

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Reinhard Ganz | Zürich
Hennric Jokeit | Zürich
Christian Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer | Tschugg
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	1
Die idiopathisch fokalen Epilepsien – Nicht nur Rolando-Epilepsie Jens Teichler	2 – 9
Genetik fokaler Epilepsien Felicitas Becker, Yvonne G. Weber	
und Holger Lerche	10-18
Von der benignen Rolando-Epilepsie (BRE) zum elektrophysiologischen Status im Schlaf (ESES): elektrophysiologische und klinische Evolution – Definition und EEG- Diagnostik Gabriele Wohlrab und Bigna Bölsterli	19 – 26
Therapeutische Strategien bei benignen fokalen Epilepsien im Kindesalter Oliver Maier	27 – 34
De l'épilepsie à paroxysmes rolandiques au syndrome de Landau-Kleffner en passant par les troubles spécifiques du langage oral et l'autisme : impact des anomalies interictale sur le langage	es
Joel Fluss	35 – 42
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	43 – 44
Kongresskalender	45 – 48



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.

- 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 Manuskripteinreichung per email (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).



Die folgenden Ausgaben dieses Journals mit dem Thema "Idiopathische fokale Epilepsien" knüpft nahtlos an den Inhalt des in der vorherigen Ausgabe ("Epileptologie", Dezember 2009) behandelten Themenkomplexes der epileptischen Enzephalopathien an. Eine Überschneidung ergibt sich in den Themenkomplexen des "Elektrophysiologischen Status epilepticus im Schlaf" und im "Landau-Kleffner-Syndrom", die im elektrophysiologischen und klinischen Bild einer "atypischen Variante" der benignen "Rolando-Epilepsie" (Epilepsiepotenziale mit zentro-temporalen Spikes; BECTS, Rolando-Fokus) zugeordnet werden. Diese beiden Syndrome stellen jedoch nur einen kleinen Ausschnitt aus dem gesamten klinischen Komplex der idiopathischen fokalen Epilepsien dar.

Deren weit reichendes klinisches Spektrum im Rahmen der Einstufung in den neuen Klassifikationssystemen der ILAE beleuchtet J. Teichler, vor allem die neben der Rolando-Epilepsie klinisch am häufigsten auftretenden benignen Epilepsien mit okzipitalen Paroxysmen und das "Watanabe-Syndrom", die benigne fokale Epilepsie des Säuglingsalters.

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 [1]. Mutationen im Chromosom 15q14 sind bei einigen Familien mit Rolando-Epilepsie bereits in den 90-iger Jahren nachgewiesen worden [2]. Die Neuentwicklungen und den aktuellen Stand in der genetischen Diagnostik bei verschiedenen Formen der idiopathischen fokalen Epilepsien beleuchtet die Arbeit von F. Becker und H. Lerche.

Am klinisch "anderen Ende" der benignen fokalen Epilepsien vom Typ "Rolando", "Panayiotopoulos" und "Watanabe" stehen die mit einem elektroenzephalographischen Status epilepticus (ESES) im Schlaf einhergehenden klinischen Bilder des "CSWS"- und des "Landau-Kleffner-Syndroms". Unterschiede und Überlappung der

Dr. med. Gabriele Wohlrab

klinischen und elektrophysiologischen Bilder werden in dem Artikel von G. Wohlrab und B. Bölsterli angesprochen und eine 2009 publizierte Leitlinie zur Definition des ESES, die bisher uneinheitlich gehandhabt wird, vorgestellt.

Die therapeutischen Optionen neben des im deutschsprachigen Raum und in Israel favorisierten Sultiams (Ospolot®) diskutiert O. Maier in seinen detaillierten Ausführungen zu unterschiedlichen Therapiestrategien unter Berücksichtigung evidenz-basierter Daten und der Diskussion beschriebener Aggravation unter einzelnen Antiepileptika.

Sprachliche Dysfunktionen werden in unterschiedlichem Ausmass bei Kindern mit idiopathisch fokalen Epilepsien beobachtet. Eine genaue Analyse verschiedener Formen der spachlichen Dysfunktion in Zusammenhang mit elektroenzephalographischen Störungen wird von J. Fluss detailliert dargeboten.

Eine umfassende Darstellung aller ätiologischen, klinischen, diagnostischen, elektroenzephalographischen, therapeutischen und prognostischen Aspekte, die mit sich aus dem Variationsreichtum der benignen fokalen Epilepsien ergeben, ist in einem Einzelheft weder möglich noch erwünscht. Wir hoffen, mit der Bearbeitung von Teilaspekten zu einem Wissenszuwachs und besseren Verständnis der zum Teil sehr komplexen klinischen Syndrome beitragen zu können.

of Queal

Gabriele Wohlrab

- 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/CandTSummaryRenortFINAL ndf
- Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. Neurology 1998; 51: 1608-1612

Zusammenfassung

Die Gruppe der "Idiopathisch fokalen Epilepsie-Syndrome" stellt bis heute eine klassifikatorische Einheit innerhalb der epileptologischen Erkrankungen dar. Die dazugehörigen Epilepsiesyndrome spielen eine wichtige Rolle im klinischen Alltag, vor allem in der neuropädiatrischen Epileptologie. Die Rolando-Epilepsie ist dabei das häufigste und bekannteste Syndrom.

In den vergangenen 40 Jahren haben sich unterschiedliche Arbeitsgruppen der "Internationalen Liga gegen Epilepsie" (ILAE) eingehend mit der Klassifizierung der epileptischen Anfälle und Epilepsien beschäftigt. Bedingt durch unterschiedliche paradigmatische Ansätze und einen jeweils erweiterten wissenschaftlichen Kenntnisstand fielen die Systeme mehr oder weniger verschieden aus, was auch Auswirkungen auf die Zuordnung einzelner Syndrome zu klassifikatorischen Gruppen hatte. In einem neuesten Vorschlag der ILAE von 2009 entfällt die strikte Einteilung in solche Grup-

In der vorliegenden Arbeit wird die Einordnung der "idiopathisch fokalen Epilepsie-Syndrome" in die einzelnen Klassifizierungssysteme dargestellt und dabei auf terminologische und andere problematische Aspekte der Klassifikationen eingegangen. Anschliessend werden für die vier wichtigsten Syndrome die klinischen, elektroenzephalografischen und prognostischen Charakteristika zusammengefasst dargestellt.

Epileptologie 2010; 27: 2 – 9

Schlüsselwörter: Idiopathisch fokale Epilepsie, benigne Epilepsien, Partialepilepsien, Rolando-Epilepsie, Klassifizierung der epileptischen Syndrome; Internationale Liga gegen Epilepsie, ILAE

Idiopathic Focal Epilepsies - More Than "Rolandic Epilepsy"

"Idiopathic focal epilepsies" represent a distinct nosologic entity within the epileptic syndromes. They play a pivotal role in everyday clinical practice, foremost in neuropaediatric epileptology. A prime and common representative among these epileptic disorders is the ro-

Over the last 40 years much work has been invested in the classification of epileptic seizures by different working groups of the "International League against Epilepsy" (ILAE). Different paradigmatic approaches and

Jens Teichler, Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital, Zürich

a growing state of knowledge resulted into more or less controversial classification systems, involving also subgroups of "idiopathic focal epilepsies". The recent proposal by the ILAE Task Force for Epilepsy Classification of 2009 lacks a rigorous categorization of epileptic syn-

This short review provides an overview of different classification systems of idiopathic focal epilepsies. Terminological problems and other classification pitfalls are highlighted. Furthermore, clinical and EEG features as well as prognostic criteria of the four most important subgroups within "idiopathic focal epilepsies" are recapitulated.

Key words: Idiopathic focal epilepsy, benign epilepsy, partial epilepsy, rolandic epilepsy, classification, International League against Epilepsy, ILAE

Les épilepsies idiopathiques focales – pas seulement l'épilepsie à paroxysmes rolandiques

Le groupe des « syndromes épileptiques idiopathiques à caractère focal» constitue jusqu'à ce jour une unité classificatrice au sein des pathologies épileptologiques. Les syndromes épileptiques y associés jouent un rôle important dans le quotidien clinique, surtout de l'épileptologie neuropédiatrique. L'épilepsie à paroxysmes rolandiques est le syndrome le plus fréquent et le plus

Différents groupes de travail de la "Ligue Internationale contre l'Epilepsie" (ILAE) ont accompli un important travail de classification des crises épileptiques et des épilepsies au cours des 40 années écoulées. Selon les approches paradigmatiques et l'état d'avancement de la science, ces systèmes présentent plus ou moins de divergences. L'attribution des syndromes épileptiques à ces groupes en a également été affectée. La plus récente suggestion de l'ILAE de 2009 vise désormais à supprimer le compartimentage strict par groupes. Le présent travail présente la place donnée aux « syndromes épileptiques idiopathiques à caractère focal » dans les différents systèmes de classification et met en exergue les aspects terminologiques et autres qui posent problème dans les classifications. Ensuite, il présente pour les quatre syndromes essentiels les caractéristiques cliniques, électroencéphalographiques et pronostiques sous une forme condensée.

Mots clés: épilepsie idiopathique focale, épilepsies bénignes, épilepsies partielles, épilepsie à paroxysmes ro-

landiques, classification des syndromes épileptiques ; Ligue Internationale contre l'Epilepsie (ILAE)

Einleitung

Die "Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes", die so genannte "Rolando-Epilepsie", dürfte wohl auch unter Nicht-Epileptologen eines der bekanntesten Epilepsiesyndrome sein. Sie wird bis heute der Gruppe der "Idiopathisch fokalen Epilepsie-Syndrome" (IFE) zugerechnet, die 1985 von einer Arbeitsgruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) definiert wurde [1]. Die Zuordnungskriterien für diese Gruppe ergeben sich aus unterschiedlichen klinisch-anamnestischen, prognostischen und EEG-Aspekten, die mehr oder weniger scharf definiert sind und somit gewissen Interpretationsspielraum lassen. Daher gibt es immer wieder Schwierigkeiten und Kontroversen bei der Ein- und Abgrenzung von Syndromen und bei deren Zuordnung zur Kategorie der IFE. Bestimmte terminologische Unklarheiten haben zusätzlichen Anteil hieran. Es hat sich allerdings ein "Kern" von gut definierten und anerkannten Syndromen herauskristallisiert, von denen die Rolando-Epilepsie am häufigsten vorkommt.

Die bisherigen Systeme zur Klassifizierung der Epilepsien bzw. epileptischen Syndrome hatten immer nur für einige Jahre Bestand, um dann in modifizierter Fassung oder mit paradigmatisch veränderter Basis erneut formuliert zu werden. So hat die zuständige Kommission der ILAE erst kürzlich einen neuen Vorschlag veröffentlicht, der in der epileptologischen Fachwelt derzeit diskutiert wird [2, 3]. Darin wird u.a. das systematische Zusammenfassen von verschiedenen anerkannten Syndromen in einzelne, durch zwei dichotome Kategorien geprägte Gruppen wieder verlassen. Eine epileptologische Kategorie "IFE" würde demnach nicht mehr existieren.

Bestimmte Aspekte bezüglich der Klassifizierung der Epilepsien und epileptischen Syndrome sollten bei der Besprechung der "Idiopathisch fokalen Epilepsie-Syndrome" berücksichtigt werden. Hierfür sind Kenntnisse über die Historie der Klassifizierungssysteme nützlich. Im Folgenden soll daher – ähnlich wie in dieser Zeitschrift bereits für die Idiopathisch generalisierten Epilepsien [4] – ein Überblick über die klassifikatorische Einordnung der IFE in Vergangenheit und Gegenwart gegeben, dabei auf bestimmte terminologische und weitere Gesichtspunkte hingewiesen und anschliessend ein kurzer Überblick über die klinischen Charakteristika der wichtigsten Syndrome dieser Gruppe gegeben werden.

Die "Idiopathisch fokalen Epilepsie-Syndrome" in der Klassifikation der ILAE

1969

1969 publizierte die ILAE erstmals eine Klassifikation der Epilepsien [5, 6], wobei man sich von Anbeginn über deren Unvollständigkeit und Vorläufigkeit im Klaren war. Unter Berücksichtigung der zwar allgemein akzeptierten, wenngleich auch praktisch nicht immer korrekt vorgenommenen Unterscheidung zwischen Anfällen und Epilepsien wurden letztere unterteilt in "generalisierte", "partielle" (synonym: "fokale" bzw. "lokale") und "nichtklassifizierbare" Formen. Nur die generalisierten Epilepsien erhielten noch Untergruppen ("primäre", "sekundäre" und "nichtklassifizierbare" Formen). Als allgemeine Kriterien für die Einordnung wurden klinische Aspekte (Anfallsform, neurologisch oder psychologisch fassbare pathologische Befunde, Alter bei Krankheitsbeginn und Ätiologie) sowie EEG-Charakteristika festgelegt.

Für die "Partialepilepsien" wurden folgende wesentliche Eigenschaften bestimmt: Auftreten von "partiellen" Anfällen bzw. Anfällen mit "lokalem" Beginn, eine zumeist durch Hirnschädigung bestimmte Ätiologie und hierzu passende neurologisch-klinische Auffälligkeiten. Das interiktale und iktale EEG sollte gewöhnlich regional begrenzte epilepsietypische Veränderungen aufweisen, deren Lokalisation in der Regel mit den klinischen Anfallssymptomen korrelierten, allerdings auch diffus auftreten oder fehlen konnten.

Der zuvor bereits verwendete Begriff "idiopathisch" sollte nicht mehr benutzt werden, da er oft nur recht ungenau und zudem uneinheitlich als "Restekorb" für nicht einzuordnende Epilepsien Anwendung fand. Er sollte durch das Wort "primär" ersetzt werden, galt aber eben nur für die generalisierten Formen. "Partialanfälle" bzw. "Partialepilepsien" waren die überwiegend verwendeten Begriffe, wohingegen "fokal" und "lokal" eher selten benutzte Alternativen darstellten.

"Idiopathisch fokale Epilepsien" bzw. "Idiopathische Partialepilepsien" kamen also als eine eigene Gruppe noch nicht vor. Vielmehr wurde der Begriff Partialepilepsie als Synonym für die läsionell (sekundär) bedingten fokalen Epilepsien betrachtet.

Tabelle 1. Idiopathisch fokale Epilepsie-Syndrome

Epilepsie-Syndrom	Benigne fokale Epilepsie des Säuglingsalters (nach Watanabe) [7, 8]	Benigne Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Paroxysmen (Frühform; Panayiotopoulos-Syndrom [9 - 12]
	Benigne Infantile Seizures	Early Onset Benign Childhood Occipital Epilepsy (Panayiotopoulos Type)
Alter bei Beginn	Zwischen 310., selten bis 20. LM	Zwischen 212. LJ (Peak 5. LJ)
Anfälle	 Oft in Clustern für wenige Tage mit 1-10 (20) Anfällen pro Tag Dauer der Anfälle maximal wenige Minuten Mehr im Wach- als im Schlafzustand Komplex-fokale Anfälle, vor allem mit autonomer Symptomatik: psychomotorischer Arrest, Kopf- und Augendeviation, Kloni (Gesicht und Extremitäten), Automatismen, Blässe, Zyanose, Bewusstseinsverlust; Teilweise rasche sekundäre Generalisierung Postiktal oft Müdigkeit, Verwirrtheit, Weinen 	 Anfälle selten (insgesamt maximal 10) Wenige Minuten, oft auch länger; nonkonvulsiver Status epilepticus (autonome Symptomatik) relativ oft Überwiegend nachts bzw. im Schlaf Komplex-fokale Anfälle: Erwachen mit Übelkeit, Erbrechen und/oder tonischer Bulbusdeviation, weitere autonome Symptome, Hemianfälle mit Kopfwendung, Kloni im Gesicht und an Extremitäten, Bewusstsein zunehmend eingeschränkt; evtl. sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle; selten visuelle Symptome
EEG	 Interiktal normal, evtl. fokale Veränderungen (Verlangsamung oder Sharp waves / Spikes Iktal mit uni- oder multiregionaler Verlangsamung, Amplitudenabflachung, Spike waves; auch sekundäre generalisierte Spike-wave-Komplexe 	 Amplitudenhohe Sharp waves bzw. Sharp-slow-wave-Komplexe okzipital, ein- oder beidseitig, auch multifokal, zumeist prompte Blockade durch Augenöffnen, Seitenwechseln und "Wandern nach vorn" möglich Iktal: fokale (okzipitale, uni- oder bilaterale) rhythmische, monomorphe Theta- oder Deltaaktivität
Prognose Anfälle	• Periode mit Anfällen meist nur kurz (ca. 3 Monate)	 Aktive Epilepsie meist nur 1-2 Jahre, max. 3 Jahre, Remission meistens bis 12. LJ; gute Prognose auch bei rezidivierendem Status epilepticus Später "Rolando-Anfälle" oder Anfälle mit visuellen Symptomen möglich
Prognose Entwicklung	Normale Entwicklung	Normale Entwicklung
Bemerkungen	Eine autosomal-dominante, familiäre Form ist klinisch nicht von der hier beschriebenen nichtfamiliären Form zu unterscheiden.	

	Benigne Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Paroxysmen (Spätform; nach Gastaut) [11, 12]	Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes ("Rolando-Epilepsie") [11, 12]
	Late Onset Benign Childhood Occipital Epilepsy (Gastaut Type)	Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes (BECTS)
	Zwischen 3. bis 16. LJ (Peak 7-8.LJ)	Zwischen 313. LJ (Peak 8-9. LJ)
	 Anfälle häufig, auch täglich oder mehrmals pro Monat Meist nur wenige Sekunden bis Minuten Meist tagsüber Oft einfach-fokale Anfälle: Visuelle Symptome (elementare Halluzinationen, Illusionen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Amaurose); Adversivanfälle; evtl. klonische Halbseitenanfälle, komplex-fokale Anfälle mit Automatismen oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle; oft iktale/postiktale Übelkeit, Erbrechen und/oder Kopfschmerzen 	 Anfälle überwiegend selten und oft mit grossen Intervallen Zumeist nur Sekunden bis wenige Minuten Vorwiegend nachts (nach dem Einschlafen oder vor dem morgendlichen Erwachen) Einfach und komplex-fokale Anfälle: Initial oft sensomotorische, faziale Halbseitenanfälle mit Parästhesien an Zunge, Gaumen, Lippen, Wangenschleimhaut, eingeschränkter Kiefer- und Zungenmotorik, Würgen, Spracharrest Seltener Zuckungen oder Parästhesien an Extremitäten (Arm), Visuseinschränkung, Bauchschmerzen u.a. Teilweise sekundär generalisierte tonisch klonische Anfälle; weitere atypische Anfalls-Phänomene möglich
)-	 Interiktal: Okzipitale Spikes; mit guter visueller Blockadereaktion; auch normale EEG möglich Iktal: Okzipitale Sharp waves, gefolgt von rhythmischer Aktivität okziptal, dann okzipitale monomorphe Verlangsamung 	 Interiktal: Oft charakteristische Sharp waves / Sharp slow waves in zentrotemporalen oder benachbarten Regionen; Seitenwechsel und multiple Foci möglich, Aktivierung im Schlaf, mitunter auch generalisierte epilepsietypische Potenziale Iktal: unilaterale Slow waves, gemischt mit schnellen Rhythmen und Spikes in der Zentralregion
	 60-80% Remission nach 2-7 Jahren, bis max. späte Pubertät 30-40% weiterhin mit therapieschwierigen Anfällen mit visueller Symptomatik mit/ohne sekundäre(n) generalisierte(n) tonisch-klonische(n) Anfälle(n) 	 Fast immer Remission der Anfälle bis zur Adoleszenz; 2% später wieder Epilepsie
	Teilleistungsstörungen möglich	 Teilleistungsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten möglich, teils irreversibel gute psychosoziale Langzeitprognose
		 Selten atypische Formen/Verläufe (u.a. "Pseudo-Lennox-Syndrom") CSWS und Landau-Kleffner-Syndrom werden durch die ILAE als Enzephalopathien klassifiziert

1985/1989

Nachdem die ILAE bereits 1981 ein neues Klassifikationssystem für die epileptischen Anfälle vorgestellt hatte [13], wurde ein solches 1985 und in revidierter Fassung 1989 auch für die Epilepsien und epileptischen Syndrome veröffentlicht [1, 14].

Die bisherige Einteilung in "partielle" und "generalisierte" Epilepsien/epileptische Syndrome wurde beibehalten. Der Begriff "partiell" bzw. "Partial-" hatte sich allerdings im Hinblick auf die Epilepsien als irreführend erwiesen und der Begriff "fokal" erschien als nicht präzise genug, weshalb nun neu das Attribut "lokalisationsbezogen" empfohlen wurde.

Die entscheidende Neuerung war aber die Einführung einer zweiten dichotomischen Achse für alle Syndromgruppen. Wie bereits für die "generalisierten" galt nun auch für die "lokalisationsbezogenen" Epilepsiesyndrome eine weitere Unterteilung in "symptomatische" (neuer Begriff für "sekundäre") und "idiopathische" (neuer bzw. neu definierter Begriff für bisher "primäre") Formen. Auf beiden diochotomen Achsen wurde jeweils noch eine "Zwischenkategorie" aufgenommen. Einerseits wurden "kryptogene" Formen benannt, bei denen eine symptomatische Form zwar anzunehmen, ihre Ursache aber mit den verfügbaren diagnostischen Methoden nicht nachzuweisen ist. Andererseits wurde eine spezielle Gruppe von Epilepsien/Syndromen gebildet, die als "nicht eindeutig lokalisationsbezogen oder generalisiert" einzuordnen sind.

Daneben wurde der Versuch unternommen, klarer zwischen Epilepsie (als Krankheit mit spezifischer Ätiologie und Prognose) und epileptischen Syndromen (mit möglicher unterschiedlicher Ätiologie und uneinheitlicher Prognose) zu unterscheiden. Überlappungen zwischen verschiedenen Syndromen wurden hierbei ausdrücklich toleriert.

Die lokalisationsbezogenen Syndrome/Epilepsien waren charakterisiert durch semiologische oder andere klinische Hinweise auf Partialanfälle (dieser Begriff wurde für die Anfälle vorerst beibehalten). Der epileptogene Herd konnte "läsionell" oder "funktionell", unterschiedlich eng umschrieben sein und uni- oder bilateral oder auch multipel auftreten. Als "idiopathisch" wurden epileptische Syndrome dann angesehen, wenn keine (anatomische/strukturelle/läsionelle) Ätiologie gefunden oder vermutet werden konnte, sondern eine "hereditäre", also genetische angenommen werden musste.

Erstmals existierte nun eine eigene Kategorie, in der die "idiopathischen lokalisationsbezogenen Epilepsie-Syndrome" zusammengefasst wurden. Definitionsgemäss zeigten diese folgende Gemeinsamkeiten: Altersgebundenes Auftreten (zumeistin der Kindheit) und spontane Remission der Anfälle (zumeist spätestens nach wenigen Jahren), keine fassbaren anatomischen Läsionen, keine klinisch-neurologischen und intellektuellen Defizite, keine relevanten Krankheiten in der Vor-

geschichte, jedoch eine Häufung von "Benignen Epilepsien" in der Familienanamnese. Die überwiegend fokalen Anfälle würden zumeist selten auftreten und nur von kurzer Dauer sein. Die Anfallsmuster zwischen den einzelnen Patienten könnten sehr unterschiedlich ausgestaltet sein, beim jeweiligen Patienten würden sie aber relativ stereotyp ausfallen. Das EEG weise bei normaler Hintergrundaktivität lokalisierte, hochamplitudige repetitive Spikes auf, die mitunter auch multifokal und in beiden Hemisphären auftreten und im Schlaf oft zunehmen könnten. Auch kurze generalisierte EEG-Veränderungen seien möglich. Mit dieser Charakterisierung der IFE waren jene Klassifizierungskriterien geschaffen, die im Wesentlichen noch heute Bestand haben

Im Zusammenhang mit einzelnen Syndromen wurde daneben häufig der Begriff "benigne" benutzt, sowohl für lokalisationsbezogene wie für generalisierte Syndrome. Er implizierte unterschiedliche Bedeutungsebenen. Zum einen sollte er die gute Behandelbarkeit oder fehlende Notwendigkeit von medikamentöser Therapie, zum anderen die positive Prognose im Hinblick auf die Anfälle und/oder auf kognitive bzw. neurologische Auswirkungen ausdrücken. Nicht selten aber stand "benigne" recht unkritisch als synonymer Begriff für "idiopathisch", so dass er nicht gerade zur terminologischen Klarheit beitrug. Ähnliches galt auch für den Terminus "genetisch", der ebenfalls gleichbedeutend mit "idiopathisch" verwendet wurde.

Der Gruppe der IFE wurden durch die ILAE zwei Syndrome zugeordnet, die "Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes" ("Rolando-Epilepsie". "Benign Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes", BECTS) und die "Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Paroxysmen" (vorerst noch nicht in 2 Formen unterteilt). 1989 kam die primäre Leseepilepsie hinzu.

Mit dieser Klassifikation war ein in der epileptologischen Fachwelt insgesamt gut akzeptiertes und auch klinisch-praktisch anwendbares System geschaffen worden. Es zeigte jedoch von Anbeginn auch Schwächen und Unzulänglichkeiten. Auch daraus resultierte, dass in den Publikationen der kommenden Jahre immer wieder abweichende Fassungen der Klassifikationen auftauchten. Für die Gruppe der IFE wurde dies besonders deutlich bei der Einordnung der "Epilepsie mit kontinuierlicher Spike-Wave-Aktivität im Schlaf mit langsamen Wellen" (ESES = "Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep" bzw. CSWS = "Continuous Spikes and Slow Waves During Slow Sleep") und der "Erworbenen epileptischen Aphasie" (sog. Landau-Kleffner-Syndrom = LKS). Von der ILAE wurden diese Syndrome zwar anerkannt, aber jener Hauptgruppe der Syndrome zugewiesen, die "nicht als fokal oder generalisiert" zu klassifizieren seien. Andere Autoren nahmen eine hereditäre Maturationsstörung als gemeinsame Ursache der "benignen fokalen Epilepsien" an und betrachteten vor diesem Hintergrund die verschiedenen Syndrome als ein Kontinuum, wobei "funktionelle" EEG-Veränderungen ohne epi-

leptische Anfälle auf der einen Seite und das ESES- bzw. CSWS-Syndrom auf der anderen Seite des Spektrums stehen würden. Die Rolando-Epilepsie, bestimmte atypische Formen oder Verläufe und andere Epilepsiesyndrome würden sich demnach irgendwo dazwischen platzieren [15].

1997-2006

1997 formierte sich eine neue Arbeitsgruppe innerhalb der ILAE, die 2001 ein neues "Diagnostisches Schema für Menschen mit Anfällen und Epilepsie" vorstellte [16, 17]. Dieses sah verschiedene konzeptionelle und terminologische Veränderungen vor, wobei es ausdrücklich kein Ziel war, die etablierten Klassifikationssysteme von 1981 (Anfälle) bzw. 1989 (Epilepsien/Syndrome) zu ersetzen, sondern vielmehr, diese zu modifizieren.

Dieses neue Schema war zwar weiterhin eher syndromorientiert, berücksichtigte daneben aber stärker andere, teils patientenorientierte Aspekte. Es sah fünf unterschiedliche Achsen vor (iktale Phänomenologie, Anfallstyp, definiertes Epilepsiesyndrom, Ätiologie und die sich aus Anfällen/Epilepsie ergebende Beeinträchtigung für den Patienten). Unterschieden wurde jetzt zwischen den Begriffen "Epilepsie" (als spezifische Krankheit), "Epilepsie-Syndrom" (als phänotypischer Ausdruck der Erkrankung) und "Epileptische Enzephalopathie" (Epilepsie, die wiederum selbst zu zerebralen Funktionsbeeinträchtigungen führt). Der bereits schon früher verwendete Begriff "fokal" erfuhr eine Renaissance und sollte künftig die beiden weitgehend synonymen Begriffe ("partiell" bzw. "lokalisationsbezogen") ersetzen, sowohl bei der Einordnung von Anfällen wie auch von Syndromen.

Die bisherige doppelte Dichotomie blieb im Wesentlichen bestehen. Auch die definierten Merkmale eines "Idiopathischen Epilepsiesyndroms" blieben unverändert, wenngleich das Attribut "idiopathisch" inzwischen als nicht optimal angesehen wurde. Die Begriffe "benigne" bzw. "genetisch" sollten hingegen nicht mehr synonym für "idiopathisch" verwendet werden, da sie missverständlich wären und teilweise unpräzise oder falsch benutzt würden. Nicht alle "Idiopathischen Epilepsiesyndrome" wären schliesslich als gutartig anzusehen, und nicht alle genetisch bedingten Epilepsien bzw. Epilepsiesyndrome wären idiopathisch. Der Begriff "Benignes Epilepsiesyndrom" sollte fortan nur noch dann benutzt werden, wenn die leichte Behandelbarkeit und gute Prognose der Anfälle herausgestrichen

Neben den "idiopathischen" und "symptomatischen" Epilepsien/Syndromen/Enzephalopathien sollte die dritte Kategorie (bisher "kryptogen") jetzt als "wahrscheinlich symptomatisch" bezeichnet werden.

Mit Hinweis darauf, dass nicht alle in der Literatur erwähnten epileptischen Syndrome als syndromale Einheit wirklich gesichert seien und eine Syndromdiagnose auch nicht immer möglich sei, wurde in dem Vorschlag von 2001 eine Liste mit von der ILAE akzeptierten Syndromen aufgenommen. Unter den "idiopathischen fokalen Epilepsien der Kindheit" wurden jetzt aufgeführt: "Benigne nichtfamiliäre Epilepsie der Kindheit" (nach Watanabe), "Benigne Epilepsie der Kindheit mit zentrotemporalen Spikes" (BECTS, "Rolando-Epilepsie"), die "Benigne Okzipital-Epilepsie der Kindheit" in einer Frühform (Typ Panayiotopoulos) und einer Spätform (Typ Gastaut). Die "primäre Leseepilepsie" wurde jetzt den Reflexepilepsien, LKS und CSWS/ESES den epileptischen Enzephalopathien zugeordnet. Eine eigenständige Gruppe bildeten die "Familiären (autosomal-dominanten) fokalen Epilepsien", die von der Gruppe der IFE zu trennen sei.

2006 stellte die Kommission der ILAE neuere Ergebnisse ihrer Arbeit vor [18]. Auch jetzt ging es nicht um die Ablösung der bisherigen Klassifikationssysteme. Ziel war es vielmehr, die Zuordnungskriterien für Anfallstypen und Syndrome auf eine mehr objektive und wissenschaftliche Basis zu stellen. Auf einzelne Aspekte bestimmter Syndrome wurde in dem Zusammenhang kritisch hingewiesen, zum Beispiel darauf, dass die Rolando-Epilepsie nicht immer so "benigne" verlaufe, wie lange Zeit angenommen.

Die bislang angewandten zwei dichotomen Achsen sollten zwar auch jetzt weiterhin benutzt werden, ihre Anwendung aber weniger rigide erfolgen. Damit wollte man vor allem der Erkenntnis Rechnung tragen, dass einzelne Syndrome nicht in die Schemata passten.

Wie auch in ihren Veröffentlichungen zuvor, waren sich die Protagonisten der ILAE auch jetzt darüber im Klaren, dass die Erarbeitung von Klassifikationssystemen eine dynamische Arbeit ist, und dass das vorliegende Schema erneut nur vorläufigen Charakter haben konnte. Dass dieses Schema bereits zum Zeitpunkt seiner Veröffentlichung nicht allgemeine Akzeptanz fand, zeigt u.a. ein Alternativvorschlag aus demselben Jahr, in dem vor allem der syndromorientierte Ansatz des ILAE-Schemas kritisiert und ein mehr patientenorientiertes Vorgehen empfohlen wurde [19].

2009

Vor kurzem hat die Kommission der ILAE eine "Revidierte Terminologie und Konzepte für die Organisation von Epilepsien" vorgestellt [2]. Neuere wissenschaftliche Ergebnisse, vor allem aus den Bereichen der genetischen Forschung und des Neuroimagings, haben diese Revision notwendig bzw. möglich gemacht. Verschiedene konzeptionelle und terminologische Veränderungen werden darin vorgeschlagen, wovon einige auch im Hinblick auf die (jetzt in dieser Form nicht mehr vorkommende) Gruppe der IFE bedeutsam sind.

Als fokale Anfälle sollen weiterhin Anfälle bezeichnet werden, die von einer mehr oder weniger grossen

Region einer Hemisphäre (kortikal, aber auch subkortikal) ausgehen und zunächst auf eine Hemisphäre beschränkt bleiben. Die Bezeichnung dieser Anfälle als "einfach-fokale", "komplex-fokale" und "sekundär generalisierte Anfälle" soll aber entfallen und durch eher beschreibende Formulierungen ersetzt werden (also z.B. für komplex-fokalen Anfall jetzt "Fokaler Anfall mit Bewusstseinseinschränkung").

Der Begriff Syndrom soll präzisiert werden (jetzt "Elektro-klinisches Syndrom") und nur noch Verwendung finden bei sicher und eindeutig identifizierten spezifischen Charakteristika. Anderenfalls sollte eher deskriptiv vorgegangen und dann eher die Bezeichnung "Konstellation" verwendet werden. Die unterschiedlichen Ätiologien der epileptischen Syndrome sollen nunmehr unterteilt werden in "genetisch", "strukturell/metabolisch" und "unbekannt" und damit die bisherigen Kategorien ("idiopathisch", "symptomatisch" und "wahrscheinlich symptomatisch") ersetzen. Die zweite dichotome Achse (fokale versus generalisierte Syndrome) soll ersatzlos gestrichen werden.

Es wird ausserdem vorgeschlagen, die bisherige rigide Einteilung der Syndrome in einzelne Gruppen aufzulösen, wodurch auch die bisherige Gruppe der "Idiopathischen fokalen Epilepsie-Syndrome" entfallen würde. Alle bis dato durch die ILAE bereits akzeptierten Epilepsiesyndrome dieser Gruppe werden jedoch weiterhin mit unveränderter Bezeichnung aufgeführt, ergänzt durch die "Benigne Epilepsie des Säuglingsalters" (nach Watanabe). Sie sollen jetzt jedoch den "Elektro-klinischen Syndromen mit unbekannter Ätiologie" zugeordnet werden, in klarer Abgrenzung zu den gesicherten genetischen Syndromen. Allerdings wird eingeräumt, dass aus Gründen der allgemeinen Akzeptanz und Praktikabilität der Begriff der "Idiopathischen fokalen Epilepsiesyndrome" derzeit noch nicht gänzlich verbannt werden kann, auch wenn er für die Autoren anachronistisch erscheint. Eine Attributierung als "benigne" Epilepsie sollte allerdings nur noch mit grosser Zurückhaltung und mit Präzisierung der jeweiligen Bedeutungsebene verwendet werden.

Dieser neue Vorschlag der ILAE zielt darauf ab, epileptische Anfälle und Epilepsieerkrankungen in einer flexibleren und multidimensionalen Weise zu systematisieren und dabei auch für die Zukunft genügend Spielraum zu belassen, um neue wissenschaftliche Erkenntnisse stets zeitnah und unproblematisch abbilden zu können. Vor allem die Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Genetik dürften künftig noch viele Veränderungen mit sich bringen und diese Klassifizierung noch vielfach beeinflussen und verändern. Eine weitere wichtige Intention aller Klassifizierungsbemühungen stellt daneben die klinisch-praktische Anwendung bei Diagnostik und Therapie dar. Der neue Vorschlag, mit seinem mehr patienten- als syndromorientierten Ansatz, berücksichtigt dies mehr als frühere Versionen.

Die Diskussion zu diesem neuen Vorstoss der ILAE ist in vollem Gange und die in dem Vorschlag enthaltenen

Punkte haben bislang noch keine umfassende praktische Anwendung gefunden [3]. Derzeit erscheint es daher durchaus noch gerechtfertigt, die "idiopathisch fokalen Epilepsiesyndrome" en bloc und mit der bisherigen Terminologie darzustellen, auch wenn sie als solche künftig keine "offizielle" Gruppe mehr bilden dürfte. In Tabelle 1 sind für die von der ILAE akzeptierten Syndrome die wesentlichen klinischen und EEG-Charakteristika zusammengestellt. Zu ätiologischen und therapeutischen Aspekten und zu Fragen der neuropsychologischen Auswirkungen der IFE wird an anderer Stelle in diesem Heft eingegangen.

Referenzen

- ILAE. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1985: 26: 268-278
- Berg A, Berkovic S, Buchhalter J et al. Report of the Commission on Classification and Terminology: Update and Recommendations. 2009 http://www.ilae.org/Visitors/Documents/CandTSummaryReport-FINAL.pdf
- 3. Vgl. offenes Fachforum der ILAE unter http://www.ilae-epilepsy.org/visitors/centre/ctf/ctfcomments.cfm
- Korff Ch. Passé, présent et futur des épilepsies généralisées idiopathiques dans la classification internationale. Epileptologie 2009; 26: 106-111
- Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. Epilepsia 1969; 10(Suppl): 14-21
- Merlis JK. Proposal for an international classification of the epilepsies. Epilepsia 1970; 11: 114-119
- Berger A, Diener W, Korinthenberg R et al. Benigne Partialepilepsie des Kleinkindesalters (Watanabe). Definitionskriterien und genetische Aspekte. Monatsschr Kinderheilkd 2004; 152: 54-61
- 8. Speccio N, Vigevano F. The spectrum of benign infantile seizures. Epilepsy Res 2006; 70(Suppl 1): 156-167
- Michael M, Tsatsou K, Ferrie C. Panayiotopoulos syndrome: An important childhood autonomic epilepsy to be differentiated from occipital epilepsy and acute non-epileptic disorders. Brain Dev 2010; 32: 4-9
- 10. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 236-240
- Chahine LM, Mikati MA. Benign pediatric localization-related epilepsies.
 Part II. Syndromes in childhood. Epileptic Disord 2006; 8: 243-258
- 12. Ferie CD, Douglas RN, Panayiotopoulos CP. Benign focal epilepsies of child-hood. In: Panayiotopoulos CP (ed): A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and Their Treatment. Heidelberg: Springer, 2. Aufl., 2007: 335-350
- 13. ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 1981; 22: 489-501
- ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399
- Doose H. Epilepsien im Kindes- und Jugendalter. 11. Aufl. Hamburg: Desitin Arzneimittel GmbH 1998.
- 16. Engel J. 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
- 17. Blume WT, Lüders 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
- 18. Engel J. Report of the ILAE classification core group. Epilepsia 2006; 47:

1558-1568

19. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Wyllie E et al. Vorschlag für eine neue patientenorientierte Epilepsieklassifikation. Z Epileptol 2006; 19: 276-285

Korrespondenzadresse: Dr. med. Jens Teichler Universitäts-Kinderspital Zürich Abteilung für Neuropädiatrie Steinwiesstr. 75 CH 8032 Zürich Tel. 0041 44 2667330 Fax 0041 44 2667163 jens.teichler@kispi.uzh.ch

Genetik fokaler Epilepsien

Zusammenfassung

Auch bei den fokalen Epilepsien haben die idiopathischen Formen mit genetischem Hintergrund eine wichtige Bedeutung. Zum Einen wegen der Häufigkeit, wie bei der Rolandischen und anderen benignen Partialepilepsien, zum Anderen aufgrund ihres Modellcharakters, da hier die ersten ursächlichen Mutationen in Ionenkanalgenen gefunden wurden. Diese betreffen den nikotinischen Azetycholinrezeptor bei der autosomal dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie oder eine Gruppe von Kaliumkanälen bei den benignen Neugeborenenanfällen. Genetische Untersuchungen bei Patienten mit Epilepsie tragen jedoch nicht nur zum besseren Verständnis der Pathophysiologie bei, sondern helfen bei der genetischen Beratung und können in einigen Fällen auch die Therapie mit beeinflussen.

Epileptologie 2010; 27: 10 – 18

Schlüsselwörter: Ionenkanäle, Mutationen, Anfälle

La génétique des épilepsies focales

Les formes d'épilepsies idiopathiques à substrat génétique jouent aussi un rôle important dans les épilepsies focales. A cause de leur fréquence d'abord, par exemple dans l'épilepsie à paroxysmes rolandiques et autres épilepsies partielles bénignes, mais aussi en raison de leur caractère exemplaire, puisque c'est ici que les premières mutations causales ont été identifiées dans des gènes des canaux ioniques. Elles concernent le récepteur nicotinique de l'acétylcholine pour l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante ou un groupe de canaux potassiques pour les crises bénignes du nouveau-né. Cependant, les investigations génétiques sur les patients atteints d'épilepsie ne permettent pas de mieux comprendre la pathophysiologie, mais sont une aide pour la consultation génétique et peuvent aussi influencer la thérapie dans certains cas.

Mots-clés: canaux ioniques, mutations, crises

Felicitas Becker¹, Yvonne G. Weber², Holger Lerche²

- ¹ Neurologische Klinik Universität Ulm, Deutschland
- ² Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland

Genetics of Focal Epilepsies

Among the idiopathic epilepsies, also partial forms with a genetic background are of great importance. On the one hand due to the high frequency, for example for Rolandic epilepsy and other benign partial epilepsy syndromes, on the other hand based on their model character, since the first disease-causing ion-channel mutations were identified in such syndromes. They affect the nicotinic acetylcholine receptor in case of autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy or two potassium channel subunits mutated in benign neonatal seizures. Genetic analyses on patients with epilepsy contribute not only to a better understanding of the pathophysiology but also help for genetic counseling and have consequences for therapy in rare cases.

Key words: Ion-channels, mutations, seizures

Einleitung

Mit einer Lebenszeitinzidenz von etwa 3 % gehören Epilepsien zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen [1]. Definiert sind diese durch rezidivierende zerebrale Anfälle, die durch plötzlich auftretende, synchronisierte neuronale Entladungen im zentralen Nervensystem zustande kommen. So vielfältig wie die Anfallssemiologie können auch die in Frage kommenden Ursachen sein. Entsprechend berücksichtigen die aktuellen diagnostischen Leitlinien sowohl klinische, elektroenzephalographische (EEG) als auch ätiologische Faktoren. Hinsichtlich der Ätiologie werden die symptomatischen (zum Beispiel durch Tumoren, Fehlbildungen, Ischämie, Enzephalitis, etc.) von den genetisch bedingten idiopathischen Epilepsien unterschieden. Idiopathische Epilepsien treten häufig altersgebunden auf und machen bis zu 50 % aller Epilepsien aus [2].

Bei den idiopathischen Epilepsien handelt es sich meist um generalisierte Epilepsien, aber auch bei fokalen Epilepsien wurden genetische Veränderungen gefunden. Die Publikationen der letzten Jahre auf diesem Gebiet haben die ausgesprochene Komplexität der genetischen Epilepsien und die Schwierigkeiten der derzeitigen Klassifikation der epileptischen Syndrome gezeigt. Bei idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndromen, wie der Generalisierten Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus (GEFS+), wurden auch Fälle mit fokalen

Anfällen nachgewiesen, denen jeweils Mutationen im Natriumkanalgen SCN1A zugrunde liegen. Ferner können SCN1A-Mutationen auch mit einer Form der benignen Partialepilepsie assoziiert sein (s.u.). Genetische Veränderungen in den Kaliumkanalgenen KCNQ2 und KCNO3, die hauptsächlich für die fokalen benignen neonatalen Anfälle verantwortlich sind (s.u.), tragen möglicherweise auch zur Pathogenese der Rolandischen Epilepsie und der idiopathischen generalisierten Epilepsien bei [3, 4]. Es gibt demzufolge Überlappungen innerhalb der Genetik der generalisierten und fokalen Epilepsien.

Nur etwa 2 % der idiopathischen Epilepsien werden monogen vererbt. Der Grossteil genetisch determinierter Epilepsien, insbesondere die häufigen idiopathischen generalisierten Formen, wie zum Beispiel die kindliche und juvenile Absence Epilepsie (CAE und JAE), die juvenile Myoklonusepilepsie (JME) und die Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (EGMA, Aufwach-Grand-Mal-Epilepsie) werden polygen vererbt und folgen einem komplexen Vererbungsmodus [5].

Genetische Untersuchungen bei fokalen und generalisierten idiopathischen Epilepsien sind sinnvoll, da sie nicht nur zum besseren Verständnis für die Erkrankungen in wissenschaftlicher Hinsicht beitragen, sondern auch für eine genetische Beratung hilfreich sein können und in Einzelfällen auch Therapieentscheidungen beeinflussen.

Die meisten der bislang identifizierten und mit Epilepsie assoziierten Gene kodieren für Untereinheiten spannungs- oder ligandengesteuerter Ionenkanäle oder für Proteine, die mit diesen Kanälen interagieren. Dies ist aus pathophysiologischen Gesichtspunkten verständlich, da Ionenkanäle die Grundlage für Erregbarkeit neuronaler Zellen darstellen. Zudem beeinflussen die meisten zurzeit im klinischen Einsatz befindlichen Antikonvulsiva verschiedene Ionenkanäle.

Im Folgenden sind die genetischen Erkenntnisse bei idiopathischen fokalen Epilepsien nach Krankheitsgruppen dargestellt (zur Übersicht siehe Tabelle I).

I. Idiopathische fokale Epilepsien der Kindheit mit komplexem Vererbungsmodus

Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (Benigne Rolando-Epilepsie, BRE)

BRE ist mit einem Anteil von etwa 1/5 aller kindlichen Epilepsien das häufigste idiopathische Epilepsiesyndrom des Kindesalters (Prävalenz 1/1000). Der Beginn liegt zwischen dem 3. und 13. Lebensjahr mit einem Maximum zwischen 5. und 8. Lebensjahr. Kennzeichnend ist das Sistieren der Anfälle mit Erreichen des Jugend- oder Erwachsenenalters. Typischerweise haben die Kinder in der Regel keine neurologischen oder intellektuellen Beeinträchtigungen, jedoch Teilleistungsstörungen. Die Anfälle treten in der Regel in der Nacht oder in der Aufwachphase auf und bestehen aus hemifazialen motorischen Anfällen, oft vergesellschaftet mit Parästhesien. Eine Ausbreitung auf die gesamte betroffene Körperhälfte mit nachfolgender Todd`scher Parese ist ebenfalls möglich. Sekundär generalisierte Anfälle treten vor allem nachts auf. Komplex fokale Anfälle wurden nicht beobachtet. Das EEG zeigt Sharp waves in den zentrotemporalen Ableitungen, wobei darauf hinzuweisen ist, dass bei ca. 4 % aller Kinder diese EEG-Veränderungen gefunden werden, und nur eine Minderheit der Kinder, die zentrotemporale Spikes (CTS) im EEG aufweisen, auch Anfälle bekommen [6].

Es sei darauf hingewiesen, dass das Syndrom der kontinuierlichen "Spike-wave"-Entladungen während des Schlafes (CSWS) und das Landau-Kleffner-Syndrom, die durch fokale Spikes im Schlaf sowie durch neuropsychologische Defizite charakterisiert sind, an einem Ende und die benigne Rolandische Epilepsie am anderen Ende des phänotypischen Spektrums stehen [7].

Aktuelle Untersuchungen haben gezeigt, dass der genetische Einfluss bei der klassischen BRE deutlich geringer ist, als allgemein angenommen [8]. Obwohl der genaue Vererbungsmodus der CTS, dem Hauptmerkmal dieser Epilepsie, bislang kontrovers diskutiert wird, lassen einige familiäre EEG-Studien bei BRE einen autosomal dominanten Erbgang jedoch mit inkompletter Penetranz [9] und altersabhängiger Ausprägung vermuten. Derzeit wird für BRE ein komplexer Vererbungsmodus angenommen, wobei CTS ein Marker eines BRE-Gens sein könnte; ein vorhandener genetischer Lokus für CTS könnte in Kombination mit anderen genetischen und nicht-genetischen Faktoren zu einem BRE-Phänotyp führen [7]. Vor kurzem konnte eine Verbindung des CTS-EEG-Merkmals zu Chromosom 11p13 mit einer Assoziation mehrerer polymorpher Marker im ELP4(Elongator-Protein-Complex 4)-Gen zum BRE-Phänotyp nachgewiesen werden [10]. Dieses Gen wird mit der Migration und Differenzierung von kortikalen Neuronen in Verbindung gebracht [10]. Bei wenigen Familien wurden auch Varianten in den Genen KCNQ2 und KCNQ3 beschrieben [3, 4].

Zudem sind BRE-Familien mit anderen neurologischen Symptomen, wie zum Beispiel Sprach-Apraxie, beschrieben worden, wobei die Sprach-Apraxie zum Teil bis in das Erwachsenenalter persistiert [11, 12]. Eine andere Familie mit gleichem Phänotyp aber X-chromosomalem Erbgang ist ebenfalls identifiziert worden [13]. Eine hierfür verantwortliche Mutation wurde im SRPX2-Gen identifiziert, das in die zelluläre Migration und Adhäsion von Krebszellen involviert ist [14]. Eine weitere Mutation im gleichen Gen wurde bei bilateraler präsylvischer Polymikrogyrie gefunden [13]. Darüber hinaus besteht möglicherweise eine gemeinsame Prädisposition für BRE und Migräne [15].

Tabelle 1. Suszeptibilitäts-Loci und assoziierte Gene bei idiopathischen fokalen Epilepsiesyndromen

Epilepsiesyndrom	Abkürzung	Klinische Hauptmerkmale	Beginn	Chromosom	Gen	Protein
Benigne familiäre neonatale Anfälle	BFNS1/EBN1	Cluster von GTKAs oder apnoische Episoden	Erste d	20q13.3	KCNQ2	K+ Kanal
	BFNS2/EBN2			8924	KCNQ3	
Benigne familiäre neonatale/infantile	BFNIS	Cluster afebriler komplex-fokaler Anfälle	Erste d/mo	2q23-24.2	SCN2A	Na+ Kanal
Anfälle						
Benigne familiäre infantile Anfälle	BFIS1	Cluster afebriler komplex-fokaler Anfälle /GTKAs	3-9 mo	199		
	BFIS2			16p12-q12	i i	
BFIS mit familiärer hemiplegischen Migräne	BFIS/FHM	BFIS, Hemiplegische Migräne	1./2. dec	1q21-23	ATP1A2	Na+/K+ATPase
Infantile Konvulsionen mit paroxysmaler	ICCA	PKC, Infantile Konvulsionen	1. dec	16p12-q12	1	
Choreoathetose						
Benigne Epilepsie des Kindesalters mit						
zentrotemporalen Spikes	BECTS/Rolando/	Hemifaziale fokale Anfälle	1./2. dec	15924	ı	
	BRE					
Autosomal nächtliche Frontallappenepilepsie	ADNFLE/EFNL1	Nächtliche fokale hyperkinetische	4-14 a	20q13	CHRNA4	nikotinischer Azetylcholin-Rezeptor
			oder tonische Anfälle			
	ADNFLE/EFNL2			15924	ı	
	ADNFLE/EFNL3			1921	CHRNB2	nikotinischer Azetylcholin-Rezeptor
	ADNFLE/EFNL4			8p21	CHRNA2	
Laterale Temporallappenepilepsie	ADLTE/ADPEAF	Einfach/Komplex-fokale Anfälle	8-50 a	10q23-26	TID7	genaue Funktion unbekannt
		mit akustischen Auren				Interaktion mit AMPA-Rez. und K'- Kanal beschrieben
Mesiale Temporallappenepilepsie	FMTLE	Einfach/Komplex-fokale Anfälle mit	10-63 a	49		
		sensorischen/autonomen Auren				
Kindliche Okzipitallappenepilepsie	Panayiotopoulus-Typ	Einfach-fokale Anfälle mit autonomen Symptomen und Blickdeviation	5a	2924	SCN1A	Na+ Kanal
	Gastaut-Typ	Einfach-fokale Anfälle mit visuellen	8a			
		Halluzinationen und/oder Blindheit				

d = Tag(e), Dez = Jahrzehnt, a = Jahr(e), mo = Monat(e), GTKAs = Generalisierte tonisch-klonische Anfälle, PKC = Paroxysmale kinesiogene Choreoathetose, LGI1 = leucine-rich Gen.

Kindliche Okzipitallappen-Epilepsie

Bei der kindlichen Okzipitallappen-Epilepsie sind zwei unterschiedliche Phänotypen bekannt. Der häufigere Panayiotopoulus-Typ ist durch einen früheren Beginn (durchschnittliches Manifestationsalter: 5. Lebensjahr) gekennzeichnet. Die Anfälle treten häufig mit autonomen Symptomen und Blickdeviaton auf und sistieren innerhalb von 1 bis 2 Jahren nach dem Beginn. Interiktuale EEGs zeigen okzipitale Spikes, die oft nur bei geschlossenen Augen auftreten. Der Gastaut-Typ hat ein durchschnittliches Manifestationsalter von 8 Jahren. Die Anfälle beinhalten in der Regel visuelle Halluzinationen und/oder Blindheit. Das interiktuale EEG entspricht dem des Panayiotopoulus-Typ.

Aktuelle Studien bekräftigen, dass der kindlichen Okzipitallappen-Epilepsie und idiopathischen generalisierten Epilepsien gemeinsame genetische Faktoren zu Grunde liegen können [16]. In 2 Familien mit Panayiotopoulus-Syndrom sind Mutationen im SCN1A-Gen identifiziert worden [17, 18]. Für dieses Gen besteht ebenfalls eine Assoziation zu GEFS+ (siehe Einleitung).

II. Idiopathische fokale Epilepsien bei Neugeborenen und im Kleinkindesalter mit monogenem Erb-

Benigne familiäre neonatale Anfälle (BFNS)

Benigne familiäre neonatale Anfälle (BFNS: "Benign Familial Neonatal Seizures") bezeichnet ein seltenes Epilepsie-Syndrom des Neugeborenenalters. Es wird autosomal dominant vererbt. Die Anfälle beginnen in den ersten Lebenstagen. Die Penetranz liegt bei 80 % [19]. Die Anfallssemiologie besteht aus häufigen, kurz andauernden tonischen, apnoischen oder zyanotischen Episoden, die in der Regel in Clustern (3 oder mehr Anfälle innerhalb von 24 Stunden) auftreten. Sowohl die Klinik als auch iktuale EEGs zeigen meist einen fokalen Beginn, gefolgt von einer raschen sekundären Generalisierung. Interiktuale EEGs sind normalerweise unauffällig. Die Anfälle sistieren in der Regel spontan innerhalb der ersten Lebenswochen. Nur circa 15 % der Betroffenen entwickeln im Laufe ihres Lebens weitere Anfälle. Die weitere psychomotorische Entwicklung ist unbeeinträchtigt, wobei kürzlich Fälle mit späterer mentaler Retardierung bei betroffenen Familienmitgliedern beschrieben wurden [20].

Für zwei Loci auf Chromosom 20 und Chromosom 8 konnte eine Kopplung zu BFNS gezeigt werden. Diese kodieren für zwei spannungsgesteuerte Kaliumkanäle, KCNQ2 (chromosomale Region 20q13) und KCNQ3 (chromosomale Region 8q24) [21, 22]. Bislang sind mehr als 30 Mutationen in KCNQ2 und vier in KCNQ3 nachgewiesen, wobei KCNQ2 für die neuronale spannungsgesteuerte Kaliumkanaluntereinheit Kv7.2 und KCNQ3 für die Kv7.3-Untereinheit kodiert [22].

Homomere Kv7.2-Kv7.5 und deren heteromere Assoziation mit Kv7.3 produzieren einen langsam aktivierenden und nicht inaktivierenden neuronalen Kaliumstrom, den so genannten M-Strom. Dieser wird durch die Aktivierung muskarinerger Azetylcholinrezeptoren blockiert und kontrolliert das Membranpotenzial unterhalb der Aktionspotenzialschwelle. Eine Aktivierung dieses M-Stroms führt zu einer Hyperpolarisation und folglich zu einer reduzierten Erregbarkeit der neuronalen Zellmembran. Die möglicherweise funktionell wichtigste Lokalisation der Kv7.2- und Kv7.3-Kanäle befindet sich im Axoninitialsegment [22, 23].

Die bisher untersuchten Mutationen in KCNO2 und KCNO3 führen alle zu einem Funktionsverlust mit Haploinsuffizienz und damit zu einer Reduktion des resultierenden Kaliumstroms mit konsekutiver neuronaler Übererregbarkeit [22]. Der Funktionsverlust kann durch verschiedene Mechanismen verursacht werden: einige Mutationen verändern die intrazelluläre Stabilität und Kommunikation der Untereinheiten. Andere interferieren durch ihre polarisierte neuronale Ladung oder durch ihre Funktion [22, 24]. Eine Reduktion der M-Strom-Amplitude auf 25 % ist ausreichend, um neuronale Übererregbarkeit zu verursachen. Veränderungen im spannungsabhängigen Signalverhalten im Sinne einer verminderten Spannungssensitivität führen dazu, dass für die Aktivierung der mutierten Kanäle eine stärkere Depolarisation nötig ist. Mutationen, die eine ausgeprägte Verlangsamung der spannungsabhängigen Aktivierung mit dominant negativem Effekt induzieren, führen zu einer Myokymie [25, 26]. Zudem können diskrete Verschiebungen der Aktivierungskurven im Subschwellenbereich eines Aktionspotenzials ebenfalls BFNS verursachen, was die Wichtigkeit dieses Kanals für die Regulation der Feuerungsrate im Subschwellenbereich des Aktionspotenzials unterstreicht [22, 27].

Dadurch ist jedoch der transiente Phänotyp nicht erklärbar. Eine Ursache hierfür könnte eine entwicklungsbedingte Veränderung der Expression der Kanäle sein. Immunhistochemische Untersuchungen konnten in Mäusegehirnen eine Hochregulation der Kanäle in myelinisierten und unmyelinisierten Axonen innerhalb der ersten drei postnatalen Wochen nachweisen [22, 28, 29]. Dies könnte erklären, warum eine Reduktion des M-Stroms innerhalb der ersten Lebenstage zu einer Übererregbarkeit führt, da dieser sich zu diesem Zeitpunkt physiologisch noch auf einem niedrigen Niveau befindet. Nach erfolgter Hochregulierung der Expression im späteren Lebensalter könnte die durch die Mutation hervorgerufene M-Strom-Reduktion nicht mehr relevant sein, da das Expressionsniveau nun ausreichend hoch ist [22, 28, 29].

Ein weiterer interessanter Aspekt hinsichtlich der Pathophysiologie von BFNS ist der Wirkmechanismus des neuen Antiepileptikums Retigabin. Da es spezifisch die neuronalen Kaliumkanäle der KCNQ-Familie aktiviert, wahrscheinlich durch Bindung im Bereich der Ka-

nalpore [30, 31], stabilisiert es das Ruhemembranpotenzial. Zudem hat Retigabin keine Wirkung auf den Kv7.1-Kanal und demzufolge sollten keine kardialen Nebenwirkungen auftreten [22].

Benigne familiäre infantile Anfälle (BFIS)

BFIS ist ein klinisch mit BFNS verwandtes benignes Epilepsiesyndrom des Säuglingsalters, dessen Beginn zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat liegt und ebenfalls autosomal dominant vererbt wird. Die Anfälle sistieren spontan im späteren Kindesalter. Das klinische Bild ist durch komplex-fokale Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung geprägt, wobei in 34 % der Fälle diese als Cluster auftreten [32]. In iktualen EEGs sieht man in der Regel einen fokalen Beginn mit sekundärer Generalisierung. Interiktuale EEGs können unauffällig sein, wobei in einigen Fällen multifokale und generalisierte Entladungen beschrieben worden sind. Im Gegensatz dazu zeigen nach dem Sistieren der Anfälle angefertigte EEGs einen Normalbefund [32]. Der klinische Verlauf ist durch das gute Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie und den selbstlimitierenden Verlauf günstig. Diagnostisch wegweisend ist die normale psychomotorische Entwicklung vor Beginn der Erkrankung. Auch die weitere Entwicklung der Betroffenen ist altersentsprechend. Die Inzidenz für andere Epilepsien entspricht der der Allgemeinbevölkerung.

Ein für BFIS verantwortliches Gen konnte bislang nicht identifiziert werden, jedoch wurden Kopplungen zu Loci auf Chromosom 19q12-13.11 (BFIS1) [33] und Chromosom 16p12-q12 (BFIS2) [34, 35] beschrieben. Kürzlich wurde eine eventuelle Assoziation zwischen BFIS und einem Polymorphismus in LGI4 gefunden, einem Gen, das auf Chromosom 19q13.11 lokalisiert ist und das auch den BFIS-Lokus [36] beinhaltet. Das LGI4-Molekül gehört zu einer Familie, zu der sowohl LGI1 als auch MASS1 gehören, in denen Mutationen bei autosomal dominanter lateraler Temporallappen-Epilepsie bzw. bei Fieberkrämpfen beschrieben wurden. Ein weiterer Beweis für die genetische Heterogenität von BFIS ist die Kopplung der meisten Familien zur Perizentromer-Region auf Chromosom 16 [35, 37].

Die infantilen Konvulsionen mit paroxysmaler Choreoathetose (ICCA) entsprechen dem Auftreten von BFIS und paroxysmaler kinesiogener Choreoathetose (PKC) innerhalb eines betroffenen Individuums oder eines Stammbaums. Dieses Syndrom lieferte den ersten genetischen Hinweis auf einen gemeinsamen Pathomechanismus bei benignen kindlichen Anfällen und paroxysmaler Dyskinesie. Der Lokus dieses Syndroms befindet sich in der perizentromeren Region auf Chromosom 16p12-q12 und konnte in vielen Familien einschliesslich der ersten vier beschriebenen französischen Familien nachgewiesen werden. Die ICCA-Region zeigt eine komplexe genomische Struktur, so dass das ICCA-Gen bislang unbekannt ist [38].

Zudem ist BFIS in einigen Familien mit einer seltenen autosomal-dominanten Form der Migräne assoziiert, der familiären hemiplegischen Migräne (FHM). Bei zwei Familien mit FHM wurden zwei verschiedene Mutationen in dem ATP1A2-Gen, das für eine Na/K-ATPase-Pumpe kodiert, auf Chromosom 1q23 identifiziert. Eine dieser Familien zeigt eine Kombination aus BFISähnlichen Anfällen und FHM [39].

Kürzlich wurde eine Familie mit BFIS-ähnlichem Syndrom mit spätem Beginn und Fieberkrämpfen beschrieben. Der Beginn der Symptomatik lag zwischen dem 14. und 20. Lebensmonat mit Clustern komplex-fokaler und generalisierter tonisch-klonischer Anfälle und einem hohen Anteil an Fieberkrämpfen (75 % vs. 1 % in der Literatur). Dieses BFIS-ähnliche Syndrom weist ebenfalls eine suggestible Kopplung zu Chromosom 16p12-q12.1 auf und erweitert das mit diesem Chromosom assoziierte phänotypische Spektrum (zur Übersicht [40]).

Benigne familiäre neonatale/infantile Anfälle (BFNIS)

Die benignen familiären neonatalen/infantilen Anfälle sind ein weiteres autosomal dominant vererbtes Epilepsiesyndrom, das sich hinsichtlich seines Manifestationsalters nicht jedoch im klinischen Erscheinungsbild von den beiden zuletzt beschriebenen Syndromen unterscheidet. Der Beginn liegt zwischen BFIS und BFNS und reicht von der Neonatalperiode bis zum 7. Lebensmonat. Häufig ist es nicht möglich anhand der Semiologie zwischen den einzelnen Syndromen zu unterscheiden. Daher spielt in diesem Fall die Genetik für die Diagnosestellung eine wichtige Rolle.

Die fokalen Anfälle, die mit oder ohne sekundäre Generalisierung auftreten, sistieren spätestens im Alter von 10 Monaten. Die weitere psychomotorische Entwicklung verläuft unauffällig und auch das Risiko, in späterem Lebensalter eine Epilepsie zu entwickeln, entspricht dem der Allgemeinbevölkerung.

In betroffenen Familien wurden Mutationen im SCN2A-Gen auf Chromosom 2q23-q24.3, das für die alpha-Untereinheit Nav1.2 eines neuronalen spannungsabhängigen Natriumkanals kodiert, gefunden [41, 42]. Die bislang funktionell untersuchten Mutationen führen überwiegend zu einem Funktionsgewinn des Kanals durch Veränderung der spannungsabhängigen Eigenschaften (zum Beispiel unvollständige Inaktivierung mit persistierendem Natriumstrom, Verschiebung der spannungsabhängigen Inaktivierung in depolarisierender oder der Aktivierung in hyperpolarisierender Richtung). Dies führt zu einer erhöhten Erregbarkeit der Nervenzellen [43 - 45]. Nav1.2 wird in den Axoninitialsegmenten der Pyramidenzellen im Kortex und Hippokampus exprimiert. Bei diesem Epilepsiesyndrom konnte erstmals eine Erklärung für die Altersabhängigkeit gefunden werden. In immunhistochemischen Untersuchungen bezüglich des Expressionsmusters von Nav1.2

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



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

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, Montreux, 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, Montreux, 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

 \triangle

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

in Mäusegehirnen wurde eine transiente Expression dieses Kanals mit beobachtet, wobei Nav1.2 durch Nav1.6 ersetzt wird. Dies könnte den selbstlimitierenden Phänotyp von BFNIS gut erklären [45].

III. Autosomal dominant vererbte fokale Epilepsi-

Autosomal dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)

Das klinische Bild der autosomal dominant vererbten nächtlichen Frontallappenepilepsie ist durch fokale hyperkinetische oder tonische Anfälle, die typischerweise nächtlich in Clustern auftreten (durchschnittlich 8 Anfälle pro Nacht), gekennzeichnet [46] und sind oft als paroxysmale nächtliche Dyskinesie oder andere Schlafstörungen wie zum Beispiel Alpträume fehlinterpretiert worden. Die Anfälle beginnen in der Kindheit und haben eine Penetranz von etwa 70-80 %. Die Penetranz definiert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Symptomen im Falle einer vorliegenden Mutation. Spontane Fälle der nächtlichen Frontallappenepilepsie (NFLE) mit gleichem klinischem Bild sind häufiger [46] und sind möglicherweise zum Teil nicht erkannte familiäre Fälle oder de novo-Mutationen. Iktuale Video-EEG-Untersuchungen konnten einen fokalen Beginn ausgehend vom Frontallappen, aber teilweise auch von der Insel zeigen, was auf einen Defekt eines grösseren Netzwerks hinweisen könnte. In zwei Pilotstudien konnte bei pharmakoresistenten Patienten ein möglicher Profit durch Nikotin-Pflaster gezeigt werden [47, 48].

Die erste Kopplungsanalyse einer grossen australischen Familie erbrachte eine Assoziation zu Chromosom 20q13.2 [49]. In der Folge wurde die erste Mutation im CHRNA4-Gen identifiziert, das für die alpha-4-Untereinheit eines neuronalen Azetycholinrezeptors kodiert [50]. Bislang sind Mutationen in drei Genen der Untereinheiten des nikotinergen Azetylcholinrezeptors (nAChR) in 15 Familien (repräsentieren ca. 10 % aller ADNFLE Familien) und in zwei sporadischen Fällen identifiziert [51-53]. Zwölf Untereinheiten sind bekannt, wobei die alpha4- und beta2-Untereinheiten im humanen Gehirn dominieren. Der nikotinerge Azetylcholinrezeptor ist ein ligandengesteuerter exzitatorischer Kationenkanal. Azetylcholin ist der endogene und Nikotin ein exogener Ligand. Die meisten nAChR befinden sich in der präsynaptischen Membran und führen zu einer vermehrten Neurotransmitterausschüttung (GABA, Glutamat, Dopamin, Noradrenalin, Serotonin oder ACh). Postsynaptische nACh-Rezeptoren sind für die schnelle exzitatorische synaptische Transmission verantwortlich. nACh-Rezeptoren spielen eine Rolle für die Kognition und die Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus. Es sind 4 Mutationen im CHRNA4- und 3 im CHRNB2-Gen, der beta-2-Untereinheit des neuronalen Azetylcholinrezeptors beschrieben [21, 54]. Kürzlich wurde eine weitere Mutation in der alpha-2-Untereinheit dieses Rezeptors, CHRNA2, gefunden [55]. Die meisten Mutationen befinden sich in den, die Pore bildenden, transmembranären M2-Segmenten. Funktionelle Untersuchungen von heterolog exprimierten alpha-4-beta-2-Untereinheiten in Xenopus-Oozyten oder HEK-Zellen zeigten sowohl Funktionsverlust als auch Zugewinn im Signalverhalten. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht gänzlich aufgeklärt, jedoch könnte eine erhöhte Azetylcholinsensitivität der gemeinsame Hauptdefekt dieser Mutationen sein [21, 56]. Wie diese Veränderungen nächtliche Frontallappenanfälle verursachen können, bleibt zu untersuchen. Cholinerge Neuronen sind Bestandteil der thalamokortikalen Schleifen, die eine wichtige Rolle in der rhythmischen Aktivität während des Schlafs und vor allem im Frontallappen spielen, was möglicherweise für die Pathophysiologie dieser Erkrankung verantwortlich sein könnte [57].

Durch eine PET-Untersuchung, mit [F]18-F-A-85380, einem Liganden mit hoher Affinität und Spezifität für alpha4beta2-nACh-Rezeptoren, konnte die zerebrale Verteilung der nACh-Rezeptoren bei Patienten mit AD-NFLE im Vergleich zu Kontrollen untersucht werden [58]. Hierbei fand sich eine erhöhte Rezeptordichte im Mesenzephalon der Patienten. Verschiedene Rattenund Mausmodelle mit ADNFLE sind generiert worden [59]. Darunter zeigte eine Knock-in-Maus mit einer Mutation die beim Menschen gefunden wurde (alpha4-S248F), auf kleinste Nikotininjektionen ein Verhalten, das an die Semiologie der ADNFLE erinnert [60].

Familiäre Temporallappenepilepsien (FTLE)

Familiäre Temporallapenepilepsien können in zwei Subgruppen unterteilt werden: Die mesiale (FMTLE) und die laterale (ADLTE) Form.

Mesiale Temprallappenepilepsie (FMTLE)

Die familiäre Temporallappenepilepsie ist ein benignes Epilepsie-Syndrom, das sich im frühen Erwachsenenalter manifestiert. Die Anfälle beinhalten typischerweise Auren mit psychischen, autonomen und sensorischen Symptomen. Sowohl einfache als auch komplexfokale und in seltenen Fällen sekundär generalisierte Anfälle sind beschrieben. Es gibt eine intra-familiäre Variabilität der Symptome. In der zerebralen Kernspintomographie finden sich keine Auffälligkeiten. Der Verlauf der Erkrankung ist meist gutartig. Die Heterogenität der FMTLE zeigte sich, nachdem familiäre Temporallappenepilepsien mit schwereren Verläufen, häufigen Hippokampussklerosen und einer variablen Assoziation zu Fieberkrämpfen beschrieben wurden [61, 62]. In diesen Fällen beginnt die Erkrankung zwischen dem ersten und dritten Lebensjahrzehnt (durchschnittlicher Beginn 10.

Lebensjahr). Interiktuale EEGs zeigen häufige temporale Entladungen. Die Patienten sind oft pharmakoresistent. Es wird bislang kontrovers diskutiert, ob eine Hippokampussklerose möglicherweise die Folge von Fieberkrämpfen, anhaltenden Anfällen oder einer frühen Läsion ist. Darüber hinaus sind einige Familien mit Fieberkrämpfen und Temporallappenanfällen, jedoch ohne hippokampale Auffälligkeiten im MRT beschrieben worden. Eine gemeinsame genetische Suszeptibilität beider Anfallstypen wird angenommen [63]. Bislang konnte für die klassische Form der familiären Temporallappenepilepsie (ohne Hippokampussklerose) ein genetischer Lokus auf Chromosom 4q identifiziert werden [64].

Laterale Temporallappenepilepsie (ADLTE)

Die autosomal dominant vererbte laterale Temporallappenepilepsie oder auch fokale Epilepsie mit akustischen Auren (ADPEAF: "Autosomal Dominant Epilepsy with Auditory Features") beginnt im Kindes- oder Erwachsenenalter und weist einen benignen Verlauf auf. Klinisches Kennzeichen sind akustische und visuelle Halluzinationen oder eine rezeptorische Aphasie bei den meisten der betroffenen Familienmitglieder. Die Anfälle sind zum Teil durch Geräusche triggerbar. Interiktuale EEGs sind unauffällig oder zeigen diskrete Veränderungen. Die zerebrale Kernspintomographie stellt sich mit Ausnahme einer Familie mit Auffälligkeiten im lateralen Temporallappen [65] altersentsprechend dar. Jedoch sind funktionelle Einschränkungen in der Sprachverarbeitung beschrieben, die mittels AEP (akustisch evozierten Potenzialen), fMRT und Magnetenzephalographie (MEG) festgestellt wurden [66, 67]. Patienten mit ADLTE sprechen in der Regel gut auf eine antikonvulsive Therapie an, wobei kürzlich eine Familie mit zwei pharmakoresistenten Patienten und rezidivierenden Status epileptici beschrieben wurde [68].

Bei etwa der Hälfte der Familien konnte eine Assoziation zu Mutationen im LGI1-Gen (leucine-rich, glioma-inactivated 1) gezeigt werden. Die Penetranz beträgt 67 % [69]. Darüber hinaus wurden in ca. 2 % der sporadischen Fälle mit idiopathischer fokaler Epilepsie mit akustischen Auren de novo-LGI1-Mutationen gefunden [70]. Diese Patienten zeigten das gleiche klinische Bild wie bei ADLTE, hatten jedoch keine positive Familienanamnese. 25 LGI1-Mutationen sind bislang bei Patienten mit familiärer und sporadischer Temporallappenepilepsie gefunden worden. Die Mutationen sind über das gesamte Gen verteilt und stellen meistens Missense-Mutationen dar, die sowohl im N-terminalen LLR ("Leucine Rich Repeat") als auch im C-terminalen EPTP (beta-Schleife) zu finden sind. In einem dreidimensionalen Modell der LRR-Proteinregion konnten die Punktmutationen in zwei unterschiedliche Gruppen eingeteilt werden: strukturelle und funktionelle Mutationen. Für "Frameshift"., "Nonsense"- und "Splice"-Mutationen ist ebenfalls beschrieben worden, dass sie zu einem Proteinabbruch oder einer internalen Deletion führen können. Diese verschiedenen Mutationstypen sind mit einem ähnlichen Phänotyp vergesellschaftet, wobei eine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation nicht nachgewiesen werden konnte. Sowohl Abbruchals auch Punktmutationen scheinen die Sekretion der mutierten Proteine zu verhindern, was einen Funktionsverlust vermuten lässt. Die Funktion von LGI1 ist bislang unklar [70, 71]. Sequenzanalysen zeigten, dass LGI1 keine Untereinheit eines Ionenkanals ist, es interagiert aber mit AMPA-Rezeptoren und eventuell auch mit dem Kaliumkanal Kv1.1 [72, 73]. Eine aktuelle Studie untersuchte die Rolle von LGI1 in der postnatalen Entwicklung der glutamatergen Schleifen im Hippokampus transgener Mäuse: das mutierte LGI1-Protein inhibiert das dendritische Wachstum und verstärkt die Dendritendichte und führt so zu einer erhöhten exitatorischen synaptischen Übertragung [74].

Perspektiven

Die Gentechnik hat sich rasch entwickelt, was eine raschere, effektivere und billigere Genotypisierung möglich macht. Man kann erwarten, dass weitere genetische Defekte bei Epilepsien und anderen Erkrankungen in naher Zukunft identifiziert werden. Diese Ergebnisse dann in den klinischen Alltag zu übertragen, ist ein weiterer Schritt. In einigen Fällen können genetische Defekte klinische Beobachtungen erklären, wie im Falle des vermehrten Auftretens myoklonischer Anfälle bei SMEI-Patienten unter einer Therapie mit Natriumkanal-Blockern. Routinemässige genetische Untersuchungen sind jedoch bislang noch nicht sinnvoll, da genetische Defekte einerseits nur bei wenigen Patienten mit häufigen idiopathischen Epilepsie-Syndromen gefunden wurden und andererseits meistens keine therapeutischen Konsequenzen nach sich ziehen. Jedoch können die Kenntnis des genetischen Defektes und deren zugrunde liegender Mechanismus Wege für neue therapeutische Strategien der Epilepsiebehandlung aufzeigen. Zum Beispiel können defekte Proteine als pharmakologische Targets verwendet werden, wie im Falle der KCNQ- Kanäle.

Referenzen

- 1. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. Mayo Clin Proc 1996; 71: 576-586
- 2. Freitag CM, May TW, Pfafflin M et al. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. Epilepsia 2001; 42: 979-985
- 3. Coppola G, Castaldo P, Miraglia del Giudice E et al. A novel KCNQ2 K+ channel mutation in benign neonatal convulsions and centrotemporal spikes. Neurology 2003; 61: 131-134

- 4. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J et al. KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. Neurology 2008: 71: 177-183
- 5. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. Dev Med Child Neurol 2008; 50: 648-654
- 6. Aicardi J. Epilepsy in children. New York: Raven Press, 1994
- 7. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E et al. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: insights into possible genetic factors. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 25-28
- 8. Vadlamudi L, Kjeldsen MJ, Corey LA et al. Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration. Epilepsia 2006; 47:
- 9. Bali B, Kull LL, Strug LJ et al. Autosomal dominant inheritance of centrotemporal sharp waves in rolandic epilepsy families. Epilepsia 2007; 48:
- 10. Strug LJ, Clarke T, Chiang T et al. Centrotemporal sharp wave EEG trait in rolandic epilepsy maps to Elongator Protein Complex 4 (ELP4). Eur J Hum Genet 2009: 17: 1171-1181
- 11. Kugler SL, Bali B, Liebermann P et al. An autosomal dominant genetically heterogenous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. Epilepsia 2008: 49: 1086-1090
- 12. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M et al. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia. Ann Neurol 1995; 38: 633-642
- 13. Roll P, Rudolf G, Pereira S et al. SRPX2 mutations in disorders of language cortex and cognition. Hum Mol Genet 2006; 15: 1195-1207
- 14. Tanaka K, Arao T, Maegawa M et al. SRPX2 is overexpressed in gastric cancer and promotes cellular migration and adhesion. Int J Cancer 2009; 124:
- 15. Clarke T, Baskurt Z, Strug LJ, Pal DK. Evidence of shared genetic risk factors for migraine and rolandic epilepsy. Epilepsia 2009; 50: 2428-2433
- 16. Taylor I, Berkovic SF, Kivity S et al. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. Brain 2008; 131: 2287-2294
- 17. Grosso S, Orrico A, Galli L et al. SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome. Neurology 2007; 69: 609-611
- 18. Livingston JH, Cross JH, Mclellan A et al. A novel inherited mutation in the voltage sensor region of SCN1A is associated with Panayiotopoulos syndrome in siblings and generalized epilepsy with febrile seizures plus. J Child Neurol 2009: 24: 503-508
- 19. Plouin P. Benign idiopathic neonatal convulsions (familial and non-familial): open questions about these syndromes. In: Wolf P (ed): Epileptic Seizures and Syndromes. London: John Libbey & Co, 1994; 193-201
- 20. Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. Benign familial neonatal convulsions: always benign? Epilepsy Res 2007; 73: 245-249
- 21. Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channel defects in idiopathic epilepsies. Curr Pharm 2005; 11: 2737-2752
- 22. Maljevic S, Wuttke TV, Lerche H. Nervous system KV7 disorders: breakdown of a subthreshold brake. J Physiol 2008; 586: 1791-1780
- 23. Devaux JJ, Kleopa KA, Cooper EC, Scherer SS. KCNQ2 is a nodal K+ channel. J Neurosci 2004; 24: 1236-1244
- 24. Soldovieri MV, Cilio MR, Miceli F et al. Atypical gating of M-type potassium channels conferred by mutations in uncharged residues in the S4 region of KCNQ2 causing benign familial neonatal convulsions. J Neurosci 2007; 27: 4919-4928
- 25. Dedek K, Kunath B, Kananura C et al. Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K+ channel. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 12272-12277
- 26. Wuttke TV, Jurkat-Rott K, Paulus W et al. Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative KCNQ2 mutations. Neurology 2007; 69:

- 2045-2053
- 27. Hunter J, Maljevic S, Shankar A et al. Subthreshold changes of voltage-dependent activation of the K(V)7.2 channel in neonatal epilepsy. Neurobiol Dis 2006: 24: 194-201
- 28. Geiger J, Weber YG, Landwehrmeyer B et al. Immunohistochemical analysis of KCNQ3 potassium channels in mouse brain. Neurosci Lett 2006; 400:
- 29. Weber YG, Geiger J, Kämpchen K et al. Immunohistochemical analysis of KCNQ2 potassium channels in adult and developing mouse brain. Brain Res 2006: 1077: 1-6
- 30. Wuttke TV, Seebohm G, Bail S et al. The new anticonvulsant retigabine favors voltage-dependent opening of the Kv7.2 (KCNQ2) channel by binding to its activation gate. Mol Pharmacol 2005; 67: 1009-1017
- 31. Schenzer A, Friedrich T, Pusch M et al. Molecular determinants of KCNQ (Kv7) K+ channel sensitivity to the antikonIsant retigabine. J Neurosci
- 32. Vigevano F, Fusco L, Di Capua M et al. Benign infantile familial convulsions. Eur J Pediatr 1992: 151: 608-612
- 33. Guipponi M, Rivier F, Vigevano F et al. Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. Hum Molec Genet 1997;
- 34. Szepetowski P, Rochette J, Berquin P et al. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: A new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. Am J Hum Genet 1997: 61: 889-898
- 35. Weber YG, Berger A, Bebek N et al. Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families. Epilepsia 2004; 45:
- 36. Ishii A, Zhang B, Kaneko S, Hirose S. Positive association between benign familial infantile convulsions and LGI4. Brain Dev 2009; epub ahead of print
- 37. Caraballo R, Pavek S, Lemainque A et al. Linkage of benign familial infantile convulsions to chromosome 16p12-q12 suggests allelism to the infantile convulsions and choreoathetosis syndrome. Am J Hum Genet 2001;
- 38. Rochette J, Roll P, Szepetowski P. Genetics of infantile seizures with paroxysmal dyskinesia: the infantile convulsions and choreoathetosis (ICCA) and ICCA-related syndromes. J Med Genet 2008; 45: 773-779
- 39. Vanmolkot KRJ, Kors EE, Hottenga J-J et al. Novel mutations in the Na+, K+-ATPase pump gene ATP1A2 associated with familial hemiplegic migraine and benign familial infantile convulsions. Ann Neurol 2003; 54: 360-366.
- 40. Weber YG, Jacob M, Weber G et al. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: Suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. Epilepsia 2008; 49: 1959-1964
- 41. Heron SE, Crossland KM, Andermann E et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. Lancet 2002; 360: 851-852
- 42. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. Ann Neurol 2004: 55: 550-557
- 43. Scalmani P, Rusconi R, Armatura E et al. Effects in neocortical neurons of mutations of the Na(v)1.2 Na+ channel causing benign familial neonatalinfantile seizures. J Neurosci 2006; 26: 10100-10109
- 44. Xu R, Thomas EA, Jenkins M et al. A childhood epilepsy mutation reveals a role for developmentally regulated splicing of a sodium channel. Mol Cell Neurosci 2007; 35: 292-301
- 45. Liao Y, Deprez L, Antonnen A et al. Mutations in the Nav1.2 channel (SCN2A) associated with neonatal-infantile seizures. Abstract FENS 2008, Geneva

- 46. Oldani A, Zucconi M, Asselta R et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. Brain 1998; 121: 205-223
- 47. Brodtkorb E, Picard F. Tobacco habits modulate autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsy Behav 2006; 9: 515-520
- 48. Willouahby JO. Pope KJ. Eaton V. Nicotine as an antiepileptic agent in ADNFLE: an N-of-one study. Epilepsia 2003; 44: 1238-1240
- 49. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF et al. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2. Nat Genet 1995: 10: 117-118
- 50. 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:
- 51. Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. Nat rev Neurosci 2004: 5: 443-448
- 52. Phillips HA, Marini C, Scheffer IE et al. A de novo mutation in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. Ann Neurol 2000; 48: 264-267
- 53. Chen Y, Wu L, Fang Y et al. A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. Epilepsv Res 2009: 83: 152-156
- 54. Díaz-Otero F, Quesada M, Morales-Corraliza J et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy with a mutation in the CHRNB2 gene. Epilepsia 2008: 49: 516-520
- 55. 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
- 56. Hoda JC, Wanischeck M, Bertrand D, Steinlein OK. Pleiotropic functional effects of the first epilepsy-associated mutation in the human CHRNA2 gene. FEBS Lett 2009; 583: 1599-160454.
- 57. Hogg RC, Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from structure to brain function. Rev Physiol Biochem Pharmacol 2003;
- 58. Picard F, Bruel D, Servent D et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. Brain 2006; 129: 2047-2060
- 59. Zhu G, Okada M, Yoshida S et al. Rats harboring S284L Chrna4 mutation show attenuation of synaptic and extrasynaptic GABAergic transmission and exhibit the nocturnal frontal lobe epilepsy phenotype. J Neurosci 2008: 28: 12465-12476
- 60. Teper Y, Whyte D, Cahir E et al. Nicotine-induced dystonic arousal complex in a mouse line harboring a human autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy mutation. J Neurosci 2007; 27: 10128-10142
- 61. Vadlamudi L, Scheffer IE, Berkovic SF. Genetics of temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74: 1359-1361
- 62. Gambardella A, Labate A, Giallonardo A et al. Familial mesial temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. Epilepsia 2009; 50(Suppl 5):
- 63. Claes L, Audenaert D, Deprez L et al. Novel locus on chromosome 12q22q23.3 responsible for familial temporal lobe epilepsy associated with febrile seizures. J Med Genet 2004; 41710-41714
- 64. Hedera P, Blair MA, Andermann E et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy maps to chromosome 4q. Epilepsia 2005; 46(Suppl 6): 79-80 (Ab-
- 65. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. Arch Neurol 2003; 60: 1546-1551
- 66. Brodtkorb E, Steinlein OK, Sand T. Asymmetry of long-latency auditory

- evoked potentials in LGI1-related autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 1692-1694
- 67. Ottman R, Rosenberger L, Bagic A et al. Altered language processing in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. Neurology 2008: 71: 1973-1980
- 68. Di Bonaventura C, Carni M, Diani E et al. Drug resistant ADLTE and recurrent partial status epilepticus with dysphasic features in a family with a novel LGI1mutation: electroclinical, genetic, and EEG/fMRI findings. Epilepsia 2009: 50: 2481-2486
- 69. Rosanoff MJ, Ottman R. Penetrance of LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. Neurology 2008; 71: 567-
- 70. Nobile C. Michelucci R. Andreazza S et al. LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. Hum Mutat 2009; 30: 530-
- 71. Striano P, de Falco A, Diani E et al. A novel loss-of-function LGI1 mutation linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy. Arch Neurol 2008: 65: 939-942
- 72. Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T et al. Epilepsy-related ligand/receptor complex LGI1 and ADAM22 regulate synaptic transmission. Science 2006;
- 73. Schulte U, Thumfart JO, Klöcker N et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. Neuron 2006: 49: 697-706
- 74. Zhou YD, Lee S, Jin Z et al. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. Nat Med 2009; 15:

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Holger Lerche Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie Hertie Institut für Klinische Hirnforschung Universitätsklinikum Tübingen Hoppe-Seyler-Str. 3 D 72076 Tübingen, Germany Tel. 0049 7071 298 2057 Fax 0049 7071 295 260 holger.lerche@uni-tuebingen.de

Von der benignen Rolando-Epilepsie (BRE) zum elektrophysiologischen Status im Schlaf (ESES): elektrophysiologische und klinische Evolution – Definition und EEG-Diagnostik

Zusammenfassung

Die benigne Rolando-Epilepsie ist ein häufiges Epilepsiesyndrom im Kindesalter. Atypische Phänomene bezüglich des Alters der Erstmanifestation und im klinischen Erscheinungsbild können jedoch auf einen ungünstigen Verlauf mit Übergang in ein CSWS-Syndrom (Epilepsie mit "kontinuierlichen Spike wave-Entladungen" im Schlaf) oder in ein Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) hinweisen. Die klinische Abgrenzung zwischen diesen beiden Syndromen ist nicht immer eindeutig möglich. Kinder mit CSWS zeigen meist eine globale Entwicklungsregression und nicht selten eine therapieschwierige Epilepsie. Bei Kindern mit LKS hingegen stehen die sprachlichen Einbussen klinisch im Vordergrund, die Epilepsie stellt eher einen "Nebenschauplatz" dar. Die Problematik der klaren Zuordnung zu einem der beiden genannten Epilepsiesyndrome bzw. deren Überschneidung wird anhand eines Fallbeispiels aufgezeigt. Beide Krankheitsbilder gehen mit einem elektrophysiologischen Status epilepticus im non-REM-Schlaf (ESES) einher, weisen aber in der dominierenden Lokalisierung der Sharp wave-Aktivität Unterschiede auf. Wann von einem ESES gesprochen wird, ist in der Literatur uneinheitlich. 2009 wurden deshalb Leitlinien vorgeschlagen, die Definition und Diagnostik präzisieren, um für Therapiestudien eine klare Grundlage zu schaffen. Diese Leitlinien werden im Folgenden ebenfalls kurz dargestellt.

Epileptologie 2010; 27: 19 – 26

Schlüsselwörter: BRE, ESES, CSWS, LKS, Definition, diagnostische Kriterien

From Single Spikes to Electrical Status Epilepticus During Sleep: Electrical and Clinical Evolution, Definition and Diagnostic Approach

The benign focal epilepsy of childhood (BFE, BECTS) is one of the most frequently occurring epilepsy syndromes in childhood. Atypical features concerning age of manifestation of seizures and clinical symptoms might give a hint for the development of one of the "non-benign" variants like CSWS-("Continuous Spike and Waves During Slow Sleep") or Landau-Kleffner syndrome

Although there is an overlap between these two syndromes, children with CSWS present with a more

Gabriele Wohlrab, Bigna Bölsterli, Neurophysiologie, Universitäts-Kinderspital Zürich

global regression, have more problematic epilepsy, and have EEG foci localized predominantly in frontotemporal or frontocentral regions. In contrast, children with LKS present with an aquired auditory agnosia, fewer seizures, and EEG foci in the posterotemporal regions. In both syndromes, the electrophysiological background is an electrophysiological status epilepticus in non-REM sleep (ESES). Slow-wave sleep must be recorded to confirm the diagnosis of ESES. The definition of ESES is contradictory in the literature. Guidelines focusing on that topic were published last year and are mentioned in this article.

Key words: BFE, ESES, CSWS, LKS, guidelines

De l'épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques (EPR) à l'état de mal électrique pendant le sommeil lent (ESES) : évolution électrophysiologique et clinique – définition et diagnostic EEG

L'épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques est un syndrome épileptique fréquent chez les enfants. Des phénomènes atypiques, par exemple au niveau de l'âge de la première manifestation ou des formes d'expression clinique peuvent toutefois être les indices d'un pronostic défavorable avec transition à un syndrome de pointes continues du sommeil ou un syndrome de Landau-Kleffner (SLK). Une délimitation clinique claire entre ces deux syndromes n'est pas toujours possible. Les enfants avec un CSWS affichent généralement une régression globale dans leur développement, avec assez fréquemment une épilepsie rebelle au traitement. Chez les enfants avec un SLK en revanche, les déficits du langage constituent le signe clinique prédominant, l'épilepsie étant plutôt reléguée au second plan. La problématique de l'affectation claire à l'un des deux syndromes épileptiques évoqués ou de leur recoupement est illustrée à l'appui d'un cas de figure. Aux deux pathologies s'associe un état de mal électrique pendant le sommeil lent (ESES), mais des différences apparaissent dans la localisation dominante de l'activité de pointesondes. La littérature est divisée sur la définition exacte de l'ESES. C'est pourquoi des directives ont été proposées en 2009 qui précisent la définition et le diagnostic afin de créer une base claire pour les études de thérapies. Suit également une définition succincte de ces di-

Mots clés: EPR, ESES, CSWS, SLK, définition, critères diagnostiques

Einleitung

Der Begriff des "elektroenzephalographischen Status epilepticus im Schlaf" (ESES, "Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep") definiert ein elektroenzephalographisches Muster, das durch einen bioelektrischen Status im non-REM-Schlaf charakterisiert wird. Zu Beginn der siebziger Jahre wurde dieses Phänomen von Patry et al. erstmals bei sechs Kindern beschrieben: "...sleep induces, night after night and sometimes over a period of many years, a dramatic modification of the EEG, very characteristic of petit mal status but without any clinical accompaniment or changes in normal sleep pattern"[1].

Dieses EEG-Bild gilt als das elektrophysiologische Korrelat der Epilepsie mit "kontinuierlichen Spike wave-Entladungen" im Schlaf (CSWS-Syndrom) und des Epilepsie-Aphasie-(Landau-Kleffner-, LKS-)Syndroms. Diese beiden Syndrome werden sowohl den epileptischen Enzephalopathien zugerechnet, gelten aber auch als eine atypische Variante, vom klinischen und elektroenzephalographischen Bild her wohl als "Maximalvariante", der idiopathischen benignen fokalen Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (benigne Rolando-Epilepsie, BRE). Im Folgenden sollen einige Aspekte der elektroenzephalographischen (EEG-)Diagnostik, der möglichen Evolution der zentro-temporalen Spikes zum elektrophysiologischen Status im Schlaf und deren neuropsychologische Konsequenzen angesprochen werden.

Definition

Patry und seine Mitarbeiter beschrieben in ihrer Originalarbeit die EEG-Auffälligkeiten des elektrischen Status epilepticus dahingehend, dass diese im Schlaf "kontinuierlich" werden. Mit "kontinuierlich" ist gemeint, dass während 85 % des non-REM-Schlafes Spikes and Slow Waves (SW) zu sehen sind. Dieser Anteil der Zeit des non-REM-Schlafes wird auch als Spike-Wave-Index (SWI) bezeichnet und kann in der visuellen Auswertung des EEGs bestimmt werden. Diese Definition wird mittlerweile weiter gefasst und bezieht auch Kinder mit vergleichbarer klinischer Symptomatik ein, deren EEG eine signifikante Aktivierung der SW-Muster im Schlaf aufweisen, das heisst einen SWI von 25 % und höher [2, 3].

Die Definitionen in der Literatur, was als ESES einzustufen ist, sind sehr uneinheitlich (Schwankungsbreite des SWI zwischen 25 % und mindestens 85 %). Von M. Scheltens-de Boer wurden deshalb Leitlinien ausgearbeitet mit Vorschlägen zu Definition und Diagnostik eines ESES. Diese wurden 2009 in der Zeitschrift Epilepsia publiziert [4].

Folgende Kriterien werden für die Diagnose eines ESES vorgeschlagen:

- Erforderlich ist eine signifikante Aktivierung epileptiformer Aktivität im non-REM-Schlaf, mitunter auch im REM-Schlaf (SWI mindestens 50 %).
- Die Verteilung der epileptiformen Aktivität im Wachen und im Schlaf kann fokal, multifokal, unilateral, bilateral asymmetrisch oder diffus sein.
- Das ESES-Muster kann (sub)kontinuierlich, fragmentarisch oder periodisch auftreten.
- Die Hintergrundaktivität, fokale Verlangsamungen und die Schlafarchitektur spielen vermutlich eine bedeutsame Rolle in der Einordnung der klinischen Symptome, deren Schweregrad und der Prognose des Krankheitsbildes und müssen in die Gesamtbeurteilung einbezogen werden.
- Als optimal zur Vergleichbarkeit und Erhebung wissenschaftlicher Daten wird ein 24-Stunden Video-EEG mit Polygraphie (EOG, Puls-Oximeter) zur Erfassung der Wach- und Schlafphasen vorgeschlagen, die Beurteilung zumindest des ersten und letzten Schlafzyklus und eine Auswertung nach folgender Skalie-
 - 0 (keine SW)
 - 1 (0-20 % SW)
 - 2 (20-50 % SW)
 - 3 (50-85 % SW)
 - 4 (>85 % SW)
- Für die "klinische Routine" wird ein EEG nach Schlafentzug mit Erfassung der Schlaf- und anschliessenden Wachphase als Screening-Methode als ausreichend erachtet und bei hochgradigem Verdacht auf ein ESES ein anschliessendes 24-Stunden-EEG empfohlen.

ESES - CSWS: eine Entität? Begriffsverwirrung?

Die Begriffe ESES ("Electrical Status Epilepticus in Sleep" oder präziser das elektrophysiologische Bild wiedergebend "electrical status epilepticus during slow sleep", das heisst im non-REM-Schlaf) und CSWS ("Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep") werden nicht selten synonym verwendet [5]. Von einzelnen Autoren [6] wird allerdings eine klare Trennung zwischen dem elektrophysiologischen Muster der exzessiven SW-Aktivierung im Schlaf und den unterschiedlichen klinischen Begleiterscheinungen vorgeschlagen.

Nickels und Wirrell [6] postulieren, den Terminus "ESES" als ausschliesslich elektrophysiologisches Korrelat zu verwenden und die mit unterschiedlichen Symptomen versehenen Syndrome CSWS und LKS als klinische Entitäten zu bezeichnen: "... the terms continuous spike wave in slow-wave sleep (CSWS) and Landau-Kleffner syndrome (LKS) describe the clinical epileptic

syndromes seen with ESES" [6].

Die Vorschläge zur Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie [7, 8, 9] führen CSWS und LKS als zwei verschiedene Krankheitsbilder in der Gruppe der Epilepsien und Syndrome auf, die nicht eindeutig als fokal oder generalisiert einzustufen sind, und ordnen sie den epileptischen Enzephalopathien zu. Die klinischen und elektroenzephalographischen Befunde lassen jedoch auch den Schluss zu, dass es sich um verschiedene Ausprägungen des gleichen Krankheitsbildes handelt.

ESES plus klinische Symptomatik – CSWS oder LKS?

Fallbeispiel: Xenia Y. ist ein heute 5^{1/2}-jähriges Mädchen. Schwangerschaft, Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen komplikationslos. Die Familienanamnese ist negativ für Epilepsien oder neurologische Erkrankungen. Erste Anfälle traten im Alter von 2 ^{1/2} Jahren auf, beschrieben als Kloni im linken Mundwinkel. Das erste abgeleitete EEG zeigte einen rechtsseitigen Rolando-Fokus. Die Anfallshäufigkeit nahm rapide zu bis zum fokalen Status epilepticus, sodass die Verdachtsdiagnose Epilepsia partialis continua gestellt wurde. Die Kloni betrafen den linken Mundwinkel, zudem beide Augenlider, und Xenia bot repetitive Nickbewegungen mit dem Kopf. Die antiepileptische Therapie mit Valproinsäure, Carbamazepin, Sultiam, Levetiracetam, Clonazepam, Topiramat und ketogener Diät erbrachte jeweils nur eine

kurzfristige Verbesserung des Zustandsbildes. Die ausführliche Diagnostik einschliesslich wiederholter MRI-Untersuchungen ergab keinen pathologischen Befund. Das EEG zeigte interiktal einen Sharp wave-Fokus rechts zentro-temporal, der im non-REM-Schlaf kontinuierlich (SWI > 85 %, Abbildungen 1a, b) nachweisbar war. Im Wachen war bei altersgerechter Hintergrundaktivität eine rasche Propagation der rechts zentrotemporalen SW-Aktivität in die linke zentrotemporale Region mit Anfällen in Form von Nickbewegungen des Kopfes und Lidmyoklonien vergesellschaftet. Diese Propagation innerhalb weniger Millisekunden war auch im Schlaf nachweisbar (Abbildung 1c). Nur isoliert kam es zu generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. In Phasen mit hoher Anfallsfrequenz und höherer Spike-Dichte auch im Wachzustand zeigte Xenia einen Verlust der expressiven Sprache, ein reduziertes Sprachverständnis und eine motorische Ungeschicklichkeit der linken Hand. Es kam jedoch zu keiner globalen Regression ihrer kognitiven Fähigkeiten, wie auch im Abstand von einem Jahr durchgeführte entwicklungsdiagnostische Untersuchungen (jeweils EQ 90) zeigten.

Die benigne fokale Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes (benigne Rolando-Epilepsie, BRE), ist mit 15-20 % aller kindlichen Epilepsien die häufigste fokale Epilepsie im Kindesalter. Im Gegensatz dazu gehören CSWS und LKS mit einer Prävalenz von 0,2 % zu den seltenen kindlichen Epilepsieformen [10]. Die genaue Inzidenz des ESES ist, vor allem bei unterschiedlicher Verwendung des Begriffes und der Definitionen nicht bekannt [3].

In der klinischen Präsentation wird dem CSWS-Syn-



Abb. 1a: Non-REM Schlaf, Alter: 41/2 Jahre "Generalisiertes SW-Muster"

Ampl. 15 µV/mm 10 Sek./Seite



Abb. 1b: Non-REM Schlaf, Alter: 41/2 Jahre

Ampl. 20 µV/mm 10 Sek./Seite

drom in 80 % eine Erstmanifestation durch epileptische Anfälle in hoher Anfallsfrequenz (wöchentlich, in 93 % mehrfach täglich) in variabler Anfallssymptomatik zugeordnet. Die Anfallsformen reichen von fokal motorischen Anfällen über typische und atypische Absencen, atonischen Anfällen mit Sturz bis hin zu meist nächtlichen generalisiert tonisch-klonischen Anfällen. Tonische Anfälle treten nicht auf.

Entwicklungsdefizite stellen eine "conditio sine qua non" für die Diagnose CSWS-Syndrom dar. Die Entwicklungsstörungen werden im Zusammenhang mit dem bioelektrischen Status im Schlaf als "globale Regression von Fertigkeiten" eingestuft [6]. Die einschneidenden multimodalen kognitiven Defizite beziehen neben Störungen der räumlichen und zeitlichen Wahrnehmung auch Störungen des Kurzzeitgedächtnisses und der Sprachfunktionen mit ein. Das Sprachverständnis scheint jedoch erhalten zu sein [11]. Häufig sind diese neuropsychologischen Defizite mit Verhaltensauffälligkeiten, affektiven Störungen, Konzentrationsproblemen und Hyperaktivität gekoppelt. Motorische Defizite wie Ataxie, Dyspraxie, Dystonie oder Halbseitensymptome können das klinische Bild ergänzen. Das Manifestationsalter des CSWS ist sehr variabel, vom frühen Kleinkindalter bis zum Adoleszenten mit einem Altersmaximum im Vorschulalter (1-14 Jahre, mean 4-8 Jahre). Die Prognose scheint bei Beginn in jüngerem Alter ungüns-

Das Landau-Kleffner-Syndrom wurde erstmals 1957 anhand der Kasuistiken von 5 Kindern als erworbene Sprachstörung bis hin zum Sprachverlust im Zusammenhang mit der Neumanifestation einer Epilepsie beschrieben [12]. Es zeigt sich bei etwa der Hälfte der Kinder primär als aphasische Störung infolge einer auditorischen Agnosie, die vor epileptischen Anfällen auftreten kann und bei einer Minderheit auch das einzige Symptom darstellt. Nur eine kleine Minderheit der betroffenen Kinder (ca. 15 %) zeigte vor Erkrankungsbeginn bereits eine Sprachentwicklungsstörung. Der Verlust von Fertigkeiten betrifft primär das Sprachverständnis. Die Kinder sind nicht mehr in der Lage, Sprache zu verstehen. Bei schwerer Ausprägung der Symptomatik können auch Laute wie das Klingeln des Telefons nicht mehr korrekt zugeordnet werden. Neben der Aphasie zeigt die Mehrzahl der Kinder Konzentrationsdefizite, eine vermehrte Irritabilität, motorische Hyperaktivität und autistische Züge in ihrem Verhalten auf. Der Schweregrad und der Verlauf der aphasischen Störung wird als unterschiedlich beschrieben von milden Verläufen mit weitgehender Erholung bis hin zum langsam progredienten Zerfall der Sprachfunktionen [13].

Lediglich bei 40-50 % der Kinder stellen die Anfälle das erste Symptom dar, wobei auch hier verschiedene Anfallsformen (fokal motorische Anfälle, atypische Absencen mit Augendeviation, Lidmyoklonien, Nickbewegungen des Kopfes, gelegentlich auch sekundär generalisiert tonisch-klonische Anfälle) zu beobachten sind. Atonische Anfälle gehören im Gegensatz zum CSWS-Syndrom nicht zu den charakteristischen Anfallsformen. Insgesamt kommt es bei 70-80 % der Kinder zu meist seltenen epileptischen Anfällen, die gut medika-



Abb. 1c: Non-REM Schlaf, Alter: 41/2 Jahre

Ampl. 15 µV/mm 5 Sek./Seite

mentös kontrollierbar sind. Bei ca. einem Drittel handelt es sich um isolierte Anfälle [14]. Eine Fluktuation der klinischen und elektrophysiologischen Phänomene im Krankheitsverlauf, das heisst der Übergang von einem LKS- in ein CSWS-Syndrom wurde beschrieben [6, 15].

Fall Xenia: Die klinischen Symptome mit atypischen Absencen, Lidmyoklonien und Nickbewegungen des Kopfes sind sowohl beim CSWS-, als auch beim LKS zu registrieren. Die hohe Anfallsfrequenz würde eher die Zuordnung zum CSWS, die fehlende globale Regression und dominierenden Spracheinbussen eher zum LKS passen.

Von der benignen Rolando-Epilepsie zum ESES

Die typische benigne Rolando-Epilepsie (BRE; Synonyme: BECTS, benigne Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes; BFEC, "Benign Focal Epilepsy of Childhood") ist ein elektroenzephalographisch und klinisch gut beschriebenes Krankheitsbild. Gehäufte kognitive Defizite leichteren Ausmasses, Aufmerksamkeits- und Teilleistungsstörungen sind bei dieser Patientengruppe geläufig. Atypische Faktoren wie frühes Manifestationsalter, nur tagsüber auftretende Anfälle, postiktale Todd'sche Parese, prolongierte Anfälle, Status epilepticus oder atypische EEG-Phänomene (atypische Spike-Morphologie, unübliche Spike-Lokalisation oder zusätzliche absencentypische Sharp wave-Aktivität) sind jedoch keine Rarität [16]. Kinder mit atypischen Phänomenen im Rahmen einer BRE weisen ein höheres Risiko für ko-

gnitive Einbussen mit niedrigerem Gesamt- und Verbal-IQ und den Übergang in ein CSWS-Syndrom auf [17, 18] (Abbildung 2). Die von Kramer publizierte Studie, die ätiologische und therapeutische Aspekte des CSWS-Syndroms näher analysierte, fand eine vorangehende BFE bei 37 % (11 von 30) ihrer Patienten. Er beschreibt aber auch symptomatische Formen, darunter sind Kinder mit einem zugrunde liegenden Hydrozephalus (17%), einer Schizenzephalie und einer postpartalen intrakraniellen Blutung in je einem Fall. Fünf Kinder (17%) litten unter einer Zerebralparese. Eine ätiologische Klärung war bei 7 von 30 Patienten (23%) nicht möglich [5].

ESES – fokale oder generalisierte Sharp waves?

Die Diagnose ESES erfordert eine Ableitung im non-REM-Schlaf. Wie bereits erwähnt, setzte die Erstdefinition von Patry et al. [1] einen SWI von >85% voraus. Dieses strikte Kriterium wird in der Internationalen Liga gegen Epilepsie nicht mehr gefordert, unter anderem weil Langzeitableitungen mit Erfassung des gesamten Nachtschlafs gezeigt haben, dass der SWI im ersten Schlafzyklus am deutlichsten ausgeprägt ist und in späteren Schlafzyklen abnehmen kann [19]. Der SWI kann im Verlauf der Erkrankung variieren und der elektrophysiologische Status löst sich in der Regel bis zum Alter von ca. 10-12 Jahren auf. Fokale Spikes können aber persistieren.

Die im non-REM-Schlaf signifikant aktivierte Spike-

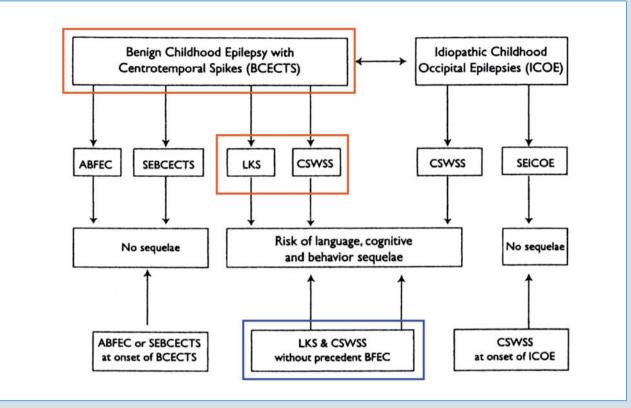


Abb. 2: Benigne fokale Epilepsie (BFE)des Kindesalters und ihre Varianten. Evolution aus der BFE und unabhängige Manifestation. Aus: Fejerman N. [18], ABFEC: atypical benign focal epilepsy of childhood, SEBCECTS: Status epilepticus of BECTS, SEICOE: Status epilepticus of ICOE

wave (SW)-Aktivität beim CSWS wurde bereits in der Originalarbeit von Patry et al. [1] als "generalisiert" beschrieben. Die genauere Analyse dieser SW-Muster zeigte jedoch eine konstante Hemisphärendominanz und Propagation zur kontralateralen Hemisphäre innerhalb von Millisekunden, sodass eine sekundäre Generalisation dieser SW-Komplexe postuliert wird [20] (Abbildungen 1a, b, c). Während des REM-Schlafes verschwindet das kontinuierliche SW-Muster und seltenere fokale, multifokale oder wechselnd lokalisierte SW werden registriert. Ähnliche Phänomene werden auch in der Wachableitung registriert. Allerdings ist es oft schwierig, den REM-Schlaf bei Kindern mit CSWS exakt abzugrenzen.

Beide Syndrome, CSWS und LKS, zeigen einen elektrophysiologischen Status im Schlaf. In der genauen Analyse der EEG-Muster lassen sich jedoch Unterschiede bezüglich der Lokalisation der SW-Komplexe heraus-

Beim CSWS-Syndrom findet sich bei der EEG-Ableitung im Wachzustand typischerweise fokale, multifokale oder diffus lokalisierte SW-Aktivität, häufig mit anterior-temporaler oder frontozentraler Dominanz [6] (Abbildungen 3a, b). Beim LKS dominieren die fokalen SW in den posterior-temporalen oder (zentro-)temporalen Regionen mit rascher Propagation, wobei sich im Wachzustand bei diesen Kindern auch ein variables Bild mit multifokalen oder generalisierten SW oder auch ein Normalbefund zeigen kann [21].

Fall Xenia: Die fokale SW-Aktivität war in wiederholten Langzeit-EEG-Ableitungen konstant rechts zentrotemporal zu registrieren. Bei klinischer Symptomatik (Anfälle, Sprachverlust) zeigte sich jeweils eine rasche Propagation nach links zentrotemporal. Diese Lokalisation ist häufiger im LKS zu finden.

Hypothese zur kognitiven Einbusse beim CSWS

Die Zeitdauer des ESES und die Lokalisation der interiktalen SW scheinen wichtige prognostische Parameter für den Schweregrad der kognitiven Entwicklungsbeeinträchtigung und die Art der neuropsychologischen Defizite zu sein [22]. Die (fokale) abnorme neuronale Aktivität während einer kritischen Phase der Gehirnentwicklung kann zu aberrierenden synaptischen Verbindungen führen, die die schweren und mitunter bleibenden neuropsychologischen Defizite erklären könnten. Die Pathomechanismen der Entstehung dieser Entwicklungsprobleme werden mit unterschiedlichen Methoden und Ansätzen erforscht, sind aber noch weitgehend unklar. Ein wissenschaftlicher Ansatz basiert auf der Homöostase-Hypothese [23], die dem non-REM-Schlaf eine wesentliche Rolle bei Lernprozessen zuschreibt. Gerade diese Schlafphasen sind besonders alteriert durch das ESES. Bereits 2004 wurde von Huber et al. berichtet, dass eine lokale Zunahme langsamer Frequenzen (Slow wave-Aktivität) im Schlaf nach einer

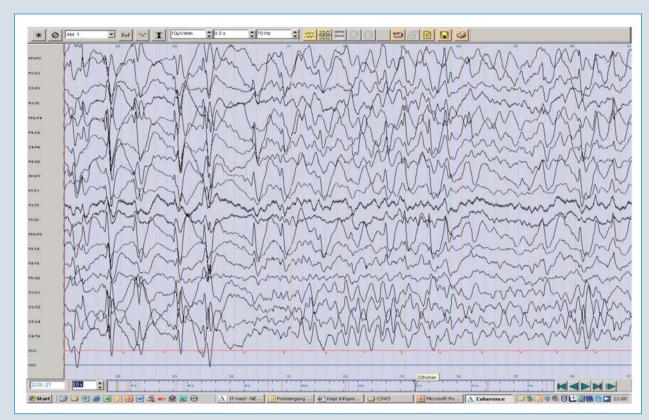


Abb. 3a: Non-REM-Schlaf Alter: 8 J. 4 Mo.

10 Sekunden/Seite Amplitude 10 μV/mm

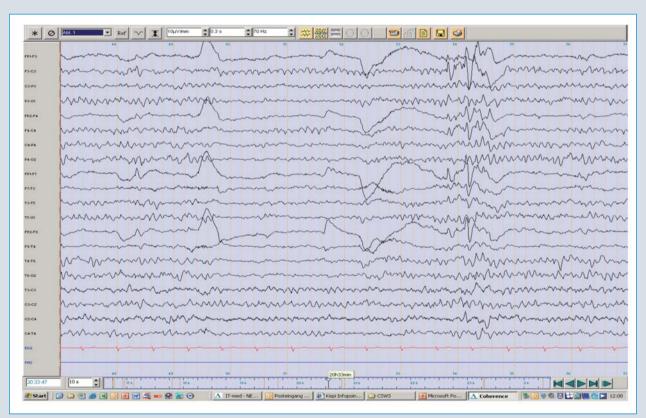


Abb. 3b: Wachableitung, Alter: 8 J. 4 Mo.

10 Sekunden/Seite Amplitude 10 μ V/mm

vorher gestellten Lernaufgabe mit einer verbesserten Lernleistung bezüglich eben dieser gestellten Aufgabe

einherging [24]. Aufgrund dieser Untersuchungsergebnisse wurde die Vermutung aufgestellt, dass die konti-

nuierliche SW-Aktivität im Schlaf, wie sie bei ESES vorliegt, mit der Slow-Wave-Aktivität interferieren könnte und damit die neuronale Plastizität beeinträchtigt. Dies könnte möglicherweise eine Erklärung für die verminderte Lernleistung und die dramatischen Entwicklungseinbrüche – eher global bei CSWS bzw. spezifisch bei LKS - sein. Dieser Frage wird derzeit in einem Forschungsprojekt des interdisziplinären Schlafzentrums am Kinderspital Zürich nachgegangen.

Neben einer frühen Diagnose sind weitere Studien zum besseren Verständnis der Pathomechanismen erforderlich, um gezieltere Behandlungsstrategien zu entwickeln und damit die Langzeitprognose der betroffenen Kinder zu verbessern!

Fall Xenia: Erst unter Therapie mit Prednisolon konnte eine Anfallsfreiheit und Normalisierung des EEG im Wachzustand und im Schlaf erreicht werden. Das Mädchen besucht den Regelkindergarten. CSWS oder LKS oder Mischform? Oder verschiedene Seiten des gleichen Phänomens?

Referenzen

- 1. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari AC. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. Arch Neurol 1971; 24: 242-252
- 2. Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow wave sleep. Seizure 2006; 15: 249-258
- 3. Van Hirtum-Das M, Licht EA, Koh S et al. Children with ESES: variability in the syndrome. Epilepsy Res 2006; 70(Suppl 1): S248-258
- 4. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 13-17
- 5. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). Epilepsia 2008: 50: 1-8
- 6. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. Semin Pediatr Neurol 2008: 15: 50-60
- 7. Commission on classification and terminology: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 1989; 30: 389-399
- 8. Engel J. ILAE Commission Report. 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
- 9. Engel J. ILAE classification of epilepsy syndromes. Epilepsy Res 2006;
- 10. Berg A, Shinnar S, Odell C. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. Epilepsia 1999; 40: 445-452
- 11. MacAllister WS, Schaffer SG. Neuropsychological deficits in childhood epilepsy syndromes. Neuropsychol Rev 2007; 17: 427-444
- 12. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of aquired aphasia with convulsive disorder in children. Neurology1957; 7: 523-530
- 13. Meusers M, Albani M, Die idiopathischen Partialepilepsien im Kindesalter. In: Besser R, Gross-Selbeck G (Hrsg): Epilepsiesyndrome - Therapiestrategien, 3. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme-Verlag, 2003; 98-109
- 14. Beaumanoir A. The Landau-Kleffner syndrome. In: Roger J, Dravet C et al.

- (eds): Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence, 2. ed. London: John Libbey, 1992: 231-243
- 15. Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A et al. Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). Brain Dev 1999; 21: 90-98
- 16. Datta A, Sinclair B. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes: typical and atypical variants. Pediatr Neurol 2007; 36: 141-145
- 17. Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in Rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia 2006; 47(Suppl 2): 71-75
- 18. Fejermann N. Atypical rolandic epilepsy. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 9-12
- 19. Bureau M. Definition of the syndrome. In Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep. Eastleigh, UK: John Libbev. 1995: 17-26
- 20. Kobayashi K, Nishibayashi N, Ohtsuke Y et al. Epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and secondary bilateral synchrony. Epilepsia 1994: 35: 1097-1103
- 21. Roulet Perez E. Syndromes of aquired aphasia and epilepsy with continuous spike-waves during sleep. Models for prolonged cognitive impairment of epileptic origin. Semin Pediatr Neurol 1995; 2: 269-277
- 22. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. Epilepsia 2006; 47(Suppl 2): 40-43
- 23. Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. Brain Res Bull 2003: 62: 143-150
- 24. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M et al. Local sleep and learning. Nature 2004: 430: 78-81

Korrespondenzadresse: Dr. med. Gabriele Wohlrab **Neurophysiologische Abteilung Universitäts-Kinderspital** Steinwiesstrasse 75 CH 8032 Zürich Tel. 0041 44.2667592 Fax 0041 44.266 75 61 gabriele.wohlrab@kispi.uzh.ch

Therapeutische Strategien bei benignen fokalen Epilepsien im Kindesalter

Zusammenfassung

Benigne fokale Epilepsien im Kindesalter sind altersgebundene idiopathische Epilepsiesyndrome mit einer guten Prognose. Gemäss ILAE unterscheidet man 3 gut definierte Syndrome: die Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (BECTS), die Benigne Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Spikes, "early onset"-Form oder Panayiotopoulos-Syndrom und die sehr viel seltener vorkommende Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Spikes, "late onset"-Form oder Gastaut-Syndrom. Die Entscheidung für eine medikamentöse Therapie ist zurückhaltend zu stellen, da die Prognose insgesamt gut ist. Die meisten Standardantiepileptika haben eine Wirksamkeit, wobei bei BECTS einzig für Sultiam und Gabapentin kontrollierte randomisierte Studien vorliegen. Carbamazepin/Oxcarbazepin sind auch häufig eingesetzte Medikamente, wobei mögliche aggravierende Effekte zu beachten sind. Der Einfluss einer medikamentösen Therapie auf die häufig assoziierten kognitiven Probleme ist noch nicht abschliessend zu bewerten

Epileptologie 2010; 27: 27 – 34

Schlüsselwörter: Benigne fokale Epilepsien, BECTS, Panayiotopoulos-Syndrom, Gastaut Syndrom, Antiepileptika

Stratégies thérapeutiques dans les épilepsies focales bénignes de l'enfant

Les épilepsies focales bénignes de l'enfant sont des syndromes épileptiques liés à l'âge avec un pronostic favorable. Selon la classification de l'ILAE on distingue 3 syndromes bien définis: l'épilepsie focale bénigne à paroxysmes centrotemporaux (BECTS ou épilepsie rolandique), l'épilepsie de l'enfance à paroxysmes occipitaux type Panayiotopoulos avec un début précoce et l'épilepsie de l'enfance à paroxysmes occipitaux type Gastaut avec un début tardif qui est beaucoup plus rare. La décision en faveur d'un traitement médicamenteux doit être prudente parce que le pronostic est bon. La plupart des antiépileptiques sont efficaces, toutefois, dans le cas de l'épilepsie rolandique, des études contrôlées et randomisées existent seulement pour le sulthiame et la gabapentine. La carbamazepine ou l'oxcarbazepine sont utilisées fréquemment, mais il faut faire attention aux effets aggravants possibles. L'influence des médica-

Oliver Maier, Neuropädiatrie, Ostschweizer Kinderspital St. Gallen

ments sur les problèmes cognitifs souvent associés n'est pas encore déterminée.

Mots-clés: épilepsies focales bénignes, BECTS, syndrome de Panayiotopoulos, syndrome de Gastaut, médicaments antiépileptiques

Therapeutic Strategies in Benign Partial Epilepsies of Childhood

Benign partial epilepsies of childhood are age-related epilepsy syndromes with a good prognosis. In the ILAE classification there are 3 well-defined electroclinical syndromes: Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS or Rolandic epilepsy), early onset benign childhood occipital epilepsy or Panayiotopolous Syndrome and the late onset childhood occipital epilepsy or Gastaut syndrome. The decision in favor of an antiepileptic treatment should be cautious because the overall prognosis is good. Most of the standard antiepileptic drugs are effective, but only for sulthiame and gabapentine controlled randomized studies are available in case of BECTS. Carbamazepine and Oxcarbazepine are frequently used but in rare cases aggravation has been described. The influence of medication on cognition has not yet been determined clearly.

Key words: benign partial epilepsies, BECTS, Panayiotopoulos syndrome, Gastaut syndrome, antiepileptic drugs (AED)

Einleitung

Benigne fokale Epilepsien des Kindesalters sind idiopathische Epilepsiesyndrome, die bei neurologisch normal entwickelten Kindern auftreten und in der Regel einen gutartigen Verlauf haben und vor der Pubertät remittieren. Diese Epilepsiesyndrome sind von symptomatischen fokalen Epilepsien zu unterscheiden, bei denen eine zerebrale Pathologie vorliegt [1]. Gemäss der ILAE [2] unterscheidet man folgende gut definierte Syn-

- Benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes, BCECTS oder BECTS), oder Rolando-
- Benigne Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen

Spikes, "early onset"-Form (early onset benign childhood occipital epilepsy, Panayiotopoulos-Syndrom, "early onset COE")

Epilepsie des Kindesalters mit okzipitalen Spikes, "late onset"-Form (Late onset childhood occipital epilepsy, Gastaut-Syndrom, "late onset COE")

Die häufigste idiopathisch fokale Epilepsie im Kindesalter ist die benigne Epilepsie des Kindesalters mit zentrotemporalen Spikes (BECTS oder Rolando-Epilepsie). Das Alter liegt zwischen 1-14 Jahren, wobei die Epilepsie bei 75 % zwischen 7 und 10 Jahren beginnt. Die Prävalenz ist ca. 15 % bei Kindern zwischen 1 und 15 Jahren mit Krampfanfällen [3]. BECTS ist das häufigste und am besten charakterisierte Epilepsiesyndrom aus dem Spektrum der idiopathisch fokalen Epilepsien des Kindesalters. Typische Anfälle sind aus dem Schlaf heraus auftretende fokale periorale, sensomotorische Anfälle von kurzer Dauer (meist Sekunden bis wenige Minuten), im EEG zeigt sich Sharp wave-Aktivität zentrotemporal mit Aktivierung bei Müdigkeit und im Schlaf (Abbildung 1).

Das "Panayiotopoulos Syndrome" oder "early onset COE" tritt zwischen 1-14 Jahren auf, wobei sich die Epilepsie bei 75 % der Kinder zwischen 3 und 6 Jahren manifestiert. Die Prävalenz liegt bei ca. 6 % der Kinder mit Krampfanfällen im Alter zwischen 1-15 Jahren [4]. Typische Anfälle präsentieren sich als autonome (hauptsächlich emetische) Symptome und/oder unilaterale Augendeviationen, zum Teil mit Bewusstseinsverlust

einhergehend, Dauer mehrere Minuten. 2/3 der Anfälle ereignen sich im Schlaf. Im interiktalen EEG finden sich Spikes multifokal mit Dominanz okzipital (Abbildung 2).

Die "late onset"-Epilepsie mit okzipitalen Spikes Typ Gastaut ("late onset COE") ist ein sehr seltenes Epilepsiesyndrom, Manifestation zwischen 3-15 Jahren, meist Beginn zwischen 8 und 11 Jahren. Leitsymptom sind okzipitale Anfälle mit visuellen Symptomen (Halluzinationen, Illusionen, Amaurose), Dauer nur wenige Sekunden bis Minuten, bei 80 % Auftreten der Anfälle tagsüber. Andere Anfälle können folgen (adversive Anfälle, komplex fokale Anfälle oder generalisierte Anfälle). Im interiktalen EEG zeigen sich okzipitale Spike wave-Komplexe, die durch Augenöffnen blockiert werden [5, 6] (Abbildung 3).

Grundprinzipien der Behandlung

Die Indikation für eine antikonvulsive Behandlung bei idiopathisch fokalen Epilepsien sollte aufgrund der guten Prognose zurückhaltend gestellt werden.

BECTS

Am meisten Daten sind für BECTS verfügbar. BECTS ist ein altersgebundenes Epilepsiesyndrom, die Anfälle sind meist selten, eine strukturelle Hirnpathologie liegt nicht vor, die Prognose ist insgesamt gut. In den Be-



Abbildung 1: EEG eines 8-jährigen Mädchens mit Rolando-Epilepsie: Sharp wave-Aktivität links zentrotemporal

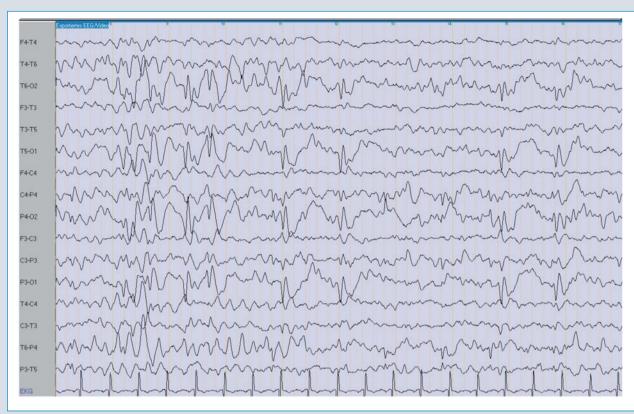


Abbildung 2: EEG eines 3-jährigen Jungen mit Panayiotopolous-Syndrom. Autonome Anfälle mit Erbrechen, Blickdeviation, Bewusstseinsstörung, im EEG bilaterale okzipitale Sharp waves.

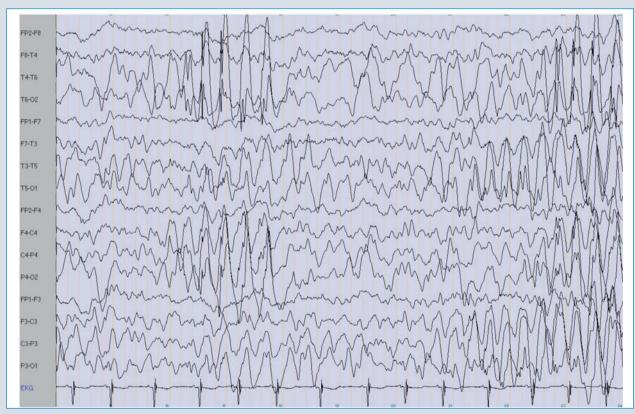


Abbildung 3: EEG eines 7-jährigen Jungen mit "late onset COE" Typ Gastaut. Visuelle Anfälle mit Amaurose, Dauer wenige Sekunden, EEG unter Therapie, bei Augenschluss hochgespannte bi-okzipitale Sharp waves.

handlungs-Guidelines der ILAE gibt es bezüglich Effektivität in der Behandlung von BECTS kein Medikament mit Level A und B Evidenz. Die meisten Standard-Antiepileptika zeigen eine gewisse Wirksamkeit [7].

Carbamazepin/Oxcarbazepin:

Carbamazepin ist effektiv in der Behandlung von BECTS und ist wahrscheinlich weltweit am meisten eingesetzt in der Behandlung von idiopathisch fokalen Epilepsien. Carbamazepin wird in der Regel gut vertragen und wird von internationalen Experten (ILAE, NICE) als Therapie der ersten Wahl empfohlen [8]. Carbamazepin in einer niedrigen Dosis ist meist ausreichend. Kontrollierte randomisierte Studien fehlen allerdings. Es wurden jedoch auch aggravierende Effekte beschrieben mit einer Zunahme der Sharp wave-Aktivität und Zunahme der Krampfanfälle bis zum Auftreten eines Elektrischen Status epilepticus im Schlaf (ESES) [9]. Eine Aggravierung durch Carbamazepin ist allerdings ein seltenes Ereignis [10]. Oxcarbazepin in einer Dosis bis 30 mg/kg/d zeigte in einer "open label"-Studie mit 70 Kindern mit BECTS eine gute Wirkung. 74 % dieser Kinder waren nach 6 Monaten anfallsfrei, das Schlaf-EEG zeigte nach 18 Monaten bei 3/4 der Kinder eine Normalisierung. Eine kognitive Verschlechterung wurde nicht beobachtet, auch zeigte sich in dieser Studie kein aggravierender Effekt wie bei Carbamazepin beschrieben [11]. Die Wirksamkeit von Oxcarbazepin wird auch in anderen Studien bestätigt [12]. In 3 Fallberichten bei Kindern mit atypischem BECTS wird allerdings berichtet, dass es unter Oxcarbazepin zu einer Verschlechterung der Krämpfe und des EEGs kommen kann [13].

Valproat

Valproat ist effektiv in der Behandlung von BECTS. In einer europäischen Expertenumfrage wird Valproat sogar als Therapie der ersten Wahl angegeben bei BECTS [14]. Hier fehlen allerdings kontrollierte randomisierte Studien. Auch sind mögliche negative kognitive Effekte zu beachten.

Sultiam

Sultiam in einer Dosis von 5 mg/kg/d wurde in einer prospektiven kontrollierten randomisierten Studie mit 66 Kindern als Monotherapie bei Kindern mit BECTS untersucht, und es zeigte sich ein überlegener Effekt gegenüber Plazebo betreffend Anfallsfrequenz [15]. Sultiam wird in dieser Studie gut vertragen, ausserdem zeigt sich auch eine deutliche Verbesserung des EEGs [16]. Die gute Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Sultiam konnte in weiteren nicht randomisierten Studien bestätigt werden [17-19]. In einer retrospektiven

Studie zeigt sich unter Sultiam häufiger eine Verbesserung des EEGs als unter Carbamazepin bei gleichem Effekt auf die Anfälle [20]. In einer Fallstudie mit 6 Kindern wurde unter Therapie mit Sultiam, allerdings in einer recht hohen Dosis von 8.0-9.3 mg/kg/d, bei guter Wirksamkeit auf die Anfälle eine Verschlechterung kognitiver Funktionen (nonverbaler IQ, Aufmerksamkeit, Gedächtnis) gesehen [21]. Dagegen wurden in den grösseren Kollektiven [15, 18, 22] keine negativen kognitiven Effekte berichtet, auch wenn dies nicht kontrolliert untersucht wurde.

Levetiracetam

Levetiracetam ist bei fokalen Epilepsien und bei Juveniler myoklonischer Epilepsie etabliert und gut untersucht. In kleineren Studien zeigt sich auch eine gute Wirksamkeit bei benignen fokalen Epilepsien. In einer offenen Parallelgruppenstudie [12] wurden 21 Kinder mit Levetiracetam und 18 Kinder mit Oxcarbazepin behandelt. 19/21 (90,5 %) waren nach 18 Monaten in der Levetiracetam-Gruppe anfallsfrei, 13/18 (72,2 %) in der Oxcarbazepin-Gruppe. In dieser Studie wurden beide Medikamente gut vertragen. In Fallberichten wird die gute Wirksamkeit von Levetiracetam bestätigt [23]. Verrotti et al. [24] berichten über eine gute Wirksamkeit von Levetiracetam in einer prospektiven "open-label"-Studie mit 21 Kindern mit BECTS. Eine grosse prospektive, kontrollierte und randomisierte Studie (HEAD-Studie) wurde kürzlich abgeschlossen mit dem Vergleich der Monotherapie mit Levetiracetam zur einer Standardtherapie mit Sultiam. Die Ergebnisse sind 2010 zu erwarten. Die offene prospektive Pilotstudie zur HEAD-Studie mit 10 Patienten zeigte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Levetiracetam bei Kindern mit BECTS [25]. Es gibt auch Hinweise aus einer Pilotstudie mit 6 Kindern, dass Levetiracetam eine Wirksamkeit hat bezüglich Sprachproblemen bei Kindern mit BECTS [26].

Gabapentin

Gabapentin wurde in einer doppelblinden randomisierten und placebo-kontrollierten Studie untersucht [27, Veröffentlichung in Abstract-Form]. 225 Patienten wurden eingeschlossen und erhielten entweder Gabapentin 30 mg/kg/d oder Placebo für 36 Wochen oder bis zum Auftreten eines "treatment failure events" (TFE), das heisst, Auftreten von 1 sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall, 3 fokalen Anfällen, eines Status epilepticus oder Verschlechterung der Krampfaktivität. Die Zeit bis zum Auftreten eines TFE war in der Gabapentin-Gruppe länger als in der Placebogruppe, aber dies war bei Anwendung des im Protokoll vorgesehenen statistischen Testes ("log rank"-Test) nicht signifikant, jedoch signifikant bei Anwendung des Wilcoxon-Testes. Weitere prospektive Untersuchungen zu Gabapentin

und BECTS liegen nicht vor.

Weitere Antiepileptika

Bei Phenobarbital und Lamotrigin wurde ein aggravierender Effekt beschrieben [10, 28, 29], kontrollierte Studien sind nicht vorliegend. Topiramat ist wirksam in BECTS, kann jedoch kognitive Nebenwirkungen zeigen, was den Einsatz bei BECTS limitiert [30]. Clobazam in einer abendlichen Gabe und Ethosuximid werden auch eingesetzt und zeigen eine Wirksamkeit, Hinweise auf einen aggravierenden Effekt zeigen sich nicht [31].

Behandlungsstrategie

In BECTS zeigen verschiedene Medikamente eine gute Wirksamkeit. Einzig für Sultiam und für Gabapentin liegen kontrollierte Studien vor. BECTS ist eine altersgebundene Epilepsie, die fast immer im Erwachsenenalter endet unabhängig vom Alter des Beginns der Epilepsie. Die Prognose ist insgesamt gut, und die Indikation für eine medikamentöse Therapie sollte deshalb zurückhaltend gestellt werden. Bei seltenen und schlafgebunden Anfällen ist eine Therapie nicht zwingend indiziert. Das Einleiten einer Therapie ist zu erwägen, wenn 2 oder mehr Anfälle innerhalb kurzer Zeit (6 Monate) vorkommen [32]. Die medikamentöse Therapie sollte als Monotherapie eingeleitet werden. Kriterien für eine Behandlung sind eine hohe Intensität der Spike-Aktivität im Schlaf-EEG verbunden mit kognitiven Defiziten [1]. Ein frühes Auftreten von Anfällen ist ausserdem assoziiert mit einem schlechteren Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie [33]. Auch das Auftreten generalisierter Anfälle oder Auftreten der Anfälle am Tag kann die Entscheidung zu einer Behandlung beeinflussen [34]. Diese Empfehlungen gründen sich auf Expertenmeinung, grössere kontrollierte Studien liegen nicht vor. Ein weiteres wichtiges Kriterium für eine Behandlung ist eine hohe psychosoziale Belastung der Familie durch die Anfälle des Kindes. Viele Familien wünschen deshalb eine medikamentöse Behandlung. Eine möglichst kurze Behandlungsdauer ist anzustreben. Häufig können bereits nach 1-2 Jahren Anfallsfreiheit eine Reduktion und ein Therapiestopp versucht werden. In einer prospektiven Studie erwies sich eine Behandlung von einem Jahr bei BECTS als ausreichend verglichen mit einer Therapie über 3 Jahre [35]. Die Rückfall-Rate nach Therapieabsetzen liegt bei ca. 14 % [36]. Ca. 15-25 % der Kinder mit BECTS sind therapierefraktär, in diesen Fällen ist eine Kombinationstherapie zu erwägen, eine aggressive Pharmakotherapie ist jedoch nicht indiziert wegen der guten Prognose auch bei diesen Kindern [37, 38].

"Early onset COE", Panayiotopoulos-Syndrom

Zur Behandlung bei Panayiotopoulos-Syndrom liegen keine kontrollierten randomisierten Studien vor. Die Erfahrungen mit Antiepileptika beruhen auf Fallberichten. Auf Grund der guten Prognose bei Panayiotopoulos-Syndrom ist die Indikation für eine medikamentöse Therapie zurückhaltend zu stellen. Ca. 1/3 der Kinder hat nur einen Anfall, nur 5 % der Kinder haben mehr als 10 Anfälle. Ca. 20 % entwickeln zusätzlich andere Anfallsformen. Die Epilepsie remittiert fast immer nach 1-2 Jahren, spätestens bis zur Adoleszenz. Die Kinder zeigen eine normale neurologische und mentale Entwicklung [4, 39]. Es gibt keine Hinweise, dass die Prognose durch eine medikamentöse Behandlung beeinflusst wird, eine Therapie sollte deshalb nur bei sehr häufigen Anfällen oder bei signifikanter Beeinflussung der Lebensqualität durch die Anfälle erwogen werden. Langdauernde Anfälle (> 10 Min) oder ein autonomer Status epilepticus (> 30 Min) sollten akut mit einem Benzodiazepin unterbrochen werden, aber auch bei diesen Kindern ist eine kontinuierliche medikamentöse Therapie in der Regel nicht erforderlich [40]. Die bei BECTS eingesetzten Medikamente sind meist wirksam. Sehr häufig wird Carbamazepin oder Oxcarbazepin eingesetzt, aber auch Valproat. Eine Aggravierung durch Carbamazepin ist in einem Fallbericht beschrieben [41]. Aufgrund der Wirksamkeit und der guten Verträglichkeit bei BECTS ist auch Sultiam eine Therapieoption. Levetiracetam zeigte in einer kleinen Fallserie bei 3 Kindern nach Umstellung von Valproat eine gute Wirksamkeit auf autonome Anfälle bei Kindern mit Panayiotopoulos-Syndrom [42]. Die Aufklärung der Familie über die Art und Prognose der Epilepsie und über Massnahmen im Notfall ist essenziell. Hohe Medikamentendosen und eine Polypharmakotherapie sollten vermieden werden. Ein Absetzen ist nach 1-2 Jahren zu erwägen

"Late onset COE", Gastaut-Syndrom

Bei der "late onset" Form Typ Gastaut ist die Prognose unklar, verfügbare Daten weisen darauf hin, dass eine Remission bei 50-60 % der Kinder innerhalb 2-4 Jahren eintritt. Einige Patienten können bis ins Erwachsenenalter Anfälle haben [45]. Aufgrund der meist häufigen Anfälle und des Risikos von sekundär generalisierten Anfällen ist in der Regel eine medikamentöse Therapie indiziert. Carbamazepin zeigt eine gute Wirksamkeit, ebenfalls Clobazam. Eine Aggravierung unter Carbamazepin ist nicht beschrieben. Aufgrund der Daten bei BECTS sind auch Sultiam und Levetiracetam als Alternativen zu erwägen. Weitere Medikamente mit einer Wirksamkeit bei BECTS stellen auch hier eine Option dar, wobei die Datenlage sehr schlecht ist. Ein vorsichtiger Reduktionsversuch kann nach 2-3 Jahren probiert werden, häufig muss die Therapie allerdings über meh-

rere Jahre fortgesetzt werden. Die Therapie gestaltet sich jedoch häufig schwierig. Auch Kombinationstherapien sind zu erwägen. Bei Kindern mit schlechtem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie muss eine symptomatische okzipitale Epilepsie mittels hochauflösendem MRI differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden [5].

Therapie der kognitiven Probleme und der Sharp wave-Aktivität?

Es ist bekannt, dass Kinder mit BECTS häufig kognitive Auffälligkeiten aufweisen, zum Beispiel Sprachprobleme, Gedächtnisstörung, auditive Wahrnehmungsstörung [46]. Kognitive Störungen scheinen nicht so sehr spezifisch mit der Anfallsaktivität korreliert zu sein, sondern eher mit der Sharp wave-Aktivität im EEG [47, 48]. Es wäre deshalb zu überlegen, ob eine antikonvulsive Behandlung auch einen Effekt auf die kognitiven Störungen hat. Die medikamentöse Behandlung aufgrund von kognitiven Problemen ist kontrovers, kann aber in Einzelfällen sinnvoll sein [49]. In einer prospektiven Studie mit 42 Kindern mit BECTS zeigte sich keine Korrelation zwischen neuropsychologischen Auffälligkeiten und der Anfallsfrequenz, der Sharp wave-Aktivität im EEG oder einer medikamentösen Behandlung [50], was auch von Goldberg-Stern et al. 2009 [51] in einer prospektiven Untersuchung bei 36 Kindern mit BECTS bestätigt wurde, ausserdem zeigte sich keine Korrelation zwischen der Lateralisation des Sharp wave-Fokus und verbalen Funktionen. Die Frage, ob eine Reduktion der Sharp wave-Aktivität im EEG durch eine medikamentöse Therapie positive Effekte auf das kognitive Outcome hat, konnte bisher nicht gezeigt werden. Die Angaben in der Literatur sind hier uneinheitlich, grössere prospektive und randomisierte Studien fehlen. Potenzielle Effekte auf die Kognition durch eine Pharmakotherapie sind ebenfalls zu beachten. Während für Sultiam in einer kleinen Fallstudie negative Effekte auf die kognitiven Funktionen berichtet wurden [21], zeigten sich dagegen positive Effekte auf die Sprachfunktion bei Levetiracetam [26], dies muss jedoch in grösseren Kollektiven bestätigt werden.

Nutzen-Risiko-Abwägung einer medikamentösen Therapie

Es ist wichtig, eine sinnvolle Nutzen-Risiko-Abwägung zu machen in der Entscheidung für eine Therapie bei benignen fokalen Epilepsien im Kindesalter. Die meisten Kinder (Ausnahme: "late onset COE" Typ Gastaut) mit benignen fokalen Epilepsien haben eine exzellente Prognose. In der Regel sind Anfälle bei benignen fokalen Epilepsien im Kindesalter selten. 10 - 30 % der Kinder haben nur einen Anfall, 60 - 70 % der Kinder haben ca. 2 - 10 Anfälle. Nach der Pubertät, spätestens mit 16 Jahren kommt es zu einer Remission [52]. Das Risiko, im weiteren Verlauf eine Epilepsie zu entwickeln ist sehr gering, wahrscheinlich nicht höher als in der Allgemeinbevölkerung. Eine medikamentöse Behandlung kann zwar das Risiko weiterer sekundär generalisierter Anfälle vermindern, was in einer retrospektiven Studie gezeigt wurde [53], es gibt jedoch keinen Hinweis, dass die Langzeitprognose bei unbehandelten Kindern schlechter ist als bei den behandelten Kindern. Einige wenige Kinder mit BECTS haben eine Evolution zu BECTS mit Status epilepticus, einem Landau-Kleffner-Syndrom oder einem CSWS [54]. Es gibt allerdings keinen Hinweis, dass eine medikamentöse Behandlung dies verhindern könnte [55]. Auch wenn im EEG Spike wave-Aktivität persistiert, ist das kein Prädiktor für das Wiederauftreten von Anfällen. Eine Behandlung aufgrund von kognitiven Problemen oder aufgrund sehr aktiver Sharp wave-Aktivität im Schlaf-EEG kann in Einzelfällen sinnvoll sein, die vorliegenden Studien sind jedoch nicht ausreichend, um diesbezüglich klare Empfehlungen zu machen, ausserdem sind potenzielle kognitive Auswirkungen durch eine Pharmakotherapie zu beachten [56]. Krampfanfälle im Rahmen benigner fokaler Epilepsien im Kindesalter sind häufig trotz der guten Prognose für die Eltern und die Familie eine dramatische Erfahrung. Die Eltern haben grosse Ängste, und es besteht oft eine grosse Unsicherheit über die Prognose der Kinder [57]. Es ist deshalb besonders wichtig, sich ausreichend Zeit zu nehmen für die Aufklärung der Eltern über die Art der Epilepsie und diese auch zu instruieren über eventuell durchzuführende Notfallmassnahmen. Die hohe psychosoziale Belastung durch die Anfälle des Kindes ist deshalb oft ein wichtiges Kriterium für eine medikamentöse Behandlung.

Schlussfolgerung

Bei BECTS ist eine antikonvulsive Behandlung zu erwägen, wenn 2 oder mehr Anfälle innerhalb 6 Monaten auftreten, zusätzliche Kriterien sind ein früher Krankheitsbeginn, eine hohe Intensität der Sharp wave-Aktivität und eine hohe psychosoziale Belastung der Familie. Medikament der ersten Wahl ist Sultiam in einer Dosis von 5-6 mg /kg/d aufgrund der guten Wirksamkeit und guten Verträglichkeit. Vielversprechend ist ausserdem Levetiracetam (30-40 mg/kg/d), die Wirksamkeit und gute Verträglichkeit wurden gezeigt. Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproat, Lamotrigin, Clobazam werden häufig verwendet und sind wirksam. Es sind jedoch mögliche aggravierende Effekte zu beachten, besonders bei Carbamazepin und Lamotrigin. Die Wirksamkeit von Gabapentin wurde in einer kontrollierten Studie gezeigt, eine Evaluation in weiteren Studien wäre wünschenswert. Es wird eine möglichst kurze Therapiedauer angestrebt, in der Regel 1 bis maximal 2 Jahre. Bei therapierefraktären Anfällen ist eine Kombinationstherapie erforderlich.

Für die Benignen okzipitalen Epilepsien (BOE) sind keine prospektiven kontrollierten randomisierten Studien vorliegend. Die Erfahrungen beruhen auf Fallberichten und Expertenmeinungen. Das deutlich häufiger vorkommende Panayiotopoulos-Syndrom hat eine exzellente Prognose, die Indikation für eine medikamentöse Therapie ist deshalb zurückhaltend zu stellen. Bei der viel seltener vorkommenden "late onset"-Form Typ Gastaut ist die Prognose nicht ganz so günstig, die Anfälle sind oft häufig und sekundär generalisierte Anfälle können auftreten. Eine medikamentöse Therapie ist deshalb meistens indiziert. Am meisten Erfahrungen bei BOE liegen mit Carbamazepin vor, auch Oxcarbazepin ist eine Option. Sultiam und Levetiracetam bieten sich als Alternative an aufgrund des guten Wirkungsspektrums und der guten Verträglichkeit.

Referenzen

- 1. Chahine LM, Mikati M. Benign pediatric localization-related epilepsies. Part II. Syndromes in childhood. Epileptic Disord 2006; 8: 243-258
- 2. Engel J, Jr. A proposed diagnostic schema for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001; 42: 796-803
- 3. Panayiotopolous CP, Michael M, Sanders S et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. Brain 2008: 131: 2264-2286
- 4. Panayiotopoulos CP. Panayiotopoulos syndrome: A common and benign childhood epileptic syndrome. London: John Libbey, 2002
- 5. Caraballo R, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP, Fejerman N. Idiopathic childhood occipital epilepsy of Gastaut: a review and differentiation from migraine and other epilepsies. J Child Neurol 2009; 24: 1536-1542
- 6. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fejerman N. Childhood occipital epilepsy: a study of 33 patients. Epilepsia 2008; 49: 288-297
- 7. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. Epilepsia 2006; 47: 1094-1120
- 8. Ferrie CD. Management of Childhood epilepsy syndromes. In: Shorvon S, Perucca E, Engel J (eds): The Treatment of Epilepsies, 3rd edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2009: 179-194
- 9. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. Brain Dev 2000;
- 10. Corda D, Gelisse P, Genton P et al. Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia 2001; 42: 754-
- 11. Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G et al. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. Epilepsy Behav 2005; 7: 458-467
- 12. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label parallel group trial. Brain Dev 2007: 29: 281-284
- 13. Grosso S, Balestri M, Di Bartolo RM et al. Oxcarbazepine and atypical evolution of benign idiopathic focal epilepsy of childhood. European J Neurol 2006; 13: 1142-1145
- 14. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pedia-

- tric epilepsy: European expert opinion, 2007. Epileptic Disord 2007; 9: 353-414
- 15. Rating D, Wolf C, Bast T et al. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2000; 41: 1284-
- 16. Bast T, Völp A, Wolf C et al. The influence of sulthiame on EEG in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). Epilepsia 2003: 44: 215-220
- 17. Doose H, Baier WK, Ernst JP et al. Benign partial epilepsy-treatment with sulthiame. Dev Med Child Neurol 1988; 30: 683-691
- 18. Engler F, Maeder-Ingvar M, Roulet E, Deonna T. Treatment with sulthiame (Ospolot) in benign partial epilepsy of childhood and related syndromes: an open clinical and EEG study. Neuropediatrics 2003; 34: 105-109
- 19. Ben-Zeev B, Watemberg N, Lerman P et al. Sulthiame in childhood epilepsv. Pediatrics Int 2004: 46: 521-524
- 20. Kramer U, Shahar E, Zelnik N et al. Carbamazepine versus sulthiame in treating benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. J Child Neurol 2002: 17: 914-916
- 21. Wirrell E, Sherman E, Vanmastrigt R, Hamiwks L. Deterioration in cognitive function in children with central temporal spikes treated with sulthiame. J Child Neurol 2008: 23: 14-21
- 22. Gross-Selbeck G. Treatment of "benign" partial epilepsies of childhood, including atypical forms. Neuropediatrics 1995; 28: 45-50
- 23. Bello-Espinosa LE, Roberts S. Levetiracetam for benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes-three cases. Seizure 2003; 12: 157-159
- 24. Verrotti A, Coppola G, Manco R et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. Seizure 2007; 16:
- 25. Bonfert MV, Armbruster S, Baumgartner B, Heinen F. Efficacy of levetiracetam in the treatment of children with BECTS. A prospective, open-label pilot trial prior to a controlled, randomized, double-blind German multicentre trial (HEAD-Study). Epilepsia 2006; 47(Suppl 4): 177 (Abstract
- 26. Kossoff EH, Los JG, Boatman D. A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 11: 514-517
- 27. Bourgeois B, Brown LW, Pellock JM et al. Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): a 36-week, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 1998; 39(Suppl.6): 163
- 28. Catania S, Cross H, de Sousa C, Boyd S. Paradoxic reaction to lamotrigine in a child with benign focal epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. Epilepsia 1999; 40: 1657-1660
- 29. Cerminara C, Montanaro ML, Curatolo P, Seri S. Lamotrigine-induced seizure aggravation and negative myoclonus in idiopathic rolandic epilepsy. Neurology 2004; 63: 373-375
- 30. Kang H, Eun B, Lee C et al. The effects on cognitive function and behavioral problems of topiramat compared to carbamazepine as monotherapy for children with benign rolandic epilepsy. Epilepsia 2007; 48: 1716-1723
- 31. Mitsudome A, Ohfu M, Yasumoto S et al. The effectiveness of clonazepam on Rolandic discharges. Brain Dev 1997; 19: 274-278
- 32. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004
- 33. You SJ, Kim D, Ko T. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes (BCECTS): early onset of seizures is associated with poorer response to initial treatment. Epileptic Disord 2006; 8: 285-288
- 34. Bourgeois B, Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood, Epi-

lepsia 2000; 41: 1057-1058

- 35. Braathen G, Andersson T, Gylie H et al. Comparison between one and three years of treatment in uncomplicated childhood epilepsy: a prospective study. I. Outcome in seizures types. Epilepsia 1996; 37: 822-832
- 36. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a metaanalysis. Neurology 1997; 48: 430-437
- 37. Wirrell E. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. Epilepsia 1998; 39(Suppl 4): 32-41
- 38. Perucca E. The management of refractory idiopathic epilepsies. Epilepsia 2001: 42(Suppl 3): 31-35
- 39. Ferrie C, Caraballo R, Covanis A et al. Panayiotopoulos syndrome: a consensus view. Dev Med Child Neurol 2006: 48: 236-240
- 40. Parisi P, Villa MP, Pelliccia A et al. Panayiotopoulos syndrome: diagnosis and management. Neurol Sci 2007; 28: 72-79
- 41. Kikumoto K, Yoshinaga H, Oka M et al. EEG and seizure exacerbation induced by carbamazepine in Panayiotopoulos syndrome. Epileptic Disord
- 42. Garcia C, Rubio G. Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of Panayiotopoulos syndrome. Epilepsy Research 2008; 85: 318-320
- 43. Ferrie CD, Grünewald R. Panayiotopoulos syndrome: a common and benign childhood epilepsy. Lancet 2001; 357: 821-813
- 44. Covanis A. Panayiotopoulos syndrome: a benign childhood autonomic epilepsy frequently imitating encephalitis, syncope, migraine, sleep disorder, or gastroenteritis. Pediatrics 2006; 118: 1237-1243
- 45. Panayiotopoulos CP. Benign childhood partial seizures and related syndromes. London: John Libbey, 1999
- 46. Murphy Kavros P, Clarke T, Strug L et al. Attention impairment in rolandic epilepsy: systematic review. Epilepsia 2008; 49: 1570-1580
- 47. Baglietto MG, Battaglia FM, Tortorelli S et al. Neuropsychological disorder related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes or Rolandic spikes. Dev Med Child Neurol 2001: 43: 407-412
- 48. Massa R, de Saint-Martin A, Carcangiu R et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. Neurology 2001; 57:
- 49. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V et al. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. Dev Med Child Neurol 2000; 42: 595-603
- 50. Fonseca LC, Tedrus GM, de Camargo Pacheco EM et al. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. Correlation between clinical, cognitive and EEG aspects. Arq Neuropsiquiatr 2007; 65: 569-575
- 51. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M et al. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Seizure 2009; Dec 4: doi:10.1016/j.seizure.2009.10.004 (Epub ahead of print)
- 52. Panayiotopoulos CP. The epilepsies. Seizures, syndromes and management. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005
- 53. Peters JM, Camfield CS, Camfield PR. Population study of benign rolandic epilepsy: is treatment needed. Neurology 2001; 57: 537-539
- 54. Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic rolandic epilepsy syndrome and idiopathic occipital epilepsies: from the benign to the disabling. Epilepsia 2006; 47(Suppl 2): 62-66
- 55. Fejerman N, Caraballo R, Tenembaum SN. Atypical evolution of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? Epilepsia 2000: 41: 380-390
- 56. Shields WD, Snead III OC. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia 2009; 50(Suppl 8): 10-15
- 57. Valeta T. Parental attitude, reaction and education in benign childhood fo-

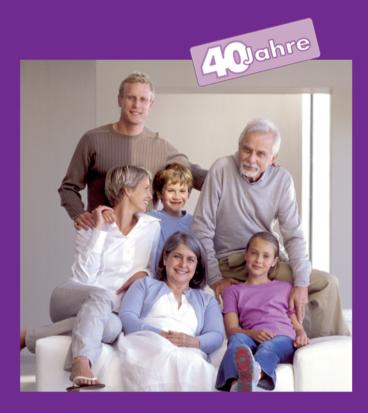
cal seizures. In: Panayiotopoulos CP (ed): The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005: 258-

Korrespondenzadresse: Dr. med. Oliver Maier Neuropädiatrie Ostschweizer Kinderspital St. Gallen Claudiusstrasse 6 9006 St. Gallen Tel. 071 243 73 32 Fax 071243 73 67 oliver.maier@kispisg.ch

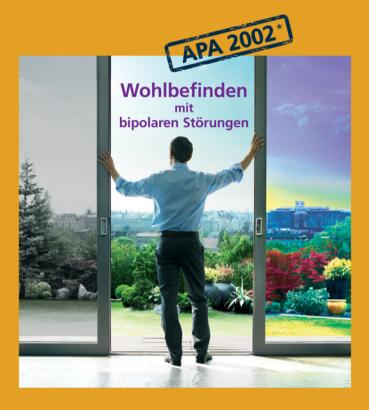
DDD_IMMATE_I_Z010 0Z:03:Z010 10:31 0MI Delee



ein Medikament, zwei Indikationen



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 Mypoklonien, Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. Sekundäre, generalisierte Epilepsien, or allem beim West- und beim Lennox-Gastatut-Syndrom. Epileptische Äquivalente mit teinder 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 medikamentöse. Bekannte Natriumvalproat-Überempflindlichkeit. 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 einer 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, Diarrhöe. Hepatopathien. I

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





Topamax® (Topiramat): I: Epilepsie-Monotherapie ab 7 Jahren mit neu diagnostiz. Epilepsie, Umstellung; Epilepsie-Zusatzther. ab 2 Jahren bei partiel. Anfallsformen und general. tonisch-klonischen Anfällen, Lennox-Gastaut Syndrom. Migräneprophyl. über 16 Jahr. D: Beginn mit niedriger Dosis, Titr. auf wirksame Dosis gemäss Klinik. Epilepsie-Zusatzther. Erwachs. 200 mg/Tag (max. 800 mg/Tag), Kinder ab 2 Jahr. 5-9 mg/Kg/Tag; Epilepsie- Monother. bei Erwachs. 100 mg/Tag (max. 500 mg/Tag), Kinder ab 7 Jahr. 3-6 mg/Kg/Tag; Migräneprophyl. 100 mg/Tag. Nierenfunkt. Kl: Überempfindl. auf einen Inhaltsstoff. VM: Hydrierung bei Risiko für Nephrolithiasis, Kombin. mit andern Carboanhydrase-Hemmern vermeiden, Leberfunktionsstör., akute Myopie und sek. Winkelblockglaukom, metab. Azidose, Oligohydrosis und Hyperthermie, Körpergewicht, Depression, Suizidalität. Schwangersch./Stillzeit UAW: Gewichtsverlust, psychische Stör. wie Schläfrigkeit, Nervosität, psychomot. Verlangsamung. Stör. des Nervensystems wie Schwindel, Parästhesien, Ataxie. Sehstör., Uebelkeit, Abgeschlagenheit/Fatigue, Kopfschmerz., Angstzustände, Lebererkrank.und Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse Reakt...IA: Phenytoinund Carbamazepinkönnen die Plasmakonzentr.

von Topiramat senken. Topiramat kann den Plasmaspiegel von Phenytoin anheben. Hydrochlorothiazid, Metformin, Pioglitazon, Arzneimittel, die zu einer Nephrolithiasis prädispon., Amitriptylin, Haloperidol. Packungen: 60 Tabl. zu 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, Kaps. zu 15 mg, 50 mg. Kassenzulässig. Abgabekat.: Liste B. Ausführliche Informationen: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Zulassungsinhaberin: JANSSEN-CILAG AG, Sihlbruggstrasse 111, 6340 Baar (2009)



De l'épilepsie à paroxysmes rolandiques au syndrome de Landau-Kleffner en passant par les troubles spécifiques du langage oral et l'autisme : impact des anomalies interictales sur le langage

Joel Fluss.

Neurologie pédiatrique, Service des spécialités pédiatriques, Hôpital des Enfants, Genève

Resumé

Les troubles neuropsychologiques et en particulier du langage sont fréquents dans la population pédiatrique épileptique. Le paradigme de cette association est le syndrome de Landau-Kleffner (SLK) dans lequel la perte de langage est contemporaine d'une activité épileptique intense des régions temporales, cause suspectée du dysfonctionnement cognitif. Dans la majorité des autres situations, les mécanismes physiopathologiques restent incertains et probablement multifactoriels. La reconnaissance récente que des déficits cognitifs sont déjà présents au moment même du diagnostic pointent vers un substrat cérébral et/ou génétique commun à la fois au trouble cognitif et à l'épilepsie plutôt qu'à un déficit exclusivement secondaire aux crises répétées et/ou anomalies interictales (épileptiformes) et/ou des antiépileptiques. L'impact cognitif des anomalies épileptiformes est cependant reconnu dans l'épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques (EPR) mais à contrario leur caractère délétère dans les troubles du langage oral et dans l'autisme n'est clairement soutenu par aucune étude. La reconnaissance précoce de troubles du langage et d'autres signes d'atteinte cognitive fait partie intégrante de la prise en charge de l'enfant avec une épilepsie. Les interventions thérapeutiques restent cependant basées sur des remédiations comportementales et adaptatives plutôt que sur une action antiépileptique exceptée dans le cas du syndrome de Landau-Kleffner.

Epileptologie 2010; 27: 35 – 42

Mots-clés: épilepsie, langage, BECTS, rolandique, Landau-Kleffner, autisme, anomalies interictales

From Rolandic Epilepsy and Specific Speech Disorders Through to Autism and the Landau-Kleffner Syndrome: Impact of Interictal Anomalies on Language and Speech

Mild cognitive deficit including speech and language disorders are common findings in children epilepsy. The paradigm of this association is illustrated by the Landau-Kleffner syndrome in which language regression develops along intense bitemporal epileptic activity which is assumed to be responsible for the loss of

language skills. In the majority of other encountered situations, the pathophysiology remains largely speculative and is likely multifactorial. The recent evidence that part of the cognitive dysfunction in epileptic patients is already present at onset suggests that a disordered cerebral or genetic substrate could be responsible for both the epileptic seizures and the neuropsychological deficit, rather than to consider the latter of being exclusively caused by recurrent seizures and/or interictal discharges and/or antiepileptic drugs. The impact of interictal discharges is however accepted in Rolandic epilepsy but on the contrary their deleterious effects in children with developmental language disorders or autism remain controversial and not clearly supported by clinical studies. The recognition of cognitive/language dysfunction early in the course of children epilepsy is of importance. Except for children suffering from Landau-Kleffner where medical treatment is mandatory, management in other cases relies essentially on early identification and measures of reeducation.

Key words: Epilepsy, language, BECTS, Rolandic, Landau-Kleffner, autism, interictal anomalies

Von der Rolando-Epilepsie über spezifische Sprechstörungen und Autismus bis zum Landau-Kleffner-Syndrom: Auswirkung interiktaler Anomalien auf die Sprache

Neuropsychologische Störungen und insbesondere Sprachstörungen sind bei epilepsiebetroffenen Kindern weit verbreitet. Als Paradebeispiel dieser Verbindung ist das Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) zu nennen, wo der Verlust der Sprachfähigkeit einhergeht mit einer intensiven epileptischen Aktivität der Stirnlappenregionen, welcher die kognitive Dysfunktion zugeschrieben wird. In den meisten anderen Situationen bleiben die physiopathologischen Mechanismen ungesichert, wobei das Zusammenspiel mehrerer Faktoren wahrscheinlich erscheint. Die jüngst erlangte Erkenntnis, nämlich, dass zum Zeitpunkt der Diagnose bereits kognitive Defizite bestehen, lässt eher ein gemeinsames zerebrales und/oder genetisches Substrat für die kognitive Störung und die Epilepsie vermuten, als auf ein ausschliesslich aufgrund der wiederholten Anfälle und/oder interiktalen (epilepsieartigen) Anomalien und /oder Antiepileptika entstandenes Defizit schliessen. Die kognitiven

Auswirkungen epilepsieartiger Anomalien scheinen jedoch im Falle der benignen Rolando-Epilepsie (REP) erhärtet zu sein, während deren schädlicher Einfluss im Zusammenhang mit Sprachstörungen und Autismus durch keine Studie klar belegt ist. Die Früherfassung von Sprachstörungen und anderen Anzeichen einer kognitiven Beeinträchtigung gehört zur Betreuung von Kindern mit Epilepsie. Die therapeutischen Massnahmen begründen jedoch auf Verhaltenstraining und adaptiven Massnahmen und nicht auf der Verabreichung von Antiepileptika, ausser bei Bestehen eines Landau-Kleffner-Syndroms.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Sprache, BECTS, rolandisch, Landau-Kleffner, Autismus, interiktale Anomalien

1. Introduction

La prise en charge de l'enfant épileptique va au-delà du contrôle des crises [1]. Les comorbidités neuropsychologiques, sociales et comportementales sont fréquentes, présentes souvent dès le diagnostic [2], et sont susceptibles de s'aggraver et d'entraver de manière durable la qualité de vie des patients alors même que les crises sont contrôlées.

Les troubles du langage sont parmi les troubles cognitifs les plus fréquents [3] et les mieux étudiés chez l'enfant épileptique depuis la publication remarquable de Landau et Kleffner en 1957.

Ces deux auteurs ont rapporté les cas de 6 enfants vivant dans un institut de sourds-muets présentant une agnosie auditive verbale associée à une activité épileptique anormale dans les régions temporales [4]. Ces enfants avaient en commun un développement psychomoteur initial normal, suivi d'une régression isolée du langage. L'identification qu'une cause potentiellement traitable (l'épilepsie) puisse être à la base d'un dysfonctionnement cognitif n'était pas nouvelle, mais cette description princeps a suscité de nombreux travaux sur les conséquences cognitives de l'épilepsie, et aussi sur la vulnérabilité potentielle des réseaux neuronaux dévolus au langage et à d'autres tâches cognitives (mémoire, attention, etc.) [5].

En dépit de la multiplicité des études parues sur le sujet au cours des vingt dernières années et 50 ans après la description initiale du syndrome de Landau-Kleffner, les mécanismes physiopathologiques soustendant les dysfonctions cognitives et comportementales observées dans différents syndromes épileptiques restent incomplètement élucidées et sujets à de nombreuses controverses. La situation est complexifiée par la diversité des troubles observés et les nombreux facteurs confondant (âge de l'enfant, substrat lésionnel ou non, fréquence des crises, fréquence/survenue/morphologie des anomalies interictales, niveau socio-économique, présence de troubles du comportement/émotionnel, médications antiépileptiques) qui tous peuvent influencer le pronostic cognitif/langagier. Il est donc difficile de déterminer avec certitude le mécanisme propre par lequel l'épilepsie per se influence les processus cognitifs [6].

Il en est de même sur le rôle potentiellement délétère des anomalies interictales sous forme de pointes ou pointe-ondes appelées épileptiformes survenant dans une proportion non négligeable d'enfants avec des troubles neurodéveloppementaux tels que les troubles spécifiques du langage oral (TSLO) et l'autisme. S'agit-il dans ces situations de « marqueurs » d'un dysfonctionnement cérébral (épiphénomènes génétiques ?) ou réellement de facteurs influençant la sévérité des troubles cognitifs/comportementaux devant être détectés et traités.

Les situations cliniques posant la question de la relation entre épilepsie et cognition/langage sont ainsi variées et complexes [3]. Plutôt que d'être exhaustif, ce survol se limitera à discuter dans un premier temps des hypothèses pathogéniques du lien entre épilepsie et cognition/langage puis de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques (EPR) et du syndrome de Landau-Kleffner, syndromes épileptiques dans lesquels prédominent sur le plan cognitif une dysfonction du langage (oral et/ou écrit) et discuterai finalement des anomalies EEG retrouvées chez des enfants dysphasiques et autistes. Une brève mention de l'influence éventuelle des médications antiépileptiques sur le langage sera faite.

2. Hypothèses pathogéniques

Les causes mentionnées ci-dessous ne sont pas mutuellement exclusives, peuvent coexister chez un même patient, et variées dans leur impact respectif selon l'âge de survenue.

1. Substrat neurologique

Plusieurs larges études pédiatriques récentes ont étudié le profil cognitif d'enfants dès le diagnostic d'épilepsie posé permettant d'écarter comme seuls facteurs de causalités la récidive de crises et l'influence des antiépileptiques [2]. Ces travaux confirment l'existence précoce de dysfonction cognitive, et suggèrent un substratum neurologique responsable à la fois de l'épilepsie mais aussi du trouble cognitif initial associé [2, 7].

Dans les épilepsies dites symptomatiques, il est logique de mettre en relation le type et la localisation de la lésion responsable de l'épilepsie en rapport direct avec le déficit neurologique/cognitif [8, 9]. L'épilepsie focale idiopathique non lésionnelle pourrait donc être un modèle pour isoler la composante purement « épileptique » avec l'hypothèse que les troubles cognitifs soient exclusivement contemporains de la localisation et de l'intensité de l'activité épileptique. Cependant l'hypothèse alterne est qu'il existe un substrat « fonctionnel »

génétique, dépendant de la maturation cérébrale et expliquant tout à la fois l'apparition de l'épilepsie et aussi la variété des dysfonctions neuropsychologiques selon le syndrome épileptique concerné [10]. La reconnaissance d'un « trait rolandique » génétique [11] et de formes familiale d'épilepsie rolandique avec des dyspraxies verbales dont l'héritabilité peut être dissociée [12] semble conforter cette possibilité n'excluant toutefois pas le rôle cumulatif des crises elles-mêmes et surtout des anomalies épileptiformes interictales sur les fonctions cognitives.

2. Epilepsie per se

Les crises épileptiques elles-mêmes selon leur localisation peuvent entraîner des troubles cognitifs ictaux ou post-ictaux pouvant réaliser des tableaux de dysfonction oromotrice ou d'aphasies variées qui sont transitoires [13-15]. Au-delà des phénomènes cognitifs ictaux, la récurrence de crise n'est pas anecdotique. Sur la base tant des modèles expérimentaux animaux [16], d'études cliniques prospectives longitudinales [17], et des études en imagerie [18], l'on observe que l'épilepsie « chronique » peut entraîner des modifications dans le développement structurel et fonctionnel du cerveau, ce d'autant plus que les crises sont d'apparition précoce et le cerveau immature. Les mécanismes sont multiples (pertes neuronales, désordre de la maturation cérébrale, synaptogenèse altérée, expression anormale de récepteurs) [16, 19] et expliquent probablement les tableaux d'encéphalopathies épileptiques de la petite enfance, mais aussi la baisse des performances cognitives observés dans certaines formes d'épilepsies de l'enfant et de l'adulte [20].

3. Anomalies EEG

a. Anomalies EEG intermittentes : le concept des« Transient Cognitive Impairments (TCI)»

Une abondante littérature s'est intéressée aux effets non pas des crises *per se* mais des anomalies interictales épileptiformes. L'hypothèse que des anomalies éléctroencéphalographiques puissent engendrer une dysfonction cognitive brève a été conceptualisée par Aarts et Binnie en 1984 [21]. Plusieurs travaux ont montré une corrélation entre la localisation du focus et le type de déficit observé (verbal vs visuospatial) [22]. Cependant seuls les récentes techniques couplant enregistrement vidéo-EEG et tâches cognitives informatisées ont permis de confirmer de manière expérimentale que le concept de TCI était « valide » mais de fréquence plus rare que supposée une fois éliminés des phénomènes épileptiques infracliniques ou postictaux [23]. Selon Holmes, les anomalies interictales induisent une inhibi-

tion fonctionnelle des régions corticales impliquées [24]. Les TCI, si ils sont fréquents et prolongés, pourraient rendre compte des troubles cognitifs observés (détaillés dans le chapitre suivant) durant la phase active de l'épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques [24, 25] mais les données restent controversées [26].

b. Anomalies EEG interictales continus durant le sommeil

Alors que la démonstration des TCI repose sur des observations expérimentales, le syndrome des pointes ondes continus du sommeil (POCS) et le syndrome de Landau-Kleffner (LK) sont deux entités ancrées dans la réalité clinique et caractérisés par une détérioration cognitive contemporaine d'anomalies interictales intenses, quasi-continues (>85% du temps d'enregistrement) survenant dans le sommeil lent [27, 28]. Le lien de causalité entre anomalies EEG et dysfonction cognitive repose aussi sur la normalité apparente des enfants avant le diagnostic, le caractère global des troubles cognitifs quand l'activité électrique est diffuse (POCS), restreint à des troubles du langage si l'activité EEG se localise aux régions temporales (LK) [29], ou à des dysfonctions spécifiques corrélées avec l'origine du foyer épileptique [30, 31] et finalement sur la cinétique parallèle des troubles cognitifs et de l'EEG en cas de fluctuations et surtout lors d'amélioration même si des séquelles persistent [5,

La physiopathologie reste incertaine. Il n'y a en général pas de lésion structurale démontrée [28]. Des anomalies sont toutefois observées en IRM fonctionnelle et en tomographie à émissions de positons (PET) non seulement en regard de l'activité épileptique (hypermétabolisme) mais également dans des régions corticales associatives (hypométabolisme) qui pourraient expliquer les dysfonctions comportementales constatées [32, 34]. La composante lente des décharges serait responsable d'un effet inhibiteur sur le cortex sous-jacent et leur persistance durant le sommeil pourrait entraîner une perturbation des processus neuronaux d'apprentissage et de consolidations mnésiques [24, 35].

4. Médications antiépileptiques (AE)

La plupart des antiépileptiques peuvent avoir des répercussions cognitives, effets qui sont à prendre en compte dans l'équation de la prise en charge de l'enfant épileptique. Les publications sur le sujet sont nombreuses et détaillent largement les effets indésirables observés des différents AE [36-38]. Le topiramate fait partie des AE de la nouvelle génération et semble induire de manière assez remarquable des modifications langagières sous forme d'une diminution de la fluence verbale, de la mémoire à court terme, d'un manque du mot [37, 39]. Ces troubles s'inscrivent le plus souvent dans un ra-

lentissement global et sont à distinguer des autres causes potentiels de dysfonction langagière. Une controverse nouvelle concerne le sulthiame, AE classiquement utilisé en Europe dans l'épilepsie bénigne à pointes rolandiques et considérée comme une molécule bien tolérée mais qui pourrait entraîner des troubles cognitifs en dépit d'une amélioration de l'EEG [40, 41].

3. Syndromes épileptiques et langage

A. Le syndrome de Landau-Kleffner

Le tableau clinique du syndrome de Landau-Kleffner est maintenant bien connu. L'âge de survenu est entre 3 et 8 ans. Les enfants ont pour la plupart eu un développement normal du langage. L'épilepsie, aisément contrôlée, est au second plan et contraste avec l'atteinte cognitive sévère quasi exclusivement langagière [29]. Le premier signe de la maladie est un trouble de la compréhension, parfois des mots uniquement (agnosie verbale) entraînant une véritable surdité verbale, mais pouvant aussi s'étendre à tout bruit de l'environnement (agnosie auditive). Progressivement, un déficit expressif s'installe marqué d'abord par un manque du mot puis une réduction de la parole et du langage, des paraphasies, une dyssyntaxie induisant une aphasie mixte (expressive et réceptive) et au maximum un mutisme complet avec une agnosie auditive pour les sons verbaux et non verbaux [42, 43]. Des troubles du comportement sont souvent associés. L'EEG dans cette phase active révèle des anomalies épileptiques focales ou multifocales s'activant dans le sommeil lent, devenant continues et prédominant dans les régions bitemporales. La dysfonction corticale bilatérale induite serait responsable de l'aphasie. La durée de la phase active du syndrome de LK est variable et modifiée par des thérapies médicamenteuses. La normalisation de l'EEG semble être une condition nécessaire mais non suffisante pour une amélioration clinique et justifie en soi le traitement précoce par des antiépileptiques ou des stéroïdes [44,45]. Le maintien d'une communication par une modalité non verbale, par exemple par le langage des signes, est recommandé [46]. L'évolution est très variable d'un enfant à l'autre et semble dépendre de plusieurs facteurs incluant l'âge de survenue, la durée des anomalies EEG et la réponse au traitement [47, 48]. Une majorité d'enfants gardent des séquelles langagières surtout phonologiques, moindres sur le plan lexico-sémantiques ainsi qu'un déficit de la mémoire à court terme et un trouble d'acquisition du langage écrit [32].

B. L'épilepsie benigne à pointes contro temporales ou à paroxysmes rolandiques (EPR)

Il s'agit de la forme la plus fréquente d'épilepsie focale idiopathique survenant entre l'âge de 3 et 13 ans et se caractérisant par des crises nocturnes partielles sensori-motrices de la face et de l'oropharynx, parfois secondairement généralisées. L'EEG typique montre des pointes centrotemporales, en dipôle, unilatérales ou bilatérales, augmentant à l'endormissement et dans le sommeil [49]. Du fait de la rareté des crises y compris sans traitement et de la résolution spontanée de l'épilepsie, le terme « bénin » est souvent employé mais remis en question par la prévalence de trouble cognitifs dans l'évolution de l'EPR [50]. Au cours des deux dernières décennies de nombreuses études ont porté sur les dysfonctions cognitives de l'EPR dans l'optique de déterminer leur spectre, leur répercussions académiques [51], leur lien avec les anomalies interictales [26], d'éventuels facteurs prédictifs éléctroencéphalographiques [52], leur devenir [53] et le rôle des antiépileptiques [54].

Dans cette revue, nous nous concentrerons sur les dysfonctions langagières qui sont les mieux étudiés [55] et au premier plan du fait de la localisation operculaire du foyer, tout en mentionnant que les difficultés cognitives sont hétérogènes incluant des troubles attentionnels, exécutifs, de mémoire à court terme ainsi que des difficultés visuospatiales/visuomotrices [32, 56-58]. Au niveau du langage oral, il est rapporté plus fréquemment des retards de langage chez les enfants avec EPR [53]. Le profil linguistique durant la phase est caractérisé par des troubles articulatoires et phonologiques [59], des difficultés d'expression syntaxique [55, 60], avec peu d'atteintes de la sphère réceptive. Des difficultés de discrimination phonémique et de conscience phonologique sont aussi observées [61]. Du fait du lien étroit entre conscience phonologique et lecture [62], quelques auteurs se sont focalisés sur les troubles d'acquisition du langage écrit dans les EPR, aspect peu étudié [63]. Ceux-ci montrent des troubles de nature dyslexique impactant sur la vie scolaire [51, 60, 64]. Le lien entre l'intensité des décharges et les dysfonctions cognitives semble établi mais la corrélation entre latéralité du foyer et type de déficit observé n'est pas clair [56, 65]. Certains aspects EEG semblent prédicteurs d'une évolution défavorable sur le plan cognitif [52]. En dépit de ces marqueurs potentiels et du caractère probablement délétère des anomalies interictales, il n'existe pas de consensus sur le bénéfice apporté par un traitement antiépileptique si celui-ci a pour but non pas de contrôler les crises mais de réduire l'impact cognitif [54, 56]. De plus, le suivi à long terme semble montrer que les troubles constatés sont contemporains de la phase active de la maladie avec une rémission observée à l'adolescence [66]. Certaines observations plaident cependant sur la persistance occasionnelle au long terme de troubles cognitifs [60].

BEE_IMMATE_I_2010 02:03:2010 10:32 0HI Bettee 33

C. Formes intermédiaires

Il existe des formes intermédiaires entre EPR et syndrome de Landau-Kleffner, notamment des enfants avec des difficultés oromotrices fluctuantes, corrélant avec des décharges épileptiques dans les régions bioperculaires [59], ainsi que des observations d'agnosies auditives transitoires [67]. Ces descriptions de même que l'évolution d'enfants avec EPR vers un syndrome de Landau-Kleffner suggère un continuum entre le syndrome de Landau Kleffner et l'EPR [5, 68-70].

4. Troubles neurodéveloppementaux et anomalies épileptiformes

A. Les troubles spécifies du langage oral (TSLO)

Le terme de trouble spécifique du langage oral (TS-LO) s'est substitué dans la terminologie française aux dysphasies de développement par analogie aux « Specific Language Impairment (SLI) » de la littérature anglosaxonne [71]. Les critères diagnostics restent discutés du fait du caractère transitoire de certains retards de langage, du cours dynamique et variable de l'acquisition du langage et de la variabilité clinique des déficits langagiers pouvant toucher différentes habilitées linguistiques tant sur le plan expressif que réceptif [72]. On admet que le diagnostic de TSLO repose sur l'existence d'un trouble sévère et persistant du langage chez un enfant d'intelligence normale après exclusion d'une surdité, de pathologies neurologiques/psychiatriques ou de carences de l'environnement. Le niveau de langage doit être inférieur à -1.25 SD dans des tests standardisés (inférieur au 10ème percentile) [71, 73]. La littérature actuelle sur l'étiologie des TSLO est centrée sur des aspects psycholinguistiques, électrophysiologiques et génétiques [74]. Quelques auteurs se sont demandés si une activité épileptique précoce dans des régions dévolus au langage pouvaient retentir sur l'acquisition normale du langage et induire en phase prélinguistique un trouble développemental du langage oral contrastant avec une perte de langage (aphasie acquise) si l'activité épileptique survient lorsque le langage est déjà acquis telle que dans le syndrome de Landau-Kleffner [70, 75]. Bien que la majorité des premières études ont démontré la présence plus fréquente d'anomalies épileptiformes nocturnes chez les enfants TSLO [76] supportant l'hypothèse initiale, deux études plus récentes comportant un échantillon plus large de patients aux critères d'inclusion stricts de TSLO suggèrent un lien faible et non significatif entre anomalies TSLO et anomalies épileptifomes [77, 78]. Il demeure toutefois possible que des sous-catégories d'enfants en particulier ceux avec fluctuation, régression et trouble réceptif prédominant soient affectés de manière plus directe par ce type d'anomalies. Dans les rares anecdotiques où cela a été entrepris [68] un traitement AED ne modifiait pas le statut langagier.

En conclusion, bien qu'il soit possible de retrouver des anomalies interictales dans les TSLO, celles-ci ne semblent pas contribuer à la pathogenèse du trouble ni avoir de relevance clinique. Un EEG n'est pas indiqué dans des formes pures sans histoire de régression/fluctuation [77].

B. Autisme

L'autisme se définit par une triade de symptômes caractéristiques que sont une altération qualitative des interactions sociales, un trouble de la communication verbal et non verbal ainsi qu'un caractère restreint, répétitif et des comportements, des intérêts et des activités [79]. Cette constellation de manifestations survient généralement avant l'âge de 3 ans. Du fait de l'hétérogénéité des troubles, les termes de spectre autistique ou de trouble envahissant du développement incluant l'autisme infantile classique mais aussi les formes atypiques de même que le syndrome d'Asperger sont communément employés [80-82].

Les fréquentes comorbidités neurologiques, l'association de maladies neurologiques à un autisme [83, 84], les avancées en génétique moléculaire [83, 85] et les données récentes en imagerie structurale et fonctionnelle, permettent à présent de considérer l'autisme et les formes apparentées comme des troubles neuro-développementaux à part entière consécutifs à un désordre neurobiologique [85]. L'identification et la part des facteurs environnementaux restent à définir.

Ces enfants sont adressés fréquemment dans des centres neuropédiatriques ou génétiques pour des bilans d'évaluation [85]. La question d'un EEG dans la démarche clinique est souvent envisagée du fait de l'association significative en épilepsie et autisme mais son utilité reste controversée excepté dans le cadre de manifestions paroxystiques manifestes [86]. Environ 30% des enfants autistes présentent une épilepsie [87]. Réciproquement la prévalence d'autisme dans la population épileptique est plus élevée que dans la population générale [88]. La contribution éventuelle de l'épilepsie dans la genèse des troubles autistiques est suggérée par la survenue de trouble autistique dans une proportion non négligeable d'enfants avec encéphalopathies épileptogènes de la petite enfance [89]. Le modèle le plus étudié est celui des spasmes infantiles dans la sclérose tubéreuse de Bourneville [90]. Ainsi une activité épileptique précoce continue pourrait engendrer un trouble de la maturation cérébrale, responsable de troubles autistiques. Des anomalies épileptiformes sont aussi fréquemment constatées dans une population d'autistes sans épilepsie clinique soulevant la même hypothèse [91, 92] renforcée par le caractère régressif du trouble autistique observé chez environ 1/3 d'enfants et rappelant par analogie les régressions cognitives obBBE_IMMATE_1_2010 02:03:2010 10:32 0HI BCTCC 1

servées dans le syndrome de Landau-Kleffner ainsi que dans les POCS [93]. D'ailleurs, bien que le syndrome de LK soit caractérisé par une perte relativement isolée du langage sans dégradation des interactions sociales, plusieurs enfants présentes des troubles comportementaux sévères d'allures autistiques indiquant un « overlap » entre les deux entités [94, 95]. Cette constellation d'éléments suggère donc soit une base génétique commune soit un retentissement des crises et/ou de l'activité épileptique non seulement sur le langage mais aussi sur le développement des compétences sociales.

La controverse dans la littérature reste importante [96]. La plupart des experts semblent toutefois s'accorder pour dire qu'un rôle majeur de l'épilepsie et des anomalies épileptogènes dans l'autisme est peu vraisemblable y compris dans les formes avec régression [93, 97]. Les récentes découvertes en génétique moléculaire pointent plutôt vers un trouble commun de la synaptogenèse responsable à la fois du désordre épileptique et comportemental/cognitif [98]. En conséquence, en l'état actuel des connaissances, un EEG n'est pas indiqué de routine dans le bilan initial d'un autisme [99-101]. En cas de régression prépondérante du langage et/ou de suspicion de crises subtiles, un EEG doit être envisagé mais son interprétation en cas de présence d'anomalies épileptiformes doit être prudente avant d'affirmer un lien de causalité [97]. Le traitement de ces anomalies par des antiépileptiques avec pour objectif d'améliorer les troubles comportementaux reste non supporté par les études actuelles [102].

Conclusion

Du fait de la localisation respective operculaire et temporale des foyers, l'épilepsie à paroxysmes rolandiques et le syndrome de Landau-Kleffner sont certainement les syndromes épileptiques pédiatriques les mieux étudiés sur le plan cognitif, mais les troubles du langage sont fréquents dans bien d'autres situations cliniques [3]. Le mérite essentiel des travaux sur ces deux entités a été de souligner l'importance de la comorbidité cognitive chez l'enfant épileptique et la nécessité d'un dépistage précoce et d'un suivi. L'évaluation cognitive ne doit pas se limiter à un examen psychométrique mais y inclure une évaluation complète des compétences langagières (orales et écrites), attentionnelles et non verbales afin de préciser leur impact réel sur la vie sociale et académique de l'enfant. L'interrogatoire clinique doit permettre de déterminer l'existence ou non de troubles préexistants. Un électroencéphalogramme avec phase de sommeil se justifie d'emblée quand un syndrome de Landau-Kleffner est suspecté et dans le cadre d'une EPR d'une part pour confirmer le diagnostic et éviter des examens complémentaires inutiles, mais aussi à la recherche de signes éléctroencéphalographiques associés à un cours défavorable. Dans les TSLO et l'autisme, l'apport de l'EEG est limité et peut être un facteur de confusion. Excepté dans le cadre du syndrome de LK dans lequel un traitement pour « normaliser l'EEG » est largement accepté, la prise en charge de troubles du langage associé, à une épilepsie et/ou des anomalies interictales reste rééducative.

Références

- Hamiwka LD, Wirrell EC. Comorbidities in pediatric epilepsy: Beyond "just" treating the seizures. J Child Neurol 2009; 24: 734-742
- Fastenau PS, Johnson CS, Perkins SM et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: Risk factors for early cognitive deficits. Neurology 2009: 73: 526-534
- Caplan R, Siddarth P, Vona P et al. Language in pediatric epilepsy. Epilepsia 2009; 50: 2397-2407
- Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. Neurology 1957; 7: 523-530
- Deonna T, Roulet-Perez E. Cognitive and behavioral disorders of epileptic origin in children. Cambridge: Cambridge University Press, 2005
- 6. Austin JK, Fastenau PS. Are seizure variables related to cognitive and behavior problems? Dev Med Child Neurol 2009; epub ahead of print
- 7. Loring DW, Meador KJ. No kidding: High risk of cognitive difficulty in newonset pediatric epilepsy. Neurology 2009; 73: 496-497
- Stefan H, Pauli E. Cognition and epilepsies. Nervenarzt 2008; 79(Suppl 2): 77-91: auiz 92
- Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and cognition. Epilepsy Curr 2007; 7: 1-6
- 10. Doose H, Neubauer BA, Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. Epileptic Disord 2000; 2(Suppl 1): 545-49
- Strug LJ, Clarke T, Chiang T et al. Centrotemporal sharp wave eeg trait in rolandic epilepsy maps to elongator protein complex 4 (elp4). Eur J Hum Genet 2009; 17: 1171-1181
- Kugler SL, Bali B, Lieberman P. An autosomal dominant genetically heterogeneous variant of rolandic epilepsy and speech disorder. Epilepsia 2008: 49: 1086-1090
- 13. Benatar M. Ictal aphasia. Epilepsy Behav 2002; 3: 413-419
- Kramer U, Ben-Zeev B, Harel S, Kivity S. Transient oromotor deficits in children with benign childhood epilepsy with central temporal spikes. Epilepsia 2001; 42: 616-620
- Prats JM, Garaizar C, Garcia-Nieto ML, Madoz P. Opercular epileptic syndrome: An unusual form of benign partial epilepsy in childhood. Rev Neurol 1999: 29: 375-380
- 16. Stafstrom CE, Benke TA. Early-life seizures and cognitive impairment: A spiny problem? Epilepsy Curr 2008; 8: 27-28
- 17. Oostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CL et al. Not only a matter of epilepsy: Early problems of cognition and behavior in children with "Epilepsy only" – a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. Pediatrics 2003; 112: 1338-1344
- Hermann BP, Lin JJ, Jones JE, Seidenberg M. The emerging architecture of neuropsychological impairment in epilepsy. Neurol Clin 2009; 27: 881-907
- Galanopoulou AS, Moshe SL. The epileptic hypothesis: Developmentally related arguments based on animal models. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 37-42
- Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. Lancet Neurol 2004; 3: 663-672
- Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform eeg activity. Brain 1984; 107:

- 293-308
- 22. Kasteleijn-Nolst Trenite DG. Transient cognitive impairment during subclinical epileptiform electroencephalographic discharges. Semin Pediatr Neurol 1995; 2: 246-253
- 23. Aldenkamp AP, Arends J. Effects of epileptiform eeg discharges on cognitive function: Is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? Epilepsy Behav 2004; 5(Suppl 1): \$25-34
- 24. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. Epilepsy Behav 2006; 8: 504-515
- Deonna T. Rolandic epilepsy: Neuropsychology of the active epilepsy phase. Epileptic Disord 2000; 2(Suppl 1): S59-61
- 26. Fonseca LC, Tedrus GM, Pacheco EM. Epileptiform eeg discharges in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: Reactivity and transitory cognitive impairment. Epilepsy Behav 2007; 11: 65-70
- 27. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. Semin Pediatr Neurol 2008: 15: 50-60
- 28. Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau-Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep. Seizure 2006; 15: 249-258
- Deonna TW. Acquired epileptiform aphasia in children (Landau-Kleffner syndrome). J Clin Neurophysiol 1991; 8: 288-298
- 30. Roulet-Perez E, Davidoff V, Despland PA, Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and csws: Acquired epileptic frontal syndrome. Dev Med Child Neurol 1993; 35: 661-674
- 31. Paquier PF, Verheulpen D, De Tiege X, Van Bogaert P. Acquired cognitive dysfunction with focal sleep spiking activity. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 29-32
- 32. Metz-Lutz MN, Majerus S. Neuropsychologie des épilepsies et du syndrome de Landau-Kleffner. In: Poncelet M, Majerus S, Van der Linden M (eds): Traité de neuropsychologie de l'enfant. Marseille: Solal, 2009: 449-442
- Praline J, Hommet C, Barthez MA et al. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndromes. Epilepsia 2003: 44: 1434-1440
- 34. De Tiege X, Goldman S, Van Bogaert P. Insights into the pathophysiology of psychomotor regression in csws syndromes from fdg-pet and eeg-fmri. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 47-50
- 35. Seri S, Thai JN, Brazzo D et al. Neurophysiology of csws-associated cognitive dysfunction. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 33-36
- 36. Bourgeois BF. Differential cognitive effects of antiepileptic drugs. J Child Neurol 2002; 17(Suppl 2): 2528-2533
- 37. Hamed SA. The aspects and mechanisms of cognitive alterations in epilepsy: The role of antiepileptic medications. CNS Neurosci Ther 2009; 15:
- 38. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. Epilepsy Behav 2003; 4(Suppl 2): \$25-38
- 39. Park SP, Kwon SH. Cognitive effects of antiepileptic drugs. J Clin Neurol 2008; 4: 99-106
- 40. Wirrell E, Sherman EM, Vanmastrigt R, Hamiwka L. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. J Child Neurol 2008; 23: 14-21
- 41. Deonna T, Roulet-Perez E, Cronel-Ohayon S, Mayor-Dubois C. Correspondence on "deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame". J Child Neurol 2010; 25: 127-128
- 42. Leloup G. Le syndrome de Landau-Kleffner, sémiologie et rééducation; L'etat des connaissances. Paris: Signes Editions, 2004

- 43. Plaza M. Trouble de la parole, de la communication, et du langage dans les épilepsies de l'enfant et le syndrome de Landau-Kleffner. In: Jambaqué I (ed): Epilepsie de l'enfant: Trouble du développement cognitif et socioémotionnel. Marseille: Solal, 2008
- Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome.
 Paediatr Druas 2005: 7: 377-389
- Lagae L. Rational treatment options with aeds and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: Still waiting after all these years. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 59-62
- Deonna T, Prelaz-Girod AC, Mayor-Dubois C, Roulet-Perez E. Sign language in Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 77-82
- Bishop DV. Age of onset and outcome in 'acquired aphasia with convulsive disorder' (Landau-Kleffner syndrome). Dev Med Child Neurol 1985; 27: 705-712
- Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A et al. Landau-Kleffner syndrome (lks): Long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (eses). Brain Dev 1999; 21: 90-98
- Beaussart M. Benign epilepsy of children with rolandic (centro-temporal) paroxysmal foci. A clinical entity. Study of 221 cases. Epilepsia 1972; 13: 795-811
- Croona C, Kihlgren M, Lundberg S et al. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Dev Med Child Neurol 1999: 41: 813-818
- Piccinelli P, Borgatti R, Aldini A et al. Academic performance in children with rolandic epilepsy. Dev Med Child Neurol 2008; 50: 353-356
- 52. Nicolai J, van der Linden I, Arends JB et al. Eeg characteristics related to educational impairments in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia 2007; 48: 2093-2100
- 53. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V et al. Benign partial epilepsy of childhood:
 A longitudinal neuropsychological and eeg study of cognitive function.
 Dev Med Child Neurol 2000; 42: 595-603
- 54. Shields WD, Snead OC, 3rd. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsia 2009; 50(Suppl 8): 10-15
- Staden U, Isaacs E, Boyd SG et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. Neuropediatrics 1998; 29: 242-248
- 56. Nicolai J, Aldenkamp AP, Arends J et al. Cognitive and behavioral effects of nocturnal epileptiform discharges in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsy Behav 2006; 8: 56-70
- 57. Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. Neurosci Biobehav Rev 2006; 30: 85-96
- Pinton F, Ducot B, Motte J et al. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (bects). Epileptic Disord 2006: 8: 11-23
- 59. Deonna TW, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (bpers). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. Neuropediatrics 1993; 24: 83-87
- Monjauze C, Tuller L, Hommet C et al. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: Rolandic epilepsy and language. Brain Lang 2005; 92: 300-308
- Northcott E, Connolly AM, Berroya A et al. The neuropsychological and language profile of children with benign rolandic epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 924-930
- 62. Fluss J, Ziegler JC, Warszawski J et al. Poor reading in French elementary school: The interplay of cognitive, behavioral, and socioeconomic factors. J Dev Behav Pediatr 2009; 30: 206-216
- Chaix Y, Laguitton V, Lauwers-Cances V et al. Reading abilities and cognitive functions of children with epilepsy: Influence of epileptic syndrome.



- Brain Dev 2006; 28: 122-130
- Papavasiliou A, Mattheou D, Bazigou H et al. Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Epilepsy Behav 2005; 6: 50-58
- 65. Goldberg-Stern H, Gonen OM, Sadeh M et al. Neuropsychological aspects of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. Seizure 2009; epub ahead of print
- 66. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili Let al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. Dev Med Child Neurol 2001: 43: 407-412
- 67. Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in rolandic epilepsy and Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia 2006; 47(Suppl 2): 71-75
- Billard C, Fluss J, Pinton F. Specific language impairment versus Landau-Kleffner syndrome. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 21-24
- 69. Rudolf G, Valenti MP, Hirsch E, Szepetowski P. From rolandic epilepsy to continuous spike-and-waves during sleep and Landau-Kleffner syndromes: Insights into possible genetic factors. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 25-28
- 70. Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. Pediatr Neurol 2000; 23: 391-395
- 71. Bishop DV. What causes specific language impairment in children? Curr Dir Psychol Sci 2006; 15: 217-221
- 72. Simms MD. Language disorders in children: Classification and clinical syndromes. Pediatr Clin North Am 2007; 54: 437-467, v
- 73. Webster RI, Shevell MI. Neurobiology of specific language impairment. J Child Neurol 2004; 19: 471-481
- 74. Peterson RL, McGrath LM, Smith SD, Pennington BF. Neuropsychology and genetics of speech, language, and literacy disorders. Pediatr Clin North Am 2007; 54: 543-561, vii
- Maccario M, Hefferen SJ, Keblusek SJ, Lipinski KA. Development dysphasia and electroencephalographic abnormalities. Dev Med Child Neurol 1982; 24: 141-155
- 76. Echenne B, Cheminal R, Rivier F. Epileptic electroencephalographic abnormalities and developmental dysphasias: A study of 32 patients. Brain Dev
- 77. Venkateswaran S, Shevell M. The case against routine electroencephalography in specific language impairment. Pediatrics 2008; 122: e911-916
- Parry-Fielder B, Collins K, Fisher J et al. Electroencephalographic abnormalities during sleep in children with developmental speech-language disorders: A case-control study. Dev Med Child Neurol 2009; 51: 228-234
- 79. Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S et al. Practice parameter: Screening and diagnosis of autism: Report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology and the child neurology society. Neurology 2000; 55: 468-479
- 80. O'Hare A. Autism spectrum disorder: Diagnosis and management. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2009; 94: 161-168
- 81. Johnson CP, Myers SM. Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. Pediatrics 2007; 120: 1183-1215
- 82. Barbaresi WJ, Katusic SK, Voigt RG. Autism: A review of the state of the science for pediatric primary health care clinicians. Arch Pediatr Adolesc Med 2006; 160: 1167-1175
- 83. Lintas C, Persico AM. Autistic phenotypes and genetic testing: State-of-theart for the clinical geneticist. J Med Genet 2009; 46: 1-8
- 84. Cuisset JM, Joriot S, Auvin S et al. Neuropediatric approach to autism. Arch Pediatr 2005; 12: 1734-1741
- $85.\ Schaefer\,GB, Mendelsohn\,NJ.\ Clinical\ genetics\ evaluation\ in\ identifying\ the$

- etiology of autism spectrum disorders. Genet Med 2008; 10: 301-305
- 86. Peake D, Notghi L, Philip S. Management of epilepsy in children with autism. Current Paediatrics 2006; 16: 489-494
- 87. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. Lancet Neurol 2002; 1: 352-358
- Clarke DF, Roberts W, Daraksan M et al. The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. Epilepsia 2005: 46: 1970-1977
- Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. Can J Neurol Sci 2005: 32: 409-418
- 90. Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. Eur J Paediatr Neurol 2004; 8: 327-332
- 91. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE et al. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform eeg abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. Epilepsia 2006; 47: 394-398
- 92. Chez MG, Chang M, Krasne V et al. Frequency of epileptiform eeg abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006; 8: 267-271
- Tuchman R. Csws-related autistic regression versus autistic regression without csws. Epilepsia 2009; 50(Suppl 7): 18-20
- Rapin I. Autistic regression and disintegrative disorder: How important the role of epilepsy? Semin Pediatr Neurol 1995; 2: 278-285
- 95. Pearl PL, Carrazana El, Holmes GL. The Landau-Kleffner syndrome. Epilepsy Curr 2001; 1: 39-45
- 96. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform eegs in autism spectrum disorders. Pediatr Res 2009; 65: 599-606
- Deonna T, Roulet E. Autistic spectrum disorder: Evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy. Epilepsia 2006; 47(Suppl 2): 79-82
- 98. Tuchman R, Moshe SL, Rapin I. Convulsing toward the pathophysiology of autism. Brain Dev 2009; 31: 95-103
- Kagan-Kushnir T, Roberts SW, Snead OC, 3rd. Screening electroencephalograms in autism spectrum disorders: Evidence-based guideline. J Child Neurol 2005: 20: 197-206
- 100. Cass H, Sekaran D, Baird G. Medical investigation of children with autistic spectrum disorders. Child Care Health Dev 2006; 32: 521-533
- 101. Baird G, Robinson RO, Boyd S, Charman T. Sleep electroencephalograms in young children with autism with and without regression. Dev Med Child Neurol 2006; 48: 604-608
- 102. Tharp BR. Epileptic encephalopathies and their relationship to developmental disorders: Do spikes cause autism? Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2004; 10: 132-134

Adresse de correspondence : Joel Fluss, MD Neurologie pédiatrique Service des spécialités pédiatriques Hôpital des Enfants Rue Willy-Donzé 6 CH 1211 Genève 14 joel.fluss@hcuge.ch



Il primo DVD della serie destinato a un pubblico di non specialisti può essere ordinato da subito presso la Lega contro l'Epilessia. Contiene profili di persone colpite dall'epilessia in tedesco, francese e italiano, nonché interessanti informazioni sul quadro clinico, i metodi di analisi e terapia. Nella confezione del doppio DVD è allegato anche il film di Floriane Closuit, in lingua originale francese, doppiato in tedesco "Par Surprise", premiato in Canada

Epilepsie-Liga

"Epilepsie | Epilessia"

Die erste DVD in der Reihe für Nicht-Fachleute kann ab sofort bei der Epilepsie-Liga bestellt werden. Sie enthält Porträts auf Deutsch, Französisch und Italienisch von Epilepsiebetroffenen sowie interessante Informationen über das Krankheitsbild, Untersuchungs- und Therapiemethoden. Ausserdem liegt in der Doppel-DVD-Hülle auch der in Kanada preisgekrönte Film "Par Surprise" von Floriane Closuit in der französischen Originalfassung und schweizerdeutsch synchronisiert vor.

Le premier DVD de la série destinée à un public non spécialisé peut être commandé dès à présent à la Ligue contre l'Epilepsie. Il présente les portraits en allemand, français et italien de personnes atteintes d'épilepsie, ainsi que des informations sur les différentes expressions de la maladie, les méthodes d'investigation médicale et l'arsenal thérapeutique. La double pochette contient en outre le film de Floriane Closuit intitulé « Par Surprise ». Ce film proposé dans sa version originale française avec synchronisation en allemand a obtenu un prix au Canada.



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

DVD "Signs of Epileptic Seizures

DVD "Epilepsie | Epilessia"

(wir) möchte(n):



Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre "Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2009/2010" von Günter Krämer und Claudia Mühlebach 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

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

EMail

Absender/ir

Bitte frankierer

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 wer-

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. Dezember 2010

Formulare und Wegleitung 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

Mitgliederversammlung

4. Juni 2010, 17.30 - 18.15 Uhr, im Congress Center Basel, Raum Rio, anlässlich der Tagung der Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies

Preisverleihung

4. Juni 2010, 16.30 - 17.30 Uhr, im Congress Center Basel, anlässlich der Tagung der Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies

Vorschau Epileptologie 2 | 2010

Symptomatische fokale Epilepsien I: Temporallappenepilepsien

Bildgebende Diagnostik bei Temporallappenepilepsie

Prof. Hans-Jürgen Huppertz | Zürich

Neuropathologie der Temporallappenepilepsien Prof. Ingmar Blümcke | Erlangen

Neuropsychologie in der Diagnostik und Therapie der mesialen Temprallappenepilepsie PD Dr. rer. nat. Hennric Jokeit | Zürich

Elektrophysiologie von Gedächtnisprozessen und -defiziten bei Temporallappenepilepsien Prof. Thomas Grunwald und Prof. Martin Kurthen | Zürich

Epilepsiechirurgische Aspekte symptomatischer Temporallappenepilepsien Prof. Margitta Seeck | Genf

Die medikamentöse Behandlung der symptomatischen Temporallappenepilepsie Dr. med. Günter Krämer | Zürich

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von

CHF 10'000.-

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epilep-

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

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der 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 darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind bis zum 31.12.2012 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).

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 décembre 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 10'000.-

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 31.12.2012 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).

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 Assistenzarzt – 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

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.

Vergünstigung für Epilepsie-Liga-Mitglieder

Neue Abonnemente oder die Erneuerung eines bereits bestehenden Abonnements der Zeitschriften

- Epilepsia
- · Epilepsy & Behavior
- Epilepsy Research
- Epileptic Disorders
- Epilepsies

sind für Mitglieder der Epilepsie-Liga günstiger. Erkundigen Sie sich direkt bei subscriptions@ilae.org. Das Formular für die Erneuerung eines Abonnements finden Sie auf der ILAE-Website www.ilae-epilepsy.org unter renewal page.

Kongresskalender

2010

10.4.2010 | Zürich **Epilepsie-Symposium**

Information: www.swissepi.ch

10.-17.4.2010 | Toronto, ON, Canada

62th Annual Meeting of the American Academy of Neurology

Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA, Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791,

e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

12.4.2010 | Genève

L'épileptologie selon... Rencontres de formation continue des Services de Neurologie du CHUV et des HUG.

Dravet : Le syndrome de Dravet (SMEI)

Information: Dr. Andrea Rossetti, PD MER, CHUV, Lausanne, et Prof. Margitta Seeck, Service de Neurologie, HUG, Genève e-mail: andrea.rossetti@chuv.ch, margitta.seeck@hcuge.ch www.chuv.ch

14.4.2010 | Regensburg, Deutschland **DBS-Symposium (Tiefe Hirnstimulation)**

Information: Kongresssekretariat Irmgard Scherübl, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland, Tel. 0049 / 941 / 9446837, Fax 0049 / 941 / 9446838, e-mail: kongresse@klinik.uni-regensburg.de

23.-25.4.2010 | Goa, Indien

International Congress on Neurology and Rehabilitation (ICNR) 2010

Information: Conference Secretariat - ICNR 2010, Dr. Nirmal Surya, Conference Chairperson, Surya Neuro Centre, 310, Lotus House 33/A, New Marine Lines, Next to Liberty Cinema Mumbai 400 020, India, Tel. 0091 / 22 / 24381068, Fax 0091 / 22 / 24385021, e-mail: icnr2010@varriance.com, www.icnr2010.orgouse

25.-29.4.2010 | Eilat, Israel

10th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (Eilat X)

Information:10th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs, PO Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel, Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155, e-mail: eilatx@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

26.4.2010 | Lausanne

L'épileptologie selon... Rencontres de formation continue des Services de Neurologie du CHUV et des HUG. Vonck: Brain Stimulation and Epilepsy: the Gent **Expericence**

Information: Dr. Andrea Rossetti, PD MER, CHUV, Lausanne, et Prof. Margitta Seeck, Service de Neurologie, HUG, Genève e-mail: andrea.rossetti@chuv.ch, margitta.seeck@hcuge.ch www.chuv.ch

28.4.-1.5.2010 | Wiesbaden

49. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie e.V.

Information: Congrex Deutschland GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland, Tel. 0641 / 9943481, Fax 0641 / 9943489, e-mail: weil@congrex.com, www.congrex.de

2.-7.5.2010 | Kairo, Ägypten

International Child Neurology Congress (ICNC) Information: http://www.icnc2010.com/contact.htm

5-8.5.2010 | Gargnano, Italien

22. Praxisseminar über Epilepsie

Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland, Tel. 0049 / 40 / 5388540, Fax 0049 / 40 / 5381559, e-mail: post@stiftung-michael.de, www.stiftungmichael.de

19.-22.5.2010 | Cleveland, Ohio, USA

3rd International Epilepsy Colloquium: Surgery of **Extratemporal Lobe Epilepsy**

Information: Kelly Fishman, CME Registrar/Coordinator, Continuing Medical Education Program, Case Western Reserve University School of Medicine, 10524 Euclid Avenue, Cleveland, OH 44106-6026 USA, Tel. 001 / 216 / 9831239, Fax 001 / 216 / 2015029, e-mail: medicine@case.edu,

20.5.2010 | Bern, 17.00 Uhr

www. casemed.case.edu/cme/

131. EEG-Kolloquium

Information: marilena.mazzamuto@insel.ch

21.5.2010 | Bern, 20.00 Uhr

Laienveranstaltung über Epilepsie

Information: marilena.mazzamuto@insel.ch

2.-4.6.2010 | Basel, Schweiz

First Congress Swiss Federation of Clinical Neuro-Societies (SFCNS)

Information: IKM Institute for medicine and communication Ltd, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch/sfcns2010

7.6.2010 | Genève

L'épileptologie selon... Rencontres de formation continue des Services de Neurologie du CHUV et des HUG. Woermann: Language Lateralization or Localization where are we now?

Information: Dr. Andrea Rossetti, PD MER, CHUV, Lausanne, et Prof. Margitta Seeck, Service de Neurologie, HUG, Genève e-mail: andrea.rossetti@chuv.ch, margitta.seeck@hcuge.ch www.chuv.ch

19.-23.6.2010 | Berlin, Deutschland

20th Meeting of the European Neurological Society

Information: ENS 2010, c/o Congrex Switzerland Ltd., Association House, PO Box, 4002 Basel, Tel. 0041 / 61 / 6867711, Fax 0041 / 61 / 6867788, e-mail: basel@congrex.com, www.akm.ch/ens2010

27.6.-1.7.2010 | Rhodos, Griechenland

9th European Congress on Epileptology

Information: ILAE Congress Secretariat, 7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156, e-mail: rhodes@epilepsycongress.org www.epilepsyrhodes2010.org

1.-4.8.2010 | Cartagena, Kolumbien

6th Latin American Congress on Epilepsy

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

19.8.2010 | Basel, 14.15 Uhr

Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga

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

19.8.2010 | Basel, 18.30 Uhr

Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga

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

25.-27.8.2010 | Porto, Portugal

12th European Conference on Epilepsy and Society

7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland, Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156, e-mail: newsletter@epilepsycongress.org, www.epilepsycongress.org, www.epilepsyandsociety.org

Information: ILAE / IBE Congress Secretariat,

30.8.2010 | Lausanne

L'épileptologie selon... Rencontres de formation continue des Services de Neurologie du CHUV et des HUG. Schindler: Quantitative EEG Analysis in Epileptology: From Bench to Bedside

Information: Dr. Andrea Rossetti, PD MER, CHUV, Lausanne, et Prof. Margitta Seeck, Service de Neurologie, HUG, Genève e-mail: andrea.rossetti@chuv.ch, margitta.seeck@hcuge.ch www.chuv.ch

13.9.2010 | Genève

L'épileptologie selon... Rencontres de formation continue des Services de Neurologie du CHUV et des HUG. Jacobs: High Frequency Oscillations as Markers of Epileptogenicity

Information: Dr. Andrea Rossetti, PD MER, CHUV, Lausanne, et Prof. Margitta Seeck, Service de Neurologie, HUG, Genève e-mail: andrea.rossetti@chuv.ch, margitta.seeck@hcuge.ch www.chuv.ch

14.-19.9.2010 | Istanbul, Türkei

EEG and Clinical Neuroscience Society (ECNS) / International Society for Brain Elektromagnetic Topographie (ISBET) / International Society for Neuroimaging in Psychiatry (ISNIP) Joint Meeting: Multi-Modal **Brain Imaging in Neurology and Psychiatry**

Information: Origin Event Management Company, Tel. 0090 / 216 / 3722330, Fax 0090 / 216 / 3722330, e-mail: serdar.sayar@originemc.com.tr

21.-25.9.2010 | Mannheim, Deutschland

83. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: Congrex Deutschland GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland, Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714, e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.cme-akm.de

25.-28.9.2010 | Genf

14th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: Kenes International, 1-3 rue de Chantepoulet, PO Box 1726, CH-1211 Genf 1, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850, e-mail: efns2010@kenes.com, headoffice@efns.org, www.efns.org/efns2010

30.9.2010 | Aarau, 19.00 h

Tag der Epilepsie: Emotionen

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

7.10.2010 | Lausanne, 16.00 h

Manifestation de formation de la Ligue contre l'Epilepsie

Information: Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich, Tél. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch



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 Depping 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

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