



Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Reinhard Ganz | Zürich
Hennric Jokeit | Zürich
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer | Tschugg
Eliane Roulet-Perez | Lausanne
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Margitta Seeck | Genève
Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau
Paul-André Despland | Lausanne
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
Christian W. Hess | Bern
Kazimierz Karbowski | Bern
Max Kaufmann | Basel
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph M. Michel | Genève
Christoph Pachlatko | Zürich
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Franco Vassella | Bremgarten



Inhalt

- | | |
|---|------------------|
| Editorial
Passé, présent et futur des epilepsies généralisées idiopathiques dans la classification internationale
<i>Christian M. Korff</i> | 105 |
| Genetics of the Idiopathic Generalized Epilepsies
<i>Kristina M. Huber, Sarah von Spiczak, Ingo Helbig and Ulrich Stephani</i> | 106 – 111 |
| Epilepsie généralisée idiopathique ou épilepsie symptomatique ? Similitudes et pièges
<i>Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez</i> | 121 – 130 |
| Antiepileptika bei Dravet-Syndrom: Erfahrungen bei 32 Patienten mit SCN1A-Mutation
<i>Jan Lotte und Gerhard Kluger</i> | 131 – 136 |
| IGE : Pronostic après l'adolescence : Thérapie à vie ou un arrêt est-il possible ?
<i>Giovanni B. Foletti</i> | 137 – 141 |
| Neuropsychologische Aspekte der juvenilen myoklonischen Epilepsie
<i>Chantal Obrist und Hennric Jokeit</i> | 142 – 148 |
| Epilepsie-Liga-Mitteilungen Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie | 149 – 154 |
| Kongresskalender | 155 – 156 |

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy



Richtlinien für die Autoren

Allgemeines

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

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: **Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.**

Hinweise zur Manuskripterstellung

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

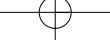
1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
3. **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich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

führenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

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

Was ist an die Redaktion einzureichen?

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



Idiopathisch generalisierte Epilepsien (IGE)

Prof. Dr. med. Eliane Roulet-Perez

Dr. med. Gabriele Wohlrab



Die folgenden Ausgaben dieses Journals werden jeweils einzelnen Epilepsiesyndromen gewidmet sein. Dabei werden die wichtigsten in der Internationalen Klassifikation epileptischer Syndrome der Liga gegen Epilepsie [1] aufgeführten Epilepsiesyndrome behandelt. Dabei soll aber kein „Lehrbuch“ gestaltet werden. Die einzelnen Beiträge zu Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese, Symptomatik, EEG und Neuroradiologie, Therapie und Prognose sowie zu neuropsychologischen und psychiatrischen Aspekten sind als Vertiefung und Ergänzung gedacht, gespeist aus Übersichtsarbeiten und neuen eigenen Forschungsergebnissen der einzelnen Autoren.

Das erste Heft aus dieser Serie setzt sich mit verschiedenen Aspekten zu **idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE)** in ihren variablen Phänotypen auseinander. Weitere Themen werden die symptomatischen generalisierten Epilepsien, die idiopathisch und symptomatisch fokalen Epilepsien (temporal und extratemporal) sein. Ein Band wird sich detailliert mit „besonderen“ Epilepsiesyndromen in ihrer Bandbreite beschäftigen.

Die international verwendete Klassifikation der Epilepsiesyndrome, er- und überarbeitet durch die ILAE, ist mittlerweile 20 Jahre alt. Christian M. Korff nimmt dies zum Anlass, die aktuellen Überlegungen zur Modifikation dieses Schemas, das auch bei den idiopathisch generalisierten Epilepsien in der klinischen Anwendung an Grenzen stösst, zu beleuchten und kritisch zu bewerten.

Der Terminus „idiopathisch“ wird häufig gleich gesetzt mit „genetischen Ursprungs“. Dies entspricht dem Vorschlag der Expertenkommission, die sich mit der Neustrukturierung von Anfallsformen und Epilepsiesyndromen auseinandersetzt [2]. Die genetische Komponente bei IGE wurde auch durch Familienuntersuchungen und Zwillingsstudien belegt. Trotz grosser Erfolge bei der Identifizierung der ursächlichen Mutationen bei seltenen monogenetischen Erkrankungen ist die genetische Grundlage der häufigen Epilepsien noch grösstenteils unverstanden. Mit den Gründen hierfür

und den bisherigen Erkenntnissen über genetische Veränderungen bei IGE setzt sich der hochinteressante Artikel der Arbeitsgruppe um Kristina M. Huber und Ingo Helbig auseinander.

Die Einstufung, ob es sich bei Symptomen wie Myoklonien oder „Absencen“ um eine IGE oder eine symptomatische Epilepsie handelt, ist vor allem zu Krankheitsbeginn nicht immer eindeutig möglich. Die Bedeutung der exakten Analyse der Anfallssemiologie, der klinischen Untersuchung und der EEG-Befunde, die dann wegweisend für eine erweiterte neuroradiologische und laborchemische Diagnostik sind, wird von Sébastien Lebon und Eliane Roulet-Perez hervorgehoben.

Als „Randthema“ wurde der Bericht über die therapeutischen Erfahrungen bei einem grossen Kollektiv von Kindern mit Dravet-Syndrom, dargestellt von Jan Lotte und Gerhard Kluger, mit in diesen Band aufgenommen. Das Dravet-Syndrom (SMEI – „severe myoclonic epilepsy of infancy“) zählt nicht zu den IGE, aber zu den genetisch definierten Epilepsienformen. Dieses Krankheitsbild zählt mit zu den medikamentös am schwierigsten zu behandelnden Epilepsienformen. Der Beitrag ist deshalb vor allem für die pädiatrisch tätigen Epileptologen von praktischer Relevanz.

Die Diagnose IGE wird meist im Kindesalter bzw. in der Adoleszenz gestellt. Die Patienten gehen aber früher oder später aus „Altersgründen“ aus der neuropädiatrischen in die neurologische Betreuung über. Verlauf und Prognose der unterschiedlichen Syndrome innerhalb der IGE und die Entscheidung über die Indikation zur mitunter lebenslangen medikamentösen Behandlungsindikation werden von Giovanni B. Foletti detailliert und kritisch beleuchtet.

Die aktuelle Datenlage neuropsychologischer Aspekte im Kontext mit strukturell und funktionell bildgebenden Untersuchungen (MRI und MR-Spektroskopie) bei Patienten mit juveniler myoklonischer Epilepsie (JME) wird von Chantal Obrist und Hennric Jokeit (Zürich) präsentiert. Dieser Beitrag rundet den Themenkatalog verschiedenster Teilespekte aus dem klinischen, diagnostischen und therapeutischen Spektrum der als „idiopathisch generalisierten Epilepsien“ zusammenfassten Anfallsformen ab.


Eliane Roulet-Perez Gabriele Wohlrab

1. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2006;70(Suppl 1): S5-S10
2. Berg A, Berkovich S, Buchhalter J et al. Report of the Commission on Classification and Terminology: Update and recommendations. 2009. Available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/ComTSummaryReportFINAL.pdf>



Passé, présent et futur des épilepsies généralisées idiopathiques dans la classification internationale

Dr. Christian M. Korff, Neuropédiatrie, Service des Spécialités Pédiatriques, Département de l'Enfant et de l'Adolescent, HUG, Genève

Résumé

La classification internationale des épilepsies officiellement reconnue date de 20 ans. Cet article résume l'histoire de la place attribuée aux épilepsies généralisées idiopathiques dans les schémas proposés. Il dresse également l'état actuel des réflexions de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie concernant le remodelage de certains concepts ayant désormais montré leurs limites, dont celui d'épilepsie généralisée idiopathique.

Epileptologie 2009; 26: 106 – 111

Mots clés : Classification, épilepsie, idiopathique, généralisée

Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der idiopathisch generalisierten Epilepsien in der internationalen Klassifikation

Die international verwendete Klassifikation der Epilepsiesyndrome, erarbeitet und modifiziert durch die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE), ist nun 20 Jahre alt. Der vorliegende Artikel nimmt dies zum Anlass, bezogen auf die Gruppe der idiopathisch generalisierten Epilepsien die historische Entwicklung und die aktuellen Überlegungen zur Modifikation des Klassifikationsschemas, das in der klinischen Anwendung auch an Grenzen stößt, aufzuzeigen und zu beleuchten.

Schlüsselwörter: Klassifikation, idiopathisch generalisierte Epilepsien

Past, Present and Future of the Idiopathic Generalized Epilepsies in the International Classification

The International Classification of Epilepsies is 20 years old. The present article summarizes the historical evolution of the place attributed to the idiopathic generalized epilepsies in the various schemes proposed. It also mentions the current reflexions of the International League against Epilepsy regarding the modifications of certain concepts that have shown their limits, such as the idiopathic generalized epilepsies.

Key words: Classification, epilepsy, idiopathic, generalized

Introduction

Les critères actuels de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE) pour le diagnostic des épilepsies généralisées idiopathiques (EGI) incluent des crises généralisées tant sur le plan clinique qu'électroencéphalographique, l'absence de lésion cérébrale, et un examen neurologique et développemental normal. Le pronostic de ces syndromes est considéré comme favorable. Les progrès récents dans l'identification et la classification de syndromes épileptiques spécifiques laissent à penser que le modèle de référence adopté par la ILAE en 1989 n'est plus adapté. Après un rappel de l'évolution du concept d'épilepsie généralisée idiopathique dans les différentes classifications internationales, nous présentons les syndromes épileptiques généralisées idiopathiques identifiés comme tels en 1989, et évoquons les adaptations à apporter à la classification actuelle, telles que récemment proposées par les experts mandatés (**tableau 1**).

1969

En tant que secrétaire général de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE), et suite à de nombreuses discussions et réflexions antérieures de groupes d'experts, le Professeur Henri Gastaut publie une tentative de classification internationale des épilepsies en 1969 [1]. Cette proposition distingue 3 catégories : les épilepsies généralisées, les épilepsies partielles, et les épilepsies non-classifiables. Parmi les premières nommées, une sous-catégorie regroupant les épilepsies généralisées dites primaires est identifiée, dont la plupart des caractéristiques se retrouvent dans le groupe des épilepsies généralisées idiopathiques de la classification suivante. Ces épilepsies se caractérisent par 1) des crises cliniquement généralisées dès le début, associées à des anomalies électroencéphalographiques bilatérales, synchrones et symétriques, 2) une activité EEG interictale de fond normale, à laquelle s'ajoutent des complexes de pointes-ondes généralisées d'apparition spontanée ou provoquée, 3) un début fréquent dans l'enfance ou l'adolescence, 4) l'absence d'anomalies neurologiques ou psychiatriques à l'examen clinique, 5) une réponse favorable aux anticonvulsifs classiques, et un pronostic habituellement favorable, 6) l'existence d'une prédisposition épileptique héréditaire, et 7) un mécanisme de transmission des décharges bisynchrone ou « cen-

Tableau 1 : Epilepsies généralisées idiopathiques dans les différents modèles de classification proposés

	1969	1989	2001	2006	2009
Syndromes épileptiques					
Epilepsie-absence typique	Epilepsie myoclonique	Convulsions néonatales bénignes (familiales et non-familiales)	Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson	Epilepsie myoclonique du nourrisson	Epilepsies "génétiques" en remplacement de "idiopathiques"?
Epilepsie-tonico-clonique typique	Epilepsie-tonico-clonique typique	Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson	Epilepsie avec crises myocloniques-astatiques	Epilepsie avec crises myocloniques-astatiques	Syndromes à déterminer
Epilepsie-absence de l'enfant	Epilepsie-absence de l'enfant	Epilepsie-absence de l'enfant	Epilepsie-absence de l'enfant	Epilepsie-absence de l'enfant	
Epilepsie-absence juvénile		Epilepsie avec absences myocloniques	Epilepsie avec absences myocloniques	Epilepsie avec absences myocloniques	
Epilepsie myoclonique juvénile		Epilepsie myoclonique juvénile	EGL avec phénotypes variables	EGL avec phénotypes variables	
Epilepsie avec crises grand-mal au réveil			• Epilepsie-absence juvénile	• Epilepsie-absence juvénile	
Autres EGL non-définies			• Epilepsie myoclonique juvénile	• Epilepsie myoclonique juvénile	
Epilepsies provoquées par des modes spécifiques d'activation			• Epilepsie avec CGTC seulement (incl. Epilepsie avec crises grandmal au réveil)		
			Epilepsie généralisée avec crises fébriles + (en développement)		

EGL: épilepsie généralisée idiopathique
CGTC: crises généralisées tonico-cloniques

trencéphalique » [1]. Cette proposition ne recueille qu'une approbation relative de la part des membres de la LlCE, seul un tiers des personnes interrogées au préalable l'acceptant, en émettant, qui plus est, quelques réserves. Les controverses portent notamment sur la place à attribuer aux épilepsies *secondairement* généralisées. Malgré ces imperfections, cette proposition pose toutefois les jalons de la future classification des épilepsies adoptée en 1989, encore utilisée actuellement.

1989

La proposition de la Commission pour la Classification et la Terminologie de 1989 finalise et complète celle faite à l'Assemblée Générale de la LlCE en 1985. Elle concerne les épilepsies et les syndromes épileptiques, et vise à compléter la classification internationale des crises épileptiques publiée en 1981. Cette classification reprend les grandes catégories mentionnées par Gastaut, et se base sur une double dichotomie qui oppose d'une part les épilepsies avec crises généralisées à celles avec crises focales, et d'autre part, les épilepsies dont l'origine est connue (épilepsies « symptomatiques » ou « secondaires ») à celles sans cause identifiée (épilepsies « idiopathiques » et « cryptogéniques »). En écho à la proposition précédente, les EGI sont entre autres définies par leur âge de début et leur étiologie génétique présumée. Les caractéristiques cliniques des crises sont détaillées et impliquent, pour toutes les crises, la participation des deux hémisphères d'emblée, les manifestations électroencéphalographiques ictales étant généralisées, bilatérales, synchrones et symétriques. L'EEG interictal peut montrer des pointes, des polypointes ou des pointes-ondes d'une fréquence supérieure à 3 Hz, favorisées par le sommeil lent, l'activité de fond étant normale. L'état neurologique du patient est normal, tout comme le sont les examens neuroradiologiques [2]. Ainsi définies dans le rapport de 1989, les EGI regroupent les syndromes suivants : les convulsions néonatales bénignes, familiales ou non ; l'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson ; l'épilepsie-absence de l'enfant ; l'épilepsie-absence juvénile ; l'épilepsie myoclonique juvénile ; et l'épilepsie avec crises grand-mal au réveil. Cette classification étant aujourd'hui encore reconnue officiellement, nous détaillons certaines des caractéristiques principales de ces différents syndromes.

Convulsions néonatales bénignes

Les convulsions néonatales bénignes (CNB) s'observent au cours de la première semaine de vie. Elles sont soit toniques, soit cloniques, et s'accompagnent fréquemment d'apnées. L'électroencéphalogramme ictal révèle des pointes généralisées ou prédominant dans

les régions centro-temporales, ou un ralentissement global. L'EEG interictal est normal, ou montre des ondes theta pointues et alternantes. Certains auteurs séparent la forme familiale de la forme non-familiale, notamment sur la base de la présence ou non d'une anamnèse familiale positive pour un même problème, de l'âge du début (2^e-3^e jour de vie pour la forme familiale, 5^e jour pour la forme non-familiale), et du pronostic, semblant plus favorable dans la forme non-familiale (moins de crises, notamment fébriles). La réelle utilité d'une telle division est controversée.

Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson

L'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson (EMBN) débute en général entre 4 mois et 3 ans. Les crises sont des myoclones d'origine corticale, qui peuvent être spontanées ou provoquées par des stimuli externes, tactiles, auditifs ou visuels (myoclones réflexes). Ces manifestations sont corrélées à des décharges de pointes ou de polypointes-ondes généralisées dont la fréquence est supérieure à 3 Hz. L'EEG interictal est normal. Dans la grande majorité des cas, le pronostic est favorable, tant sur le plan de l'épilepsie, facilement contrôlée par l'acide valproïque, que sur celui du développement. Un traitement médicamenteux n'est d'ailleurs pas toujours justifié. De rares patients présentent des crises récidivantes et des difficultés cognitives au cours de leur évolution.

Epilepsie-absence de l'enfant

L'épilepsie-absence de l'enfant (EA) débute généralement à l'âge scolaire, vers 6-7 ans. Les absences typiques sont la plupart du temps le seul type de crises observé. Elles consistent en une suspension brusque, brève et sévère de l'état de conscience, fréquemment accompagnée d'automatismes, de myoclones ou de révolution oculaire, et sont facilement déclenchées par l'hyperventilation bien conduite. Elles sont classiquement corrélées à des décharges de pointes-ondes stéréotypées et généralisées à 3 Hz, de début et de fin abruptes. Le tracé EEG de fond est normal ou montre des décharges de pointes-ondes généralisées, des anomalies focales n'étant pas rares toutefois. Le pronostic de l'EA est excellent, les crises disparaissant à l'adolescence dans la majorité des cas, après avoir bien répondu aux traitements conventionnels (éthosuximide, acide valproïque, lamotrigine), mais là encore les exceptions existent.

Epilepsie-absence juvénile

L'épilepsie-absence juvénile (EAJ) diffère de l'EA par l'âge de début des crises, plus tardif (adolescence), par

la fréquence des crises, moins nombreuses, et par l'observation beaucoup plus fréquente de crises généralisées tonico-cloniques et de myoclonies. Des épisodes d'état de mal absence peuvent également être notés. L'EEG ictal montre souvent des anomalies similaires à celles des absences typiques de l'enfant, mais de fréquence légèrement plus rapide, supérieure à 3 Hz. Le pronostic est bon, mais un traitement de longue durée est souvent nécessaire.

Epilepsie myoclonique juvénile

L'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) débute à l'adolescence. Les myoclonies en sont l'expression ictale classique, mais elles peuvent être précédées de crises généralisées tonico-cloniques et/ou d'absences typiques. Les myoclonies sont surtout observées au réveil, et sont bilatérales, erratiques, arythmiques et répétées. Elles sont facilitées par la déprivation de sommeil. L'EEG ictal montre des décharges de polypointes généralisées à 0.5-2 Hz. L'EEG interictal peut montrer des polypointes-ondes à 3 Hz et des anomalies focales. Une photosensibilité est présente. A de rares exceptions près, le pronostic cognitif est bon. Le traitement doit se poursuivre à vie, dans la plupart des cas.

Epilepsie avec crises grand-mal au réveil

L'épilepsie avec crises grand-mal au réveil débute également dans la 2^e décennie. Elle se manifeste principalement par des crises généralisées tonico-cloniques apparaissant peu de temps après le réveil, particulièrement sensibles à la déprivation de sommeil. D'autres types de crises, comme des myoclonies ou des absences peuvent être observées. On retrouve les anomalies EEG décrites dans les autres EGI, y compris la photosensibilité, et le pronostic est similaire à celui de l'EMJ.

A nouveau, les auteurs eux-mêmes reconnaissent que cette classification est insatisfaisante à plus d'un titre. De façon générale, l'une des raisons avancées est qu'un patient peut présenter plusieurs diagnostics syndromiques au cours de son évolution, la relative rigidité du schéma proposé rendant l'adaptation au changement difficile. Plusieurs problèmes, concernant les EGI en particulier, seront également relevés par la suite. Premièrement, l'adjectif « généralisé » est souvent difficile à appliquer, particulièrement dans les épilepsies du nouveau-né et du nourrisson, chez lesquels des manifestations focales et généralisées cohabitent fréquemment, parfois au cours d'une seule et même crise [3]. De plus, dans ce groupe, les particularités anatomiques et physiologiques du cerveau à un stade précoce de développement, comme la myélinisation incomplète et l'immaturité des connections interhémisphériques, rendent difficile la genèse d'une activité corticale d'emblée généralisée. Il a été démontré, par exemple, que les

crises tonico-cloniques généralisées *stricto sensu* sont probablement très rares dans ce groupe d'âge [4]. Deuxièmement, le caractère « bénin », tacitement appliqué à la plupart de ces syndromes et sous-entendu dans l'adjectif « idiopathique », ne se vérifie pas toujours au cours de l'évolution de la maladie. Le spectre des difficultés de certains de ces enfants est large, pouvant aller de troubles des apprentissages scolaires d'importance variable à un retard du développement plus global accompagnant une épilepsie difficile à traiter. De même, le terme « cryptogénique » est flou et peut être utilisé de différentes manières. Enfin, certains syndromes épileptiques non-inclus ou catégorisés différemment dans la proposition de 1989, seront de mieux en mieux individualisés au cours des années suivantes, et rempliront les critères de définition des EGI appliqués en 1989. Ceci est par exemple le cas de l'épilepsie avec crises myocloniques et astatiques dans sa forme idiopathique, ou syndrome de Doose, encore considéré comme cryptogénique en 1989. A l'inverse, les caractéristiques de certains syndromes reconnus comme EGI sont insuffisamment délimitées ou trop fréquemment rencontrées pour en faire des entités en tant que telles ; ceci est par exemple le cas de l'épilepsie avec crises grand-mal au réveil, des « autres EGI non-définies » ou de certaines épilepsies réflexes.

Une individualisation plus précise de ces syndromes ou de leurs sous-types et une utilisation plus adéquate de certains termes (ou leur remplacement) est donc nécessaire.

2001 – 2006

Ces considérations seront reprises entre 2001 et 2006 par le groupe de Classification de la ILAE dirigé par le Prof. Jerome Engel [5]. Ce groupe souligne que différentes manières de classifier les épilepsies doivent être envisagées en fonction des buts recherchés, les épidémiologues, les généticiens, les enseignants et les chercheurs cliniques s'intéressant tous à différents aspects de l'épilepsie. Il propose dans ce sens un schéma basé sur 5 axes, qui incluent la sémiologie ictale, le type de crise, le diagnostic syndromique de l'épilepsie, l'étiologie sous-jacente, et le degré de handicap en découlant. Différentes listes de termes et un glossaire sont publiés en parallèle dans le but de faciliter et d'universaliser l'utilisation de cette proposition [6]. L'idée générale du concept implique une adaptation périodique de ces différentes listes en fonction des avancées diagnostiques et physiopathologiques. Le terme de « syndrome épileptique idiopathique » est défini comme « un syndrome, habituellement âge-dépendant, qui n'est qu'une épilepsie, sans lésion sous-jacente ni signes ou symptômes neurologiques, dont l'origine présumée est génétique » [5]. Le terme « généralisé », appliqué aux manifestations ictales, est considéré comme synonyme de « bilatéral », la sémiologie initiale indi-

quant une contribution « plus que minimale des deux hémisphères » [6]. Ces termes sont considérés comme utiles, et généralement employés de façon suffisamment adéquate pour être maintenus dans le vocabulaire épileptologique, mais les tentatives de classifier tous les syndromes épileptiques dans un seul et même système basé sur une dichotomie restreinte, opposant les épilepsies idiopathiques aux épilepsies lésionnelles, sont abandonnées. Dans l'un des exemples de classification envisagée, en l'occurrence par groupes de syndromes épileptiques, les EGI spécifiques suivantes sont retenues : l'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson et l'épilepsie-absence de l'enfant, déjà présentes dans le schéma précédent ; l'épilepsie avec crises myocloniques et astatiques et l'épilepsie avec absences myocloniques, nouvelles dans cette catégorie ; l'épilepsie généralisée avec crise fébriles plus, considérée comme syndrome en développement; et une entité nommée « EGI avec phénotypes variables » regroupant l'EAJ, l'EMJ, et l'épilepsie avec crises grand-mal au réveil [5]. Ce dernier sous-groupe reste controversé, la signification clinique des différences observées entre les différentes EGI de l'adolescent étant incertaine.

Une nouvelle approche sera proposée en 2006 par le même groupe d'experts, qui se base cette fois sur l'âge de début des crises pour classifier les différents syndromes épileptiques identifiés. Selon cette proposition, les termes « idiopathique », « symptomatique », « focal » et « généralisé » ne devraient être utilisés que si une valeur historique ou clinique peut leur être attribuée. A l'exception de l'épilepsie généralisée avec crises grand-mal au réveil, abandonnée, de l'épilepsie avec absences myocloniques, restant à mieux étudier, et de l'épilepsie généralisée avec crises fébriles plus, placée dans une autre catégorie, les syndromes d'EGI retenus en 2001 et précédents sont considérés comme bien caractérisés. Les EGI en tant que groupe sont considérées comme pouvant être intégrées dans un futur système de classification, au même titre que les encéphalopathies épileptiques et les épilepsies réflexes, par exemple [7]. Aucun changement officiel n'est toutefois adopté, le groupe admettant qu'une telle adaptation ne devrait intervenir que si elle améliorait de façon substantielle la classification existante de 1989, ce qui n'est pas considéré comme étant le cas.

2009

La ILcE a récemment publié l'état actuel des réflexions sur le sujet, accompagné de nouvelles recommandations pour l'approche d'une nouvelle classification dans le futur [8]. Selon les membres de la Commission en charge, une nouvelle classification stricto sensu ne pourra être proposée que lorsque la compréhension de la neurobiologie des épilepsies aura suffisamment progressé, le premier pas dans cette direction étant la description précise de patients individuels ou de groupe de

patients, aidée de méthodes statistiques solides permettant l'identification de syndromes épileptiques bien définis. Selon ce rapport, la manière de classifier les épilepsies devrait être assez flexible pour refléter les connaissances physiopathologiques, les caractéristiques cliniques, et les implications pronostiques liées à un diagnostic spécifique.

La Commission propose que les épilepsies soient décrites primairement par leur étiologie, puis par le type de crises observées, généralisées, focales, ou les deux. Concrètement, le terme "idiopathique" serait remplacé par "génétique", ce concept impliquant que les crises dans les épilepsies génétiques sont « le symptôme principal et la conséquence directe d'un déficit génétique sous-jacent connu ou présumé ». Dans ce sens, les épilepsies génétiques incluraient aussi bien l'épilepsie-absence de l'enfant que le syndrome de Dravet. Cette nouvelle approche permettrait d'éviter un lien trop direct et parfois erroné entre cause et pronostic.

La notion de point de départ et de propagation sur un réseau épileptique bilatéral est introduite en guise d'explication au phénomène de généralisation, permettant de mieux envisager les aspects d'asymétrie et de focalité fréquemment retrouvés dans les crises généralisées.

Dans l'attente d'un nouvel avancement de ces travaux de réflexion, il est proposé que le terme de « syndrome d'épilepsie généralisée idiopathique » soit maintenu.

Conclusion

La classification internationale des épilepsies officiellement reconnue date de 20 ans. Certains des concepts utilisés pour cette proposition se basent sur un état des connaissances physiopathologiques des épilepsies antérieur à l'avènement des techniques d'imagerie et de génétique les plus récentes, et paraissent de ce fait, obsolètes. Ces évolutions ont amené la ILcE à formuler de nouvelles propositions d'approche pour remodeler la classification, dans le but ultime d'améliorer la prise en charge des patients épileptiques.

References

1. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969; 10(Suppl): 14-21
2. ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
3. Korff CM, Nordli DR, Jr. The clinical-electrographic expression of infantile seizures. *Epilepsy Res* 2006; 70(Suppl 1): S116-131
4. Korff C, Nordli DR, Jr. Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist? *Neurology* 2005; 65: 1750-1753
5. Engel J, Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803



6. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E et al. *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology*. Epilepsia 2001; 42: 1212-1218
7. Engel J, Jr. *Report of the ILAE classification core group*. Epilepsia 2006; 47: 1558-1568
8. Berg A, Berkovic S, Buchhalter J et al. *Report of the Commission on Classification and Terminology: Update and Recommendations*. 2009 available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/CandTSummaryReport-FINAL.pdf>

Adresse de correspondance :

Dr Christian Korff

Neuropédiatrie

Service des Spécialités Pédiatriques

Département de l'Enfant et de l'Adolescent HUG

4 Rue Willy-Donzé

CH 1211 Genève 14

Tél. 0041 22 382 4572

Fax 0041 22 382 5489

christian.korff@hcuge.ch



Genetics of the Idiopathic Generalized Epilepsies

Kristina M. Huber^{1,2}, Sarah von Spiczak¹, Ingo Helbig¹ and Ulrich Stephan^{1,2}

¹ Department of Neuropediatrics, University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

² Northern German Epilepsy Center for Children and Adolescents, Schwentinental - OT Raisdorf / Kiel, Germany

Summary

"I am about to discuss the disease called 'sacred'. It is not, in my opinion, any more divine or more sacred than any other diseases, but has a natural cause [...] Its origin, like that of other diseases, lies in heredity [...]" (Hippocrates 470-410 BC) [1].

For the Idiopathic Generalized Epilepsies, this ancient claim has received support through familial aggregation studies comparing the prevalence of epilepsy in a group of relatives and in the general population and twin studies investigating concordance in monozygotic and dizygotic twin pairs. Both study types have shown increased risks of recurrence of epilepsy syndromes, seizure types and EEG patterns in family members. However, despite great success in identifying causative mutations in families with rare monogenic epilepsy, the genetic basis of common epilepsies is far from being understood. The reasons for the problems in unravelling the genetic background of IGE as well as the current knowledge of genetic changes in IGE are reviewed in this article.

Keywords: epilepsy genetics, mutation, twin study, association study, linkage study

Epileptologie 2009; 26: 112 – 120

Genetik der idiopathisch generalisierten Epilepsien

„Mit der heiligen Krankheit verhält es sich folgendermassen: Um nichts halte ich sie für göttlicher als die anderen Krankheiten oder für heiliger, sondern sie hat eine natürliche Ursache [...] Ihren Anfang hat sie, wie die anderen in der Vererbung.“ (Hippocrates 470-410 v. Chr.) [2].

Eine genetische Komponente in menschlichen Epilepsien wurde schon im fünften vorchristlichen Jahrhundert von Hippokrates postuliert. Gerade für die idiopathisch generalisierten Epilepsien konnte dies durch Familienstudien und Zwillingsstudien belegt werden. Familienstudien untersuchen Prävalenzen von Erkrankungen bei Familienmitgliedern im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, wogegen Zwillingsstudien die Häu-

figkeit von Erkrankungen bei monozygoten (eineiigen) und dizygoten (zweieiigen) Zwillingen vergleichen. Beide Arten von Untersuchungen zeigen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Epilepsiesyndromen, Anfallstypen und EEG-Mustern bei Familienmitgliedern. Trotz grosser Erfolge in der Identifizierung von ursächlichen Mutationen bei seltenen monogenetischen Erkrankungen ist die genetische Grundlage der häufigen Epilepsien grösstenteils unverstanden. Gründe hierfür sowie bisherige Erkenntnisse über genetische Veränderungen bei IGE werden in dieser Arbeit zusammengefasst.

Schlüsselwörter: Epilepsiegenetik, Mutation, Zwillingsstudie, Assoziationsstudie, Kopplungsuntersuchung

La génétique des épilepsies généralisées idiopathiques

« Il en va de la maladie sacrée comme suit : elle ne me paraît nullement plus divine que les autres maladies ni plus sacrée ; de même que toutes les autres maladies, cette maladie a une origine naturelle [...]. En fait, c'est l'hérédité qui en est la cause déclenchante comme pour les autres maladies ». (Hippocrate 470-410 av. J.-C.) [2]

Au 5e siècle avant Jésus-Christ, Hippocrate postulait déjà une composante génétique dans les épilepsies humaines. Une hypothèse que les études familiales et les études de jumeaux ont permis de corroborer, en particulier pour les épilepsies généralisées idiopathiques. Les études familiales examinent la prévalence de maladies au sein des membres d'une famille en comparaison avec la population générale, tandis que les études de jumeaux comparent la fréquence de certaines maladies chez les jumeaux monozygotes (issus d'un seul ovule fécondé) et dizygotes (issus d'ovules fécondés différents). Les deux types d'analyses confirment un risque accru d'apparition de syndromes épileptiques, de types de crises et de schémas EEG pour les membres d'une même famille. Malgré les grands progrès accomplis dans l'identification des mutations causales de maladies monogénétiques rares, la base génétique des formes d'épilepsie fréquentes reste en grande partie incomprise. Des raisons expliquant pourquoi il en est ainsi, de même que les connaissances que nous possédons

jusqu'à ce jour au sujet des mutations génétiques sur les IGE sont résumées dans ce travail.

Mots clés : génétique de l'épilepsie, mutation, étude de jumeaux, étude d'association, étude de couplage

Introduction

The idiopathic generalized epilepsies (IGE) are common seizure disorders accounting for approximately 30% of all epilepsies [3]. They represent electro-clinical entities, in which a combination of clinical features (seizure types, age of onset and clinical course) as well as EEG features (generalized spike-wave) is required for diagnosis. Historically, the current concept of IGE evolved relatively recently with the 1989 International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes, established to clarify the various usages of "idiopathic" and "generalized", which previously led to increasing confusion between different schools of thought [4]. After the identification of several genes in monogenic forms of epilepsies and increasing interest in genetic studies within the epilepsy community, "idiopathic" is usually used synonymously with "genetic" at the beginning of the 21st century.

The IGEs classically fall into several common and rare recognizable sub-syndromes. Childhood Absence Epilepsy (CAE), Juvenile Absence Epilepsy (JAE), Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME) and Epilepsy with Generalized Tonic-Clonic Seizures (EGTCS) represent the more common IGE sub-syndromes. Patients with these classical IGE sub-syndromes usually have pharmacoresponsive epilepsies without other neurological features. Imaging studies in patients are normal.

In addition, several rare IGE syndromes have been described, many of which are associated with intellectual disability, extending the classical framework of IGE, in which intellectual disability is usually not observed. These syndromes include Benign Myoclonic Epilepsy of Infancy (BMEI), Early Onset Absence Epilepsy, Myoclonic Astatic Epilepsy (MAE), Epilepsy with Myoclonic Absences, Eyelid Myoclonia with Absences and Absence Status Epilepsy. While clinical and electrographic similarities are observed in classical IGE syndromes, the etiological relationship between most rare IGE syndromes and common IGE syndromes remains unclear. Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy, SMEI) represents a severe epileptic encephalopathy of early childhood caused by mutations in *SCN1A*, which encodes the alpha-1 subunit of the voltage-gated sodium channel [5-7]. Clinically, Dravet Syndrome and the genetically related Genetic (Generalized) Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+) spectrum are considered distinct from IGE, although some affected family members carrying mutations present with classical IGE phenotypes [8-10].

Ever since the classical studies by William G. Lennox, the EEG trait of generalized spike-waves has been a defining factor in the diagnosis of IGE [11]. The fact that bilateral synchronous discharges occur on an otherwise normal background received much attention from both basic and clinical researchers. While the precise mechanism of seizure onset in generalized discharges is still under debate, it is commonly believed that a generalized hyperexcitability of thalamocortical circuits underlies the pathology of IGE [12]. While seizures are also observed as additional features in a multitude of other disorders of the Central Nervous System resulting in localized or diffuse brain damage including head trauma or metabolic disorders, idiopathic epilepsies are purely seizure disorders. Hence it is expected that elucidating the factors responsible for idiopathic epilepsies will result in a better understanding of epileptogenesis, eventually leading to novel diagnostic and therapeutic tools in patients with seizure disorders.

In the Idiopathic Generalized Epilepsies, the etiology is largely believed to be genetic, resulting in major international efforts over the last three decades to pinpoint the responsible genetic alterations. This review will outline theories and models of the contribution of genetic factors to human disease prior to discussing the clinical and molecular genetics of IGE.

Theories and models of genetic diseases

Genetic factors play an important role in many human diseases, although only a small fraction of human disorders is considered monogenic. Many human diseases are complex genetic disorders, in which genetic and acquired, e.g. environmental factors, are thought to interact. Within this framework, genetic factors may represent risk factors with different degrees of pathogenicity, ranging from monogenic disorders, in which mutations are considered causal, to complex genetic disorders, in which individual genetic alterations may confer a relatively small risk [13]. Pathogenicity and frequency are the two main determinants that characterize genetic variants associated with human disease.

The pathogenicity is usually measured by the risk ratio (RR) or odds ratio (OR) conferred by the genetic variant. Paralleling the methodology in epidemiological studies, the RR or OR refers to the increase in risk for disease in the carrier. Mutations in monogenic disorders hence possess a very high OR (>40), while other genetic factors might confer a lower risk. Much attention has been given in contemporary genetic studies to Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) detected by large-scale genetic studies [14, 15]. Usually SNPs confer a very small risk (OR 1.1-1.3) to disease, but may account for a sizeable subset of the population risk, as these variants are common.

The frequency of genetic variants within the population may range from rare (<1%) to common (up to

50%) variations. Given that most disorders, like the epilepsies, are in fact rare in the population, it is obvious that common genetic variants are unlikely to confer a risk that is as high as usually observed in mutations for monogenic disorders.

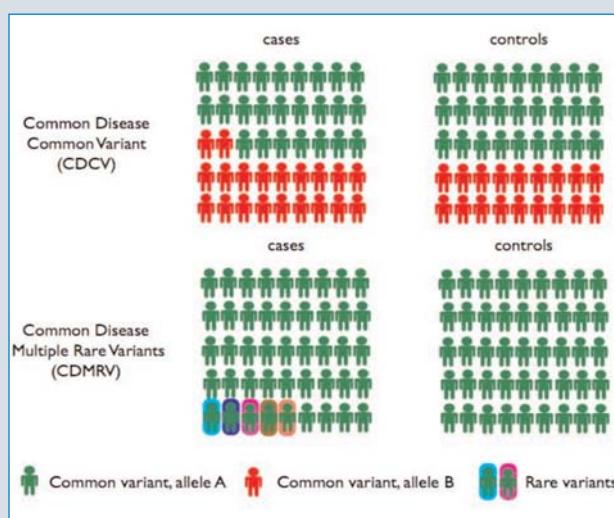


Figure 1. Genetic architecture of common diseases. Two extreme models describe the contribution of genetic factors to common diseases. According to the Common Disease Common Variant (CDCV) hypothesis, the genetic architecture consists mainly of common variants, present in cases and controls, but associated with the disease. While the risk conferred by a common variant is small for the individual patient, a limited number of common variants can account for the majority of the population-attributable risk. According to the Common Disease Multiple Rare Variants (CDMRV) hypothesis, the genetic risk is conferred by rare sequence variants, which constitute strong risk factors in individual patients. The CDMRV hypothesis does not necessarily imply that all rare variants act in the same way as mutations in monogenic disorders, but inheritance patterns might be complex including inheritance from unaffected parents and a wide range of phenotypes as seen in the 15q13.3 microdeletion.

The genetic contribution to human disease can therefore be conceptualized on two extremes [16]. The Common Disease Multiple Rare Variants model (CDMRV) suggests that the genetic contribution to human disease is mainly built up of multiple variants that are rare in the population, but confer a high risk (figure 1). An extreme version of CDMRV model suggests that every disease is in fact a separate monogenic disorder. In contrast, the Common Disease Common Variant model (CDCV) suggests that the genetic contribution to human disease is mainly composed of multiple common variants with small individual risks. Although the CDCV models appear counterintuitive at first because of the small risk contributed by each variant, common variants may in fact be responsible for a majority of the

population risk for a common disorder.

It is assumed that the genetic architecture of most human disorders is composed of both common and rare variants, albeit to different degrees [17]. As strategies for the identification of these variants differ conceptually, a concept of whether common or rare variants are the main contributors to the genetic architecture of a given human disease is necessary prior to embarking on genetic studies. Multiple rare variants have been discovered in many neuropsychiatric disorders including intellectual disability, schizophrenia and autism. Common variants, in contrast, have been identified in diseases including Type I and Type II diabetes, breast cancer and inflammatory bowel diseases, which are common in the general population [18-21]. It becomes obvious from this comparison that the Idiopathic Generalized Epilepsies, being both common diseases and neurological disorders, share features of both categories. Accordingly, strategies for the identification of rare variants or common variants may be successful or may fail.

Given the vast genetic and phenotypic heterogeneity, bridging genotype and phenotype is still one of the biggest hurdles in epilepsy genetics. Different mutations in one particular gene can cause different disorders (phenotypic heterogeneity); mutations in different genes can result in one particular disease phenotype (genetic heterogeneity).

Clinical Genetics

The genetic epidemiological measure of heritability is sometimes used to express the impact of genetic factors [22], which is about 80% in IGE. Clinical genetic studies in human epilepsies can be distinguished into familial aggregation studies, twin studies and multiplex family studies. Familial aggregation studies and twins studies are both epidemiological studies aimed at determining the genetic impact of a given disease, either by analyzing the frequency of affected relatives in large cohorts of cases and controls or by comparing the concordance in monozygotic (identical) and dizygotic (non-identical) twins [23]. Familial aggregation studies suggest that first-degree relatives of patients with IGE have an increased risk to develop IGE, which is expressed as the recurrence risk ratio (RRR). In IGE, an RRR of 4-9 suggests a risk in first-degree relatives higher than observed in other epilepsies, even though most patients do not have a direct family history [24-30]. Concordance in twin studies refers to the fact that both twins within a twin pair are affected, and higher concordance in monozygotic twins argues for a genetic contribution to a given disease. In IGE, concordance in monozygotic twins is approximately 70%, while much lower concordance rates are observed in dizygotic twins [11, 31-33]. Both measures suggest a strong genetic contribution to IGE.

Multiplex family studies investigate families with multiple affected family members. As these families are specifically chosen for this type of investigation, multiplex family studies are not epidemiological studies that are representative of the broader patient population. Hence, caution must be taken in extrapolating findings in multiplex family studies to IGE patients in general. In IGE, multiplex family studies have been used to investigate the relationship between IGE syndromes within families [34, 35]. It has been shown that specific IGE sub-syndromes as well as seizure types segregate in multiplex IGE families higher than expected by chance [35, 36]. This finding supports the notion that IGE sub-syndromes such as CAE or JME have at least some distinct genetic factors, but the contribution of shared genetic factors cannot be deduced from these studies.

Recurrence risk estimates of 4-9 and a frequency of epilepsy of 4-8% in first-degree relatives of IGE patients can be used as the basis for genetic counseling [23].

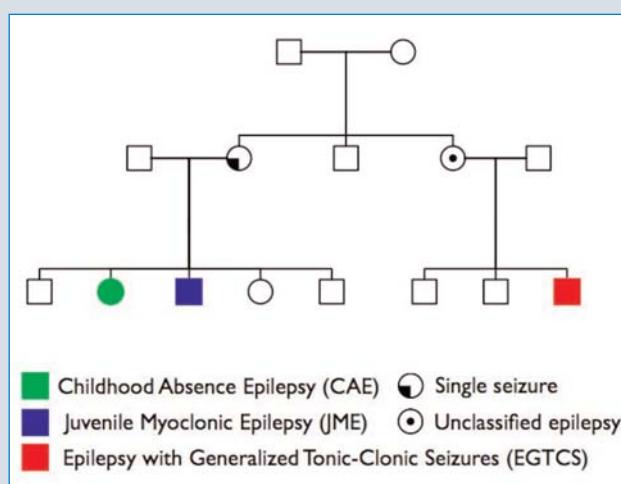


Figure 2. Pedigree of an IGE multiplex family. Family studies are crucial in determining the inheritance pattern of a disease and the relationship between different sub-syndromes. A family history is only present in a small subset of IGE patients. This (realistic) family is remarkable due to the phenotypic variability. Usually, some concordance of IGE sub-syndromes is observed in many IGE families, a finding that is highly significant on a group level.

There is some evidence that offspring of affected women are at a slightly higher risk than children of an affected father [29, 37]. The phenotype of affected offspring within the IGE spectrum is difficult to predict (figure 2). Some studies suggest that the probands' phenotypes can be observed in up to one third of affected first-degree relatives [25, 29, 38-40].

In summary, familial aggregation studies and twin studies argue for a strong genetic impact in IGE, even though most patients with IGE do not have a family history. There is some evidence that specific IGE sub-

syndromes have distinct genetic factors. For the less frequent IGE sub-syndromes, little information on the genetic architecture is available.

The ion channel concept of idiopathic epilepsies

To date genetic defects in multiple genes have been identified in several idiopathic epilepsy syndromes. The vast majority of the genes identified code for ion channel subunits, thus suggesting ion channel defects as a common pathogenic pathway in a multitude of epilepsies [41]. This has led to the hypothesis of epilepsies being channelopathies, a concept that has stimulated many areas of research. Targets of current studies include voltage-gated channels (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , and Cl^-) and ligand-gated channels (nicotinic acetylcholine and GABA_A receptors).

The most important epilepsy gene discovered to date is *SCN1A*, which encodes the alpha1 subunit of the voltage gated sodium channel. *SCN1A* mutations have been identified both in the severe epileptic encephalopathy of Dravet Syndrome as well as in the familial syndrome of Genetic (Generalized) Epilepsy with Febrile Seizures Plus [5-7, 42, 43].

Although the channelopathy concept has been fruitful in basic research, mutations in genes coding for ion channels are only identified in a small subset of patients [23]. Causative mutations in ion channel genes have been identified only in rare sporadic cases or individual large families, suggesting that these mutations are a common cause of rare monogenic idiopathic epilepsies, but a rare cause of common epilepsies.

Molecular genetics

Molecular genetic studies have revolutionized the understanding of the Idiopathic Generalized Epilepsies in the last two decades. Several methods are used in molecular genetic approaches including family linkage studies, candidate gene studies with functional validation and association studies. While candidate gene studies with functional validation and association studies both investigate genetic variants observed in non-familial IGE, the approach of these studies to validate findings is conceptually different. Functional validation has traditionally been used in candidate studies showing a change of function in the protein product encoded by a given mutation, whereas association studies investigate the statistical association of the candidate allele in cases and controls [44, 45]. In epilepsy genetics, the debate about the importance of functional validation versus statistical association is ongoing [46].

Although IGE represents a common epilepsy syndrome, gene discovery has been most successful in familial epilepsies unrelated to IGE. These syndromes include Autosomal Dominant Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy

Table 1: Gene findings in Idiopathic Generalized Epilepsy

Only studies with positive results are cited. It is important to mention that for most genes several studies have been published that failed to demonstrate or replicate the initial findings

Gene	Function	Chromosomal localization	OMIM (gene/ epilepsy)	Findings in IGE	Publication
<i>BRD2</i>	RING3, bromodomain containing protein 2	6p21.3	*601540	Association of polymorphisms with JME Association of polymorphisms with photosensitivity	[82, 83] [81]
<i>CACNA1H</i>	alpha-1H subunit of the voltage-gated T-type calcium channel	16p13.3	*607904 / #611942	Rare functional variants in different IGE syndromes	[68]
<i>CASR</i>	extracellular calcium sensing receptor	3q13.3-q21	+601199	Association of coding SNPs with CAE Missense mutations in CAE	[84, 85] [67]
<i>CHRNA7</i>	alpha-7 subunit of the acetylcholine receptor	15q13.3	+118511	Mutations in one family and five individuals with IGE	[59]
<i>CLCN2</i>	voltage-gated chloride channel 2	3q26-qter	*600570 / #607682; #607628; #607631; #606904	Microdeletions as risk factor for IGE	[72]
<i>EFHC1</i>	protein with an EF-hand motif	6p12-p11	*608815 / #254770; #607631	Functional mutations in IGE families Association of polymorphisms with IGE	[61-63] [86, 87]
<i>GABRG2</i>	gamma-2 subunit of the GABA _A receptor	5q31.1-q33.1	*137164 / #607681	Mutations in families with JME Mutations in patients with IGE	[58, 88] [89] [90]
<i>GABRA1</i>	alpha-1 subunit of the GABA _A receptor	5q34-q35	*137160 / #606904; #611136	Mutations in sporadic cases with JME Mutations in families with CAE & FS Association of polymorphisms with IGE	[52, 56] [91]
<i>GABRB3</i>	beta-3 subunit of the GABA _A receptor	15q11.2-q12	+137192 / #612269	Mutation in large family with JME Mutation in one patient with CAE Association of haplotypes with CAE Heterozygous mutation with incomplete penetrance	[55, 92] [93] [94] [57]
<i>NEDD4-2</i>	neuronally expressed developmentally downregulated 4, ubiquitin protein ligase	18q21	*606384	Missense mutations in families with photosensitive IGE, functional relevance in question	[95]

(ADNFLE) with mutations in *CHRNA4*, *CHRN B2* and *CHRNA2*, Genetic (Generalized) Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+) with mutations in *SCN1A*, *SCN1B* and *GABRG2* and Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features with mutations in *LG I1* [47-54].

Linkage studies

The phenomenon of genetic linkage describes the inheritance of alleles at loci close together on the same chromosome. These alleles tend to be inherited together because crossover events between the loci at meiosis are rare. Therefore, genetic markers may cosegregate with a specific disease in families with multiple affected family members. Linkage studies use these markers to identify a genomic region carrying the causative allele. These studies can be performed in large families with multiple affected family members (parametric linkage) assuming monogenic inheritance as the underlying genetic model. Depending on the size of the family and the occurrence of crossover events in meiosis observed in family members, the genomic region will be small enough to allow for sequencing of specific candidate genes and the detection of the causative mutation within this region.

Linkage studies in IGE have revealed mutations in *GABRG2* and *GABRA1* in very few multiplex IGE families [52, 55, 56]. Both genes code for subunits of the GABA_A receptor, arguing for an involvement of GABAergic dysregulation in IGE. Mutations in the gene coding for the beta 3 subunit of the GABA_A receptor (*GABRB3*) have recently been described in rare families with Childhood Absence Epilepsy [57], a finding that awaits confirmation. More recently, mutations *EFHC1* and *CASR* were identified in a small number of IGE families [58, 59]. *EFHC1* is a protein of unknown function thought to be implicated in the modulation of ion channels. Knockout mice lacking *EFHC1* develop spontaneous myoclonus and show reduced seizure thresholds [60]. *CASR* encodes an extracellular calcium sensing receptor. Following the first report of mutations in *CLCN2*, a gene coding for a voltage-dependent chloride channel, in three families with idiopathic generalized epilepsy in 2003 [61], further mutations have recently been reported [62, 63]. Detection of *CLCN2* mutations in unaffected family members reveals incomplete penetrance. For the previously mentioned genes, several studies have failed to detect mutations in large cohorts of IGE patients, indicating that monogenic inheritance is rare and mutations found so far explain only a minority of cases.

Linkage studies can also be performed in panels of smaller families without the assumption of a specific underlying genetic model (non-parametric linkage). In these studies, several families with relatively few affected members each are investigated, e.g. sib-pairs. Non-parametric linkage studies have suggested several chromosomal regions implicated in IGE [64-66]. Most of the candidate loci could not be replicated in follow-up studies, and identification of candidate genes within linkage region has been largely unsuccessful.

Candidate gene studies with functional validation

Based upon findings in familial epilepsies, a list of candidate genes can be drawn up that can be investigated in genetic and functional studies. Particular studies investigating variants in *CACNA1H* have received much attention in IGE research. *CACNA1H* codes for a T-type calcium channel critically involved in thalamic pacemaking. Rare variants altering ion channel properties of the *CACNA1H* protein have been observed in patients with IGE in several studies [67-69].

Association studies

In contrast to linkage studies, association studies investigate frequencies of particular polymorphisms (SNPs) in a patient population compared to a control group. While these studies have traditionally been performed on a candidate gene level, modern technologies now allow for a genome-wide approach investigating up to several hundred thousand common variants. Large study groups including thousands of patients and controls are needed in order to have sufficient statistical power for variants of low effect sizes to be identified [13]. In genome-wide association studies, as well as in smaller studies testing association of SNPs within candidate genes, a number of statistical problems including multiple testing have to be overcome. Due to methodological problems and insufficient sample size, nearly all association studies in IGE lack replication [70].

The largest association study published so far used a tagging SNP approach to investigate associations between 279 candidate genes coding for ion channels, as well as neurotransmitter receptors, metabolizers and transporters, in a large cohort of 2717 cases with various epilepsy syndromes (663 IGE, 1750 focal epilepsies) [71]. This study failed to identify clear risk factors for different epilepsy phenotypes. Significant associations of variations in five genes (*KCNAB1*, *GABRR2*, *KCNMB4*, *SYN2*, *ALDH5A1*) were found only in subpopulations and warrant replication.

More recently, microdeletions in the chromosomal region 15q13.3 encompassing the *CHRNA7* gene, coding for the alpha-7 subunit of the nicotinergic acetylcholine receptor, were identified in approximately 1% of 1,223 IGE patients [72]. Therefore, 15q13.3 microdeletions constitute the most prevalent risk factor for common idiopathic epilepsies known to date and might elucidate novel pathogenic mechanisms in common epilepsies [73].



The endophenotype approach

Endophenotypes are intermediate phenotypes used to reduce the genetic complexity in common diseases, aiming to identify traits closer to the genotype [74, 75]. In order to be meaningful, endophenotypes need to have several features: they should be heritable and objectively quantifiable; the combination of effects of several endophenotypes on lower level biological processes should be causatively linked to complex disorders; endophenotypes should vary quantitatively in individuals (with or without expressed disorder) but be found more frequently in nonaffected family members than in the general population; finally, genetically related disorders (e.g. IGE subtypes or syndromes) should share a number of endophenotypes affecting multiple disorders. In the epilepsies, endophenotypes might include EEG features (neurophysiological endophenotypes) and neuroimaging (neuroanatomical endophenotypes), biochemical processes or cognitive and neuropsychological features.

The photoparoxysmal response (PPR) is the best-studied endophenotype in IGE, representing an abnormal sensitivity to photic stimulation indicated by epileptic discharges on the EEG. PPR is frequently found in patients with IGE, with some studies suggesting a frequency of 90% in JME [76]. This suggests that PPR and IGE share a common pathogenic and possibly genetic pathway. Several linkage regions have been identified in families with PPR with or without concomitant epilepsy (6p21.2, 7q32, 13q31.3, 16p13) [77, 78]. *BRD2*, *ALDH5A1* and *NEDD4-2* have been investigated as candidate genes for PPR, but results have been inconclusive [79-81].

Impact on patient care

Despite tremendous advances in the past 10 years, the majority of susceptibility genes remain to be identified. It is anticipated that genetic findings in IGE will provide insight into the pathophysiology of generalized epilepsies and general mechanisms of epileptogenesis, which will help identify novel diagnostic and therapeutic avenues. At the current stage, genetic findings in IGE do not impact on patient care. Known susceptibility genes are too rare to be tested in clinical practice and given the polygenic architecture of IGE, implications from individual gene findings remain uncertain. However, the case of Dravet Syndrome, where provocative antiepileptic drugs and further invasive testing can be avoided based on the genetic diagnosis, clearly demonstrates how genetic findings can transform concepts of a disease and result in specific treatment decisions. A similar impact is expected from genetic findings in the Idiopathic Generalized Epilepsies.

References

1. Riggs AJ, Riggs JE. *Epilepsy's role in the historical differentiation of religion, magic, and science*. *Epilepsia* 2005; 46: 452-453
2. Waller F, Waller HD, Marckmann G. *Gesichter der Heiligen Krankheit – Die Epilepsie in der Literatur*. Tübingen: Klöpfer & Meyer, 2004
3. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. *Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie*. *Epilepsia* 2001; 42: 464-475
4. Wolf P. *Historical aspects of idiopathic generalized epilepsies*. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 7-9
5. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. *De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy*. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
6. Harkin LA, McMahon JM, Iona X et al. *The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies*. *Brain* 2007; 130: 843-852
7. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B et al. *Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy*. *Neurology* 2003; 60: 1961-1967
8. Scheffer IE, Berkovic SF. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes*. *Brain* 1997; 120: 479-490
9. Singh R, Andermann E, Whitehouse WP et al. *Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+?* *Epilepsia* 2001; 42: 837-844
10. Singh R, Scheffer IE, Crossland K et al. *Generalized epilepsy with febrile seizures plus: a common childhood-onset genetic epilepsy syndrome*. *Ann Neurol* 1999; 45: 75-81
11. Lennox WG. *The heredity of epilepsy as told by relatives and twins*. *J Am Med Assoc* 1951; 146: 529-536
12. Blumenfeld H. *Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures*. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 21-33
13. Mullen SA, Crompton DE, Carney PW et al. *A neurologist's guide to genome-wide association studies*. *Neurology* 2009; 72: 558-565
14. Goldstein DB. *Common genetic variation and human traits*. *N Engl J Med* 2009; 360: 1696-1698
15. Hirschhorn JN. *Genomewide association studies – illuminating biologic pathways*. *N Engl J Med* 2009; 360: 1699-1701
16. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA et al. *Susceptibility genes for complex epilepsy*. *Hum Mol Genet* 2005; 14(Spec No. 2): R243-249
17. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ et al. *Human genetic variation and its contribution to complex traits*. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 241-251
18. Easton DF, Pooley KA, Dunning KM et al. *Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci*. *Nature* 2007; 447: 1087-1093
19. Heap GA, van Heel DA. *The genetics of chronic inflammatory diseases*. *Hum Mol Genet* 2009; 18: R101-106
20. Sladek R, Rocheleau G, Rung J et al. *A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes*. *Nature* 2007; 445: 881-885
21. Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R et al. *A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region*. *Nat Genet* 2006; 38: 617-619
22. Burton PR, Tobin MD, Hopper JL. *Key concepts in genetic epidemiology*. *Lancet* 2005; 366: 941-951
23. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC et al. *Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies*. *Lancet Neurol* 2008; 7: 231-245
24. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE. *Risk of seizures among relatives of patients with epilepsy: families in a defined population*. In: Anderson WA,



LYRICA® bei Epilepsie: Die Zusatztherapie mit besonderem Profil



- Starke Wirksamkeit¹
- Verbesserung der Schlafqualität²
- Anxiolytische Wirkung³
- Keine pharmakokinetischen Interaktionen⁴



Referenzen: 1 French JA, Kugler AR, Robbins JL et al: Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology 2003; 60(10): 1631-1637. 2 de Haas et al: Exploratory Polysomnographic Evaluation of Pregabalin on Sleep Disturbance in Patients with Epilepsy. J Clin Sleep Med. 2007; 3(5): 473-8 3 Bumb A, Meyer K: Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus epileptologischer Sicht. Epileptologie 2008; 25: 10-18 4 Arzneimittel Kompendium der Schweiz

Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)

Indikation: Periphere und zentrale 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, Sturzgefahr bei älteren Patienten (Benommenheit, Schläfrigkeit), Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption. Nach dem Absetzen einer Therapie können Entzugssymptome auftreten (Schlafstörungen, Kopfschmerzen u.a.). Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann zu respiratorischer Insuffizienz oder Koma führen. **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. LPD 16JUL07

66640-226-JUL08



Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
CH-8052 Zürich
www.pfizer.ch



Gabapentin-Mepha®

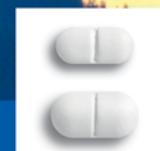
Bei fokaler Epilepsie und neuropathischen Schmerzen bei DPN / PHN*

kassenzulässig

bis zu **32%**
günstiger als das Original¹



3 Dosierungen
in farblich
unterscheid-
baren Kapseln



600mg, 800mg
Lactab®

Gabapentin-Mepha® 100/300/400 Kapseln, Gabapentin-Mepha® 600/800 Lactab®, Z: Wirkstoff: Gabapentin. I: Monotherapie ab 12 Jahren von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre(r) Generalisierung. Zusatztherapie ab 3 Jahren von fokalen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. Neuropathische Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, postherpetische Neuralgie bei Erwachsenen. D: Mono- und Zusatztherapie ab 12 Jahren: Anfangs- und Tagesdosis: 900 bis 1200mg, verteilt auf 3 Dosen. Alle 3–4 Wochen weitere Dosissteigerungen von max. 400mg/Tag bis max. 2400mg/Tag. Titrationsschema siehe Arzneimittel-Kompendium. Zusatztherapie ab 3 Jahren: Aufdosierung auf eine erste Erhaltungsdosis von 30mg/kg/Tag über drei Tage, beginnend mit 10mg/kg/Tag am 1. Tag, 20mg/kg/Tag am 2. Tag und 30mg/kg/Tag am 3. Tag. Maximale Tagesdosis: 40mg/kg/Tag. Genaue Dosierungsanweisung siehe Arzneimittel-Kompendium. Kl: Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile. Stillzeit. V: Monotherapie bei Kindern unter 12 Jahren. Kinder mit Aufmerksamkeitsstörungen oder Verhaltensstörungen. Mischformen der Epilepsie, Induktion von Neoplasien. Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation. UW: Ataxie, Müdigkeit, Somnolenz, Nystagmus, Schwindel. Kopfschmerzen. IA: Leichte Hemmung des Isoenzyms CYP2A6, Naproxen, Hydrocodon, Morphin, Cimetidin, Antazida. Liste: B. Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Zusätzliche Informationen über Gabapentin-Mepha® erhalten Sie über unseren Literatur-Service: medizinschweiz@mepha.ch

Mepha Pharma AG, CH-4147 Aesch/BL, Tel. 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

1 BAG, SL, 1.4.2008

* diabetische periphere Neuropathie, postherpetische Neuralgie

Die mit dem Regenbogen

mepha

- Sing C, Porter R (eds): *The Genetic Basis of the Epilepsies V.E.H.* New York: Raven Press, 1982: 151-159
25. Bianchi A, Viaggi S, Chiassi E. Family study of epilepsy in first degree relatives: data from the Italian Episcreen Study. *Seizure* 2003; 12: 203-210
 26. Doose H, Gerken H, Hostmann T, Völzke E. Genetic factors in spike-wave absences. *Epilepsia* 1973; 14: 57-75
 27. Hemminki K, Li X, Johansson SE et al. Familial risks for epilepsy among siblings based on hospitalizations in Sweden. *Neuroepidemiology* 2006; 27: 67-73
 28. Ottman R, Lee JH, Hauser WA, Risch N. Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct? *Arch Neurol* 1998; 55: 339-344
 29. Tsuboi T, Christian W. On the genetics of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of impulsive petit mal type. A clinical and electroencephalographic study of 399 probands. *Humangenetik* 1973; 19: 155-182
 30. Winawer MR, Shinnar S. Genetic epidemiology of epilepsy or what do we tell families? *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 10): 24-30
 31. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998; 43: 435-445
 32. Kjeldsen MJ, Corey LA, Christensen K, Friis ML. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Res* 2003; 55: 137-146
 33. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology* 2004; 62: 1127-1133
 34. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia* 2004; 45: 467-478
 35. Winawer MR, Marini C, Grinton BE et al. Familial clustering of seizure types within the idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 2005; 65: 523-528
 36. Winawer MR, Rabinowitz D, Pedley TA et al. Genetic influences on myoclonic and absence seizures. *Neurology* 2003; 61: 1576-1581
 37. Pal DK, Durner M, Klotz I et al. Complex inheritance and parent-of-origin effect in juvenile myoclonic epilepsy. *Brain Dev* 2006; 28: 92-98
 38. Italian League Against Epilepsy, Genetic Collaborative Group. Concordance of clinical forms of epilepsy in families with several affected members. *Epilepsia* 1993; 34: 819-826
 39. Janz D, Beck-Mannagetta G, Sander T. Do idiopathic generalized epilepsies share a common susceptibility gene? *Neurology* 1992; 42(Suppl 5): 48-55
 40. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain* 2006; 129: 1269-1280
 41. Berkovic SF, Mulley JC, Scheffer IE, Petrov S. Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends Neurosci* 2006; 29: 391-397
 42. Marini C, Mei D, Temudo T et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 2007; 48: 1678-1685
 43. Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 859-865
 44. Page GP, George V, Go RC et al. "Are we there yet?": Deciding when one has demonstrated specific genetic causation in complex diseases and quantitative traits. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 711-719
 45. Todd JA. Statistical false positive or true disease pathway? *Nat Genet* 2006; 38: 731-733
 46. Heron SE, Sanchez L, Scheffer IE et al. Association studies and functional validation or functional validation alone? *Epilepsy Res* 2007; 74: 237-238
 47. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995; 11: 201-203
 48. Wallace RH, Wang DW, Singh R et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 1998; 19: 366-370
 49. De Fusco M, Beccetti A, Patrignani A et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000; 26: 275-276
 50. Escayg A, Mac Donald BT, Meisler MH et al. Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000; 24: 343-345
 51. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An I et al. First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet* 2001; 28: 46-48
 52. Wallace RH, Marini C, Petrov S et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet* 2001; 28: 49-52
 53. 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
 54. Aridon P, Marini C, Di Resta C et al. Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor alpha 2 subunit causes familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 342-350
 55. Cossette P, Liu L, Brisebois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2002; 31: 184-189
 56. Kananura C, Haug K, Sander T et al. A splice-site mutation in GABRG2 associated with childhood absence epilepsy and febrile convulsions. *Arch Neurol* 2002; 59: 1137-1141
 57. Tanaka M, Olsen RW, Medina MT et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. *Am J Hum Genet* 2008; 82: 1249-1261
 58. Suzuki T, Delgado-Escueta AV, Aquan K et al. Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet* 2004; 36: 842-849
 59. Kapoor A, Satishchandra P, Ratnapriva R et al. An idiopathic epilepsy syndrome linked to 3q13.3-q21 and missense mutations in the extracellular calcium sensing receptor gene. *Ann Neurol* 2008; 64: 158-167
 60. Suzuki T, Miyamoto H, Nakahari T et al. Efhc1 deficiency causes spontaneous myoclonus and increased seizure susceptibility. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1099-1109
 61. 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
 62. Combi R, Grioni D, Contri M et al. Clinical and genetic familial study of a large cohort of Italian children with idiopathic epilepsy. *Brain Res Bull* 2009; 79: 89-96
 63. Saint-Martin C, Gauvain G, Teodorescu G et al. Two novel CLCN2 mutations accelerating chloride channel deactivation are associated with idiopathic generalized epilepsy. *Hum Mutat* 2009; 30: 397-405
 64. Sander T, Schulz H, Saar K et al. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalized epilepsies. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1465-1472
 65. Pinto D, de Haan GJ, Janssen GA et al. Evidence for linkage between juvenile myoclonic epilepsy-related idiopathic generalized epilepsy and 6p11-12 in Dutch families. *Epilepsia* 2004; 45: 211-217
 66. Hempelmann A, Taylor KP, Heils A et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2006; 47: 1682-1690

67. Chen Y, Lu J, Pan H et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 239-243
68. Heron SE, Phillips HA, Mulley JC et al. Genetic variation of CACNA1H in idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 2004; 55: 595-596
69. Heron SE, Khosravani H, Varela D et al. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. *Ann Neurol* 2007; 62: 560-568
70. Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there". *Epilepsia* 2004; 45: 1429-1442
71. Cavalleri GL, Weale ME, Shianna KV et al. Multicentre search for genetic susceptibility loci in sporadic epilepsy syndrome and seizure types: a case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 970-980
72. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009; 41: 160-162
73. Mulley JC, Dibbens LM. Chipping away at the common epilepsies with complex genetics: the 15q13.3 microdeletion shows the way. *Genome Med* 2009; 1: 33
74. Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* 2006; 2: 267-290
75. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etiology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 636-645
76. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 108-111
77. Pinto D, Westland B, de Haan GJ et al. Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 and 16p13. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 171-178
78. Tauer U, Lorenz S, Lenzen KP et al. Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 57: 866-873
79. Dibbens LM, Ekberg J, Taylor I et al. NEDD4-2 as a potential candidate susceptibility gene for epileptic photosensitivity. *Genes Brain Behav* 2007; 6: 750-755
80. Lorenz S, Heils A, Taylor KP et al. Candidate gene analysis of the succinic semialdehyde dehydrogenase gene (ALDH5A1) in patients with idiopathic generalized epilepsy and photosensitivity. *Neurosci Lett* 2006; 397: 234-239
81. Lorenz S, Taylor KP, Gehrmann A et al. Association of BRD2 polymorphisms with photoparoxysmal response. *Neurosci Lett* 2006; 400: 135-139
82. Cavalleri GL, Walley NM, Soranzo N et al. A multicenter study of BRD2 as a risk factor for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 706-712
83. Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. *Am J Hum Genet* 2003; 73: 261-270
84. Liang J, Zhang Y, Chen Y et al. Common polymorphisms in the CACNA1H gene associated with childhood absence epilepsy in Chinese Han population. *Ann Hum Genet* 2007; 71: 325-335
85. Liang J, Zhang Y, Wang J et al. New variants in the CACNA1H gene identified in childhood absence epilepsy. *Neurosci Lett* 2006; 406: 27-32
86. D'Agostino D, Bertelli M, Gallo S et al. Mutations and polymorphisms of the CLCN2 gene in idiopathic epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1500-1502
87. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C et al. Mutations in the CLCN2 gene are a rare cause of idiopathic generalized epilepsy syndromes. *Neurogenetics* 2006; 7: 265-268
88. Annesi F, Gambardella A, Michelucci R et al. Mutational Analysis of EFHC1 Gene in Italian Families with Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1686-1690
89. Stogmann E, Lichtner P, Baumgartner C et al. Idiopathic generalized epilepsy phenotypes associated with different EFHC1 mutations. *Neurology* 2006; 67: 2029-2031
90. Medina MT, Suzuki T, Alonso ME et al. Novel mutations in Myoclonin1/EFHC1 in sporadic and familial juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 2008; 70: 2137-2144
91. Chou IC, Lee CC, Tsai CH et al. Association of GABRG2 polymorphisms with idiopathic generalized epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 40-44
92. Krampfl K, Maljevic S, Cossette P et al. Molecular analysis of the A322D mutation in the GABA receptor alpha-subunit causing juvenile myoclonic epilepsy. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 10-20
93. Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 59: 983-987
94. Urak L, Feucht M, Fathi N et al. A GABRB3 promoter haplotype associated with childhood absence epilepsy impairs transcriptional activity. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 2533-2541
95. Dibbens LM, Ekberg J, Taylor I et al. NEDD4-2 as a potential candidate susceptibility gene for epileptic photosensitivity. *Genes Brain Behav* 2007; 6: 750-755

Address for correspondence:**Ingo Helbig, M.D.****Department of Neuroradiology****University Medical Center Schleswig-Holstein,****Campus Kiel****Arnold-Heller Str. 3, Building 9****D 24105 Kiel****phone 0049 431 5971761****fax 0049 431 597 1769****ingo.helbig@uk-sh.de****www.epilepsiegenetik.de****www.epilepsygenetics.net**



Epilepsie généralisée idiopathique ou épilepsie symptomatique ? Similitudes et pièges.

Sébastien Lebon et Eliane Roulet-Perez, Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique, Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, CHUV, Lausanne

Résumé

Epilepsies généralisées idiopathiques et épilepsies symptomatiques sont généralement faciles à différencier. Cependant, elles peuvent partager des caractéristiques cliniques et EEG communes constituant des pièges pour le clinicien. Dans cet article, nous décrivons dans un premier temps les caractéristiques cliniques et EEG permettant d'orienter le diagnostic vers une ES. Dans une deuxième partie, nous résumons les atypies présentes dans les EGI pouvant faire croire à tort à une épilepsie symptomatique notamment focale.

Une analyse détaillée de la sémiologie des crises et de l'EEG ainsi qu'un examen clinique soigneux sont des éléments clés pour différencier EGI et ES. Une IRM cérébrale et d'autres examens complémentaires orientés permettront de confirmer la suspicion diagnostique.

Mots clés : Epilepsies idiopathiques, épilepsies symptomatiques, diagnostic différentiel, EEG, IRM cérébrale.

Epileptologie 2009; 26: 121 – 130

Idiopathic Generalized Epilepsy or Symptomatic Epilepsy ? Similarities and Pitfalls.

Idiopathic generalized epilepsy (IGE) and symptomatic epilepsy (SE) are usually readily differentiated. They can, however, share clinical and EEG features, especially in their early stages, which are pitfalls for the clinician. In this article, we first describe the clinical and EEG features that should orientate to a SE. We then summarize the atypical features of IGE that may constitute source of misdiagnosis, most often as focal symptomatic epilepsy.

A detailed analysis of the semiology of the seizures and of the EEG findings, as well as a careful clinical examination are crucial to differentiate IGE and SE. A brain MRI and other specific laboratory investigations will then permit to confirm the suspected diagnosis.

Key words: Idiopathic epilepsies, symptomatic epilepsies, differential diagnosis, EEG, brain MRI

Idiopathische generalisierte Epilepsie oder symptomatische Epilepsie ? Ähnlichkeiten und Fallstricke.

Idiopathische generalisierte (IGE) und symptomatische Epilepsien (SE) sind in der Regel einfach zu unterscheiden. Sie zeigen aber manchmal Ähnlichkeiten, besonders am Anfang des Verlaufs, die den Kliniker in die Irre führen können. Wir beschreiben zuerst klinische und EEG-Merkmale, die zur Diagnose einer SE leiten sollen. Zunächst fassen wir atypische Eigenschaften der IGE zusammen, die an eine SE, meistens eine fokale Epilepsie denken lassen.

Eine gründliche Analyse der ictalen Semiologie und der EEG Befunde sowie eine sorgfältige klinische Untersuchung sind entscheidend, um IGE und SE zu unterscheiden. Ein Gehirn- MRI und weitere spezifische Laboruntersuchungen werden dann die vermutete Diagnose bestätigen.

Schlüsselwörter: Idiopathische generalisierte Epilepsie, symptomatische Epilepsie, Differenzialdiagnose, EEG, MRI

Introduction

Les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI) constituent un large groupe d'épilepsies génétiquement déterminées (Korff 2009, ci dessus).

Les données cliniques et électroencéphalographiques permettent souvent de faire le diagnostic d'un syndrome spécifique orientant le traitement et le pronostic. L'âge de début est très variable selon le syndrome épileptique et s'étend des premiers mois de vie à l'adolescence. Le pronostic est généralement favorable avec, en particulier, un bon contrôle des crises par des antiépileptiques classiques dans la majorité des cas.

A l'opposé, les épilepsies symptomatiques (ES) sont secondaires à des pathologies cérébrales diverses d'origine malformatrice, métabolique ou génétique. Elles sont reconnaissables par l'association d'un examen neurologique et/ou un développement cognitif anormal, souvent présent avant l'apparition des crises, la présence de crises partielles et/ou généralisées (en particulier toniques) de contrôle souvent difficile par les antiépileptiques classiques, et des caractéristiques EEG incluant un ralentissement, une désorganisation du rythme de fond et/ou des anomalies focales ou multifo-



cales durables [1].

Ces différences ne sont pas toujours faciles à faire en pratique clinique. Nous aborderons d'abord les aspects cliniques et électroencéphalographiques devant faire remettre en cause le diagnostic d'EGI et orientant vers une ES surtout dans leur phase précoce. Dans une seconde partie seront abordées les aspects atypiques observables dans les EGI pouvant faire croire, à tort, à une ES.

I. Aspects cliniques et EEG devant faire remettre en cause le diagnostic d'EGI :

1) Age

Les différents syndromes appartenant aux EGI sont définis, entre autres, par leur âge de survenue (**table 1**). Un début trop précoce de l'épilepsie par rapport aux limites d'âge du syndrome doit faire remettre en cause le diagnostic d'EGI.

Par exemple, l'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson est la plus précoce avec un début pouvant être à 4 mois. Les nourrissons ont un développement normal et l'épilepsie se manifeste uniquement par des myoclones [2]. Une épilepsie, débutant avant cet âge (et notamment dans le premier trimestre de vie), ou associant plusieurs types de crises, doit, en premier lieu, faire évoquer une épilepsie symptomatique et impose la réalisation d'un bilan complémentaire large incluant une imagerie cérébrale et un bilan métabolique. La survenue d'« absences épileptiques » avant deux ans doit faire rechercher une lésion cérébrale, l'association à des myoclones peut évoquer un déficit en GLUT1.

2) Examen clinique / développement psychomoteur, cognitif

Les EGI surviennent habituellement chez des individus à l'examen neurologique et au développement psychomoteur et cognitif normaux. Toute anomalie préexistante doit faire remettre en cause le diagnostic. Par ailleurs, des ES peuvent à leur début uniquement se traduire par des crises, les signes neurologiques focaux n'apparaissant qu'après plusieurs mois voire années d'évolution, ce qui est souvent le cas pour les épilepsies myocloniques progressives (EMP).

a) Examen général

Sur le plan général, un examen soigneux de la peau est indispensable à la recherche de signes orientant vers un syndrome neurocutané ; un examen à la lampe de Wood aidera la visualisation de taches achromiques sur peau claire en faveur d'une sclérose tubéreuse de

Bourneville.

Des courbes staturo-pondérale et du périmètre crânien doivent être réalisées : les maladies mitochondrielles, par exemple le syndrome « Myoclonic Encephalopathy with Ragged Red Fiber » (MERRF), s'accompagnent fréquemment de cassure ou de mauvaise croissance staturo-pondérale malgré une prise alimentaire correcte. Une microcéphalie peut traduire un trouble de la migration neuronale (lissencéphalie, pachygryrie,...), une cassure de la courbe de croissance du périmètre crânien s'observe dans les encéphalopathies myocloniques progressives type céroides lipofuscinoïse (CLN) ou le syndrome MERRF.

b) Signes cliniques orientant vers une épilepsie myoclonique progressive [4]

L'ataxie cérébelleuse est présente dans quasiment toutes les EMP à un stade assez précoce. Survient secondairement un syndrome pyramidal et extrapyramidal avec des mouvements anormaux de type choréo-athétose. Une aréflexie, signe d'une neuropathie périphérique, peut se voir dans le syndrome MERRF.

A l'examen ophtalmologique, une paralysie de l'élévation du regard constitue un signe d'appel très précoce de la maladie de Gaucher de type III. L'installation d'une perte de l'acuité visuelle est fréquente dans les CLN et de manière précoce dans les formes tardives (maladie de Kuf, maladie de Spielmeier-Vogt-Sjögren) ; elle s'observe aussi plus tardivement dans le syndrome MERRF ou la sialidose ; dans ce dernier cas, l'examen du fond d'œil est utile permettant de voir une « tache rouge cerise » caractéristique. Une surdité inexplicable et progressive de perception est aussi présente de façon précoce dans le syndrome MERRF.

c) Signes cliniques orientant vers une épilepsie focale

Il n'y a pas de signes spécifiques, ceux-ci variant fonction de la localisation et du type de lésion. Une hémiplégie ou une préférence manuelle avant l'âge de 2 ans, une discrète atrophie musculaire focale doivent être soigneusement recherchées lors d'une lésion corticale impliquant le cortex moteur.

d) Atteinte cognitive

Un retard de développement global ou mental préexistant à l'épilepsie oriente vers une origine génétique (ex : syndrome de l'X fragile, syndrome d'Angelman, inversion-duplication du chromosome 15, etc.), une malformation cérébrale, des lésions acquises étendue ou une maladie métabolique.

Dans les ES, les répercussions cognitives peuvent

Tableau 1: EGI et leurs principaux diagnostics différentiels

EGI	Age de survenue	Types de crises	Diagnostics différentiels
Epilepsie Myoclonique Benigne du nourrisson	4 mois-3 ans	Myoclonies	- CLN1 - Mitochondriopathie (MERRF, Leigh) - Déficit en GLUT1
Epilepsie avec absences myocloniques	1 an-12 ans (moyenne 7ans)	Absences myocloniques CTCG (rare) crises atoniques (rare)	- CLN2 - Mitochondriopathie (MERRF) - Epilepsie lésionnelle focale - Syndrome d'Angelman, Down - Déficit en GLUT1
Epilepsie Myoclono-Astatique (syndrome de Doose)	18 mois-5 ans	CTCG Myoclonies Crises astatiques ou myoclono-astatiques Absences	- CLN2 - Mitochondriopathie (MERRF, Leigh) - Epilepsie lésionnelle focale - GM2 gangliosidose début tardif - Déficit en GLUT1
Epilepsie Absence de l'Enfant, EGI avec absences	4 ans-10 ans (peut aller jusqu'à 17 ans)	Absences	- Epilepsie lésionnelle - rch20 - Déficit en GLUT1
Epilepsie Myoclonique Juvenile, EGI avec CTCG	8 ans-26 ans (pic 12 ans-18 ans)	CTCG Myoclonies Absences	- Maladie de Lafora - MUL - Sialidose - CLN3 - ADRPL - Mitochondriopathie (MERRF) - Epilepsie lésionnelle focale - Déficit en GLUT1

EGI: épilepsie généralisée idiopathique; CTCG: crises tonico-cloniques généralisées; CLN: Céroïde lipofuscinoïne neuronale(1,2,3); MERRF: myoclonic epilepsy and ragged red fibers; GLUT1: Glucose Transporter type 1; rch20 : chromosome 20 en anneau; MUL: maladie d'Unverricht-Lundborg; ADRPL: Atrophie dentato-rubro-pallido-luisienne

être le fait de la dégénérescence cérébrale (modèle des EMP) ou de l'exacerbation des crises (encéphalopathie épileptique); ces deux mécanismes peuvent être associés. Les troubles cognitifs surviennent le plus souvent après plusieurs semaines, mois, voire années d'évolution. Le délai sera plus court lorsque l'épilepsie se manifeste tôt dans la vie. L'intensité de l'atteinte cognitive est variable mais évolue souvent vers une déficience mentale modérée à sévère. Dans les EMP les manifestations cognitives sont extrêmement variables d'une maladie à l'autre. Dans la CLN infantile tardive, par exemple, la détérioration psychomotrice et le déficit intellectuel évoluent lentement alors que dans la maladie de

Lafora l'évolution est rapide vers une démence ; dans d'autres cas, comme la maladie d'Unverricht-Lundborg (MUL), le déficit intellectuel, s'il est présent, n'évolue que très peu et reste alors modéré. Dans les épilepsies symptomatiques de lésions focales, les troubles cognitifs sont, en général, en rapport avec l'exacerbation des crises épileptiques. Le type de difficultés cognitives peuvent varier en fonction du foyer épileptique (syndrome frontal dans une épilepsie frontale, aphasie, syndrome pseudobulbaire dans une épilepsie périnsylvienne,...).

Des troubles psychiatriques à type de dépression sévère ou psychose d'évolution rapide précèdent l'évolution vers une démence dans la maladie de Lafora et



l'atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne (ADRPL) [3].

3) Crises

Les crises dans les EGI sont classiquement des crises tonico-cloniques ou clono-tonico-cloniques généralisées (CTCG), des myoclonies et des absences typiques. Ces crises peuvent survenir isolément ou en association, suivant le syndrome épileptique. Plus rarement, on peut observer d'autres types de crises, en particulier versives ou adversives, toniques ou atoniques [4].

a) Crises inhabituelles ou rares dans une EGI

Leur caractère inhabituel dépend avant tout du diagnostic syndromique posé. Ainsi, dans l'épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson, tout autre type de crise que des myoclonies massives (i.e. touchant la musculature scapulaire et cervicale de façon bilatérale) doit faire remettre en doute le diagnostic.

• Crises toniques

Elles s'observent uniquement dans l'épilepsie myoclono-astatique de Doose (EMA) mais sont, dans ce cas, associées à d'autres types de crises (myoclonies massives, crises myoclono-astatiques, CTCG, absences). Leur survenue est, pour certains auteurs [5] en rapport avec une évolution défavorable. Si elles surviennent au premier plan et/ou sont associées à une évolution atypique (stagnation cognitive, signe neurologique focal) elles doivent faire évoquer un syndrome de Lennox-Gastaut (SLG), défini par l'association de crises toniques et atoniques et d'absences atypiques ; cependant, la frontière clinique entre ces deux syndromes est parfois difficile à déterminer. L'EEG, dans ce cas, est une aide au diagnostic, montrant, dans le SLG, des pointes-ondes lentes bifrontales ou diffuses ainsi que des bouffées de rythmes rapides durant le sommeil caractéristiques.

• Crises atoniques, astatiques

Les crises astatiques et surtout myoclono-astatiques sont une des caractéristiques du syndrome de Doose. Les crises atoniques pures s'observent, par contre, dans les ES, notamment la forme infantile de la gangliosidose GM2 et le syndrome MERRF. Des crises myoclono-astatiques peuvent être symptomatiques d'une dysplasie corticale frontale [1] ou d'une CLN2.

• Crises partielles

La présence d'une aura ou de crises autonomiques, motrices complexes, aphasiques, hypomotrices (selon la classification de Lüders) ne s'observent pas dans les EGI. Les crises partielles visuelles simples ou complexes associées à des CTCG constituent le mode d'entrée dans la maladie de Lafora dans plus de 50% des cas [3]. Les crises gélastiques (crises de rire immotivé) sont fortement évocatrice d'un hamartome hypothalamique.

b) Crises mimant des crises habituelles d'EGI

Ces deux types de crises classiques dans les EGI ont, lorsqu'elles apparaissent dans des ES quelques particularités permettant d'orienter le diagnostic.

• Myoclonies

Les myoclonies dans les EGI sont le plus souvent symétriques et concernent la ceinture scapulaire (épaules, membres supérieurs). Dans les EMP (Maladie de Lafora, CLN3, Maladie de Unverricht-Lundborg, sialidose et atrophie dentato-rubro-pallido-luysienne) par contre, le myoclonus se distingue par l'association de myoclonies segmentaires erratiques arythmiques, asynchrones, asymétriques continues et de myoclonies massives. Le myoclonus est facilement déclenché par le mouvement et est arrêté par le sommeil. Une localisation faciale et péri-orale est très évocatrice d'EMP notamment la sialidose [3].

Le caractère strictement unilatéral, bien que possible dans l'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) doit faire suspecter une lésion du cortex moteur contralatéral. Dans le cadre d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, elles surviennent inconstamment au cours de l'évolution de la maladie mais ne constituent pas un critère diagnostic formel, malgré le nom du syndrome.

• Absences [6]

Les absences des EGI, et particulièrement de l'épilepsie absence de l'enfant (EAЕ) sont le plus souvent typiques, c'est-à-dire courte (4-20sec) avec une rupture complète de contact et associée sur l'EEG à une décharge de PO bilatérales, synchrones, symétriques à début et fin brusque. A l'inverse, les absences atypiques de plus longue durée avec rupture partielle du contact sont fréquentes dans les ES. Des états de mal absences pouvant durer plusieurs heures, associés à un comportement automatique, une déambulation ou un comportement apeuré et parfois des myoclonies (palpébrales, péri-orales) doivent faire penser au syndrome du chromosome 20 en anneau (rch20). Dans ce syndrome, une contrariété, l'exercice ou l'hyperventilation peuvent être

le facteur déclenchant. La survenue au lever et avant le repas de tels épisodes doit faire rechercher un déficit en GLUT1 dont il existe des formes frustes [7].

Des crises partielles temporales ou frontales peuvent se manifester par des pertes de contact de type « absence », mais les épisodes sont plus longs, moins fréquents et avec des manifestations neurovégétatives (pâleur, nausée,...) ou motrices automatiques souvent associées.

c) Pharmacorésistance

Elle est définie par la persistance de crises malgré deux traitements antiépileptiques bien conduits. Fréquente dans les ES, elle doit faire remettre en question le diagnostic sans toutefois l'écartier de manière définitive. Une résistance au traitement est classiquement rapportée chez les patients porteurs d'un rch20 [8].

d) Aspects EEG

• Intercritiques

Un ralentissement diffus ou focal du tracé et/ou du rythme de fond ainsi qu'une disparition des figures physiologiques du sommeil sont suggestifs d'une ES. Ces anomalies peuvent cependant être absentes dans les phases précoce des ES, comme l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson, où l'EEG peut être normal au début ou dans les EMP. Dans le rch20 un ralentissement thêta du rythme de fond est fréquent [8]. Des anomalies paroxystiques focales durables parleront en faveur d'une lésion focale ; par exemple, des rythmes rapides de courte durée et de faible amplitude sont évocateurs d'une dysplasie corticale focale. Des lésions corticales, notamment frontales ou sous corticales thalamiques ou hypothalamiques, peuvent donner des anomalies généralisées ou à prédominance bifrontale ; dans ce cas on s'attachera à rechercher une asymétrie ou une pointe focale précédant la décharge généralisée. Dans le cadre de lésions sous corticales la clinique est souvent différente d'une EGI avec présence, toniques, atoniques ou gélastiques (hamartome hypothalamique).

Dans les EMP, les décharges de PO et polypointes-ondes (PPO) ne sont pas augmentées pendant le sommeil. Dans la MUL, des anomalies à type de pointes (P) et de polypointes (PP) rapides peuvent apparaître au cours du sommeil REM au niveau du vertex.

La photosensibilité, fréquente dans les EGI, l'est aussi dans les EMP. Une photosensibilité aux basses fréquences (0.5 Hz) est caractéristique de la CLN de type 2 où on voit apparaître des P et PPO sur les régions occipitales correspondant à des potentiels évoqués géants [3].

Dans le déficit en GLUT1, l'EEG varie fonction que

l'on soit à jeun ou après un repas ; le tracé de fond peut être ralenti avec majoration des décharges de PO et PPO à jeun [7].

• Critiques

• Absences

Un début focal, une asymétrie ou un fractionnement dans la décharge généralisée, la présence de PPO et une fin progressive peuvent indiquer une origine lésionnelle (frontale) ou un déficit en GLUT1. Dans le syndrome du rch20 en anneau un état de mal non convulsif va se traduire par la présence d'ondes lentes de grande amplitude autour de 2-3 Hz auxquels se superposent des P et PO prédominant sur les régions frontales ou une activité rythmique peu voltée.

• Myoclonies

Lors d'un myoclonus, dans une EMP, l'EEG ne montre pas de décharges généralisées de PO ou PPO comme dans une épilepsie myoclonique juvénile (EMJ).

II. Atypies dans les EGI

Comme cela a été détaillé précédemment, un examen clinique soigneux, une analyse sémiologique des crises, de leurs débuts et de leurs périodes de survenue ainsi que l'EEG sont des données essentielles pour distinguer EGI et ES. Cependant, il existe de nombreux pièges dans lesquels le clinicien peut tomber conduisant à un diagnostic erroné et donc une thérapeutique inadaptée. Les absences et myoclonies peuvent être mal interprétés comme des crises partielles. Une version de la tête, qui survient parfois dans les CTCG, peut égarer le diagnostic. De même, l'EEG, dans une EGI peut montrer des anomalies focales [9] notamment dans l'EMJ ou l'EAJ.

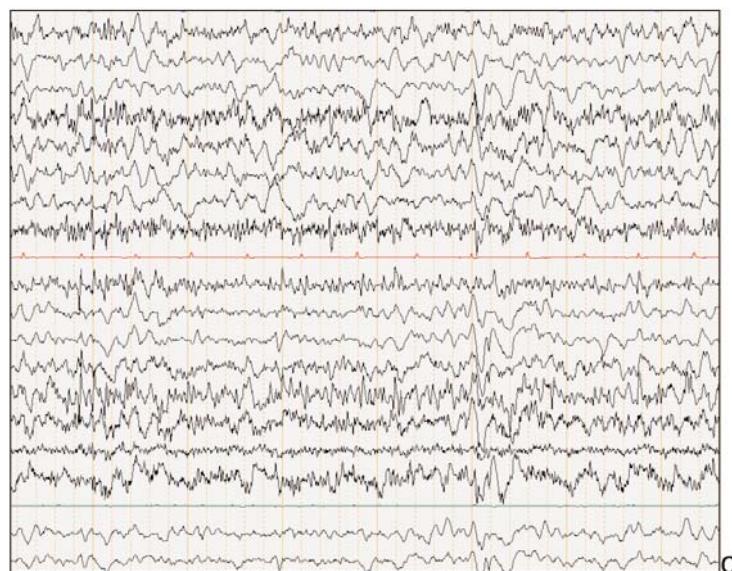
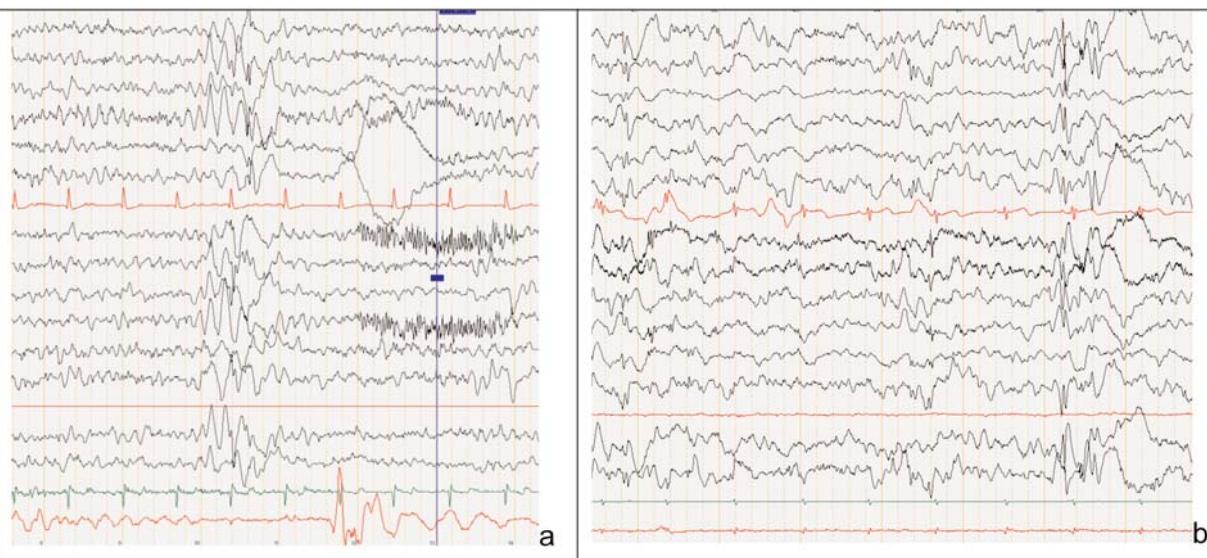
1) Cliniques

a) Développement cognitif

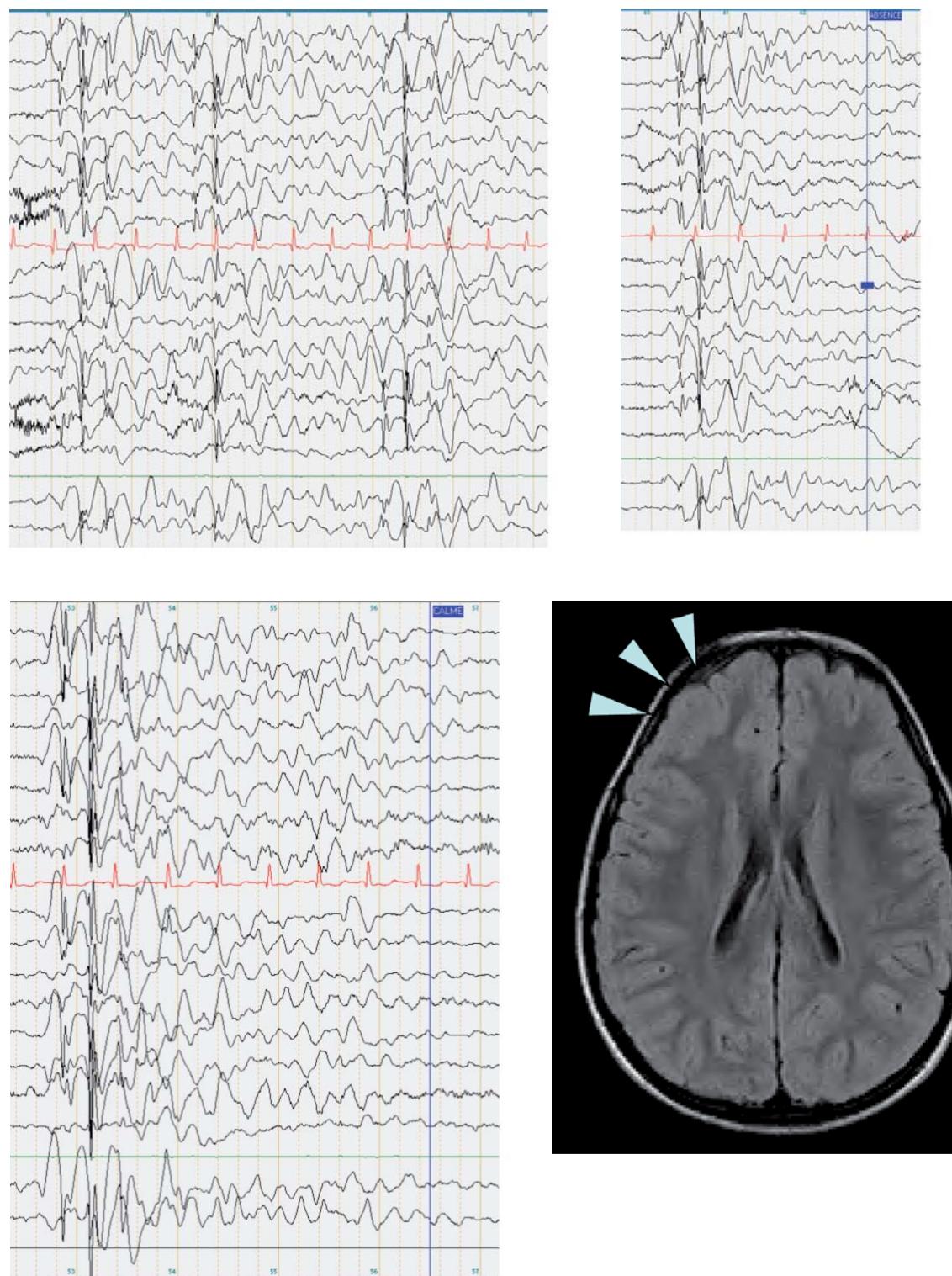
Un retentissement cognitif est possible dans les EGI mais, contrairement aux ES, est toujours secondaire aux crises. Des troubles du développement voire des régressions s'observent dans les EGI initialement très actives et/ou de contrôle difficile. Dans le syndrome de Doose (EMA), où le début est souvent marqué par de nombreuses CTCG difficilement contrôlable par monothérapie, une stagnation voire une régression du langage oral



Cas n°1



Cas 1: Fillette de 3 ans avec un diagnostic initial d'EGI type épilepsie-absence myocloniques (EAM) porté par l'association d'absences, de myoclonies et d'anomalies EEG généralisées (a). Sur ce premier examen on notait un rythme de fond normal. Dans ses antécédents, un état de mal fébrile 6 mois auparavant et un retard de langage. Evolution vers l'apparition d'une pharmacorésistance et de crises partielles complexes. Hospitalisée à 3 ans 1/2 pour un état de mal myoclonique. Dans le même temps on notait une ataxie modérée et des troubles du comportement avec irritabilité. L'EEG montrait des anomalies généralisées et multifocales (b). Dans les mois suivants on note une péjoration des myoclonies, de l'ataxie et une stagnation psychomotrice. L'IRM montre une atrophie vermienne. Un bilan métabolique fait suspecter une céroïde lipofuscinose de type 2, confirmée génétiquement. A l'âge de 4 ans, on notait un syndrome pyramidal et un myoclonus. L'EEG de veille montrait une disparition des figures physiologiques avec ralentissement du rythme de fond et anomalies paroxystiques multifocales (c). La perte de la marche s'est faite à 4 ans 1/2 avec perte progressive de la vision vers 5 ans; l'enfant est décédée 2 ans après. L'analyse sémiologique de cette observation permet, dès les premiers symptômes, de remettre en cause le diagnostic d'EGI. La dissociation entre les absences et les myoclonies ainsi que la présence d'un développement psychomoteur anormal avant le début des crises ne correspondent pas à une EAM. L'apparition d'une pharmacorésistance et de crises partielles et généralisées ainsi que l'ataxie doivent faire rechercher une ES. Les EEG sont longtemps restés peu perturbés, fournissant peu d'aide diagnostique aux stades précoce.



Cas 2: Tracé EEG de veille chez une jeune fille de 3 ans avec diagnostic d'absences précoces (ruptures de contact brèves corrélées aux décharges de PO). Noter les décharges de PO et d'OL fragmentées (a), le caractère très court (b) et la fin avec un ralentissement focal (c) et la prédominance frontale droite des anomalies.

Les absences étaient de contrôle difficile par une monothérapie classique. A l'examen clinique on notait un retard de langage, des difficultés dans la motricité fine et la graphomotricité. Des crises frontales nocturnes hypermotrices ont été diagnostiquées à l'âge de 5 ans. Une IRM a été pratiquée mettant en évidence une dysplasie corticale focale droite.

et des troubles du comportement sont souvent constatés. Des troubles de l'attention et de la concentration peuvent s'observer dans les EGI avec absences du fait d'épisodes de ruptures de conscience répétés dans la journée. Une fatigue secondaire aux crises (CTCG) peut être responsable de difficultés scolaires. Enfin, les médications anti-épileptiques classiquement utilisées dans les EGI peuvent également occasionner des difficultés cognitives et des troubles du comportement (ex. : asthénie ou irritabilité avec le valproate, la lamotrigine, le topiramate ou les benzodiazépines ; troubles de la mémoire et du langage avec le topiramate ; psychose avec l'éthosuximide).

b) Crises [4]

- *Absences*

La rupture complète et brusque de contact caractéristique de l'absence typique est souvent difficile à distinguer cliniquement d'une crise partielle complexe. Cette erreur d'interprétation peut être d'autant plus difficile que des automatismes moteurs sont fréquents dans l'EAE ou l'EAA. Par ailleurs, ces caractéristiques sémiologiques varient selon les syndromes. Dans l'EMJ, les absences sont habituellement courtes avec une rupture partielle de contact et peu voire pas d'automatismes moteurs. L'état de mal absence peut aussi s'observer dans les EGI [10,11], notamment les EA à début tardif ; dans ces situations, à l'inverse des ES, l'état de mal répond généralement bien à un traitement par benzodiazépine.

- *Myoclonies*

Elles peuvent revêtir un caractère unilatéral, être rythmiques et donc être confondues avec une crise clonique focale ; Panayiotopoulos et al. et Lancman et al. rapportent respectivement, dans leur série de patients avec EMJ, une prédominance unilatérale dans 4 cas/16 et 5 cas/85 [12, 13]. Une localisation faciale, classique des EMP, peut s'observer dans le syndrome de Jeavons (myoclonies palpébrales) et le syndrome d'absences avec myoclonies péri-orales. Dans ce dernier syndrome, l'absence est accompagnée par des myoclonies rythmiques péri-buccales ou des mâchoires ; les patients décrivent souvent un caractère unilatéral bien que les enregistrements myographiques avec EEG montrent des contractions bilatérales.

- *Crises tonico cloniques généralisées*

La « contraction tonique bilatérale symétrique suivie de contractions cloniques bilatérales... » constitue la définition d'une CTCG par l'International League Against Epilepsy [14]. Cependant de nombreux enregistrements vidéo EEG ont mis en évidence une asymétrie fréquente ou un début focal. Niaz et al. rapportent une adversion de la tête dans la phase initiale de la crise chez 6 de ses 10 cas [15]. Une asymétrie et une asynchronie de la phase clonique sont aussi possibles.

- *Crises partielles*

Deux types de crises focales sont rapportés dans les EGI. Il s'agit des crises versives et rotatoires.

Ces crises sont classiquement considérées comme indiquant un point de départ focal notamment frontal, mais de nombreux travaux ont montré le caractère peu localisateur de ces versions et leur survenue lors de crises généralisées. Aguglia et al. rapportent 16 patients avec EGI et crises versives et/ou rotatoires [16]. Neuf avaient des versives, trois des rotatoires et quatre les deux. Les crises rotatoires étaient décrites comme précédant une CTCG. Le pattern EEG accompagnant ces manifestations consistait en une décharge généralisée de PO ou PPO allant de 1-2.5 Hz à 3-4 Hz.

c) Pharmacorésistance

Elle est essentiellement observée dans l'EMJ chez 15 à 20 % des patients malgré une thérapeutique adaptée [17].

d) Aggravation médicamenteuse [18, 19]

La carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, le vigabatrin et la phénytoïne ont été rapportés comme des anti-épileptiques potentiellement aggravants des EGI. Les principales manifestations observées sont une aggravation des absences et/ou des myoclonies sous la forme d'état de mal. Dans ces cas la sémiologie clinique et électrique était atypique. La question d'une thérapeutique non adaptée doit toujours être envisagée dans le cadre d'une aggravation subite de l'épilepsie ou de la survenue de crises inhabituelles par rapport au syndrome diagnostiqué.

2) EEG

Des anomalies focales sont fréquentes surtout dans les EMJ allant de 20 à 50 % des cas [20]. Elles sont très variées avec présence d'un foyer, de P ou PO, d'ondes lentes ou à front raide, de trains de PO ou d'ondes lentes précédents une décharge généralisée. Une asymétrie d'amplitude des décharges généralisées est aussi possible. Ces anomalies sont, à la différence des ES, intermittentes et varient en localisation au cours du temps.

**Tableau 2: Indications à une IRM cérébrale chez un patient avec une EGI**

- pharmacorésistance
- crises atypiques : partielles, EM myocloniques, absences fréquents (après avoir éliminé une aggravation médicamenteuse)
- dégradation ou stagnation cognitive, psychomotrice
- signes neurologiques focaux (pyramidaux, cérébelleux, extrapyramidaux, myoclonus)
- EEG atypique (anomalies focales durables)

Tableau 3: Examens complémentaires en fonction de L'ES suspectée

Maladie neurométabolique ou neurodégénérative recherchée	Examens complémentaires
Mitochondriopathie (MERRF)	<ul style="list-style-type: none"> - lactate, pyruvate sang/urine/LCR - biopsie peau, muscle, foie pour étude enzymatique - examen ophtalmologique approfondi (acuité visuelle, champs visuel, fond d'œil), ERG - examen de l'audition (audiométrie, PEA) - bilans hépatique, rénal, CK - ENMG + VCN si aréflexie - biologie moléculaire (mutation ADN mitochondrial)
Déficit en GLUT1	<ul style="list-style-type: none"> - ponction lombaire à jeun + glycémie: rapport Glc Icr/Glc sang < 0,35 - biologie moléculaire
CLN1,2,3, sialidose Maladie de Gaucher type III	<ul style="list-style-type: none"> - examen ophtalmologique approfondi (acuité visuelle, champs visuel, fond d'œil), ERG - dosage enzymes leucocytaires(fibroblastes, lymphocytes) - biologie moléculaire
Maladie de Lafora	<ul style="list-style-type: none"> - biopsie de peau (histologie), biologie moléculaire
MUL ADRPL forme juvénile de maladie de Huntington	<ul style="list-style-type: none"> - biologie moléculaire

MERRF: myoclonic epilepsy with ragged red fibers; CR: chaîne respiratoire; AV: acuité visuelle; ERG: électrorétiogramme; PEA: Potentiels Évoqués Auditifs; CLN: céroïde lipofuscinoïse neuronale; MUL: maladie d'Unverricht-Lundborg; ADRPL: atrophie dendato-rubro-pallido-luysienne

III. Conclusion

Les ES et EGI peuvent partager de nombreuses similitudes cliniques et EEG constituant de nombreux pièges diagnostiques dans lesquels le clinicien peut tomber. Une ES peut être longtemps méconnue de même qu'une EGI peut être prise, à tort, pour une épilepsie focale. La présence d'éléments d'allure focale dans une EGI illustre bien la limite de la classification syndromique en vigueur séparant arbitrairement épilepsies généralisées et épilepsies focales. L'analyse sémiologique

que précise et l'examen clinique soigneux restent les éléments clés du diagnostic différentiel entre syndromes épileptiques dits idiopathiques et symptomatiques, permettant une prise en charge adaptée. En cas de suspicion d'ES ou d'une évolution très atypique d'une EGI, le clinicien pourra s'aider d'une IRM cérébrale dont les indications sont résumées sur la **table 2**. Le reste du bilan paraclinique devra être orienté en fonction de l'étiologie suspectée (**table 3**).



Références

1. Oguni H. Symptomatic epilepsies imitating idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 84-90
2. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey & Co. Ltd., 2005: 77-88
3. Genton P, Malafosse A, Moulard B et al. Progressive myoclonus epilepsies. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey & Co. Ltd., 2005: 441-466
4. Ferrie CD. Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 91-95
5. Guerrini R, Parmegiani L, Bonanni P et al. Myoclonic astatic epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey & Co. Ltd., 2005: 115-124
6. Hirsch E, Panayiotopoulos CP. Absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey & Co. Ltd., 2005: 315-336
7. Roulet-Perez E, Ballhausen D, Bonafé L et al. Glut-1 deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1955-1958
8. Gobbi G, Genton P, Pini A et al. Chromosomal anomalies and epilepsy. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds) : *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 4th ed. London: John Libbey & Co. Ltd., 2005: 467-492
9. Lombroso CT. Consistent EEG focialities detected in subjects with primary generalized epilepsies monitored for two decades. *Epilepsia* 1997; 38: 797-812
10. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 9): 73-79
11. Genton P, Ferlazzo E, Thomas P. Absence status epilepsy: delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2008; 49: 642-649
12. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991; 32: 672-676
13. Lancman ME, Asconape JJ, Penry JK. Clinical and EEG asymmetries in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 302-306
14. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-1218
15. Nizzi FE, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The generalized tonic-clonic seizure in partial versus generalized epilepsy: semiologic differences. *Epilepsia* 1999; 40: 1664-1666
16. Aguglia U, Gambardella A, Le Piane E et al. Idiopathic generalized epilepsies with versive or circling seizures. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 219-224
17. Hirano Y, Oguni H, Osawa M. Clinical factors related to treatment resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *Rinsho Shinkeigaku* 2008; 48: 727-732
18. Gelisse P, Genton P, Kuaté C et al. Worsening of seizures by oxcarbazepine in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45: 1282-1286
19. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; 129: 1281-1292
20. Aliberti V, Grunewald RA, Panayiotopoulos CP et al. Focal electroencephalographic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 797-812

graphic abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy. Epilepsia 1997; 38: 797-812

Adresse de correspondance :

Dr Sébastien Lebon

Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation

Pédiatrique

CHUV

Rue du Bugnon

CH 1011 Lausanne

Tél. 0041 21 3143563

Fax 0041 21 3143572

sebastien.lebon@chur.ch



Antiepileptika bei Dravet-Syndrom: Erfahrungen bei 32 Patienten mit SCN1A-Mutation

Jan Lotte und Gerhard Kluger,
Neuropädiatrische Abteilung,
Behandlungszentrum Vogtareuth, Deutschland

Wie ausführlich in den Artikeln von C. Korff (S. 106-111) und K. Huber (S. 112-120) dargestellt, wird die bisher gebräuchliche Klassifikation der idiopathisch generalisierten Epilepsien (IGE) aktuell diskutiert und modifiziert. Der Vorschlag der Expertenkommision [1], die sich die Aktualisierung und Neustrukturierung von Anfallsformen und Epilepsiesyndromen zum Ziel gesetzt hat, schlägt unter anderem vor, den Begriff „idiopathisch“ durch genetisch zu ersetzen. Diesen Vorschlag der Neugestaltung unterstützend, wird sich der folgende Artikel mit der Therapie des Dravet Syndroms auseinandersetzen, das zwar nicht der klassischen Definition der IGE zugeordnet werden kann, das aber wie diese genetisch definiert ist.

Zusammenfassung

Das Dravet-Syndrom (SMEI: „severe myoclonic epilepsy of infancy“) gehört zu den mit einer Epilepsie einhergehenden Ionenkanal-Erkrankungen. Ursächlich liegt eine Mutation im Natrium-Kanal (SCN1A-Mutation) zugrunde. Das Krankheitsbild zählt zu den sehr schwierig zu behandelnden Epilepsiesyndromen („catastrophic epilepsies“). Die Kinder zeigen häufig prolon-gierte Anfälle bis hin zum Status epilepticus, die kognitive Entwicklung ist im weiteren Verlauf meist erheblich beeinträchtigt. Generell zeigt sich eine Resistenz gegenüber nahezu jeder Form der Pharmakotherapie, einige Antiepileptika führen sogar typischerweise zu einer Verschlechterung der Anfälle. Wir untersuchten die Wirksamkeit der eingesetzten Antiepileptika bei 32 Patienten. Die Untersuchung erfolgte durch eine retrospektive Analyse anhand der Krankengeschichte und einer Elternbefragung bei 32 Patienten mit einer nachgewiesenen SCN1A-Mutation. Die Kinder waren mit Brom, Carbamazepin (CBZ), Clobazam (CLB), Ethosuximid (ESM), Felbamat (FBM), Levetiracetam (LEV), Lamotrigin (LTG), Mesuximid (MSX), Oxcarbazepin (OXC), Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Rufinamid (RFA), Sulthiam (STM), Stiripentol (STP), Topiramat (TPM), Valproinsäure (VPA) und Zonisamid (ZNS) behandelt worden. Zu einer deutlichen, zumindest vorübergehenden Anfallsreduktion kam es unter Brom (89 %) und CLB (100 %), ebenfalls unter STM (64 %), STP (50 %), TPM (56 %) und VPA (64 %), seltener unter ESM (29 %), FBM (20 %), LEV (29 %), LTG (42 %), MSX (33 %), PHT (25 %), RFA (43 %), selten unter CBZ (13 %), OXC (6 %) und PB (9 %). Eine Anfallsverschlechterung war vor allem unter CBZ (75 %), OXC (76 %) und ZNS (80 %) zu beobachten, häufig auch

unter LTG (47 %), seltener ESM (14 %), FBM (20 %), PHT (25 %) und TPM (20 %), in Einzelfällen unter LEV (7 %), nie unter Brom, CLB, MSX, PB, RFA, STM, STP und VPA.

Diskussion: Als wirksam hatte sich vor allem der Einsatz von CLB und Brom, aber auch STM, STP, TPM und VPA erwiesen. Zu einer Verschlechterung der Anfallssituation kam es gehäuft unter der Therapie mit CBZ, OXC und ZNS, vermutlich aufgrund ihres Wirkmechanismus an den Natrium-Kanälen. ESM, FBM, LTG, PHT und TPM führten seltener zu einer Anfallszunahme. Eine konsequente Therapie unter Vermeidung aggravierender Medikamente könnte möglicherweise die kognitive Entwicklung verbessern.

Schüsselwörter: Dravet-Syndrom, Pharmakotherapie, Wirksamkeit, Aggravation, SCN1A-Mutation

Epileptologie 2009; 26: 131 – 136

Antiepileptic Drugs in Dravet Syndrome: Experience in 32 Patients with SCN1A-Mutation

Dravet syndrome (SMEI: „severe myoclonic epilepsy of infancy“) is a condition with severe epilepsy and progressive mental impairment. SMEI is nowadays considered as an ion channel disorder related epilepsy caused by mutations in SNCA1, which encodes the alpha-1 subunit of the voltage-gated sodium channel. These children often suffer from prolonged seizures and status epilepticus. The overall prognosis is poor, with drug-resistance at all ages, and progressive mental decline during the first years of the disease. Some anticonvulsants have clearly deleterious effect. We retrospectively investigated the efficacy of antiepileptic drugs in 32 patients with Dravet syndrome and proven SNCA1 mutations reviewing patients' clinical records and parents' interviews by a questionnaire. The children were treated with bromide, carbamazepine (CBZ), clobazam (CLB), ethosuximide (ESM), felbamate (FBM), levetiracetam (LEV), lamotrigine (LTG), mesuximide (MSX), oxcarbazepine (OXC), phenobarbital (PB), phenytoin (PHT), rufinamide (RFA), sulthiame (STM), stiripentol (STP), topiramate (TPM), valproic acid (VPA) und zonisamide (ZNS). Impressive seizure reduction was observed in children treated with bromide (89 %) and clobazam (100 %), a remarkable seizure reduction was found with STM (64 %), STP (50 %), TPM (56 %) und VPA (64 %). In patients treated with ESM (29 %), FBM (20 %), LEV (29 %), LTG (42 %), MSX (33 %), PHT (25 %), RFA

(43 %) efficacy was markedly lower. The treatment with CBZ (13 %), OXC (6 %) and PB (9 %) showed efficacy only in a small patient group. Aggravation and increase of the seizure frequency was observed in children treated with CBZ (75 %), OXC (76 %) und ZNS (80 %) and LTG (47 %), less impressive when treated with ESM (14 %), FBM (20 %), PHT (25 %) or TPM (20 %), in single cases with LEV (7 %), and never under medication with bromide, CLB, MSX, PB, RFA, STM, STP and VPA. In conclusion clobazam and bromide were found to be the most effective drugs in the treatment of children with SMEI, followed by STM, STP, TPM and VPA. In contrast, therapy with CBZ, OXC and ZNS, agents whose antiepileptic effect amongst others is based blocking sodium channels, resulted in seizure aggravation. Increase of seizure frequency less frequently was observed in ESM, FBM, LTG, PHT and TPM. It could be presumed that an optimal medical therapy, avoiding drugs with suspected aggravation potential, might result in a better cognitive outcome.

Key words: Dravet syndrome, antiepileptic drugs, efficacy, seizure aggravation, SCN1A-mutation

Les anti-épileptiques et le syndrome de Dravet: expériences recensées avec 32 patients présentant une mutation de SCN1A

Le syndrome de Dravet (SMEI: „severe myoclonic epilepsy of infancy“) fait partie des affections du canal ionique concomitantes d'une épilepsie dont l'origine est une mutation du canal sodique (SCN1A mutation). Le tableau pathologique fait partie des syndromes épileptiques fortement réfractaires aux traitements („catastrophic epilepsies“). Les enfants affichent souvent des crises prolongées pouvant aller jusqu'au statut épileptique, le développement cognitif est généralement très compromis en cours d'évolution de la maladie. En règle générale, on observe une résistance à pratiquement toute forme de pharmacothérapie, quelques anti-épileptiques conduisant même typiquement à une aggravation des crises. Nous avons étudié l'efficacité des anti-épileptiques déployés sur 32 patients. L'étude s'est faite à travers une analyse rétrospective basée sur l'anamnèse et un sondage auprès des parents de 32 patients avec une mutation avérée du SCN1A. Les enfants avaient été traités avec les produits suivants : bromure, carbamazépine (CBZ), clobazame (CLB), éthosuximide (ESM), felbamate (FBM), lévétiracétame (LEV), lamotrigine (LTG), mésuximide (MSX), oxcarbazépine (OXC), phénobarbital (PB), phénytoïne (PHT), rufinamide (RFA), sulfam (STM), stiripentol (STP), topiramate (TPM), acide valproïque (VPA) et zonisamide (ZNS). Une nette réduction des crises au moins temporaire a été constatée sous bromure (89 %) et CLB (100 %), de même que sous STM (64 %), STP (50 %), TPM (56 %) et VPA (64 %), plus rarement sous ESM (29 %), FBM (20 %), LEV (29 %), LTG (42

%), MSX (33 %), PHT (25 %), RFA (43 %), rarement sous CBZ (13 %), OXC (6 %) et PB (9 %). Une aggravation a été observée principalement sous CBZ (75 %), OXC (76%) et ZNS (80 %), fréquemment aussi sous LTG (47 %), plus rarement sous ESM (14 %), FBM (20 %), PHT (25 %) et TPM (20 %), dans quelques cas isolés sous LEV (7 %), et jamais sous bromure, CLB, MSX, PB, RFA, STM, STP et VPA.

Discussion: Ce sont surtout le CLB et le bromure qui ont livré des preuves d'efficacité, de même que STM, STP, TPM et VPA. Les thérapies faisant intervenir CBZ, OXC et ZNS sont allées de pair avec un cumul des aggrava tions de crises, probablement en raison de leur mécanisme d'action sur les canaux sodiques. ESM, FBM, LTG, PHT et TPM ont été moins souvent identifiés comme multiplicateurs de crises. Une thérapie systématique évitant tout recours aux médicaments aggravants pourrait éventuellement améliorer le développement cognitif.

Mots-clés: syndrome de Dravet, pharmacothérapie, efficacité, aggravation, mutation de SCN1A

Einleitung

Das Dravet-Syndrom (SMEI: „severe myoclonic epilepsy of infancy“) ist charakterisiert durch Fieber-assoziierte hemiklonische oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle, einen Anfallsbeginn im ersten Lebensjahr und eine Progression der Anfallsdauer bis hin zum Status epilepticus [2, 3]. Im Verlauf entwickeln sich zunehmend afebrile Anfälle mit weiteren Anfallstypen wie myoklonischen, atonischen und fokalen Anfällen sowie atypischen Absencen. Nach einer initial unauffälligen Entwicklung kommt es im 2. Lebensjahr zu einer Entwicklungsverzögerung bis hin zur Regression und dem Verlust von Fertigkeiten. Neurologische Symptome wie eine Ataxie können das klinische Bild begleiten. Von dem klassischen Bild der SMEI lassen sich so genannte „borderline“-Formen ohne myoklonische Anfälle (SMEB-M) oder ohne das Auftreten generalisierter Spike-Wave-Aktivität (SMEB-SW) abgrenzen [2].

Generell ist SMEI sehr resistent gegenüber jeder Form der Pharmakotherapie [3, 4]. Mehr oder minder erfolgreich werden vor allem Valproat, Benzodiazepine, Brom, Phenobarbital und Ethosuximid eingesetzt, letzteres insbesondere bei myoklonischen Anfällen [5, 6]. Wenige Berichte gibt es über den erfolgreichen Einsatz von Zonisamid [7] und der ketogenen Diät [8]. In mehreren Publikationen wurde eine Verschlechterung der Anfallssituation unter der Therapie mit Carbamazepin, Phenytoin, Vigabatrin und Lamotrigin berichtet [3, 6, 9]. Aus der Gruppe der neuen Antiepileptika zeigten Topiramat [10, 11], Levetiracetam [12] und Stiripentol [13] ein gutes Ansprechen bei SMEI bis hin zur Anfallsfreiheit. Die Kombination von Stiripentol mit Valproat und Clobazam führte in grossen kontrolliert-randomisierten Studien in Frankreich und Italien zu einer deutlichen

Verbesserung der Anfallssituation [13].

Wir untersuchten die Wirksamkeit der eingesetzten Antiepileptika bei 32 von uns behandelten Patienten mit einem Dravet-Syndrom und nachgewiesener SCN1A-Mutation.

Methodik

Anhand der Krankengeschichte und einer Elternbefragung bei von uns bis 2008 betreuten Patienten führten wir eine retrospektive Analyse durch. Gefragt wurde nach der Wirksamkeit der eingesetzten Antiepileptika und möglicher Anfallsaggravation. Bezuglich der Wirksamkeit einzelner Antiepileptika wurde zur Berechnung der relativen Häufigkeit auf die Gesamtzahl der mit diesem Medikament behandelten Patienten zurückgegrif-

fe febrilen Anfall gehandelt hat. Nur bei 2 Patienten zeigte das erste EEG Auffälligkeiten (6 %), im weiteren Verlauf entwickelten 24/32 (75 %) epilepsietypische Potenziale, bei 3/32 (9 %) blieb das EEG auch in weiteren Verlaufskontrollen konstant normal. Im Verlauf entwickelten die Kinder generalisiert tonisch-klonische Anfälle (31/32 = 97 %), Halbseitenanfälle (24/32 = 75 %), myoklonische Anfälle (22/32 = 69 %) und atypische Absencen (17/32 = 53 %), wobei jeweils 4 Patienten nie Myoklonien oder Absencen zeigten. Weiterhin traten bei 53 % mindestens einmal eine Todd'sche Lähmung auf.

Ergebnisse

Folgende Antiepileptika wurden – meist in Kombinationstherapie – eingesetzt: Brom (19x), Carbama-

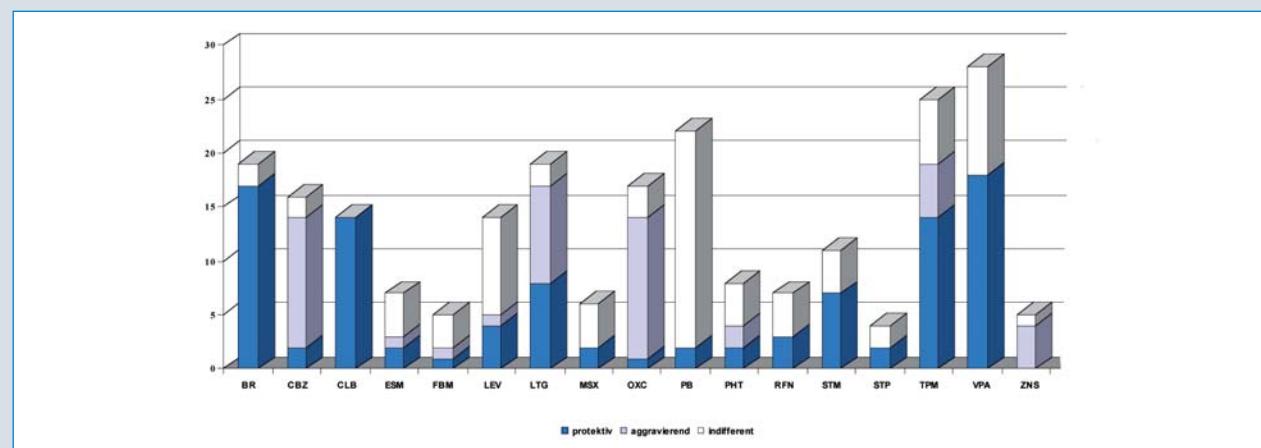


Abbildung 1: Patientenzahl pro eingesetztes Antiepileptikum / Patientenzahl mit klinischer Verbesserung (protectiv), Verschlechterung (aggravierend) und unveränderter Anfalls situation (indifferent)

fen. Ansonsten bezogen wir uns auf die Gesamtzahl der Patienten, unabhängig davon, ob zu der entsprechenden Fragestellung für alle Patienten Informationen vorlagen.

Patienten

Wir rekrutierten 32 Patienten im Alter von 1-21 Jahren (Mittel: 10,8 Jahre, 13 weiblich, 19 männlich). Die Patienten hatten ein typisches Dravet-Syndrom oder SMEI-Grenzfälle (SMEB: SMEI-borderline). Bei allen Patienten wurde molekulargenetisch eine SCN1A-Mutation nachgewiesen, dabei wurden bei 38 % missens-Mutationen, bei 44 % truncierende Mutationen und bei 6 % Deletionen gefunden. Der erste Anfall trat im Alter von 3 bis 16 Monaten auf (Mittel: 5,9 Monate), bei 34 % in Verbindung mit Fieber (>38,5°C), bei 22 % bei subfebrilen Temperaturen (37,5°-38,5°C), und bei 31 % ohne Temperaturerhöhung. Bei 13 % konnte retrospektiv nicht mehr ermittelt werden, ob es sich um einen febrilen oder

zezin (CBZ 16x), Clobazam (CLB 14x), Ethosuximid (ESM 7x), Felbamat (FBM 5x), Levetiracetam (LEV 14x), Lamotrigin (LTG 19x), Mesuximid (MSX 6x), Oxcarbazepin (OXC 17x), Phenobarbital (PB 22x), Phenytoin (PHT 8x), Rufinamid (RFA 7x), Sultiam (STM 11x), Stiripentol (STP 4x), Topiramat (TPM 25x), Valproat (VPA 28x) und Zonisamid (ZNS 5x). Die einzelnen Patienten erhielten dabei zwischen 2 und 18 verschiedene Antiepileptika (Mittelwert 8,4).

Ein deutliche, zumindest vorübergehende Anfallsreduktion trat ein bei Brom (17/19 = 89 %), CLB (14/14 = 100 %), ESM (2/7 = 28 %), LEV (4/14 = 29 %), MSX (2/6 = 33 %), PB (2/22 = 9 %), PHT (2/8 = 25 %), RFA (3/7 = 43 %), STM (7/11 = 64 %), STP (2/4 = 50 %), TPM (14/25 = 56 %) und VPA (18/28 = 64 %), weiterhin auch unter FBM (1/5 = 20 %) und LTG (8/19 = 42 %) sowie unter CBZ (2/16 = 13 %) und OXC (1/17 = 6 %).

Überwiegend zu einer Verschlechterung der Anfalls situation kam es unter CBZ (12/16 = 75 %), OXC (13/17 = 76 %) und ZNS (4/5 = 80 %), häufig auch unter LTG (9/19 = 47 %), seltener unter ESM (1/7 = 14 %), LEV

Tabelle 1: Patientenzahl pro eingesetztes Antiepileptikum / Patientenzahl mit klinischer Verbesserung (protektiv), Verschlechterung (aggravierend) und unveränderter Anfallsituation (indifferent).

	Gesamt	Protektiv	Aggravierend	Indifferent
Brom	19	17 (89 %)	0 (0 %)	2 (11 %)
CBZ	16	2 (13 %)	12 (75 %)	2 (13 %)
CLB	14	14 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
ESM	7	2 (29 %)	1 (14 %)	4 (57 %)
FBM	5	1 (20 %)	1 (20 %)	3 (60 %)
LEV	14	4 (29 %)	1 (7 %)	9 (64 %)
LTG	19	8 (42 %)	9 (47 %)	2 (11 %)
MSX	6	2 (33 %)	0 (0 %)	4 (67 %)
OXC	17	1 (6 %)	13 (76 %)	3 (18 %)
PB	22	2 (9 %)	0 (0 %)	20 (91 %)
PHT	8	2 (25 %)	2 (25 %)	4 (50 %)
RFA	7	3 (43 %)	0 (0 %)	4 (57 %)
STM	11	7 (64 %)	0 (0 %)	4 (36 %)
STP	4	2 (50 %)	0 (0 %)	2 (50 %)
TPM	25	14 (56 %)	5 (20 %)	6 (24 %)
VPA	28	18 (64 %)	0 (0 %)	10 (36 %)
ZNS	5	0 (0 %)	4 (80 %)	1 (20 %)

(1/14 = 7%), FBM (1/5 = 20 %), PHT (2/8 = 25 %) und TPM (5/25 = 20 %). Keine Aggravation wurde beobachtet unter Brom, CLB, LEV, MSX, PB, RFA, STM, STP und VPA (siehe Abbildung 1, Tabelle 1).

Diskussion

Der klinische Verlauf unserer Patienten deckt sich gut mit den Beobachtungen anderer Autoren [14]. Der erste Anfall ereignete sich im Mittel im Alter von 5-6 Monaten, meist im Bereich von 3 bis 10 Monaten. Eine Ausnahme ist ein einzelner Patient, der seinen ersten Anfall erst im Alter von 16 Monaten erlitt. Die ersten Anfälle traten meist in Verbindung mit einer Temperaturerhöhung auf, wobei es sich bei 22 % nur um subfebrile Temperaturen bis 38,5° handelte. Nicht in allen Fällen liess sich die Temperatur bei dem ersten Anfall retrospektiv sicher ermitteln, allerdings war bei immerhin 31 % der erste Anfall afebril. Die ersten EEGs waren nicht richtungsweisend, erst im weiteren Verlauf entwickelten sich Auffälligkeiten oft in Form multifokaler Spikes, wobei im gesamten Krankheitsverlauf 5 Patienten kaum und 3 keine epilepsietypischen Potenziale im EEG zeigten. Die Mehrzahl unserer Patienten zeigte im Verlauf mehrere Anfallstypen. Vorherrschend waren generalisiert tonisch-klonische Anfälle mit 97 %, jedoch auch Halbseitenanfälle mit 75 % und myoklonische Anfälle mit 69 %. Weniger häufig kam es zu fokalen Anfällen und atypischen Absencen. Auffällig war das gehäuf-

te Auftreten einer Todd'schen Parese nach Halbseitenanfällen oder Myoklonien, in unserem Kollektiv immerhin bei 53 % der Patienten. Dabei kam es wiederholt zu Serien oder einem Status epilepticus, teils über mehrere Tage. In 2 Fällen führten diese zu einer irreversiblen Schädigung mit residueller Tetraspastik.

Bei fast allen Patienten wurde nach einer initial unauffälligen Entwicklung im ersten Lebensjahr mit zunehmenden Anfällen meist im 2. bis 4. Lebensjahr eine Verschlechterung der kognitiven und motorischen Fähigkeiten beobachtet, in einigen Fällen handelt es sich jedoch auch nur um eine leichte kognitive Beeinträchtigung [5]. Häufig bestand ein enger Zusammenhang zwischen einer schlechten Anfallssituation und einem Entwicklungsstillstand oder -rückschritt.

Die antiepileptische Therapie des Dravet-Syndroms wird durch eine in der Regel schwankende Anfallsfrequenz im Rahmen des natürlichen Krankheitsverlaufs erschwert. Der Leidensdruck der Familien bei teils über 100 Anfällen pro Tag ist enorm hoch. Insbesondere Infektphasen führen oft zu einer Verschlechterung der Anfallssituation, so dass bei einem raschen Wechsel der Antiepileptika die Wirkung nur unzureichend zu bewerten ist, was bei einigen von unseren Patienten zu einer nahezu unübersichtlichen Medikamentenanamnese mit bis zu 18 verschiedenen Antiepileptika (einschließlich ketogener Diät) führte. Die Zahl von im Mittel 8-9 verschiedenen Antiepileptika bei unseren Patienten spiegelt diese Problematik wider.

Bei unseren Patienten erwiesen sich insbesondere

Brom und CLB als gut wirksam, jedoch auch STM, STP, TPM und VPA. Brom zeigte bei 89 % einen sehr guten und in der Regel auch über Jahre anhaltenden Effekt. Dieses wurde auch durch Tanabe et al. beschrieben [15]. Als problematisch erwies sich dabei meist der bei höheren Dosen sedierende Effekt. Noch besser war die Wirksamkeit von CLB, die bei 100 % der Patienten einen positiven Effekt brachte, übereinstimmend mit den Berichten anderer Autoren [16]. Allerdings trat unter CLB häufig eine Toleranzentwicklung ein, weshalb CLB zunehmend mit STP kombiniert wird. STP wurde in Deutschland erst 2007 als „orphan drug“ eingeführt, die Zahl der von uns damit behandelten Patienten ist daher gering. In Frankreich wird es dagegen schon länger insbesondere bei der Therapie des Dravet-Syndroms eingesetzt. Chiron et al. [17] berichteten von einer Responder-Rate von 65 % in der Kombination mit VPA und CLB. Problematisch sind die teils gravierenden Nebenwirkungen, vor allem Appetitminderung, Übelkeit und Erbrechen, jedoch auch eine starke Sedierung, was dann zu einem Absetzen des Medikamentes führt. Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang Berichte von Eltern über eine ausreichende Wirksamkeit auch bei deutlich geringerer Dosierung, wodurch die Nebenwirkungen reduziert werden können. Überraschend war das gute Abschneiden von STM, jedoch auch hier nur mit einer zeitlich begrenzten Wirkung. Berichte anderer Autoren bezüglich STM liegen uns nicht vor. Ebenfalls einen guten Effekt hatte VPA mit 64 %, wie auch in anderen Studien war der Effekt leider meist nur von begrenzter Dauer [6, 14]. TPM zeigte mit einer Anfallsreduktion bei 56 % der Patienten eine schlechtere Wirksamkeit als bei anderen Autoren, die von einer Responder-Rate von 69-89 % berichteten [14, 18]. Eine Verschlechterung der Anfallssituation war bei unseren Patienten unter Brom, CLB, STM, STP und VPA nie zu beobachten, TPM führte dagegen entsprechend den Berichten von Kröll et al. [11] bei 20 % zu einer Anfallsverschlechterung.

Weniger wirksam waren LTG und RFA, mit einem positiven Effekt bei 42 % beziehungsweise 43 %. LTG zeigte dabei etwa gleich häufig einen protektiven wie aggravierenden Effekt. Guerrini et al. [3] beobachteten zwar überwiegend eine Anfallsverschlechterung, in einigen Fällen jedoch auch eine Anfallsreduktion, insbesondere in Kombinationstherapie. Bei unseren Patienten wurde LTG meist zusammen mit VPA verwendet. Aggravierungen traten dagegen unter RFA nicht auf, vielmehr konnten insbesondere die Schwere der Anfälle vermindert und stationäre Aufenthalte so vermieden werden.

Ebenso als weniger effektiv erwiesen sich MSX, FBM, ESM, LEV und PHT. FBM führte bei 20 % zu einer Verbesserung, jedoch ebenso häufig zu einer Verschlechterung der Anfallssituation. Die Wirksamkeit von MSX ist mit 33 % etwas besser, insbesondere bei der Kontrolle atypischer Absencen konnte eine Besserung erreicht werden, Aggravierungen tragen nicht auf. Berichte anderer Autoren bezüglich FBM oder MSX liegen uns nicht vor. Die

Wirksamkeit von ESM, LEV und PHT liegt mit 25-30 % in einem vergleichbaren Bereich, auch hier wurden Fälle einer Aggravierung beobachtet. Ceulemans et al. [6] berichteten ebenfalls von einer möglichen Anfallsverbesserung durch ESM insbesondere bei Myoklonien, nicht jedoch von wie bei uns beobachteten Fällen einer Aggravierung. LEV zeigte in früheren Studien im Vergleich zu unseren Daten eine deutlich bessere Wirksamkeit mit 64-75 %, teils bis zur Anfallsfreiheit [12, 19], Korff et al. [14] berichteten allerdings auch von einer Verschlechterung bei einem von 4 Patienten. Es ist nicht klar, wie die Wirksamkeit von PHT einzuordnen ist. Wie auch bei Guerrini et al. [3] zeigten sich meist keine Vorteile, teils auch eine Aggravierung. Bei 2 unserer Patienten konnte ein positiver Effekt festgestellt werden. PHT wurde hier neben anderen Antiepileptika zur Statusunterbrechung eingesetzt. Es wurde als positiv gewertet, wenn eine erfolgreiche Statusunterbrechung nicht eindeutig auf ein anderes Medikament zurückzuführen war. Eine eindeutig positive Wertung ist hier also nur eingeschränkt möglich. Tanabe et al. [15] berichteten ebenfalls von einem positiven Effekt in einigen Fällen. Aufgrund der Gefahr einer Aggravierung durch Antiepileptika, die hemmend auf Natrium-Kanäle wirken, sollte PHT trotzdem insbesondere in der Status-Therapie bei Patienten mit einem Dravet-Syndrom nicht oder nur mit Vorsicht verwendet werden!

In unserem Kollektiv wurde ein positiver Effekt bei PB, CBZ und OXC nur selten beobachtet, bei ZNS nie. Insbesondere PB zeigte mit einem positiven Effekt bei nur 9 % der Patienten ein sehr ernüchterndes Ergebnis, war aber nach VPA und TPM bei unseren Patienten das am häufigsten eingesetzte Medikament. Ebenso berichtete Fukuda et al. [16] von einem fehlenden Effekt. CBZ, OXC und ZNS führten in der Regel zu einer Anfallsverschlechterung, was vermutlich auf die hemmende Wirkung dieser Antiepileptika auf die Natrium-Kanäle zurückzuführen ist [20]. Wakai et al. [9] beobachteten ebenfalls eine Verschlechterung der Anfallssituation unter CBZ, Berichte über OXC liegen uns nicht vor. Bemerkenswert ist, dass es unter CBZ und OXC bei jeweils 2 Patienten zu einer Verbesserung der Anfallssituation kam. Unter ZNS kam es bei 4 von 5 unserer Patienten zu einer deutlichen Anfallsverschlechterung, im Gegensatz zu Berichten anderer Autoren, die eine Anfallsverbesserung bis hin zu einer vorübergehenden Anfallsfreiheit beobachteten [7, 16].

Bei der hier vorgestellten retrospektiven Einschätzung der verwendeten Antiepileptika ist zu beachten, dass insbesondere bei ESM, MSX, PHT, RFA, STP und ZNS die Fallzahlen jeweils klein sind. Als erfolgversprechend erscheint jedoch vor allem der Einsatz von Brom, CLB, STP, TPM und VPA.

Wir halten eine möglichst frühe Diagnosestellung eines Dravet-Syndroms anhand der typischen klinischen Charakteristika für wichtig. Auch bei einer negativen molekulargenetischen Diagnostik bezüglich einer SCN1A-Diagnostik sollte der klinische Befund rich-



tungsweisend sein. Es ist zu hoffen, dass durch Vermeidung aggravierender Medikamente und anderer Provokationsfaktoren das Risiko für prolongierte Anfälle gesenkt und die Prognose bezüglich der kognitiven Entwicklung der Patienten verbessert werden kann.

nisamide on hippocampal CA3 neurons does not depend on carbonic anhydrase inhibition. Epilepsy Research 2008; 79: 105-111

Referenzen

1. Berg A, Berkovich S, Buchhalter J et al. Report of the Commission on Classification and Terminology: Update and recommendations. 2009. Available from: <http://www.ilae.org/Visitors/Documents/CandTSummaryReportFINAL.pdf>
2. Harkin LA, McMahon JM, Iona X et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007; 130: 843-852
3. Guerrini R, Dravet C, Genton P et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-1332
4. Dravet C. Dravet's syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy). www.ilae-epilepsy.org/ctf/dravet.html last update 2003
5. Ceulemans B, Boel M, Claes L et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Toward an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004; 19: 516-521
6. Kanazawa O. Refractory grand mal seizures with onset during infancy including severe myoclonic epilepsy in infancy. *Brain & Development* 2001; 23: 749-756
7. Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46: 1539-1544
8. Wakai S, Ito N, Sueoka H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy and carbamazepine. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 724
9. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A et al. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res* 2002; 49: 45-48
10. Kröll-Seger J, Portilla P, Dulac O, Chiron C. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006; 37: 325-329
11. Striano P, Coppola A, Pezzella M et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007; 69: 250-254
12. Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 123-125
13. Korff C, Laux L, Kelley K et al. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): A retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22: 185-194
14. Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – A nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev* 2008; 30: 629-635
15. Fukuda M, Morimoto T, Nagao H, Kida K. Clinical study of epilepsy with severe febrile seizures and seizures induced by hot water bath. *Brain Dev* 1997; 19: 212-216
16. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356: 1638-1642
17. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M et al. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9: 590-594
18. Labate A, Colosimo E, Gambardella A et al. Levetiracetam in patients with generalised epilepsy and myoclonic seizures: An open label study. *Seizure* 2006; 15: 214-218
19. Thöne J, Leniger T, Splettstößer F, Wiemann M. Antiepileptic activity of zo-

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jan Lotte

**Neuropädiatrische Abteilung
Behandlungszentrum Vogtareuth
Krankenhausstrasse 20
D 83569 Vogtareuth
Tel. 0049 80 38900
Fax 0049 80 38901100
jlotte@schoen-kliniken.de**



IGE : pronostic après l'adolescence : Thérapie à vie ou un arrêt est-il possible ?

Giovanni Battista Foletti,
Institution de Lavigny, Lavigny

Résumé

La décision d'un arrêt du traitement antiépileptique pour un adulte chez qui le diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) a été posé dans l'enfance, doit être prise en considérant la situation clinique individuellement.

Les EGI représentent probablement un « continuum neurobiologique » : le pronostic à long terme, à savoir la possibilité de guérison en âge adulte, s'inscrit aussi dans ce continuum.

Ainsi, le risque de récidive d'une « épilepsie myoclonique juvénile » (EMJ) est très élevé en cas d'arrêt du traitement en âge adulte; par contre, un « Petit Mal » pur de l'enfance ne récidive en général pas à l'âge adulte. La médication peut ainsi être arrêtée avec précaution, à l'aide d'un suivi électroclinique. Cet article donne quelques critères généraux permettant une prise de décision dans des cadres syndromiques souvent peu clairs.

Mots clés : IGE, MAE, sevrage, adulte

Epileptologie 2009; 26: 137 – 141

IGE: Prognosis After Adolescence: Is a Life Long Treatment Always Necessary?

The interruption of an antiepileptic drug treatment at the time of adulthood for patients who have suffered from IGE during their infancy is always an individualized decision. IGE is probably a “neurobiological continuum” that also encompasses long term outcome, i. e. the tendency to be or not to be seizure free as an adult: for example for adults with JME the risk of relapse is quite high, whereas it is low after adolescence in patients who suffered from typical “childhood absence epilepsy”. Antiepileptic drugs can thus be cautiously withdrawn with EEG follow-up. The article gives some general advice to help neurologists to take the right decision (withdrawal or not) in situations where syndromic classification was unclear.

Key words: IGE, AED, withdrawal, adult

Prognose der IGE im Erwachsenenalter: Lebens-lange Behandlung oder Antiepileptika sistieren?

Die kontinuierliche Behandlung von Erwachsenen, bei denen die Diagnose von IGE im Kindesalter gestellt

wurde, ist immer eine individuelle Entscheidung. IGE sind wahrscheinlich ein “neurobiologisches Kontinuum”, das auch die spätere Prognose betrifft, das heißt die Möglichkeit einer Heilung im Erwachsenenalter. Zum Beispiel sind Verlauf und Prognose bei Erwachsenen, die eine reine Epilepsie mit pyknotischen Absenzen in Kindesalter hatten, sicher günstiger als bei Patienten mit einer juvenilen myoklonischen Epilepsie. Die Behandlung kann somit sorgfältig sistiert werden mit Hilfe einer EEG-Nachuntersuchung.

Diese Arbeit liefert einige Entscheidungskriterien, um in oftmals unklaren Syndromen die Behandlung entweder weiterzuführen oder zu sistieren.

Schlüsselwörter: IGE, Antiepileptika, Absenzen, Erwachsenenalter

Introduction

« Dites-moi, est-ce que mon épilepsie est guérie ? Peut-on arrêter les médicaments que je prends depuis plusieurs années ? » Le clinicien entend souvent ces questions légitimes et fréquentes chez les jeunes adultes qui n'ont plus présenté de manifestations épileptiques depuis plusieurs années.

Traiter signifie prévoir et aussi accompagner une personne sur un parcours dont l'issue est incertaine : autrement dit, la décision d'arrêter le traitement dépend [1] du calcul risque / avantage. Disons d'emblée que chaque situation clinique doit être traitée individuellement.

Cette revue se limite à décrire le pronostic, à savoir le risque de récidive à l'arrêt du médicament chez des adultes qui ont présenté dans l'enfance et/ou dans l'adolescence une épilepsie généralisée idiopathique. Rapelons qu'environ 13% de ces syndromes débutent à l'âge adulte [2]. L'évolution clinique de ces épilepsies nécessiterait une présentation à part.

Les IGE (Epilepsies Généralisées Idiopathiques ou, en anglais Idiopathic Generalized Epilepsies) sont des syndromes cliniques hétérogènes : du point de vue neurobiologique, il existe probablement un « continuum » entre « l'Epilepsie – absences de l'enfance (EAE) » et « l'Epilepsie - absences de l'adolescence (EAA) », « l'Epilepsie myoclonique juvénile (EMJ) » et « l'Epilepsie avec crises Grand Mal du réveil (ECGMR) » [3]. De plus, le « graal » qui représente un syndrome épileptique bien défini et que l'on peut enfin diagnostiquer, n'est possible que dans un nombre limité de cas ; ils existent des formes de chevauchement entre dif-

férents syndromes qui compliquent la tâche du clinicien [4].

Cette compilation n'aborde par ailleurs pas le pronostic de syndromes généralisés discutés ou rares, comme par exemple le syndrome de Jeavson, ou les rarissimes situations de patients désormais adultes, toujours traités alors qu'ils ont présenté la forme la plus précoce d'une épilepsie généralisée idiopathique, à savoir des « crises néonatales idiopathiques bénignes ».

Le pronostic neuropsychologique et psychosocial n'est pas considéré.

A propos de l'arrêt du traitement antiépileptique et des syndromes épileptiques en général

Deux raisons fondamentales rendent souhaitable la suppression d'un traitement chez la personne ayant présenté une épilepsie libre de toute crise depuis plusieurs années [5]. La première raison concerne la toxicité potentielle des médicaments pris au long cours. La deuxième raison est en rapport avec les stigmates associés à une prise chronique de ces substances.

Si la toxicité aiguë ou idiosyncrasique est écartée lorsque la question de l'arrêt du médicament se pose, la toxicité chronique des substances antiépileptiques reste la préoccupation première du clinicien. Un travail récent [6] souligne l'effet délétère, modeste mais indéniable, sur les fonctions cognitives d'un médicament de premier choix dans le traitement des épilepsies, à savoir la Carbamazépine. Son arrêt met en évidence, chez des patients sans crises depuis au moins 2 ans, un changement favorable des fonctions cognitives. Il est vrai que l'étude, sans le mentionner expressément, écarte d'emblée les épilepsies généralisées idiopathiques qui ne sont pas traitées avec la Carbamazépine (ce dernier médicament peut les aggraver). Elle tend cependant à démontrer que, même en l'absence de plaintes de la part du patient, une médication chronique par antiépileptiques peut avoir un effet négatif sur les fonctions cognitives.

Dans toutes les analyses, il n'est pas fait mention d'une toxicité subclinique ou inapparente cliniquement des médicaments antiépileptiques donnés chroniquement. Cette toxicité existe et l'on peut aisément la mettre en évidence par des examens neurophysiologiques particuliers explorant le système nerveux central ou périphérique. Cela sort cependant de notre propos.

Une méta-analyse [7] récente soulève la question de l'intérêt ou pas de la médication antiépileptique chez les personnes ayant souffert d'épilepsie (toutes formes et syndromes confondus). Celle-ci porte sur 28 travaux concernant 4571 patients (dont une majorité d'enfants) n'ayant plus fait de crises depuis au moins 2 ans. Cette méta-analyse donne quelques critères en faveur et d'autres contre l'intérêt de l'arrêt de la médication à long terme. Parmi les critères en faveur d'un arrêt du traitement, on trouve entre autres : une épilepsie dé-

butant dans l'enfance, une épilepsie généralisée idiopathique, des épilepsies partielles idiopathiques de l'enfance, un EEG normal (en tout cas chez l'enfant), ou encore lorsque le clinicien est en présence d'une femme en âge de procréer ou d'une personne souffrant d'une comorbidité nécessitant un traitement pharmacologique au long cours.

Les critères opposés à l'arrêt du traitement antiépileptique sont : un diagnostic d'épilepsie myoclonique juvénile, une épilepsie débutant dans l'adolescence, un EEG anormal et la présence d'une atteinte neurologique sous-jacente ainsi que d'une épilepsie partielle.

Cette méta-analyse mentionne aussi des facteurs sociaux dont il faut tenir compte avant de proposer un arrêt du traitement avec les incertitudes qui en découlent : par exemple le risque du retrait du permis de conduire ou la perte de la place de travail en cas de crise, même unique, au mauvais moment. Cette étude signale aussi une singularité : la rareté d'observations concernant le suivi à long terme de patients souffrant d'un syndrome épileptique généralisé défini pour lequel le traitement a été arrêté. L'étonnement vient du fait que la notion même de « syndrome » implique le pronostic à long terme. Etonnant est le fait que si peu de travaux ou d'études abordent l'aspect « arrêt du traitement chez l'adulte » alors que l'évolution des syndromes est certainement liée à l'âge.

Nous disposons d'une observation japonaise rétrospective [8] qui décrit les caractéristiques cliniques de 71 adultes avec un diagnostic d'épilepsie généralisée idiopathique (divers syndromes) suivis après l'arrêt d'un traitement antiépileptique pendant deux ans au moins sans récidive. Ces 71 patients sont comparés à 20 patients souffrant toujours d'une EGI mais qui avaient souffert de rechutes pendant la même période. Les auteurs notent que certains facteurs considérés comme évidents jusqu'ici ne semblent pas jouer un rôle dans la récidive ou la guérison : le premier entre tous est l'âge de la première crise; on trouve en effet des récidives chez des patients alors que la première crise est survenue dans l'enfance et une absence de récidive chez des patients dont la première crise est survenue dans l'adolescence. Le seul élément déterminant une rechute, confirmé du point de vue statistique, est la persistance de décharges paroxystiques sur l'EEG au moment de l'arrêt du traitement.

D'autres facteurs ne font qu'indiquer une tendance à la récidive : une anamnèse de crises tonico-cloniques généralisées, une épilepsie qui avait été difficile à traiter dans l'enfance et/ou dans l'adolescence et qui avait comporté de multiples et diverses crises épileptiques (CTCG, crise tonicoclone généralisée, myoclonies et absences) ainsi que de nombreux changements de médication avant de pouvoir obtenir une stabilisation.

La durée de la période sans crises requise pour débuter un arrêt progressif de la médication est variable : habituellement, une période de deux ans est citée. Mais des périodes plus longues sont notées dans des publica-



Depakine®

Sodium Valproate/Valproic Acid

ein Medikament, zwei Indikationen

40 Jahre



40 Jahre wirksame Epilepsie-Therapie



Stimmungsstabilisator erster Wahl

DEPAKINE®. Zusammensetzung: Chrono 300 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 87 mg. Natrii valproas 200 mg, entspricht 300 mg Natriumvalproat. Chrono 500 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 145 mg, Natrii valproas 333 mg, entspricht 500 mg Natriumvalproat. Injektionspräparat: Natrii valproas 400 mg/4 ml. Sirup: Natrii valproas 300 mg/5 ml. Lösung: Natrii valproas 300 mg/1 ml. **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 West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Chrono: Manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. **Dosierung:** Mittlere Tagesdosen bei Monotherapie: 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, in 2 Gaben. Verabreichung der Tagesdosis in einer einzigen Gabe mit der Chronoform. Bipolaren Störungen: Empfohlene Erhaltungsdosis zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. Die Dosierung muss den individuellen klinischen Antworten angepasst werden. **Kontraindikationen:** Akute oder chronische Hepatitis. Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, besonders medikamentose. Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit. Hepatische Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hematologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwerwiegender Pankreatitiden gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Unerwünschte Wirkungen:** Thrombozytopenie, Appetitsteigerung, Gewichtszunahme. Somnolenz. Pankreatitiden, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhoe. Hepatopathien. **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). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Wenn eine Schwangerschaft in Betracht gezogen wird, muss bei dieser Gelegenheit die Indikation der antiepileptischen Behandlung neu evaluiert werden. **Packungen:** Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 300 mg: 100*, Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 500 mg: 60*. Depakine sirup 300 mg/5ml 300 ml*. Depakine Trockensub c solv 400 mg Stechamp 4 ml. Depakine Tropfen 300 mg/ml 60 ml*. **Verkaufsategorie:** B. **Vertrieb:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin / GE. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder www.documed.ch. *Kassenzulässig.

* American Psychiatric Association 2002. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Bipolar Disorder.

tions récentes. Ainsi, pour Panayotopoulos [9], la période en absence de récidive, retenue pour débuter l'arrêt progressif, est de l'ordre de 3 à 5 ans.

Le type de médicament qu'il s'agit d'arrêter modifie aussi la démarche : une prudence accrue est la règle lors d'un sevrage progressif de certains médicaments. Nous sommes parfois confrontés à des patients qui prennent des barbituriques ou des benzodiazépines en mono- ou polythérapie. Le sevrage de ce type de substances nécessite un doigté particulier pour éviter justement des crises de sevrage qui pourraient ne pas être reconnues comme telles mais plutôt comme une récidive de la comitialité. La durée de la période de sevrage requise n'est pas déterminée : un consensus se dessine pour une durée de 6 mois au moins pour chacun des médicaments. En ce qui concerne les épilepsies généralisées, les crises de « sevrage » ne sont pas discutées lors de traitements composés de Lévétiracétam, de Topiramate, de Lamotrigine et de Zonisamide, alors que la mise en route de ces traitements a débuté depuis une dizaine d'années. La même remarque est valable pour le Valproate qui reste le traitement de choix dans les épilepsies généralisées idiopathiques.

En général, l'arrêt d'un traitement antiépileptique doit être décidé individuellement, en fonction de chaque cas [10].

Les différents syndromes épileptiques généralisés et leur pronostic chez l'adulte

L'épilepsie-absences de l'enfance (EAE) :

Habituellement, l'on considère que le pronostic du « Petit Mal » pur ou, autrement dit, d'une épilepsie-absences de l'enfance est très favorable et que l'affection guérit à l'âge adulte. Typiquement, certaines conditions doivent être remplies pour établir ce pronostic favorable. L'épilepsie doit avoir été rapidement jugulée, si possible par un seul médicament, avec une bonne réaction initiale au traitement par Valproate ou par Ethosuximide. L'EEG standard doit être normal, y compris à l'hyperventilation, et enfin l'absence de récidive depuis deux ans est requise [5]. Le « Petit Mal » pur ou typique est guéri dans 65 à 70% des cas [11].

Les travaux récents semblent contredire ce bon pronostic : en effet, la fourchette de récidive annoncée se situe entre 33 et 78% [12]. Les raisons de cette contradiction sont multiples : le premier est avant tout le fait qu'il ne s'agit souvent pas du « Petit Mal » pur mais bien souvent d'un syndrome épileptique généralisé associant des absences et des crises tonico-cloniques généralisées (CTCG). Les CTCG peuvent d'ailleurs survenir à l'âge adulte alors que les absences ont disparu depuis quelques années.

L'apparition de CTCG est parfois très tardive, jusqu'à l'âge de 20 - 30 ans. D'autres facteurs de mauvais pro-

nostic sont l'apparition d'une photosensibilité à l'EEG ou la présence d'une photosensibilité à un âge très précoce.

Enfin, les Epilepsies-absences à début précoce (avant l'âge de 3 ans) sont souvent pharmaco-résistantes.

En résumant, le pronostic du « Petit Mal » pur reste bon. La médication peut être arrêtée progressivement (avec un suivi électro-clinique) dans 2/3 des cas dès l'âge de 20 ans [13]. Notons cependant ici que le « Petit Mal » pur persistant à l'âge adulte existe bel et bien alors que les absences ont été modifiées (elles sont en quelques sortes plus légères) et apparaissent surtout dans des circonstances favorisantes.

Si l'épilepsie-absences se complique par des CTCG, la rémission est certainement plus rare avec une fourchette entre 38 et 78% d'évolution favorable. De l'avis de l'auteur, un essai d'arrêt de la médication sera tout de même pratiqué en fonction des critères énumérés à propos des épilepsies en général.

L'épilepsie-absences de l'adolescence (EAA) est un syndrome dans lequel l'âge du début des crises est le critère clinique principal pour les distinguer des précédentes. Elles rejoignent, pour ce qui concerne le pronostic, les épilepsies-absences de l'enfance avec crises tonico-cloniques généralisées. D'ailleurs ce syndrome est une entité qui se chevauche avec l'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) qui est, rappelons-le, le syndrome épileptique le plus fréquent débutant dans l'adolescence [14].

L'épilepsie myoclonique juvénile (EMJ) est l'épilepsie « pharmaco sensible » la mieux connue : le risque de récidive est très important à chaque essai d'arrêt de la médication en âge adulte [5]. Notons entre autres que ces formes de syndrome épileptique présentent aussi un certain pourcentage de pharmaco-résistance (15%).

La récidive, lors de l'arrêt intempestif de la médication et le risque inhérent à ces récidives, amène certains auteurs à proposer un traitement plus lourd dans l'espoir d'obtenir un effet de rémanence qui permettrait quelques oubli ou écarts de médication [15]. On ne peut exclure une guérison à l'âge adulte comme l'étude de Kudo [8] le laisse supposer. Seule une étude très attentive de la situation clinique déterminée, comportant entre autres un EEG de veille et de sommeil avec privation, permettra de proposer cette tentative dès la fin de l'adolescence. Une observation récente semble confirmer cette attitude : il s'agit cependant d'observations avec une période de suivi brève et sur de petits collectifs de patients [16].

L'épilepsie avec crises Grand Mal du réveil (ECGMR)

Une seule observation rétrospective [14], sur un nombre très limité de patients, propose d'évaluer le risque de récidive de ce syndrome à l'arrêt de la médication en âge adulte. Les 14 patients présentant les caractéristiques d'une ECGMR ont été suivis à long terme pendant au moins 2 ans. Six des huit patients chez lesquels la médication avait pu être interrompue ont récidivé. Dès lors, on retient que le risque de récidive de ce syndrome est proche de celui de L'EMJ (épilepsie myoclonique juvénile).

Les questions particulières

Risque d'aggravation secondaire d'un syndrome jusque là pharmacosensible.

Y a-t-il un risque de pharmaco-résistance en cas de récidive après l'arrêt d'une médication prise au long cours dans le cadre d'une épilepsie généralisée idiopathique? Cette interrogation un peu inquiétante mérite d'être mentionnée. Une revue récente se propose de répondre à cette interrogation et semble écarter la possibilité qu'une épilepsie généralisée idiopathique débutant dans l'enfance évolue défavorablement dès la reprise d'une médication en cas de récidive.

Par contre, le risque d'une pharmaco-résistance ou d'aggravation secondaire existe certainement dans le cadre des épilepsies généralisées idiopathiques débutant dans l'adolescence avec installation d'une épilepsie rebelle au traitement antiépileptique. Cette possible complication doit être prise en considération avant de décider d'un arrêt, même prudent [18].

Quelle attitude avoir si le diagnostic syndromique n'est pas clair alors que le patient n'a plus de crises depuis au moins 2 ans ?

Quelques critères généraux permettent, en partie du moins, d'aider le clinicien dans cette difficile décision. Il conviendra premièrement de réévaluer le patient [19] avec, si nécessaire, un EEG de longue durée comportant aussi une privation de sommeil. La mise en évidence de « patterns » typiques des épilepsies idiopathiques généralisées et le contexte clinique permettront alors d'orienter le clinicien et d'éviter un arrêt intempestif de la médication. Les autres critères comme une épilepsie débutant dans l'enfance, des crises rares qui ont rapidement répondu au traitement et un EEG normal au début du sevrage, jouent potentiellement un rôle dans le sens d'un bon pronostic à l'arrêt du traitement.

De l'avis de l'auteur, l'apparition de paroxysmes généralisés au cours d'un sevrage progressif représente un risque de récurrence important. La poursuite du sevrage sans alerter le patient serait une erreur, cela même si certains patients souhaitent malgré tout poursuivre le sevrage jusqu'à la récidive ...

Conclusion

Les études manquent pour mieux orienter le clinicien sur les risques de récidive chez le jeune adulte libre de toute manifestation épileptique depuis des années et chez lequel le diagnostic de EGI avait été posé dans l'enfance. Quelques considérations peuvent cependant être émises sur la base de ce qui a été publié : les épilepsies généralisées idiopathiques représentent probablement un « continuum neurobiologique » aussi du point de vue du risque de récidive. La possibilité de rechute sera faible pour une personne ayant présenté un « Petit Mal » pur dans l'enfance et qui est parvenu à l'âge adulte exempt de toute crise ; le risque de rechute sera par contre très élevé pour l'épilepsie myoclonique juvénile.

Souvent confronté à la difficulté de diagnostic syndromique et aux chevauchements entre les différents syndromes, le clinicien ne peut se positionner de façon suffisamment claire. Il va donc accompagner son patient dans cette incertitude. L'évaluation électroclinique avant l'arrêt progressif de la médication et au cours du sevrage joue, de l'avis de l'auteur, un rôle prépondérant dans cette prise de décision.

Le clinicien et son patient discutent du risque de la décision de poursuivre ou non le traitement en tenant compte d'éléments cliniques particuliers comme la possibilité d'une atteinte tératogène lors d'une grossesse, alors même que la patiente prend toujours un traitement antiépileptique, ou bien de la présence d'interactions médicamenteuses possibles entre le médicament antiépileptique et un traitement chronique donné pour une autre affection.

A cela s'ajoutent les considérations sur le plan social à propos des conséquences pouvant découler d'une perte d'emploi ou de la perte du permis de conduire en cas de rechute, même unique, chez l'adulte.

Comme on peut le constater, il s'agit assez souvent d'une décision difficile à prendre, toujours individualisée, qui implique une excellente relation thérapeutique entre le soignant et son patient.

Références

1. Schmidt D. Suppression complète ou partielle des médicaments antiépileptiques. Rev Neurol (Paris) 1987; 143: 429-436
2. Cutting S, Lauchheimer A, Barr W, Devinsky O. Adult-onset idiopathic generalized epilepsy : clinical and behavioural features. Epilepsia 2001; 42: 1395-1398

3. Thomas P, Arzimanoglou A. *Epilepsies*, 3 éd. Paris: Ed. Masson, 2003: 151
4. Thomas P, Genton P, Gelisse Ph, Wolf P. *Epilepsie myoclonique juvénile*. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. *Les syndrome épileptiques de l'enfant à l'adolescent*, 4ème édition. Paris: John Libbey, 2005: 367-388
5. Loiseau P, Duché B. *L'arrêt du traitement antiépileptique*. Rev Neurol (Paris) 1990; 146: 380-382
6. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P et al. *Consequences of antiepileptic drug withdrawal: A randomized, double-blind study (Akershus Study)*. Epilepsia 2008; 49: 455-463
7. Specchio LM, Beghi E. *Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients?* CNS Drugs 2006; 18: 201-212
8. Kudo T, Nishida T, Yagi K. *Discontinuation and duration of antiepileptic drug therapy: A retrospective study of factors for specific epileptic syndromes*. Epilepsia 2004; 45(Suppl): 826-823
9. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, second edition. London: Springer-Verlag Ltd, 2007: 169
10. Shih JJ, Ochoa JG. *A systematic review of antiepileptic drug initiation and withdrawal*. Neurologist 2009; 15: 122-131
11. Isnard H. *Pronostic à long terme des Epilepsies-absences de l'enfant et de l'adolescent*. Epilepsies 2007; 19: 131
12. Guivver J et al. *Prognostic of idiopathic absence epilepsies*. In: Jallon P (ed): *Prognosis of Epilepsies*. Paris: John Libbey Eurotext Ltd, 2003
13. Hirsch E et al. *Epilepsie-absences de l'enfance et syndromes apparentés. Le syndrome épileptique de l'enfant et de l'adolescent*, 4ème éd. Paris : John Libbey Eurotext Ltd, 2005: 315-336
14. Wheless JW, Kim HL. *Adolescent seizures and epilepsy syndromes*. Epilepsia 2002; 43(Suppl 3): 33-52
15. Sokic D, Ristic AJ, Vojvodic N et al. *Frequency, causes and phenomenology of late seizure recurrence in patients with juvenile myoclonic epilepsy after a long period of remission*. Seizure 2007; 16: 533-537
16. Vrielynck P. *Pronostic à long terme des épilepsies de l'adulte*. Epilepsies 2007; 19: 132
17. Shian WJ, Chi CS. *Epilepsy with grand mal on awaking*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1994; 53: 106-108
18. Schmidt D, Löscher W. *Uncontrolled epilepsy following discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a review of current clinical experience*. Acta Neurol Scand 2005; 111: 291-300
19. Tsur VG, O'Dell C, Shinnar S. *Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs*. In: xxxx, ssss t (eds): *The Treatment of Epilepsy*, 4th edition. Ort: Lippincott Williams & Wilkins, 2006

Adresse de correspondance :

Dr. med. Giovanni Battista Foletti
Institution de Lavigny
CH 1175 Lavigny
Tél. 0041 21 8214646
Fax 0041 21 82146xx
gfoletti@ilavigny.ch



Neuropsychologische Aspekte der juvenilen myoklonischen Epilepsie

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

Zusammenfassung

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

Epileptologie 2009; 26: 142 – 148

Schlüsselwörter: JME, Janz-Syndrom, Kognition, Verhalten

Neuropsychological Aspects of Juvenile Myoclonic Epilepsy

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

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

Aspects de l'épilepsie myoclonique juvénile

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

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

Einleitung

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

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

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

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

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

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

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

Aktuelle neuropsychologische Untersuchungsergebnisse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Strukturelle und funktionell bildgebende Ergebnisse

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

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

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

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

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

Zusammenfassung und Diskussion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referenzen

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



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

Korrespondenzadresse:

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





Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

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.



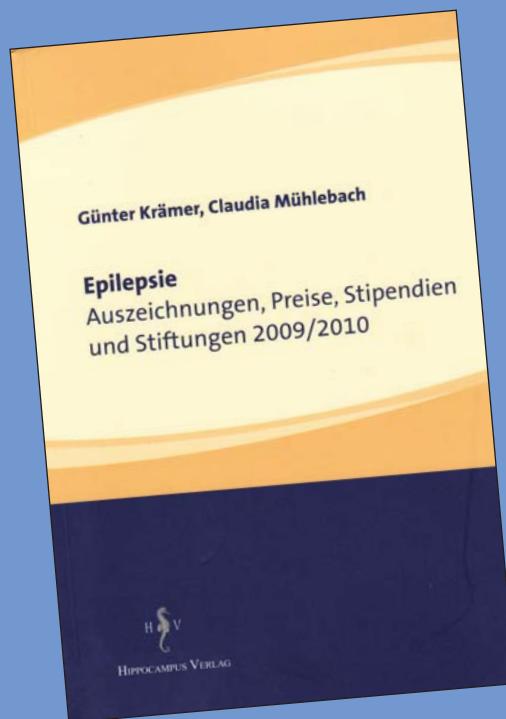
Bestellgutschein

D F I Senden Sie mir bitte:

- Flyer „Epilepsie im Alter“
- Flyer „Mann und Epilepsie“
- Flyer „Was ist Epilepsie“
- Flyer „Ursachen von Epilepsien“
- Flyer „Merkmale von Anfällen“
- Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“
- Flyer „Medikamentöse Behandlung“
- Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“
- Flyer „Frau und Epilepsie“
- Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“
- Flyer „Reisen und Epilepsie“
- Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
- Flyer „Autofahren und Epilepsie“
- Liste des Informationsmaterials
- Fachzeitschrift „Epileptologie“
- „Epilepsie News“
- Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
- Ratgeber für Legate
- Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“
- DVD „Signs of Epileptic Seizures“
- DVD „Dissoziative Anfälle“

Ich (wir) möchte(n):

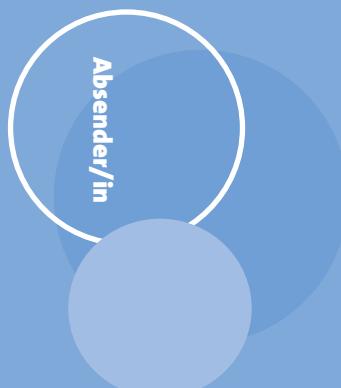
- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.
- Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2009/2010“ von Günter Krämer und Claudia Mühlbach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf www.epi.ch unter Publikationen herunterladen oder bei info@epi.ch bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

eMail				Name Vorname
Telefon				
PZ Ort				
Strasse Nr.				



Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

**Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich**



Epilepsie-Liga-Mitteilungen

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

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.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. März 2010

Formulare und Wegeleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

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

Vorschau Epileptologie 4 | 2009

**Encéphalopathies épileptiques |
Epileptic Encephalopathies**

Encéphalopathies : les tableaux électrocliniques de l'enfance

Dr. med. Christian Korff | Genève

Le traitement actuel des encéphalopathies épileptiques

Prof. Eliane Roulet-Perez | Lausanne

Encéphalopathies épileptiques : hypothèses physiopathologiques

Dr. med. Anna Kaminska | Paris

L'évolution des encéphalopathies épileptogènes à l'âge adulte

Dr. med. Gabriel Baltariu, Dr. med. Emilia Sforza et Dr. med. Giovanni Foletti | Lavigny

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 Mitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauffolgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind bis zum **31.12.09** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 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).



Epilepsie-Liga-Mitteilungen

Alfred-Hauptmann-Preis

Dieser Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881 – 1948) benannt. Er hatte u.a. schon 1912 – noch als Assistanzärzt – erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht. 1935 wurde er aufgrund seiner jüdischen Abstammung von den Nationalsozialisten aus dem Dienst als Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle/Saale entfernt und musste in die USA emigrieren.

Der Preis wurde von 1980 bis 2008 in der Regel alle zwei Jahre durch das Epilepsie-Kuratorium e.V. vergeben, ab 2009 ist es ein gemeinsamer Preis der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie mit Vergabe auf den alle zwei Jahre stattfindenden gemeinsamen Tagungen.

Ausgezeichnet wird die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen Jahren.

Arbeiten werden besonders aus den Fachgebieten Neurologie, Pädiatrie, Psychiatrie, klinische Pharmakologie, Neurophysiologie und Neurobiologie erwartet.

Die ausgezeichneten Personen erhalten eine Urkunde. Darüber hinaus ist der Preis mit

10'000 Euro

dotiert. Das Preisgeld wird ab 2009 von der Firma UCB GmbH (Deutschland), Monheim, zur Verfügung gestellt. Es können mehrere Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen ausgezeichnet werden.

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

31.12.2010

an den Vorsitzenden des Kollegiums zu senden:

Herrn Dr. med. Günter Krämer
Medizinischer Direktor
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich

Es können sowohl unveröffentlichte als auch publizierte Arbeiten eingereicht werden. Bei der Einreichung ist mitzuteilen, ob und wo die Arbeit zum ersten Mal veröffentlicht wurde. Die Arbeiten sollen in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein. Dem Kollegium können auch Arbeiten zur Preisvergabe vorgeschlagen werden.

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer (Vorsitzender), Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich, Prof. Dr. med. Rudolf Korinthenberg, Universitätskinderklinik Freiburg, Prof. Dr. med. Wolfgang Löscher, Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Hannover, Univ.-Doz. Dr. med. Eugen Trinka, Neurologische Universitätsklinik, Innsbruck.



Kahn-Preis Epileptologie

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von **bis zu 10'000 Franken**

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 45 Jahre.

Einzureichen bis: Ende Mai 2010.

Bewerbungen und Vorschläge sind **bis Ende Mai 2010** unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in dreifacher Ausfertigung einzureichen an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Dr. med. Günter Krämer, Präsident
Postfach 1084
Seefeldstrasse 84
CH 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
info@epi.ch

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Lausanne, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

Prix Kahn de l'Epileptologie

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

jusqu'à 10'000 francs.

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 45 ans.

A soumettre jusqu'à: fin mai 2010.

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en trois exemplaires sont à soumettre **jusqu'à fin mai 2010** à :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Dr. Günter Krämer, Président
Case postale 1084
Seefeldstrasse 84
CH 8034 Zurich
Tél. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
info@epi.ch

Collège des juges: Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

Kahn Prize for Epileptology

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

up to 10,000 Swiss francs

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 45.

To be submitted by: the end of May 2010.

Candidates and applications from candidates accompanied by three copies of their file should be submitted **by the end of May 2010** to:

Swiss League Against Epilepsy
Dr. Günter Krämer, Chairman
P.O. Box 1084
Seefeldstrasse 84
CH 8034 Zurich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
info@epi.ch

Panel of Judges: Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.



Epilepsie-Liga-Mitteilungen



Von rechts nach links: Dr. med. Judith Kröll-Seger, Professor Hans-Jürgen Huppertz und F. Hummel, UCB GmbH

Verleihung des Alfred-Hauptmann-Preises

Der Alfred-Hauptmann-Preis ist nach dem deutschen Neurologen und Psychiater Alfred Hauptmann (1881-1948) benannt. Er hatte u.a. schon 1912 – noch als Assistenarzt – erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht. 1935 wurde er aufgrund seiner jüdischen Abstammung von den Nationalsozialisten aus dem Dienst als Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle/Saale entfernt und musste in die USA emigrieren.

Der Preis wurde von 1980 bis 2008 in der Regel alle zwei Jahre durch das Epilepsie-Kuratorium e.V. vergeben. Seit 2009 ist es ein gemeinsamer Preis der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie mit Vergabe auf den alle zwei Jahre stattfindenden gemeinsamen Tagungen. Der Preis ist mit 10'000 Euro dotiert. Das Preisgeld wird seit 2009 von der Firma UCB GmbH Deutschland, Monheim, zur Verfügung gestellt.

Ehre für Epilepsie-Liga-Mitglieder

Anlässlich der letzten Tagung vom 20.-23.5.2009 konnte dieser bedeutende Preis an Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Huppertz, Mitglied der Epilepsie-Liga, und sein Kollegenteam, bestehend aus Herrn Dr. Jörg Wellmer von der Klinik für Epileptologie Bonn, an Frau Dr. Anke Marren Staack vom Epilepsiezentrums Kehl-Kork, an Herrn

Dr. Dirk-Matthias Altenmüller vom Epilepsiezentrums Freiburg, an Herrn Prof. Dr. Horst Urbach von der Abteilung Neuroradiologie der Universität Bonn sowie an Frau Dr. Judith Kröll-Seger, Mitglied der Epilepsie-Liga, aus der Kinderklinik des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums Zürich übergeben werden. Ausgezeichnet wurde die gemeinsame Arbeit mit dem Titel "Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia", die 2008 in der Zeitschrift "Epilepsia" veröffentlicht wurde (Epilepsia, 49(5):772-785, 2008).

Verfeinertes Diagnostikinstrument

In dieser Publikation wurde eine neue Form der Rechner-gestützten digitalen Bildnachverarbeitung von kernspintomographischen Aufnahmen (MRI) vorgestellt, bei der mittels eigens entwickelter Filter sowie durch inhärenten Vergleich mit einem gesunden Normalkollektiv subtile kortikale Malformationen, das heißt angeborene und potenziell epileptogene Fehlbildungen der Hirnrinde, für das Auge besser sichtbar gemacht werden. Eine Variante dieser Fehlbildungen sind so genannte subkortikale Bandheterotopien (SBH oder sog. "Double Cortex"-Syndrom), bei denen infolge einer Wanderungsstörung der Nervenzellen in der Embryonalzeit unterhalb der normalen Hirnrinde ein weiteres Band von grauer Substanz unterschiedlicher Dicke angelegt ist. Es konnte gezeigt werden, dass die vorgestellte Bildverarbeitungsmethode in der Lage ist, auch sehr diskrete beziehungsweise partielle und in herkömmlichen MRI-Aufnahmen bislang übersehene subkortikale Bandheterotopien aufzudecken und sichtbar zu machen.

Wir gratulieren herzlich zu dieser Auszeichnung!



Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 20'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes : 31 mars 2010

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
Case postale 1084
8034 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne chaque année un prix d'un montant de

CHF 2'500.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au **Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) jusqu'au 31.12.2009** et comporter les pièces suivantes :

- trois exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- trois exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).



Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie



D. d. à g.: Dr Judith Kröll-Seger, Professeur Hans-Jürgen Huppertz et F. Hummel, UCB GmbH

Remise du Prix Alfred Hauptmann

Le Prix Alfred Hauptmann porte le nom du neurologue et psychiatre allemand Alfred Hauptmann (1881-1948), le premier à avoir relevé dès 1912 l'effet antiépileptique du phénobarbital, alors qu'il était encore médecin hospitalier. Juif d'origine, il fut chassé de la direction de la Clinique psychiatrique et de maladies nerveuses de l'Université de Halle/Saale en 1935 et contraint d'émigrer aux Etats-Unis en 1935.

De 1980 à 2008, le Prix avait été décerné par l'organisme allemand « Epilepsie-Kuratorium e.V », généralement à intervalles de deux ans. Depuis 2009, le Prix est parrainé conjointement par la Société allemande d'Epileptologie, la section autrichienne de la Ligue internationale contre l'Epilepsie et la Ligue Suisse contre l'Epilepsie et il est remis dans le cadre des congrès bisannuels communs de ces associations. Les 10'000 euros dont il est doté proviennent depuis 2009 de la société UCB GmbH Allemagne, Monheim.

Les honneurs pour deux membres de la Ligue contre l'Epilepsie

A l'occasion de la dernière réunion du 20 au 23.5.2009, cette distinction prestigieuse est allée au Prof. Dr. Hans-Jürgen Huppertz, membre de la Ligue contre l'Epilepsie, et à ses collègues, les docteurs Jörg Wellmer de la Clinique d'épileptologie à Bonn, Anke Maren Staack du Centre d'épilepsie de Kehl-Kork, Dirk-Matthias Altenmüller du Centre d'épilepsie de Fribourg en Br., le Prof. Dr. Horst Urbach du Service de neuroradiolo-

gie de l'Université de Bonn et le Dr. Judith Kröll-Seger, membre de la Ligue contre l'Epilepsie, de la clinique pédiatrique du Centre suisse d'épilepsie à Zurich. Le travail collectif ainsi honoré portait le titre « Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia » et il a été publié dans la revue « Epilepsia » en 2008 (Epilepsia, 49(5):772–785, 2008).

Un instrument de diagnostic à la précision affinée

La publication faisait la présentation d'un nouveau procédé de retraitement assisté par ordinateur des images numériques obtenues par tomographie à résonance magnétique (IRM) permettant de rendre mieux visibles à l'oeil, au moyen de filtres spécialement développés et par comparaison inhérente avec un collectif standard sain, des malformations corticales subtiles, autrement dit, des malformations congénitales et potentiellement épileptogènes du cortex cervical. Les dénommées hétérotopies subcorticales en bande (HBS) ou « double cortex » constituent une variante de ces malformations : en raison d'aberrations migratoires des neurones, il se forme en phase embryonnaire une bande supplémentaire de substance grise d'épaisseur variable en dessous du cortex cervical ordinaire. Il a été possible de montrer que la méthode de traitement de l'imagerie présentée était en mesure de repérer et de visualiser des hétérotopies subcorticales en bande même très discrètes ou partielles qui passaient inaperçues sur les images IRM ordinaires.

Nous félicitons très cordialement les lauréats!



Kongresskalender

2009

27.9.-2.10.2009 | Ascona

6th International Narcolepsy Symposium

Information: Prof. Dr. Claudio Bassetti,
Neurologische Klinik,
Universitätsspital Zürich,
e-mail: claudio.bassetti@usz.ch

30.9.-3.10.2009 | North Yorkshire, England

8th European Paediatric Neurology Society Conference (EPNS)

Information: Diane Rodie, EPNS 2009 Congress,
c/o BPNA Secretariat, Bridge House, Harrow Road,
Bolton, BL1 4NH, England,
Tel: 0044 / 1204 / 492888, Fax: 0044 / 1204 / 493003,
e-mail: epns2009@bpna.org.uk,
www_bpna.org.uk/epns2009

1.-3.10.2009 | Schluchsee bei Freiburg, Deutschland
15. Tagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises für Epilepsie

Information: Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Ärztlicher Direktor, Epilepsiezentrums Kork, Landstrasse 1,
77694 Kehl-Kork, Deutschland,
Tel. 0049 / 7851 / 842250, Fax 0049 / 7851 / 842555,
e-mail: bsteinhoff@epilepsiezentrums.de,
www.diakonie-kork.de

8.10.2009 | Lugano, Ospedale Civico, 17.00 Uhr
Manifestazione specialistica della Lega contro l'Epilessia

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

8.10.2009 | Lugano, Ospedale Civico, 19.30 Uhr
Manifestazione pubblica della Lega contro l'Epilessia

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

8.-11.10.2009 | Prag Tschechien

The Third World Congress on Controversies in Neurology

Information: Comtec Headquarters and Administration, 53 Sderot Rthschild, P.O. Box 68, Tel Aviv, 61000, Israel,
Tel. 00420 / 972 / 35666166,
Fax 00420 / 972 / 35666177,
e-mail: cony@comtecmed.com,
www.comtecmed.com/cony

11.-14.10.2009 | Baltimore, USA

Annual Meeting of the American Neurology Association (ANA)

Information: American Neurological Association,
5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis,
MN 55416, USA,
Tel. 001 / 952 / 5456284, Fax 001 / 952 / 5456073,
e-mail: ana@lmsi.com

15.-18.10.2009 | Peking, China

3rd Beijing International Epilepsy Forum

Information: caae2008@sina.com

24.-29.10.2009 | New Orleans, LA, USA

Congress of Neurological Surgeons Annual Meeting

Information: Congress of Neurological Surgeons,
10 North Martingale Road, Suite 190, Schaumburg,
IL 60173 USA,
Tel. 001 / 847 / 2402500, Fax 001 / 847 / 2400804,
www.neurosurgeon.org/meetings/2009

24.-30.10.2009 | BITEC, Bangkok, Thailand

19th World Congress of Neurology

Information: WCN 2009 Secretariat,
c/o Congrex Sweden, P.O. Box 5619,
11486 Stockholm, Sweden,
Tel. 0046 / 8 / 4596600, Fax 0046 / 8 / 6619125,
e-mail: wcn2009@congrex.com,
www.wcn2009bangkok.com

5.-7.11.2009 | Aarau

183. Fortbildungstagung.

Herbsttagung, Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Information: IMK Institut für Medizin und
Kommunikation AG, Münsterberg 1,
4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551,
Fax 0041 / 61 / 2173338,
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch



Kongresskalender

5.-7.11.2009 | Marseille, France

12èmes Journées Françaises de l'Epilepsie

Information: Secrétariat de la LFCE,
Tél. 0033 / 467 / 109223,
e-mail: secretariat-lfce@ant-congres.com

12.-14.11.2009 | Leipzig, Deutschland

17. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Jana Radoi, Markt 8, 07743 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 3533221, Fax 0049 / 3641 / 3533271, e-mail: dgsm@conventus.de, www.conventus.de

14.11.2009 | Zürich, Schweiz. Epilepsie-Zentrum, 10 Uhr

Patiententag: Stress

Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

3.-5.12.2009 | Berlin, Deutschland

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR) und der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neurorehabilitation (DGNKN): 20 Jahre moderne Neurorehabilitation – Von der Intensivstation bis zur Versorgung des chronischen Patienten zu Hause

Information: Karola Mannigel, Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Markt 8, 07743 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 3 / 533265, Fax 0049 / 3641 / 3 / 53321, e-mail: karola.mannigel@conventus.de, www.conventus.de/dgnkn

4.-8.12.2009 | Boston, Massachusetts, USA

63th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

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



Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

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

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

screenblue mediendesign | Birgit Deppling
Schäferkampsallee 39, D-20357 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck

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

Auflage

1.750 Exemplare

Versand

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