Epileptologie | 27. Jahrgang
Dezember | 2010 ISSN 1660-3656

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

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
Claudio Gobbi, Lugano
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
Christian W. Hess | Bern
Kazimierz Karbowski | Bern
Max Kaufmann | Basel
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph Michel | Genève
Christoph Pachlatko | Zürich
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Franco Vassella | Bremgarten

Inhalt

Editorial *177*

Epilepsy in Fragile-X Syndrome: an Illustrative Case Report
Stephanie Porri and Christian M. Korff *178 – 181*

Jugendlicher Patient mit Ringchromosom-20-Mosaik und Klinefelter-Syndrom – Fallbericht und Literaturübersicht
Thomas Dorn und Günter Krämer *182 – 188*

Idiopathische generalisierte Epilepsien bei Patienten mit velokardiofazialem Syndrom (Mikrodeletion 22q11.2)
Johannes Lemke, Steffen Syrbe und Thomas Dorn *189 – 197*

Die klinische Variabilität der Glukosetransporter Typ 1 (Glut1)-Syndrome
Yvonne G. Weber und Holger Lerche *198 – 202*

Wenn das Kind beim Lachen fällt... Niemann-Pick Typ C – Diagnosestellung über die EEG-Diagnostik!?
Barbara J. Fiedler, Thorsten Marquardt und Gerhard Kurlemann *203 – 208*

Epilepsie-Liga-Mitteilungen *209 – 213*

Kongresskalender *214 – 215*

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

Richtlinien für die Autoren

Allgemeines

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

Redaktionsanschrift

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

Hinweise zur Manuskripterstellung

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

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

Dr. med. Thomas Dorn

Die vorliegende Ausgabe der „Epileptologie“ über seltene, genetisch bedingte Erkrankungen mit Epilepsien bildet den Abschluss einer Heftreihe zu den verschiedenen Epilepsieformen und -Syndromen. Warum kann es für den Epileptologen lohnenswert sein, sich mit solchen “Kolibris“ zu beschäftigen?

An der Entstehung des menschlichen Gehirnes sind weit mehr Gene beteiligt als an irgendeinem anderen Organ. Eine Vielzahl von sehr unterschiedlichen Hirnerkrankungen geht mit epileptischen Anfällen als einem unter meist mehreren anderen neurologischen, neuropsychologischen und auch psychiatrischen Symptomen einher. Daher ist es plausibel, dass es bei vielen genetisch bedingten Erkrankungen zu epileptischen Anfällen kommt, d.h. epileptische Anfälle sind nicht selten ein wichtiges Symptom eines genetisch bedingten Syndroms. Allerdings ist jede der dann in Frage kommenden Entitäten eine Rarität. So finden sich ak-tuell in der O(online)M(endelien)I(nheritance in)M(an)-Datenbank knapp 600 Einträge unter den Suchbegriffen „Epilepsy OR Seizure“; ein Drittel dieser Einträge bezieht sich auf die Kombination einer Epilepsie mit einer geistigen Behinderung (Suchbegriffe: „Mental retarda-tion OR intellectual disability OR learning disability”). So mag die Identifikation einer bestimmten genetisch bedingten Erkrankung der Suche nach einer Nadel im Heuhaufen gleichen.

Allerdings gibt es in diesem „Heuhaufen“ einzelne Krankheitsbilder, die einen sehr charakteristischen elektroklinischen Phänotyp aufweisen. Hierzu zählt u. a. das Fragile-X-Syndrom, dem sich Porri und Korff im ersten Beitrag des Heftes widmen. Bei diesem Syndrom finden sich Pathologika im EEG, die denen bei den so genannten „benign epilepsies with centro-temporal spikes (BECTS)“ bzw. beim Panayiotopoulos-Syndrom beschriebenen ähnlich sind. Auch beim Ringchromosom 20 ist ein charakteristischer epileptologischer Phänotyp anzutreffen. Dorn und Krämer stellen diesen anhand einer Literaturübersicht und eines eigenen Falles dar. Bei diesem eigenen Patienten führte der charakteristische elektroklinische Phänotyp zur Chromosomendiagnostik, die dann zusätzlich zum Nachweis eines Ringchromosom 20 Mosaiks noch ein Klinefelter-Syndrom ergab. Ein weiteres auf einer strukturellen Chromosomenaberration beruhendes genetisches Syndrom ist das so genannte velokardiofaziale Syndrom. Epileptische Anfälle sind hierbei ebenfalls häufig; Lemke, Syrbe und Dorn gehen anhand eigener Fälle und der Literatur der Frage nach, ob bei dieser auf eine Mikrodeletion im langen Arm des Chromosoms 22 zurückzuführenden Entität ein elektroklinisches Syndrom im Sinne einer juvenilen myoklonischen Epilepsie charakteristisch ist.

Man mag an dieser Stelle einwenden, dass die exakte Diagnose der bisher erwähnten Syndrome keine wesentliche Bedeutung für die Gestaltung der Epilepsietherapie hat, allenfalls für eine genetische Beratung relevant ist, und somit die teuren Prozeduren nur unter dieser Indikation durchgeführt werden sollten. Es gibt allerdings genetisch bedingte Krankheiten mit epileptischen Anfällen, bei denen die Kenntnis des zugrundeliegenden Gendefektes bzw. Pathomechanismus die Therapie bestimmt. Eine solche Entität ist der Glukose-1-Transporter-Defekt, den Weber und Lerche besonders im Hinblick auf die in den letzten Jahren offenbar gewordene grosse klinische Variabilität abhandeln, dabei aber auch auf die sich aus dieser Diagnose ergebende Indikation für eine ketogene Diät eingehen.

Allerdings sind nicht alle paroxysmalen Symptome bei genetisch bedingten syndromalen Erkrankungen mit Gehirnbeteiligung notwendig epileptische Anfälle. So beschreiben Fiedler, Marquardt und Kurlemann ein Mädchen mit einer symptomatischen Kataplexie im Rahmen einer Niemann-Pick-Erkrankung vom Typ C, einer inzwischen übrigens auch mit einer geeigneten Therapie beeinflussbaren Heredopathie. Dieser „nicht-epileptologische“ Beitrag unterstreicht zum Schluss dieses Heftes bzw. der gesamten Heftreihe noch einmal eindrucksvoll, wie wichtig sorgfältige Anamneseerhebung und (elektro-)klinische Beobachtung auch im Zeitalter der molekularen Medizin bleiben, und dass sie auch in Zukunft den Einstieg in diesen spannend bleibenden Mikrokosmos bilden werden.

Thomas Dorn

Epilepsy in Fragile X Syndrome: an Illustrative Case Report

Stephanie Porri and Christian M. Korff
Pediatric Neurology, Pediatric Specialties Service, Child and Adolescent Department, HUG

Summary

The characteristic clinical features of FXS include moderate to severe mental retardation, dysmorphic facial features, joint laxity, postpubertal macro-orchidism and behavioral anomalies. Seizures are reported to occur in 10 to 20 percent of cases with a full mutation FXS and are typically of the complex partial type. Previous studies have identified marked similarities between seizures occurring in FXS and those found in benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). In this article, we describe the case of a child with FXS, which illustrate some of these aspects.

Epileptologie 2010; 27: 178 – 181

Key words: Epilepsy, fragile-X, benign epilepsy with centro-temporal spikes

Epilepsie bei Fragil-X-Syndrom : ein illustratives Fallbeispiel

Typische klinischen Merkmale eines Fragil-X-Syndroms sind eine mittlere bis schwere geistige Behinderung, Zeichen einer Dysmorphie und einer Hyperlaxität der Bänder, ein postpubertärer Makroorchidismus, sowie Verhaltensanomalien. Bei 10 bis 20% der Patienten mit vollständiger Mutation werden epileptische Anfälle, typischerweise von partiell komplexer Art beobachtet. Mehrere Studien haben Ähnlichkeiten belegt zwischen den bei einem Fragil-X-Syndrom auftretenden Anfällen und denjenigen einer benignen Epilepsie mit zentrotemporalen Spitzen. In diesem Artikel wird der Fall eines Kindes mit einem Fragil-X-Syndrom als illustratives Fallsbeispiel für einige der erwähnten Aspekte beschrieben.

Schlüsselwörter: Epilepsy, fragile-X, benign epilepsy with centro-temporal spikes

Epilepsie dans le syndrome du X-fragile : un cas illustratif

Les caractéristiques cliniques typiques du syndrome de l'X-fragile incluent un retard mental modéré à sévère, des signes dysmorphiques, une hyperlaxité ligamentaire, un macro-orchidisme post-pubertaire et des anomalies comportementales. Des crises épileptiques sont observées chez 10 à 20% des patients présentant une mutation complète, et sont typiquement du type partiel complexe. Plusieurs études ont mis en évidence les similarités entre les crises observées dans le syndrome de l'X-fragile et celles de l'épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. Dans cet article, nous décrivons le cas d'un enfant atteint d'un syndrome de l'X fragile qui illustre certains de ces aspects.

Mots clés : Epilepsie, X-fragile, épilepsie bénigne à pointes centro-temporales

Introduction

Fragile X Syndrome (FXS) is the most common cause of inherited mental retardation affecting approximately one in 4'000 males and one in 8'000 females [1]. The disorder results from the amplification of a trinucleotide repeat sequence (CGG) in the 5' non coding region of the fragile X mental retardation 1 (FMR1) gene [2]. When this expansion mutation exceeds 200 repeats, referred to as a full mutation [3], the gene becomes transcriptionally silent resulting in decrease or loss of expression of the encoded fragile X mental retardation protein (FMRP). The absence of the FMRP is responsible for the syndrome's clinical phenotype. The characteristic clinical features of FXS include moderate to severe mental retardation, dysmorphic facial features (macrocephaly, long face, prominent ears, high-arched palate), joint laxity, postpubertal macro-orchidism and behavioral anomalies (hyperactivity, aggression, timidity, autistic traits). Seizures are reported to occur in 10 to 20 percent of cases with a full mutation FXS [1] and are typically of the complex partial type [4]. Previous studies have identified marked similarities between seizures occurring in FXS and those found in benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS). In this article, we present the clinical and EEG features of seizures occurring in a child with FXS.

Case study

A 7 year-old boy diagnosed with FXS presented his first seizure at the age of 5 years, which consisted of loss of contact, eye revulsion, tonic posturing of the four limbs and clonic movements of the right upper

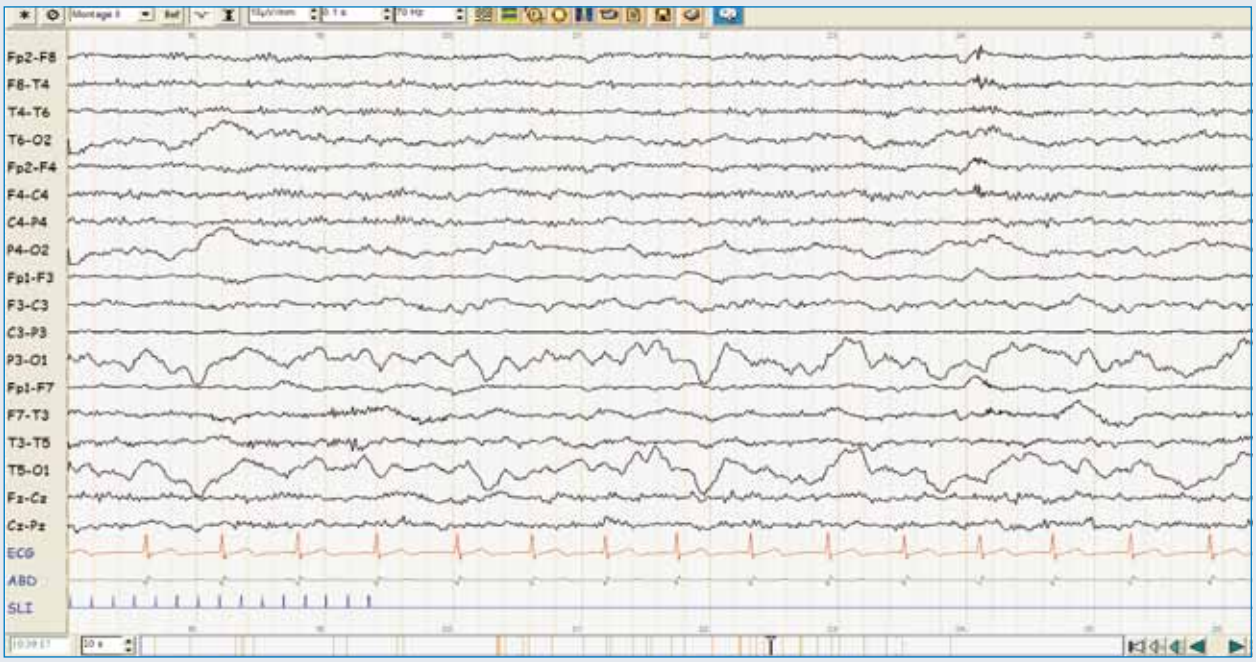


Figure 1: Asymmetric slow background activity predominant on the left side.

Figure 2: Bilateral posterior spike-waves, predominant on the left side.

limb. The seizure ceased upon administration of 10 mg rectal diazepam. The electroencephalogram performed two days later revealed a slow background activity (**Figure 1**), along with left fronto-central and bilateral occipital spikes occurring in sleep (**Figure 2**), of similar morphology to those found in BECTS (**Figure 3**). The cerebral MRI performed 3 weeks later revealed a mild hyper-intense signal in the left hippocampal region attributed to transient post-ictal abnormalities. The following seizure arose seven months later and lasted approximately 2 hours. It consisted of eye and head deviation to the right, isolated hypertonia of the right upper limb with no clonic movements and intermittent phases of partial conscious activity during which he presented several episodes of vomiting. An EEG performed 48 hours later revealed a poorly modulated background activity

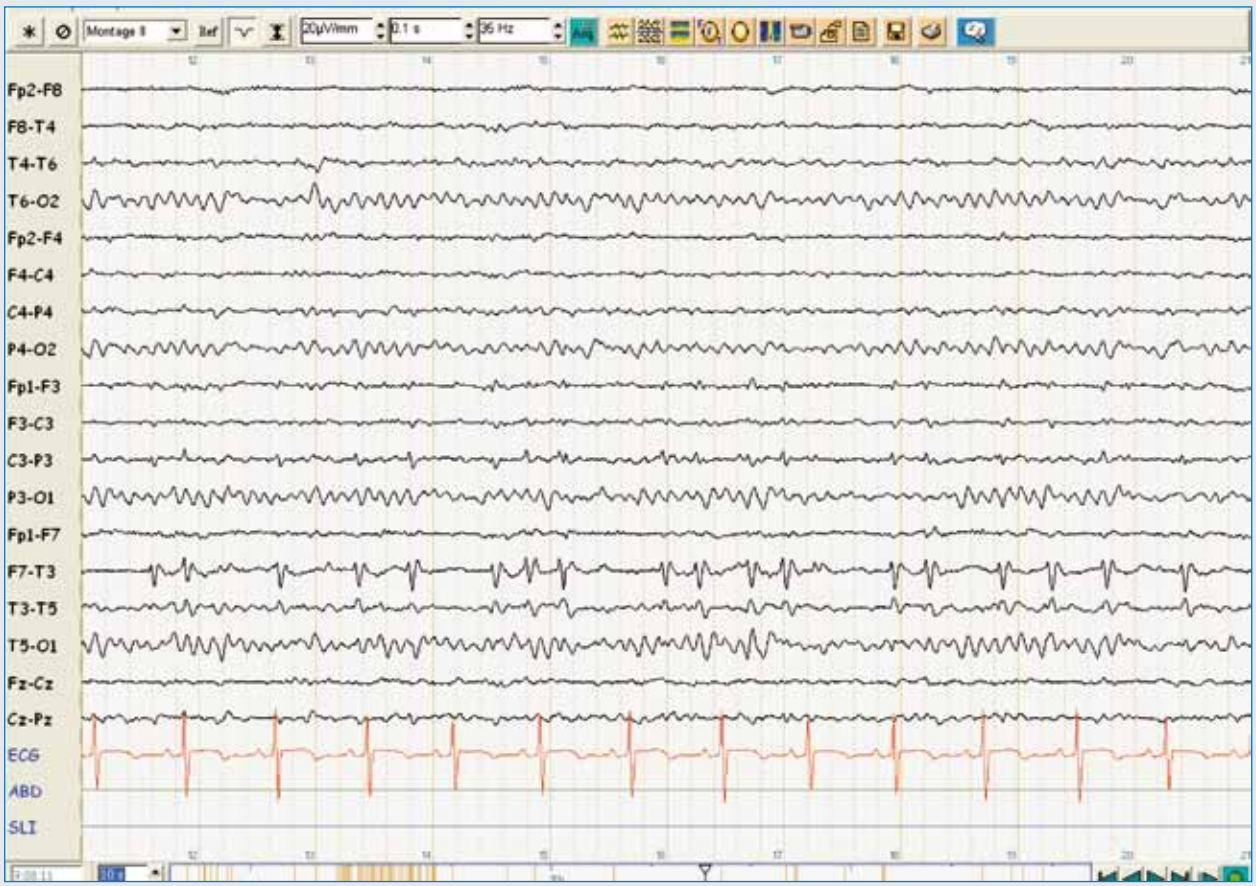


Figure 3: Benign epilepsy with central-temporal spikes, left frontal-temporal spike-waves, normal background activity.

in the alpha range during wakefulness, as well as predominantly left occipital and posterior temporal spikes and polyspikes that occasionally arose in small clusters. A third episode occurring a month later manifested as a partial loss of consciousness, with head deviation to the left and a fixed stare. Vegetative symptoms were present, and included pallor and vomiting. No tonic phase or clonic movements were noted. The seizure lasted for more than an hour and subsided upon administration of rectal diazepam. Anti-epileptic treatment with valproate was introduced at this stage and allowed good seizure control with only one seizure occurring in 9 months.

Discussion

Epilepsy in FXS has been described as significantly related to BECTS. One cohort study evaluating seizure type and frequency in individuals with FXS showed that central-temporal spikes were the most common form of EEG findings in these individuals [1]. In this case study we present a child with FXS displaying similar epileptogenic clinical and EEG characteristics. This child also notably exhibits less typical clinical characteristics, such as to present with status epilepticus as his initial seizure. Moreover, vegetative symptoms were predominant in two of his seizures, a clinical feature more suggestive of Panayiotopoulos syndrome (PS), another focal idiopathic epilepsy syndrome of childhood. PS is characterized by rare but prolonged seizures, appearing at school-age in normal children. Seizures manifest by predominant vegetative symptoms, such as nausea, vomiting, and pallor, and ocular motor manifestations, such as eye deviation may also occur. Interictal EEG findings include posterior "functional" spikes, but centro-temporal or frontal spikes, as well as global slowing may also be present [5]. The "atypical" findings in our patient have been described in a manuscript in print elsewhere [6].

BECTS is an idiopathic age and localization related epileptic syndrome. It is usually characterized by brief, simple partial and hemifacial motor seizures frequently occurring upon awakening. Interictal EEG shows unilateral or bilateral spike discharges in the central or central-temporal region. The spikes are usually slow, of high voltage, diphasic and typically activated by drowsiness and sleep. Other characteristics of BECTS include spontaneous remission achieved in almost all patients by adolescence.

As previously stated, the EEG pattern most often described in young patients with FXS comprises paroxysmal discharges of spikes prevalently localized in the central or centro-temporal regions [1]. Spikes were shown to be more frequent on EEG sleep recordings [4]. In correlation to these findings, our patient presented

biphasic spikes in the left fronto-central, bi-occipital and posteriortemporal regions that were activated by sleep. One variation from the typical EEG pattern of BECTS found in patients with Fragile X syndrome is the presence of a slow background activity [4], which we also found in our case.

Physical features in FXS can be sufficiently discreet and variable, mental retardation being occasionally the only apparent symptom, thereby making diagnosis difficult. We believe that those patients with mental retardation of unknown origin may benefit from an EEG, even in the absence of seizures. The recurrence of a typical EEG pattern in patients with FXS, resembling that of BECTS, suggests that it could be seen as a distinctive marker used for the diagnosis. Individuals, namely adults, presenting with mental retardation along with EEG findings of central or central-temporal spikes and slow diffuse background activity should be considered as potentially affected with FXS. In such situations, clinicians may be attentive to other characteristic morphological traits of the syndrome, and molecular genetic testing of the FMR1 gene could be undertaken.

However using EEG findings as an initial diagnostic marker of FXS does have some limitations. Several studies have identified that EEG phenomena as well as clinical presentation of epilepsy are partially age dependant. One such study observed the typical EEG patterns during sleep only in boys between the ages of 4 to 8 years, although the number of patients over the age of 11 years included in this study was limited to three [3]. One study following a group of FXS male patients showed that 25% continued to have seizures in adulthood but that there was a tendency for spontaneous resolution of focal spikes. Moreover, EEG recordings in several adult patients revealed nonspecific paroxysmal abnormalities [4]. However, such studies also outlined the heterogeneous outcome of epilepsy in FXS, namely in regards to therapeutic response and the recurrence of seizures upon drug discontinuation. These findings suggest a higher percentage of characteristic EEG readings in younger patients but a need to identify the clinical and EEG particularities of FXS at any age.

Epilepsy is a frequent manifestation in patients with FXS. Pathophysiological insights into the mechanisms of neuronal dysfunction underlying epileptiform susceptibility have been proposed. Evidence suggests that dysregulation of the metabolic glutamate receptor arising from the absence of FMRP, results in the activation of a voltage-gated inward current with a net increase in the excitability of neuronal circuits [2]. In addition, downregulation of GABA receptor subunits and altered expression of enzymes implicated in the metabolism of GABA contribute to neuronal hyperexcitability [7]. Similarities between FXS and BECTS at a molecular level have not been substantially investigated and remain an important aspect of future investigation.

Despite such variants in the clinical presentation and EEG patterns of epilepsy in FXS, we believe in the potential usefulness of performing an EEG in all patients affected with developmental delay of unknown cause. This seems particularly important in adults, some of which may not have had extensive genetic testing in their previous diagnostic work-up.

References

1. *Berry-Kravis E. Epilepsy in fragile X syndrome. Dev Med Child Neurol 2002; 44: 724-728*
2. *Hagerman PJ, Stafstrom CE. Origins of epilepsy in fragile X syndrome. Epilepsy Curr 2009; 9: 108-112*
3. *Kluger G, Bohm I, Laub MC, Waldenmaier C. Epilepsy and fragile X gene mutations. Pediatr Neurol 1996; 15: 358-360*
4. *Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R et al. Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. Epilepsia 1999; 40: 1092-1099*
5. *Panayiotopoulos CP, Michael M, Sanders S et al. Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes. Brain 2008; 131: 2264-2286*
6. *Gauthey M, Poloni C, Ramelli G et al. Status epilepticus in Fragile X syndrome. Epilepsia 2010; in print (doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02761.x)*
7. *D'Hulst C, Heulens I, Brouwer JR et al. Expression of the GABAergic system in animal models for fragile X syndrome and fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). Brain Res 2009; 1253: 176-183*

Address for correspondence:
Dr Christian Korff
Pediatric Neurology
Children's Hospital
4 Rue Willy Donzé
CH 1211 Geneva 14
Tel. 0041 22 382 45 72
Fax 0041 22 382 54 89
christian.korff@hcuge.ch

Jugendlicher Patient mit Ringchromosom 20-Mosaik und Klinefelter-Syndrom – Fallbericht und Literaturübersicht*

Thomas Dorn und Günter Krämer
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich

Zusammenfassung

Auch wenn in letzter Zeit so genannte Copy Number Variations (CNV) neben Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) als eher unspezifische Suszeptibilitätsmarker für Epilepsien angesehen werden, sind seit langem chromosomale Aberrationen unterschiedlichen Typs und unterschiedlicher Ausdehnung (vor allem so genannte Mikrodeletionssyndrome) mit relativ spezifischem syndromatischem Phänotyp wie zum Beispiel das DiGeorge-Syndrom bekannt. Bei einigen dieser Syndrome sind epileptische Anfälle besonders häufig. In der Regel sind sie dann ein Symptom neben vielen anderen, die die verschiedensten Organsysteme betreffen können. Dysmorphiezeichen sind dabei oft anzutreffen; der epileptologische Phänotyp wird von Ausnahmen abgesehen als eher unspezifisch beschrieben. Eine Ausnahme bildet das Ringchromosom 20-Syndrom. Bei diesem Syndrom sind therapierefraktäre Epilepsien mit non-konvulsiven Status epileptici und fokalen und sekundär generalisierten Anfällen neben neuropsychologischen Funktionsstörungen typisch, während Dysmorphiezeichen bei diesem meistens als Mosaik angetroffenen „contiguous gene disorder“ häufig fehlen. So führt also der charakteristische elektroklinische Phänotyp zur Diagnose dieses in seiner Pathophysiologie noch nicht verstandenen Syndroms, bei dem bis anhin keine Gene zweifelsfrei identifiziert werden konnten, deren Veränderung oder Fehlen die Epilepsie erklären.

Der typische elektroklinische Phänotyp führte auch bei einem unserer Patienten zur Diagnose eines Ringchromosoms 20. Die entsprechende Diagnostik ergab den zusätzlichen Nachweis einer XXY-Konstellation (Klinefelter-Syndrom), die für den epileptologischen Phänotyp aber keine grosse Bedeutung haben dürfte.

Epileptologie 2010; 27: 182 – 188

Schlüsselwörter: Epilepsie, Ringchromosom 20, Klinefelter-Syndrom, „Contiguous gene disorder“, elektroklinisches Syndrom, non-konvulsiver Status epilepticus

Patient adolescent avec mosaïque chromosomique du chromosome 20 en anneau et syndrome de Klinefelter – relevé d’un cas et aperçu bibliographique

Même si on a tendance ces derniers temps à écarter les dénommées copy number variations (CNV) de même que les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) comme marqueurs de susceptibilité plutôt non spécifiques de l’épilepsie, des aberrations chromosomiques de type et d’amplitude variables (surtout les dénommés syndromes de microdélétion) avec un phénotype syndromique relativement spécifique tels que le syndrome DiGeorge sont connus depuis longtemps. Pour certains de ces syndromes, l’association avec des crises d’épilepsie est particulièrement fréquente. En règle générale, ils constituent alors un symptôme parmi de nombreux autres qui peuvent concerner les systèmes organiques les plus divers. Les signes de dysmorphie se rencontrent fréquemment ; le phénotype épileptologique est décrit comme plutôt non spécifique sauf dans de rares cas. La mosaïque chromosomique du chromosome 20 en anneau forme l’exception: les épilepsies réfractaires au traitement avec un statut épileptique non convulsif et des crises généralisées focales et secondaires sont des manifestations typiques avec ce syndrome à côté des troubles fonctionnels neuropsychologiques, tandis que les signes de dysmorphie manquent souvent dans ce « contiguous gene disorder » qui s’exprime généralement sous forme d’une mosaïque. C’est donc le phénotype électroclinique caractéristique qui permet d’établir le diagnostic de ce syndrome encore mal compris dans sa pathophysiologie pour lequel il n’a pas été possible jusqu’ici d’identifier définitivement des gènes dont la modification ou l’absence expliquerait l’épilepsie caractéristique.

Le phénotype électroclinique typique a aussi permis de diagnostiquer un chromosome 20 en anneau chez l’un de nos patients. Le diagnostic a permis ensuite de déceler une constellation XXY (syndrome de Klinefelter), mais qui n’a sans doute pas une grande impor-

***Danksagung:** Unser Dank geht an Prof. Dr. Albert Schinzel sowie PD Dr. Mariluce Riegel (Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich) für die Durchführung der genetischen Diagnostik sowie an Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Huppertz für die morphometrische Nachbearbeitung des MRI.

tance pour le phénotype épileptologique.

Mots-clés : Epilepsie, chromosome 20 en anneau, syndrome de Klinefelter, contiguous gene disorder, syndrome électroclinique, statut épileptique non-convulsif

Adolescent Patient with Ring Chromosome 20 Mosaicism and Klinefelter's Syndrome – Case Report and Review of the Literature

Although recently Copy Number Variations (CNV) in addition to Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) have been discussed as non-specific susceptibility markers for epilepsy, chromosomal aberrations of different type and expansion (especially so-called microdeletions) have been related to certain syndromatic phenotypes like DiGeorge syndrome. In some of these syndromes epileptic seizures are particularly common. As a rule, they are a symptom among many others which can relate to the various other organ systems. Dysmorphic signs are often found and the epilepsy phenotype is usually described as rather unspecific. An exception is the ring chromosome 20 syndrome. This syndrome is characterized by an epilepsy with non-convulsive status epileptici besides focal and secondary generalised tonic-clonic seizures which are usually refractory to pharmacological treatment; in addition, neuropsychological impairment is typical while dysmorphic signs are mostly absent in this contiguous gene disorder which usually occurs as mosaicism. Although the characteristic electroclinical phenotype prompts diagnosis of this syndrome, its pathophysiology is so far not understood, because there are conflicting results concerning the genes assumed to be affected by the ring formation.

The typical electroclinical phenotype also led to diagnosis of ring chromosome 20 in one of our patients by genetic diagnostic procedures which also disclosed Klinefelter syndrome (XXY). This numeric chromosomal aberration is not assumed to have an influence on the epileptological phenotype.

Key words: Epilepsy, ring chromosome 20, Klinefelter syndrome, contiguous gene disorder, electroclinical syndrome, non-convulsive status epilepticus

Einleitung

In jüngster Zeit stehen – dank neuester diagnostischer Verfahren wie zum Beispiel der so genannten Array Comparative Genomic Hybridization - (Array-CGH) – kleinste strukturelle chromosomale Veränderungen, das heisst so genannte Copy Number Variations (CNV) im Interesse der Epilepsiegenetiker. Solche Mikrodeletionen bzw. -Duplikationen, die jeweils viele verschiedene, nicht notwendig funktionell gekoppelte Gene enthalten, werden dabei weniger mit bestimmten Syndromen assoziiert als vielmehr als Suszeptibilitätsmarker für verschiedene Epilepsieformen angesehen [1], ähnlich wie es für so genannte Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) im Hinblick auf ihre Assoziation mit Epilepsien diskutiert wird [2]. Das Fehlen kleinerer oder grösserer Chromosomenabschnitte bzw. deren Duplikation oder deren Rearrangement, welche bereits mit den nicht so hoch auflösenden herkömmlichen Techniken wie zum Beispiel der Bandenfärbung oder Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) nachweisbar sind, interessieren aber schon längere Zeit die Epilepsiegenetiker [3]. Solche Chromosomenaberrationen wurden dabei als ursächlich für meistens, aber nicht immer durch diverse Dysmorphiezeichen gekennzeichnete und mehrere Organsysteme betreffende Syndrome angesehen, bei denen auch epileptische Anfälle als ein Symptom unter vielen auftreten können. Bei einigen dieser Syndrome sind epileptische Anfälle besonders häufig, das heisst häufiger als bei anderen derartigen Syndromen anzutreffen. So entwickelt nahezu jeder Patient mit einem so genannten „inv-dup-15"-Syndrom eine therapierefraktäre Epilepsie vom Lennox-Gastaut-Typ neben einer schweren geistigen Behinderung mit autistischen Zügen. Bei diesem Syndrom können Dysmorphie-Zeichen sogar gänzlich fehlen. Da auf den betroffenen Chromosomenabschnitten Gene für GABA-Rezeptor-Untereinheiten sitzen, wird eine Verursachung der Epilepsie durch abnorm zusammengesetzte GABA-Rezeptoren diskutiert [4]. Ein weiteres Syndrom mit sehr charakteristischem epileptologischem bzw. elektroklinischem Phänotyp ist mit einem ringförmigen Rearrangement des Chromsoms 20 – in der Regel in Form eines Mosaiks – assoziiert.

Im Folgenden werden zunächst die Klinik und der aktuelle Stand der Forschung zur Genetik und Pathophysiologie dieses Syndroms zusammengefasst, bevor ein eigener Patient mit einem Ringchromosom 20-Mosaik vorgestellt wird, bei dem die genetische Diagnostik ein zusätzlich vorliegendes Klinefelter-(XXY)-Syndrom ergab.

Das Ringchromosom 20-Syndrom

Eine PUBMED-Recherche zu „ring chromosome 20" und Epilepsie führte zunächst zu einem Fallbericht aus dem Jahre 1992 über einen 14-jährigen Jungen, der eine postnatale Wachstumsverzögerung, eine Epilepsie, eine Mikrozephalie, eine Verhaltensstörung, leichtere Gesichtsdysmorphien, eine kleine Sella turcica, einen fraglichen Wachstumshormonmangel und eine Minderintelligenz aufwies [5].

Charakteristischer elektroklinischer Phänotyp. In den vergangenen knapp 20 Jahren wurde dann aber deutlich, dass das Ringchromosom 20 meistens als Mosaik vorkommt und mit einem sehr charakteristischen epileptologischen Phänotyp, zu dem vor allem non-kon-

vulsive Status epileptici gehören, assoziiert ist, während Dysmorphiezeichen oder Wachstumsstörungen oft fehlen. So berichtet eine japanische Gruppe 1997 über 6 eigene und 20 Fälle aus der Literatur, bei denen Anfälle als länger dauernde Verwirrtheitszustände mit fakultativ motorischen Zeichen und Anfallmustern im EEG im Sinne einer bilateralen, hochamplitudigen langsamen Aktivität mit gelegentlich eingelagerten Spikes häufig bzw. charakteristisch waren [6]. 1999 wurden dann drei junge Erwachsene beschrieben, die eine leichte Minderintelligenz, Verhaltensauffälligkeiten und eine pharmakotherapieresistente Epilepsie mit atypischen Absence-Status hatten, welche durch emotionale Reize ausgelöst werden konnten [7]. Im Jahre 2002 wurde noch über 4 Kinder ohne Dysmorphiezeichen berichtet, die neben den non-konvulsiven Status noch symptomarme nächtliche Frontallappenanfälle hatten und bei denen der Eindruck eines kognitiven Abbaus mit Einsetzen der Epilepsie entstanden war [8].

Neben den non-konvulsiven Status und nächtlichen Frontallappenanfällen wurden noch weitere Anfallsformen, die zeitlich bereits deutlich früher als die Status auftreten können, beschrieben: Ein Junge zeigte zunächst im Alter von 24 Monaten Anfälle bei Fieber mit perioraler Zyanose und Kloni an den oberen Extremitäten. Unter der deshalb begonnen Valproat-Therapie blieb er zunächst anfallsfrei, bis im Alter von 4 Jahren komplex-fokale Anfälle auftraten und der weitere Verlauf dann durch eine dem Valproat zugeschriebene hyperammonämische Enzephalopathie kompliziert wurde [9]. Ferner wurden bei einem insgesamt schwerer betroffenen Patienten tonische Anfälle erwähnt [10]. Bei zwei jungen thailändischen Frauen wurden seit der Adoleszenz neben komplex-fokalen auch generalisiert tonisch-klonische Anfälle dokumentiert, wobei ansonsten mehrere Tage dauernde non-konvulsive Status aufgefallen waren, die klinisch sehr subtil verliefen, so dass die Patientinnen dabei zum Beispiel noch auf sprachliche Reize reagieren konnten [11]. Eine Untersuchung zum epileptologischen Langzeitverlauf beim Ringchromosom 20 legt nahe, dass die typischen symptomarmen non-konvulsiven Status nicht vor dem 8. Lebensjahr auftreten, auch wenn erste epileptische motorische Anfälle schon in der Neonatalperiode beobachtet wurden und ab dem 4.- 5. Lebensjahr Anfälle mit Halluzinationen und Zeichen von Schrecken und Angst sowie frontale EEG-Veränderungen vorkommen können [12]. In einer anderen Arbeit wird das Manifestationsalter der non-konvulsiven Status zwischen 6 10/12 und 9 8/12 Jahren datiert [13].

In dieser Arbeit wird auch das Konzept einer mit dem Ringchromosom 20 assoziierten epileptischen Enzephalopathie begründet. So zeigte sich bei drei Kindern ein kognitiver Abbau mit dem Einsetzen der non-konvulsiven Status, die bei zwei der Kinder mit der Kombination aus Valproat und Lamotrigin nach mehreren Monaten durchbrochen werden konnten, wonach sich eine partielle Erholung der neuropsychologischen Funktionen zeigte. Eine epileptische Enzephalopathie mit zunehmenden kognitiven und Verhaltensproblemen suggerieren auch andere Fallberichte [14].

Variabilität des Phänotyps, andere Symptome. Anhand der Literaturdurchsicht wird deutlich, dass die Symptomausprägungen unterschiedlich schwer sein können. So waren die beiden oben erwähnten thailändischen Patienten normal intelligent und zeigten eine pharmakoresponsive Epilepsie [11]. Ein besonders milder Phänotyp wurde bei einer normal intelligenten Frau beschrieben, deren Epilepsie sich im Alter von 24 Jahren manifestierte und die mit 29 Jahren unter einer medikamentösen Therapie für mindestens 13 Jahre vollkommen anfallsfrei wurde [14]. Die meisten publizierten Fälle weisen aber einen deutlich schwereren Phänotyp mit kognitivem Abbau, therapierefraktärer Epilepsie (inklusive non-konvulsiven Status epileptici) [13] oder auch einer von Anfang an vorhanden geistigen Behinderung auf [9]. Während bei letzteren strukturelle Hirnanomalien wie zum Beispiel Hypoplasien von Corpus callosum und Zerebellum, okzipitale arachnoidale Zysten [15] bzw. eine Mikrozephalie [10] und/oder andere (neurologische) Symptome und Dysmorphiezeichen wie beispielsweise Strabismus, Mikrognathie, Lidachsen- und Ohranomalien [10], Tetraparese, Dysarthrie [16] oder eine Wachstumsverzögerung [5] bestehen können, wird solches in der Regel bei den milderen bis mittelschweren Verlaufsformen nicht beschrieben [6], das heisst auch bei den oben erwähnten Fällen mit therapieresistenter Epilepsie bzw. in einem Fall mit tödlich endendem Status epilepticus [17] werden keine MRI-Auffälligkeiten erwähnt.

Ausser bei den oben geschilderten Ausnahmen mit mildem Phänotyp bzw. normaler Intelligenz wird in sämtlichen Publikationen weitgehend unabhängig von anderen syndromatischen Manifestationen eine pharmakotherapierefraktäre Epilepsie beschrieben, ohne dass sich bestimmte Antiepileptika effektiver als andere erwiesen hätten. Einzig Vignoli et al. [13] erwähnen einen günstigen Effekt der Kombination von Lamotrigin und Valproat. Auch Therapieversuche mit der Vagus-Nerv-Stimulation (VNS) sind bei den pharmakotherapieresistenten Epilepsien durchgeführt worden, wobei sowohl gute Effekte [14, 18] als auch Unwirksamkeit [10] dokumentiert sind. In letzterem Falle wurde anschliessend auch noch eine ebenfalls erfolglose Kallosotomie durchgeführt, nach der eine Zunahme von Verhaltensauffälligkeiten berichtet wurde.

Die Variabilität des Phänotyps wird – nicht ganz unumstritten – so erklärt, dass in den meisten Fällen ein Mosaik vorliegt, und dass der Anteil an ringförmigen Chromosomen der Nummer 20 die Schwere der Symptomausprägung bestimmt, so dass in den Fällen, die kein Mosaik aufweisen, der schwerste Phänotyp zu erwarten ist [19, 14]. Bei der letzten zitierten Publikation ist bemerkenswert, dass hier offenbar eine Mutter ein bei ihr vorhandenes Mosaik an ihre beiden Kinder vererbt hat, die mit 40 % eine höhere Mosaik-Rate aufwei-

LYRICA® bei Epilepsie: Die Zusatztherapie mit besonderem Profil

LYRICA®
PREGABALIN

- Starke Wirksamkeit[1]
- Verbesserung der Schlafqualität[2]
- Anxiolytische Wirkung[3]
- Keine pharmakokinetischen Interaktionen[4]

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

Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)
Indikation: Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen. Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, Sturzgefahr bei älteren Patienten (Benommenheit, Schläfrigkeit), Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption. Nach dem Absetzen einer Therapie können Entzugssymptome auftreten (Schlafstörungen, Kopfschmerzen u.a.). Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von ZNS-dämpfenden Arzneimitteln kann zu respiratorischer Insuffizienz oder Koma führen. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14; 50 mg: 84; 75 mg: 14 und 56; 100 mg: 84; 150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 16JUL07

66640-226-JUL08

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

TOPAMAX®

Topiramat

Topamax® (Topiramat) I: Epilepsie-Monotherapie ab 7 Jahren mit neu diagnostiz. Epilepsie, Umstellung; Epilepsie-Zusatzther. ab 2 Jahren bei partiel. Anfalisformen und general. tonisch-klonischen Anfällen, Lennox-Gastaut Syndrom. Migraneprophyl. über 16 Jahr. D: Beginn mit niedriger Dosis, Titr. auf wirksame Dosis gemäss Klinik. Epilepsie-Zusatzther. Erwachs. 200mg-400mg/Tag (max. 800mg/Tag), Kinder ab 2 Jahr. 5-9mg/Kg/Tag; Epilepsie- Monother. bei Erwachs. 100mg/Tag (max. 500mg/Tag), Kinder ab 7 Jahr. 3-6mg/Kg/Tag; Migräneprophyl. 100mg/Tag. Nierenfunkt. **Kl:** Überempfindl. auf einen Inhaltsstoff, Schwangersch. **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. Stillzeit. **UAW:** Gewichtsverlust, psychische Stör. wie Schläfrigkeit, Nervosität, psychomot. Verlangsamung. Stör. des Nervensystems wie Schwindel, Parästhesien, Ataxie. Sehstör., Übelkeit, Abgeschlagenheit/Fatigue, Angstzustände, Lebererkrank. und Stevens-Johnson-Syndrom, bullöse Reakt.. **IA:** Phenytoin und Carbamazepin können die Plasmakonzentr. von Topiramat senken. Topiramat kann den Plasmaspiegel von Phenytoin anheben. Orale Kontrazeptiva, Hydrochlorothiazid, Lithium, Metformin, Pioglitazon, Diltiazem, Arzneimittel, die zu einer Nephrolithiasis prädispon., Valproinsäure, Amitriptylin, Haloperidol, Propranolol. **Packungen:** 60 Tabl. zu 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, Kaps. zu 15mg, 50mg. **Kassenzulässig. Abgabekat.:** Liste B. Ausfuhrliche Informationen: Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. Zulassungsinhaberin: JANSSEN-CILAG AG, Sihlbruggstrasse 111, 6340 Baar (2010)

janssen

sen als sie selbst mit 10 %.

Genetik und Pathogenese. Da das mit dem Ringchromosom 20 assoziierte Syndrom durch einen charakteristischen epileptologischen, elektro-klinischen Phänotyp mit in der Regel Abwesenheit von zerebralen Malformationen gekennzeichnet ist, sollte es die Möglichkeit der Identifikation von für die Epileptogenese relevanten Genen bzw. Prozessen bieten. Zunächst fanden sich Hinweise, dass es mit der Ringbildung zu einer Deletion im Bereich beider Telomere kommt [20, 16]. Nachdem in den 90er Jahren die autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE) und die familiären benignen Neugeborenen-Krämpfe auf Mutationen bestimmter Acetylcholinrezeptoruntereinheiten- bzw. Kaliumkanalprotein-Gene in der Telomerregion vom langen Arm des Chromosom 20 zurückgeführt werden konnten, wurde eine Affektion dieser Gene bei der Ringbildung als mögliche Ursache der charakteristischen Epilepsie vermutet [21, 22]. Später wurden jedoch Patienten ohne telomerische Deletionen mit vergleichbarem Phänotyp beschrieben, so dass die erwähnten Gene entweder keine Rolle in der Epileptogenese spielen oder ihre Funktion bei der Ringbildung über andere Mechanismen tangiert wird [23]. Schliesslich wurde auch postuliert, dass die Ringbildung das Auftreten einer Monosomie in manchen Zellen begünstigt, die letztlich den Phänotyp determiniert [24]. Auf eine komplexere Epileptogenese beim Ringchromosom 20 weist auch die Veröffentlichung eines Patienten mit Ringchromosom 17 ohne Beteiligung des Miller-Dieker-Locus hin, der einen ähnlichen Phänotyp aufwies, wie er für das Ringchromosom 20 beschrieben ist [25].

Während diese genetischen Befunde bis anhin die Mechanismen der Epileptogenese beim Ringchromosom 20-Syndrom nicht erhellen konnten, weisen PET-Untersuchungen auf eine Beteiligung des dopaminergen Systems am Zustandekommen des epileptologischen Phänotyps hin [26, 27], wobei eine Störung des dopaminergen Systems offenbar aber auch bei anderen therapierefraktären Epilepsieformen auftreten kann [28].

Empfehlungen zur Diagnostik. Es wird empfohlen, alle Patienten mit pharmakotherapierefraktärer Epilepsie und Episoden mit non-konvulsiven Status epileptici entsprechend genetisch zu untersuchen [17], wobei dies zumindest bislang weniger für die Therapiegestaltung als für die genetische Beratung relevant ist. Allerdings ist gerade aufgrund des breiten phänotypischen Spektrums [14] die Frage zu stellen, ob allenfalls auch Patienten mit milderen, weniger typischen Phänotypen zu testen sind, wobei dann eigentlich viele bzw. alle Patienten mit Epilepsien und unauffälligem MRI zu testen wären. Diese ja auch bei anderen genetischen Syndromen bekannte Problematik wird erst durch systematische Screening-Verfahren zu lösen sein, die aber wieder andere, unter anderem auch ethische Fragen aufwerfen.

Kasuistik

Ein 1989 geborener junger Mann wurde uns 2008 zur Therapieoptimierung bei vordiagnostizierter kryptogener Epilepsie zugewiesen. In der Familienanamnese gab es ausser einer Epilepsie bei der Cousine väterlicherseits keine Auffälligkeiten, die Eltern waren gesund, ebenso wie der Bruder und die Halbschwester. Nach termingerechter und komplikationsloser Geburt verlief die frühkindliche Entwicklung verzögert, das heisst freies Gehen war erst mit 18 Monaten möglich, erste Worte sprach er erst mit drei Jahren. Es erfolgte eine spezielle Beschulung. Fiebergebundene Anfälle waren in der Kindheit nicht aufgetreten. Mit 7- 8 Jahren fielen erstmals Angstattacken mit plötzlichem Innehalten auf. Die Epilepsiediagnose wurde aber erst mit 18 Jahren nach dem Auftreten eines generalisiert tonisch-klonischen Anfalls bei fieberhaftem Infekt gestellt, wonach dann auch absenceartige Anfälle beobachtet wurden. Bei diesen kam es zu einem plötzlichen Innehalten, einer Kopf- und Blickwendung nach rechts unten, dann starrem Blick ohne weitere motorische Entäusserungen mit einer Dauer von 5 - 6 s sowie häufig auch Einnässen. Nach derartigen Anfällen war er sofort wieder reorientiert und führte die zuvor begonnene und dann unterbrochene Tätigkeit wieder fort. Eine statusartige Häufung solcher Anfälle war ebenfalls vorgekommen.

In einer radiotelemetrischen Video-EEG-Langzeitdiagnostik wurden mehrere non-konvulsive Status epileptici mit einer Dauer von jeweils mehreren Stunden bis in den leichten Schlaf hinein registriert. Dabei nässte der Patient einmal ein, sagte einmal auf Befragung den falschen Wochentag und reagierte etwas verzögert gegenüber der Situation ohne Anfallsmuster im EEG. Die Anfallsaktivität war gekennzeichnet durch praktisch kontinuierliche rhythmische ca. 4/s niedrigamplitudige Spike-Wave-Aktivität bilateral, Maximum frontal. Für 1 - 1,5 Minuten kam es dabei mehrfach zu einer höheramplitudigen langsamen Spike-Wave-Aktivität (**Abbildung 1**).

Im MRI fanden sich einzelne subkortikale, wahrscheinlich residuelle, narbige Marklagerveränderungen frontal beidseits; eine eindeutig epileptogene kortikale Läsion war auch in der computergestützten morphometrischen Nachbearbeitung nicht erkennbar.

In der ersten neuropsychologischen Untersuchung (10/2008) fand sich ein Gesamt-IQ von 68 (VQ 61, HQ 80). In einer Verlaufskontrolle (5/2009) zeigte sich eine schnellere psychomotorische Geschwindigkeit nach Umstellung der Therapie von Valproinsäure und Ethosuximid auf Oxcarbazepin.

Der elektroklinische Phänotyp zusammen mit dem pharmakotherapierefraktären Verlauf führte zur Verdachtsdiagnose eines Ringchromosom 20-Syndroms, welches durch die entsprechende zytogenetische Diagnostik (FISH) als Mosaik (3/26) bestätigt wurde. Darüber hinaus fand sich ein zweites X-Chromosom, so dass ein zusätzliches Klinefelter-Syndrom zu diagnostizieren

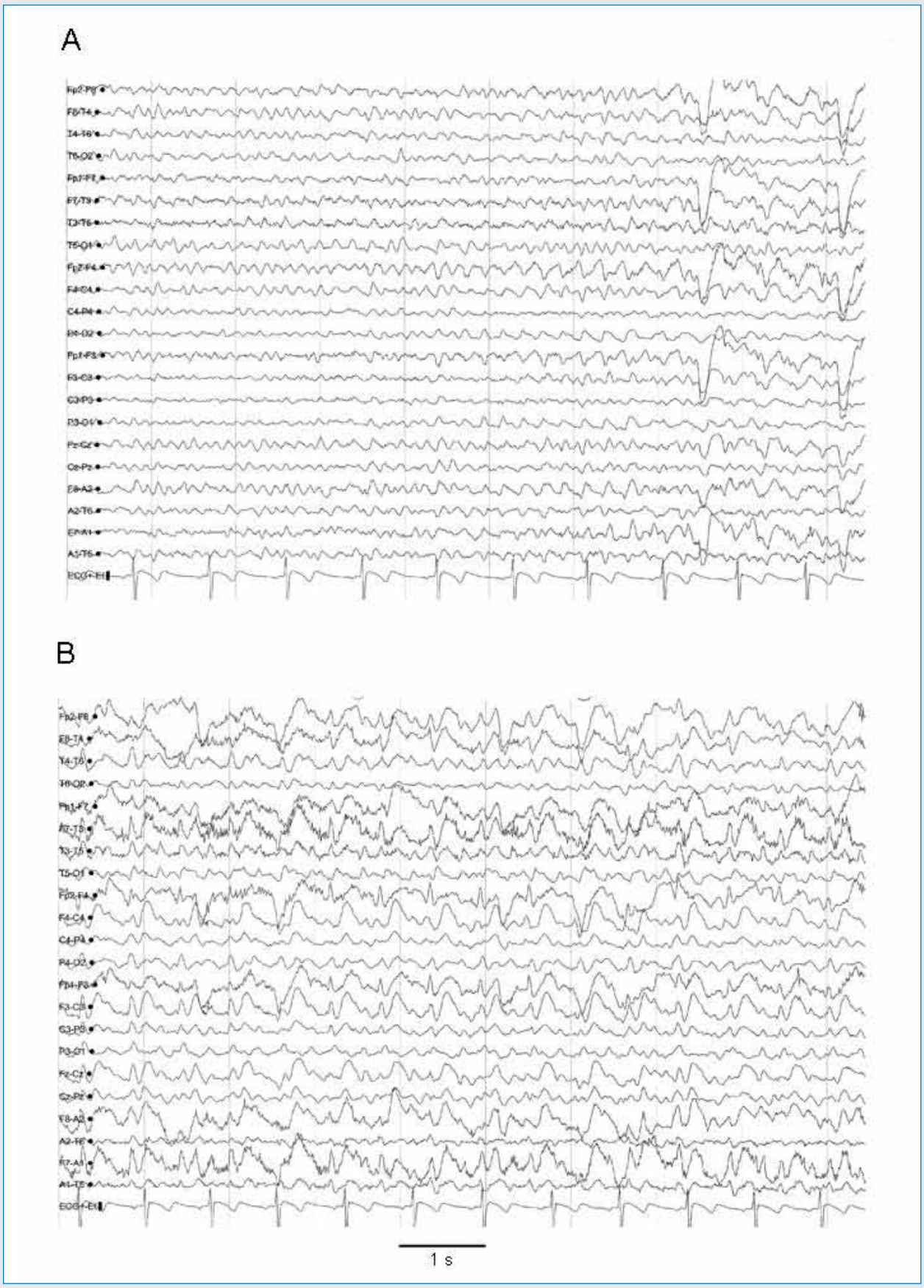


Abbildung 1: EEG während eines non-konvulsiven Status epilepticus. A: niedrigamplitudige diffuse temporal beidseits akzentuierte Spike-Wave-Aktivität. B: hochamplitudige bilaterale, frontal akzentuierte Spike-Wave-Aktivität, die wiederholt für jeweils ca. 1,5 Minuten auftrat.

war.

Der epileptologische und elektroklinische Phänotyp bei unserem, dem ersten in der Literatur mit 47, XXY/47, XXY, r(20) beschriebenen Patienten war kompatibel mit dem oben ausführlich für das Ringchromosom 20 dargestellten Spektrum, so dass mit dem zusätzlichen X-Chromosom keine besondere Epilepsiesuszeptibilität assoziiert sein dürfte, was auch den Ergebnissen einer entsprechenden Literaturrecherche entspricht. Allerdings wurde in einer englischen Studie mit insgesamt 3518 Patienten mit Klinefelter-Syndrom, bei denen 461 Todesfälle untersucht wurden, eine zum Teil auch im Zusammenhang mit Epilepsie erhöhte Mortalitätsrate gefunden [29].

Da auch beim Klinefelter-Syndrom Lernschwierigkeiten in der Schule häufig sind [30], ist anzunehmen, dass auch bei unserem Patienten beide chromosomalen Aberrationen zum neuropsychologischen Störungsbild beitragen dürften, wobei sich anamnestisch aber keine Hinweise für einen Abbau kognitiver Funktionen – wie er für das Ringchromosom 20 ja beschrieben ist – finden.

Einziger klinischer Hinweis für ein Klinefelter-Syndrom war allenfalls die mit 192 cm an der Grenze zum Hochwuchs liegende Körpergrösse, eine Gynäkomastie war indessen nicht aufgefallen. Eine gezielte Suche nach anderen, zum Klinefelter-Syndrom gehörenden Symptomen bzw. Befunden (hypogonadotroper Hypogonadismus, kleine Hoden, Osteoporose) erfolgte unseres Wissens nach bis anhin nicht.

Fazit und Ausblick

Nach heutigem Verständnis stellen strukturelle Chromosomenanomalien sowohl unspezifische Suszeptibilitätsmarker für Epilepsien als auch die Ursache bestimmter Syndrome mit Epilepsie dar, die zum Teil mit sehr charakteristischen epileptologischen Phänotypen einhergehen können. Obwohl durch das genauere Studium der genetischen Bedingungen solcher Syndrome schon seit längerem die Entdeckung bestimmter Epilepsiegene und damit auch bestimmter epileptogener Mechanismen erwartet wird, konnten bis anhin diese Hoffnungen wie auch beim Ringchromosom 20 nicht erfüllt werden. Es ist aber zu erwarten, dass unter anderem mit dem vermehrten Einsatz von hoch auflösenden genetischen Screening- und anderen neurobiologischen Verfahren die offenbar komplexe Epileptogenese bei strukturellen Chromosomenaberrationen besser verstanden wird.

Referenzen

1. *Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. Am J Hum Genet 2010; 86: 707- 718*
2. *Kasperaviciute D, Catarino CB, Heinzen EL et al. Common genetic variation and susceptibility to partial epilepsies: a genome-wide association study. Brain 2010; 133: 2136-2147*
3. *Singh R, Gardner RJ, Crossland KM et al. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. Epilepsia 2002; 43: 127-140*
4. *Borgatti R, Piccinelli P, Passoni D et al. Relationship between clinical and genetic features in „inverted duplicated chromosome 15" patients. Pediatr Neurol 2001; 24: 111-116*
5. *Halal F, Chitayat D, Parikh H et al. Ring chromosome 20 and possible assignment of the structural gene encoding human carboxypeptidase-L to the distal segment of the long arm of chromosome 20. Am J Med Genet 1992; 43: 576-579*
6. *Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K et al. Ring chromosome 20 and nonconvulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome. Brain 1997; 120: 939-953*
7. *Petit J, Roubertie A, Inoue Y, Genton P. Non-convulsive status in the ring chromosome 20 syndrome: a video illustration of 3 cases. Epileptic Disord 1999; 1: 237-241*
8. *Augustijn PB, Parra J, Wouters CH et al. Ring chromosome 20 epilepsy syndrome in children: electroclinical features. Neurology 2001; 57: 1108-1111*
9. *Ortiz-Sáenz de Santa María MR, Barriuso-Pérez E, Soto-Alvarez MI, Moche-Loeri JA. Ring chromosome 20, hypersensitivity to valproate and hyperammonemic encephalopathy. Rev Neurol 2003; 37: 733-755*
10. *Alpman A, Serdaroglu G, Cogulu O et al. Ring chromosome 20 syndrome with intractable epilepsy. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 343-346*
11. *Locharernkul C, Ebner A, Promchainant C. Ring chromosome 20 with nonconvulsive status epilepticus: electroclinical correlation of a rare epileptic syndrome. Clin EEG Neurosci 2005; 36: 151-160*
12. *Ville D, Kaminska A, Bahi-Buisson N et al. Early pattern of epilepsy in the ring chromosome 20 syndrome. Epilepsia 2006; 47: 543-549*
13. *Vignoli A, Canevini MP, Darra F et al. Ring chromosome 20 syndrome: a link between epilepsy onset and neuropsychological impairment in three children. Epilepsia 2009; 50: 2420-2427*
14. *Herrgård E, Mononen T, Mervaala E et al. More severe epilepsy and cognitive impairment in the offspring of a mother with mosaicism for the ring 20 chromosome. Epilepsy Res 2007; 73: 122-128*
15. *Gomes Mda M, Lucca I, Bezerra SA et al. Epilepsy and ring chromosome 20: case report. Arq Neuropsiquiatr 2002; 60: 631-635*
16. *de Falco FA, Olivieri P, de Falco A et al. Electroclinical evolution in ring chromosome 20 epilepsy syndrome: a case with severe phenotypic features followed for 25 years. Seizure 2006; 15: 449-453*
17. *Jacobs J, Bernard G, Andermann E et al. Refractory and lethal status epilepticus in a patient with ring chromosome 20 syndrome. Epileptic Disord 2008; 10: 254-259*
18. *Chawla J, Sucholeiki R, Jones C, Silver K. Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature. J Child Neurol 2002; 17: 778-780*
19. *Nishiwaki T, Hirano M, Kumazawa M, Ueno S. Mosaicism and phenotype in ring chromosome 20 syndrome. Acta Neurol Scand 2005; 111: 205-208*
20. *Brandt CA, Kierkegaard O, Hindkjaer J et al. Ring chromosome 20 with*

loss of telomeric sequences detected by multicolour PRINS. Clin Genet 1993; 44: 26-31

21. *Serrano-Castro PJ, Aguilar-Castillo MJ, Olivares-Romero J et al. Ring chromosome 20: an epileptic channel disorder? Rev Neurol 2001; 32: 237-241*
22. *Ardalan A, Prieur M, Choiset A et al. Intrachromosomal insertion mimicking a pericentric inversion: molecular cytogenetic characterization of a three break rearrangement of chromosome 20. Am J Med Genet A 2005; 138: 288-293*
23. *Zou YS, Van Dyke DL, Thorland EC et al. Mosaic ring 20 with no detectable deletion by FISH analysis: Characteristic seizure disorder and literature review. Am J Med Genet A 2006; 140: 1696-1706*
24. *Elghezal H, Hannachi H, Mougou S et al. Ring chromosome 20 syndrome without deletions of the subtelomeric and CHRNA4--KCNQ2 genes loci. Eur J Med Genet 2007; 50: 441-445*
25. *Ricard-Mousnier B, N'Guyen S, Dubas F et al. Ring chromosome 17 epilepsy may resemble that of ring chromosome 20 syndrome. Epileptic Disord 2007; 9: 327-331*
26. *Del Sole A, Chiesa V, Lucignani G et al. Exploring dopaminergic activity in ring chromosome 20 syndrome: a SPECT study. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010; Jun 28: Epub ahead of print*
27. *Biraben A, Semah F, Ribeiro MJ et al. PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy. Neurology 2004; 63: 73-77*
28. *Bouilleret V, Semah F, Biraben A et al. Involvement of the basal ganglia in refractory epilepsy: an 18F-fluoro-L-DOPA PET study using 2 methods of analysis. J Nucl Med 2005; 46: 540-547*
29. *Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ et al. United Kingdom Clinical Cytogenetics Group. Mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6516-6522*
30. *Ross JL, Zeger MP, Kushner H et al. An extra X or Y chromosome: contrasting the cognitive and motor phenotypes in childhood in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. Dev Disabil Res Rev 2009; 15: 309-317*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. T. Dorn
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 63 43
Fax 0041 44 387 63 97
thomas.dorn@swissepi.ch

Idiopathische generalisierte Epilepsien bei Patienten mit velokardiofazialem Syndrom (Mikrodeletion 22q11.2)

Johannes Lemke[1], Steffen Syrbe[2], Thomas Dorn[3]

[1] Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Abteilung Humangenetik, Inselspital Bern

[2] Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche, Leipzig, Deutschland

[3] Schweizerisches Epilepsie-Zentrum Zürich

Zusammenfassung

Idiopathische generalisierte Epilepsien stellen eine grosse Gruppe von Epilepsieerkrankungen dar, deren genetische Hintergründe in der Mehrheit der Fälle noch im Dunkeln liegen. Vor allem Mutationen in Genen für GABA-Rezeptoren sowie für bestimmte Ionenkanäle werden mit der Entstehung von einigen Formen generalisierter Epilepsie in Verbindung gebracht.

Bei häufigen genetischen Krankheitsbildern, wie etwa Mikrodeletionssyndromen, wird eine Syndrom-assoziierte Epilepsie in der Regel als symptomatisch diagnostiziert. Die Anfälle der Patienten sind oft fokal. In jüngerer Zeit wurden generalisierte Epilepsien und Myoklonien mit verschiedenen Mikrodeletionssyndromen assoziiert. Zu ihnen gehört auch das velokardiofaziale Syndrom aufgrund einer Mikrodeletion auf 22q11.2. Über mögliche pathophysiologische Zusammenhänge wurde bislang allenfalls spekuliert. In der vorliegenden Arbeit wird anhand von 3 eigenen Patienten und 14 Fällen aus der Literatur ein möglicher Zusammenhang zwischen velokardiofazialem Syndrom und generalisierter Epilepsie sowie Myoklonie diskutiert. Die Klärung solcher genetischer Assoziationen setzt einerseits die genaue Kenntnis des jeweiligen Syndroms sowie andererseits die klare Klassifizierung des epileptologischen Phänotyps voraus. Dies ist nicht nur für das bessere Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen von Bedeutung, sondern kann vielleicht auch die Wahl der antiepileptischen Pharmakotherapie günstig beeinflussen.

Epileptologie 2010; 27: 189 – 197

Schlüsselwörter: Velokardiofaziales Syndrom, Epilepsie, Myoklonie, GABA-Rezeptor

Epilepsies généralisées idiopathiques chez les patients avec un syndrome vélocardiofacial (microdélétion 22q11.2)

Les épilepsies idiopathiques généralisées sont un grand groupe de désordres épileptiques. En général le mécanisme génétique sous jacent est inconnu. Cependant des mutations dans les gènes du récepteur GABA ainsi que dans d'autres canaux ioniques sont associées aux divers types d'épilepsie.

Dans certains syndromes génétiques comme les syndromes microdélétionnels, une épilepsie symptomatique est associée au syndrome. Les crises sont souvent focales. L'association d'épilepsie généralisée et de myoclonies a été associée avec plusieurs syndromes microdélétionnels par le passé comme par exemple le syndrome vélocardiofacial à cause d'une microdélétion à 22q11.2. Les mécanismes pathophysiologiques restent encore peu clairs. Dans l'étude actuelle, le lien entre le syndrome vélocardiofacial et l'épilepsie généralisée et la myoclonie sera discuté sur la base de 3 patients et 14 cas de la littérature. Afin de clarifier de tels mécanismes, une connaissance approfondie de ces syndromes et une classification précise des phénotypes épileptiques s'imposent. Ceci est non seulement utile pour la compréhension des mécanismes pathophysiologiques mais peut également avoir un impact sur le choix de la thérapie antiépileptique.

Mots clés : Syndrome vélocardiofacial, épilepsie, myoclonie, récepteur GABA

Idiopathic Generalized Epilepsies in Patients with Velocardiofacial Syndrome (Microdeletion 22q11.2)

Idiopathic generalized epilepsies represent a large group of epileptic disorders. In most cases the underlying genetic background remains to be revealed. However, mutations of genes encoding GABA-receptors as well as certain ion channels are associated with several types of generalized epilepsy.

In common genetic disorders, such as microdeletion syndromes, a syndrome-associated epilepsy is normally diagnosed as being symptomatic. The patient's seizures are often focal. In the recent past generalized epilepsy as well as myoclonus have been brought into connection with different microdeletion syndromes, such as the velocardiofacial syndrome. Still, there have only

been speculations on possible pathophysiologic interrelations so far. In this article possible links between the velocardiofacial syndrome and generalized epilepsy as well as myoclonus are discussed on 3 patients and 14 further cases from the literature. The knowledge of the respective syndromes as well as the delineation of the epilepsy phenotype is a prerequisite for the identification of the relationship between both.
This would not only enable a better understanding of the underlying pathomechanisms but also might have an impact on the right choice of the antiepileptic medication.

Key words: Velocardiofacial syndrome, epilepsy, myoclonus, GABA-receptor

Einleitung

Idiopathische generalisierte Epilepsien (IGE) sind eine Gruppe von epileptologischen Krankheitsbildern mit oft fliessenden Übergängen. Zu den häufigsten Formen gehören neben der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME, Impulsiv-Petit-mal, Janz-Syndrom) auch die Absencen-Epilepsie des Kindesalters, die juvenile Absencen-Epilepsie (CAE bzw. JAE) sowie die Aufwach-Grand mal-Epilepsie (GME) [1].

Sie alle sind gekennzeichnet durch wiederkehrende Anfälle ohne nachweisbare lokale oder diffuse Hirnschädigung bzw. metabolische Grunderkrankung. Die Anfälle treten mit initial generalisierten bilateralen, synchronen, symmetrischen EEG-Veränderungen auf.

Die einzelnen IGE sind heterogen. Man geht in vielen Fällen von einer polygenen Vererbung, aber grundsätzlichen ätiologischen Gemeinsamkeiten mit Syndrom-übergreifenden Suszeptibilitätsgenen aus [2]. Dies begründet sich aus der Beobachtung, dass Mitglieder einzelner IGE-Familien oft an unterschiedlichen IGE-Formen leiden (Syndrom-Diskordanz). In der Literatur sind verschiedene Suszeptibilitätsloci beschrieben. Monogene Veränderungen, die zu einer Prädisposition für eine IGE führen, sind ebenfalls einige wenige bekannt.

Offenbar spielen GABA-Rezeptoren in der Genese der IGE eine wichtige Rolle. So werden von den wenigen bekannten Suszeptibilitätsgenen beispielsweise Veränderungen der Gene für die $GABA_A$-Rezeptor-Untereinheiten *GABRB3* und *GABRG2* mit der CAE [3, 4] in Verbindung gebracht. Veränderungen in *GABRD* prädisponieren für eine JME [5], während GABRA1 mit sowohl JME [6] als auch CAE [7] assoziiert ist.

Epileptische Anfälle sind allgemein ein häufiges Symptom zahlreicher Dysmorphiesyndrome. Viele zytogenetische Chromosomenanomalien, wie Deletionen und Duplikationen, gehen mit Krampfanfällen einher. Darüber hinaus finden sich bei Patienten mit Epilepsie gehäuft grössere, nicht-lokusspezifische Deletionen >2Mb [8]. Nur selten haben die jeweiligen Patienten eine einheitliche und gemeinsame Anfallssemiologie bzw. spezifische elektrophysiologische Veränderungen. Zudem stellt die Epilepsie in der Regel nur eines von vielen Symptomen dar und wird in publizierten Fallberichten oft nur knapp beschrieben. Eine Prädisposition für generalisierte Epilepsien konnte kürzlich für verschiedene Mikrodeletionen nachgewiesen werden [9], allen voran für die Mikrodeletionen 15q11.2 und 16p13.11. In dieser Kohorte fielen darüber hinaus auch zwei IGE-Patienten mit einer Mikrodeletion 22q11.2 auf.

Das velokardiofaziale Syndrom (VCFS), welches durch eine Mikrodeletion des Bereiches 22q11.2 verursacht wird, ist mit einer Inzidenz von etwa 1:4'000 eine der häufigsten genetisch bedingten Formen geistiger Behinderung (teils nicht mehr gebräuchliche Synonyme: DiGeorge-Syndrom, Shprintzen-Syndrom, CATCH22 für „cardiac defects, abnormal facies, thymic hypoplasia, cleft palate and hypocalcemia"). Die Patienten haben zumeist eine typische Symptomatik bestehend aus Herzfehlern, Gaumenanomalien, fazialen Dysmorphien und geistiger Behinderung unterschiedlichen Ausmasses. Die Variabilität der Befunde ist ausgesprochen hoch, so dass einige Anlageträger klinisch kaum auffällig sind. Epileptische Anfälle sind ein typisches Merkmal des Syndroms und treten bei mehr als 20 % der Patienten auf [10, 11]. Eine genaue Beschreibung des epileptologischen Phänotyps ist bei vielen Patienten durch zusätzliche Anfälle im Rahmen einer Hypokalzämie bei Syndrom-assoziiertem primärem Hypoparathyreoidismus erschwert. Aufgrund des Auftretens von Hypokalzämie-unabhängigen epileptischen Anfällen [12] wurden im Bereich der Mikrodeletion 22q11.2 putative Kandidatengene für Epilepsie vermutet [9, 12, 13]. Konkrete Suszeptibilitätsgene waren bislang nicht offensichtlich. Aus den Familien der diversen Ionenkanäle sowie GABA-Rezeptoren, welche bei der Entstehung generalisierter Epilepsien eine wichtige Rolle spielen, liegen keine Vertreter im deletierten Bereich, welcher bei der klassischen Mikrodeletion 22q11.2 knapp 3 Mb umfasst.

Methodik

Aufgrund dreier eigener Patienten mit VCFS und einer zusätzlichen JME bzw. Verdacht auf JME suchten wir in der Literatur nach weiteren Patienten mit dieser oder ähnlichen Befundkombinationen. Dabei interessierten uns besonders VCFS-Patienten mit generalisierter Epilepsie, Myoklonien oder beidem. Hierbei wurden nach Beschreibungen epileptologischer Phänotypen bei VCFS-Patienten gesucht und die jeweiligen Patienten miteinander verglichen.

Gemeinsames Auftreten von velokardiofazialem Syndrom und generalisierter Epilepsie

Detaillierte Beschreibungen der Anfallssemiologien bzw. EEG-Befunde stellen bei publizierten VCFS-Patienten die Ausnahme dar. Gelegentlich findet man Kohorten, aus welchen jedoch nur von wenigen Patienten klinische Daten publiziert wurden, die auf ein

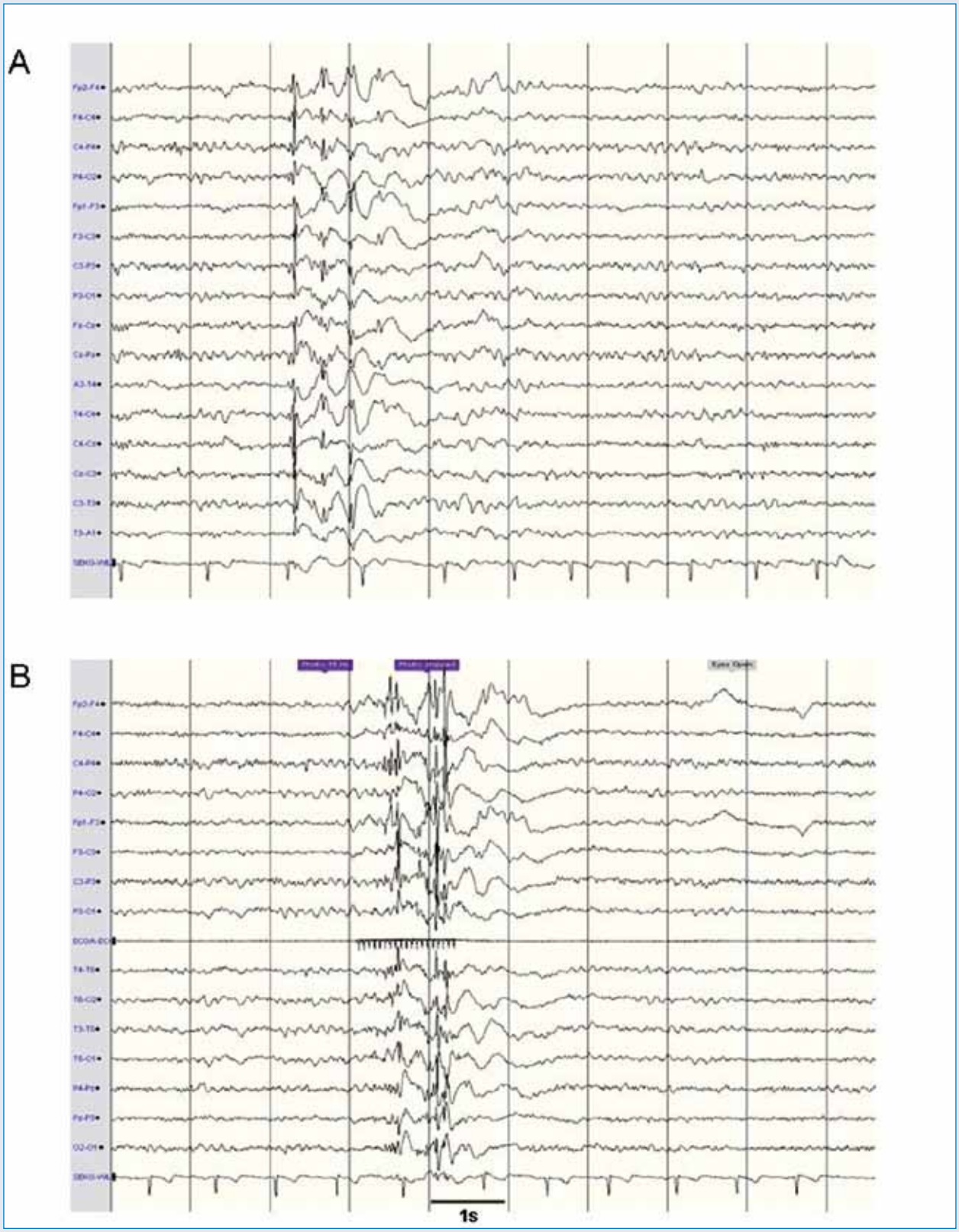


Abbildung 1: EEG von Patientin 1 mit spontan auftretenden bilateral synchronen Polyspike-Wave-Komplexen (A), die auch durch Fotostimulation ausgelöst werden können (B).

Tabelle 1

Patienten mit velokardiofazialem Syndrom und idiopathischer generalisierter Epilepsie

Patient und ggf. Publikation	VCFS-typische Dysmorphien	Herz	Gaumen	Sprache	Geistige Behinderung	Verhaltens- & psychiatrische Auffälligkeiten	Hypokalzämie	GTKA	Myoklonien	Fieberkrämpfe	EEG	MRI/CT	Ansprechen auf Valproat	Diagnose	Age of onset	Nachweis	Grösse in Mb	Ursprung
1 Lemke	+	VSD	hoch, asymm.	nasal	mild, IQ72	scheu, schüchtern, psychotisch	-	+	+	-	Bilaterale frontozentrozentrale Polyspike-Waves, fotoensibel	o.B.	ja	JME	14	MLPA	≥2,5	dn
2	+	-	hoch	nasal	keine	scheu, schüchtern, psychotisch	+	+	+	+	Bilaterale Spikes und Polyspike-Waves kurz nach dem Aufwachen, teils mit bilateralen Myoklonien korrelierend	Zysten am Felsenbein	ja	JME	16	MLPA	≥2,5	nu
3	+	ASD	hoch	keine	moderat	hyperaktiv	-	+	+	+	Generalisierte bilaterale Spike-Waves	Bilaterale perisylvische Polymikrogyrie	kA	IGE / JME?	10	FISH	kA	dn
4 Sachdev	+	Fallot	SGS, uvula bifida	nasal	mild-moderat	scheu, schüchtern, psychotisch	+	+	+	-	Bifrontale Polyspike-Waves	Diffuse milde Atrophie, Cavum Septum pellucidi	kA	IGE / JME?	22	FISH	kA	nu
5 De Kovel	kA	kA	kA	kA	mild	kA	kA	+	kA	kA	kA	kA	kA	IGE	9	aCGH	≥2,5	nu
6 De Kovel	kA	ASD*	LKGS links*	kA	keine	unauffällig*	-*	+	-*	-*	Generalisierte Spikes und Polyspike-Waves*	o.B.*	kA	IGE	20	aCGH	≥2,5	dn
7 Roubertie	+	VSD	kA	nasal	schwer, IQ41	kA	+	+	kA	kA	Bilaterale 3/s Spikes und Waves, teils gefolgt von hoch-ampl. Deltawellen rechts temporal	Diffuse milde Atrophie	ja	Atyp. Absencen	6	FISH t(22;X)	kA	dn
8 El Tahir	+	VSD	kA	kA	mild, IQ76	impulsiv, aggressiv, Schizophrenie	kA	+	+	+	Bursts von hoch-ampl. slow Waves mit sharp Spikes i.S. einer generalisierten Epilepsie, fotosensibel	kA	ja	JME	17	FISH	kA	nu
9 El Tahir	+	-	kA	kA	schwer, IQ48	scheu, agitiert, impulsiv, schizo-affektive Psychose	kA	+	+	+	Moderat /hoch-ampl. Aktivität von 9 - 12 Hz, Bursts von hoch-ampl. slow Waves von 3 - 4 Hz verbunden mit moderat/ hoch-ampl. Aktivität von 9 - 12 Hz	o.B.	nein	IGE / JME?	16	FISH	kA	nu
10 Kao	+	-	hoch	kA	kA	kA	+	+	+	-	Generalisierte irreguläre Spikes und Polyspikes, teils mit Myoklonien korrelierend sowie Spikes rechts zentral	o.B.	ja	IGE / JME?	15	FISH	kA	nu
11 Kao	+	VSD, DORV	kA	nasal	kA	kA	-	+	+	+	Multifokale, irreguläre generalisierte Spikes, teils bilateral mit Myoklonien korrelierend	o.B.	kA	IGE / JME?	5	FISH	kA	nu
12 Kao	+	VSD, AB-Anomalie	kA	nasal	kA	kA	+	+	-	+	Bursts von 3/s irregulären generalisierten Spikes und slow Waves	o.B.	kA	IGE	11	FISH	kA	nu
13 Kao	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	IGE	kA	kA	kA	kA
14 Kao	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	IGE	kA	kA	kA	kA
15 Kao	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	IGE	kA	kA	kA	kA
16 Kao	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	IGE	kA	kA	kA	kA
17 Kao	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	IGE	kA	kA	kA	kA

AB - Aortenbogen, aCGH – array comparative genomic hybridization, ASD – Atriumseptumdefekt, asymm. – asymmetrisch, atyp. – atypisch, dn – de novo, DORV – Double Outlet Right Ventricle, FISH – Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Hz – Hertz, IGE – Idiopathische Generalisierte Epilepsie, JME – Juvenile Myoklonische Epilepsie, LKGS – Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, MLPA – Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, GTKA – generalisiert tonisch-klonische Anfälle, kA – keine Angabe, nu – nicht untersucht, o.B. – ohne pathologischen Befund, SGS – submuköse Gaumenspalte, VSD – Ventrikelseptumdefekt

*personal communication PD Dr. Yvonne Weber, Neurologie, Universität Tübingen

gehäuftes Vorliegen von generalisierten Epilepsien beim VCFS hindeuten [9, 12]. Einzelne Fallberichte beschreiben ein gemeinsames Auftreten des Syndroms mit Rolando-Epilepsie [14], atypischen Absencen [15, 16] sowie JME [17, 18].

Nach Sichtung der Literatur sowie eigener Fälle, fiel eine Häufung von VCFS-Patienten mit generalisierter Epilepsie bzw. Myoklonien auf. Von den in **Tabelle 1** aufgeführten Patienten sind Patienten 1-3 den Autoren selbst bekannt. **Abbildung 1** zeigt die für die JME typischen spontanen generalisierten Spike-Wave-Komplexe sowie Polyspike-Wave-Komplexe nach Fotostimulation im EEG von Patientin 1 (**Abbildung 1**), welche bereits als Fallbericht publiziert wurde [17]. Die weiteren

Abbildung 2: Patient 3 mit VCFS-typischen kraniofazialen Dysmorphien: langes, schmales Gesicht, breite Nasenwurzel, hohe Stirn, prominentes Kinn, Ohrdysmorphien sowie Zahnfehlstellungen.

Patienten stammen aus publizierten Fallberichten bzw. Kohorten anderer Autoren [9, 12, 15, 18, 19]. Sofern die jeweiligen Angaben erhoben werden konnten, wiesen alle Patienten die für das VCFS typischen kraniofazialen Dysmorphien (unter anderem langes, schmales Gesicht, breite, kräftige Nasenwurzel, schmale Lidspalten, prominentes Kinn, Ohrdysmorphien) auf. Auch die weiteren Befunde spiegelten das für das VCFS typische Spektrum der Befunde wider. So hatten die meisten Patienten Herzfehler und Gaumenanomalien sowie eine näselnde Sprache. Der Grad der geistigen Behinderung variierte von „schwer“ bis „keine“. Verhaltensauffälligkeiten mit Problemen der sozialen Interaktion waren die Regel. Im Jugendalter entwickelten sich gehäuft psychiatrische Störungen bis hin zur schizoaffektiven Psychose und Schizophrenie. Viele der Patienten hatten eine Hypokalzämie infolge eines primären Hypoparathyreoidismus, was bei einigen Patienten als Ursache für die generalisierten Krampfanfälle des Kindesalters gewertet wurde.

Alle Patienten litten unter generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (GTKA) und oft zusätzlich unter einschiessenden Myoklonien zumeist der oberen Extremitäten, oft mit Häufung in den Morgenstunden, was zur Diagnose einer juvenilen myoklonischen Epilepsie führte (Patienten 1, 2, 8) oder verdächtig hierauf erschien (Patienten 3, 4, 9, 10, 11). Das Manifestationsalter lag beim Grossteil der Patienten in der zweiten Lebensdekade (Minimum 5 Jahre, Maximum 22 Jahre). Fotosensibilität liess sich bei 2 Patienten (1 und 8) nachweisen. Bei Patient 7 standen im Gegensatz zu den anderen Patienten 10 - 20-sekündige Bewusstseinstrübungen mit gelegentlichem nuchalem Tonusverlust im Vordergrund.

Im EEG waren regelmässig bilaterale, generalisierte Spikes, Poly-Spikes und Spike-Waves nachweisbar. Patient 7 zeigte die für Absencen typischen generalisierten 3/s Spike-Wave-Komplexe.

Valproat konnte bei vielen Patienten (Patienten 1, 2, 7 ,8, 10) die Anfälle gut unterdrücken, war jedoch aufgrund des Nebenwirkungsprofils, vor allem hinsichtlich der Gewichtszunahme, nicht immer als Dauermedikation geeignet.

In der zerebralen Bildgebung fiel bei zwei Patienten (4, 7) eine diffuse allgemeine, milde Atrophie auf. In der Mehrheit der Fälle zeigten sich jedoch unauffällige Verhältnisse. Lediglich bei Patient 3 (**Abbildung 2**) wurde eine bilaterale Polymikrogyrie im MRI nachgewiesen. Eine derartige Polymikrogyrie kann als Ursache der generalisierten Epilepsie gewertet werden [20]. Es ist jedoch auch möglich, dass die generalisierte Epilepsie des Patienten einen hiervon unabhängigen Befund darstellt.

Nimmt man alle acht Patienten (1 - 4 und 8 - 11 aus **Tabelle 1**) zusammen, bei welchen die Diagnose bzw. der Verdacht auf eine JME besteht, so ergibt sich folgendes Bild. Alle acht Patienten fielen durch GTKAs sowie Myoklonien auf, 5/8 der Patienten (62,5 %) hatten Fieberkrämpfe, 2/8 der Patienten (25 %) waren fotosensibel. Bis auf die Fieberkrämpfe, welche bei der JME mit einer Häufigkeit von lediglich 5 - 10 % angegeben werden [21], entspricht dies dem typischen Verteilungsbild der JME. Absencen waren bei allen acht Patienten nicht beschrieben. Das Erkrankungsalter lag in 6/8 der Fälle (75 %) zwischen dem 10. und 17. Lebensjahr, Patient 11 erkrankte bereits mit 5, Patient 4 erst mit 22 Jahren. Auch dies entspricht in etwa der Altersverteilung bei JME.

Gemeinsames Auftreten von velokardiofazialem Syndrom und Myoklonien

Das Auftreten von Tremor-ähnlichen myoklonischen Bewegungsstörungen bei VCFS-Patienten wurde in einem einzelnen Fallbericht eines Mutter-Sohn-Paares beschrieben [22]. Diese gingen jedoch offenbar nicht mit epileptischen Anfällen der Patienten einher, und es sind keine EEG-Daten bekannt. Beide Patienten sind daher nicht in **Tabelle 1** aufgeführt.

Dass Myoklonien im Rahmen einer generalisierten Epilepsie bei VCFS-Patienten auftreten können, ist in der Literatur hingegen mehrfach beschrieben [12, 17, 18, 19] (Patienten 1, 4, 8, 9, 10, 11 in **Tabelle 1**).

Bei Patient 3 kann die generalisierte Epilepsie möglicherweise auf die bilaterale Polymikrogyrie zurückgeführt werden. Dies erklärt jedoch nicht notwendigerweise die beim Patienten ebenfalls diagnostizierten Myoklonien.

Neben den in **Tabelle 1** aufgeführten Patienten ist den Autoren ein weiterer Fall eines VCFS-Patienten bekannt. Hierbei handelt es sich um einen jungen Mann mit Syndrom-typischer Symptomatik (Vorhof- und Ventrikelseptumdefekt, Transpositionsstellung der Aorta, Hypoplasie der Pulmonalarterien, Infektneigung bei Thymushypoplasie, Hypokalzämie, milde geistige Behinderung). Die zusätzlich bestehende Epilepsie präsentierte sich semiologisch durch rezidivierende tonisch-klonische Anfallsserien sowie linksbetonte Myoklonien vor allem der Beine. Für letztere fand sich jedoch kein elektrophysiologisches Korrelat im EEG, das ansonsten eine verlangsamte Grundaktivität und eine rechts temporal anterior bis rechts frontal zentrale mittelgradige bis schwere Herdstörung ohne epilepsietypische Potenziale zeigte. Die EEG-Befunde dieses Patienten waren somit nicht hinweisend für eine generalisierte Epilepsie.

Genetik der Patienten mit velokardiofazialem Syndrom und idiopathischer generalisierter Epilepsie

Bei allen in **Tabelle 1** aufgeführten Patienten wurde das Vorliegen der Mikrodeletion 22q11.2 mit molekularzytogenetischen Methoden bestätigt. Hierbei kamen 3 Methoden zum Einsatz. Bei der Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH) wird die Zielregion des jeweiligen Chromosoms mit einer Fluoreszenzsonde markiert. Diese Methode lässt keine Aussage zur Grösse einer Deletion zu. Die „Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification“ (MLPA) gibt für mehrere Marker einer chromosomalen Zielregion Informationen über die Anzahl der Allele an. Hierdurch können sowohl Deletionen als auch Duplikationen erkannt und in ihrer Grösse beurteilt werden. Bei der Array Comparative Genomic Hybridisation (Array-CGH) ist ebenfalls eine Aussage zu Deletionen und Duplikationen sowie deren Grösse möglich. Sie beschränkt sich jedoch nicht auf eine vorab definierte Zielregion, sondern umfasst das gesamte Genom.

Beim Grossteil der Patienten (1 - 4 und 7 - 17) aus **Tabelle 1** wurde aufgrund des Phänotyps bereits klinisch der Verdacht auf eine Mikrodeletion 22q11.2 gestellt. Bei Patienten 1 und 2 wurde die Diagnose durch den Nachweis der klassischen Deletion mittels MLPA bestätigt. Bei Patient 3 sowie den meisten publizierten Fällen wurde die Deletion mittels FISH nachgewiesen. Bei allen Patienten, bei denen die Eltern für eine Testung zur Verfügung standen, konnte die Mikrodeletion als de *novo* bestätigt werden.

Patienten 5 und 6 wurden im Rahmen einer Array-CGH-Studie zur Abklärung genetischer Ursachen von IGE [9] als Träger einer Mikrodeletion 22q11.2 identifiziert. Zumindest einer der beiden Patienten zeigte Befunde (unter anderem Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Vorhofseptumdefekt), welche auch mit der klinischen Verdachtsdiagnose eines velokardiofazialen Syndroms vereinbar sind (mündliche Information von Frau PD Dr. Yvonne Weber, Tübingen). Die deletierten Marker zeigten bei beiden Patienten eine Deletionsgrösse von ≥2,5 Mb an.

Alle vier Patienten, bei denen die Grösse der Deletion bestimmt werden konnte, zeigten die klassische 2,5 - 3 Mb grosse Deletion der Region 17 - 20 Mb im Bereich der chromosomalen Bande 22q11.2.

Bei Patient 7 [15] mit atypischen Absencen liegt eine komplexe Translokation der Chromosmen 22 und X als Ursache der Deletion 22q11.2 vor. Daher ist es bei diesem Patienten nicht ausgeschlossen, dass auch X-chromosomale Abschnitte für die Symptomatik mitverantwortlich sind.

Zusammenhang zwischen Mikrodeletion 22q11.2 und GABA-Rezeptoren

In der Zusammenschau der Patienten (**Tabelle 1**) erscheint ein Zusammenhang zwischen dem VCFS infolge Mikrodeletion 22q11.2 und IGE, insbesondere der JME denkbar.

Im Fallbericht zu Patient 1 [17] wurde neben einem zufälligen parallelen Auftreten der beiden doch relativ häufigen Entitäten VCFS und JME auch die Möglichkeit der Demaskierung einer latenten Anfallsanfälligkeit aufgrund Hemizygotie der Region 22q11.2 diskutiert. Für letztere Vermutung könnte die kürzlich erschienene Arbeit von Zunner et al. [23] einen weiteren Erklärungsansatz bieten. In dieser Arbeit wurde in $GABA_{B1}$-exprimierenden Zellen nach potenziellen Bindungspartnern gesucht. Hierbei konnten mit zwei unterschiedlichen Screening-Methoden die beiden Proteine DGCR6 und DGCR6L („DiGeorge Syndrome Critical Region“ 6 bzw. 6-like) identifiziert werden. Die Funktion beider Proteine ist weitgehend unbekannt. Die für sie kodierenden Gene (*DGCR6 und DGCR6L*) liegen aber im Bereich der

Mikrodeletion 22q11.2. Aus den Ergebnissen der Studie wurde geschlussfolgert, dass die $GABA_{B1}$-Rezeptor-Untereinheit mit DGCR6 im endoplasmatischen Retikulum interagiert, bevor mittels heteromerer Verbindung der $GABA_{B1}$- und $GABA_{B2}$-Untereinheiten der funktionelle $GABA_B$-Rezeptor entsteht.

Dies erscheint insbesondere dadurch interessant, dass GABA-Rezeptoren bei der Entstehung der JME eine Rolle spielen. So stehen, wie bereits erwähnt, Mutationen verschiedener $GABA_A$-Rezeptor-Untereinheiten mit dem Auftreten von JME und Absencen im Zusammenhang.

$GABA_A$-Rezeptoren vermitteln die schnelle inhibitorische Wirkung von γ-Aminobuttersäure (GABA). $GABA_B$-Rezeptoren führen postsynaptisch zu einer Aktivierung von ligandengesteuerten Kalium-Kanälen und wirken inhibitorisch, während sie präsynaptisch zusätzlich über einen Verschluss von ligandengesteuerten Kalzium-Kanälen die Kalzium-Konzentration und damit die Transmitterfreisetzung aus der Präsynapse reduzieren [24].

Mäuse, in denen die $GABA_{B1}$-Rezeptor-Untereinheit (*GABBR1*) ausgeschaltet wurde, zeigen einen Verlust der prä- und postsynaptischen $GABA_B$-Antwort [25]. Dies führte zu hyperaktiven Verhaltensauffälligkeiten sowie zu elektrophysiologischen Veränderungen. Das EEG zeigte regelmässig 3 - 5/s Spike-Waves. Bei den Mäusen traten gehäuft klonische Anfälle auf. Seltener wurden atypische Absencen sowie tonisch-klonische Anfälle registriert. Die Gabe des $GABA_B$-Agonisten Baclofen führte zu Delta-Wellen im EEG der $GABA_{B1}$+/+-Mäuse (Wildtyp) jedoch nicht bei den $GABA_{B1}$-/--Mäusen, was als Zeichen der verminderten $GABA_B$-Aktivität gewertet wurde.

Linkage-Untersuchungen erbrachten bislang keine signifikanten Hinweise für eine Beteiligung der Region 22q11.2 bei der Entstehung von VCFS-unabhängiger Epilepsie. Über das Vorhandensein von Kandidatengenen für Epilepsie wurde spekuliert [9, 12, 13], jedoch ist es naheliegender, dass in der Region Interaktor- bzw. Modifiergene liegen, deren fehlender Effekt auf andere Gene zur Entwicklung einer Epilepsie führen kann, wie es bei oben beschriebener Interaktion mit dem $GABA_{B1}$-Rezeptor wahrscheinlich erscheint.

Interessanterweise liegt *GABBR1* beim Menschen auf dem chromosomalen Abschnitt 6p21.3, welcher auch als einer von 3 Suszeptibilitätsloci für JME beschrieben ist [26]. Als JME-Kandidatengen auf 6p21.3 wird jedoch das von *GABBR1* etwas weiter proximal gelegene *BRD2* vermutet [27].

Unsere Beobachtungen deuten zudem auf eine beim VCFS unabhängig vom Epilepsietyp bestehende Assoziation mit Myoklonien hin. Ein unspezifischer, nicht an das Vorliegen eines JME-Phänotyps gekoppelter myokloniegener Effekt einer Mikrodeletion 22q11.2 ist daher ebenfalls denkbar und könnte möglicherweise gleichfalls über dysfunktionale $GABA_B$-Rezeptoren vermittelt werden.

$GABA_B$-Rezeptoren und Schizophrenie

Unabhängig von weiteren Symptomen entwickeln erwachsene VCFS-Patienten häufig schizophreniforme Psychosen [28]. In $GABA_{B1}$-„knock out"-Mäusen konnte eine $GABA_B$-vermittelte Inhibition des dopaminergen Systems beobachtet werden [29]. Eine Aktivierung von $GABA_B$-Rezeptoren wirkt sich hingegen positiv in der Behandlung therapieresistenter Schizophrenie aus [30]. So konnte die Gabe des $GABA_B$-Agonisten Baclofen in zwei Studien an jedoch relativ kleinen Kohorten von schizophrenen Patienten die psychiatrische Symptomatik der Patienten teils deutlich lindern [31, 32]. Darüber hinaus wird vermutet, dass Clozapin, ein effektives Psychopharmakon in der Behandlung der Schizophrenie, seine Wirkung zumindest teilweise über $GABA_B$-Rezeptor-vermittelte inhibitorische Neurotransmission entfaltet [33].

Im Bereich der Mikrodeletion 22q11.2 liegen mit *COMT* (Catechol-O-Methyltransferase) und *PRODH* (Prolin-Dehydrogenase) noch mindestens zwei weitere Suszeptibilitätsgene für Schizophrenie, deren reduzierte Gendosis möglicherweise ebenfalls zur erhöhten Inzidenz dieser Erkrankung bei VCFS-Patienten beiträgt. Karayiorgou et al. [34] zeigten, dass sich bei 2 % der Patienten mit Schizophrenie eine Mikrodeletion 22q11.2 nachweisen liess. Bei kindlicher Schizophrenie waren es sogar 6,4 % [35].

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Aufgrund der Anzahl der hier aufgeführten Patienten und der Parallelen in ihrer jeweiligen Symptomatik lässt sich sagen, dass ein Zusammenhang zwischen dem VCFS und der IGE, insbesondere der JME durchaus wahrscheinlich ist. Die aufgeführten Daten scheinen darüber hinaus einen Hinweis für ein gehäuftes Auftreten von Myoklonien bei VCFS-Patienten zu geben.

Als zugrunde liegender Pathomechanismus stellt die gestörte Funktion der $GABA_B$-Rezeptoren eine interessante Erklärungsmöglichkeit dar, da sich hieraus eine therapeutische Perspektive zur Behandlung sowohl der Epilepsie als auch schizophreniformer Psychosen der Patienten ergeben könnte, die weiter überprüft werden sollte. Da $GABA_B$-Agonisten einen günstigen Effekt bei Schizophrenie-Patienten bewirken, erscheinen diese Medikamente in der Behandlung von Patienten mit VCFS möglicherweise geeignet. Es ist jedoch bekannt, dass gerade Baclofen auch epileptogen wirken und bei bis zu 10,4 % der Patienten Krampfanfälle auslösen kann [36]. Falls die Epilepsie bei VCFS-Patienten tatsächlich auf eine Störung der $GABA_B$-Rezeptoren zurückzuführen ist, bleibt vorerst offen, ob die Gabe von $GABA_B$-Agonisten auch unter epileptologischen Gesichtspunkten von Vorteil ist.

Unabhängig von der Diagnose einer IGE bzw. sogar JME sollten behandelnde Neurologen bei Patienten

mit dysmorphen Stigmata und einer möglicherweise zusätzlichen Symptomatik im Sinne von Herz- und/oder Gaumenanomalien und/oder psychiatrischen Befunden an das Vorliegen eines velokardiofazialen Syndroms als Ursache der Gesamtsymptomatik denken. Eine geistige Behinderung muss hierbei nicht zwangsläufig zur Symptomatik gehören bzw. kann eventuell nur sehr milde ausgeprägt sein.

Die Aussagekraft unserer Untersuchung im Hinblick auf Suszeptibilitäts-, Interaktor- bzw. Modifier-Gene für IGE auf Chromosom 22q11.2 ist insofern eingeschränkt, als die Zahl der betrachteten Patienten klein und eine „sampling bias" anzunehmen ist. Neben generalisierten sind auch fokale Epilepsien beim VCFS beschrieben [37]. Grössere Studien sind erforderlich, in denen VCFS-Patienten unabhängig vom epileptologischen Phänotyp rekrutiert und anschliessen hinsichtlich ihrer Epilepsiediagnose beurteilt werden. Ausserdem sollte dabei angestrebt werden, den deletierten Chromosomenabschnitt genau zu bestimmen und Deletionen/Duplikationen in anderen Genomabschnitten auszuschliessen.

Referenzen

1. *Commission on Classification und Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies und epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399*
2. *Janz D, Beck-Mannagetta G, Sander T. Do idiopathic generalized epilepsies share a common susceptibility gene? Neurology 1992; 42: 48-55*
3. *Tanaka M, Olsen RW, Medina MT et al. Hyperglycosylation and reduced GABA currents of mutated GABRB3 polypeptide in remitting childhood absence epilepsy. Am J Hum Genet 2008; 82: 1249-1261*
4. *Wallace RH, Marini C, Petrou S et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. Nat Genet 2001; 28: 49-52*
5. *Dibbens LM, Feng HJ, Richards MC et al. GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. Hum Mol Genet 2004; 13: 1315-1319*
6. *Cossette P, Liu L, Brisbois K et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. Nat Genet 2002; 31: 184-189*
7. *Maljevic S, Krampfl K, Cobilanschi J et al. A mutation in the GABA(A) receptor alpha(1)-subunit is associated with absence epilepsy. Ann Neurol 2006; 59: 983-987*
8. *Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. Am J Hum Genet 2010; 86: 707-718*
9. *De Kovel CG, Trucks H, Helbig I et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. Brain 2010; 133: 23-32*
10. *Smith DW and Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation (6th ed). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005*
11. *Kitsiou-Tzeli S, Kolialexi A, Fryssira H et al. Detection of 22q11.2 deletion among 139 patients with Di George/Velocardiofacial syndrome features. In Vivo 2004; 18: 603-608*
12. *Kao J, Mariani DM, McDonald-McGinn MK et al. Increased prevalence of unprovoked seizures in patients with a 22q11.2 deletion. Am J Med Genet A 2004; 129: 29-34*
13. *Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. Epilepsia 2004; 45:1054-1060*
14. *Coppola G, Sciscio N, Russo F et al. Benign idiopathic partial seizures in the velocardiofacial syndrome: report of two cases. Am J Med Genet 2001; 103: 172–175*
15. *Roubertie A, Semprino M, Chaze AM et al. Neurological presentation of three patients with 22q11 deletion (CATCH 22 syndrome). Brain Dev 2001; 23: 810-814*
16. *Bernhard MK, Kantzer AK, Kujat A, Merkenschlager A. 22q11.2-Mikrodeletion mit atypischen Absencen, Dysmorphie und Skoliose. Monatsschr Kinderheilkd 2007; 155: 62-64*
17. *Lemke JR, Beck-Wödl S, Zankl A et al. Juvenile myoclonic epilepsy with photosensitivity in a female with Velocardiofacial syndrome (del(22)(q11.2)) – causal relationship or coincidence? Seizure 2009; 18: 660-663*
18. *El Tahir MO, Kerr M, Jones RG. Two cases of generalized seizures and the Velocardiofacial syndrome – a clinically significant association? J Intellect Disabil Res 2004; 48: 695-698*
19. *Sachdev P. Schizophrenia-like illness in velo-cardio-facial syndrome: A genetic subsyndrome of schizophrenia? J Psychosom Res 2002; 53: 721-727*
20. *Parrini E, Ferrari AR, Dorn T et al. Bilateral frontoparietal polymicrogyria, Lennox-Gastaut syndrome, and GPR56 gene mutations. Epilepsia 2009; 50: 1344-1353*
21. *Baumgartner C. Handbuch der Epilepsien. Wien New York: Springer-Verlag, 2001*
22. *Baralle D, Trump D, Ffrench-Constant C, Dick DJ. Myoclonic movement disorder associated with microdeletion of chromosome 22q11. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 73: 600-601*
23. *Zunner D, Deschermeier C, Kornau HC. GABA(B) receptor subunit 1 binds to proteins affected in 22q11 deletion syndrome. Biochem Biophys Res Commun 2010; 393: 185-189*
24. *Aktories K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie (10. Auflage). München: Elsevier Urban Fischer, 2009*
25. *Schuler V, Lüscher C, Blanchet C et al. Epilepsy, hyperalgesia, impaired memory, and loss of pre- and postsynaptic GABA(B) responses in mice lacking GABA(B(1)). Neuron 2001; 31: 47-58*
26. *Sander T, Bockenkamp B, Hildmann T et al. Refined mapping of the epilepsy susceptibility locus EJM1 on chromosome 6. Neurology 1997; 49: 842-847*
27. *Pal DK, Evgrafov OV, Tabares P et al. BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common juvenile myoclonic epilepsy. Am J Hum Genet 2003; 73: 261-270*
28. *Murphy KC, Jones LA, Owen MJ. High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 940-945*
29. *Vacher CM, Gassmann M, Desrayaud S et al. Hyperdopaminergia and altered locomotor activity in GABAB1-deficient mice. J Neurochem 2006; 97: 979-991*
30. *Daskalakis ZJ, George TP. Clozapine, GABA(B), and the treatment of resistant schizophrenia. Clin Pharmacol Ther 2009; 86: 442-446*
31. *Gulmann NC, Bahr B, Andersen B, Eliassen HM. A double-blind trial of baclofen against placebo in the treatment of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1976; 54: 287-293*
32. *Frederiksen PK. Baclofen in schizophrenia therapy – preliminary note.*

Lakartidningen 1975; 72: 456-458

33. *Wu Y et al. Direct evidence showing that clozapine modulated H3-CGP 54626A binding affinity at GABA(B) receptor in vitro and enhanced GABA(B) receptor function in vivo. In: Society for Neuroscience. San Diego, 2007(Poster)*
34. *Karayiorgou M, Gogos JA, Galke BI et al. Identification of sequence variants and analysis of the role of the catechol-O-methyltransferase gene in schizophrenia susceptibility. Biol Psychiatry 1998; 43: 425-431*
35. *Usiskin SI, Nicolson R, Krasnewich DM et al. Velocardiofacial syndrome in childhood-onset schizophrenia. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999; 38: 1536-1543*
36. *Arzneimittelkompendium der Schweiz. Basel: Documed AG, 2010*
37. *Gonzales W, Bautista RED. Seizures and EEG findings in an adult patient with DiGeorge syndrome: A case report and review of the literature. Seizure 2009; 18: 648-651*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Johannes Lemke
Universitätsklinik für Kinderheilkunde
Abteilung Humangenetik
Inselspital Bern
3010 Bern
Tel. 0041 31 6320210
Fax 0041 31 6329484
johannes.lemke@insel.ch

Die klinische Variabilität der Glukosetransporter Typ 1 (Glut1)-Syndrome

Yvonne G. Weber und Holger Lerche
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie Institut für Klinische Hirnforschung, Universitätsklinikum Tübingen, Deutschland

Zusammenfassung

Der Glukosetransporter Typ 1 (Glut1) versorgt das Gehirn über die Blut-Hirn-Schranke mit seinem wichtigsten Energieträger. Anfang der 90er Jahre wurde erstmals das Glukosetransporter Typ 1-Defektsyndrom (Glut1-DS) beschrieben. Glut1-DS ist durch frühkindliche epileptische Anfälle, psychomotorische Entwicklungsverzögerung, Mikrozephalie und Ataxie gekennzeichnet. Auch weniger schwer verlaufende Varianten wurden in der Folge beschrieben. In den letzten Jahren wurden das bekannte klinische Bild und die Erkenntnisse über die zugrunde liegende Pathophysiologie deutlich erweitert. Eine besondere Form der attackenförmigen Bewegungsstörungen, die paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie (PED), als auch die Absencenepilepsien, insbesondere die frühkindliche Form (EOAE), können durch Defekte in Glut1 bedingt sein. Trotz der Seltenheit der Erkrankungen sind sie klinisch von grossem Interesse, da den Betroffenen bei Nachweis eines solchen Defektes mit der ketogenen Diät eine aussichtsreiche Therapiemöglichkeit eröffnet wird. Der Artikel fasst die bekannten Glut1-Syndrome klinisch und genetisch zusammen und diskutiert pathophysiologische Erkenntnisse hinsichtlich möglicher Genotyp-Phänotyp-Korrelationen.

Schlüsselwörter: Glut1-Defizienz-Syndrom, paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie, „early-onset absence seizures“, Spastik, *SLC2A1*

Epileptologie 2010; 27: 198 – 202

La variabilité clinique des syndromes du transporteur de glucose du type 1 (Glut-1)

Le transporteur de glucose du type 1 (Glut-1) apporte au cerveau son plus important vecteur énergétique par le biais de la barrière sang-cerveau. La première description du syndrome de déficit en transporteur de glucose du type 1 (SD Glut-1) remonte aux années 90. Le SD Glut-1 se manifeste par des crises épileptiques dans la petite enfance, un développement psychomoteur retardé, la microcéphalie et l'ataxie. Des variantes moins lourdes ont également été décrites par la suite. Ces dernières années, de nombreux nouveaux enseignements sont venus compléter le bilan clinique connu et les enseignements au sujet de la pathophysiologie sous-jacente. Une forme particulière de troubles moteurs sous forme de crises, la dyskinésie paroxystique induite par l'effort (PED), mais aussi les épilepsies-absences, notamment celles de la petite enfance (EOAE), peuvent être dues à un déficit en Glut-1. Malgré la rareté de ces maladies, elles présentent un grand intérêt clinique, puisque le régime cétogène ouvre une voie thérapeutique prometteuse aux intéressés une fois le diagnostic d'un tel déficit établi. L'article fait le résumé clinique et génétique des syndromes Glut-1 connus et discute des enseignements pathophysiologiques suggérant une possible corrélation génotype-phénotype.

Mots clés : syndrome du déficit de Glut-1, dyskinésie paroxystique induite par l'effort, „early-onset absence seizures“, spastique, *SLC2A1*

The Clinical Variability of Glucose Transporter Type 1 (Glut 1) Syndrome

The glucose transporter type 1 (Glut1) delivers the most important energy carrier of the brain across the blood-brain-barrier. In the early nineties, the first genetic defect of Glut1 has been described, known as Glut1-Deficiency Syndrome (Glut1-DS). It is characterized by early infantile seizures, developmental delay, microcephaly and ataxia. Milder variants have been described later on. Recently, the clinical picture of Glut1-defects and the pathophysiological knowledge about the disease has been significantly enlarged. A special form of transient movement disorders, paroxysmal exercise-induced dyskinesia (PED) and absence epilepsy, particularly with an early-onset (EOAE), can be based on a Glut1 defect. Despite the rarity of these diseases, the Glut1-syndromes are of high clinical interest since a very effective therapy, the ketogenic diet, can improve or reverse symptoms, in particular if it can be started as early as possible. The present article summarizes the Glut1-syndromes clinically and genetically, and discusses the available functional results and genotype-phenotype correlations.

Key words: Glut1-deficiency syndrome, paroxysmal,

exercise-induced dyskinesia, early-onset absence seizures, spastic, SLC2A1

Einleitung

Glukose ist der wichtigste Energieträger des Gehirns und wird durch den Glukosetransporter Typ 1 (Glut1, Symbol für das Protein) über die Blut-Hirn-Schranke dem Gehirn zur Verfügung gestellt. Glut1 gehört zu einer Gruppe von Energie-unabhängigen („facilitative") Glukosetransportern, die mittlerweile 14 Transporter umfasst [1]. Es handelt sich um ein Protein mit zwölf transmembranen Segmenten, die eine Pore bilden, und jeweils einem intrazellulären N- und C-Terminus (**Abbildung**) [2]. Glut1 wurde ursprünglich als HepG2/Erythrozyten/Gehirn-Transporter bezeichnet, da er nicht nur an der Blut-Hirn-Schranke exprimiert ist, sondern auch in Erythrozyten [3]. Glut1 wird durch das Gen *SLC2A1* (Symbol für das Gen) kodiert, das auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p35-p31.3) liegt und sich aus 10 Exons und den nicht translatierten Bereichen zusammensetzt. Der grösste Teil der Mutationen, die in *SLC2A1* gefunden wurden, sind heterozygot, das heisst, es ist nur eines der beiden vorhandenen Allele betroffen. Bei den meisten Betroffenen handelt es sich um Einzelfälle, bei denen Neumutationen aufgetreten sind und die aufgrund des schweren Krankheitsbildes keine Nachkommen haben, denen sie den Defekt weitervererben könnten. In allen anderen Fällen wird der Defekt autosomal dominant vererbt. Meist wurden Austausche von Aminosäuren in Glut1 beschrieben, aber es fanden sich auch Deletionen und Insertionen, das heisst ein Verlust oder Gewinn an Nukleotiden, die zu einer veränderten Leseabfolge führen können. Dadurch werden Proteine mit veränderter Aminosäureabfolge und/oder Kettenabbruch produziert. Nur selten kam es zur Deletion des kompletten Gens [4]. Es wurden bisher vier wesentliche klinische Syndrome bei Patienten mit *SLC2A1*-Mutationen beschrieben, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

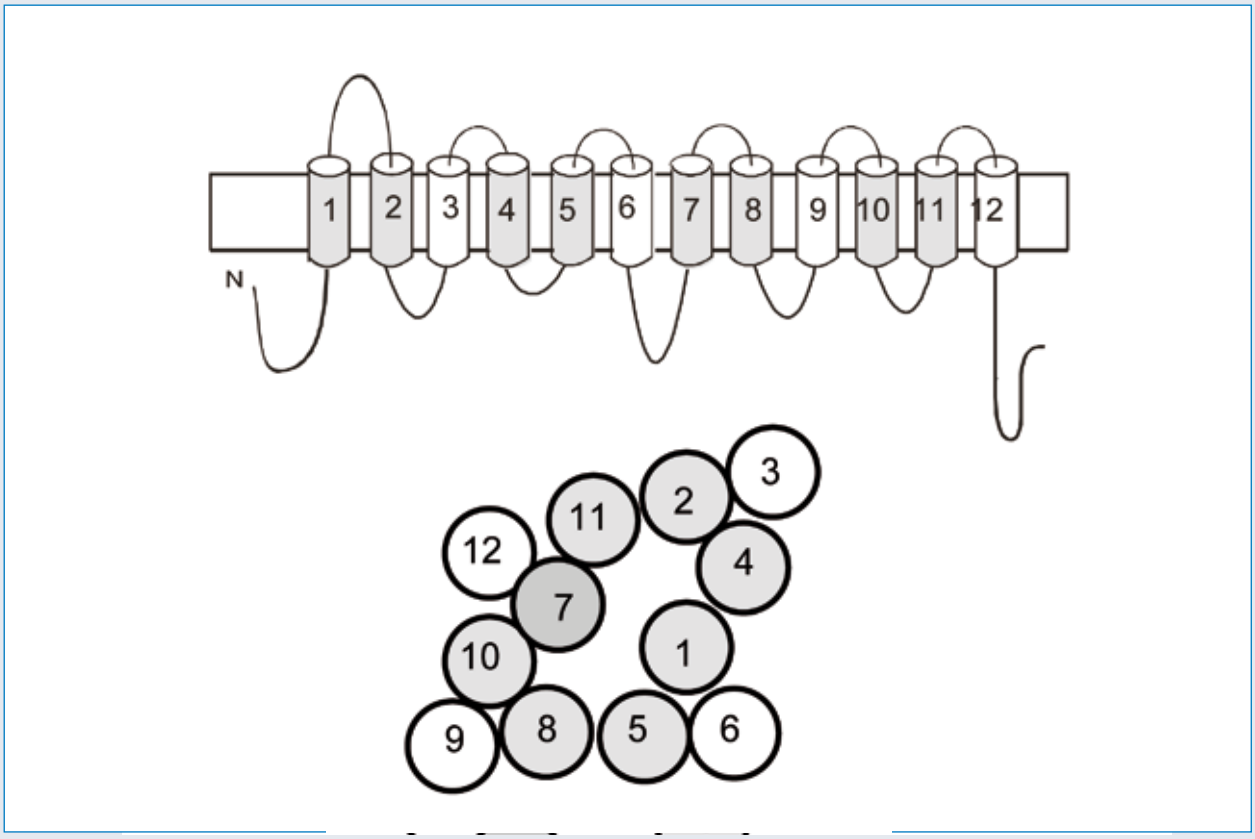


Abbildung: Darstellung des transmembran sitzenden Glukosetransporters Typ 1 mit (A) zwölf transmembranen Segmenten und einem jeweils intrazellulären N- und C-Terminus. (B) Die Abbildung zeigt eine Aufsicht auf die Pore des Transporters, die durch die grau markierten transmembranen Segmente gebildet wird.

Das Glut1-Defizienz-Syndrom (Glut1-DS)

Die ersten Mutationen in *SLC2A1* wurden bei Patienten mit dem klassischen Glukosetransporter Typ 1-Defizienz-Syndrom (Glut1-DS) nachgewiesen [5].

Es handelt sich meist um sporadische Fälle. Die Kinder entwickeln bereits in den ersten Lebensmonaten epileptische Anfälle, die semiologisch am ehesten atypischen Absencen mit negativen Myoklonien ähneln, da es klassischerweise zu „Nickanfällen“ des Kopfes kommt. Aber auch generalisiert tonisch-klonische und hemiklonische Anfälle werden beobachtet. Die Anfälle treten in Nüchternphasen auf, wobei es dann auch zum Status epilepticus kommen kann. Die Kinder entwikkeln eine progrediente mentale Retardierung, eine Ataxie sowie ein verzögertes Kopfwachstum, so dass im Verlauf der ersten Lebensmonate eine erworbene Mikrozephalie beobachtet wird. Es wurden darüber hinaus Varianten des klassischen Phänotyps beschrieben wie Patienten mit mentaler Retardierung, Dysarthrie und intermittierender Ataxie ohne das Auftreten von epileptischen Anfällen oder Patienten mit persistierender Choreoathetose und Dystonie [zur Übersicht 6 und 7]. Es lässt sich ein reduzierter Liquor/Serum-Glukose-Quotient nachweisen (Hypoglycorrhachie), meist < 0,4 bei Kindern mit Glut1-DS (Normwerte: 0,62 - 0,68) [8]. Interiktuale EEG-Ableitungen können fokale und generalisierte epilepsietypische Potenziale neben generalisierten Verlangsamungen zeigen, können aber auch völlig normal sein. Gängige antikonvulsive Medikamente beeinflussen die Anfälle als auch die psychomotorische Entwicklungsverzögerung bzw. die Ataxie nur unbefriedigend, wohingegen eine ketogene Diät einen deutlichen Effekt auf alle Symptome zeigt, wenn sie frühzeitig begonnen wird. Die ketogene Diät simuliert den Hungerzustand. Das Gehirn stellt sich in der Energieversorgung auf Ketonkörper um und umgeht somit den defekten Glukosestoffwechsel. Die ketogene Diät ist eine fettreiche Diät, die auch bei anderen Formen von pharmakoresistenten Epilepsien, meist in der Pädiatrie, eingesetzt wird. Sie setzt eine Umstellung des kompletten Speiseplanes voraus, so dass Erwachsene, die meist eine zuckerreiche Kost gewohnt sind, die wenig schmeckende Diät oft nicht konsequent umsetzen können.

Paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie (PED)

Ein weiteres klinisches Syndrom, das durch *SLC2A1*-Mutation bedingt ist, ist die paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie („paroxysmal exercise-induced dyskinesia“, PED), die zu den idiopathischen paroxysmalen Dyskinesien zählt. Sie sind durch plötzliche unwillkürliche Bewegungen charakterisiert, die spontan auftreten können oder durch verschiedene Stimuli getriggert werden. Die Dyskinesien enthalten sowohl dystone als auch choreatiforme, ballistische oder athetotische Komponenten. Sie können symptomatisch oder idiopathisch sein. Bei den symptomatischen Formen handelt es sich um Einzelfälle, bei denen Läsionen im Bereich der Basalganglien gefunden wurden wie zum Beispiel bei zerebralen Ischämien oder Läsionen bei Multipler Sklerose [9]. Idiopathische, nicht-läsionelle Dyskinesien werden heute in kinesiogene (PKD/PKC/DYT10), non-kinesiogene (PNKD/PDC/DYT8) und belastungsinduzierte (exercise-induced, PED/DYT18) Formen klassifiziert. Die Attacken bei PKD werden durch schnelle Willkürbewegungen ausgelöst, bei PNKD treten sie spontan auf und können durch Stress oder Koffein getriggert werden, wohingegen sie bei PED durch kontinuierliche motorische Aktivität in den belasteten Extremitäten entstehen [zur Übersicht 10]. Bei den paroxysmalen Dyskinesien sind bisher nur zwei zugrunde liegende Gene bekannt: *SLC2A1* bei PED und MR1 (Myofibrillogenese-Regulator-1) bei PNKD [11, 12], wobei die Funktion des MR-1 Proteins bis heute unklar ist.

Die meisten Fälle von PKD treten sporadisch auf. Die Attacken halten nur wenige Sekunden bis Minuten an, beginnen im 1. bis 40. Lebensjahr und treten bis zu über 100 mal pro Tag auf. PKD-Patienten sprechen sehr gut auf antikonvulsive Medikamente an. Die für PKD identifizierte genetische Region auf Chromosom 16 (16p12-q12) überlappt mit einem Bereich, der für eine kindliche Epilepsie gefunden wurde (BFIS2, siehe unten) [zur Übersicht 13 und 14], aber bisher konnte keine Mutation nachgewiesen werden, wobei mehr als 150 Kandidatengene bereits mit konventionellen Methoden sequenziert wurden [15].

PNKD ist durch spontan auftretende Dyskinesien gekennzeichnet, die Minuten bis Stunden anhalten können. Die Attacken treten mehrfach pro Tag auf und können durch den Konsum von Alkohol oder Koffein und auch durch Stress getriggert werden. Der Beginn der Erkrankung kann vom 3. Lebensmonat bis zum 33. Lebensjahr liegen [zur Übersicht 16]. Die meisten Betroffenen zeigen eine positive Familienanamnese mit einem autosomal dominanten Erbgang. PNKD ist schwer zu behandeln, da bisher nur für Benzodiazepine ein gewisser Behandlungseffekt gezeigt werden konnte [17].

Mutationen in *SLC2A1* bei PED-Patienten wurden erstmals 2008 beschrieben [18, 19]. PED ist charakterisiert durch Dyskinesien, die nach kontinuierlicher Muskelarbeit auftreten, Minuten bis Stunden anhalten können und nur unbefriedigend auf antiepileptische Medikamente ansprechen. Einige Mitglieder der beschriebenen Familien zeigten neben einer PED auch generalisierte, seltener fokale Epilepsien. Ausführliche klinische, bildgebende und funktionelle Untersuchungen konnten zeigten, dass die Dyskinesien am ehesten aus einem Energiedefizit der Basalganglien unter Belastung resultieren. Wenige Patienten wiesen in der zerebralen Magnetresonztomographie (cMRT) eine Hypointensität im Bereich der Basalganglien auf, und viele zeigten in der F18-D-Glukose-Positronen-Emissionstomographie (FDG-PET) Auffälligkeiten des Glukosestoffwechsels in den Basalganglien. Funktionelle Untersuchungen wiesen einen verminderten Glukosetransport durch den mutierten Transporter nach, wobei die Proteinkonzent-

ration auf der Zelloberfläche unverändert war. Der Liquor-/Blut-Glukosespiegel erschien im Vergleich zu den Glut1-DS-Patienten weniger stark verändert und ist zum Teil nur leicht reduziert im Vergleich zu Kontrollpersonen (0,39 bis 0,55). Eine der beschriebenen Familien zeigte bei allen Betroffenen neben der PED eine hämolytische Anämie [18]. Die in *SLC2A1* nachgewiesene Mutation in dieser Familie war ein besonders schwerwiegender Defekt, der zu einem Verlust von vier Aminosäuren im transmembranen Segment 7 von Glut1 führt. Es konnte gezeigt werden, dass es durch die Mutation zu einem Leck der Glut1-Pore kommt, da das transmembrane Segment 7 ein wichtiger Bestandteil der Pore ist. Dieser führt zum Einstrom von Kalzium in die Zelle, was bei roten Blutkörperchen zum Zelltod, der Apoptose (Eryptose), führen kann [20]. Da Glut1 auch auf der Oberfläche der Erythrozyten exprimiert ist, ist der Ca^{2+}-Einstrom in die roten Blutkörperchen als naheliegender Grund für die hämolytische Anämie bei der beschriebenen Familie anzusehen. Es handelt sich bisher um die einzige Familie mit einer hämolytischen Anämie bei *SLC2A1*-Mutation.

Früh beginnende Absence-Epilepsie (EOAE)

Die pathophysiologische Nähe der paroxysmalen Dyskinesien zur Epilepsie konnte bereits bei einigen Syndromen gezeigt werden. So leiden Patienten mit einer PKD in 42 % der Fälle auch an afebrilen Anfällen der Kindheit („infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis“, ICCA) [zur Übersicht 13]. Die detektierte chromosomale Region für PKD und ICCA auf Chromosom 16 (16p12-q12) überlappt mit der zu dem Syndrom der benignen familiären infantilen Anfälle gekoppelten Region („benign familial infantile seizures“, BFIS). Auch wurden Mutationen in einem Ca^{2+}-aktivierten Kaliumkanal bei Patienten mit paroxysmaler Dyskinesie und generalisierter Epilepsie nachgewiesen [21].

Die kindliche Absencenepilepsie („childhood absence epilepsy“, CAE) gehört zu den idiopathischen generalisierten Epilepsien (IGE). Die Kinder entwickeln Absencen, aber auch generalisierte tonisch-klonische Anfälle mit Beginn im 4. bis ca. 10. Lebensjahr. Die klassische CAE zeigt ein typisches EEG-Muster mit 3Hz Spike-wave-Komplexen, meist sind die Patienten medikamentös gut behandelbar und durchlaufen eine normale psychomotorische Entwicklung. Oft besteht im Erwachsenenalter Anfallsfreiheit, auch ohne antiepileptische Therapie [zur Übersicht 22]. Eine besondere Form der Absencenepilepsie mit früh beginnenden Absencen ist die EOAE („early onset absence epilepsy“), bei der Kinder vor dem 4. Lebensjahr Absencen entwickeln [23]. Oft sind diese Patienten schlechter mit Antikonvulsiva zu behandeln als bei der CAE und zeigen eine verlangsamte psychomotorische Entwicklung bis hin zu einer mentalen Retardierung. Erst kürzlich wurden Mutationen in *SLC2A1* bei 4 von 34 (12 %) Patienten mit EOAE nachgewiesen [24]. Diese Patienten zeigten keine oder nur eine leichtgradige mentale Retardierung. Funktionelle Untersuchungen konnten ebenfalls einen reduzierten Glukosetransport im Falle des mutierten Transporters nachweisen, allerdings weniger ausgeprägt als bei den Glut-DS-Patienten oder bei Patienten mit PED. Die Kinder sprachen ebenfalls sehr gut auf eine ketogene Diät an.

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Die Gründe für das breite klinische Spektrum der Glut1-Syndrome sind bisher nicht geklärt. Alle bisher funktionell getesteten Mutationen führten zu einer reduzierten Glukoseaufnahme, aber es fand sich keine konsistente Korrelation zu dem Schweregrad der Phänotypen [8]. Dennoch beschrieben Leen und Mitarbeiter kürzlich positive Korrelationen zwischen den Genotypen und dem Liquor/Serum-Glukose-Quotienten [25]. Eigene funktionelle Untersuchungen deuten darauf hin, dass gegebenenfalls Patienten mit reiner Absencenepilepsie Mutationen tragen, die zu einem geringeren funktionellen Defekt führen als diese mit einer paroxysmalen Bewegungsstörung [18, 19, 24].

Schlussfolgerung

Die Glut1-assoziierten Syndrome weisen eine hohe Variabilität neurologischer Symptome auf, die epileptische Anfälle, mentale Retardierung, Ataxie und andere permanente und paroxysmale Bewegungsstörungen umfasst. Pathophysiologisch liegt ein unzureichender Transport von Glukose über die Blut-Hirn-Schranke zugrunde. Die Erkrankungen können durch eine ketogene Diät wirksam behandelt werden. Eine genetische Untersuchung ist aus diesem Grund neben der klinischen Untersuchung und der Liquordiagnostik in jedem Falle sinnvoll, da sie relevante therapeutische Konsequenzen nach sich zieht und für eine genetische Beratung relevant ist.

Referenzen

1. *Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. Am J Physiol Endocrinol Meta 2010; 298: E141-145*
2. *Mueckler M, Makepeace C. Analysis of transmembrane segment 8 of the GLUT1 glucose transporter by cysteine-scanning mutagenesis and substituted cysteine accessibility. J Biol Chem 2004; 279: 10494-10499*
3. *Fukumoto H, Seino S, Imura H et al. Characterization and expression of human HepG2/erythrocyte glucose-transporter gene. Diabetes 1988; 37: 657-661*
4. *Wang D, Kranz-Eble P, De Vivo DC. Mutational analysis of GLUT1 (SLC2A1) in Glut-1 deficiency syndrome. Hum Mut 2000; 16: 224-231*
5. *De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrha-*

chia, seizures, and developmental delay. N Engl J Med 1991; 325: 703-709
6. Pons R, Collins A, Rotstein M et al. The spectrum of movement disorders in Glut-1 deficiency. Mov Disord 2010; 25: 275-281
7. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. Brain Dev 2009; 31: 545-552
8. Wang D, Pascual JM, Yang H et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. Ann Neurol 2005; 57: 111-118
9. Zenzola A, De Mari M, De Blasi R et al. Paroxysmal dystonia with thalamic lesion in multiple sclerosis. Neurol Sci 2001; 22: 391-394
10. Weber YG, Lerche H. Genetics of paroxysmal dyskinesias. Curr Neurol Neurosci Rep 2009; 9: 206-211
11. Lee HY. Xu Y, Huang Y et al. The gene for paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia encodes an enzyme in a stress response pathway. Hum Mol Genet 2004; 13: 3161-3170
12. Rainier S, Thomas D, Tokarz D et al. Myofibrillogenesis regulator 1 gene mutations cause paroxysmal dystonic choreoathetosis. Arch Neurol 2004; 61: 1025-1029
13. Weber YG, Berger A, Bebek N et al. Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families. Epilepsia 2004; 45: 601-609
14. Weber YG, Jacob M, Weber G, Lerche H. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: Suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. Epilepsia 2008; 11: 1959-1964
15. Kikuchi T, Nomura M, Tomita H et al. Paroxysmal kinesigenic choreoathetosis (PKC): confirmation of linkage to 16p11-q21, but unsuccessful detection of mutations among 157 genes at the PKC-critical region in seven PKC families. J Hum Genet 2007; 52: 334-341
16. Demirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: clinical features and classification. Ann Neurol 1995; 38: 571-579
17. Bruno MK, Lee HY, Auburger GW et al. Genotype-phenotype correlation of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia. Neurology 2007; 68: 1782-1789
18. Weber YG, Storch A, Wuttke TV et al. GLUT1 mutations are a cause of paroxysmal exertion-induced dyskinesias and induce hemolytic anemia by a cation leak. J Clin Invest 2008; 118: 2157-2168
19. Suls A, Dedeken P, Goffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. Brain 2008; 131: 1831-1844
20. Lang KS, Lang PA, Bauer C et al. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. Cell Physiol Biochem 2005; 15: 195-202
21. Du W, Bautista JF, Yang H et al. Calcium-sensitive potassium channelopathy in human epilepsy and paroxysmal movement disorder. Nat Genet 2005; 37: 733-738
22. Weber YG, Lerche H. Genetic mechanism in epilepsy. Dev Med Child Neurol 2008; 50: 648-654
23. Guerrini R, Sanchez-Carpintero R, Deonna T et al. Early-onset absence epilepsy and paroxysmal dyskinesia. Epilepsia 2002; 43: 1224-1229
24. Suls A, Mullen SA, Weber YG et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. Ann Neurol 2009; 66: 415-419
25. Leen WG, Klepper J, Verbeek MM et al. Glucose transporter-1 deficiency syndrome: the expanding clinical and genetic spectrum of a treatable disorder. Brain 2010; 133: 655-670

Korrespondenzadresse:
PD Dr. Yvonne Weber
Abt. Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
Hertie Institut für Klinische Hirnforschung
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
D 72076 Tübingen
Tel. 0049 7071 29 86525
Fax 0049 7071 29 5260
yvonne.weber@uni-tuebingen.de

Topiramat-Mepha®

Bei Epilepsie und zur Migräne-Prophylaxe

kassenzulässig

neu

bis zu 23%[1] günstiger als das Original

Lactab® 25mg

Lactab® 50mg

Lactab® 100mg

Lactab® 200mg

Topiramat-Mepha®
Z: Lactab® zu 25mg, 50g, 100mg, 200mg Topiramat. **I:** Monotherapie ab 7 Jahren bei neu diagnostizierter Epilepsie; Zusatztherapie für Erwachsene und Kinder mit partiellen Anfallsformen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, Lennox-Gastaut Syndrom. Migräneprophylaxe ab 16 Jahren. **D:** Erwachsene, ältere Patienten Zusatztherapie: Initial 25–50mg abends während einer Woche; dann Dosis in wöchentlichen Intervallen um 25–50(–100mg) steigern bis zur Tagesdosis von 200 bis 400mg, verteilt auf 2 Gaben. Max.: 800mg/Tag. Monotherapie Erwachsene Eintitrieren mit 25–50mg/Tag. Max. Tagesdosis: 500mg. Monotherapie Kinder ab 7 Jahre: Eintitrieren mit 0.5–1mg/kg KG, dann Dosissteigerung in 1–2 wöchigen Intervallen auf 0.5–1mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen. Angestrebte Dosis: 3–6mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen. Migräne: Initial 25mg Dosierung stufenweise um jeweils 25mg erhöhen. Empfohlene Tagesdosis zur Migräneprophylaxe beträgt 100mg in zwei Einzelverabreichungen. Die Lactab® dürfen nicht geteilt werden. Spezielle Dosierungsanweisungen siehe Arzneimittel-Kompendium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen Inhaltsstoff. Schwangerschaft. Relative Kontraindikation: Stillzeit. **V:** Stufenweises Absetzen erforderlich, Nephrolithiasis, Leberfunktionsstörungen, akute Myopie und sekundäres Winkelblock-Glaukom, metabolische Azidose, Oligohydrosis, Hyperthermie (Kombination mit Medikamenten die Körpertemperatur und Schweissbildung beeinflussen), Stimmungsstörungen/Depression, Suizidversuch. **UW:** Gewichtsabnahme, psychomotorische Verlangsamung, Verwirrtheit, Anorexie, Schläfrigkeit, Nervosität, Parästhesien, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit/Fatigue, Schwindel, Ataxie, Nystagmus, Übelkeit, Hypästhesie, Sprachstörungen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Gedächtnisstörungen, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Schlaflosigkeit, Angstzustände, Gemütsschwankungen, Depression, Geschmacksveränderungen, Sehstörungen, Rhinitis. **IA:** Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Digoxin, orale Kontrazeptiva, Lithium, Risperidon, Hydrochlorothiazid (HCT), Metformin, Pioglitazon, Valproinsäure, Amitriptylin, Haloperidol, Propranolol, Diltiazem, Flunarizin. **Liste:** B. [2310] Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium.

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

1 BAG, SL, 1.9.2010

Die mit dem Regenbogen

mepha

MICHAEL PREIS 2011

Für die beste, zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragende Arbeit auf dem Gebiet der Epileptologie.

Im Jahr 1963 zur Anregung der Epilepsieforschung erstmals ausgeschrieben, ist der von der STIFTUNG MICHAEL, einer privaten deutschen Stiftung, ausgelobte MICHAEL PREIS zu einer der höchst angesehenen internationalen Auszeichnungen für Beiträge zur wissenschaftlichen und klinischen Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie geworden.

Der jetzt mit **20.000 Euro** dotierte MICHAEL PREIS wird alle zwei Jahre verliehen, i.d.R. auf dem Internationalen Epilepsie Kongress; er möchte vor allem für jüngere Wissenschaftler (normalerweise nicht älter als 45 Jahre) Anreiz und Ermunterung sein, wissenschaftliche und klinische Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie zu betreiben.

Für den MICHAEL PREIS 2011 können bis zu drei Publikationen oder bisher noch nicht veröffentlichte Manuskripte in englischer Sprache eingereicht werden; mindestens eine dieser Arbeiten muss aus den Jahren 2009 / 2010 stammen. Die Arbeiten müssen, zusammen mit einem Lebenslauf, per electronic mail **spätestens bis zum 31. Dezember 2010** bei der STIFTUNG MICHAEL eingegangen sein.

Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind:

Uwe Heinemann, Berlin, Deutschland
Brian Meldrum, London, Grossbritannien
Solomon Moshé, New York, USA

Adresse für Einsendungen und / oder für weitere Information:

STIFTUNG MICHAEL
Münzkamp 5
D - 22339 Hamburg
Tel.: +49-(0)40 5388540
Fax: +49-(0)40 5381559
e-mail: stiftungmichael@t-online.de
www.stiftungmichael.de

Seit 2006 wird der MICHAEL PREIS von der Firma UCB International gesponsert

MICHAEL PRIZE 2011

Pour la meilleure contribution de recherche clinique et fondamentale améliorant nos connaissances dans le domaine de l'épileptologie.

Créé en 1963 afin de promouvoir la recherche en épilepsie en Allemagne, le MICHAEL PRIZE est devenu le prix international le plus prestigieux. Il récompense les meilleurs travaux de recherche clinique et fondamentale qui améliorent nos connaissances dans le domaine de l'épileptologie.

Le MICHAEL PRIZE est décerné tous les deux ans. Il est destiné plus particulièrement aux jeunes chercheurs de normalement pas plus de 45 ans.

Le montant du prix est de 20.000 Euros.

Pour l'appel d'offre du **MICHAEL PRIZE 2011**, un maximum de trois manuscripts ou de publications en langue anglaise – dont au moins un de la période de 2009 / 2010 – seront considérés. Les manuscripts et publications ainsi qu'un curriculum vitae et une photo, doivent être envoyés par e-mail à la **STIFTUNG MICHAEL avant le 31 Décembre 2010**.

Les membres du jury sont:

Uwe Heinemann, Berlin, Allemagne
Brian Meldrum, London, Royaume Uni
Solomon Moshé, New York, Etats Unis

Les candidatures pour le MICHAEL PRIZE doivent être envoyées à l'adresse suivante:

STIFTUNG MICHAEL
Muenzkamp 5
D - 22339 Hamburg / Allemagne
Tel.: 0049 - 40 - 53 88 540
Fax: 0049 - 40 - 53 81 559
e-mail: stiftungmichael@t-online.de
www.stiftungmichael.de

Depuis 2006, le MICHAEL PRIZE est sponsorisé par UCB International

Wenn das Kind beim Lachen fällt ...
Niemann-Pick Typ C – Diagnosestellung über die EEG-Diagnostik!?

Dr. med. Barbara J. Fiedler[1], Prof. Dr. med. Thorsten Marquardt[2], Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann[1]
Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie
[1]Bereich Neuropädiatrie
[2]Bereich Angeborene Stoffwechselerkrankungen

Zusammenfassung

Anamnestisch wegweisend war in unserem Fallbeispiel die Angabe der Mutter, dass ihre 10 3/12 Jahre alte Tochter Sturzanfälle habe, die durch Lachen ausgelöst würden. Die EEG-Diagnostik blieb unauffällig, das Mädchen zeigte in der Ableitung beim Lachen immer wieder einen kurzen Tonusverlust der Nackenmuskulatur. Die Symptomatik beschreibt eine Kataplexie.

Bei der Kataplexie kommt es zu kurzen Episoden mit bilateralem Muskeltonusverlust, ausgelöst durch starke emotionale Regungen wie Lachen, Freude oder Ärger. Die Kataplexie ist bei Kindern ein seltenes Symptom und tritt meist als ein Hauptsymptom der Narkolepsie auf. Beginnt die Kataplexie vor der Pubertät, muss immer an eine symptomatische Form gedacht werden, insbesondere wenn sie in Begleitung anderer neurologischer Symptome auftritt. Symptomatische Kataplexien treten zum Beispiel beim Niemann-Pick Typ C, Norrie-Syndrom, Coffin-Lowry-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und beim Möbius-Syndrom auf.

Bei unserer Patientin lag postpartal eine Hyperbilirubinämie vor, eine Splenomegalie war bekannt. Nach regelrechter Entwicklung kam es ab dem 3. Lebensjahr zu einem langsamen Verlust psychomotorischer Fähigkeiten, zuletzt mit Ataxie, Sprachverlust, Harn- und Stuhlinkontinenz. Es konnten zwei Mutationen im NPC1-Gen gefunden und die Diagnose eines Niemann-Pick Typ C, einer seltenen lysosomalen Speichererkrankung, gestellt werden. Die für das Erkrankungsbild typische vertikale Blickparese lag nicht vor.

Schlüsselwörter: Niemann-Pick Typ C, Kataplexie, Sturzanfälle

Epileptologie 2010; 27: 203 – 208

Quand un enfant tombe lorsqu'il rit... maladie de Niemann Pick type C – investigation et diagnostic par EEG!?

Dans ce cas de figure, le révélateur anamnésique avait été une remarque de la mère indiquant que sa fille de 10 3/12 ans avait eu des crises avec chute déclenchées par le rire. Le diagnostic EEG ne livra aucun indice; sous observation dans le service, une brève perte de tonus de la musculature de la nuque fut constatée à plusieurs reprises quand la fille riait. La symptomatique décrit une cataplexie.

La cataplexie se caractérise par de brefs épisodes de perte bilatérale du tonus musculaire, provoquée par des émotions telles que le rire, la joie ou la contrariété. La cataplexie est un symptôme rarement observé chez les enfants et se manifeste normalement comme symptôme principal de la narcolepsie. Si la cataplexie débute avant la puberté, il faut toujours penser à une forme symptomatique, notamment lorsqu'elle s'associe à d'autres symptômes neurologiques. Les cataplexies symptomatiques apparaissent par exemple dans le cadre d'une maladie de Niemann-Pick type C, d'un syndrome de Norrie, d'un syndrome de Coffin-Lowry, d'un syndrome de Prader-Willi et d'un syndrome de Möbius.

Chez notre patiente, une hyperbilirubinémie postnatale avait été constatée et une splénomégalie était connue. Après un développement initial conforme aux règles, une perte progressive des facultés psychomotrices était apparue dès la 3e année qui avait finalement abouti à une ataxie, la perte de la parole et l'incontinence urinaire et fécale. Deux mutations du gène NPC1 furent décelées et une maladie de Niemann-Pick type C, une affection lysosomale rare, diagnostiquée. La parésie visuelle verticale typiquement associée à cette pathologie faisait défaut dans ce cas

Mots clés : Maladie de Niemann-Pick type C, cataplexie, crises avec chute

If the Child Falls During Laughter... Routine-EEG Leading to the Diagnosis of Niemann-Pick Disease Type C!?

The report of the mother that her 10 3/12 years old daughter shows "drop attacks" on laughter was the final key to the diagnosis. Routine EEG was normal, but during this investigation laughing was provoked and

the girl showed repetitive loss of neck muscle tone what was recognized as cataplexy.

Cataplexy is described as a brief episode of bilateral loss of muscle tone brought on by strong emotions such as laughing, exhilaration or anger. Cataplexy in childhood is rare and mostly diagnosed as a main symptom of narcolepsy. Symptomatic forms of cataplexy should be considered when there is an early onset before puberty and when it is accompanied by other neurological symptoms. Symptomatic cataplexy could be associated with some inherited diseases, e.g. Niemann-Pick type C, Norrie disease, Coffin-Lowry syndrome, Prader-Willi syndrome and Möbius syndrome.

Our patient suffered from neonatal jaundice, a splenomegaly was observed. She showed a normal development until the age of three years. At that time she lost acquired motor skills and impairment in mental development becomes more obvious. Finally, she showed severe ataxia, a nearly complete loss of speech and urinary and stool incontinence. Molecular studies revealed two NPC1 gene mutations and confirmed the diagnosis of Niemann-Pick disease type C, a lysosomal lipid storage disorder. The characteristic vertical gaze palsy was missing.

Key words: Niemann-Pick disease type C, cataplexy, drop attacks

Einleitung

Die Eltern berichten von Sturzanfällen beim Lachen ...

Als Epileptologe versucht man, die von den Eltern beschriebenen Anfallsformen semiologisch zu klassifizieren und bekannten Epilepsieformen zuzuordnen. So denkt man bei Anfällen im Zusammenhang mit Lachen an die seltenen gelastischen Anfälle. Dabei kommt es zu unprovozierten Lachattacken, in denen sich das Lachen mechanisch und emotionslos anhört. Im Verlauf können sich andere Anfallsformen entwickeln. Ursache ist häufig ein hypothalamisches Hamartom, seltener liegt der Ursprung im Frontal- , Parietal- oder Temporallappen [1]. Sturzanfälle bezeichnen Episoden, in denen die Kinder plötzlich und unerwartet fallen, Abstützreaktionen fehlen. Die zugrunde liegenden Anfallsformen können atonische Anfälle, tonische Anfälle, atypische Absencen und myoklonisch/myoklonisch-astatische Anfälle sein. Die Ursache kann sowohl symptomatisch als auch idiopathisch sein.

Wir berichten über einen Fall, bei dem die Patientin regelmässig beim (povozierten) Lachen den Muskeltonus verliert und dabei oft hinfällt. EEG, Anamnese und Beobachtung der Patientin führten zur Diagnose einer symptomatischen Kataplexie bei einem Niemann-Pick Typ C.

Fallbeschreibung

Bei der Erstvorstellung war die Patientin 10 3/12 Jahre alt. Sie ist das zweite Kind der gesunden Eltern, der ältere Bruder ist gesund. Die Schwangerschaftsanamnese ist leer, die Geburt erfolgte spontan zum Termin, APGAR 10/10. Im Verlauf zeigte sich eine Hyperbilirubinämie, die aber nicht fototherapiebedürftig war. Die Meilensteine der Entwicklung wurden bis zum 3. Lebensjahr regelrecht erreicht. Ab dem 3. Lebensjahr wurde die Sprache nach und nach verwaschener. Das Mädchen machte kaum noch sprachliche Entwicklungsfortschritte. Gleichzeitig wurde sie motorisch ungeschickter. Das Laufen wurde unsicherer, Fahrradfahren erlernte sie nie. Zunächst wurden Fördermassnahmen wie Logopädie, Physiotherapie und Ergotherapie durchgeführt, dennoch stagnierte die Entwicklung und war im Verlauf sogar regredient. Mit 8 Jahren wurde die Patientin wieder harn- und stuhlinkontinent. Mit 9 Jahren bestand nahezu ein kompletter Verlust der expressiven Sprache. Zudem wurde in der Krankengeschichte immer wieder eine unklare Splenomegalie beschrieben. Sonographisch zeigte sich die Milz erheblich verplumpt, die Pollänge lag bei 12 cm.

Die Mutter berichtet, dass ihre Tochter in den letzten Monaten beim Lachen plötzlich hinfalle. Dabei stützt sie sich nicht ab, sondern sinkt – zum Teil langsam – in sich zusammen.

Die Episoden wurden im EEG provoziert und aufgezeichnet, dabei zeigte sich ein normales Alpha-EEG ohne Nachweis epilepsietypischer Potenziale (**Abbildung 1**). Während der Ableitung fiel der Kopf nach vorne oder zur Seite, es bestand ein Haltetonusverlust der Nackenmuskulatur. Stehend sackte der Kopf beim provozierten Lachen ebenfalls kurz nach vorne. Bei längeren Lachphasen breitete sich der Tonusverlust weiter aus und das Mädchen sank langsam zu Boden, zu einer Abstützreaktion kam es nicht. Das Bewusstsein war dabei erhalten. Der Ablauf dieser Kataplexie beim Lachen ist in den Bildsequenzen in **Abbildung 2** zu sehen.

Laborchemisch zeigte sich lediglich eine mit 99 U/l leicht erhöhte GOT; GPT, yGT und Bilirubin waren unauffällig. Die übrigen Routinelaborparameter lagen im Normbereich. Die Aminosäuren im Serum und im Urin, die organischen Säuren, die Gykosaminoglykane, der Laktat/Kreatinin-Quotient im Urin und das Ammoniak im Vollblut waren unauffällig. Die kraniale MR-Tomographie zeigte eine globale Hirnatrophie mit kleinen Kontrastmittel aufnehmenden Herden vereinbar mit einer Speichererkrankung. In der augenärztlichen Untersuchung waren der Visus, die Funduskopie und die Motilitätsprüfung normal, eine vertikale Blickparese lag nicht vor. Allerdings konnte der optokinetische Nystagmus nur horizontal und nicht vertikal ausgelöst werden.

Die Aktivität der Chitotriosidase im Plasma war mit 280 nmol/h/ml (Normwert < 80 nmol/h/ml) deutlich erhöht, so dass der dringende Verdacht auf eine lyso-

Abbildung 1: Erste EEG-Ableitung mit Provokation von Lachphasen. Der Marker „Anfall“ wurde gesetzt, als der Kopf der Patientin plötzlich nach vorne fällt als Ausdruck des Tonusverlustes in der Nackenmuskulatur bei einer Kataplexie.

somale Speichererkrankung gestellt werden konnte. Mit Hilfe der molekulargenetischen Untersuchung bestätigte sich bei Nachweis zweier Mutationen im NPC1-Gen (Exon 20 : c.3019C>G (P1007A); Exon 24 : c.3731T>C (L1244P)) die Diagnose eines Niemann-Pick Typ C.

Diskussion

Bei den beschriebenen durch Lachen ausgelösten Stürzen mit Tonusverlust handelt es sich um eine Kataplexie.

Die Kataplexie wird definiert als plötzlicher Verlust der Haltungsmuskulatur. Auslöser sind Situationen, die zu starken Emotionen beim Betroffenen führen. Die kataplektischen Attacken treten häufig beim Lachen, bei Freude oder Überraschung auf, seltener bei Ärger, Furcht, starker Konzentration oder starker körperlicher Anstrengung. Während einer Kataplexie ist das Bewusstsein nicht getrübt. Die Attacke dauert Sekunden bis wenige Minuten an [2, 3, 4]. Kataplexien gehen wie der REM-Schlaf mit einer Hemmung des monosynaptischen H-Reflexes und der polysynaptischen Sehnenreflexe einher, dies unterstreicht die enge Beziehung der Muskelatonie im REM-Schlaf mit der plötzlichen Muskelatonie während der Kataplexie [3].

Die Kataplexie ist neben der extremen Tagesmüdigkeit mit Schlafattacken, Schlafparalysen, hypnagogen Halluzinationen, stereotypen Handlungen und dem defragmentierten Nachtschlaf ein Hauptsymptom der Narkolepsie [2]. Dabei spielt bei der Narkolepsie für die Entwicklung einer Kataplexie die verminderte Produktion von Hypocretin (syn. Orexin) eine grosse Rolle. Hypocretin ist ein Neuropeptid, das in Neuronen des lateralen Hypothalamus gebildet wird und eine bedeutende Rolle in der Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus einnimmt [5]. Das Symptom der Kataplexie kann auch sekundär im Rahmen anderer neurologischer Erkrankungen auftreten, wie zum Beispiel bei Hirntumoren, schweren Schädel-Hirn-Traumata und entzündlichen ZNS-Erkrankungen, aber auch bei einzelnen hereditären neurologischen Erkrankungen. So wurden Kataplexien beim Niemann-Pick Typ C, Norrie-Syndrom, Coffin-Lowry-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom und beim Möbius-Syndrom beschrieben. Die Kataplexie kann isoliert oder im Zusammenhang mit einer vermehrten Tagesmüdigkeit auftreten [6, 7].

Beim Niemann-Pick Typ C tritt eine Kataplexie vor allem bei einem Krankheitsbeginn im Kleinkindesalter (2-6 Jahre) im Verlauf auf [8]. Dabei kann es sich – wie in unserem Fall – um das zur Diagnose führende Symptom handeln. Retrospektiv zeigte unsere Patientin im Verlauf typische Symptome des Niemann-Pick Typ C. So fallen viele Kinder bereits in der Neugeborenenzeit mit einer Hyperbilirubinämie auf. Schwere Verlaufsformen mit Leberversagen, neonataler Cholestase und bereits perinatal diagnostiziertem Hydrops fetalis sind möglich. Typisch ist im weiteren Verlauf eine (Hepato-)Splenomegalie. Das Auftreten der progredienten neurolo-

Abbildung 2: Darstellung von 5 Bildausschnitten einer Videoaufzeichnung. Die Patientin wird zum Lachen gebracht. Dabei kommt es zu einem plötzlichen Tonusverlust, der in der Nackenmuskulatur beginnt, wobei der Kopf nach vorne fällt. Der Tonusverlust breitet sich weiter aus, die Patientin fällt langsam zu Boden. Das Bewusstsein ist dabei erhalten.

gisch-psychiatrischen Symptome ist unterschiedlich. Man kann diesbezüglich eine früh-infantile (2 Monate - 2 Jahre), eine spät-infantile (2 - 6 Jahre), eine juvenile (6 - 15 Jahre) und eine adulte (> 15 Jahre) Form unterscheiden. Typische neurologische Symptome sind der Verlust psychomotorischer Fähigkeiten mit Gangataxie, Sprachentwicklungverzögerung, Dysarthrie, Schluckstörungen, eine vertikale Blickparese, Kataplexie, Epilepsie und Lernschwierigkeiten bis hin zur Demenz [8].

Der Niemann-Pick Typ C ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speichererkrankung. Die geschätzte Prävalenz liegt für Europa bei 0,66 - 0,83 pro 100'000 Lebendgeburten [8]. Bei der Erkrankung liegt eine Störung des intrazellulären Cholesteroltransports vor, es kommt zu einer Akkumulation von Cholesterol und Glykosphingolipiden. Ätiologisch liegen der Erkrankung Mutationen entweder im NPC1-Gen oder im NPC2-Gen zugrunde, wobei sie bei etwa 95 % der Erkrankten im NPC1-Gen gefunden werden. Die genaue Funktion der kodierten Proteine ist noch nicht endgültig aufgeklärt [9]. Als Screening-Parameter eignet sich die Aktivitätsbestimmung der Chitotriosidase im Plasma. Sie wird von aktivierten Speicher-Makrophagen gebildet und ist bei lysosmalen Speichererkrankungen wie dem Niemann-Pick Typ C, dem M. Gaucher Typ I oder dem M. Krabbe erhöht. Werte über 200 nmol/h/ml sind hochspezfisch für eine Erkrankung aus diesem Formenkreis [10].

Der Verlauf unserer Patientin folgt der spät-infantilen Form mit keinen eindeutigen neurologischen Symptomen bis zum 3. Lebensjahr. Bis dahin lagen nur die neonatale Hyperbilirubinämie und die Splenomegalie vor, wobei die Hyperbilirubinämie sogar so milde ausgeprägt war, dass keine Fototherapie durchgeführt werden musste. Ab dem 3. Lebensjahr hat sie sukzessiv motorische wie auch kognitive Fähigkeiten verloren, wobei bei letzteren der nahezu komplette Verlust der expressiven Sprache am eindrücklichsten war. Motorisch fiel die sehr deutliche Ataxie auf, mit 10 Jahren konnte sie nur noch gehalten laufen. Als letztes Symptom kam die Kataplexie hinzu, die in unserem Fall zur Diagnose führte. Die Häufigkeit einer Kataplexie bei Niemann-Pick Typ C ist in der Literatur nicht gut dokumentiert, es werden Schätzwerte von 10 - 20 % angegeben [7, 11]. Der Frage, ob auch beim Niemann-Pick Typ C ein Hypocretinmangel als Ursache der Kataplexie nachzuweisen ist, wurde nur in wenigen Fällen nachgegangen. Übersichtlich wird dies von Oyama und Mitarbeitern zusammengefasst, die selbst über einen untersuchten Patienten berichten [12]. Die Gruppe um Kanbayashi untersuchte zwei Patienten [13], die Gruppe um Vankova vier Patienten [14]. Insgesamt hatten drei der Patienten eine Kataplexie, bei allen wurde ein erniedrigter Hypocretinwert nachgewiesen. Bei den vier weiteren Patienten lagen die Werte bei dreien im Normbereich, einer zeigte einen erniedrigten Wert, ohne die Symptome einer Kataplexie entwickelt zu haben. Die Gruppe um Smit hat bei ihrem Patienten, einem 9 Jahre alten Jungen mit Kataplexie bei Niemann-Pick Typ C, normale Hypocretinwerte im Liquor bestimmen können [7]. Bei der geringen Fallzahl können nur Tendenzen diskutiert werden. Ein Zusammenhang zwischen erniedrigten Hypocretinwerten und einer Kataplexie bei Niemann-Pick Typ C ist aber durchaus möglich. Bei unserer Patientin konnten wir bisher noch keinen Liquor gewinnen, eine therapeutische Konsequenz würde sich daraus nicht ergeben.

Der Niemann-Pick Typ C ist eine neurodegenerative Erkrankung. Je nach Ausprägung und Krankheitsbeginn führt die Erkrankung im Durchschnitt in der 2. bis 3. Lebensdekade zum Tode. Bei einem neontalen oder früh-infantilen Beginn versterben die Kinder oft in den ersten Lebensmonaten oder Lebensjahren. Bei adulten Formen lag das durchschnittliche Todesalter in einer Studie mit 20 Patienten bei 38 ± 10,2 Jahre [15]. Die Therapie ist bisher nur symptomatisch. Eine neue Therapieoption stellt Miglustat dar, ein Iminozucker, der die Bildung von Glucosylceramid, einem Vorläufer von Glykosphingolipiden, hemmt. Im Rahmen von randomisierten Studien konnte unter Miglustat eine Stabilisierung der neurologischen Symptome und eine Verlangsamung der Progredienz derselbigen beobachtet werden [16]. Es gibt einen Fallbericht über einen 9 Jahre alten Jungen, dessen Kataplexie unter Miglustat erfolgreich behandelt werden konnte [17]. Unsere Patientin erhält ebenfalls Miglustat. Der weitere Verlauf muss nun beobachtet werden.

Zusammenfassend muss bei Sturzanfällen, gerade wenn sie durch Emotionen ausgelöst werden und ohne eindeutigen Bewusstseinsverlust einhergehen, auch bei Kindern an eine Kataplexie gedacht werden. Häufig tritt sie im Zusammenhang mit einer Narkolepsie auf. Bei zusätzlichen neurologischen Symptomen – auch bei geringerer Ausprägung als in unserem Fall – sollte in der weiteren Evaluation ein Niemann-Pick Typ C trotz seiner Seltenheit mitberücksichtigt werden. An erster Stelle steht dabei die klinische Bewertung anhand der bekannten typischen Symptome: Hyperbilirubinämie in der Neonatalzeit, Splenomegalie, Ataxie, Dysarthrie und vertikale Blickparese. Sollte sich der Verdacht erhärten, sind laborchemische Untersuchungen wie die Aktivitätsbestimmung der Chitotriosidase und molekulargenetische Untersuchungen zur Diagnosesicherung notwendig. Die Betreuung der Patienten sollte in spezialisierten Zentren erfolgen, da dort Therapiemöglichkeiten wie Miglustat angeboten werden können.

Referenzen

1. *Téllez-Zenteno JF, Serrano-Almeida C, Moien-Afshari F. Gelastic seizures associated with hypothalamic hamartomas. An update in the clinical presentation, diagnosis and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4: 1021-1023*
2. *Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. Indian J Med Res 2010; 131: 126-140*

3. *Mayer G. Narkolepsie. Taschenatlas spezial. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2006*
4. *Guilleminault C, Gelb M. Clinical aspects and features of cataplexy. Adv Neurol 1995; 67: 65-77*
5. *Sakurai T, Mieda M, Tsujino N. The orexin system: roles in sleep/wake regulation. Ann N Y Acad Sci 2010; 1200: 149-161*
6. *Nishino S, Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. Sleep Med Rev 2005; 9: 269-310*
7. *Smit LS, Lammers GJ, Catsman-Berrevoets CE. Cataplexy leading to the diagnosis of Niemann-Pick disease type C. Pediatr Neurol 2006; 35: 82-84*
8. *Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 16*
9. *Garver WS, Heidenreich RA. The Niemann-Pick C proteins and trafficking of cholesterol through the late endosomal/lysosomal system. Curr Mol Med 2002; 2: 485-505*
10. *Ries M, Schaefer E, Lührs T et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. J Inherit Metab Dis 2006; 29: 647-652*
11. *Vanier MT. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. Biochim Biophys Acta 1983; 750: 178-184*
12. *Oyama K, Takahashi T, Shoji Y et al. Niemann-Pick disease type C: cataplexy and hypocretin in cerebrospinal fluid. Tohoku J Exp Med 2006; 209: 263-267*
13. *Kanbayashi T, Abe M, Fujimoto S et al. Hypocretin deficiency in Niemann-pick type C with cataplexy. Neuropediatrics 2003; 34: 52-53*
14. *Vankova J, Stepanova I, Jech R et al. Sleep disturbances and hypocretin deficiency in Niemann-Pick disease type C. Sleep 2003; 26: 427-430*
15. *Sévin M, Lesca G, Baumann N et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. Brain 2007; 130: 120-133*
16. *Patterson MC, Vecchio D, Prady H et al. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study Lancet Neurol 2007; 6: 765-772*
17. *Zarowski M, Steinborn B, Gurda B et al. Treatment of cataplexy in Niemann-Pick disease type C with the use of miglustat. Eur J Paediatr Neurol 2010; Mar 5: [Epub ahead of print]*

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Barbara J. Fiedler
Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Allgemeine Pädiatrie, Bereich Neuropädiatrie
Albert-Schweitzer-Str. 33
D 48129 Münster
Tel. 0049 251 8347761
Fax. 0049 251 8347765
bfiedler@ukmuenster.de

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 muss- te in die USA emigrieren.

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

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

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

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

10’000 Euro

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

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

31.12.2010

an den Vorsitzenden des Kollegiums zu senden:

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

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

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

www.epilepsie-graz2011.at

7. GEMEINSAME JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHEN, ÖSTERREICHISCHEN UND SCHWEIZERISCHEN LIGA GEGEN EPILEPSIE

1.-4. JUNI 2011

GRAZ

ÖSTERREICHISCHE SEKTION DER ILAE

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

"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.

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.

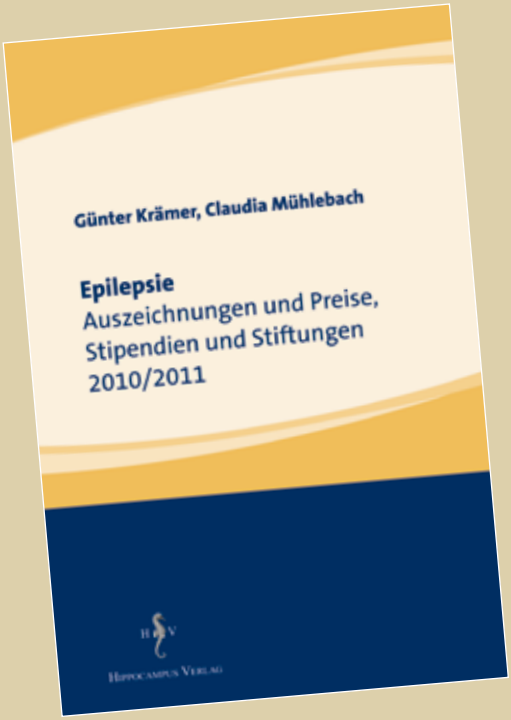
Bestellgutschein

D	F	I	**Senden Sie mir bitte:**
			Flyer „Epilepsie im Alter"
		■	Flyer „Mann und Epilepsie"
		■	Flyer „Was ist Epilepsie"
		■	Flyer „Ursachen von Epilepsien"
		■	Flyer „Merkmale von Anfällen"
		■	Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern"
		■	Flyer „Medikamentöse Behandlung"
		■	Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie"
		■	Flyer „Frau und Epilepsie"
		■	Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie"
		■	Flyer „Reisen und Epilepsie"
			Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
		■	Flyer „Autofahren und Epilepsie"
			Flyer „Sport und Epilepsie"
			Flyer „Arbeit und Epilepsie"
			Fachzeitschrift „Epileptologie"
		■	„Epilepsie News"
		■	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
		■	Ratgeber für Legate
		■	Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen"
		■	DVD „Signs of Epileptic Seizures" (englisch)
		■	DVD „Dissoziative Anfälle"
		■	DVD «Epilepsie | Epilessia"

Ich (wir) möchte(n):

■ Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.

■ Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2010/2011“ 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.

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Ausschreibung – Forschungsförderung

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

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 20'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

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

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

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. 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

Vorschau Epileptologie 1 | 2011

Hormone und Epilepsie

Hormone und Epilepsie – eine Übersicht
Dr. med. Mira Katan | New York, U.S.A.

Corticosteroids and epilepsy – Infantile spasms and beyond
Christian Korff MD | Genève

Procalcitonin und Melatonin in der Epileptologie
Dr. med. Dominique Flügel | St. Gallen

Schilddrüsenhormone und Epilepsie
PD Dr. med. Stephan Rüegg | Basel

Osteoporose und Epilepsie
PD Dr. med. Christian Meier | Basel

Femmes, hormones et épilepsie
Drsse méd. Anne-Chantal Héritier Barras | Genève

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

CHF 10'000.—

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

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

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der 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).

Achterbahn der Gefühle

Am Donnerstag, 30. September, fand um 19 Uhr im Kantonsspital Aarau der von der Epilepsie-Liga organisierte Anlass zum diesjährigen Tag der Epilepsie statt. Etwa 180 Personen liessen sich von den Ärzten Matthias Tröger und Jürg Unger in die Fakten über Epilepsie einführen und anschliessend vom Musikkabarett Sibylle und Michael Birkenmeier überraschen.

Von Epilepsie spricht man erst, wenn ein Patient zweimal ohne äussere Provokation sozusagen aus dem Nichts einen Anfall erlitten hat, oder dann, wenn der einmalige Anfall durch Zusatzuntersuchungen eindeutig von anderen möglichen Anfallstypen als epileptisch identifiziert werden kann. Bei einem epileptischen Anfall feuern unzählige Nervenzellen im Gehirn gleichzeitig und entladen sich wie ein Gewitter, während sie normalerweise in einer Art Gleichgewicht ihre Aufgabe versehen. Ursachen für ein solches Ereignis können Stoffwechselstörungen, ein Tumor, eine Hirnentzündung oder -verletzung sein, bei erstaunlich vielen Patienten ist jedoch die Ursache nicht eruierbar und bleibt ein Geheimnis. Laut Matthias Tröger, Oberarzt Neurologische Klinik, Kantonsspital Aarau, kann ein Anfall das Bewusstsein, die Motorik, aber auch die Sinnesempfindlichkeit betreffen. Ob Sprache und Gefühle beteiligt sind, hängt davon ab, wo der Anfall im Gehirn entsteht.

Zeugen sind schockiert

Gefühle sind häufig involviert, wenn der Anfallsherd im so genannten Temporallappen liegt. Der Patient kann vor dem Anfall ein „Déjà-vu“ haben, also meinen, er habe diesen Ort schon einmal gesehen, diese Gefühle schon einmal gehabt, auch wenn das objektiv nicht stimmt. Er kann aber auch von einer unbeschreiblich grossen Angst ergriffen werden, so dass manchmal der Eindruck entsteht, er leide unter einer Panikattacke. Gefühle löst in jedem Fall ein grosser Anfall (Grand mal) beim Beobachter aus. Der Patient verliert das Bewusstsein, der Zeuge des Anfalls ist schockiert, aufgeregt, unsicher. Was lange Zeit von medizinschen Fachleuten nicht beachtet wurde, ist heute durch Studien belegt: Es gibt einen biologischen Zusammenhang zwischen bestimmten Epilepsieformen und Depression. Die Patienten sind nicht nur deprimiert, weil sie einen Anfall hatten, sondern das Gleichgewicht ihrer Botenstoffe im Gehirn ist gestört, was sich auch psychisch auswirken kann. Ein Fünftel aller Patienten mit therapieresistenter Epilepsie sind gleichzeitig depressiv. Darauf muss bei der Behandlung geachtet werden. Manchmal sind Medikamente ein Faktor, der das Gefühlsleben beeinflusst: Es gibt Antiepileptika, die bei einigen Personen starke Stimmungsschwankungen verursachen.

Foto: Hans Peter Traub

Heile Welt bricht zusammen

Jürg Unger, Chefarzt Kinder- und Jugendpsychiatrischer Dienst, Aarau, wies in seinem Referat darauf hin, wie stark Epilepsie auch die Gefühle von Angehörigen beeinflussen kann. Die Diagnose einer Epilepsie ruft bei den Eltern immer Ängste, Verzweiflung, Fragen und vieles mehr hervor. Auch Grosseltern, Tanten und Onkel, Geschwister werden geschüttelt. Und das Kind selbst steht im Epizentrum des Erdbebens. Je nach Alter versteht es, was geschieht oder noch nicht so richtig,

was noch mehr ängstigen kann. Gelegentlich kommen dazu noch Emotionen, die durch allfällige Hirnveränderungen selbst hervorgerufen werden.

Gibt es in solchen Situationen hilfreiche Verhaltensweisen der Beteiligten? Wichtig ist, dass man für die geäusserten und noch vielmehr für die verborgenen Ängste und Sorgen der Eltern offen ist und auch Gelegenheiten anbietet, um darüber sprechen zu können.

Kind + Epilepsie = Emotion

Betroffene Kinder hüten oder mit den Geschwistern etwas unternehmen ist eine wichtige Hilfe bei Familien mit jüngeren Kindern, während in der Pubertät zum Beispiel Onkel und Tanten mit den betroffenen Jugendlichen Themen ansprechen können, über die die Jugendlichen mit ihren Eltern nicht mehr reden wollen. Für die Kinder selbst ist es zentral, dass sie verstehen, welche Krankheit sie haben, was sie deswegen nicht dürfen, und was trotzdem möglich ist. Mit zunehmendem Verständnis für die Welt müssen sie immer wieder neu lernen, was Epilepsie ist, weil dies ein 4-jähriges und ein 14-jähriges Kind ganz verschieden einordnen kann. Die Kinder haben viele Fragen, die sie teilweise nicht zu stellen wagen. Hier ist es wichtig, dass man ihnen schwierige Themen auch in geeigneter Form anbietet (in der Unterstufe: Soll ich meinen Freunden von der Epilepsie erzählen? In der Oberstufe: Was geschieht beim Kiffen?).

Gesundes Gelächter

Beide Referenten sowie die Mit-Organisatorin Andrea Capone Mori, Chefärztin a.i. Neuropädiatrie am Kantonsspital Aarau, und Günter Krämer, Präsident der Epilepsie-Liga und Medizinischer Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich, standen beim anschliessenden Apero für Fragen aus dem Publikum zur Verfügung. Doch vorher wurden alle noch bestens unterhalten durch die Kabarettisten Sibylle und Michael Birkenmeier, letzterer selber epilepsiebetroffen. Die Künstler zeigten Ausschnitte aus ihrem aktuellen Programm „Kettenriss“, hatten jedoch auch Sketches vorbereitet, die sich direkt auf Epilepsie und das Gesundheitswesen bezogen. Invalidenversicherung, Wiedereingliederung, Kompetenz von Spezialisten wurden genauso thematisiert wie persönliche Erfahrungen der Einsamkeit und des „Sich-anders-fühlen“ von Michael Birkenmeier. Das musikalische Kabarett weckte auf jeden Fall positive Emotionen und entliess die Zuhörerinnen und Zuhörer gestärkt in den Alltag.

Sibylle und Michael Birkenmeier

Am Schluss dieser Veranstaltung wurde an die Firma AAE Baar (Ahaus Alstätter Eisenbahn AG) der diesjährige Eisai-Preis verliehen.

Verleihung des Hugo Kahn-Preises

Anlässlich der Hugo Kahn-Preisverleihung vom 13. Oktober 2010 in Zürich referierte der Preisträger Dr. med. Serge Vulliémoz über seine Forschungsarbeit betreffend „The Epileptic Activity in the Brain: Where does it start and where does it go?“ Prof. Theodor Landis aus Genf hielt die Laudatio, den Preis übergab Dr. Claude Kahn.

V.l.n.r. Theodor Landis, Serge Vulliémoz und Claude Kahn.

La tourmente des émotions

Le jeudi, 30 septembre, à 19 heures, l'hôpital cantonal d'Aarau a accueilli la manifestation organisée cette année par la Ligue contre l'Epilepsie dans le cadre de la Journée de l'épilepsie. Environ 180 personnes ont écouté attentivement les deux médecins Matthias Tröger et Jürg Ungerer leur parler d'épilepsie avant de se laisser charmer par le cabaret musical de Sibylle et Michael Birkenmeier.

On parle seulement d'épilepsie chez un patient qui a déjà été victime deux fois d'une crise sans raison apparente, un peu comme si elle était tombée du ciel, ou lorsque des investigations complémentaires ont permis d'éliminer sans l'ombre d'un doute tout autre type de crise possible. Une crise épileptique survient quand d'innombrables cellules nerveuses se déchargent simultanément dans le cerveau, un peu comme un orage, alors que normalement, elles cohabitent et oeuvrent dans une sorte d'équilibre. Les origines d'un tel incident peuvent être multiples: troubles métaboliques, tumeur, méningite ou lésion cérébrale... pourtant, le mystère reste complet pour un nombre surprenant de patients où la cause ne peut être décelée. Comme l'a expliqué Matthias Tröger, médecin chef du service de neurologie à l'hôpital cantonal d'Aarau, une crise peut affecter la conscience, la motricité, mais aussi la sensibilité sensorielle. Selon le foyer de la crise dans le cerveau, l'élocution et les sentiments seront également touchés.

Les témoins sont choqués

Les sentiments sont souvent impliqués lorsque le foyer de la crise se situe dans le lobe temporal. Le patient peut avoir une impression de „déjà vu", comme s'il revenait dans un endroit connu, expérimentait un sentiment déjà vécu, même si ce n'est objectivement pas vrai. Il peut aussi être saisi d'une immense peur, proche d'une attaque de panique. Des sentiments sont également en jeu chez celui qui devient le témoin d'une crise (grand mal). Le patient perd connaissance et le témoin, choqué, est en plein désarroi, ne sait pas comment réagir. Un fait longtemps ignoré par les spécialistes a été avéré par des études: il existe un lien biologique entre certaines formes d'épilepsie et les dépressions. Les patients ne sont pas seulement déprimés parce qu'ils ont eu une crise, mais parce que l'équilibre des substances messagères dans leur cerveau est perturbé, ce qui peut aussi avoir un impact psychique. Un cinquième de tous les patients avec une épilepsie rebelle aux traitements est aussi dépressif. Il faut en tenir compte dans le traitement. Parfois, les médicaments agissent sur la vie affective: il existe des antiépileptiques qui provoquent de fortes sautes d'humeur chez certaines personnes.

Photo: Hans Peter Traub

Quand le monde s'écroule

Jürg Unger, médecin chef au service de pédopsychiatrie à Aarau, a rappelé à quel point l'épilepsie pouvait aussi peser sur le mental des proches. Quand le diagnostic d'une épilepsie tombe, il déclenche toujours chez les parents la peur, le désespoir, de nombreuses questions et un sentiment d'impuissance. Les grands-parents, les tantes, les oncles et les frères et soeurs, tout le monde est secoué. Et à l'épicentre du séisme se

situe l'enfant lui-même. Selon son âge, il comprend ce qui lui arrive ou pas encore, et s'inquiète d'autant plus.

Que peut faire l'entourage dans une telle situation pour calmer le jeu ? L'important, c'est d'être à l'écoute des parents, des craintes qu'ils formulent et encore plus, de celles qu'ils cachent au fond d'eux-mêmes et qu'il faut les encourager à exprimer.

Enfant + épilepsie = émotion

Garder les enfants atteints d'épilepsie ou sortir leurs frères et sœurs et faire quelque chose avec eux pour permettre aux autres de souffler est un geste précieux dans les familles où les enfants sont encore jeunes. Plus tard, quand arrive la puberté, les oncles et les tantes peuvent aborder avec les adolescents des thèmes importants dont ils n'ont plus envie de parler avec leurs parents. Pour les enfants, il est très important de bien connaître leur maladie, les contraintes qu'elle leur impose, mais aussi ce qu'ils peuvent faire sans aucun danger. A mesure qu'ils grandissent et prennent conscience du monde, ils doivent apprivoiser l'épilepsie, car un enfant de 4 ans ne peut en avoir la même perception qu'un enfant de 14 ans. L'important, c'est de trouver dans chaque phase du développement les mots et les thèmes qu'il faut (en primaire : dois-je parler de mon épilepsie à mes copains ? en secondaire : que se passe-t-il quand on fume un joint ?).

Rire, c'est sain

Les deux orateurs ainsi que Andrea Capone Mori, médecin chef a.i. au service de neuropédiatrie de l'hôpital cantonal d'Aarau et Günter Krämer, président de la Ligue contre l'Epilepsie et directeur médical du Centre suisse de l'épilepsie à Zurich ont ensuite répondu aux questions du public dans le cadre convivial d'un apéritif auquel les avait déjà préparés dans la bonne humeur le programme des comédiens Sibylle et Michael Birkenmeier, lui-même atteint d'épilepsie. Les artistes ont présenté des extraits de leur programme actuel, mais avaient aussi préparé des sketches qui portaient directement sur l'épilepsie et le système de santé. L'assurance invalidité, la réinsertion, la compétence des spécialistes ont été abordés de même que les expériences de solitude, ce sentiment d'être « différent des autres » que Michael Birkenmeier ne connaît que trop bien. Cette fois, les émotions déclenchées par le cabaret musical étaient toutes positives et c'est sur cette note optimiste que les participants ont repris le cours de leur vie de tous les jours.

Sibylle et Michael Birkenmeier

La manifestation a aussi servi de cadre à la remise du prix Eisai de cette année qui est allé récompenser la maison AAE Baar (Ahaus Alstätter Eisenbahn AG).

Remise du prix Hugo Kahn

A l'occasion de la remise du Prix Hugo Kahn le 13 octobre 2010 à Zurich, le Dr. méd. Serge Vulliémoz à qui il a été décerné, a évoqué „The Epileptic Activity in the Brain: Where does it start and where does it go?" Le prof. Theodor Landis de Genève a prononcé le discours laudatif et le lauréat a reçu le prix des mains du Dr. Claude Kahn.

D.g.à.d. Theodor Landis, Serge Vulliémoz et Claude Kahn.

2011

12.1.2011 | St. Gallen, 17 Uhr
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

12.1.2011 | St. Gallen, 20 Uhr
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch,
www.epi.ch

15.-22.1.2011 | Adelboden
50. Fachtagung für klinische Neurophysiologie und angrenzende Gebiete
Information: EEG-Erwachsenenstation,
Klinische Neurophysiologie Neurologie, Inselspital,
3010 Bern,
Tel. 0041 / 31 / 6323054,
Fax 0041 / 31 / 6329448,
www.neuro-alpin.ch

19.-21.1.2011 | Kairo, Ägypten
Cairo Epilepsy Stroke Symposium
Information: Hassan Hosny, Prof. of Neurology,
Tel. 00202 / 330 / 33338,
Fax 00202 / 330 / 47117,
e-mail: hassanhosny@link.net,
www.neurocairo2011.com

27.1.2011 | Lausanne
Hôtel Alpha-Palmiers, 13h00 à 17h40
3ème journée romande d'épileptologie
Information: Tél. 0041 / 26 / 919 01 83

1.-5.2.2011 | Lyon, Frankreich
Second International Training Course in StereoElectroEncephalography (SEEG) 2011
Information: ANT CONGRES,
Tel. 0033 / 4 / 67109223,
Mob. 0033 / 6 / 85547098,
e-mail: seeg@ant-congres.com

21.-22.2.2011 | Tel Aviv, Israel
7th Annual Update Symposium Series on Clinical Neurology and Neurophysiology 2011
Information: ISAS International Seminars,
P.O. Box 574, Jerusalem 91004, Israel,
Tel. 00972 / 2 / 6520574,
Fax 00972 / 2 / 6520558,
e-mail: conventions@isas.co.il,
www.isas.co.il/neurophysiology2011

16.-19.3.2011 | Wien, Österreich
9. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie
Information: Tanja Weinhart, ÖGN Sekretariat,
Garnisongasse 7/22, A-1090 Wien, Österreich,
Tel. 0043 / 1 / 512 / 809119,
e-mail: weinhart@oegn.at

2.4.2011 | Rottweil, Deutschland
Neues zur Diagnostik und Therapie der Epilepsien
Information: Dr. med. K.-D. Neher, Chefarzt, Vinzenz von Paul Hospital gGMBH Rottweil, Deutschland,
Tel. 0049 / 741 / 2412380,
Fax 0049 / 741 / 2412669

7.-9.4.2011 | Oxford, England
3rd London-Innsbruck Colloquium on Acute Seizures and Status Epilepticus
Information: Conference secretariat, pco tyrol congress, Congress und Messe Innsbruck GmbH,
Rennweg 3, 6020 Innsbruck, Österreich,
Tel. 0043 / 512 / 575600,
Fax 0043 / 512 / 575607,
e-mail: se2011@come-innsbruck.at,
www.come-innsbruck.at

7.-10.4.2011 | München, Deutschland
37. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie
8. Fortbildungsakademie
Information: Intercongress GmbH, Karlsruher Str. 3,
79108 Freiburg, Deutschland,
Tel.0761 / 696990,
Fax 0761 / 6969911,
e-mail: neuropaediatrie@intercongress.de,
www.intercongress.de

8.-10.4.2011 | Tokio, Japan
14th Annual Meeting of Infantile Seizure Society (ISS) – International Symposium on Neonatal Seizures and Related Disorders (ISNS)
Information: Infantile Seizure Society (ISS) Secretariat, c/o Child Neurology Institute,
6-12-17-201 Minami-Shinagawa,
Shingawa-ku, Tokyo, 140-0004, Japan,
Tel. 0081 / 3 / 57817680,
Fax 0081 / 3 / 37400874,
e-mail: iss-contact@iss-jpn.info,
www.iss-jpn.info

9.-16.4.2011 | Honolulu, USA
63rd 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

6.-7.5.2011 | Grainau/Zugspitzdorf, Deutschland
Fortbildungsakademie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Information: c/o UKE, Neurologische Klinik,
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Deutschland,
Tel. 0049 / 40 / 741057920,
Fax 0049 / 40 / 741059380,
e-mail: k.schilling@uke.de,
www.dgn.org/fortbildungsakademie-der-dgn.html

19.-21.5.2011 | Luzern
185. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG)
Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG,
Münsterberg 1, 4001 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 2713551,
Fax 0041 / 61 / 2713338,
e-mail: mail@imk.ch

28.-31.5.2011 | Lissabon, Portugal
21st Meeting of the European Neurological Society (ENS) 2011
Information: Congrex Switzerland, Association House, PO Box, 4002 Basel
Tel. 0041 / 61 / 6867777,
Fax 0041 / 61 / 6867788,
e-mail: basel@congrex.com,
www.congrex.com

1.-4.6.2011 | Graz, Österreich
7. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie
Information: pco tyrol congress,
Rennweg 3, A-6020 Innsbruck, Österreich,
e-mail: epilepsie2011@come-innsbruck.at

19.-22.6.2011 | Marburg, Deutschland
4th International Epilepsy Colloquium: Symposium on Epilepsy Surgery for Remote Symptomatic Epilepsies
Information: Congrex Deutschland GmbH,
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 / 7621 / 98330,
Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: weil@congrex.com, www. congrex.de/epilepsy2011, www.uni-marburg.de/fb20/neurologie/ezm

ZEWO
ZERTIFIZIERT CERTIFIÉ CERTIFICATO

Impressum

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

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue mediendesign | Birgit Depping
Brunckhorstweg 33, D-22525 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

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

Auflage
1.500 Exemplare

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

- **A**mor F siehe Schindler K, 124 – 132

- **B**ecker F, Weber YG und Lerche H
  Genetik fokaler Epilepsien, 10 – 18
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie M, Buchhalter J, Cross H, van Emde Boas W, Engel J Jr, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P und Scheffer IE
  Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005-2009
  101 – 114
- Berkovic SF siehe Berg AT, 101 – 114
- Blümcke I
  Neuropathologische Befunde bei Temporallappen-Epilepsien, 66 – 71
- Bölsterli B siehe Wohlrab G, 19 – 26
- Bouthillier A siehe Surbeck W
  87 – 92
- Brodie M siehe Berg AT
  101 – 114
- Buchhalter J siehe Berg AT
  101 – 114

- **C**hiosa V, Seeck M and Vulliémoz S
  Temporal Lobe Epilepsy :
  From Electro-Clinical Semiology to Surgical Outcome
  94 – 100
- Cross H siehe Berg AT
  101 – 114

- **D**onati F siehe Juch H, 143 – 150
- Dorn T und Krämer G
  Jugendlicher Patient mit Ringchromosom 20-Mosaik und Klinefelter-Syndrom – Fallbericht und Literaturübersicht
  182 – 188
- Dorn T siehe Lemke J
  189 – 197

- van **E**mde Boas W siehe Berg AT, 101 – 114
- Engel J Jr siehe Berg AT
  101 – 114

- **F**iedler BJ, Marquardt T und Kurlemann G
  Wenn das Kind beim Lachen fällt... Niemann-Pick Typ C – Diagnosestellung über die EEG-Diagnostik !?
  203 – 208
- Fluss Joel
  De l'éplepsie 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
  35 – 42
- French J siehe Berg AT
  101 – 114

- **G**ast H siehe Schindler K, 124 – 132
- Glauser TA siehe Berg AT
  101 – 114
- Grunwald T
  Kognitive Elektrophysiologie von Gedächtnisprozessen und -defiziten bei mesialen Temporallappen-Epilepsien
  79 – 86
- Grunwald T siehe Juch H
  143 – 150

- **H**auf M siehe Schindler K, 124 – 132
- Hess CW siehe Schindler K
  124 – 132
- Hildebrandt G siehe Surbeck W
  87 – 92
- Huppertz HJ
  MRT bei Temporallappenepilepsie
  50 – 65

- **J**anz D
  Zum Konflikt von Kreativität und Krankheit : Dostojewskis Epilepsie
  160 – 165
- Jokeit H
  Neuropsychologie in der Diagnostik und Therapie der mesialen Temporallappenepilepsie (MTLE)
  72 – 78
- Juch H, Donati F, Grunwald T, Krämer G, Mariani L, Mathis J, Meyer K, Pollo C, Schaller K, Schmitt B, Seeck M, Wohlrab G und Zumsteg D
  Palliative epilepsiechirurgische Verfahren
  143 – 150

- **K**orff C see Kurian M, 133 – 142
- Korff CM see Porri S
  178 – 181
- Krämer G siehe Juch H
  143 – 150
- Krämer G siehe Dorn T
  182 – 188
- Kurian M, Seeck M, Wohlrab G and Korff C
  Parieto-Occipital Epilepsies –
  Surgial Versus Non-Surgical Conditions
  133 – 142
- Kurlemann G siehe Fiedler BJ

203 – 208

- **L**emke J, Syrbe S und Dorn T
  Idiopathische generalisierte Epilepsien bei Patienten mit velokardiofazialem Syndrom (Mikrodeletion 22q11.2)
  189 – 197
- Lerche H siehe Becker F
  10 – 18
- Lerche H siehe Weber YG
  198 – 202

- **M**aier O
  Therapeutische Strategien bei benignen fokalen Epilepsien im Kindesalter, 27 – 34
- Mariani L siehe Schindler K
  124 – 132
- Mariani L siehe Juch H
  143 – 150
- Marquardt T siehe Fiedler BJ
  203 – 208
- Mathern GW siehe Berg AT
  101 – 114
- Mathis J siehe Schindler K
  124 – 132
- Mathis J siehe Juch H
  143 – 150
- Meyer K siehe Schindler K
  124 – 132
- Meyer K siehe Juch H
  143 – 150
- Michel CM see Seeck M
  151 – 159
- Moshé SL siehe Berg AT
  101 – 114

- **N**guyen D siehe Surbeck W, 87 – 92
- Nordli D siehe Berg AT
  101 – 114

- **P**louin P siehe Berg AT, 101 – 114
- Pollo C siehe Juch H
  143 – 150

- Porri S and Korff CM
  Epilepsy in Fragile-X Syndrome: an Illustrative Case Report
  178 – 181

- **R**aabe A siehe Schindler K, 124 – 132
- Rüegg S siehe Schindler K
  124 – 132
- Rummel C siehe Schindler K
  124 – 132

- **S**challer K siehe Juch H, 143 – 150
- Scheffer IE siehe Berg AT
  101 – 114
- Schindler K, Rummel C, Gast H, Amor F, Stibal A, Stieglitz L, Wiest R, Hauf M, Mathis J, Meyer K, Rüegg S, Mariani L, Raabe A und Hess CW
  Frontallappenepilepsie – dorsolateral, orbital, polar
  124 – 132
- Schmitt B siehe Juch H
  143 – 150
- Seeck M, Michel CM and Vulliémoz S
  Non-Invasive Work-up in Presurgical Evaluation of Extratemporal Lobe Epilepsy
  151 – 159
- Seeck M see Chiosa V
  94 – 100
- Seeck M see Kurian M
  133 – 142
- Seeck M siehe Juch H
  143 – 150
- Stibal A siehe Schindler K
  124 – 132
- Stieglitz L siehe Schindler K
  124 – 132
  Surbeck W, Bouthillier A, Nguyen DK und Hildebrandt G
  "Reif für die Insel?" – Insuläre Epilepsie im Jahre 2010
  87 – 92
- Syrbe S siehe Lemke J
  189 – 197

- **T**eichler J
  Die idiopathisch fokalen Epilepsien – Nicht nur Rolando-Epilepsie, 2 – 9

- **V**ulliémoz S see Chiosa V, 94 – 100
- Vulliémoz S see Seeck M
  151 – 159

- **W**eber YG und Lerche H
  Die klonische Variabilität der Glukosetransporter Typ 1 (Glut1)-Syndrome, 198 – 202
- Weber YG siehe Becker F
  10 – 18
- Wiest R siehe Schindler K
  124 – 132
- Wohlrab G und Bölsterli B
  Von der benignen Rolando-Epilepsie (BRE) zum elektrophysiologischen Status im Schlaf (ESES): elektrophysiologische und klinische Evolution – Definition und EEG-Diagnostik
  19 – 26
- Wohlrab G see Kurian M
  133 – 142
- Wohlrab G siehe Juch H
  143 – 150

- **Z**umsteg D siehe Juch H, 143 – 150

Nummer 1 – März 2010
Idiopathische fokale Epilepsien

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 interictales sur le langage
Joel Fluss 35 – 42

Epilepsie-Liga-Mitteilungen / Informations de la Ligue contre l'Epilepsie 43 – 45

Kongresskalender 46 – 48

Nummer 2 – Juli 2010
Symptomatische fokale Epilepsien I: Temporallappenepilepsien

Editorial 49

MRT bei Temporallappenepilepsie
Hans-Jürgen Huppertz 50 – 65

Neuropathologische Befunde bei Temporallappen-Epilepsien
Ingmar Blümcke 66 – 71

Neuropsychologie in der Diagnostik und Therapie der mesialen Temporallappen-Epilepsie (MTLE)
Hennric Jokeit 72 – 78

Kognitive Elektrophysiologie von Gedächtnisprozessen und -defiziten bei mesialen Temporallappen-Epilepsien
Thomas Grunwald und Martin Kurthen 79 – 86

"Reif für die Insel?" – Insuläre Epilepsie im Jahre 2010
Werner Surbeck, Alain Bouthillier, Dang Khoa Nguyen und Gerhard Hildebrandt 87 – 93

Temporal Lobe Epilepsy: From Electro-Clinical Semiology to Surgical Outcome
Vitalie Chiosa, Margitta Seeck and Serge Vulliémoz 94 – 100

Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2005-2009
Anne T. Berg, Samuel F. Berkovic, Martin Brodie, Jeffrey Buchhalter, J. Helen Cross, Walter van Emde Boas, Jerome Engel Jr, Jacqueline French, Tracy A. Glauser, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, Douglas Nordli, Perrine Plouin und Ingrid E. Scheffer 101 – 114

Epilepsie-Liga-Mitteilungen / Informations de la Ligue contre l'Epilepsie 115 – 119

Kongresskalender 120 – 122

Nummer 3 – Oktober 2010
Symptomatische fokale Epilepsien II: Extratemporale Epilepsien

Editorial 123

Frontallappenepilepsie – dorsolateral, orbital, polar
Kaspar Schindler, Christian Rummel, Heidemarie Gast, Frédérique Amor, Alexander Stibal, Lennart Stieglitz, Roland Wiest, Martinus Hauf, Johannes Mathis, Klaus Meyer, Stephan Rüegg, Luigi Mariani, Andreas Raabe und Christian W. Hess 124 – 132

Parieto-Occipital Epilepsies: Surgical Versus Non-Surgical Conditions
Mary Kurian, Margitta Seeck, Gabriele Wohlrab and Christian Korff 133 – 142

Palliative epilepsiechirurgische Verfahren
Heike Juch, Filippo Donati, Günter Krämer, Luigi Mariani, Johannes Mathis, Thomas Grunwald, Klaus Meyer, Claudio Pollo, Karl Schaller, Bernhard Schmitt, Margitta Seeck, Gabriele Wohlrab, Dominik Zumsteg, für die Kommission "Palliative Epilepsiechirurgie" der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie 143 – 150

Non-Invasive Work-up in Presurgical Evaluation of Extratemporal Lobe Epilepsy
Margitta Seeck, Christoph M. Michel and Serge Vulliémoz 151 – 163

Zum Konflikt von Kreativität und Krankheit: Dostojewskis Epilepsie
Dieter Janz 164 – 166

Epilepsie-Liga-Mitteilungen / Informations de la Ligue contre l'Epilepsie 167 – 173

Kongresskalender 174 – 176

Nummer 4 – Dezember 2010
Besondere Epilepsiesyndrome

Editorial 177

Epilepsy in Fragile-X Syndrome: an Illustrative Case Report
Stephanie Porri and Christian M. Korff 178 – 181

Jugendlicher Patient mit Ringchromosom 20-Mosaik und Klinefelter-Syndrom – Fallbericht und Literaturübersicht
Thomas Dorn und Günter Krämer 182 – 188

Idiopathische generalisierte Epilepsien bei Patienten mit velokardiofazialem Syndrom (Mikrodeletion 22q11.2)
Johannes Lemke, Steffen Syrbe und Thomas Dorn 189 – 197

Die klinische Variabilität der Glukosetransporter Typ 1 (Glut1)-Syndrome
Yvonne G. Weber und Holger Lerche 198 – 202

Wenn das Kind beim Lachen fällt... Niemann-Pick Typ C – Diagnosestellung über die EEG-Diagnostik!?
Barbara J. Fiedler, Thorsten Marquardt und Gerhard Kurlemann 203 – 208

Epilepsie-Liga-Mitteilungen / Informations de la Ligue contre l'Epilepsie 209 – 213

Kongresskalender 214 – 215

AED 27
Analyse quantitative 124
Anfälle 10, 66
Anomalies interictales 35
Antiepileptic drugs 27
Antiepileptika 27
Autism(e) 35

BECTS 27, 35
Benign epilepsy 2
Benign epilepsy with centro-temporal spikes 178
Benign partial epilepsies 27
Benigne Epilepsien 2
Benigne fokale Epilepsien 27
BFE 19
Bildgebung 94
BRE 19

Callosotomie 144
Canaux ioniques 10
Cataplexie 203
Cataplexy 204
Chirurgical 134
Chirurgie 94
Chirurgie d'épilepsie 87, 94
Chirurgie palliative de l'épilepsie 144
Chirurgisch 133
Chromosome 20 en anneau 183
Classification 2
Classification des syndromes épileptiques 3
Cognition 72
Contiguous gene disorder 182, 183
Corpus callosotomy 143
Crises 10, 66
Critères diagnostiques 20
CSWS 19

Definition 19
Définition 19
Diagnostische Kriterien 19
Drop attacks 204
Dyskinésie paroxystique induite par l'effort 198

Early onset absence seizures 198
EEG 124
EEG-fMRI 151
EEG source imaging 151
Electroclinical syndrome 183
Elektrische Quellenanalyse 151
Elektro-klinisches Syndrom 182
Epilepsie 35, 66, 87, 124, 133, 134, 178, 182, 183, 189
Epilepsie à paroxysmes rolandiques 3
Epilepsie bénigne à pointes centro-temporales 178
Epilepsie du lobe temporale 50, 72, 94
Epilepsie extratemporale 151
Epilepsie idiopathique focale 2
Epilepsie temporale 79
Epilepsiechirurgie 87
Epilepsies bénignes 2
Epilepsies focales bénignes 27
Epilepsies partielles 2
Epilepsy 35, 66, 87, 124, 133, 178, 183, 190
Epilepsy surgery 87
Epileptogene Läsionen 50
Epileptogenic lesions 50
EPR 20
Ereigniskorrelierte Potenziale 79
ESES 19
Evaluation préchirurgicale 151
Event-related potentials 80
Exploration intracérébrale 87
Extratemporal lobe epilepsy 151
Extratemporale Epilepsie 151

Fehlbildungen 66
Fragile-X 178
Fragil-X-Syndrom 178

GABA-receptor 190
GABA-Rezeptor 189
Gastaut syndrome 27
Gastaut-Syndrom 27
Gedächtnis 72, 79
Glut1-deficiency syndrome 198
Glut1-Defizienz-Syndrom 198
Guidelines 19
Gutartige Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes 178

Hippocampe 66, 79
Hippocampus 66, 80
Hippokampus 66, 79
Idiopathic focal epilepsy 2
Idiopathisch fokale Epilepsie 2

ILAE 2
Imagerie 94

Imagerie de source électrique 151
Imagerie par résonance magnétique 50
Imaging 94
Insel 87
Insula 87
Interictal anomalies 35
International League Against Epilepsy 2
Internationale Liga gegen Epilepsie 2
Intracranial study 87
Invasives Monitoring 87
Ion-channels 10
Ionenkanäle 10
IRMf-EEG 151

Kataplexie 203
Klassifizierung der epileptischen Syndrome 2
Klinefelter-Syndrom 182
Klinefelter syndrome 183
Kallosotomie 143
Kognition 72

Landau-Kleffner 35
Langage 35
Language 35
Lésions épileptogènes 50
Ligue Internationale contre l'Epilepsie 3
LKS 19
Localisation 151
Lokalisation 151

Magnetic resonance imaging 50
Magnetresonanztomografie 50
Malformations 66
Médicaments antiépileptiques 27
Mémoire 72, 79
Memory 72, 80
MRI protocol 50
MRT-Protokoll 50
Multiple subpial transections 143
Multiple subpiale Transektion 143
Mutationen 10
Mutations 10
Myoclonie 189
Myoclonus 190
Myoklonie 189

Netzwerk 124
Networks 124
Neuropsychologie 72
Neuropsychology 72
Nicht-chirurgisch 133
Niemann-Pick disease type C 204
Niemann-Pick Typ C 203
Non-chirurgical 134
Non-convulsive status epilepticus 183
Non-konvulsiver Status epilepticus 182
Non-surgical 133

Palliative Epilepsiechirurgie 143
Palliative epilepsy surgery 143
Panayiotopoulos syndrome 27
Panayiotopoulos-Syndrom 27
Pariéto-occipital 134
Parieto-okzipital 133
Parietooccipital 133
Paroxysmal exercise-induced dyskinesia 198
Paroxysmale belastungsinduzierte Dyskinesie 198
Partial epilepsy 2
Partialepilepsien 2
Potentiels évoqués cognitifs 79
Prächirurgische Abklärung 151
Presurgical evaluation 151
Protocole d'IRM 50

Quantitative Analyse 124
Quantitative analysis 124

Récepteur GABA 189
Réseaux 124
Ringchromosom 20 182
Ring chromosome 20 183
Rolandic epilepsy 2, 35
Rolandique 35
Rolando-Epilepsie 2

Seizure(s) 10, 66
Semiologie 94
Sémiologie 94
Semiology 94
SLC2A1 198
SLK 20
Spastic 198
Spastik 198
Spastique 198
Statut épileptique non-convulsif 183
Stimulation du nerf vage 144

Sturzanfälle 203
Surgery 94
Surgical 133
Syndrome de Gastaut 27
Syndrome de Klinefelter 183
Syndrome de Panayiotopoulos 27
Syndrome du déficit de Glut-1 198
Syndrome électroclinique 183
Syndrome vélocardiofacial 189

Temporal lobe epilepsy 50, 72, 80, 94
Temporallappenepilepsie 50, 72, 79, 94
Transsections multiples subpiales 144
Tumeurs 66
Tumoren 66
Tumors 66

Vagus nerve stimulation 143
Vagusnervstimulation 143
Velocardiofacial syndrome 190
Velokardiofaziales Syndrom 189

X-fragile 178