- Nance MA, Mathias-Hagen V, Breningstall G et al. Analysis of a very large trinucleotide repeat in a patient with Huntington's disease. *Neurology* 1999; 52: 392-394
- Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1533-1536
- Ho VB, Chuang HS, Roira MJ, Koo B. Juvenile Huntington disease: CT and MR features. *Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1405-1412
- De Volder A, Bol A, Michel C et al. Brain glucose utilization in childhood Huntington's disease studied with positron emission tomography (PET). *Brain Dev* 1988; 10: 47-50
- Hayden MR, Martin WR, Stoessl AJ et al. Positron emission tomography in the early diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986; 36: 888-894

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Barbara J. Fiedler
Universitätskinderklinik Münster
Bereich Neuropädiatrie
Albert-Schweitzer-Str. 33
D 48129 Münster
Tel. 0049 (0)251 8347761
Fax 0049 (0)251 8347765
b.fiedler@ukmuenster.de

Mary Kurian and Fabienne Picard², Presurgical Epilepsy Evaluation Unit, "Functional Neurology and Neurosurgery" Program of the University Hospitals Lausanne and Geneva

²Department of Neurology, University Hospital of Geneva

Summary

Inherited epileptic syndromes associated with mutations in genes coding for ion channels (channelopathies) include generalized epilepsies such as Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus (GEFS+) associated with sodium channel and GABA_A receptor mutations as well as focal epilepsies like Benign Familial Neonatal Convulsions (BFNC) associated with potassium channel mutations and Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (ADNFLE) associated with neuronal nicotinic receptor mutations. Other paroxysmal neurological disorders like periodic paralysis, Familial Hemiplegic Migraine (FHM) and episodic ataxias have also been shown to result from mutations in ion channels and are sometimes associated with epilepsy. Mutations of several different ion channels can cause remarkably similar phenotypes, while distinct mutations of the same gene can cause variable phenotypes, furthermore, the same mutation could lead to variable neurological paroxysmal phenotypes depending on the individual and on age. On the basis of genetic and electrophysiological studies of these channelopathies, novel therapeutic strategies can be developed as in the case of the antiepileptic drug retigabine which is a potassium channel opener. Insight into the relationships between abnormal ion channel function, epileptogenesis and channel sensitivity to antiepileptic drugs may be important for understanding how these drugs actually work to suppress seizures and why they show variability in efficacy from one patient to another. This review summarizes the clinical, genetic and certain pathophysiological concepts of the known neuronal channelopathies associated with epilepsy syndromes and considers the implications of the potential effects of these channel mutations on the antiepileptic drugs' efficacy.

Epileptologie 2006; 23: 75 – 85

Keywords: epilepsy syndromes, channelopathies, genetic

Vererbte Epilepsiesyndrome und Channelopathien

Zu den hereditären epileptischen Syndromen, bei welchen Mutationen in der Kodierung von Ionenkanalgenen (Kanalopathien) vermutet werden, gehören die generalisierten Epilepsien, etwa die generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+), welche Mutationen des Natriumkanals und des GABA_A-Rezeptors zugeschrieben wird, ebenso wie fokale Epilepsien, so etwa die benignen familiären neonatalen Konvulsionen (BFNC), welche in Verbindung gebracht werden mit Mutationen des Kaliumkanals, aber auch die autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE), bei welcher ein Zusammenhang mit Mutationen des neuronalen Nikotinrezeptors vermutet wird. Bei anderen paroxysmisch neuronalen Defekten wie einer periodischen Paralysie, der familiären hemiplegischen Migräne (FHM) und episodischer Ataxie wurde auch die Mutation von Ionenkanälen als Kausalität und möglicher Ursprung von Epilepsien nachgewiesen. Mutationen von mehreren unterschiedlichen Ionenkanälen können bemerkenswert ähnliche Phänotypen erzeugen, während unterschiedliche Mutationen eines selben Gens zu verschiedenen Phänotypen führen können, zudem kann ein- und dieselbe Mutation in verschiedenen paroxysmisch neurologischen Phänotypen enden, je nach Individuum und Alter. Aufgrund von genetischen und elektrophysiologischen Studien der Kanalopathien können neue therapeutische Strategien entwickelt werden, wie zum Beispiel Retigabine, ein Antiepileptikum, welches die Rolle eines Kaliumkanalöffners übernimmt. Ein Einblick in die Zusammenhänge zwischen abnormer Ionenkanalfunktion, Epileptogenese und der Sensibilität, mit welcher ein Kanal auf Antiepileptika anspricht, kann zum besseren Verständnis der Wirkungsweise dieser Medikamente bei der Verhinderung von Anfällen beitragen und auch Erklärungen dafür liefern, weshalb sie bei einem Patienten besser wirken als bei einem anderen. Der Artikel vermittelt einen Überblick über die klinischen, genetischen und einige pathophysiologische Konzepte der bekannten neuronalen Kanalopathien in Verbindung mit Epilepsiesyndromen und reflektiert über die Konsequenzen möglicher Auswirkungen dieser Kanalmutationen auf die Effizienz der Antiepileptika.

Schlüsselwörter: Epilepsiesyndrome, Channelopathien, genetisch

Syndromes épileptiques héréditaires et canalopathies

Les syndromes épileptiques héréditaires attribués aux mutations des gènes de codage des canaux ioniques (canalopathies) englobent les épilepsies généralisées telles que l'épilepsie générale avec convulsions fébriles plus (GEFS+) due à des mutations du canal sodique et du récepteur GABA_A, de même que les épilepsies focales telles que les convulsions néonatales familiales bénignes (BFNC) associées à des mutations du canal potassique et les épilepsies autosomiques dominantes nocturnes du lobe frontal (ADNFLE) associées à des mutations du récepteur nicotinique neuronal. Il a également été démontré que d'autres troubles neurologiques paroxysmiques tels que la paralysie périodique, la migraine hémipégique familiale (FHM) et les ataxies épisodiques résultent de mutations dans des canaux ioniques et sont parfois associées à une épilepsie. Les mutations de différents canaux ioniques peuvent provoquer des phénotypes d'une similitude remarquable et différentes mutations du même gène peuvent provoquer des phénotypes très variable, en plus, une même mutation peut conduire à des phénotypes neurologiques paroxysmaux variables selon l'individu et l'âge. Les études génétiques et électrophysiologiques de ces canalopathies permettent de mettre au point des nouvelles stratégies thérapeutiques comme par exemple l'antiépileptique rétigabine qui est un ouvreur du canal potassique. La compréhension intime des interrelations entre une anomalie de fonctionnement d'un canal ionique, une épileptogénèse et la sensibilité du canal aux antiépileptiques pourrait être importante pour avoir une idée précise du fonctionnement de ces médicaments anticonvulsifs et de leur efficacité variable selon les patients. Le présent papier résume les concepts cliniques et génétiques, ainsi que certains concepts physiopathologiques associés aux syndromes épileptiques. Il s'interroge en outre sur les implications des effets potentiels des mutations de ces canaux sur l'efficacité des antiépileptiques.

Mots clés : syndromes épileptiques, canalopathies, génétique

Introduction

Ion channels play a central role in the generation and control of neuronal excitability. Mutations in ion channel-encoding genes are found in a variety of inherited neurological diseases associated with hyper- or hypoexcitability of the affected tissue [1]. Ion channel disorders (channelopathies) have been linked to a variety of epilepsies considered idiopathic. Neuronal ion channels associated with human inherited epilepsies include voltage-gated channels (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) as well as ligand-gated channels (nicotinic ACh receptors, GABA receptors) [2]. Genotype - phenotype relationships in epilepsy are complex. Mutations of several different ion channels can cause remarkably similar phenotypes (locus heterogeneity), while distinct mutations of the same gene can cause variable phenotypes (allelic heterogeneity), and furthermore, even the same mutation could lead to variable phenotypes depending on factors like age and brain maturation.

Neuronal channelopathies have been mainly identified on the basis of genetic linkage studies. An increasing number of epileptic syndromes belong to this group of disorders. They usually begin at a characteristic age and are sometimes associated with specific EEG patterns. They include generalized epilepsies such as Generalized Epilepsy with Febrile Seizures plus (GEFS+) associated with sodium channel and GABA_A receptor mutations as well as focal epilepsies like Benign Familial Neonatal Convulsions (BFNC) associated with potassium channel mutations and Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (ADNFLE) associated with neuronal nicotinic receptor mutations. Certain forms of idiopathic generalized epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy and absence epilepsy, may result from mutations of Ca^{2+} channels. Mutations of the chloride channel gene have recently been found to be associated with certain types of epilepsy. Parallels are seen in the molecular findings of non-epileptic paroxysmal neurological diseases where ion channels are also responsible, for example, mutations in Na^+ or Ca^{2+} channels are associated with periodic paralysis, calcium channel mutations are associated with Familial Hemiplegic Migraine (FHM) and Episodic Ataxia (EA-2), arising from defects of the same gene (FHM and EA-2 can be considered as allelic channelopathies). These disorders provide interesting models to study the etiology and pathophysiology of the disturbed excitability in the central nervous system in detail. On the basis of genetic and electrophysiological studies of these channelopathies, novel therapeutic strategies can be developed as it has been shown recently for the antiepileptic drug retigabine activating neuronal KCNQ potassium channels [3].

This review summarizes the clinical, genetic and pathophysiological concepts of the known neuronal channelopathies associated with epilepsy syndromes and the implications of the contribution of these channel mutations to the therapy and management of these syndromes.

EPILEPSIE

Der persönliche Leibwächter für Ihre Patienten.



Die neue Retardformulierung

Depakine® Chronosphere®. Granulat mit verlängerter Freisetzung, in Sachets. **Zusammensetzung:** acidum valproicum + natrii valproas, entsprechend folgender Menge an Natriumvalproat: Sachet zu 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg und 1000 mg. **Indikationen:** generalisierte Formen der primären Epilepsie: Petit-Mal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Behandlung manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. Eine günstige Wirkung bei der Prävention manischer Phasen ist nicht belegt. **Dosierung:** Epilepsie: mittlere Tagesdosen bei Monotherapie in einer einzigen Einnahme: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten. Bipolare Störungen: Anfangsdosis ist 1000 mg täglich; Erhaltungsdosis liegt zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. **Kontraindikationen:** akute oder chronische Hepatitis. Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, vor allem medikamentös. Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit. Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hämatologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwer wiegender Pankreatitiden gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten, notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Schwangerschaft, Stillzeit:** wegen des Risikos für den Fötus müssen die Vorteile einer Behandlung und das eingegangene Risiko gegeneinander abgewogen werden. Das Arzneimittel kann pharmakologische Effekte auf den Säugling bewirken. Das Abstillen wird empfohlen. **Unerwünschte Wirkungen:** Hepatopathien, isolierte Hyperammonämie, Pankreatitiden. Hämatologische Wirkungen: häufig Thrombozytopenie. Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Somnolenz, Hyperaktivität oder Irritabilität, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme. Magen-Darm-Störungen: Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhoe. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Zidovudin). **Packungen:** Packungen zu 30 Sachets* für alle Dosierungen (B). **Zulassungsinhaberin:** sanofi aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. CH-VPA 05.12.06

ZNS im Fokus Menschen im Blick

Orfiril®
Phenhydan®
Timonil®
Ospolot®
Diazepam Desitin®



Desitin Pharma GmbH
Desladeckplatz 2
CH-4410 Liestal

Tel.: 061 926 60 10

Fax: 061 926 60 10

E-Mail: info@desitin.ch
Internet: www.desitin.ch

1. Generalized epilepsy syndromes

a. Mendelian idiopathic generalized epilepsies

1.1 Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)

GEFS+ was first identified by Scheffer and Berkovic in 1997 [4]. They described a family that had 25 individuals with generalized epilepsy over 4 generations, with many family members having seizures with fever that persisted beyond 6 years of age or were associated with afebrile generalized seizures. Thus GEFS+ corresponds to a childhood onset-generalized genetic epilepsy syndrome with Febrile Seizures (FS) and a variety of afebrile epileptic seizure types within the same pedigree with autosomal dominant inheritance. Most affected family members have the clinical picture of Febrile Seizures plus (FS+) which is defined by classical febrile seizures which persist beyond the age of 6 years or by the association of afebrile seizures to the classical febrile seizures.

The phenotypic expression of GEFS+ has a spectrum of clinical epilepsy phenotypes including classical FS (FS confined to early childhood i.e. < 6 years), FS+, and in 30% of the patients, FS+ and absences, FS+ and myoclonic seizures, FS+ and atonic seizures, or myoclonic-astatic epilepsy. The overlap of febrile and afebrile seizures is typical of the disorder, but other scenarios are also observed: isolated febrile seizures, afebrile epileptic seizures without preceding FS or FS+ or a free interval between FS or FS+ and subsequent afebrile seizures. Absence seizures are commonly atypical in that they have a longer duration and are less frequent than in typical Childhood Absence Epilepsy (CAE). Myoclonic-Astatic Epilepsy (MAE) described by Doose [5] begins with FS in one third of cases and afebrile Generalized Tonic-Clonic Seizures (GTCS) in other cases, then the child develops a number of generalized seizure types including the myoclonic-astatic seizures. Onset occurs between 1 and 5 years of age and boys are more commonly affected than girls. MAE has a variable course with intellectual disability being common but by no means universal. Affected relatives of MAE probands most commonly have febrile and afebrile GTCS beginning before 5 years. So the phenotypic variation in GEFS+ ranges from mild to severe forms of epilepsy. It has to be noted that even partial seizures can be part of GEFS spectrum [6, 7]. Most phenotypes in GEFS have normal intellect, neurological examination and normal neuroradiological studies. Seizures usually cease by mid-childhood (10-12 years), in some patients they persist and are difficult to treat. EEG is characterized by a normal background and rarely the presence of generalized spike and wave patterns [4].

Genetic heterogeneity in GEFS+ has been well established. The first locus was described on 19q (GEFS1) [4] and corresponded to a gene (SCN1B) encoding the sodium channel β 1 subunit [8]; a second

locus was observed on 2q (GEFS2) and corresponded to the sodium channel alpha subunit gene, SCN1A [9]. Nine different missense mutations in SCN1A have been reported to date [6, 7, 10-12]. Missense mutation in the gene SCN2A coding for the sodium channel α 2 subunit, also localized on 2q, has been described in a Japanese family [13]. Voltage-gated sodium channels are essential for the generation and propagation of action potentials in neuronal tissues. Biochemically, they consist of a large alpha subunit and 1 or 2 smaller beta subunits. The alpha subunit alone can exhibit all the functional attributes of a voltage-gated Na^+ channel, but requires a beta subunit for normal inactivation kinetics. The mutations identified in sodium channel α and β subunits cause subtle changes in channel gating (increases in persistent sodium current, shifts in the voltage-dependence of steady state inactivation and/or resistance to frequency-dependent cumulative inactivation) which are thought to increase neuronal excitability and thus to predispose affected individuals to seizures.

Another ion channel, the GABA_A receptor, has been involved in GEFS+. The involvement of the inhibitory neurotransmission mediated by gamma-aminobutyric acid (GABA) had long been thought to be involved in epilepsy pathogenesis. Missense mutations have been identified in the gene coding for the γ 2 subunit of the GABA_A receptor (GABRG2) localized on 5q34 in four families [14-17]. In two families, febrile seizures plus were associated with absences similar to those of childhood absence epilepsy, which constitutes an atypical phenotype in GEFS+. Comparing phenotypes between patients with SCN1A and those with GABRG2 mutations, it was found that the SCN1A mutations contribute more frequently to the development of FS+ than GABRG2 mutations [18]. More patients with GABRG2 mutations had isolated FS (offset before age 6 years, no associated or subsequent afebrile seizures).

Other syndromes with mutations in SCN1A have been linked to GEFS+:

- Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy (SMEI) or Dravet's syndrome has been suggested to constitute the most severe phenotype of the GEFS+ spectrum, as patients with SMEI could have a family history of seizure disorders compatible with GEFS+ [19]. It is an intractable epilepsy of early childhood, characterized by fever-sensitive, refractory, generalized clonic, GTC or unilateral seizures, beginning in the first year of life. The seizures often culminate in status epilepticus. Development before seizure onset is normal. Appearance of myoclonic seizures during the course of the disease confirms SMEI diagnosis. Some patients have additional complex partial or absence seizures, and psychomotor development declines in almost all patients. Molecular genetics have elucidated much of the etiology of this devastating disorder with about 80% of SMEI patients carrying mutations of the sodium channel subunit gene SCN1A [20-22]. They generally correspond to de novo mutations.

More severe sodium channel dysfunctions including abnormal ion selectivity that are caused by mutations in the pore regions of SCN1A are thought to be involved in the pathogenesis of SMEI [23].

- Intractable childhood epilepsy with GTCS (ICEGTC) also showed mutations in SCNA1 [24]. The onset and severity is similar to SMEI but no other seizure type than GTC is seen in ICEGTC. EEG is characterized by diffuse theta waves and spikes or sharp waves are rarely observed. SMEI and ICEGTC represent a continuum with minor phenotypic and genotypic differences.

1.2. Autosomal dominant form of Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME)

A heterozygous missense mutation of the gene GABRA1 encoding the $\alpha 1$ subunit of the GABA_A receptor was recently detected in the autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy (ADJME) in a family [25]. All affected individuals had myoclonic and generalized tonic-clonic seizures with generalized polyspike and wave discharges on EEG. The GABA_A receptor harbouring the mutation impaired Cl⁻-influx through the channel in response to GABA. There is however no evidence of the implication of the GABRA1 gene in sporadic cases of JME.

1.3. Idiopathic generalized epilepsies associated with mutations in CLCN2

The chloride channel CLC-2 is expressed in the brain, especially in neurons inhibited by GABA and is believed to play a role in maintaining the low intracellular chloride concentration that is necessary for an inhibitory GABA response. Impairment of the neuronal inhibitory system controlled by Cl⁻-influx can result in epilepsy. Mutations in the CLCN2 gene encoding CLC-2, a voltage-gated Cl⁻-channel, were found to be associated with idiopathic generalized epilepsy in three families [26]. The mode of inheritance was autosomal dominant in two families, and the epilepsy was found in only one generation in the third family. The phenotype was variable, including patients with JME and patients with absences (CAE and juvenile absence epilepsy (JAE)) and isolated GTCS.

1.4. Idiopathic generalized epilepsies associated with mutations in calcium channel subunit genes

Mutations in the calcium channel $\beta 4$ subunit gene CACNB4 have been identified in two small families including each two affected members [27]. In one of these families the phenotypes corresponded to JME. Another calcium channel subunit gene (CACNA1) was found to be mutated in a small family with childhood absence epilepsy [28]. The functional analysis of the mutation (R2162H) showed a gain of function affecting the G-protein modulation of the P/Q type Ca²⁺ channels.

b. Non-mendelian idiopathic generalized epilepsies

Few genes have been implied in the common idiopathic generalized epilepsies which seem to have a multigenic mode of inheritance. A study using transmission-disequilibrium test showed significant overall association of CAE with a gene coding for the GABA_A receptor $\beta 3$ subunit, GABRB3, suggesting that the tested polymorphism may be either directly involved in the etiology of CAE or in linkage disequilibrium with disease-predisposing sites [29]. GABRD, encoding a protein for extra or perisynaptic GABA_A receptors has also been shown to be a susceptibility locus for generalized epilepsies [30].

On the other hand, an association was reported between Juvenile Absence Epilepsy (JAE) and polymorphisms in GRIK1 gene encoding a kainate receptor, involving glutamate transmission [31]. For recall, in JAE, absences are not as frequent as in CAE and association with GTCS is frequent.

2. Partial epilepsies

a. Idiopathic focal epilepsies in neonates and in infancy following single gene inheritance

2.1. Benign Familial Neonatal Convulsions (BFNC)

BFNC is a rare dominantly inherited epileptic syndrome characterized by frequent brief seizures within the first days of life that typically disappear spontaneously after weeks to months. In very rare cases, adulthood epilepsy occurs (in ~10% individuals). Although regarded as a generalized epilepsy in ILAE classification in 1989 (Commission, 1989) [32], video-EEG monitoring could later show seizures of partial onset. Seizures have a variety of manifestations including tonic attacks, apnea, clonic, focal and autonomic features.

BFNC was thought to be genetically heterogeneous, with two identified loci on chromosomes 8q and 20q. In 1998 the potassium channel gene KCNQ2 was identified as the 20q gene and a closely related gene KCNQ3 was discovered to be responsible for the chromosome 8q-linked syndrome [33, 34]. In the nervous system KCNQ2 and KCNQ3 gene products assemble to form potassium channels that generate M-currents [35]. M-currents modulate neuronal excitability by dampening the tendency for repetitive firing. Neuronal M-currents are inhibited by muscarinic acetylcholine receptor agonists as well as activators of other types of neurotransmitter receptors. Mutations in either KCNQ2 or KCNQ3 reduce function of the encoded potassium channel by a dominant negative mechanism consistent with the autosomal dominant inheritance pattern of BFNC [36]. The early onset and remission of seizures in BFNC has long been a matter of interest. Okada et al.

[37] proposed that these clinical features have a basis in age-specific expression of the ion channels and that possible development or specific appearance of other channels may compensate for the loss of function of the channel that has the mutation. Systematic functional studies may permit a genotype-phenotype correlation and an improved understanding of how specific mutations leading to seizures may reveal targets for therapeutic intervention.

2.2. Benign Familial Infantile Convulsions (BFIC)

This autosomal dominant syndrome first described in Japan [38] and then in Italian families [39] presents with partial seizures between 2 and 20 months. Clusters of afebrile partial seizures occur over a few days. Linkage to chromosome 19q [40], chromosome 2q24 [41], and to the pericentromeric region of chromosome 16 has been reported in BFIC [42, 43]. This last linkage is the same as in the distinctive syndrome of familial infantile convulsions associated with paroxysmal choreoathetosis (ICCA syndrome) [44] (see 3.a. Epilepsies associated with paroxysmal dyskinesias).

2.3. Benign Familial Neonatal-Infantile Seizures (BFNIS)

A clinically intermittent variant between BFNC and BFIC called benign familial neonatal-infantile seizures (BFNIS) was originally described in a large North American family [45]. This autosomal dominant disorder presents with afebrile focal seizures beginning at a mean age of 11 weeks (2 days to 6 months) in a previously well and developmentally normal infant. To date, a total of 8 families with this syndrome have been reported to have mutations in the sodium channel gene SCN2A [46, 47].

b. Autosomal dominant partial epilepsies

A genetic etiology in generalized epilepsies is widely accepted, but focal or partial epilepsies have been largely attributed to environmental factors such as birth injuries, trauma, infections and brain lesions like tumours and vascular insults. However, in the past decade, there has been increasing recognition of families with dominantly inherited partial epilepsies. The main familial focal epilepsies are Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy (ADNFLE), Familial Mesial Temporal Lobe Epilepsy (FMTLE), Familial Lateral TLE (FLTLE) and Familial Partial Epilepsy with Variable Foci (FPEVF). The only genes identified so far are those for ADNFLE (coding for ion channel subunits) and FLTLE (see paragraph 4 Non-ion channel epilepsy genes).

Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) was first reported in 1994 and has been recognized as a new clinical entity of epilepsy [48]. This partial epilepsy is characterized by clusters of brief seizures during light sleep and is often misdiagnosed as a parasomnia or a psychiatric disorder. ADNFLE is in-

herited as an autosomal dominant trait with incomplete penetrance with both males and females being equally affected. The age of onset is usually in the first or second decade, and seizures can persist throughout adult life. The seizures are characterized by motor activity, with hyperkinetic (frantic movements of bipedal activity, pelvic thrashing), tonic or dystonic features [49]. There is marked intrafamilial variability in severity and the inherited nature is often overlooked, as relatives may only be mildly affected. Mutations have been identified in genes coding for subunits of the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) in some families and in one sporadic case [50]. NACHRs are pentameric ligand-gated ion channel receptors consisting of different functional subunit combinations. Mutations have been identified in the CHRNA4 gene encoding the nAChR α 4 subunit and in the CHRNB2 gene encoding nAChR β 2 subunit [51]. The α 4 and β 2 subunits assemble to form the main cerebral nAChR. Mutations were identified in around only 10% of the reported families. Sporadic cases of nocturnal frontal lobe epilepsy with a similar electroclinical picture have been reported and may represent unrecognized familial cases or de novo mutations.

3. Channelopathies with association of epilepsies and other paroxysmal neurological disorders

A growing list of paroxysmal neurological disorders associated with epilepsies has been shown to result from mutations in ion channels. For instance two different inherited paroxysmal neurological syndromes, episodic ataxia and familial hemiplegic migraine, have been linked to mutations in a same neuronal calcium channel subunit gene [52]. Even a single gene mutation may sometimes lead to a variable expressivity including different paroxysmal neurological disorders, depending on the individual and on the age.

a. Epilepsies associated with paroxysmal dyskinesias

- The Infantile Convulsions and Chorea-Oathetosis (ICCA) syndrome is a syndrome associating familial infantile convulsions with paroxysmal choreoathetosis [44]. Afebrile partial seizures occur at age 3-12 months. They start with psychomotor arrest and deviation of head and eyes, and sometimes secondarily generalize. Paroxysmal choreoathetosis starts between 5 and 9 years of age in most patients and tends to remit in adulthood. The ICCA syndrome has been linked to the pericentromeric region of chromosome 16 and is thought to be related to a single gene mutation, but the responsible gene has not been identified yet.
- Generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia: A syndrome of coexistent generalized epilepsy and

Table 1:

Human inherited neurological diseases associated with neuronal ion channel mutations

	Type of channel	Gene	Ion Channel
1. Epilepsy syndromes			
<i>a. Idiopathic generalized epilepsies</i>			
Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+)	Voltage-gated Na ⁺ channel	<i>SCN1A</i> (2q21-33) <i>SCN2A</i> (2q21-33) <i>SCN1B</i> (19q13)	NaV1.1 sodium channel α1 subunit NaV1.2 sodium channel α2 subunit β1 subunit of sodium channel
	Ligand-gated GABA receptor	<i>GABRG2</i> (5q31-33)	GABA _A γ2 subunit
Childhood absence epilepsy and febrile seizures	Ligand-gated GABA receptor	<i>GABRG2</i> (5q31)	GABA _A γ2 subunit
Myoclonic-astatic epilepsy (MAE)	Voltage-gated Na ⁺ channel	<i>SCN1A</i> , <i>SCN1B</i> <i>GABRG2</i>	Sodium channel and GABA _A receptor subunits
Severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI)	Voltage-gated Na ⁺ channel	<i>SCN1A</i>	Sodium channel α subunit
Intractable childhood epilepsy with GTCS (ICEGTC)	Voltage-gated Na ⁺ channel	<i>SCN1A</i>	Sodium channel α subunit
Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy	Ligand-gated GABA receptor	<i>GABRA1</i> (5q34)	α1 subunit of GABA _A receptor
Idiopathic generalized epilepsy	Voltage-gated chloride channel	<i>CLCN2</i> (3q26)	chloride channel subunit CLC-2
	Voltage-gated calcium channel	<i>CACNB4</i>	calcium channel β4 subunit
		<i>EFHC1</i> *	
Childhood absence epilepsy	P/Q type calcium channel	<i>CACNA1</i>	calcium channel α subunit
<i>b. Idiopathic focal epilepsies</i>			
Benign familial neonatal convulsions (BFNC)	Voltage-gated potassium channel	<i>KCNQ2</i> (20q13) <i>KCNQ3</i> (8q24)	M-type potassium channel subunits
Benign familial neonatal-infantile seizures (BFNIS)	Voltage-gated Na ⁺ channel	<i>SCN2A</i> (2q24)	Sodium channel α subunit
Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)	Ligand-gated nicotinic ACh receptor	<i>CHRNA4</i> (20q13) <i>CHRNB2</i> (1q21)	α subunit of nicotinic receptor β subunit of nicotinic receptor
Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features (ADPEAF)	Leucine-rich glioma inactivated protein	<i>LGI-1</i> * (10q24)	
2. Epilepsies associated with other paroxysmal neurological disorders			
Infantile convulsions and choreoathetosis (ICCA) syndrome			** (chromosome 16)
Generalized epilepsy with paroxysmal dyskinesia	Calcium-sensitive potassium channel (BK)	<i>KCNMA1</i> (10q22)	subunit of BK (or Maxi-K) channel
Episodic ataxia type 1 (EA1) with partial epilepsy	Voltage-gated potassium channel	<i>KCNA1</i> (12p13)	α1 subunit of Kv1.1
Generalized epilepsy with episodic ataxia type 2	P/Q type calcium channel	<i>CACNB4</i>	Calcium channel β4 subunit
Absence epilepsy with episodic ataxia	P/Q type calcium channel	<i>CACNA1A</i>	α _{1A} subunit of CaV2.1 channel
Idiopathic epilepsy with migraine		<i>ATP1A2</i> Na ⁺ ,K ⁺ -ATPase pump gene * (1q23)	

3. Other non-epileptic neurological syndromes associated with neuronal ion channel mutations

Familial hemiplegic migraine (FHM)	Voltage-gated Ca ²⁺ channel	<i>CACNA1A</i>	α subunit of CaV2.1
Episodic ataxia type 2 (EA2)	Voltage-gated Ca ²⁺ channel	<i>CACNA1A</i>	α subunit of CaV2.1
Spinocerebellar ataxia type 6	Voltage-gated Ca ²⁺ channel	<i>CACNA1A</i>	α subunit of CaV2.1
Familial hyperekplexia	Ligand-gated glycine receptor	<i>GLRA1</i>	α-1 subunit of glycine receptor

* non-ion channel epilepsy gene

** gene not identified yet

paroxysmal dyskinesia has been linked to chromosome 10q22. A mutation has been identified in the alpha subunit of the calcium-sensitive potassium (BK) channel [53]. The mutant BK channel has a markedly greater macroscopic current. Single-channel recordings show an increase in open-channel probability due to a three- to five-fold increase in Ca²⁺ sensitivity. It has been proposed that enhancement of BK channels *in vivo* leads to increased excitability by inducing rapid repolarization of action potentials, resulting in generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia by allowing neurons to fire at a faster rate.

This same gene was also reported to be mutated in families with only idiopathic generalized epilepsy.

- Absence epilepsy with episodic ataxia: Several loss of function mutations have been described in a gene, CACNA1A, encoding a subunit of the P/Q type voltage-gated Ca²⁺ channel (CaV2.1) in families with a complex phenotype including episodic ataxia and absence epilepsy [58]. A de novo heterozygous nonsense mutation in CACNA1A also has been reported in a patient affected by generalized epilepsy (GTCS and absence seizures), episodic and progressive ataxia and mild learning difficulties [59].

b. Epilepsies associated with episodic ataxias

- Episodic ataxia type 1 (associated with myokymia) is an autosomally dominant inherited disorder characterized by brief attacks of cerebellar incoordination that last up to a few minutes and are triggered by stress or exertion. Between attacks, many patients have continuous motor unit activity, with characteristic myokymia on electromyography, although this feature is commonly subclinical. There are striking differences in severity and response to drugs (mainly carbamazepine and acetazolamide) used to treat the disorder among kindreds bearing different mutations. Partial epileptic seizures were reported in five families, occurring in some family members affected by ataxia or myokymia [54, 55]. This disorder has been located to chromosome 12p13 and attributed to mutations in the KCNA1 gene encoding the Kv1.1 potassium channel [55-57].
- Idiopathic generalized epilepsy with episodic ataxia type 2: Mutations were identified in a gene encoding a voltage-gated calcium channel, CACNB4, in patients with generalized epilepsy and episodic ataxia [27]. This gene encodes the β4 subunit, a protein that modulates function and trafficking of P/Q type neuronal calcium channels. Voltage-gated calcium channels, particularly the P/Q type channels, are important for neurotransmitter release in the CNS.

c. Epilepsies associated with myokymia

- A syndrome in which benign familial neonatal convulsions were followed later by myokymia was described in two families [60]. The muscular hyperexcitability was caused by an altered excitability of the lower motor neuron. The myokymic activity was continuous, contrary to the other neurological disorders described in association with epilepsy, as mentioned above. All the affected members of one reported myokymia/BFNC family carried a mutation in the KCNQ2 gene as found in other families with only BFNC.

4. Non-ion channel epilepsy genes

Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features (ADPEAF), also known as Familial Lateral Temporal Lobe Epilepsy (FTLE), is a familial epilepsy syndrome characterized by symptoms of lateral temporal lobe epilepsy, including mainly auditory auras (buzzing, roaring, ringing, etc) [61, 62]. Sometimes ictal aphasia and visual misperceptions can occur, in some families. Secondary generalized tonic-clonic seizures are frequent. The age of onset is variable, usually in the second or third decade of life, and seizures are easily controlled with antiepileptic drugs. EEGs may show

posterior temporal epileptiform discharges, but are frequently normal. Previous reports described normal MRIs in all patients, but abnormalities have been described in the lateral cortex of the temporal lobe in one family [63]. Mutations in the Leucine rich glioma inactivated 1 (LGI-1 or epitempin) gene located on chromosome 10q have been found in one half of the reported families with FTLE [62, 64, 65]. Although the Lgi1 protein is not an ion channel subunit, it has very recently been shown to associate with the potassium channel Kv1.1 [66]. The mutant Lgi1 proteins are not any more able to prevent inactivation of Kv1.1 by the Kvβ1 subunit. By enhancing the inactivation of Kv1.1 channels, they allow a broadening of action potentials during repetitive neuronal firing and may thus cause epilepsy. This discovery provides a new insight into our understanding of the genetics of idiopathic epilepsy. Sporadic patients with lateral temporal lobe epilepsy (without a positive family history) have been reported [67] and this syndrome was termed by the authors "idiopathic partial epilepsy with auditory features". Mutations in LGI-1 were excluded in all these patients although they had clinical manifestations identical to those seen in FTLE, including a good prognosis.

A second gene which is not directly an ion channel and is mutated in some families with idiopathic generalized epilepsy (JME or GTCS only) is the EFHC1 gene [68]. It encodes a protein that modulates and interacts with type R voltage-dependent calcium channels and has apoptotic activity.

A third gene which does not encode an ion channel but which is involved in ion transportation, the ATP1A2 Na⁺, K⁺-ATPase pump gene on chromosome 1q23, was found to be mutated in a family including patients with an idiopathic form of epilepsy and migraine. Indeed in this family, BFIC and familial hemiplegic migraine partially co-segregated [69].

Conclusions and future prospects

Advances in the field of genetics of the epilepsies continue to develop as new genes are discovered and the functional consequences of the disease-causing mutations are unravelled. Genetic information obtained from animal models of epilepsy either genetically engineered or spontaneous mutants and from human epilepsy have prompted us to view certain epilepsy syndromes as disorders of ion channels. The idiopathic epilepsies appear indeed to be caused mainly by mutations in genes coding for ion channels (**Table 1**). Many other ion channels are likely to be identified in neurological diseases including epilepsy syndromes in the future. For instance the h-channel is a good candidate [70]. The h-channels are voltage-gated ion channels with unique biophysical properties. They exert a significant modulatory influence on neuronal excitability, are a target of antiepileptic drugs and their

activity is influenced by seizures, raising the question of whether they may play a role in epileptogenesis [71]. In addition, the phenotypic range associated with individual channels is likely to be broader than currently known. Apart from the focus on families with Mendelian inheritance, the finding of mutations in patients with sporadic epilepsy prompts a more extensive search for channelopathies in the absence of family history. It is hoped that molecular insights gained from the monogenic epilepsies will help in further understanding epilepsies with complex inheritance pattern.

A better understanding of the ion channels which are involved will contribute to finding more specific antiepileptic drugs. Retigabine is an antiepileptic drug with a recently described novel mechanism of action that involves opening of neuronal K(V)7.2-7.5 (formerly KCNQ2-5) voltage-activated K⁺ channels [72]. These channels (primarily K(V)7.2/7.3) enable generation of the M-current, that serves to stabilize the membrane potential and control neuronal excitability. In this regard, retigabine has been shown to have a broad-spectrum of activity in animal models of electrically-induced (amygdala-kindling, maximal electroshock) and chemically-induced (pentylenetetrazole, picrotoxin, NMDA) epileptic seizures. These encouraging results suggest that retigabine may also prove useful in the treatment of other diseases associated with neuronal hyper-excitability.

Current advances in pharmacology could allow the modulation of channel functions based on the characteristics of the channels (pharmacogenetic studies). Targeting channels may be a productive avenue to the production of antiepileptic drugs and can be carried out more precisely as more genetic defects are identified. Certain antiepileptic drugs (e.g. phenytoin) inhibit voltage-gated Na⁺ channels. There is a hypothesis that the changes in channel gating may also alter channel sensitivity to antiepileptic sodium channel blockers, as a mutation in the β1 subunit of the voltage-gated sodium channel led *in vitro* to a reduced channel sensitivity to phenytoin [73]. In GEFS+, some patients respond well to sodium channel blockers [4], so the mutations do not render these compounds therapeutically ineffective in controlling epilepsy. Nevertheless, there has been no systematic study investigating whether patients with GEFS+ or other forms of epilepsy associated with sodium channel mutations show altered responsiveness to phenytoin or other antiepileptic sodium channel blockers. This would be interesting and potentially important for future investigations.

In correlation with the high sensitivity of ADNFLE to carbamazepine, it is interesting to note that most of the mutant nicotinic receptors are more sensitive to this drug than normal receptors and readily inhibited at pharmacological concentrations [74]. The broader implications of this idea are intriguing, because common idiopathic epilepsies could in some cases involve subtle

changes in ion channel function, which in turn might influence channel sensitivity to antiepileptic drugs. Hoffman and Gardner [75] pointed out that a drug designed to correct the calcium-channel defect in patients with mutations of the CACNL1A4 gene may need to be completely 'phenotype-specific' as well as 'channel-specific' and may need to modulate the activity of the calcium channel differently between several disorders, despite the shared site of the biochemical defect. Conceivably, inhibitors of channel function may be effective in disorders caused by change-of-function mutations (e.g. in patients with hemiplegic migraine), whereas agents that stimulate the same channel might be beneficial in patients with loss-of-function mutations (such as those in episodic ataxia).

Insight into the relationships between epileptogenesis, abnormal ion channel function and channel sensitivity to antiepileptic drugs may be important for understanding how these drugs actually work to suppress seizures and why they show variability in efficacy from one patient to another. Improved understanding of the gene-gene and gene-environment interactions will enable us in future to make the correct diagnosis of inherited epilepsies, provide accurate prognosis and select the best treatment based on the genotype data from an individual patient.

References

1. Lerche H, Jurkatt-Rott, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *American Journal of Medical Genetics* 2001; 106: 146-159
2. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S, Berkovic SF. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 171-176
3. Schenzer A, Friedrich T, Pusch M et al. Molecular determinants of KCNQ (Kv7) K⁺ channel sensitivity to the anticonvulsant retigabine. *J Neurosci* 2005; 25: 5051-5060
4. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490
5. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; 6: 163-168
6. Abou-Khalil B, Ge Q, Desai R et al. Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology* 2001; 57: 2265-2272
7. Ito M, Nagafuchi H, Okazawa K et al. Autosomal dominant epilepsy with febrile seizures plus with missense mutations of the Na⁺ channel α1 subunit gene, SCN1A. *Epilepsy Res* 2002; 48: 15-23
8. Wallace RH, Wang DW, Singh R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in Na⁺ channel β1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-370
9. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F et al. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizure plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Human Genet* 1999; 65: 1078-1085
10. Nabbout R, Gennaro E, Bernadina D et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003; 60: 1961-1967
11. Annesi G, Gambardella A, Carriero S et al. Two novel SCN1A missense mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Epilepsia* 2003; 44: 1257-1258
12. Sugawara T, Mazaki-Miyasaki E, Ito M et al. Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. *Neurology* 2001; 57: 703-705
13. Sugawara T, Tsurubuchi Y, Agarwala KL et al. A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6384-6389
14. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the γ2-subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28: 46-48
15. Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. Mutant GABA(A) receptor γ2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52
16. Marini C, Harkin L, Wallace RH et al. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA_A receptor mutation. *Brain* 2003; 126: 230-240
17. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM et al. Truncation of the GABA(A)-receptor γ2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 530-536
18. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R et al. Fever, genes and epilepsy. *The Lancet Neurology* 2004; 3: 421-430
19. Singh R, Andermann E, Whitehouse WPA et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+. *Epilepsia* 2001; 42: 837-844
20. Scheffer IE, Harkin LA, Dibbens LM et al. Neonatal epilepsy syndromes and generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). *CNS Spectr* 2006; 11: 43-49
21. Kimura K, Sugawara T, Mazaki-Miyasaki E et al. A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)

- inherited from a father with febrile seizures.* *Brain Dev* 2005; 27: 424-430
22. Ceulemans BPGM, Claes LRF, Lagae LG. *Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy.* *Pediatric Neurology* 2004; 30: 236-243
 23. Kanai K, Hirose S, Oguni H et al. *Effect of localisation of missense mutations in SCN1A on epilepsy phenotype severity.* *Neurology* 2004; 63: 329-334
 24. Fugiwara T, Sugawara T, Mazaki-Mayazaki et al. *Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures.* *Brain* 2003; 126: 531-546
 25. Cossette P, Lortie A, Vanasse M et al. *Autosomal dominant juvenile myoclonic epilepsy and GABRA1.* *Adv Neurol* 2005; 95: 255-263
 26. 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
 27. Escayg A, De Waard M, Lee DD et al. *Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta 4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia.* *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1531-1539
 28. Popa MA, Cobilanschi I, Maljevic S et al. *Pure childhood absence epilepsy associated with a gain of function mutation inCACNA1A affecting G-protein modulation of P/Q type Ca²⁺ channels.* *Epilepsia* 2005; 46S6: 80 (Abstract)
 29. Feucht M, Fuchs K, Pichlbauer E et al. *Possible association between childhood absence epilepsy and the gene encoding GABRB3.* *Biol Psychiatry* 1999; 46: 997-1002
 30. Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC et al. *GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA_A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies.* *Hum Mol Genet* 2004; 13: 1315-1319
 31. Sander T, Hildmann T, Kretz R et al. *Allelic association of juvenile absence epilepsy with a GluR5 kainate receptor gene (GRIK1) polymorphism.* *Am J Med Genet* 1997; 74: 416-421
 32. 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
 33. 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
 34. Charlier C, Singh NA, Ryan SG et al. *A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family.* *Nat Genet* 1998; 18: 53-55
 35. Wang H S, Pan Z, Shi W et al. *KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel subunits: molecular correlates of the M-channel.* *Science* 1998; 282: 1890-1893
 36. Schroeder BC, Kubisch C, Stein V, Jentsch TJ. *Moderate loss of function of cyclic-AMP-modulated KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels causes epilepsy.* *Nature* 1998; 396: 687-690
 37. Okada M, Zhu G, Hirose S et al. *Age-dependent modulation of hippocampal excitability by KCNQ-channels.* *Epilepsy Res* 2003; 53: 81-94
 38. Watanabe K, Yamamoto N, Negoro T et al. *Benign complex partial epilepsies in infancy.* *Pediatr Neurol* 1987; 3: 208-211
 39. Vigevano F. *Benign familial infantile seizures.* *Brain Dev* 2005; 27: 172-177
 40. Guipponi M, Rivier F, Vigevano F et al. *Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q.* *Hum Mol Genet* 1997; 6: 473-477
 41. Malacarne M, Gennaro E, Madia F et al. *Benign familial infantile convulsions: mapping of a novel locus on chromosome 2q24 and evidence for genetic heterogeneity.* *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1521-1526
 42. Caraballo R, Pavek S, Lemanique A et al. *Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome.* *Am J Hum Genet* 2001; 68: 788-794
 43. Weber YG, Berger A, Bebek N et al. *Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families.* *Epilepsia* 2004; 45: 601-609
 44. Szepeowski 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
 45. Kaplan RE, Lacey DJ. *Benign familial neonatal-infantile seizures.* *Am J Med Genet* 1983; 16: 595-599
 46. Heron SE, Crossland CM, Andermann E et al. *Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures.* *Lancet* 2002; 360: 851-852
 47. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L et al. *Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy.* *Ann Neurol* 2004; 55: 550-557
 48. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. *Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder.* *Brain* 1995; 118: 61-73
 49. 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
 50. Phillips HA, Marini C, Scheffer IE et al. *A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy.* *Ann Neurol* 2000; 48: 264-267
 51. Picard F, Scheffer IE. *Recently defined genetic epilepsy syndromes.* In: *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th edition. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2005: 519-535
 52. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN et al. *Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4.* *Cell* 1996; 87: 543-552
 53. Du W, Batista JF, Yang H et al. *Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder.* *Nat Genet* 2005; 37: 733-738
 54. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A et al. *A novel mutation in the human voltage gated potassium channel gene (Kv1.1) associated with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy.* *Brain* 1999; 122: 817-825
 55. Eunson LH, Rea R, Zuberi SM et al. *Clinical, genetic and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability.* *Ann Neurol* 2000; 48: 647-656
 56. Spauschus A, Eunson L, Hanna MG, Kullmann DM. *Functional characterization of a novel mutation in KCNA1 in episodic ataxia type 1 associated with epilepsy.* *Ann NY Acad Sci* 1999; 868: 442-446
 57. Browne DL, Gancher SD, Nutt GJ et al. *Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene KCNA1.* *Nat Genet* 1994; 8: 136-140
 58. Imbrici P, Jaffe SL, Eunson LH et al. *Dysfunction of the brain calcium channel CaV2.1 in absence epilepsy and episodic ataxia.* *Brain* 2004; 127: 2682-2692
 59. Jouveneau A, Eunson LH, Spauschus H et al. *Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel.* *Lancet* 2001; 358: 801-807
 60. Dedeck K, Kunath B, Kananura C et al. *Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K⁺ channel.* *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12272-12277

61. Ottmann R, Risch N, Hauser WA et al. Localisation of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Gen* 1995; 10: 56-60
62. Winawer MR, Ottmann MR, Hauser WA et al. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000; 54: 2173-2176
63. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 2003; 60: 1546-1551
64. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B et al. Mutations in *LGI1* cause autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30: 335-341
65. Berkovic SF, Izzillo P, McMahon JM et al. *LGI-1* mutations in temporal lobe epilepsies. *Neurology* 2004; 62: 1115-1119
66. Schulte U, Thumfart JO, Klocker N et al. The epilepsy-linked *Lgi1* protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron* 2006; 49: 697-706
67. Bisulli F, Tinuper P, Aoni P et al. Idiopathic partial epilepsy with auditory features (IPEAF): a clinical and genetic study of 53 sporadic cases. *Brain* 2004; 127: 1343-1352
68. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aguan K et al. Mutations in *EFHC1* cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36: 842-849
69. Vanmolkot KRJ, Kors EE, Hottenga JJ et al. Novel mutations in the Na⁺, K⁺-ATPase pump gene *ATP1A2* associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. *Ann Neurol* 2003; 54: 360-366
70. Poolos NP. The h-channel: a potential channelopathy in epilepsy? *Epilepsy Behav* 2005; 7: 51-56
71. Dyhrfjeld-John J, Soltez I. Dendritic h channelopathy in epileptogenesis. *Neuron* 2004; 44: 402-403
72. Blackburn-Munro G, Dalby BW et al. Retigabine: chemical synthesis to clinical application. *CNS Drug Rev* 2005; 11: 1-20
73. Lucas PT, Meadows LS, Nicholls J, Ragsdale DS. An epilepsy mutation in the β1 subunit of the voltage gated sodium channel results in reduced channel sensitivity to phenytoin. *Epilepsy Res* 2005; 64: 77-84
74. Picard F, Bertrand S, Steinlein OK, Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia* 1999; 40: 1198-1209
75. Hoffman EP, Gardner K. Ion channels-molecular divining rods hit their clinical mark. *New Eng J Med* 1997; 336: 1599-1600

Address for correspondence:

Dr Mary Kurian

Presurgical Epilepsy Evaluation Unit

Dept. of Neurology

University Hospital of Geneva

24 rue Micheli-du-Crest

CH 1211 Geneva 14

Tel. 0041 22 372 8347

Fax 0041 22 372 8333

mary.kurian@hcuge.ch

**Renzo Guerrini, Elena Parrini and Carla Marini, Epilepsy,
Neurophysiology and Neurogenetics Unit, Division of
Child Neurology and Psychiatry, University of Pisa and
Research Institute Stella Maris Foundation, Pisa, Italy**

Summary

The malformations of the cerebral cortex represent a major cause of developmental disabilities, severe epilepsy and reproductive disadvantage. The advent of high resolution MRI techniques has facilitated the *in vivo* identification of a large group of cortical malformation phenotypes. Several malformation syndromes caused by abnormal cortical development have been recognized and specific causative gene defects have been identified.

Periventricular nodular heterotopia is a malformation of neuronal migration in which a subset of neurons fails to migrate into the developing cerebral cortex. X-linked Periventricular Nodular Heterotopia (PNH) is mainly seen in females and is often associated with focal epilepsy. FLNA mutations have been reported in all familial cases and in about 25% of sporadic patients. A rare recessive form of PNH due ARGEF2 gene mutations has also been reported in children with microcephaly, severe delay and early seizures.

Lissencephaly-pachygryia and subcortical band heterotopia are disorders of neuronal migration and represent a malformative spectrum resulting from mutations of either LIS1 or DCX genes. LIS1 mutations cause a more severe malformation in the posterior brain regions. Most children have severe developmental delay and infantile spasms, but milder phenotypes are on record, including posterior subcortical band heterotopia owing to mosaic mutations of LIS1. DCX mutations usually cause anteriorly predominant lissencephaly in males and subcortical band heterotopia in female patients. Mutations of DCX have also been found in male patients with anterior subcortical band heterotopia and in female relatives with normal brain magnetic resonance imaging.

Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia, accompanied by severe delay, hypotonia, and seizures, has been associated with mutations of the reelin (RELN) gene. X-linked lissencephaly with corpus callosum agenesis and ambiguous genitalia in genotypic males is associated with mutations of the ARX gene. Affected boys have severe delay and seizures with suppression-burst EEG. Early death is frequent. Carrier female patients can have isolated corpus callosum agenesis.

Among several syndromes featuring polymicrogyria, bilateral perisylvian polymicrogyria shows genetic heterogeneity, including linkage to chromosome Xq28 in some pedigrees, autosomal dominant or recessive inheritance in others, and an association with chromosome 22q11.2 deletion in some patients. About 65% of patients have severe epilepsy. Recessive bilateral fronto-parietal polymicrogyria has been associated with mutations of the GPR56 gene.

Epilepsy is often present in patients with cortical malformations and tends to be severe, although its incidence and type vary in different malformations. It is estimated that up to 40% of children with drug-resistant epilepsy have a cortical malformation. However, the physiopathological mechanisms relating cortical malformations to epilepsy remain elusive.

Epileptologie 2006; 23: 86 – 98

Keywords: cortical malformations, periventricular nodular heterotopia, lissencephaly, polymicrogyria, genetics, epilepsy

Missbildungen des zerebralen Kortex als Ursache von mentaler Retardation und Epilepsie: Anatomoklinisches und genetisches Spektrum

Missbildungen der Hirnrinde gehören zu den Hauptursachen von Entwicklungsstörungen, schwerer Epilepsie und Reproduktionsproblemen. Die Entwicklung der hoch auflösenden MRI-Technologie hat die *in vivo* Identifikation einer grossen Anzahl von Hirnrindemissbildungsphänotypen erleichtert. Mehrere auf eine abnormale Entwicklung der Hirnrinde zurückzuführende Missbildungssyndrome wurden erkannt und die spezifisch damit zusammenhängenden genetischen Defekte sind identifiziert worden.

Die periventrikuläre nodulare Heterotopie ist eine Fehlentwicklung der neuronalen Migration, wobei eine Untergruppe von Neuronen nicht in die sich entwickelnde Hirnrinde wandert. Die X-gebundene periventrikuläre nodulare Heterotopie (PNH) ist fast ausschliesslich bei Frauen anzutreffen, häufig in Verbindung mit einer fokalen Epilepsie. FLNA-Mutationen wurden bei allen hereditären Fällen beobachtet und in ungefähr 25% der Patienten mit sporadischen Anfällen. Eine seltene, rezessive, von Mutationen des ARGEF2-Gens verursachte Form von PNH wurde auch bei Kin-

*This work was partly funded by a grant from the Italian Minister of Education, (Dr. Carla Marini)

dern mit Mikrozephalie, gravierender Retardierung und Anfällen im frühesten Kindesalter festgestellt.

Lissenzephalie-Pachygyrie und subkortikale Bandheterotopie sind Störungen in der neuronalen Wanderung und drücken sich aus in einem breiten Spektrum von Fehlbildungen der hinteren Hirnregionen. Die meisten davon betroffenen Kinder fallen auf durch ein schweres Entwicklungsdefizit und infantile Spasmen, leichtere Phänotypen sind jedoch bekannt, inklusive einer posterior subkortikalen Bandheterotopie aufgrund von mosaizistischen Mutationen des LIS1-Gens. DCX-Mutationen verursachen normalerweise hauptsächlich im anterioren Bereich vorkommende Lissenzephalien bei männlichen Patienten und subkortikale Bandheterotopien bei weiblichen Patienten. DCX-Mutationen wurden auch bei männlichen Patienten mit anteriorer subkortikaler Bandheterotopie und bei ihren weiblichen Verwandten mit einer normalen MRI-Hirnbildgebung gefunden.

Eine autosomale rezessive Lissenzephalie mit Kleinhirnhypoplasie, verbunden mit gravierender Retardierung, Hypotonie und Anfällen wurde abgeleitet aus Mutationen des Reelin kodierenden RELN-Gens. X-vergebundene Lissenzephalie mit Agenesie des Corpus callosum und unternentwickelten Genitalien findet man bei genotypischen männlichen Patienten mit Mutationen des ARX-Gens. Betroffene Knaben weisen eine gravierende Retardierung auf und Anfälle mit einem „Suppression-Burst-EEG“. Häufig tritt der Tod sehr früh ein. Trägerpatientinnen können vereinzelt eine Corpus-callosum-Agenesie aufweisen.

Unter den verschiedenen Polymikrogyriesyndromen zeigt die bilaterale perisylvische Polymikrogyrie genetisch ein heterogenes Bild mit Verbindung zum Xq28-Chromosom bei einigen Stammbäumen und Deletion des 22q11.2-Chromosoms bei anderen. Etwa 65% der Patienten leiden an einer schweren Epilepsie. Rezessive bilaterale frontoparietale Polymikrogyrie ist in Verbindung gebracht worden mit Mutationen des GPR56-Gens.

Epilepsie ist oft in tendenziell gravierender Form vorhanden bei Patienten mit kortikalen Fehlbildungen, obwohl Auftretenshäufigkeit und -art je nach Fehlbildung variieren können. Schätzungsweise etwa 40% der Kinder mit einer therapieresistenten Epilepsie leiden unter einer kortikalen Fehlbildung. Die physiopathologischen Mechanismen, welche eine Verbindung von kortikalen Fehlbildungen und Epilepsie erklären könnten bleiben uns jedoch momentan noch verschlossen.

Schlüsselwörter: kortikale Fehlbildungen, periventrikuläre nodulare Heterotopie, Lissenzephalie, Polymikrogyrie, Genetik, Epilepsie

Les malformations du cortex cérébral comme origine de retardements mentaux et d'épilepsie : spectre anatomoclinique et génétique

Les malformations du cortex cérébral représentent une cause majeure de troubles du développement, d'épilepsies graves et de problèmes de la procréation. La mise au point des techniques IRM à haute résolution a facilité l'identification *in vivo* d'un vaste groupe de phénotypes de malformations corticales. Plusieurs syndromes liés à des malformations imputables à un développement cortical abnormal ont été reconnus et la causalité de certains défauts de gènes spécifiques a été identifiée.

L'hétérotopie nodulaire périventriculaire est une malformation de la migration neuronale où un sous-groupe de neurones ne migre pas dans le cortex en voie de développement. L'hétérotopie nodulaire périventriculaire (PNH) liée à l'X apparaît surtout chez les sujets féminins et elle est souvent associée à une épilepsie focale. Des mutations du gène FLNA ont été rapportées dans tous les cas familiaux et dans à peu près 25% des patients à épilepsies sporadiques. Une forme rare de PNH due à des mutations du gène ARGEF2 a également été rapportée chez les enfants avec une microcéphalie, un retardement mental sévère et des attaques précoce.

La lissencéphalie de type pachygyrie et l'hétérotopie sous-corticale en bandes sont des troubles de la migration neuronale et présentent un spectre de malformations résultant de mutations soit du gène LIS1 ou du gène DCX. Les mutations du gène LIS1 provoquent des malformations plus sévères dans les régions postérieures du cerveau. La plupart des enfants sont gravement retardés dans leur développement et souffrent de spasmes infantiles, mais des phénotypes moins sévères ont été rapportés, y compris des cas d'hétérotopie sous-corticale en bandes dues à des mutations en mosaïque du gène LIS1. Les mutations de DCX provoquent généralement une lissencéphalie antérieure prédominante chez les sujets masculins et une hétérotopie sous-corticale en bandes chez les patientes féminines. Des mutations du gène DCX ont également été détectées dans les patients masculins avec une hétérotopie sous-corticale antérieure et leurs parentes avec un diagnostic IRM normal du cerveau.

La lissencéphalie à hypoplasie cérébellaire accompagnée de retards graves du développement mental, d'hypotonie et de crises a été associée aux mutations du codant de la reline, le gène RELN. La lissencéphalie liée à l'X avec agénésie du corps calleux et organes génitaux ambigus dans les sujets masculins génotypiques est associée aux mutations du gène ARX. Les garçons affectés souffrent de retards mentaux graves et de crises avec un tracé EEG de type suppression-burst. Une mort précoce est fréquente. Des agénésies isolées du corps calleux ont été rapportées chez les patientes porteuses.

Parmi les syndromes à polymicrogyrie, la polymicrogyrie périnsylvienne bilatérale se distingue par son hétérogénéité génétique, affichant un lien avec le chromosome Xq28 dans certaines lignées, un héritage autosomique dominant ou récessif dans d'autres, le tout en association avec une délétion du chromosome 22q11 chez certains patients. A peu près 65% des patients souffrent d'une épilepsie grave. La polymicrogyrie bilatérale frontopariétale a été citée en rapport avec les mutations du gène GPR56.

L'épilepsie s'observe fréquemment chez les patients avec une malformation corticale, souvent sous une forme grave, bien que l'incidence et le type varient selon les malformations. On estime qu'environ 40% des enfants avec une épilepsie pharmacoréfractaire présentent une malformation corticale. Cependant, les mécanismes liant les malformations corticales à l'épilepsie nous échappent encore.

Mots clés : malformations corticales, hétérotopie nodulaire périventriculaire, lissencéphalie, polymicrogyrie, génétique, épilepsie

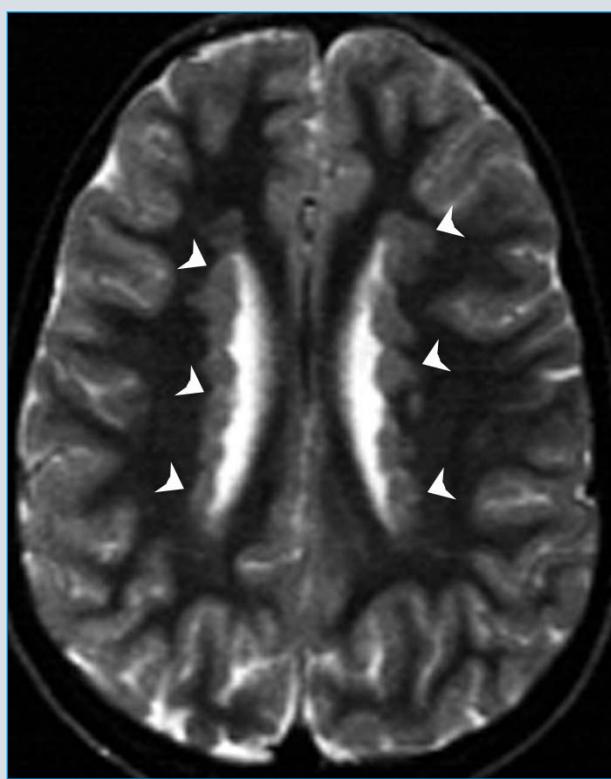


Figure 1: Brain MRI scan; axial section. Typical classic bilateral periventricular nodular heterotopia in a woman with a missense mutation of the FLNA gene. Bilateral nodules of subependymal heterotopia are contiguous and rather symmetric, extensively lining the ventricular walls (white arrows). Patients with periventricular heterotopia different from that reproduced in this picture have very low chances of carrying a mutation on the FLNA gene.

Introduction

The genetic malformations of the cerebral cortex are usually characterized by malposition and abnormal differentiation of grey matter [1]. The development of human cerebral cortex can be divided into three overlapping stages. During the first stage, stem cells proliferate and differentiate into young neurons or glial cells deep in the forebrain, in the ventricular and subventricular zones lining the cerebral cavity. In the second phase, after their final mitotic division, cortical neurons migrate away from their place of origin in a radial fashion – along the radial glial fibres from the periventricular region, or tangentially, primarily from the ganglionic eminences – towards the pial surface, where each successive generation passes one another and settles in an inside-out pattern within the cortical plate. The third phase represents cortical organization within six layers associated with synaptogenesis and apoptosis. This is a dynamic process and more than one stage may occur simultaneously during several gestational weeks. In humans, the proliferation stage ranges from weeks 5-6 to weeks 16-20, migration from weeks 6-7 to weeks 20-24, and organization from week 16 until well into postnatal life.

When migration is complete, the cortex is a six-layered structure, with each layer comprising different types of neurons that form discrete connections within the CNS and perform distinct functions. The abnormalities that primarily affect proliferation are usually associated with an alteration in both neuronal and glial cell differentiation, producing abnormal cell size and morphology [2]. Disorders affecting neuronal migration are characterized by abnormal neuronal positioning [2]. When migration is arrested during later cortical development, abnormal cell position is more likely to be restricted to the cortex.

Genetic studies of cerebral cortex development and neuronal migration have been remarkably successful over the past few years, uncovering several genes that, when mutated, cause disorders of neuronal migration and cerebral cortical development in mice and in humans [1]. Epilepsy is often present in patients with malformations of cortical development and tends to be severe, although its incidence and type vary in different malformations [3]. It is estimated that up to 40% of children with drug-resistant epilepsy have a cortical malformation [4].

In the following sections we will discuss the most frequent cortical malformations causing epilepsy and those for which the causative gene has been cloned (Table 1).

Table 1:

Most frequent cortical malformations causing epilepsy and their, currently known, causative genes

Cortical malformation	Inheritance	Locus	gene	Gene product/function
Bilateral periventricular nodular AR heterotopia	X-linked	Xq28 20q13.13	FLNA ARGEF2	FLNA: actin-binding protein; coagulation and vascular-related functions
Isolated lissencephaly	AD X-linked	17p13.3 Xq22.3	LIS1 or PAFAH1B1 DCX	LIS1: platelet-activation factor acetylhydrolase E, isoform 1B, a subunit; regulates the level of platelet activating factor in the brain; interaction with dynein, dynactin, NUDE, and NUDEL proteins
Double cortex (subcortical band heterotopia)	X-linked AD	Xq22.3 17p13.3	DCX LIS1 or PAFAH1B1	Doublecortin; interaction with LIS1; effect on microtubules and cytoskeleton
Miller-Dieker	Microdeletion disorder	17p13.3	LIS1, 14-3-3-epsilon and contiguous genes	
Lissencephaly with cerebellar hypoplasia	AR	7q22	RELN VLDLR	Reelin; control cell-cell interactions critical for cell positioning in the brain Very low density lipoprotein receptor; reelin signalling pathway
Lissencephaly with abnormal genitalia	X-linked	Xp22.13	ARX	Aristaless-related homeobox gene; tangential migration & differentiation of GABAergic interneurons in the ganglionic eminence and neocortex
Polymicrogyria				
Bilateral perisylvian (1 sibship) (1 sibship)	X-linked AD Mitochondrial	Xq28 11p13	? PAX6 MTT1	Transcription factor
Bilateral fronto-parietal	AR		GPR56	G Protein coupled receptor; role in regional patterning of the cerebral cortex
Schizencephaly	AD?	10q26.1	EMX2 (not confirmed)	Homeobox gene; transcription factor acting as a regulatory gene

Malformations due to abnormal neuronal migration

Periventricular Nodular Heterotopia (PNH)

PNH, often bilateral, consists of confluent nodules of grey matter located along the lateral ventricles due to a total failure of migration of some neurons (**Figure 1**). Although most patients with PNH come to medical attention because they have epileptic seizures without additional neurological abnormalities, there is a wide spectrum of clinical presentations with some correlation between the size of PNH and the likelihood of concomitant cortical impairment and clinical severity [5, 6].

PNH is an X-linked dominant disorder (MIM #300049) that displays high rates of embryonic hemizyg-

ous male lethality [7-9]. PNH is therefore generally regarded as a cell-autonomous mosaic phenotype, in females, due to random X-inactivation, where neurons that express the mutant X chromosome fail to migrate and neurons that express the normal X chromosome migrate properly. Almost 100% of families with X-linked bilateral PNH and about 20% of sporadic patients harbour mutations of the filamin 1 gene [FLNA] [10, 8, 9]. The low percentage of FLNA mutations in sporadic cases could be explained by low somatic mosaicism [11, 12], as well as the viability of some affected males.

FLNA maps to Xq28, is composed of 48 exons, spans a 26 kb genomic region and codes for the F-actin-binding cytoplasmic cross-linking phosphoprotein Filamin A (FLNA) [13, 14], composed by three major functional domains: 1) a tandem N-terminal calponin-homology domain (CHD1 and CHD2), conferring F-actin binding

properties; 2) 15 + 8 internally homologous Ig-like repeats separated by a short run with an unique sequence (hinge% 1), important for flexibility; 3) a second short run (hinge% 2) followed by the C-terminal repeat 24, that are important for binding to a wide range of proteins and for dimerization [15-17]. The N-terminal actin-binding domain displays strong structural and functional similarity to the N-terminal domains of dystrophin, alpha-actin and beta-spectrin. The 24th repeat is truncated, allowing dimerization of two FLNA molecules at the C terminus [17]. FLNA dimers bind membrane-associated proteins such as b1 and b2 integrins [18, 19]; tissue factor [20], and presenilin1 [21]. FLNA can also bind other membrane-associated molecules, such as glycoprotein Iba, through repeats further from the C terminus [22]. A model of FLNA function postulates that, in FLNA-deficient neurons, part of the essential migratory motor is defective and that these defective neurons are incapable of migration. An alternative model proposes that FLNA acts earlier in development, as a component of a switch that is required for a neuron to become competent for subsequent migration. In the latter model, FLNA still functions by structuring actin networks at the cell periphery, but instead of acting at the leading edge of the migrating neuron, FLNA maintains a static focal contact between a stationary neuron and a neighbouring radial glial cell. FLNA also promotes orthogonal branching of actin fila-

ments [17] and is important for coagulation and vascular development. These coagulation and vascular-related functions of FLNA might account for the prenatal male lethality observed in most pedigrees, a hypothesis supported by the birth of a male infant to a mother with PH, who shared her affected haplotype, and who died postnatally of severe, widespread haemorrhage [10]. Cardiovascular or gut malformations might also account for prenatal male lethality [11].

Heterozygous females have normal to borderline intelligence and epilepsy ranging in severity from mild to intractable, with the age at onset usually in the mid teens. A few living male patients with bilateral PNH due to FLNA mutations are on record [10, 11]. Mild missense mutations or mosaic mutations, probably causing limited functional defect of the Filamin A protein, account for survival of affected males [11] who may in turn transmit their genetic defect. Rare patients of both genders with FLNA mutations had unilateral PNH [8, 11].

Other genes may cause bilateral PNH in both genders. A rare recessive form of PNH due to mutations of the ADP-ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor-2 (ARFGEF2) has been reported in two consanguineous pedigrees [23]. This gene encodes for the protein brefeldin A (BFA)-inhibited GEF2 (BIG2), which is required for vesicle and membrane trafficking from the trans-Golgi network. Impaired vesicle trafficking prevents transport to the cell surface of polarized mole-

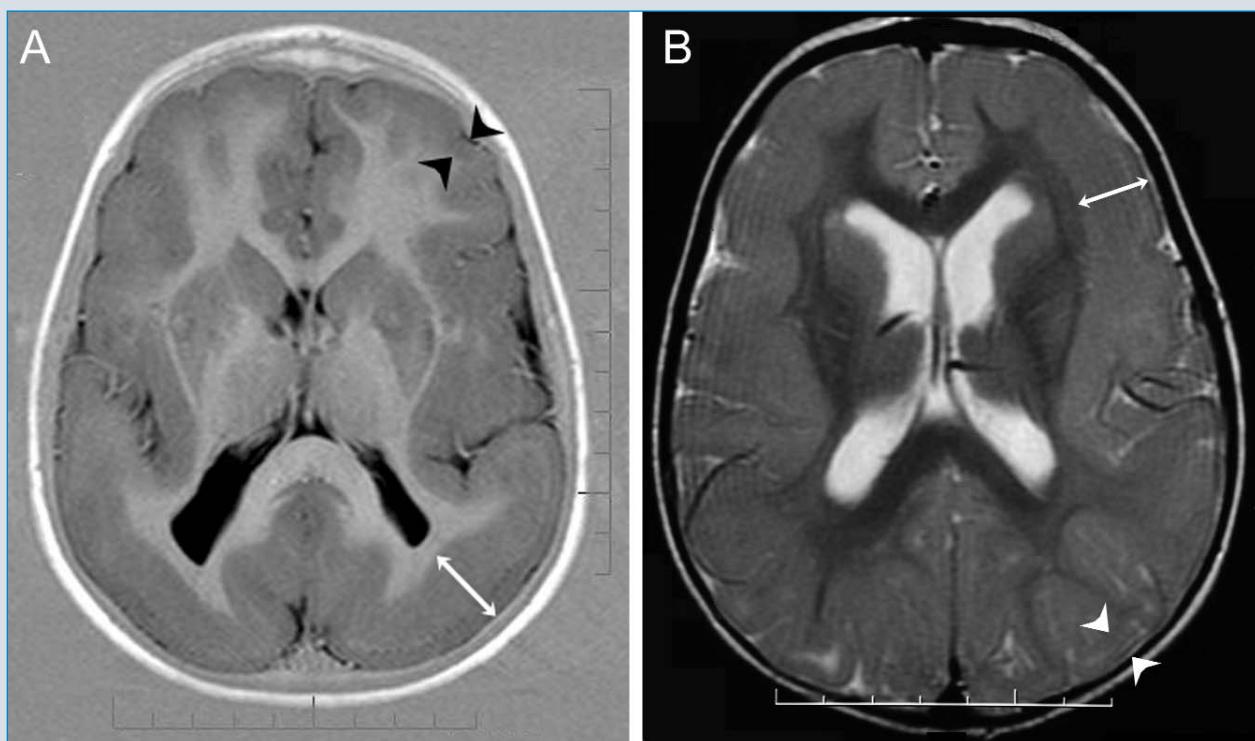


Figure 2: (A) Brain MRI scan; axial section: classical lissencephaly in a boy with LIS1 gene mutation. There is a typical posterior > anterior malformative pattern with relative preservation of the gyral pattern and cortical thickness in the anterior brain; cortical thickness is around 6 mm in the frontal lobes (black arrows; normal cortical thickness = 4 mm) and around 3 cm in the posterior brain (white arrow). (B) Brain MRI scan; axial section: lissencephaly in a girl with DCX mutation. There is a typical anterior > posterior malformative pattern, cortical thickness is around 2 cm in the frontal lobes (single white arrow) and around 4 mm in the posterior brain (double white arrows).

molecules such as E-cadherin and b-catenin, whereby disrupting proliferation and migration during cortical development. Affected children had microcephaly, severe developmental delay and early onset seizures, including infantile spasms. Several other sporadic syndromes with bilateral PNH and mental retardation have been described [24-26, 6]. In some such syndromes the malformation may result from small chromosomal rearrangements involving the *FLNA* gene [27] and other unknown genes [28].

Approximately 90% of patients with periventricular nodular heterotopia have epilepsy [29], which can begin at any age. Studies with depth electrodes have provided evidence that seizure activity may arise from periventricular heterotopic cortex [30].

Early Positron Emission Tomography (PET) imaging studies using 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) showed that heterotopia has the same metabolic activity as normal grey matter [31]. fMRI studies suggest that PNH caused by *FLNA* mutations may also be functionally integrated in motor circuits, suggesting that neurons that have failed to migrate have maintained the information that allows them to assemble in functionally active aggregates and to participate in integrated networks [32].

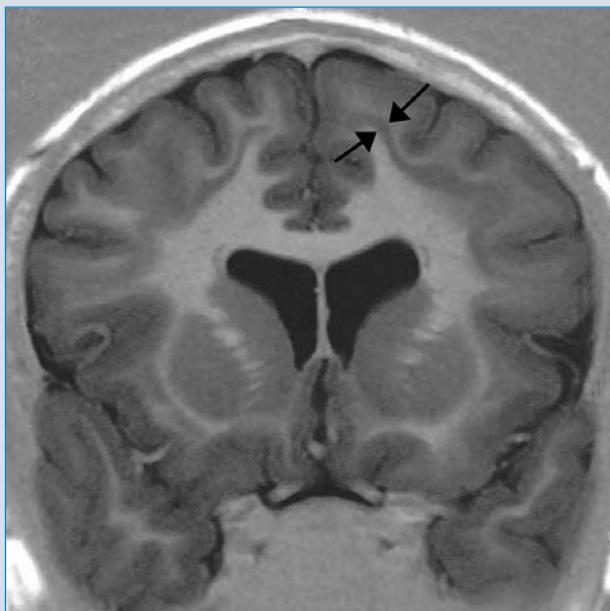


Figure 3: Brain MRI scan; coronal section: young woman with a missense mutation of the *DCX* gene. The gyral pattern of the cortex looks normal but beneath the cortex, and separated from it by a thin layer of white matter, is present a subcortical laminar (band) heterotopia (black arrow) showing the same signal intensity as the cortex. The thickness of the heterotopic band is variable from about 3 mm to 1 cm.

Classical lissencephaly and subcortical band heterotopia (the agyria-pachgyria-band spectrum) and lissencephaly with cerebellar hypoplasia

Classical Lissencephaly (LIS) and Subcortical Band Heterotopia (SBH) are related cortical malformations secondary to abnormal migration of neurons during early brain development. Lissencephaly is characterized by absent (agyria) or decreased (pachgyria) convolutions, producing a smooth cerebral surface [1]. In lissencephaly, neurons migrate only partially toward their proper cortical destination so that in the mature cortex gyri and sulci fail to form. Subcortical band heterotopia (SBH) is a related disorder in which there are bilateral bands of grey matter found interposed in the white matter between the cortex and the lateral ventricles [33]. The overlying cortex is usually normal with the exception of shallow sulci.

Two genes have been associated with classical LIS and SBH. The first gene – LIS1 (OMIM: #601545) on chromosome 17p13.3 – is responsible for the autosomal form of lissencephaly [34], while the second gene – doublecortin (*DCX* or *XLI*) (OMIM: #300067) – is X-linked [35, 36]. Although mutations in either genes can result in either LIS or SBH, the majority of cases of classical LIS are due to deletions or mutations of the LIS1 gene [37-39], whereas the majority of cases of SBH are due to mutations of the *DCX* gene [35, 36]. LIS1 gene mutations result in LIS more severe in posterior brain regions (the p>a gradient), whereas *DCX* mutations result in LIS more severe in anterior brain regions (the a > p gradient) [39, 40] (Figure 2A and 2B). Among all the patients with isolated LIS, 40% exhibit a deletion involving the entire gene [41], and 25% show an intragenic mutation (4% gross rearrangement, 17% deletion/truncating mutations, 4% missense mutations) [42]. Patients with missense mutations generally have less severe malformations and may accordingly present with much milder neurological and cognitive impairment [42]. Severe truncating mutations cause severe lissencephaly, while milder mutations, usually missense mutations cause pachgyria and rare cases of SBH [43]. Mosaic mutations of LIS1 also cause SBH in the posterior brain [44]. LIS1 gene is also responsible for all cases of Miller-Dieker lissencephaly, which is caused by large deletions of LIS1 and contiguous genes [37]. Deletion of the 14-3-3 epsilon gene located within the 17p13.3 region and about 40 kb telomeric to LIS1, appears to have a role in causing the severe lissencephaly in Miller Dieker syndrome [45].

LIS1 encodes a protein that is similar to the b subunit of heterotrimeric G proteins functions as a regulatory subunit of platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH), an enzyme that degrades the bioactive lipid PAF [46]. A reduction in the migration of cerebellar granule cells *in vitro* occurred on treatment with a PAF agonist [47], implying that LIS1 protein function in PAF-AH is related to its essential role in migration. LIS1 pro-

tein has been shown to colocalize with microtubules and to promote their stabilization [48], and an ortholog of LIS1 in *Aspergillus nidulans*, nudF, mediates nuclear translocation, probably by interacting with microtubules [49]. Thus, LIS1 protein might exert its effects on migration through microtubules.

DCX mutations classically cause striking, double cortex phenotype, in which a second band of cortical neurons exists within the white matter below the true cortex (**Figure 3**). Women with DCX mutations have anteriorly predominant band/pachygryia. However, rare carrier women harbouring missense mutations with normal brain MRI due to either favourable X-inactivation skewing or to mutations having mild functional consequences have been described [50].

Mutations of the coding region of DCX were found in all reported pedigrees including families in which female patients have SBH and male patients have LIS, and in approximately 80% of sporadic female cases and 25% of sporadic male cases of SBH [51]. Maternal germline or mosaic DCX mutations may occur in about 10% of cases of either SBH or XLIS [52]. Hemizygous males with DCX mutations have classical lissencephaly [53] but rare boys with missense DCX mutations with an anteriorly predominant SBH have also been described [50]. The interaction of both DCX and LIS1 with microtubules may explain the striking similarities between the lissencephalic phenotypes produced by mutations in these two genes.

Lissencephaly with agenesis of the corpus callosum and rudimentary dysplastic cerebellum may represent a subset of lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH) [54]. In 2000 Hong et al. studied two consanguineous pedigrees with an autosomal recessive form of lissencephaly associated with severe abnormalities of the cerebellum, hippocampus, and brainstem [55]. The disorder was mapped to 7q22, and mutations were identified in the *RELN* gene [55] (OMIM #257320). *RELN* encodes a large (388 kD) secreted protein that acts on migrating cortical neurons by binding to the very low density lipoprotein receptor (VLDLR), the apolipoprotein E receptor 2, alpha3beta1 integrin and protocadherins [56]. There are also data indicating genetic and biochemical interaction between the reelin signalling pathway and Lis1 in the mice [57]. In the reeler mouse mutant (*Reelin(r)*) *Reelin* mutations cause cerebellar hypoplasia, abnormal cerebral cortical neuronal migration and abnormal axonal connectivity [58]. Neurons in affected mice fail to reach their correct locations in the developing brain, disrupting the organization of the cerebellar and cerebral cortices and other laminated regions. Thus, reelin is thought to control cell-cell interactions critical for cell positioning in the brain.

In 2005 Boycot et al. identified a homozygous deletion encompassing the VLDLR gene in affected individuals non progressive ataxia, mental retardation associated with inferior cerebellar hypoplasia and mild cerebral gyral simplification in the Hutterite population

[59]. VLDLR is part of the reelin signalling pathway, therefore it is not surprising that the phenotype in these patients is very similar to LCH.

Lissencephaly is associated with severe mental retardation, epilepsy, and motor disability. Seizures occur in over 90% of children, with onset before age 6 months in about 75%. About 80% have infantile spasms, although the EEG may not show typical hypsarrhythmia. SBH generally has milder clinical sequelae including seizures and mild-to-moderate intellectual disability. Cognitive function correlates with the thickness of the band and degree of pachygryia [37, 33]. Less severe phenotypes of both of these disorders have also been reported [60, 43]. Epilepsy is present in almost all patients with SBH and is intractable in about 65% [61].

X-linked lissencephaly with corpus callosum agenesis and ambiguous genitalia (XLAG)

X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia is a severe malformation syndrome that is only observed in boys. The anatomoclinical spectrum includes lissencephaly with posterior-to-anterior gradient and only moderate increase of the cortical thickness (only 6-7 mm in XLAG, versus 15-20 mm seen in classical lissencephaly associated with mutations of LIS1 or DCX), absent corpus callosum, poorly delineated and cavitated basal ganglia, postnatal microcephaly, neonatal-onset epilepsy, hypothalamic dysfunction including deficient temperature regulation, chronic diarrhoea, and ambiguous genitalia with micro-penis and cryptorchidism [62, 63]. Early death is not un-

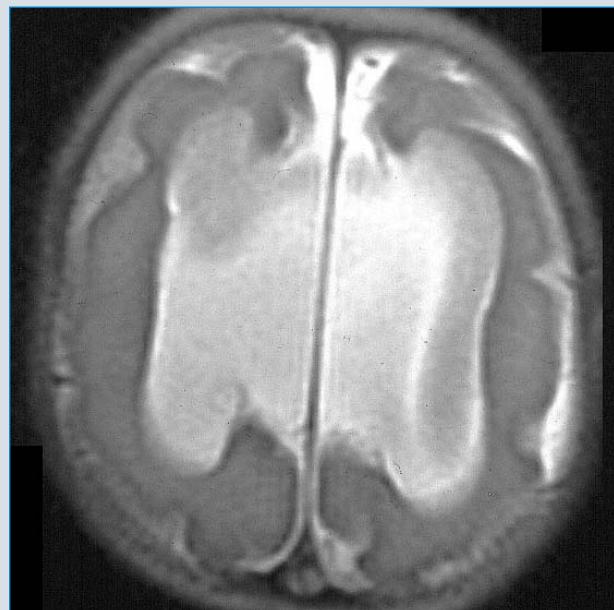


Figure 4: Brain MRI scan; axial section. 1 year-old boy with X-linked lissencephaly with corpus callosum agenesis and ambiguous genitalia due to mutation of the ARX gene. Note absence of the corpus callosum with ventriculomegaly and lissencephaly.

common [64]. Brain neuropathology reveals an abnormally laminated cortex exclusively containing pyramidal neurons, with a pattern suggesting disruption of both tangential and radial migration, dysplastic basal ganglia, hypoplastic olfactory bulbs and optic nerves, abnormal gliotic white matter containing numerous heterotopic neurons, and complete agenesis of the corpus callosum without Probst bundles [63].

Mutations of the X-linked aristaless-related homeobox gene (ARX) (OMIM#300382) were identified in individuals with XLAG (Figure 4) and in some female relatives [65]. Females carrying ARX usually have normal cognitive level and may either have normal brain MRI scan or show partial or complete agenesis of the corpus callosum. However, mild mental retardation and epilepsy has been reported in rare female carriers [63]. Mouse Arx and human ARX are expressed at high levels in both dorsal and ventral telencephalon, including the neocortical ventricular zone and germinal zone of the ganglionic eminence, with less intense signals in the subventricular zone, cortical plate, hippocampus, basal ganglia and ventral thalamus [65, 66]. Arx deficient mice show deficient tangential migration and abnormal differentiation of interneurons containing gamma-aminobutyric acid (GABAergic interneurons) in the ganglionic eminence and neocortex. These characteristics recapitulate some of the clinical features of XLAG in humans [65] and might account for the severe neonatal epileptic encephalopathy with suppression burst EEG that is often observed in affected boys.

The mutations of the ARX gene in XLAG patients are in prevalence premature termination mutations (large deletions, frameshift, nonsense mutations, splice site mutations). Missense mutations are less common and essentially located in the homeobox domain [64]. Patients carrying nonconservative missense mutations within the homeodomain showed less severe XLAG, while conservative substitution in the homeodomain caused Proud Syndrome (ACC with abnormal genitalia). A non conservative missense mutation near the C-terminal aristaless domain caused unusually severe XLAG with microcephaly and mild cerebellar hypoplasia. ARX mutations are also associated with milder phenotypes without cortical malformations including X linked infantile spasms, Partington's syndrome and X-linked nonsyndromic mental retardation [67].

Malformations due to abnormal cortical organization

Polymicrogyria

Polymicrogyria is characterized by an excessive number of small and prominent convolutions spaced out by shallow and enlarged sulci, giving the cortical surface a lumpy aspect [68]. Cortical infolding and se-

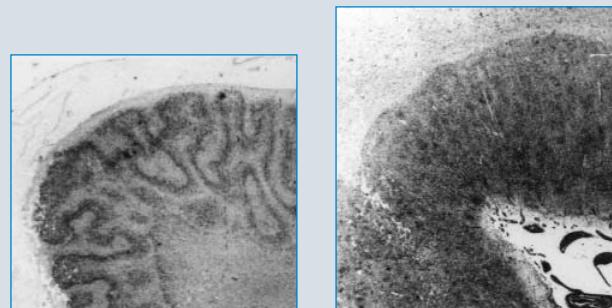


Figure 5: (A) Typical four layered polymicrogyria in the temporal cortex (cresyl violet). Note microgyri with fused molecular layers. (B) On further magnification the thickness of the cortex appears irregular and normal horizontal six layered structure is lost (cresyl violet).

condary, irregular, thickening due to packing of microgyri are visible on MRI although mild forms are difficult to recognize on neuroimaging [69]. Two histological types are recognized. In unlayered polymicrogyria, the molecular layer is continuous and does not follow the profile of the convolutions, and the underlying neurons have radial distribution but no laminar organization [5]. In four-layered polymicrogyria, there is a layer of intracortical laminar necrosis with consequent impairment of late migration and post migratory disruption of cortical organization (Figure 5A and 5B) [70]. The two subtypes do not necessarily have a distinct origin as both may coexist in contiguous cortical areas [70].

Polymicrogyria can be focal or diffuse, unilateral or bilateral. It can occur as an isolated lesion, in association with other brain malformations such as heterotopia [71] or white matter lesions, or as part of several multiple congenital anomaly/mental retardation syndromes. The extent of polymicrogyria varies from focal polymicrogyria in otherwise normal brain to diffuse polymicrogyria with multiple other brain abnormalities. Similarly, the spectrum of clinical manifestations ranges from normal individuals with only selective impairment of cognitive function [72] and no or easily controlled epilepsy to patients with severe encephalopathies and intractable epilepsy [69]. Several syndromes featuring bilateral polymicrogyria have been described, including bilateral perisylvian polymicrogyria [73] (Figure 6A), bilateral parasagittal parietooccipital polymicrogyria [74] (Figure 6B), bilateral frontal [75] and frontoparietal polymicrogyria (Figure 7) and unilateral perisylvian (Figure 6C) or multilobar polymicrogyria [69]. These different forms might represent distinct entities that reflect the influence of regionally expressed developmental genes. In some children with unilateral or bilateral perisylvian polymicrogyria, electrical status epilepticus during sleep can develop [76].

Bilateral perisylvian polymicrogyria involves the grey matter bordering the sylvian fissure bilaterally that are often more vertically oriented and extend more posteriorly up to the parietal lobes compared with normal con-

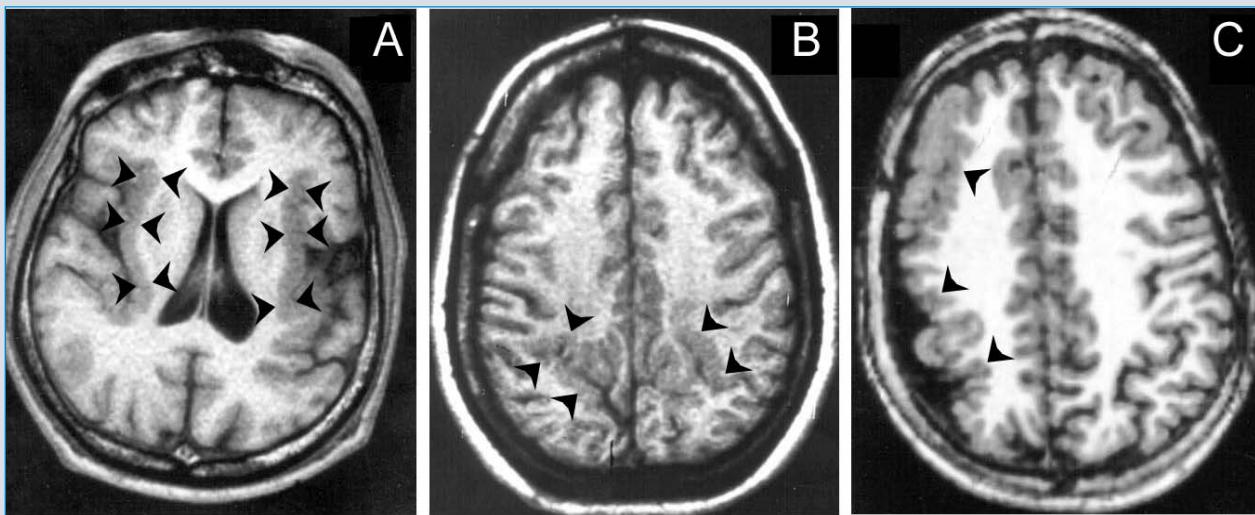


Figure 6: (A) Brain MRI; T1weighted axial section. Bilateral perisylvian polymicrogyria. Sylvian fissures are open and the perisylvian cortex is thickened and irregular (black arrows). Young man with Lennox–Gastaut syndrome. (B) Brain MRI; T1weighted axial section. Bilateral parasagittal polymicrogyria. Irregular thickening and infolding of the cortex at the mesial parieto-occipital junction (black arrows). Young girl with intractable partial epilepsy. (C) Brain MRI; T1 weighted axial section. Unilateral polymicrogyria. The right hemisphere is smaller than the left and the subarachnoid space overlying the right hemisphere is enlarged (black arrows). The cortex on the right is irregular, with areas of thickening. Eight-year-old boy with left hemiparesis, moderate mental retardation, atypical absences and partial motor seizures.

trols (**Figure 6A**). The abnormality is usually symmetrical but varies in extent among patients. Both four-layered polymicrogyria and unlayered polymicrogyria have been observed [77, 73, 26]. Although most patients are sporadic, several familial cases have been reported, with possible autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked dominant and X-linked recessive inheritance [78]. A locus for X-linked bilateral perisylvian polymicrogyria maps to Xq28 in some families [79]. Bilateral perisylvian polymicrogyria has also been reported in some children with 22q11.2 deletion [80, 81] and in children born from monochorionic biamniotic twin pregnancies which were complicated by twin-twin transfusion syndrome [82, 83], confirming causal heterogeneity.

Bilateral perisylvian polymicrogyria has been described in a male patient with severe neonatal encephalopathy whose sister had classical features of Rett syndrome. Both patients had a mutation in the methyl-CpG binding protein 2 (MECP2) gene on Xq28, suggesting that MECP2 screening could be considered in males with severe neonatal encephalopathy and in males and females with bilateral polymicrogyria [84]. The paired-box transcription factor, PAX6, is a highly conserved developmentally regulated gene on 11p13 encoding for a transcription factor. Murine models suggest that PAX6 plays a role in human brain development. Bilateral polymicrogyria occurs in homozygous mutant mice. Unilateral polymicrogyria was demonstrated in a mother and son with mutations in the PAX6 gene, making this a candidate gene for polymicrogyria [85]. A single sibship has been reported in which the female proband presented with polymicrogyria, dysmorphic

features, and raised lactic acid. Her elder brother presented with typical mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. Both were carriers of the A3243G mutation on mitochondrial transfer RNA for the leucine 1 (MTT1) gene [86].

Patients with bilateral perisylvian polymicrogyria have facio-pharyngoglosso-masticatory diplegia [87] and dysarthria. Most have mental retardation and epilepsy. Those with more extensive damage may have spastic quadriplegia [69]. Seizures usually begin between age 4 and 12 years and are poorly controlled in about 65% of patients.

Bilateral frontal polymicrogyria was described in children with developmental delay, mild spastic quadriplegia and epilepsy [75]. Although most reported cases were sporadic, occurrence in offspring of consanguineous parents and in siblings, was considered suggestive of autosomal recessive inheritance. Indeed, frontoparietal polymicrogyria a malformation only extending a few centimeters further back in the parietal lobes (**Figure 7**), was reported in several consanguineous and non-consanguineous families with recessive pedigrees and was initially mapped to chromosome 16q12.2-21 [88] and subsequently associated with mutations of the G protein-coupled receptor gene 6 (GPR56) [89]. GPR56 belongs to the G-protein-coupled receptor family, the largest gene family in the human genome, representing about 1% of all genes. The pattern of expression of mouse Gpr56 as well as the topography of the cortical abnormality in patients harbouring homozygous mutations strongly suggests that Gpr56 regulates cortical patterning [89]. The fact that the N-terminus domain

that defines GPR56 is unique to animals that have a cerebral cortex also suggests that this gene might have been a target in the evolution of the cerebral cortex [89]. Epilepsy, seen in the majority of patients, was mainly accompanied by partial seizures and atypical absences and was of variable severity.

Several chromosomal abnormalities have been associated with focal or diffuse, unilateral or bilateral polymicrogyria therefore, high resolution karyotyping or microarray based comparative genomic hybridisation (CGH) should be carried out to identify possible chromosomal abnormalities [90].

Schizencephaly

Schizencephaly (cleft brain) consists of a unilateral or bilateral full thickness cleft of the cerebral hemispheres with communication between the ventricle and extra-axial subarachnoid spaces. The walls of the clefts may be widely separated or closely adjacent, bilateral clefts are usually symmetric [91]. The clefts are most often found in the perisylvian area [92]. The cortex surrounding the cleft is polymicrogyric, for this reason schizencephaly is considered a disorder of cortical organization [93]. However, an abnormal proliferation of the neuronal precursor is also possible, especially when open lip clefts, with absence of development of a large part of one cerebral hemisphere, are considered. Schiz-

encephaly may be due to regional absence of proliferation of neurons and glia or to abnormal cortical organization. Local failure of induction of neuronal migration or focal ischemic necrosis with destruction of the radial glial fibres during early gestation, have been hypothesized [5]. Although schizencephaly is usually sporadic, familial occurrence has been reported [94]. Several sporadic patients and two siblings of both genders harbouring germline mutations in the empty spiracles homeobox gene EMX2 have been described [95, 96]. However, the role of the EMX2 gene and the pattern of inheritance are still unclear. Clinical findings include focal seizures in most patients (about 80% of cases in one large review) [96], usually beginning before age 3 years in bilateral cases. Bilateral clefts are associated with microcephaly, severe delay and spastic quadripareisis whereas patients with unilateral schizencephaly most often have hemiparesis or may be brought to medical attention after seizure onset without having any other neurological abnormality [97].

Conclusions

Linkage studies and positional cloning have shed light on the genetic basis of some malformations of the cerebral cortex. Genetic heterogeneity is present and the genes so far identified that are associated with a specific type of malformation of cortical development account for most but not all patients with the corresponding malformative pattern. Similarly, identical malformative patterns may be caused by mutations of different genes that function in the same molecular pathway as the 'founding' gene associated with the phenotype. Most of the identified genes encode for proteins expressed in the brain whose function in the proliferation, apoptosis and migration of neurons is yet to be fully elucidated. Further elucidation of the cellular and molecular events underlying cortical development will come mainly from animal studies, which are amenable to experimental approaches, including the induction of genetic mutations. Intractable epilepsy is common in some cortical malformations but the mechanisms contributing to epileptogenesis are currently poorly understood.



Figure 7: Brain MRI; T1 weighted axial section, bilateral frontal-parietal polymicrogyria (black arrows) in a girl with the GPR56 gene mutation and Lennox-Gastaut syndrome.

References

1. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65: 1873-1887
2. Robain O. Introduction to the pathology of cerebral cortical dysplasia. In: Guerrini R, Andermann F, Canapicchi R et al. (eds): *Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy*. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven, 1996: 1-9
3. Guerrini R, Holthausen H, Parmeggiani L, Chiron C. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. In: Roger J BM, Dravet C, Genton P et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 2002: 457-579
4. Kuzniecky RI. Magnetic resonance imaging in developmental disorders of the cerebral cortex. *Epilepsia* 1994; 35(5): 44-56
5. Guerrini R, Filippi T. Neuronal migration disorders, genetics, and epileptogenesis. *J Child Neurol* 2005; 20: 287-299
6. Parrini E, Mei D, Wright M et al. Mosaic mutations of the *FLN1* gene cause a mild phenotype in patients with periventricular heterotopia. *Neurogenetics* 2004; 5: 191-196
7. Eksioglu YZ, Scheffer IE, Cardenas P et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron* 1996; 16: 77-87
8. Sheen VL, Dixon PH, Fox JW et al. Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1775-1783
9. Moro F, Carrozzo R, Veggiotti P et al. Familial periventricular heterotopia: missense and distal truncating mutations of the *FLN1* gene. *Neurology* 2002; 58: 916-921
10. Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ et al. Mutations in Filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21: 1315-1325
11. Guerrini R, Mei D, Sisodiya S et al. Germline and mosaic mutations of *FLN1* in men with periventricular heterotopia. *Neurology* 2004; 63: 51-56
12. Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB et al. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain* 2006; in press
13. Carroll RC, Gerrard JM. Phosphorylation of platelet actin-binding protein during platelet activation. *Blood* 1982; 59: 466-471
14. Chen M, Stracher A. In situ phosphorylation of platelet actin-binding protein by cAMP-dependent protein kinase stabilizes it against proteolysis by calpain. *J Biol Chem* 1989; 264: 14282-14289
15. Hock RS, Davis G, Speicher DW. Purification of human smooth muscle filamin and characterization of structural domains and functional sites. *Biochemistry* 1990; 29: 9441-9451
16. Noegel AA, Leiting B, Witke W. Biological roles of actin-binding proteins in *Dictyostelium discoideum* examined using genetic techniques. *Cell Motil Cytoskeleton* 1989; 14: 69-74
17. Gorlin JB, Yamin R, Egan S. Human endothelial actin-binding protein (ABP-280, nonmuscle filamin): a molecular leaf spring. *J Cell Biol* 1990; 111: 1089-1105
18. Sharma CP, Ezzell RM, Arnaout MA. Direct interaction of filamin (ABP-280) with the beta 2-integrin subunit CD18. *J Immunol* 1995; 154: 3461-3470
19. Loo DT, Kanner SB, Aruffo A. Filamin binds to the cytoplasmic domain of the beta1-integrin. Identification of amino acids responsible for this interaction. *J Biol Chem* 1998; 273: 23304-23312
20. Ott I, Fischer EG, Miyagi Y et al. A role for tissue factor in cell adhesion and migration mediated by interaction with actin-binding protein 280. *J Cell Biol* 1998; 140: 1241-1253
21. Zhang W, Han SW, McKeel DW et al. Interaction of presenilins with the filamin family of actin-binding proteins. *J Neurosci* 1998; 18: 914-922
22. Meyer S, Zuerbig S, Cunningham CC et al. Identification of the region in actin-binding protein that binds to the cytoplasmic domain of glycoprotein IBalpha. *J Biol Chem* 1997; 272: 2914-2919
23. Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M et al. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. *Nat Genet* 2004; 36: 69-76
24. Dobyns WB, Guerrini R, Czapansky-Beilman DK et al. Bilateral periventricular nodular heterotopia with mental retardation and syndactyly in boys: a new X-linked mental retardation syndrome. *Neurology* 1997; 49: 1042-1047
25. Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Frontonasal dysplasia, macrocephaly, eyelid colobomas, ear anomalies, macrostomia, mental retardation, and CNS structural anomalies. A new syndrome? *Clin Dysmorphol* 1999; 8: 1-4
26. Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure* 2001b; 10: 532-543
27. Fink JM, Dobyns WB, Guerrini R, Hirsch BA. Identification of a duplication of *Xq28* associated with bilateral periventricular nodular heterotopia. *Am J Hum Genet* 1997; 61: 379-387
28. Sheen VL, Topcu M, Berkovic S et al. Autosomal recessive form of periventricular heterotopia. *Neurology* 2003; 60: 1108-1112
29. Dubeau F, Tampieri D, Lee N et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995; 118: 1273-1287
30. Kothare SV, Van Landingham K, Armon C et al. Seizure onset from periventricular nodular heterotopias: depth-electrode study. *Neurology* 1998; 51: 1723-1727
31. Morioka T, Nishio S, Sasaki M et al. Functional imaging in periventricular nodular heterotopia with the use of FDG-PET and HMPAO-SPECT. *Neurosurg Rev* 1999; 22: 41-44
32. Guerrini R. Do heterotopic neurons think? *Neurology* 2004; 62: 1
33. Barkovich AJ, Guerrini R, Battaglia G et al. Band Heterotopia: correlation of outcome with magnetic resonance imaging parameters. *Ann Neurol* 1994; 36: 609-617
34. Reiner O, Carrozzo R, Shen Y et al. Isolation of a Miller-Dieker lissencephaly gene containing G protein b-subunit-like repeats. *Nature* 1993; 364: 717-721
35. des Portes V, Pinard JM, Billuart P et al. A novel CNS gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell* 1998; 92: 51-61
36. Gleeson JG, Allen KM, Fox JW et al. doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 1998; 92: 63-72
37. Dobyns WB, Reiner O, Carrozzo R, Ledbetter DH. Lissencephaly. A human brain malformation associated with deletion of the *LIS1* gene located at chromosome 17p13. *JAMA* 1993; 270: 2838-2842
38. Lo Nigro C, Chong CS, Smith AC et al. Point mutations and an intragenic deletion in *LIS1*, the lissencephaly causative gene in isolated lissencephaly sequence and Miller-Dieker syndrome. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 157-164
39. Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S et al. *LIS1* and *XLIS* (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 2029-2037
40. Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology* 1999b; 53: 270-277

41. Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N et al. Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIS1. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1757-1760
42. Cardoso C, Leventer RJ, Matsumoto N et al. The location and type of mutation predict malformation severity in isolated lissencephaly caused by abnormalities within the LIS1 gene. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 3019-3028
43. Leventer RJ, Cardoso C, Ledbetter DH, Dobyns WB. LIS1 missense mutations cause milder lissencephaly phenotypes including a child with normal IQ. *Neurology* 2001; 57: 416-422
44. Sicca F, Silengo M, Parrini E et al. Subcortical band heterotopia with simplified gyral pattern and syndactyly. *Am J Med Genet* 2003b; A 119: 207-210
45. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 89-96
46. Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M et al. Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase [corrected]. *Nature* 1994; 370: 216-218
47. Bix GJ, Clark GD. Platelet-activating factor receptor stimulation disrupts neuronal migration in vitro. *J Neurosci* 1998; 18: 307-318
48. Sapir T, Elbaum M, Reiner O. Reduction of microtubule catastrophe events by LIS1, platelet-activating factor acetylhydrolase subunit. *Embo J* 1997; 16: 6977-6984
49. Morris NR, Efimov VP, Xiang X. Nuclear migration, nucleokinesis and lissencephaly. *Trends Cell Biol* 1998; 8: 467-470
50. Guerrini R, Moro F, Andermann E et al. Nonsyndromic mental retardation and cryptogenic epilepsy in women with doublecortin gene mutations. *Ann Neurol* 2003; 54: 30-37
51. Sicca F, Kelemen A, Genton P et al. Mosaic mutations of the LIS1 gene cause subcortical band heterotopia. *Neurology* 2003a; 61: 1042-1046
52. Gleeson JG, Luo RF, Grant PE et al. Genetic and neuroradiological heterogeneity of double cortex syndrome. *Ann Neurology* 2000a; 47: 265-269
53. Gleeson JG, Minnerath SR, Fox JW et al. Characterization of mutations in the gene doublecortin in patients with double cortex syndrome. *Ann Neurol* 1999; 45: 146-153
54. Ross ME, Swanson K, Dobyns WB. Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformations. *Neuropediatrics* 2001; 32: 256-263
55. Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH) is associated with human reelin gene mutations. *Nat Genet* 2000; 26: 93-96
56. Hiesberger T, Trommsdorff M, Howell B et al. Direct binding of reelin to VLDL receptor and apoE receptor 2 induces tyrosine phosphorylation of disabled-1 and modulates tau phosphorylation. *Neuron* 1999; 24: 481-489
57. Assadi AH, Zhang G, Beffert U et al. Interaction of reelin signaling and Lis1 in brain development. *Nat Genet* 2003; 35: 270-276
58. D'Arcangelo G. Reelin mouse mutants as models of cortical development disorders. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 81-90
59. Boycott KM, Flavelle S, Bureau A et al. Homozygous deletion of the very low density lipoprotein receptor gene causes autosomal recessive cerebellar hypoplasia with cerebral gyral simplification. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 477-483
60. Gleeson JG, Minnerath S, Kuzniecky RI et al. Somatic and germline mosaic mutations in the doublecortin gene are associated with variable phenotypes. *Am J Hum Genet* 2000b; 67: 574-581
61. Guerrini R, Carrozzo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001a; 106: 160-173
62. Dobyns WB, Berry-Kravis E, Havervnick NJ et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet* 1999a; 86: 331-337
63. Bonneau D, Toutain A, Laquerriere A et al. X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and ambiguous genitalia (XLAG): clinical, magnetic resonance imaging, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 2002; 51: 340-349
64. Kato M, Das S, Petras K et al. Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004; 23: 147-159
65. Kitamura K, Yanazawa M, Sugiyama N et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans. *Nat Genet* 2002; 32: 359-369
66. Ohira R, Zhang YH, Guo W et al. Human ARX gene: genomic characterization and expression. *Mol Genet Metab* 2002; 77: 179-188
67. Stromme P, Mangelsdorf ME, Shaw MA et al. Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nat Genet* 2002; 30: 441-445
68. Friede R. *Developmental Neuropathology*. New York: Springer-Verlag, 1989
69. Guerrini R, Dravet C, Raybaud C et al. Neurological findings and seizure outcome in children with bilateral opercular macrogyric-like changes detected by MRI. *Dev Med Child Neurol* 1992a; 34: 694-705
70. Harding B, Copp A. *Malformations of the nervous system*. In: Graham J, Lantos PL (eds): *Greenfields Neuropathology*. London-Melbourne-Auckland: Edward Arnold, 1997: 521-538
71. Wieck G, Leventer RJ, Squier WM et al. Periventricular nodular heterotopia with overlying polymicrogyria. *Brain* 2005; 128: 2811-2821
72. Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD et al. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol* 1985; 18: 222-233
73. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R, Study CMC. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. *The Lancet* 1993a; 341: 608-612
74. Guerrini R, Dubeau F, Dulac O et al. Bilateral parasagittal parietooccipital polymicrogyria and epilepsy. *Ann Neurol* 1997; 41: 65-73
75. Guerrini R, Barkovich AJ, Sztriha L, Dobyns WB. Bilateral frontal polymicrogyria: a newly recognized brain malformation syndrome. *Neurology* 2000; 54: 909-913
76. Guerrini R, Genton P, Bureau M et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998; 51: 504-512
77. Guerrini R, Dravet C, Raybaud C et al. Epilepsy and focal gyral anomalies detected by MRI: electroclinico-morphological correlations and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1992b; 34: 706-718
78. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R et al. Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment. *Ann Neurol* 2000; 48: 39-48
79. Villard L, Nguyen K, Cardoso C et al. A locus for bilateral perisylvian polymicrogyria maps to Xq28. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1003-1008
80. Bingham PM, Lynch D, McDonald-McGinn D, Zackai E. Polymicrogyria in chromosome 22 deletion syndrome. *Neurology* 1998; 51: 1500-1502
81. Sztriha L, Guerrini R, Harding B et al. Clinical, MRI, and pathological features of polymicrogyria in chromosome 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 2004; A 127: 313-317
82. Baker EM, Khorasgani MG, Gardner-Medwin D et al. Arthrogryposis multiplex congenita and bilateral parietal polymicrogyria in association with the intrauterine death of a twin. *Neuropediatrics* 1996; 27: 54-56

83. Van Bogaert P, Donner C, David P et al. Congenital bilateral perisylvian syndrome in a monozygotic twin with intra-uterine death of the co-twin. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 166-170
84. Geerdink N, Rotteveel JJ, Lammens M et al. MECP2 mutation in a boy with severe neonatal encephalopathy: clinical, neuropathological and molecular findings. *Neuropediatrics* 2002; 33: 33-36
85. Mitchell T, Free SL, Williamson KA et al. Polymicrogyria and absence of pineal gland due to PAX6 mutation. *Ann Neurol* 2003; 53: 658-663
86. Keng WT, Pilz DT, Minns B, FitzPatrick DR. A3243G mitochondrial mutation associated with polymicrogyria. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 704-708
87. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrino R, Study CC. Seizures in the congenital bilateral Perisylvian syndrome. *Epilepsia* 1993b; 34(2): 65
88. Piao X, Basel-Vanagaite L, Straussberg R et al. An autosomal recessive form of bilateral frontoparietal polymicrogyria maps to chromosome 16q12.2-21. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1028-1033
89. Piao X, Hill RS, Bodell A et al. G protein-coupled receptor-dependent development of human frontal cortex. *Science* 2004; 303: 2033-2036
90. Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 369-378
91. Ferrer I. A Golgi analysis of unlayered polymicrogyria. *Acta Neuropathol (Berl)* 1984; 65: 69-76
92. Barkovich A. *Pediatric Neuroimaging*. New York: Raven Press, 1995
93. Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168-2178
94. Hosley MA, Abrams IF, Ragland RL. Schizencephaly: case report of familial incidence. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 148-150
95. Brunelli S, Faiella A, Capra V et al. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet* 1996; 12: 94-96
96. Granata T, Farina L, Faiella A et al. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology* 1997; 48: 1403-1406
97. Barkovich AJ, Kjos BO. Nonlissencephalic cortical dysplasias: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 95-103

Address for correspondence:

Prof. R. Guerrini

Division of Child Neurology and Psychiatry

University of Pisa

Via dei Giacinti 2

I 56018 Calambrone, Pisa

Tel. 0033 39 050 886280

Fax 0033 39 050 32214

renzo.guerrini@inpe.unipi.it

Das Werner-Syndrom als seltene Ursache eines epileptogenen Meningeoms

Heike Juch¹, Thomas Dorn¹, Roland Spiegel², Bostjan Pernus³, Stanislaw Buechner³, George M. Martin⁴, Junko Oshima⁴ und Günter Krämer¹

¹Schweizerisches Epilepsiezentrum, Zürich

²Humangenetisches Labor Genetica Zürich

³Dermatologische Klinik des Universitätsspitals Basel

⁴Department of Pathology, University of Washington School of Medicine, Seattle, USA

Zusammenfassung

Das Werner-Syndrom (WS) stellt eine autosomal-rezessive Erkrankung dar, der ein Defekt im DNA-Metabolismus zugrunde liegt. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ein Auftreten von Symptomen und Merkmalen, die an einen vorzeitigen Alterungsprozess (Progerie) denken lassen. Neben typischen Veränderungen von Haut und Weichteilgeweben sind Neoplasien häufig. Wir berichten über eine Patientin, die wegen einer symptomatischen Epilepsie nach chirurgischer Entfernung eines Meningeoms zugewiesen wurde und durch einen vorgealterten Aspekt und sklerodermieartige Hautveränderungen auffiel. Über eine Recherche in der OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)-Datenbank konnte die Verdachtsdiagnose eines Werner-Syndroms gestellt und in der Folge durch weiterführende (einschliesslich molekulargenetische) Untersuchungen bestätigt werden. Im Verlauf fanden sich bei der Patientin noch weitere Neoplasien, was typisch für das Werner-Syndrom ist.

Epileptologie 2006; 23: 99 – 101

Schlüsselwörter: Werner-Syndrom, Meningiom, Epilepsie, Neoplasie, Haut, Katarakt

Le syndrome de Werner en tant que cause rare d'un méningiome épileptogène

Le syndrome de Werner (SW) est une affection autosomique récessive dont l'origine est un défaut dans le métabolisme de l'ADN. La maladie se manifeste par l'apparition de symptômes et de caractéristiques qui font penser à un processus de vieillissement prématûr (progerie). En plus de modifications typiques de la peau et des tissus des parties molles, on observe souvent des néoplasies. Le présent article parle du cas d'une patiente qui avait été orientée vers nos services après l'ablation chirurgicale d'un méningiome et qui avait retenu l'attention à cause de son aspect prématûrément vieilli et de modifications cutanées suggérant une sclérodermie. A travers une recherche dans la banque de

données OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), le diagnostic d'un syndrome de Werner a pu être posé comme on l'avait soupçonné et des investigations plus poussées (y compris de génétique moléculaire) ont ensuite permis de le corroborer. D'autres néoplasies ont été dépistées chez la patiente par la suite, ce qui est typique en présence du syndrome de Werner.

Mots-clés : syndrome de Werner, méningiome, néoplasie, peau, cataracte

Werner-Syndrome: a Rare Cause of an Epileptic Meningioma

Werner syndrome (WS) is an autosomal recessive disorder of DNA metabolism (a deficiency in a RecQ helicase/exonuclease protein) characterized by the appearance of signs and symptoms suggestive of premature aging (a "segmental progeroid syndrome"). Beside typical signs of skin and fibroid tissues different tumors are common. We report about a patient being admitted because of a focal symptomatic epilepsy after extirpation of a meningioma. She appeared prematurely aged, her skin was sclerodermalike. Searching in the OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) data base revealed a probable diagnosis of a Werner syndrome, which could be confirmed by extended examinations including molecular-genetic diagnostic. Later on, there were detected other malignomas as it is typical for WS.

Key words: Werner syndrome, meningioma, epilepsy, neoplasm, skin, cataract

Einleitung

Beim Werner-Syndrom (WS) handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung, der ein Defekt im DNA-Metabolismus (Defekt eines RecQ-Helicase/Exonuclease-Proteins) zugrunde liegt. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ein Auftreten von Symptomen und Merkmalen, die an einen vorzeitigen Alterungsprozess (Progerie) denken lassen [1]: Kleinwuchs, sklerodermieartige Hautveränderungen, regional verminderter Unterhautfettgewebe, Ulzerationen über Knochenvorsprüngen und der Achillessehne, vorzeitiges Ergrauen der Haare sowie Haarausfall, Typ 2 Diabetes, Osteoporose, Weichteilverkalkungen, verschiedene Formen von Arteriosklerose, Hypogonadismus und beidseitiger Katarakt (Symptom höchster Penetranz) [2]. Benigne und maligne Neoplasien sind häufig, insbesondere solche mesenchymaler Gewebe [3]. Seltene Tumore treten überproportional häufig auf [3]. Meningome wurden bisher in wenigstens 28 Patienten beschrieben, vor allem in Japan [4].

Wir berichten über eine Patientin mit einem Meningom, bei der ein Werner-Syndrom molekulargenetisch gesichert wurde. Dabei handelt es sich unseres Wissens um den ersten molekulargenetisch belegten Fall mit einem Meningom kaukasischer Rasse. Die Relevanz dieser molekulargenetisch gesicherten Diagnose für die weitere Betreuung und Führung der Patientin wie für Fragen der Alters- und Tumormedizin wird diskutiert.

Fallbericht

Die 45-jährige Patientin wurde dem Epilepsiezentrums im November 2004 zugewiesen wegen fokaler epileptischer Anfälle nach chirurgischer Entfernung eines links parieto-okzipitalen Meningoms (WHO Grading Typ I). Sie war kleinwüchsig (157 cm), untergewichtig (38 kg, BMI 14), wirkte vorgealtert, hatte sklerodermieartige Hautveränderungen (dünne Haut über atrophischem Unterhautfettgewebe, besonders an Händen und Füßen). Es fand sich eine prominente Verhärtung des Subkutangewebes mit Hyperkeratose am fünften Mittelfussknochen links, die früher ulzeriert war (**Abbildung 1**).

Eine ähnliche schmerzhafte Läsion war an der rechten Fußsohle lokalisiert. Darüber hinaus waren bereits früher zwei Hautläsionen entfernt worden, die nach den histologischen Kriterien einem Morbus Bowen entsprachen. Im Sommer 2005 wurden zwei Basaliome diagnostiziert (an der Lippe und am rechten Handgelenk). Die Patientin wurde im Alter von 38 Jahren amenorrhöisch. Hinweise für Konsanguinität gab es nicht. Wir stellten mit Hilfe der OMIM-(Online Mendelian Inheritance in Man)-Datenbank unter Eingabe der Suchbegriffe „meningoma and skin“ den Verdacht auf ein Werner-Syndrom und führten entsprechende weitere Untersuchungen durch. Es konnte so eine Katarakt der

hinteren Pole beider Linsen gesichert werden, passend zu unserer Verdachtsdiagnose. Hinweise für einen Diabetes mellitus oder eine gestörte Glucosetoleranz fanden sich hingegen nicht.

Die Patientin entwickelte im Verlauf nicht-epileptische psychogene Anfälle zusätzlich zu den vorbestehenden fokal-motorischen Anfällen des rechten Armes verbunden mit iktaler Aphasie. Sie wurde mit verschiedenen antiepileptischen Medikamenten (Valproinsäure, Levetiracetam, Lamotrigin) und psychotherapeutisch behandelt. Die Frequenz der epileptischen Anfälle konnte deutlich reduziert werden, nicht jedoch das Auftreten der nicht-epileptischen Anfälle. Noch vor der molekulargenetischen Sicherung unserer Verdachtsdiagnose fielen im März 2005 eine Thrombo- und Leukozytose sowie atypische Leukozyten im peripheren Blutbild auf. Es kam zu einem weiteren Gewichtsverlust. Bei der wegen der Verdachtsdiagnose eines Werner-Syndroms forcierten Diagnostik wurde eine Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (CML) diagnostiziert. Eine CML findet sich neben Meningomen häufig bei Patienten mit WS.

Die molekulargenetische Diagnostik wurde an peripherem venösem Blut durchgeführt und konnte ein Werner-Syndrom bestätigen. Die Patientin erwies sich als heterozygot für zwei Null-Mutationen. Ein Allel zeigte eine Substitution von Thymin zu Cytosin im Basenpaar 1336, eine relativ häufige Mutation beim WS, die zu einem Stop-Kodon für die Aminosäure bei Position 369 führt. Das zweite Allel stellte auch eine Non-sense-Mutation dar: ein Austausch von Cytosin zu Thymin beim Basenpaar 3190, resultierend in einem Stop-Kodon für die Aminosäure an Position 987, was einer Neumutation entspricht. Der Nachweis der Abwesenheit des so genannten WRN-Proteins (Human premature aging protein Werner) durch Western Blot konnte nicht geführt werden, da das Labor nur DNA als Untersuchungsmaterial zu Verfügung hatte.

Diskussion

Bei unserer Patientin führte die genaue Aufarbeitung der Anamnese und eine sorgfältige Befunderhe-



Abbildung 1: Verhärtung des subkutanen Gewebes mit Hyperkeratose am fünften Mittelfussknochen links

bung im Rahmen einer epileptologischen Beurteilung bei symptomatischer Epilepsie nach einer Meningeom-Entfernung zur Diagnose eines Werner-Syndroms, das letztlich der Epilepsie beziehungsweise dem Meningeom zugrundeliegt. Dieses Syndrom wird das weitere Schicksal der Patientin mehr determinieren als das Auftreten epileptischer Anfälle. Seine Kenntnis ist in der ärztlichen Betreuung für die Deutung allfälliger weiterer Beschwerden und Symptome von grosser Bedeutung und lässt dann sicher früher an eine Tumorerkrankung denken, als dies bei einem Patienten ohne dieses Syndrom der Fall wäre. Das heisst, dass die oft einen Phänotyp dominierenden und auch die Lebensqualität eines Patienten einschränkenden epileptischen Anfälle nicht den Blick auf die oft komplexe Ätiopathogenese dieses Symptoms verschliessen sollten.

So sollten (epileptogene) Meningeome bei relativ jungen Patienten mit vorgealtertem Aspekt an ein Werner-Syndrom denken lassen. Finden sich dann bei der weiterführenden Diagnostik, insbesondere der augenärztlichen, zusätzliche Hinweise für ein Werner-Syndrom (i.e. eine Katarakt), ist die molekulargenetische Untersuchung zur definitiven Klärung der Diagnose anzustreben. Aufgrund des autosomal-rezessiven Erbganges dürften sich hieraus vor allem bei Familien mit Kon- sanguinität Implikationen für die genetische Beratung ergeben.

Die Assoziation eines Meningeoms mit einem Progerie-Syndrom ist naheliegend, jedoch kann der zugrundeliegende Pathomechanismus gegenwärtig nur erahnt werden. Die prototypische genetische Aberration in Meningeomen ist eine Inaktivierung des NF2 Tumor Suppressor-Gens auf Chromosom 22, es ist für 60% der sporadischen Meningeome verantwortlich [5]. NF2 kann als „Gate-keeper“-Lokus betrachtet werden, es hat wahrscheinlich eine direkte Funktion bei der Modulation des Wachstums und des Absterbens von Zellen [6]. Daneben wurden bis anhin eine Vielzahl von anderen chromosomal Defekten in Menigeomen nachgewiesen, aber eine Deletion oder Inaktivierung der Region 8p, in der das Werner-Helicase-Gen lokalisiert ist, wurde unseres Wissens bisher bei Meningeomen noch nicht beschrieben. Es wurden aber in Meningeomen chromosomal Instabilitäten beschrieben, die auf genetisch bedingte Veränderungen in Proteinen zurückgeführt wurden, die als „caretaker of genome“ bezeichnet werden. Die RecQ-Typ Helicase, das Gen-Produkt des Werner-Syndrom-Gens, kann auch als „caretaker of genome“ betrachtet werden, da sie die generelle Stabilität des Genoms moduliert und so indirekt Wachstum und Tod von Zellen steuert [7]. Eine Instabilität des Genoms ist beim WS gut dokumentiert [1,7].

Hieraus wird deutlich, dass die genaue Abklärung und langjährige multidisziplinäre Beobachtung von Patienten mit derartigen Syndromen dazu beitragen können, Prozesse wie Tumorgenese und (Neuro-)Degeneration genauer zu verstehen, um in der Zukunft besser als gegenwärtig therapeutisch in diese Prozesse eingreifen zu können.

Referenzen

1. Martin GM. Genetic modulation of senescent phenotypes in *Homo sapiens*. *Cell* 2005; 120: 523-532
2. Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AG. Werner's syndrome a review of its symptomatology, natural history, pathologic features, genetics and relationship to the natural aging process. *Medicine (Baltimore)* 1966; 45: 177-221
3. Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 239-246
4. Nakamura Y, Shimizu T, Ohigashi Y et al. Meningioma arising in Werner syndrome confirmed by mutation analysis. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 503-506
5. van Tilborg AA, Al Allak B, Velthuizen SC et al. Chromosomal instability in meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 312-322
6. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997; 386: 761, 763
7. Hickson ID. RecQ helicases: caretakers of the genome. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 169-178

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Heike Juch
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6111
Fax 0041 44 387 6397
heike.juch@swissepi.ch

Poster-Preis

Anlässlich der wissenschaftlichen Jahrestagung der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Gesellschaft für Schlafforschung, Schlafmedizin

und Chronobiologie vom 10. und 11. Mai 2006 in Tschugg wurde erstmals ein Posterpreis verliehen. Preisträgerin war Dr. med. Isolde Werner mit folgendem Beitrag:

Dropped Head Syndrome in Long-Term Care Patients with Chronic Epilepsy and Mental Retardation – Relationship to Antiepileptic Treatment

Isolde Werner, Stefan Brüchert, Klaus Meyer, Stephan Bohlhalter, Klinik Bethesda, Tschugg, Switzerland

Introduction

Dropped head syndrome is characterized by anterior flexion of cervical spine and may be caused by progressive neck extensor weakness (Umapathi et al., 2002). It has been linked to antiepileptic medication, notably valproate, possibly based on secondary carnitine deficiency (Brazdil et al., 2005). The goal of the present study was to assess frequency of dropped head syndrome and its relationship to antiepileptic treatment, notably valproate, in long-term care patients with chronic symptomatic epilepsy and mental retardation.

Patients and Methods

64 inpatients of long-term residential and hospital care who were taking antiepileptic medication were screened for dropped head syndrome. Patients with osseous fixation of the cervical spine, neuromuscular disorders as well as extrapyramidal disorders like dysto-

nia or parkinsonism were excluded. Head drop was measured by quantifying the angle between the line drawn from vertex to the tragus and the vertical line after having patients stand for at least 3 minutes. Patients with clinical significant dropped head syndrome of 30° and more were selected for further clinical evaluation, laboratory testing including CK, TSH, serum carnitine as well as EMG and cervical MRI/CT studies.

Results

Clinical significant head drop was found in 5 patients (3 males) corresponding to a relative frequency of 7.8% of the long-term care population with anti-epileptic medication (Figure 1). All patients had mild neck extensor weakness, causing involuntary head drop within several minutes when trying to maintain the head upright. There was no evidence of neuromuscular, extrapyramidal or cervical spine deformities explaining the head drop.



Figure 1: Patients demonstrating significant head drop syndrome. Patient 1-3 with more severe head drop were taking valproate.

Further patient characteristics are summarized in **Table 1**. Three of the patients with more significant head drop (neck flexion between 45° and 55°) were under long term treatment with valproate. Patients 1 to 4 had reduced serum acylcarnitine levels, patient 3 additionally low levels of total/unbound carnitine. CK and TSH was normal in all patients and EMG did not show any significant neuropathic or myopathic changes. All patients showed mild degenerative changes of cervical spine. In patient 4 minor atrophic changes of paravertebral muscles have been detected as well.

Conclusion

The findings of this observational study suggest that dropped head syndrome is not uncommon in patients with chronic epilepsy and mental retardation. The more severe head drop in patients taking valproate supports the view of an antiepileptic-induced mechanism. The acylcarnitine/carnitine deficiency, as detected in the majority of our patients with head drop, has been related to both progressive muscle weakness and anti-epileptic medication. However, whether this association reflects a pathogenetic link in dropped head syndrome remains to be clarified.

Table 1
Patient characteristics

Patient	Type of epilepsy	Age	Gravity head drop	Current medication	VPA in history	Low Serum Carnitine
1	Complex-focal epilepsy with secondary generalization of unknown etiology	52y	45°	VPA 2000mg/d TPM 300mg/d LTG 250mg/d	At least 17 years	Acylcarnitine
2	Grand-mal epilepsy of unknown etiology	62y	55°	VPA 1200mg/d LTG 225mg/d LEV 3000mg/d	At least 12 years	Acylcarnitine
3	Mixed epilepsy (grand-mal, absences, twilight states of unknown etiology)	72y	50°	VPA 1500mg/d DPH 100mg/d CBZ 140mg/d CL 1mg/d	At least 10 years	Total/unbound carnitine Acylcarnitine
4	Focal epilepsy of unknown etiology	68y	30°	DPH 250mg/d CBZ 800mg	None	Acylcarnitine
5	Focal epilepsy based on prenatal brain damage	50y	30°	DPH 200mg/d CBZ 1600mg/d PB 750mg/d	None	None

References

- Brazdil M, Fojtíková D, Koštálová E et al. Dropped head syndrome in severe intractable epilepsies with mental retardation. *Seizure* 2005; 14: 282-287
Umapathi T, Chaudry V, Cornblath D et al. Head drop and camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 1-7

Ausschreibung 2005 | 2006

Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen.

Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit € 2'500.-- dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel-Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „*einfälle*“, und 2005 die Herren Dr. med. Hansjörg Schnable und sein Sohn Dr. med. Hans-Martin Schnable für das von ihnen gegen manche Widerstände ins Leben gerufene und mit Geduld und Beharrlichkeit stetig ausgebauten Deutsche Epilepsiemuseum Kork. Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer-Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld, und (in beratender Funktion) ein Mitglied der Familie von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Bewerbungen sind bis zum 31.12.2006 in 4-facher Ausfertigung zu richten an:

STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D – 22339 Hamburg

Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert



Lebensfreude schenken

Der neue Legatratgeber der Epilepsie-Liga ist ab sofort erhältlich. Die Broschüre «Geschenktes Leben» enthält nützliche Informationen über die korrekte Abfassung eines Testaments, über die Tätigkeit der Epilepsie-Liga und über die Situation von Betroffenen in der Gesellschaft. Sie ist sehr ansprechend gestaltet und eignet sich zur Auflage oder zum Weitergeben an Personen, die sich damit befassen, ihre persönlichen Errungenschaften zu ordnen und in sinnvoller Weise weiterzugeben. Als nicht subventionierte Organisation ist die Epilepsie-Liga auf die Unterstützung von Göntern angewiesen. Wir sind Ihnen sehr dankbar, wenn Sie als Mitglied die Broschüre «Geschenktes Leben» weiterreichen an Menschen, welche sich mit der Thematik befassen möchten und von den nützlichen Tipps profitieren könnten.

Bestellgutschein

Ich melde mich als **Einzelmitglied** an und bezahle jährlich mindestens 50 Franken. Schicken Sie mir bitte die Mitgliedschaftsunterlagen.

Wir werden **Kollektivmitglied** und bezahlen mindestens 100 Franken pro Jahr. Bitte senden Sie uns die Mitgliedschaftsunterlagen.

Ihre Arbeit überzeugt mich. Ich möchte Sie überzeugen, etwas zu spenden und bitte um **Einzahlungsschein(e)**.

Ich wünsche die Zustellung einer Liste Ihres **Informationsmaterials**.

Bitte schicken Sie mir Ihren Ratgeber für **Legate und Testamente**.

Ich habe Fragen zum Thema Epilepsie. Bitte nehmen Sie Kontakt auf mit mir.

Ihre **Fachzeitschrift „Epileptologie“** interessiert mich. Bitte senden Sie mir ein Probeexemplar.

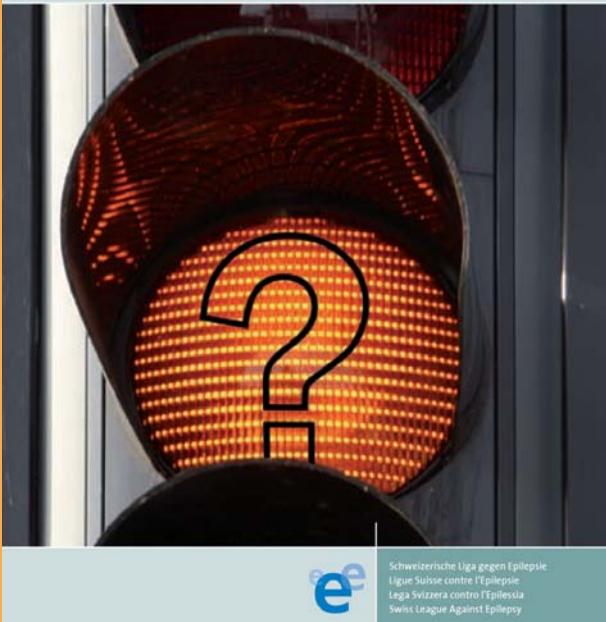
Ich möchte den Newsletter „**Epilepsie**“ für Freunde und GönnerInnen erhalten.

Bitte schicken Sie mir Flyer „**Epilepsie und Autofahren**“.
■ deutsch ■ französisch ■ italienisch



Epilepsie und Autofahren

Richtlinien zur Fahrtauglichkeit der Verkehrskommission der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie



Die aktualisierten Richtlinien zur Fahrtauglichkeit sind als separater Flyer erhältlich. Bitte bestellen Sie mit untenstehender Karte die gewünschte Anzahl und kreuzen Sie die gewünschte Sprache an.

eMail					
Fax					
Telefon					
Beruf Funktion					
Strasse Nr.					
PLZ Ort					



Absender/in

Bitte diese Seite abtrennen,
in einen Umschlag stecken und
frankiert senden an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Geschäftsstelle
Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Epilepsy Surgery: Current Role and Future Developments

Prof. Heinz Gregor Wieser / Zürich

Prächirurgische Diagnostik bei mesialer Temporallappenepilepsie

PD Dr. Dr. Thomas Grunwald und Prof. Martin Kurthen / Zürich

Prädiktoren der kurz- und langfristigen Anfallskontrolle nach resektiver Epilepsiechirurgie

Prof. Martin Kurthen und PD Dr. Dr. Thomas Grunwald / Zürich

Stimulation cérébrale profonde

Dr. Colette Boex et Prof. Margitta Seeck / Genève

Kombinierter Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik bei fokaler kortikaler Dysplasie: eine Kasuistik

Dr. Dirk-Matthias Altenmüller und PD Dr. Hans-Jürgen Huppertz / Freiburg i. Br. und Zürich

Ausschreibung – Forschungsförderung

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

Die Epilepsie-Liga 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 Auslandaufenthalte 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.

Termin für die Einreichung von Gesuchen:

31. März 2007

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstr. 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga

Die nächste Mitgliederversammlung findet am 27. oder 28. April 2007 in der Institution de Lavigny statt.

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt 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 Vorsitzenden aus den drei Vorsitzenden der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Bewerbungen sind bis zum 31.12.2006 an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (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).

Die Preisverleihung erfolgt 2007 anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

2.-6.7.2006 | Helsinki, Finnland

7th European Congress on Epileptology (ECE)

Information: ILAE Congress Secretariat, 7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 0035 / 31 / 2056720, Fax 0035 / 31 / 2056156,
e-mail: info@epilepsycongress.org,
www.epilepsyhelsinki2006.org

8.-12.7.2006 | Wien, Österreich

5th Forum of European Neuroscience

Information: Christiane Riedl, Division of Neurochemistry, Dept. of Psychiatry, Anichstr. 35, 6020 Innsbruck,
Tel. 0043 / 512 / 50423715, Fax 0043 / 512 / 50423716,
e-mail: christiane.riedl@uibk.ac.at,
<http://forum.fens.org/2006>

28.7.-8.8.2006 | Venedig, Italien

5th International Course on Epilepsy: Surgically Removable Epilepsies

Information: Metella Paterlini,
Fax 0039 / 02 / 700445211,
e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org,
www.ilae-epilepsy.org, www.epilepsy-academy.org,
www.univiu.org, www.isnvenice.com

2.-4.8.2006 | Kopenhagen, Dänemark

10th European Conference on Epilepsy & Society

Information: IBE Congress Secretariat, 7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: info@epilepsyandsociety.org,
www.epilepsyandsociety.org

24.8.2006 | Biel, Museum Neuhaus

Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie (SLgE)

Information: Epilepsie-Liga, Geschäftsstelle, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

2.-5.9.2006 | Glasgow, Schottland

10th 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: efns2006@kenes.com,
www.kenes.com/efns2006

10.-14.9.2006 | Sitges bei Barcelona, Spanien

8th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (Eilat VIII)

Information: The Secretariat, EILAT VIII, PO Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel,
Tel. 0097 / 23 / 5175150, Fax 0097 / 23 / 5175155,
e-mail: eilatviii@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

10.-14.9.2006 | Edinburgh, Schottland

28th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN)

Information: ICCN 2006 Congress Secretariat, Concorde Services Ltd, 4B, 50, Speirs Wharf, Glasgow G4 9TB, United Kingdom,
Tel. 0044 / 141 / 3310123, Fax 0044 / 141 / 3310234,
e-mail: info@iccn2006.com, www.iccn2006.com

12.-16.9.2006 | Innsbruck, Österreich

18th Congress of the European Sleep Research Society

Information: PCO Tyrol Congress, Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich,
Tel. 0043 / 512 / 575600, Fax 0043 / 512 / 575607,
e-mail: esrs2006@congress-innsbruck.at,
www.pco-tyrolcongress.at

15.-17.9.2006 | Prien am Chiemsee, Deutschland

12. Arbeitstagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises (DACH-AK) Epilepsie

Information: Prof. Dr. H. Stefan, Neurologische Klinik und Poliklinik, Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE), Universität Erlangen Nürnberg, Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen, Deutschland,
Tel. 0049 / 9131 / 8534541, Fax 0049 / 9131 / 8536469,
e-mail: hermann.stefan@neuro.imed.uni-erlangen.de

16.-20.9.2006 | Paris, Frankreich

19th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress

Information: Congrex Holland BV, P.O. Box 302, 1000 AH Amsterdam, Holland,
Tel. 0031 / 205040207, Fax 0031 / 205040225,
e-mail: ecnp2006@congrex.nl, www.ecnp.nl

20.-24.9.2006 | Mannheim, Deutschland

Neuwoche 2006 (beinhaltet u.a. die 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie und den 79. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.cme-akm.de

5.10.2006 | Zürich

Veranstaltung zum Tag der Epilepsie

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

26.10.2006 | Neuchâtel

Soirée de formation continue de la Ligue Suisse contre l’Epilepsie en collaboration avec l’Hôpital Poutalès
Information: Secrétariat général, Ligue contre l’Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich, Tél. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

4.11.2006 | Zürich

Patiententag

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

8.-11.10.2006 | Chicago, Illinois, USA

131st Annual Meeting of the American Neurological Association

Information: American Neurological Association, 58421 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis, MN 55416, USA, Tel. 001 / 952 / 5456284, Fax 001 / 952 / 5456073, e-mail: lorijanderson@msn.com, www.aneuroa.org

19.-21.10.2006 | Bern

177. Jahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

30.11.-5.12.2006 | San Diego, Kalifornien, USA

60th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES) and Canadian League Against Epilepsy

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 061195-4240, USA, Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550, e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2007

13.-20.1.2007 | Kitzbühel/Tirol, Österreich

46. Fachtagung für Neurophysiologie und angrenzende Gebiete

Information: Prof. Dr. Klaus Lowitzsch, Bergstrasse 16, 69120 Heidelberg, Deutschland, e-mail: sek-lowitzsch@vype.de

28.4.-5.5.2007 | Boston, Massachusetts, USA

59th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting

Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA, Tel. 001 / 651 / 6951940, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com oder http://am.aan.com/

16.-19.5.2007 | Basel

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland, Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714, e-mail: info@akmcongress.com, www.akmcongress.com/epilepsie2007

31.5.-2.6.2007 | Lugano

Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN/SSNC)

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

24.-26.6.2007 | Toledo, Ohio, USA

Epileptology: Comprehensive Review and Practical Exercises

Information: Pierrette Sahlani, Tel. 001 / 216 / 4445178, Fax 001 / 216 / 4440230, e-mail: sahlanp@ccf.org, www.clevelandclinic.org/neuroscience/professionals/cme

27.-29.6.2007 | Cleveland, Ohio, USA

The 17th International Epilepsy Symposium: Epilepsy Surgery Techniques and Dissection Exercises

Information: Pierrette Sahlani, Tel. 001 / 216 / 4445178, Fax 001 / 216 / 4440230, e-mail: sahlanp@ccf.org, www.clevelandclinic.org/neuroscience/professionals/cme

**Meldungen von Veranstaltungen:
Bitte spätestens vier Monate im Voraus
an die Redaktion.**

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
8034 CH-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 Bückeburg
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

