



Epilepsie-Liga  
Seefeldstrasse 84  
CH-8034 Zürich

## Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich  
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  
Claudio Gobbi | Lugano  
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  
Margitta Seeck | Genève  
Urs Sennhauser | Hettlingen  
Franco Vassella | Bremgarten



## Inhalt

<b>Editorial</b>	<b>67</b>
------------------	-----------

<b>Einfluss von "Continuous Spike Waves during Slow Wave Sleep" (CSWS) auf den physiologischen "Slow Wave"-Schlaf</b> <i>Bigna Böslsterli</i>	<b>68 – 71</b>
--	----------------

<b>Internationale kollaborative Studie zur Behandlung der BNS-Epilepsie (ICISS)</b> <i>Bernhard Schmitt</i>	<b>72 – 74</b>
--	----------------

<b>Gesichtsfelddefekte nach Vigabatrintherapie bei West-Syndrom – Internationale multi-zentrische Langzeitbeobachtung</b> <i>Gabriele Wohlrab</i>	<b>75 – 77</b>
--	----------------

<b>Lachen ohne Heiterkeit – Morphometrische MRT-Analyse in der prächirurgischen Abklärung einer MRT-negativen kindlichen Epilepsie mit gelastischen Anfällen</b> <i>Judith Kröll-Seger, Thomas Grunwald, Ian W. Mothersill, René Ludwig Bernays, Günter Krämer und Hans-Jürgen Huppertz</i>	<b>78 – 83</b>
--	----------------

<b>Localisation of Focal Epileptic Activity in Children Using High Density EEG Source Imaging</b> <i>Göran Lantz, Frederic Grouiller, Laurent Spinelli, Margitta Seeck and Serge Vulliemoz</i>	<b>84 – 90</b>
---	----------------

<b>Status Epilepticus in Children and SCN1A Gene</b> <i>Christian Korff</i>	<b>91 – 94</b>
--	----------------

<b>Abnormal Autoantibodies in Pediatric Refractory Epilepsies</b> <i>Christian Korff, Eliane Roulet-Perez and Margitta Seeck</i>	<b>95 – 97</b>
---	----------------

<b>Epilepsy and Cognition in Childhood</b> <i>Alexandre N. Datta, Nadine Oser, Nina Bechtel and Peter Weber</i>	<b>98 – 106</b>
--	-----------------

<b>Déficit en transporteur cérébral du glucose de type 1 dans les épilepsies généralisées idiopathiques et cryptogéniques de l'enfant</b> <i>Sébastien Lebon, Claudia Poloni, Christian Korff, Luisa Bonafé et Eliane Roulet-Perez</i>	<b>107 – 112</b>
---	------------------

<b>Epilepsie-Liga-Mitteilungen</b>	<b>113 – 115</b>
------------------------------------	------------------

<b>Kongresskalender</b>	<b>114 – 116</b>
-------------------------	------------------

### Généralités

Le journal « Epileptologie » publie des articles adressés au journal, commandés ou non, se rapportant à tous les thèmes de l'épileptologie. Dans la règle, seuls les articles qui n'ont pas encore été publiés sont acceptés. Les articles, ou parties intégrantes d'articles, ne doivent pas avoir été soumis parallèlement à d'autres éditeurs, ni avoir été déjà acceptés par d'autres éditeurs. Tous les manuscrits feront l'objet de deux expertises. Il n'y aura pas de tirages à part des articles, par contre ils seront publiés sur la page web de la Ligue (www.epi.ch) et disponibles pour téléchargement sous forme de fichier « pdf ».

### Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

### Indications pour la rédaction des manuscrits

Seuls les manuscrits correspondant aux critères suivants seront acceptés. Les manuscrits qui ne seront pas rédigés correctement seront renvoyés avant l'expertise.

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
  - Papier DIN-A4, recto (interligne 1 1/2 ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
  - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
  - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribués au travail), 2. Résumé en allemand, français et abstract en anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
- La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ainsi que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.
- Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation in-

habituelle (maximum 250 mots).

- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : 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 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: 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

### Que devez-vous envoyer à la rédaction?

Tous les manuscrits doivent être envoyés en trois exemplaires, y compris les illustrations et tableaux. L'envoi de fichiers électroniques (MS Word) est préférable, comme alternative, l'envoi de trois exemplaires imprimés et d'une CDRom (pour les illustrations et les tableaux mentionner le programme utilisé) est possible.

*Dr méd. Christian Korff*



Ce numéro consacré à l'épileptologie pédiatrique, a pour but d'offrir une plateforme de présentation des projets de recherche dans le domaine, en cours ou en préparation en Suisse. L'idée sous-jacente est d'ouvrir la voie à une collaboration accrue entre les spécialistes intéressés par le sujet, encore trop rare mais indispensable pour en améliorer encore leur qualité.

Bigna Bölsterli étudie depuis 2008 l'influence de la présence de pointes-ondes continues pendant le sommeil lent sur la qualité du sommeil des enfants. Ses observations l'amènent à proposer une explication physiopathologique intéressante à l'apparition des difficultés cognitives de ces patients, certaines trouvailles électroencéphalographiques pouvant refléter une perte de la plasticité synaptique et une diminution des capacités de récupération et de mémorisation habituellement observées chez l'enfant au cours du sommeil.

Bernhard Schmitt, responsable Suisse de l'étude collaborative internationale sur le traitement des spasmes infantiles basée en Grande-Bretagne, dresse un état des lieux de ce projet titanique et nous fait part d'une réflexion personnelle sur les difficultés multiples à conduire une telle recherche, tout particulièrement en Suisse.

Gabriele Wohlrab étudie depuis plusieurs années l'influence d'un traitement par vigabatrin au cours des deux premières années de vie sur une éventuelle restriction des champs visuels à l'âge scolaire. Une étude internationale portant sur le sujet est également présentée.

Judith Kröll-Seger rapporte une observation portant sur l'aide que l'IRM morphométrique combinée à des investigations électroencéphalographiques invasives a apportée dans le diagnostic et la prise en charge chirurgicale d'une dysplasie corticale, chez une jeune fille qui présentait des crises gélastiques sans lésion apparente.

Göran Lantz détaille les bases de l'imagerie de source EEG, technique non-invasive utilisée de routine à Genève dans les investigations pré-chirurgicales des épilepsies pharmacorésistantes.

Nous présentons nous-mêmes une étude en cours, qui vise à savoir si le canal sodique joue un rôle dans l'état de mal chez l'enfant, ainsi qu'un projet à venir, portant sur la présence d'anticorps anormaux dans les épilepsies pédiatriques pharmacorésistantes.

Alexandre Datta présente deux projets, dont l'un s'intéresse au déficit attentionnel chez les patients épileptiques, et l'autre à la réorganisation corticale du langage dans l'épilepsie bénigne à pointes centrotemporales.

Enfin, Sébastien Lebon projette de rechercher la présence d'un déficit en transporteur du glucose de type 1 chez les enfants atteints d'épilepsies généralisées idiopathiques et cryptogéniques.

Tant la variété des sujets présentés dans ce numéro d'Epileptologie que leur qualité, ainsi que la multiplicité des centres impliqués, montrent que la recherche en épileptologie pédiatrique a le vent en poupe en Suisse! Que les auteurs des articles et les collaborateurs des projets détaillés ci-après soient chaleureusement remerciés pour leur excellente contribution, et pour leur intérêt fondamental à l'amélioration de la qualité de vie des enfants atteints d'épilepsie, but ultime de toute recherche dans le domaine !

Christian Korff

Bigna Böslsterli

Neurophysiologische Abteilung, Universitäts-Kinder-  
spital Zürich

### Zusammenfassung

Die epileptische Enzephalopathie „Continuous Spike Waves during Slow Wave Sleep“ (CSWS) zeichnet sich im EEG durch einen elektrischen Status epilepticus im Tiefschlaf aus und führt zu einem progredienten Zerfall höherer kognitiver oder auch motorischer Funktionen. Slow Waves sind die augenfälligsten elektro-encephalografischen Charakteristika des Tiefschlafes. Sie haben eine wesentliche Bedeutung für das Lernen und die Gedächtniskonsolidierung. Die synaptische Homöostase-Hypothese besagt, dass die Synapsenstärke während des Schlafes abnimmt, was sich am besten im Abfall der Steigung der Slow Waves über die Nacht spiegelt. In einer ersten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie konnten wir zeigen, dass sich bei Kindern mit CSWS kein solcher Abfall findet. Dies ist möglicherweise eine Erklärung für die Entwicklungsrückschritte bei diesen Patienten.

Es ist vorgesehen, die Ergebnisse mit einer prospektiven Studie zu erweitern.

Epileptologie 2011; 28: 68 – 71

**Schlüsselwörter:** Epileptische Enzephalopathie, CSWS, Slow Waves, Schlaf, Kognition

### Effect of „Continuous Spike Waves during Slow Wave Sleep“ (CSWS) on Physiological „Slow Wave“-Sleep

The epileptic encephalopathy „Continuous Spike Waves during Slow Wave Sleep“ (CSWS) is characterized by an electrical status epilepticus during slow wave sleep in the surface EEG and leads to a progressive impairment of higher cognitive and/or motor functions. Slow waves are the most obvious electroencephalographic characteristics during deep sleep. They are thought to be involved in learning and memory consolidation. The synaptic homeostasis hypothesis predicts a decrease of synaptic strength during sleep which is best reflected by a decrease of the slope of slow waves over night. In a first retrospective case-control-study, we could show that this decrease does not occur in children with CSWS. This might be an explanation for the developmental regression in these children. We plan to extend these results in a prospective study.

**Key words:** Epileptic encephalopathy, CSWS, slow waves, sleep, cognition

### Influence de « pointes-ondes continues durant le sommeil lent » (CSWS) sur le sommeil physiologique « à ondes lentes »

L'encéphalopathie épileptique des „pointes-ondes continues durant le sommeil lent“ (CSWS) se caractérise à l'EEG par un état de mal épileptique électrique dans le sommeil profond et conduit à une dégradation progressive de fonctions supérieures tant cognitives que motrices. Les ondes lentes sont les caractéristiques électroencéphalographiques les plus apparentes du sommeil profond. Elles jouent un rôle majeur dans le processus d'apprentissage et de consolidation de la mémoire. L'hypothèse de l'homéostase synaptique postule que l'intensité des synapses diminue au cours du sommeil, ce qui se reflète le mieux dans l'aplatissement des pointes des ondes lentes dans le courant de la nuit. Dans une première étude rétrospective de contrôle de cas, nous avons pu montrer que chez les enfants atteints de CSWS, cet aplatissement ne se produisait pas, ce qui pourrait être une explication possible de la régression développementale de tels patients. Il est prévu d'asseoir ces résultats sur une base élargie au moyen d'une étude prospective.

**Mots clés :** encéphalopathie épileptique, CSWS, ondes lentes, sommeil, cognition

### Einleitung

Seit 2008 läuft am Universitätskinderspital Zürich das Forschungsprojekt zum Thema „Einfluss von „Continuous Spike Waves during Slow Wave Sleep“-Syndrom (CSWS) auf den physiologischen Non-REM- oder „Slow Wave“-Schlaf. Das Projekt wird an der Abteilung für Klinische Neurophysiologie (Prof. Bernhard Schmitt, Dr. Bigna Böslsterli), dem Zentrum für Schlafmedizin (Prof. Reto Huber) und der Abteilung für Entwicklungspädiatrie (PD Dr. Oskar G. Jenni) des Universitätskinderspitals Zürich durchgeführt, in Kooperation mit der Universitäts-Kinderklinik Heidelberg/Epilepsiezentrums Kork (PD Dr. Thomas Bast). Eine erste Publikation mit dem Titel „Impaired Slow Wave Sleep Downscaling in Encephalopathy with Status Epilepticus during Sleep (ESES)“

ist im Druck [1].

### Continuous Spike Waves during Slow Wave Sleep (CSWS)

„Continuous Spike Waves during Slow Wave Sleep“ gehört zu den epileptischen Enzephalopathien, bei denen die Spike Waves zu einem progredienten Zerfall höherer kognitiver oder auch motorischer Funktionen führen [2-4]. Eine ursächliche Rolle der Spike Waves für diese Entwicklungsrückschritte wird im Allgemeinen akzeptiert [5-7]. Die Pathomechanismen sind aber weitgehend unbekannt.

CSWS zeichnet sich aus durch elektroenzephalographische (EEG) und klinische Veränderungen. Das Syndrom ist altersabhängig und selbstlimitierend. Es zeigt die folgenden Charakteristika: (1) Beginn in einem typischen Alter mit einem Maximum zwischen 4 und 5 Jahren, (2) verschiedene Anfallsformen ohne tonische Anfälle, (3) unterschiedliche Arten/Ausprägungen von Entwicklungsrückschritten, (4) das Auftreten eines elektrischen Status Epilepticus im Schlaf mit einer eindrücklichen Aktivierung von Spike Waves nach dem Einschlafen. Mehr als 85 % des „non rapid eye movement“ (Non-REM)-Schlafes sind betroffen. CSWS kann über Monate bis Jahre anhalten, sistiert aber vor dem Erwachsenenalter.

### Slow Waves

Slow Waves sind die augenfälligsten EEG-Graphoelemente des Non-REM-Schlafes. Die neuronalen Kor-

relate der Slow Waves sind langsame Oszillationen der neuronalen Membranpotenziale, die etwa jede Sekunde zwischen depolarisiertem „upstate“ und hyperpolarisiertem „downstate“ wechseln [8]. Wenn diese Oszillationen synchron auftreten, sind sie im Oberflächen-EEG als Slow Waves erkennbar [9]. Diesen langsamen Oszillationen werden Funktionen bei der synaptischen Homöostase [10], der Gedächtniskonsolidierung [11, 12] und der Erholung im Schlaf [13] zugeschrieben.

### Warum Slow Waves untersuchen bei CSWS?

Die Slow Waves im Schlaf sind im Zusammenhang mit CSWS interessant, weil die Entstehung der Slow Waves und der Spike Wave-Komplexe gemeinsame Mechanismen haben [14].

Erst kürzlich konnte gezeigt werden, dass die Steigung (Slope) der Slow Waves im Schlaf ein EEG-Parameter ist, der direkt mit dem Ausmass der Synchronisierung kortikaler Neurone korreliert [9]. Das Ausmass dieser Synchronisierung wurde mit synaptischer Stärke und Dichte in Zusammenhang gebracht [15-17]. Demzufolge kann die Slope der Slow Waves als indirekter, aber zuverlässiger elektrophysiologischer Marker der synaptischen Stärke benutzt werden. Bei Gesunden wird ein Abfall der Slope über die Nacht gesehen [18], was eine Abnahme der Synchronisierung kortikaler Neurone und also ein „Downscaling“ synaptischer Stärke widerspiegelt. Dieses „Downscaling“ ist Ausdruck der synaptischen Homöostase und spielt eine wichtige Rolle bei der synaptischen Plastizität, der Gedächtniskonsolidierung und der Erholung im Schlaf.

Aufgrund dieser Beobachtungen stellten wir die Hy-

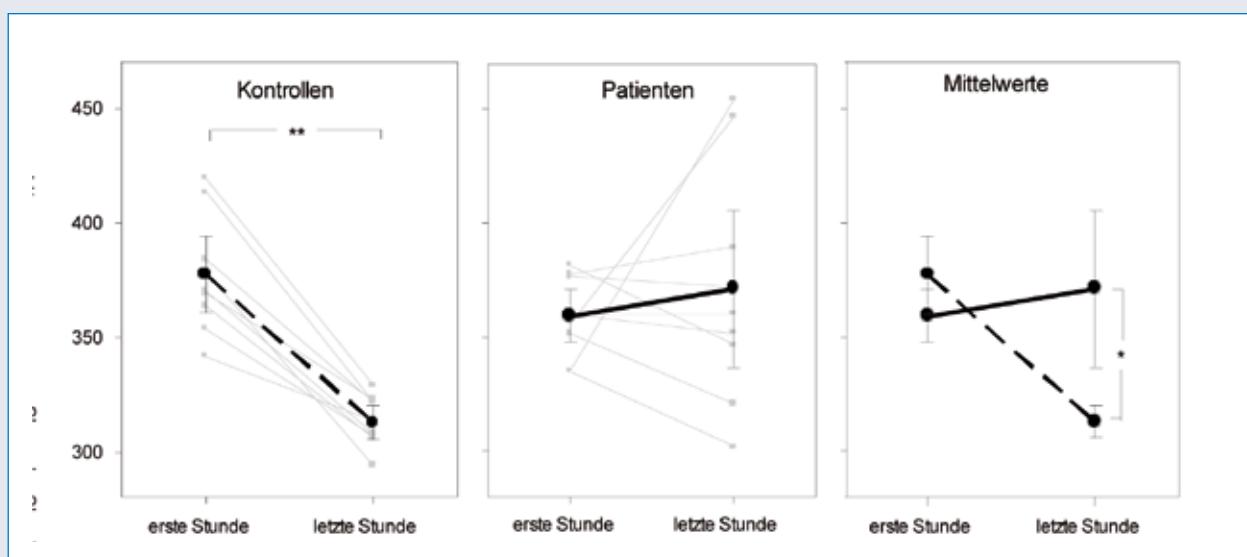


Abbildung 1: Änderungen der Slope der Slow Waves über die Nacht. Aufsteigende Slopes bei 75  $\mu$ V Amplitude: Kontrollen (links), Patienten (Mitte) (graue Kreise und Linien). Die schwarzen Linien stellen den Gruppenmittelwert und die Fehlerbalken den Standardfehler dar. Im rechten Feld sieht man die mittlere Slope ( $\pm$  Standardfehler) der Kontrollen (schwarze gestrichelte Linie) und der Patienten (schwarze durchgezogene Linie). Sternchen zeigen signifikante Differenzen an (\*\* p < 0,001, gepaarter t-test; \* p < 0,01, ungepaarter t-test) (Grafik adaptiert nach [1]).

pothese auf, dass der physiologische Abfall der Slope der Slow Waves während des Schlafes bei Kindern mit CSWS – also epileptischer Aktivität in den Schlafstadien, die durch Slow Waves gekennzeichnet sind – verändert ist. Dies wäre eine mögliche Ursache für die Entwicklungsrücksschritte bei CSWS-Patienten.

## Erste durchgeführte Studie

In unserer bisher durchgeführten, retrospektiven Fall-Kontroll-Studie [1] untersuchten wir den nächtlichen Verlauf der Slope von Slow Waves im Schlaf-EEG von neun Patienten mit CSWS. Wir verglichen die Daten mit neun gesunden Kindern, die bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbar waren.

Bei den Gesunden fanden wir den bereits beschriebenen physiologischen Abfall der Slope im Laufe der Nacht. Im Gegensatz dazu zeigten die CSWS-Patienten keinen signifikanten Abfall der Slope (siehe Abbildung 1 – Seite 69). Das Fehlen dieses „Downscalings“ bei Kindern mit CSWS impliziert gestörte Funktionen des Schlafes – beispielsweise eine Beeinträchtigung der Erholung und der synaptischen Plastizität. Dies erklärt möglicherweise die Entwicklungsrücksschritte dieser Kinder.

## Zukünftige Projekte

Eine Schwäche unserer retrospektiven Studie war das weitgehende Fehlen zeitgleich zum EEG erhobener neuropsychologischer Daten. Es ist vorgesehen, die Ergebnisse in einer prospektiven Studie zu differenzieren und mögliche, auch lokalisationsbezogene Zusammenhänge herauszufinden. Zudem werden die Auswirkungen von Medikamenten auf EEG und Kognition Gegenstand einer solchen prospektiven Studie sein. Dieses Projekt wird allerdings eine enge Kooperation mit anderen pädiatrischen Epilepsiezentren erfordern.

## Referenzen

- Bölsterli BK, Schmitt B, Bast T et al. Impaired slow wave sleep downscaling in encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES). *Clin Neurophysiol* 2011; in press
- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical „electrical status epilepticus“ induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol* 1971; 24: 242-252
- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803
- Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L et al. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey Eurotext, 2005: 295-314

- Roulet Perez E, Davidoff V, Despland PA, Deonna T. Mental and behavioural deterioration of children with epilepsy and CSWS: acquired epileptic frontal syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35: 661-674
- Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 504-515
- Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep. *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2): 40-43
- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262: 679-685
- Vyazovskiy VV, Olcese U, Lazimy YM et al. Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron* 2009; 63: 865-878
- Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 49-62
- Sejnowski TJ, Destexhe A. Why do we sleep? *Brain Res* 2000; 886: 208-223
- Steriade M, Timofeev I. Neuronal plasticity in thalamocortical networks during sleep and waking oscillations. *Neuron* 2003; 37: 563-576
- Borbély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 405-417
- Steriade M, Amzica F. Dynamic coupling among neocortical neurons during evoked and spontaneous spike-wave seizure activity. *J Neurophysiol* 1994; 72: 2051-2069
- Esser SK, Hill S, Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep* 2007; 30: 1617-1630
- Riedner BA, Vyazovskiy VV, Huber R et al. Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep* 2007; 30: 1643-1657
- Vyazovskiy VV, Riedner BA, Cirelli C, Tononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep* 2007; 30: 1631-1642
- Kurth S, Jenni OG, Riedner BA et al. Characteristics of sleep slow waves in children and adolescents. *Sleep* 2010; 33: 475-480

## Korrespondenzadresse:

**Dr. med. Bigna Bölsterli**

**Neurophysiologische Abteilung**

**Universitäts-Kinderhospital**

**Steinwiesstrasse 75**

**CH 8032 Zürich**

**Tel. 041 44 866 75 92**

**Fax 041 44 266 75 61**

**bboelsterli@gmail.com**

### **Kahn-Preis Epileptologie**

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

**bis zu 10'000 Franken**

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

**Einzureichen bis: Ende Mai 2012.**

### **Prix Kahn de l'Epileptologie**

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

**jusqu'à 10'000 francs.**

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

**A soumettre jusqu'à: fin mai 2012.**

### **Kahn Prize for Epileptology**

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

**up to 10,000 Swiss francs**

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

**To be submitted by: the end of May 2012.**

Bewerbungen und Vorschläge sind bis Ende Mai 2012 unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in vierfacher Ausfertigung einzureichen an:

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

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

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en quatre exemplaires sont à soumettre jusqu'à fin mai 2012 à :

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

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

Candidates and applications from candidates accompanied by four copies of their file should be submitted by the end of May 2012 to:

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

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

### Zusammenfassung

ICISS ist eine multizentrische, randomisierte Studie zur Therapie der BNS-Epilepsie (einschliesslich West-Syndrom). An dieser Studie nehmen Zentren in Europa (Grossbritannien, Schweiz, Deutschland), Australien, Neuseeland und möglicherweise auch noch weiterer Staaten teil. ICISS vergleicht eine Monotherapie mit Steroiden (ACTH Depot oder Prednisolon) mit einer Kombinationsbehandlung von Steroiden und Vigabatrin. In der Schweiz nehmen bislang die Universitätskinderkliniken Basel, Bern und Zürich an der Studie teil.

Epileptologie 2011; 28: 72 – 74

**Schlüsselwörter:** BNS-Epilepsie, West Syndrom, Vigabatrin, ACTH Depot, Prednisolon

### International Collaborative Infantile Spasms Study (ICISS)

ICISS is a multicentre randomised parallel group trial investigating the medical treatment of Infantile Spasms (including West syndrome). It involves centres in Europe (United Kingdom, Switzerland, Germany), Australia and New Zealand and possibly elsewhere. ICISS compares hormonal treatment (either tetracosactide depot or prednisolone) and vigabatrin given together (combined treatment) to hormonal treatment alone. In Switzerland children's hospitals in Basel, Berne and Zurich are involved.

**Keywords:** infantile spasms, West syndrome, vigabatrin, tetracosactide depot, prednisolone

### Etude collaborative internationale sur le traitement des spasmes infantiles

ICISS est une étude multicentre randomisée portant sur le traitement des spasmes infantiles (y compris le syndrome de West). Y participent des centres en Europe (Grande-Bretagne, Suisse, Allemagne), en Australie, en Nouvelle-Zélande et peut-être dans d'autres pays encore. ICISS compare une monothérapie aux stéroïdes (ACTH dépôt ou prednisolon) avec un traitement combinant stéroïdes et vigabatrin. En Suisse, ce sont les cli-

Bernhard Schmitt,  
Abteilung für Klinische Neurophysiologie und  
Epilepsie, Universitäts-Kinderklinik Zürich

niques universitaires de Bâle, Berne et Zurich qui participent actuellement à cette étude.

**Mots clés :** spasmes infantiles, syndrome de West, vigabatrin, ACTH dépôt, prednisolon

### Einleitung

ICISS ist eine von Grossbritannien ausgehende, weltweite Therapiestudie zur Behandlung der Blitz-Nick-Salaam (BNS)-Epilepsie <http://www.bath.ac.uk/health/research/iciss/>. Neben England nehmen bislang die Schweiz, Australien, Neuseeland und seit wenigen Wochen auch Deutschland teil. Die Studienorganisation liegt in England (Sponsor: The Royal United Hospital Bath NHS Trust, UK, Chief Investigator: Prof. Dr. John P. Osborne). Für die Schweiz liegt die Studienverantwortlichkeit bei Prof. Dr. B. Schmitt in Zürich. Teilnehmende Zentren sind die Kinderkliniken in Basel (Dr. A. Datta), Bern (Dr. S. Strozzi) und Zürich, vorgesehen sind weiterhin Genf (Dr. Ch. Korff) und Aarau (Dr. A. Capone).

### Um welche Patienten geht es?

Die BNS-Epilepsie tritt vorwiegend im 1. Lebensjahr auf. Die betroffenen Kinder zeigen im weiteren Verlauf häufig eine gestörte kognitive Entwicklung und andere schwer behandelbare Epilepsieformen. Die Ursache für die gestörte Entwicklung liegt in den meisten Fällen in der Grundkrankheit. Aber auch die Epilepsie selbst scheint hierzu beizutragen. Es gibt Hinweise, dass eine rasche Anfallsbeherrschung den Entwicklungs-Outcome der betroffenen Kinder verbessern kann.

### Was wissen wir über die Therapie?

Zur Behandlung der BNS-Epilepsie gibt es unzählige, meist an kleinen Kollektiven untersuchte, therapeutische Ansätze. Gemäss der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung der BNS-Epilepsie <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/022-022.html> kann aber lediglich oralen Steroïden, ACTH und Vigabatrin eine nachgewiesene Wirkung zugeschrieben werden. Zur Therapie mit Steroïden und mit Vigabatrin gibt es unterschiedliche

Therapiekonzepte, die sich bezüglich Dosierungen und Therapiedauer zum Teil sehr stark unterscheiden. Eine vorausgehende, nur in England durchgeführte Studie an 107 Kindern mit BNS-Epilepsie (UKISS) konnte zeigen, dass Hormone (ACTH oder Prednisolon) wirksamer sind als Vigabatrin [1]. Auch zeigten hormonbehandelte Kinder, bei denen keine Ursache der BNS-Epilepsie nachgewiesen werden konnte (früher kryptogen oder idiopathisch), einen besseren kognitiven Outcome im Alter von 14 Monaten und 4 Jahren als vergleichbare Kinder, die nur mit Vigabatrin behandelt wurden [2, 3]. In der Studie kam ein sehr kurzes Therapieregime (4 Wochen Hormone oder 3 Monate Vigabatrin) zur Anwendung. Die Erkenntnisse aus der Studie haben in vielen Ländern (so auch bei uns in Zürich) zu einer Änderung der Therapie geführt.

Die Folgestudie ICISS soll nun auf internationaler Ebene zu einer weiteren Verbesserung der Therapie führen. ICISS ist dabei aber nur der Anfang. Schon jetzt sind Folgestudien für eine sinnvolle Stratifizierung der Therapie in Planung.

## Studiendesign

Die Studie ist multizentrisch, randomisiert und kontrolliert. Sie wird über 5 Jahre 410 Kinder aus Europa, Australien und Neuseeland einschliessen. Das Studienzentrum ist in Bath (Grossbritannien). Es verfügt über eine Infrastruktur und über grosse Erfahrungen zur Durchführung multizentrischer Studien bei BNS-Epilepsie [1].

Die Kinder werden entweder nur mit Hormonen oder mit Hormonen in Kombination mit Vigabatrin (Sabril®) behandelt. Die Hormontherapie erfolgt entweder oral mit Prednisolon (Spiricort®) oder intramuskulär mit Tetracosactid (Synacthen-Depot®). Soweit die Eltern zustimmen, wird auch die Hormontherapie (Tetracosactid oder Prednisolon) über ein randomisiertes Verfahren ausgewählt.

Die Studie prüft 2 Wirkungen ("Primary-Outcome"): Die Beendigung der BNS-Anfälle und die Entwicklung im Alter von 18 Monaten. Soweit möglich, werden die Kinder im Alter von 3 ½ Jahren nochmals für die Beurteilung der Entwicklung kontaktiert.

Die Studienmedikamente werden über 2 Wochen verabreicht. Wenn die Medikamente bis zum 14. Tag nicht ansprechen, kommen andere Medikamente zur Anwendung. Diese gehören dann aber nicht mehr zur Studie. Bei allen Kindern, die auf die Therapie ansprechen, wird die Hormontherapie schrittweise mit Prednisolon über 15 Tage beendet. Kinder mit kombinierter Vigabatrintherapie erhalten Vigabatrin für insgesamt 3 Monate, bevor auch dieses schrittweise über einen weiteren Monat beendet wird.

## Folgende Fragen sollen mit der Studie beantwortet werden

1. Ist bei BNS-Epilepsie die Wirkung der Kombination von Hormon- und Vigabatrintherapie der alleinigen Hormontherapie überlegen?
2. Ist der Entwicklungs-Outcome im Alter von 18 Monaten nach kombinierter Hormon- und Vigabatrintherapie besser als nach alleiniger Hormontherapie?
3. Gibt es Unterschiede zwischen Prednisolon und Tetracosactid bezüglich Wirkung und Outcome?

## Kontrollen und Untersuchungen

Die im Kinderspital Zürich üblicherweise praktizierten Kontrollen und Untersuchungen bei BNS-Epilepsie sind sehr viel umfangreicher, als es die Studie erfordert. In der Studie sind Untersuchungen durch den Studienarzt nach 15, 43 und 90 Tagen erforderlich. Danach ist bis zum 18. Lebensmonat alle 3 Monate ein telefonischer Kontakt mit den Eltern vorgesehen. EEG-Ableitungen sind vor Eintritt in die Studie und nach 14 und nach 42 Tagen erforderlich. Weiterhin fordert die Studie ein MRI oder CT des Schädelns. Mit 18 Monaten und ggf. noch einmal mit 3 ½ Jahren erfolgt eine telefonische Beurteilung der Entwicklung mittels einer ins Deutsche übersetzten Version der „Vineland Adaptive Behaviour Scales“ (VABS). Die Studie führt zu keiner zusätzlichen Belastung für Eltern und Kind.

## Was ist bisher geschehen?

Auch wenn die Hauptarbeit in der Studienzentrale in Bath geleistet wurde und wird, war und ist der Aufwand für die Initialisierung der Studie in der Schweiz erheblich. Zunächst mussten alle patientenrelevanten Dokumente einschliesslich VABS ins Deutsche und ins Französische übersetzt werden. Hierbei waren schweizerische Besonderheiten zu berücksichtigen. Die zweite wichtige Aufgabe war es, Studienzentren für die Teilnahme zu gewinnen. Die BNS-Epilepsie ist selten und die meisten Zentren haben nicht mehr als 1-3 neue BNS-Patienten pro Jahr. Es war deshalb sehr verständlich, dass viele neuropädiatrische Kollegen den hohen administrativen Aufwand für eine so kleine Patientenzahl gescheut haben. Basel, Bern und Genf haben aber sehr früh ihre Bereitschaft zur Teilnahme signalisiert, und andere Kliniken haben zugesagt, ihre Kinder zur Therapie in die entsprechenden Zentren zu schicken. Eine weitere schwierige Hürde stellten die Ethik-Kommissionen dar. Hauptdiskussionspunkt war – und ist es immer noch – die Elterninformation. Bei der Übersetzung haben wir uns in Inhalt und Umfang eng an die englische Vorgabe gehalten. Die Vorgabe war aber der einen Ethik-Kommission zu lang und der anderen in dem einen oder anderen Punkt zu wenig ausführlich.

Bis auf Genf konnten wir jedoch alle Vorstellungen erfüllen. Die Notifikation bei Swissmedic verlief überraschend glatt. Die nicht unerheblichen Kosten (Ethik-Kommission, Notifikation, Versicherung) haben wir aus eigenen Forschungsmitteln bestritten, da uns für diese Studie keine finanziellen Ressourcen zur Verfügung stehen. Im Dezember 2008 konnte die Studie in Zürich und im Frühjahr 2010 in Bern und Basel starten. Bis Sommer 2010 haben wir in Zürich 5 Kinder in die Studie aufgenommen. Es zeigte sich, dass ca. 50 % der Eltern bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Dies entspricht weitgehend den Zahlen der früheren UKISS-Studie.

Im Juni 2010 erfolgte eine Inspektion durch Swissmedic. Obwohl sich gegenüber der Notifikation im Sommer 2008 auf unserer Seite nichts geändert hat, waren die Anforderungen an „Good Clinical Practice“ (GCP) von Swissmedic deutlich erhöht worden, was einige Auswirkungen auf die Fortführung der Studie hatte. So ist mittlerweile in der Schweiz vor Studienteilnahme ein ausführliches GCP-Training erforderlich, was wir in Zürich 2010 umsetzen konnten und in Basel und Bern in den nächsten Monaten erfolgen wird. Wir hoffen, dass die Studie ab Sommer 2011 wieder in allen Zentren laufen kann und wir in der Folge auch die beiden Kliniken Aarau und Genf in die Studie einschliessen können.

### Persönliche Anmerkung

Die Durchführung der Studie hat uns gezeigt, dass „Investigator Initiated Trials“, also Studien, die nicht von der Pharmaindustrie gesponsert werden, heute praktisch kaum mehr durchführbar sind oder nur, wenn grosse personelle und finanzielle Mittel zur Verfügung stehen. Dies gilt auch für internationale multi-zentrische „Investigator Initiated Trials“, die in anderen europäischen Ländern schon etabliert sind. Es ist kaum vorstellbar, dass wir zukünftig an internationalen Therapiestudien zu seltenen Epilepsien und Krankheiten wie zum Beispiel Dravet-Syndrom, „malignant migrating seizures“ oder BNS-Epilepsie unter diesen Bedingungen teilnehmen können. Die Pharmaindustrie hat an diesen seltenen Erkrankungen kein Interesse, und alleine der administrative Aufwand ist für einen praktizierenden Kliniker kaum noch zu schaffen.“ Good Clinical Practice“ ist eine sehr wichtige und zwingend notwendige Rahmenbedingung für Therapiestudien. Wenn aber der administrative Aufwand und eine strenge Interpretation von „Good Clinical Practice“ verhindern, dass wir unsere „daily bad clinical practice“ (verursacht durch Unwissen) zementieren, kann das nicht im Sinne der Patienten sein. Es wird eine politische Aufgabe sein, Lösungen zu finden, die eine realisierbare, an GCP orientierte Therapieforschung auch für kleine Patientengruppen ermöglichen.

### Referenzen

1. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. *The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial*. Lancet. 2004; 364: 1773-1778
2. Lux AL, Edwards SW, Hancock E et al. *The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial*. Lancet Neurol 2005; 4: 712-717
3. Darke K, Edwards SW, Hancock E et al. *Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial*. Arch Dis Child 2010; 95: 382-386

### Korrespondenzadresse:

**Prof. Dr. Bernhard Schmitt**

**Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Epilepsie**

**Universitäts-Kinderklinik Zürich**

**Steinwiesstrasse 75**

**CH 8032 Zürich**

**Tel. 041 44 266 7592**

**Fax. 041 44 266 7165**

**[bernhard.schmitt@kispi.uzh.ch](mailto:bernhard.schmitt@kispi.uzh.ch)**

**Gabriele Wohlrab,**  
Neurophysiologische Abteilung, Universitäts-  
Kinderspital Zürich

### Zusammenfassung

Vigabatrin (VGB) zählt neben Kortikosteroiden und ACTH zu den Mitteln der ersten Wahl zur Behandlung des West-Syndroms. Vor allem bei einer zugrunde liegenden Tuberösen Sklerose zeigt VGB eine hohe Response-Rate sowohl auf die klinische Symptomatik (Spasmen) wie auch auf die mit diesem Epilepsiesyndrom verbundenen EEG-Veränderungen, der Hypsarrhythmie. Die Problematik der irreversiblen konzentrischen Gesichtsfelddefekte unter Vigabatrin-Therapie ist bereits seit den 90er Jahren bekannt. Die meisten Daten stammen von Patienten, die wegen schwer behandelbarer fokaler Anfälle mit Vigabatrin therapiert wurden. Bei Erwachsenen liegt das Risiko für diese medikamentöse Nebenwirkung bei 30 - 40 %, für Kinder scheint dieses bei gleicher Therapieindikation geringer zu sein (ca. 19 %). Kinder, die im Säuglingsalter wegen eines West-Syndroms mit Vigabatrin behandelt wurden, scheinen noch seltener einen Gesichtsfelddefekt zu entwickeln. Da die Zahl von zwei betroffenen Patienten aus einer Gruppe von 31 Kindern in zwei bislang vorliegenden Studien noch keine definitiven Rückschlüsse zulässt, wurde eine internationale multizentrische Studie unter der Leitung von R. Riikonen (Finnland) initiiert. Studienziel ist, anhand eines grossen Patientenkollektivs das Risiko einer retinalen Schädigung abschätzen und therapeutische Empfehlungen daraus ableiten zu können.

Epileptologie 2011; 28: 75 – 77

**Schlüsselwörter:** Vigabatrin, Gesichtsfelddefekte, West-Syndrom (BNS-Epilepsie)

### Visual field constriction after Vigabatrin therapy in infancy – an International survey

Vigabatrin (VGB) is one of the drugs of choice for the treatment of infantile spasms and may be superior to hormonal treatment (ACTH, oral corticosteroids) if the etiology is tuberous sclerosis. The severe side-effect of irreversible concentric visual field constrictions was found in 30 - 40% of adult patients and in approximately 19% of children and adolescents, treated with vigabatrin for drug-resistant focal seizures. In children suffering from infantile spasms and treated with vigabatrin during infancy, the incidence of concentric

visual field defects seems to be even lower. Actually there are only two affected patients reported out of a study-group of 31 patients in two studies, published in 2009. To get reliable data about the risk of visual field constriction in this special age group and to publish therapy recommendations in infantile spasms, an international multicenter study was initiated by R. Riikonen (Finland).

**Key words:** vigabatrin, visual field constriction, infantile spasms

### Rétrécissements du champ visuel suite à un traitement au vigabatrin à cause d'un syndrome West – étude multicentre internationale de longue durée

Le vigabatrin (VGB) compte, comme les corticostéroïdes et l'ACTH, parmi les traitements de choix du syndrome de West. Surtout en cas de sclérose tubéreuse sous-jacente, le VGB produit un taux de réponse élevé tant au niveau de la symptomatique clinique (spasmes) que des modifications de l'EEG (hypssarythmie) associées à ce syndrome épileptique. La problématique des lésions irréversibles du champ visuel concentrique sous traitement au vigabatrin est connue depuis les années 90. Les données proviennent majoritairement de patients auxquels on avait administré le vigabatrin à cause de crises focales résistantes au traitement. Chez les adultes, le risque de cet effet secondaire médicamenteux se situe entre 30 et 40%, chez les enfants avec une indication thérapeutique identique, il semble être moins important (env. 19%). Le rétrécissement du champ visuel semble se produire encore plus rarement chez les enfants qui ont été traités au vigabatrin comme nourrissons à cause d'un syndrome de West. Comme le matériel chiffré disponible (deux patients concernés sur un total de 31 enfants observés dans le cadre de deux études) ne permet pas encore d'aboutir à des conclusions définitives, une étude multicentre internationale a été lancée sous la houlette de R. Riikonen (Finlande) dont le but est d'évaluer le risque d'un dommage rétinial sur la base d'un collectif de patients important et de pouvoir en dériver des recommandations thérapeutiques.

**Mots clés :** vigabatrin, lésions du champ visuel, syndrome de West (spasmes infantiles)

## Einleitung

Vigabatrin (VGB, Sabril®) wurde initial zur Therapie pharmakoresistenter fokaler Anfälle eingesetzt. Die Ende der 90er Jahre erstmals publizierten irreversiblen konzentrischen Gesichtsfeldausfälle („visual field constriction“, VFC) unter VGB-Therapie haben den Einsatz dieses Medikamentes deutlich reduziert. Bei Erwachsenen wird das Risiko der häufig asymptomatischen VFC auf ca. 30 - 40 % [1] geschätzt, bei Kindern und Jugendlichen scheint es in der untersuchten Altersgruppe zwischen 5,6 und 17,9 Jahren niedriger zu sein (18,7 %; [2]). Aufgrund dieser häufigen und bedeutsamen Nebenwirkungen wird VGB bei fokalen Anfällen nur noch selten eingesetzt. Die Hauptindikation ist mittlerweile die Therapie des West-Syndroms (WS), ein auf die ersten beiden Lebensjahre beschränktes, schwer behandelbares Epilepsiesyndrom mit Spasmen und dem charakteristischen EEG-Bild einer Hypsarrhythmie. Im deutschen Sprachgebrauch wird dieses Epilepsiesyndrom auch als BNS-Epilepsie („Blitz-Nick-Salaam Anfälle“) bezeichnet, in der englischen Literatur werden die klinischen Symptome als „infantile spasms“ klassifiziert. Vigabatrin zählt neben der hormonellen Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH zu den Mitteln der ersten Wahl beim West-Syndrom [3]. Die Wirksamkeit bezogen auf die klinische Symptomatik der Spasmen wird dabei für VGB mit 48 - 68 % [4,5] bei einer Rückfallquote bis 21 % [5] angegeben. Bei Kindern mit zugrunde liegendem Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC) werden Responder-Raten bis 100 % berichtet [6]. Vigabatrin hat also einen hohen Stellenwert in der Therapie des West-Syndroms. Die Häufigkeit einer VGB-induzierten VFC bei Therapie im Säuglingsalter wurde bisher erst in 2 Studien mit jeweils kleiner Fallzahl untersucht [7, 8].

## Aktuelle Datenlage

Die beiden 2009 publizierten Studien mit finnischen und Schweizer Kindern mit einer Gesamt-Patientenzahl N=31 ([7], N=16; [8], N=15) haben aus dem Gesamtkollektiv von Patienten mit diagnostiziertem West-Syndrom die Patienten ausgewählt, bei denen im Schulalter eine ausreichende Kooperation zur klinischen ophthalmologischen Untersuchung einschließlich der Gesichtsfeld-Testung mittels Goldmann-Perimetrie möglich war. Dies war eine Minderheit der mit VGB behandelten Kinder. Das polyätiologische West-Syndrom geht häufig mit erheblichen neurologischen und kognitiven Defiziten einher, somit ist die notwendige Kooperation bei der Mehrzahl der Kinder nicht gegeben. In der Schweizer Studie konnten nur 15 von 96 Kindern untersucht werden.

Der Behandlungsbeginn mit VGB (beide Studien zusammengefasst) lag zwischen 2,5 und 20,3 Monaten (mean 6 - 7,6 Monate), die Behandlungsdauer bei minimal 6 und maximal 2 Jahren 10 Monaten mit Aus-

nahme zweier Patienten mit TSC und Langzeittherapie bis maximal 12 ½ Jahre. Die Tagesdosen variierten zwischen 67,5 - 166 mg/kg Körpergewicht (mean 92 mg/kgKG), die kumulative Dosis über den gesamten Behandlungszeitraum lag zwischen 135 g bei einer Therapie über 6 Monate bis zu >5,9 kg in der mehrjährigen Langzeittherapie.

Die ophthalmologische Kontrolle einschließlich der Goldmann-Perimetrie wurde im Schulalter (6 - 15 Jahre (mean 10,3 Jahre) durchgeführt und bei auffälligen Untersuchungsergebnissen jeweils nachkontrolliert. In beiden Studien wurde bei je einem Kind ein auch in mindestens einer Kontrolluntersuchung reproduzierbarer leichter bis mittelgradiger konzentrischer Gesichtsfelddefekt nachgewiesen (2/31 Patienten, 6,5 %). Die beiden betroffenen Patienten hatten eine VGB-Therapie über 19 bzw. 2 Jahre 10 Monate und eine kumulative Dosis von 572 g bzw. 765 g. Bei einem weiteren Kind wurde bei der ersten Gesichtsfeldprüfung im Alter von 8,3 Jahren ein Gesichtsfelddefekt vermutet. Dieser Befund liess sich jedoch bei einer Nachkontrolle im Alter von 10 Jahren nicht mehr reproduzieren und kam vermutlich durch eine verminderte Kooperation bei der Erstuntersuchung zustande. Als erheblicher Bias beider Studien ist anzumerken, dass nur eine Minorität der im Säuglingsalter behandelten Kinder einer zuverlässigen Gesichtsfeld-Untersuchung unterzogen werden können.

## Prospektive internationale multizentrische Studie

Die aktuelle Datenlage lässt vermuten, dass im jüngeren Alter, möglicherweise bedingt durch eine retinale Plastizität, das Risiko für eine VFC geringer ist als im Schulkind- oder Erwachsenenalter. Die Patientenzahl ist aber für eine definitive Aussage und daraus resultierende Therapieempfehlungen zu gering. Es wurde deshalb eine internationale multizentrische Studie unter der Leitung von R. Riikonen (Finnland) initiiert.

### In dieser Studie sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Gibt es konzentrische Gesichtsfelddefekte bei Therapie mit Vigabatrin im Säuglingsalter?
2. Wenn ja, gibt es eine Korrelation zur Behandlungsdauer, der kumulativen Dosis oder dem Alter, in dem die Therapie erfolgte?
3. Wie ist der Schweregrad der Gesichtsfelddefekte (leicht, mittelgradig, schwer)

In die Studie können Kinder ab dem Alter von 8 - 9 Jahren eingeschlossen werden, die innerhalb der ersten 2 Lebensjahre mit Vigabatrin behandelt wurden, und die bei einer umfassenden ophthalmologischen Untersuchung einschließlich einer Gesichtsfeldunterkontrolle (Goldmann-Perimetrie oder Humphrey-Perimetrie)

kooperieren können. Erfasst werden sollten alle Kinder, auch diejenigen, die nach einem Kurzzeit-Protokoll mit einer Behandlungsdauer von 1 - 3 Monaten therapiert wurden.

Die Untersuchung ist als offene Studie konzipiert. Ein zeitlicher Schlusspunkt zum Einschluss von Patienten wurde noch nicht festgesetzt.

Studienprotokolle sind erhältlich bei:  
raili.riikonen@kolumbus.fi  
gabriele.wohlrab@kispi.uzh.ch

**Korrespondenzadresse:**  
**Dr. med. Gabriele Wohlrab**  
**Neurophysiologische Abteilung**  
**Universitäts-Kinderhospital**  
**Steinwiesstrasse 75**  
**CH 8032 Zürich**  
**Tel. 041 44 266 75 92**  
**Fax 041 44 266 75 61**  
**gabriele.wohlrab@kispi.uzh.ch**

## Kommentar

Die Kenntnis, ob die Therapie mit VGB im Säuglingsalter das Risiko irreversibler Gesichtsfelddefekte verursacht, ist bedeutsam für die Therapieentscheidung in der Behandlung des West-Syndroms. Vigabatrin ist gut steuerbar und abgesehen von möglichen VFC nebenwirkungsarm. Die Ergebnisse der Studie ermöglichen eine bessere Abschätzung der Risiko-Nutzen-Relation beim Einsatz von VGB. Sie können zu Therapiemodifikationen bezüglich der Dosierung in den Tages- und kumulativen Dosen und der Behandlungsdauer führen. Bereits die vorläufigen haben, obwohl bezüglich einer Dosisabhängigkeit der VFC widersprüchliche Ergebnisse vorliegen [2], bei Kindern, die nicht nach dem IKISS-Protokoll (siehe Beitrag Prof. Schmitt, Zürich) therapiert wurden, zu einer Verkürzung der Therapiedauer auf 3 - 6 Monate geführt.

## Referenzen

1. Krauss GL. Evaluating risks for vigabatrin treatment. *Epilepsy Currents* 2009; 9: 125-129
2. Vanhatalo S, Nousiainen I, Eriksson K et al. Visual field constriction in 91 Finnish children treated with vigabatrin. *Epilepsia* 2002; 43: 748-756
3. Leitlinien zur Therapie der BNS-Epilepsie. Deutschsprachige Gesellschaft für Neuropädiatrie, 2009. [www.neuropaediatrie.com/fileadmin/use](http://www.neuropaediatrie.com/fileadmin/use)
4. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1270-1274
5. Aicardi J, Sabril IS Inverstigator and Peer review Groups, Mumford JP et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a European retrospective survey. *Epilepsia* 1996; 37: 638-642
6. Chiron C, Dumas C, Jambaque I et al. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy research* 1997; 26: 389-395
7. Gaily E, Jonsson H, Lappi M. Visual fields at school-age in children treated with vigabatrin in infancy. *Epilepsia* 2009; 50: 206-216
8. Wohlrb G, Leiba H, Kästle R et al. Vigabatrin therapy in infantile spasms: solving one problem and inducing another? *Epilepsia* 2009; 50: 2006-2008

*Judith Kröll-Seger<sup>1</sup>, Thomas Grunwald<sup>1</sup>, Ian W. Mothersill<sup>1</sup>, René Ludwig Bernays<sup>2</sup>, Günter Krämer<sup>1</sup>, Hans-Jürgen Huppertz<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

<sup>2</sup> Klinik für Neurochirurgie, Universitätsspital, Zürich

## Zusammenfassung

Gelastische Anfälle sind durch paroxysmal auftretendes, unprovokiertes, stereotypedes und unpassendes Lachen charakterisiert. Sie sind das Kennzeichen der Epilepsie bei hypothalamischen Hamartomen, können aber auch bei Anfällen frontalen oder temporalen Ursprungs auftreten. Während die affektive Komponente (Heiterkeit) des Lachens temporo-basalen Hirnregionen zugeschrieben wird, ist der mediale frontale Kortex an der expressiven (motorischen) Komponente des Lachens beteiligt. Exemplarisch wird in diesem Fallbericht eines MRT-negativen pädiatrischen Patienten mit pharmakoresistenten gelastischen Anfällen dargestellt, wie die morphometrische Analyse der MRT-Aufnahmen zur Detektion der epileptogenen Läsion und in Kombination mit den semiologischen und elektrophysiologischen Befunden zur Planung einer invasiven EEG-Diagnostik beitrug. Gleichzeitig erlaubten die Ergebnisse der prächirurgischen Diagnostik Einblicke in die Rolle des medialen prämotorischen Kortex bei gelastischen Anfällen.

**Epileptologie 2011; 28: 78–83**

**Schlüsselwörter:** MRT Postprocessing, gelastische Anfälle, fokale kortikale Dysplasie

## Laughing without Mirth

Gelastic seizures are characterized by unprovoked stereotyped and inappropriate ictal laughter. They are the hallmark of epilepsy in hypothalamic hamartoma but can also occur in seizures with frontal and temporal cortical origin. Whereas the affective component (mirth) of laughter is attributed to temporo-basal brain regions, the expressive (motor) component is supported by the medial frontal cortex.

In this case report of an MRI-negative paediatric patient with pharmakoresistant gelastic seizures we show how morphometric analysis of MRI data can help to detect the epileptogenic lesion and – together with semiology and EEG findings – can contribute to the planning of invasive EEG recordings. Moreover, our di-

agnostic work-up allowed insights into the role of the medial premotor cortex in gelastic seizures.

**Key words:** MRI postprocessing, gelastic seizures, focal cortical dysplasia

## Crises de rire immotivé

Les crises gélastiques se caractérisent par des salves de rire paroxysmales, non provoquées, stéréotypées et immotivées. Elles sont le signe révélateur d'une épilepsie avec hamartomes hypothalamiques, mais peuvent également accompagner des crises d'origine frontale ou temporelle. Tandis que la composante affective (joyeuseté) du rire est attribuée aux régions temporo-basales du cerveau, le cortex frontal médial participe à la composante expressive (motrice) du rire. A titre exemplaire, ce compte rendu du cas d'un patient pédiatrique TRM-négatif à crises gélastiques pharmacorésistantes montre comment l'analyse morphométrique des images TRM a contribué à la détection de la lésion épileptogène et aidé, en combinaison avec les bilans sémiologique et électrophysiologique, à planifier un diagnostic par EEG invasif. En même temps, les résultats du diagnostic préchirurgical ont un peu levé le voile sur le rôle du cortex médial pré moteur dans les crises gélastiques.

**Mots-clés:** MRT Postprocessing, crises gélastiques, dysplasie corticale focale

## Einleitung

Fokale kortikale Dysplasien (FCD) stellen eine der häufigsten Ursachen von pharmakoresistenten Epilepsien im Kindes- und Jugendalter dar. Diese Erkrankung bedeutet eine zum Teil erhebliche Einschränkung für die weitere intellektuelle und psychosoziale Entwicklung sowie die Lebensqualität der betroffenen Kinder und Jugendlichen. Falls die zuverlässige Lokalisation der epileptogenen Zone gelingt, kann in vielen Fällen durch einen neurochirurgischen Eingriff Anfallsfreiheit erreicht werden.

Der Erfolg einer epilepsiechirurgischen Behandlung hängt von der zuverlässigen Identifizierung der epileptogenen Läsion und ihrer Ausdehnung ab. In vielen Fällen ist eine präoperative invasive EEG-Diagnostik nach Implantation intrakranieller Elektroden erforderlich. Insbesondere bei einer engen Lagebeziehung der kortikalen Dysplasie zu eloquenten Kortexarealen, die zum Beispiel Sprache oder Motorik kodieren, muss präoperativ ein funktionell-topographisches Mapping mittels implantierter subduraler Gitter- und Streifenelektroden erfolgen, um abzuklären, ob eine eventuelle Überschneidung zwischen eloquenten und epileptogenen Kortexarealen besteht [1].

Die Erkennung von FCD ist auf herkömmlichen Magnetresonanz-tomographischen Aufnahmen (MRT) zum Teil schwierig. Eine morphometrische MRT-Analyse kann dabei helfen, mögliche fokale kortikale Dysplasien besser zu erkennen und in ihrer Ausdehnung zu erfassen. Hierzu wird ein T1-gewichteter 3D-MRT-Datensatz mit Hilfe von Algorithmen der SPM5-Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) „normalisiert“, das heißt das darin abgebildete Gehirn des Patienten wird rechnerisch möglichst gut an ein Standardgehirn angepasst, um es mit den Bildern aus einer MRT-Normdatenbank von gesunden Probanden vergleichen zu können. Danach folgen eine automatische Analyse der Grauwertverteilung des Bilddatensatzes und eine Untersuchung der räumlichen Verteilung von grauer und weißer Substanz. In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieser Analyse werden unter Verwendung eigens entwickelter Filter jeweils drei neue Bilddatensätze generiert, deren Grauwertverteilung Eigenschaften des Ursprungsbildes kodiert, die als kennzeichnend für kortikale Dysplasien gelten:

- 1) eine abnorme Dicke der Hirnrinde,
- 2) eine abnorme Ausdehnung von grauer Substanz in das Marklager, und
- 3) eine Unschärfe des Übergangs zwischen Marklager und Hirnrinde (**Abbildung 1**).

Die Ergebnisse dieser Auswertung können insbesondere im Fall einer erforderlichen invasiven prächirurgischen Abklärung die Planung der genauen Lokalisation der zu implantierenden subduralen Streifen- und Gitterelektroden und der späteren massgeschneiderten Resektion entscheidend beeinflussen. Bislang wurde die morphometrische MRT-Analyse vor allem bei erwachsenen Epilepsiepatienten mit Erfolg eingesetzt [2-4].

Wir berichten exemplarisch über einen „MRT-negativen“ pädiatrischen Patienten mit einer pharmakoresistenten kryptogenen Epilepsie mit gelastischen Anfällen, bei dem der kombinierte Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik zu einem erfolgreichen epilepsiechirurgischen Eingriff mit umschriebener Resektion einer FCD führte. Gleichzeitig erlauben die Untersuchungsergebnisse ei-

nen Einblick in die Rolle des medialen frontalen Kortex bei der motorischen Komponente des Lachens.

## Fallbericht

Der 11-jährige Junge litt seit dem 5. Lebensjahr unter häufigen (20 - 30/Tag) gelastischen Anfällen. Die Anfälle bestanden stereotyp aus initialem unprovokiertem und unpassendem Lachen, Starren, Verziehen des Gesichts, bei längerer Anfallsdauer gefolgt von einer hypermotorischen Phase und manchmal Enuresis. Das Lachen war für den Patienten mit keinem Gefühl der Heiterkeit verbunden. Interiktales und iktales EEG zeigten rhythmische Spikes bzw. rhythmische Theta-Aktivität fronto-zentral rechts betont. Vier räumlich hochauflösende MRTs an drei verschiedenen 3T-Scannern in den Jahren 2005 bis 2008 waren unauffällig. Die morphometrische MRT-Analyse auf Basis des letzten MRTs zeigte jedoch eine diskrete Dysplasie-verdächtige Mark-Rinden-Differenzierungsstörung im rechten medialen prämotorischen Kortex (**Abbildung 2**). Dieser erste bildmorphologische Hinweis auf eine strukturelle epileptogene Läsion war hinsichtlich der Lokalisation gut mit iktalem und interiktalem Oberflächen-EEG sowie mit der Anfallsemiose vereinbar. Um den vermuteten perilesionellen Anfallsbeginn rechts fronto-medial nachzuweisen, erfolgte ein intrakranielles EEG-Monitoring mit einer 2x8-kontaktigen subduralen Doppelstreifenelektrode über der rechten frontalen Konvexität und je drei 4-kontaktigen frontalen interhemisphärischen Streifenelektroden rechts und links. Interiktal zeigte sich eine kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität in einem einzigen Elektrodenkontakt über der rechten frontalen Konvexität direkt über der vermuteten Läsion sowie über mehreren ipsilateralen interhemisphärischen Kontaktten (**Abbildung 3**). Bei Anfallsbeginn mit Lächeln bzw. Lachen fand sich in diesen Kontaktten auch das führende iktale EEG-Muster in Form einer raschen rhythmischen Aktivität (**Abbildung 4**). Typische Anfälle konnten durch Stimulation der rechten, nicht aber der linken interhemisphärischen Kontaktte und durch Stimulation von 3 Kontaktten an der rechts-frontalen Konvexität direkt über der Läsion induziert werden. Das funktionelle Mapping lokalisierte die epileptogene Läsion anterior des rechten medialen motorischen Kortex (**Abbildung 5**). Die oben beschriebenen kongruenten Ergebnisse des intrakraniellen Monitorings und des MRT-Postprocessings erlaubten eine umschriebene Läsionektomie. Die Läsion wurde histologisch als FCD Palmini Typ IIb klassifiziert. Der Patient ist bislang postoperativ anfallsfrei (Follow-up 20 Monate).

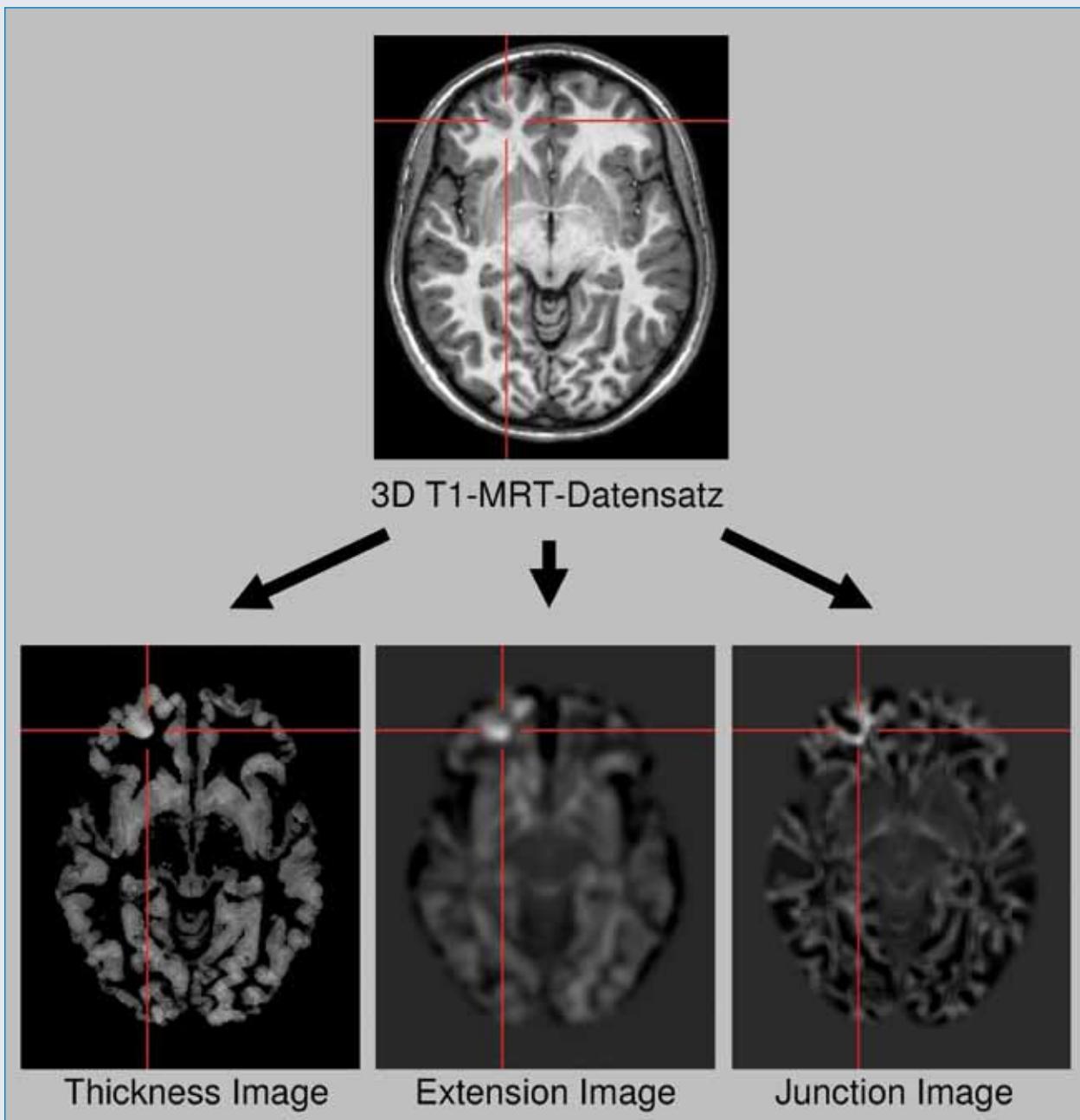


Abbildung 1: MRT-Postprocessing

Bei der morphometrischen MRT-Analyse werden auf Basis eines T1-gewichteten MRT-Volumendatensatzes drei neue Merkmalskarten generiert, in denen typische Eigenschaften einer fokalen kortikalen Dysplasie wie zum Beispiel eine Verdickung des Kortexbandes (Thickness Image), eine abnorme Gyrierung (Extension Image) oder eine Unschärfe der Mark-Rinden-Grenze (Junction Image) hervorgehoben werden (hier: 13-jährige Patientin mit einer Frontallappenepilepsie, Anfallsbeginn im Oberflächen-EEG rechts frontal).

## Diskussion

Die Erfolge der epilepsiechirurgischen Behandlung von pharmakoresistenten fokalen Epilepsien im Kindesalter sind nicht zuletzt auf die Fortschritte der bildgebenden Diagnostik zurückzuführen, die eine verbesserte Erkennung von epileptogenen Läsionen, ihrer Ausdehnung und ihrer räumlichen Beziehung zu so genannten eloquenten Kortexarealen ermöglichen. Dies hat insbesondere Rückwirkungen auf die Auswahl

von geeigneten „Kandidaten“ für einen epilepsiechirurgischen Eingriff.

Eine besondere diagnostische Herausforderung stellen diejenigen Patienten dar, bei denen trotz einer hochauflösenden MR-Bildgebung nach epileptologischen Standards [5, 6] keine epileptogene Läsion nachgewiesen werden kann.

Wie an dem obigen Fallbeispiel veranschaulicht, kann die morphometrische MRT-Analyse auch bei Kindern einen wertvollen Beitrag in der ätiologischen Ab-

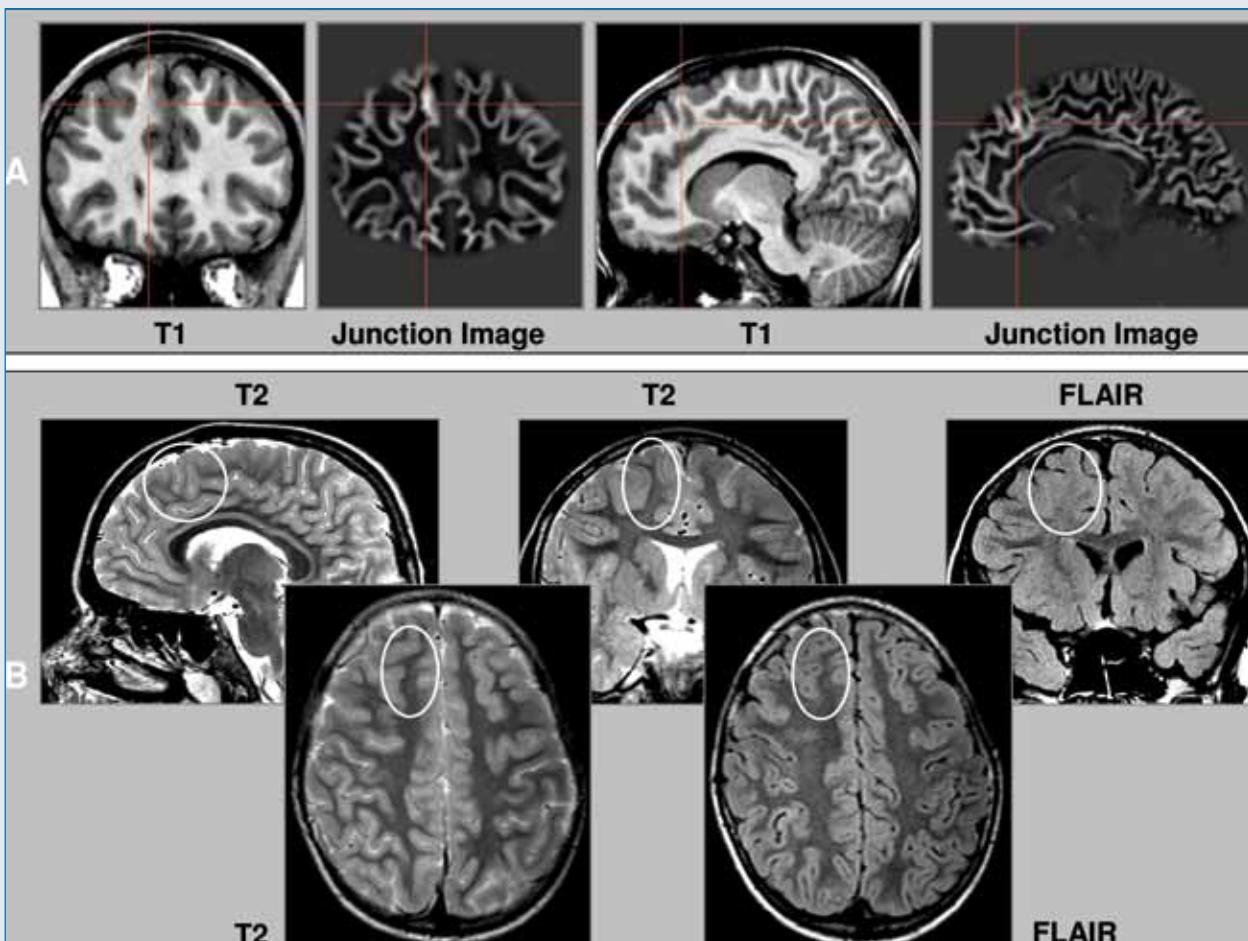


Abbildung 2: Befund des MRT-Postprocessings

Im MRT-Postprocessing stellte sich in einer der drei berechneten Merkmalskarten (Junction Image) eine diskrete Mark-Rinden-Differenzierungsstörung rechts frontal medial dar (A). In den herkömmlichen MRT-Sequenzen (axiale und koronare T2- und FLAIR-Aufnahmen) ist keine Mark-Rinden-Differenzierungsstörung nachweisbar (B).

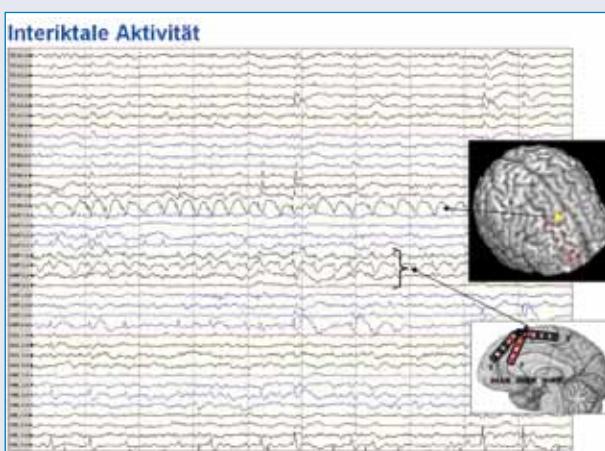


Abbildung 3: Interiktales EEG mit implantierten subduralen Elektroden

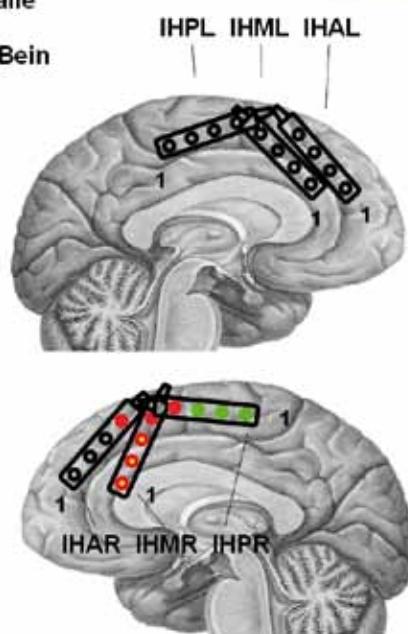
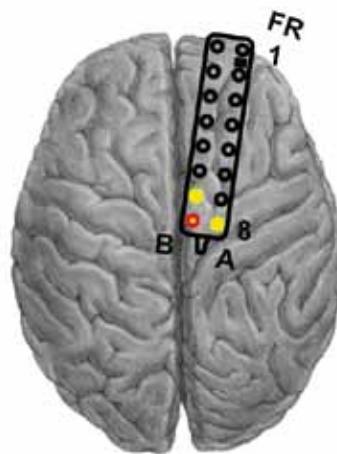
Interiktal zeigte sich eine kontinuierliche Spike-Wave-Aktivität in einem einzigen Elektrodenkontakt über der rechten frontalen Konvexität direkt über der vermuteten Läsion sowie über mehreren ipsilateralen interhemisphärischen Kontakten. (Abkürzungen: IHAR interhemisphärisch anterior rechts, IHMR interhemisphärisch Mitte rechts, IHPR interhemisphärisch posterior rechts)



Abbildung 4: Anfallsregistrierung mit implantierten subduralen Elektroden

Im Anfallsbeginn fand sich eine rasche rhythmische Aktivität an einem einzigen Elektrodenkontakt über der vermuteten Läsion rechts frontal medial sowie an mehreren ipsilateralen interhemisphärischen Elektrodenkontakten.

- Anfallsbeginn spontaner Anfälle
- Durch Elektrostimulation induzierte Anfälle
- Funktionelles Mapping – Motorik linkes Bein



(Schemazeichnung; kein Patienten-MRT)

Abbildung 5: Implantationsschema und Befunde des funktionellen Mappings

Typische Anfälle konnten durch Stimulation der rechten, nicht aber der linken interhemisphärischen Elektrodenkontakte induziert werden sowie durch Stimulation von 3 Kontakten an der rechts-frontalen Konvexität direkt über der Läsion. Das funktionelle Mapping lokalisierte die epileptogene Läsion anterior des rechten medialen prämotorischen Kortex.

(Abkürzungen: IHAR interhemisphärisch anterior rechts, IHMR interhemisphärisch Mitte rechts, IHPR interhemisphärisch posterior rechts; IHAL interhemisphärisch anterior links, IHMR interhemisphärisch Mitte links, IHPL interhemisphärisch posterior links)

klärung von „MRT-negativen“ pharmakoresistenten fokalen Epilepsien leisten und damit neue aussichtsreiche Behandlungsmöglichkeiten eröffnen. Die Detektion und genaue Lokalisation einer möglichen FCD als Ursache einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie beeinflusst entscheidend das weitere diagnostische und therapeutische Vorgehen sowie letztendlich auch die Erfolgsaussichten eines epilepsiechirurgischen Eingriffs [7, 8].

Um in dem vorliegenden Fall die Hypothese zu überprüfen, dass die in der morphometrischen MRT-Analyse nachweisbare Mark-Rinden-Unschärfe die primär epileptogene Läsion darstellt, war eine so genannte invasive prächirurgische Diagnostik erforderlich. Die Kongruenz der morphometrischen Befunde mit der Anfallsmedizin und den Ergebnissen des Oberflächen-EEGs erlaubte es, das für das Kind risikoärmste weitere Vorgehen zu planen, indem Zahl und Grösse der zu implantierenden subduralen Elektroden auf ein Minimum beschränkt wurden (Abbildung 5). Über der Konvexität des rechten Frontallappens wurde beispielsweise nur eine einzige Doppelstreifenelektrode implantiert. Um dennoch sicher zu stellen, dass direkt über der vermuteten Läsion abgeleitet wird, wurde die Platzierung dieser Elektrode mittels Neuronavigation durchgeführt. Da die Läsion in den herkömmlichen MRT-Aufnahmen

(auch retrospektiv) nicht erkennbar war, wurde zu diesem Zweck der Befund der morphometrischen Analyse in das Neuronavigationssystem übertragen. Die Tatsache, dass von allen Elektrodenkontakten des subduralen Doppelstreifens speziell der eine, genau über der Läsion lokalisierte Kontakt am meisten interiktale und die früheste iktale EEG-Aktivität aufwies, zeigt, wie wichtig diese räumliche Präzision bei Planung und Durchführung der Elektrodenimplantation ist. Dies gilt insbesondere, wenn man wie hier bei Kindern den Umfang der Elektrodenimplantationen limitieren und damit auch das Komplikationsrisiko minimieren möchte.

Neben dem umschriebenen Anfallsbeginn im Oberflächen-EEG über den rechtsseitigen fronto-medialen Elektrodenkontakten sprach insbesondere die gelegentlich neben dem iktalen Lachen und der Hypermotorik beobachtete iktale Enuresis für eine Beteiligung des anterioren Gyrus cinguli und damit fronto-medialer Kortexareale. Sowohl die invasive Registrierung spontaner als auch durch Elektrostimulation ausgelöster Anfälle mit initialem Lachen bestätigte, dass das durch die MRT-Analyse detektierte Dysplasie-verdächtige Kortexareal die primär epileptogene Läsion darstellte.

Gelastische Anfälle sind selten und im Kindesalter meist mit einem hypothalamischen Hamartom assoziiert [9, 10]. Anfallsregistrierungen mit stereotak-

tischen Tiefenelektroden konnten zeigen, dass der Anfallsbeginn im Hamartom selbst liegt [11]. Es gibt nur wenige Berichte über gelastische Anfälle mit einem extrahypothalamischen Anfallsbeginn entweder im Temporal- oder Frontallappen [12-17]. Daten aus invasiven Anfallsregistrierungen sprechen dafür, dass bei gelastischen Anfällen, die mit einem Gefühl der Freude verbunden sind, der Anfallsbeginn in temporo-basalen Hirnregionen liegt oder diese Regionen zumindest involviert [9, 12], während wie in dem vorliegenden Fall der fronto-mediale Kortex an der expressiven (motorischen) Komponente des Lachens beteiligt ist [9, 14]. Bisher gibt es nur einen weiteren Fallbericht über einen Patienten mit einer MRT-negativen Epilepsie, bei dem durch Elektrostimulation des rechten anterioren Gyrus cinguli Lachen ohne das Gefühl von Heiterkeit induziert werden konnte [18]. Auch bei unserem Patient zeigte sich das Lachen nur äußerlich, ohne innerliche Beteiligung und insbesondere ohne ein begleitendes Gefühl der Heiterkeit. Ein weiterer wichtiger semiologischer Hinweis auf die Beteiligung fronto-medialer Kortexareale in der Anfallsgenerierung war die iktale Enuresis. Der anteriore zinguläre Kortex integriert als grösster Teil des limbischen Systems Informationen aus verschiedenen Netzwerken, die emotionale und exekutive Funktionen steuern [19]. Dabei besteht eine enge Verknüpfung mit autonomen Funktionen. Durch Elektrostimulation des anterioren Gyrus cinguli (Brodmann Area 24 und 25) können neben Veränderungen der Herz- und Atemfrequenz, dem Auftreten einer Gesichtsrötung oder Gänsehaut auch viszerale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Speichelbluss, Enkopresis oder Enuresis ausgelöst werden [20, 21].

Zusammengefasst ermöglichte die Kombination von MRT-Postprocessing mit semiologischen und neurophysiologischen Informationen einen resektiven epilepsiechirurgischen Eingriff bei einem zuvor „MRT-negativen“ Kind mit gelastischen Anfällen. Histologisch bestätigte sich eine FCD rechts fronto-medial. Die Ergebnisse von invasiver Anfallsregistrierung und funktionellem Mapping erlaubten gleichzeitig einen Einblick in die Rolle des medialen frontalen Kortex bei der motorischen Komponente des Lachens.

## Referenzen

- Schulze-Bonhage A, Fauser S, Spreer J et al. Kortikale Dysplasien als Ursache fokaler Dysplasien. *Akt Neurol* 2005; 32: 253-262
- Huppertz HJ, Grimm C, Fauser S et al. Enhanced visualization of blurred gray-white matter junctions in focal cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. *Epilepsy Res* 2005; 67: 35-50
- Huppertz HJ, Wellmer J, Staack AM et al. Voxel-based 3D MRI analysis helps to detect subtle forms of subcortical band heterotopia. *Epilepsia* 2008; 49: 772-785
- Altenmüller DM, Huppertz HJ. Kombinierter Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik bei fokaler kortikaler Dysplasie: eine Kasuistik. *Epileptologie* 2006; 23: 117-125

5. Serles W, Baumgartner C, Feichtinger M et al. Richtlinien für ein standardisiertes MRT-Protokoll für Patienten mit epileptischen Anfällen in Österreich. *Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie* 2003; 3: 2-13
6. Kurthen M, Grunwald T, Huppertz HJ. Präoperative Diagnostik und chirurgische Therapie von Epilepsien. *Schweiz Med Forum* 2008; 8: 836-843
7. von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 643-647
8. Urbach H, Hattingen J, von Oertzen J et al. MR imaging in the presurgical workup of patients with drug-resistant epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 919-926
9. Arroyo S, Lesser RP, Gordon B et al. Mirth, laughter and gelastic seizures. *Brain* 1993; 116: 757-780
10. Berkovic SF, Andermann F, Melanson D et al. Hypothalamic hamartomas and ictal laughter: evolution of a characteristic epileptic syndrome and diagnostic value of magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1988; 23: 429-439
11. Munari C, Kahane P, Francione S et al. Role of the hypothalamic hamartoma in the genesis of gelastic fits (a video-stereo-EEG study). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 95: 154-160
12. Oehl B, Biethahn S, Schulze-Bonhage A. Mirthful gelastic seizures with ictal involvement of temporobasal regions. *Epileptic Disord* 2009; 11: 82-86
13. Dericioglu N, Cataltepe O, Tezel GG, Saygi S. Gelastic seizures due to right temporal cortical dysplasia. *Epileptic Disord* 2005; 7: 137-141
14. Chassagnon S, Minotti L, Kremer S et al. Restricted frontomesial epileptogenic focus generating dyskinetic behavior and laughter. *Epilepsia* 2003; 44: 859-863
15. Kovac S, Deppe M, Mohammadi S et al. Gelastic seizures: A case of lateral frontal lobe epilepsy and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 249-253
16. McConachie NS, King MD. Gelastic seizures in a child with focal cortical dysplasia of the cingulate gyrus. *Neuroradiology* 1997; 39: 44-45
17. Mohamed IS, Otsubo H, Shroff M et al. Magnetoencephalography and diffusion tensor imaging in gelastic seizures secondary to a cingulate gyrus lesion. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109: 182-187
18. Sperli F, Spinelli L, Pollo C, Seeck M. Contralateral smile and laughter, but no mirth, induced by electrical stimulation of the cingulate cortex. *Epilepsia* 2006; 47: 440-443
19. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279-306
20. Lewin W, Whitty CW. Effects of anterior cingulate stimulation in conscious human subjects. *J Neurophysiol* 1960; 23: 445-447
21. Talairach J, Bancaud J, Geier S et al. The cingulate gyrus and human behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1973; 34: 45-52

## Korrespondenzadresse:

**Judith Kröll-Seger**

**Klinik für Kinder und Jugendliche  
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum**

**Bleulerstrasse 60**

**CH 8008 Zürich**

**Tel. 041 44 387 61 11**

**Fax 041 44 387 63 97**

**[judith.kroell@swissepi.ch](mailto:judith.kroell@swissepi.ch)**

**Göran Lantz, Frederic Grouiller, Laurent Spinelli, Margitta Seeck and Serge Vulliemoz**

**Presurgical Epilepsy Evaluation Unit and Functional Brain Mapping Laboratory, Neurology Clinic, University Hospital, Geneva**

## Summary

In children suffering from epilepsy, a better understanding of the brain networks involved in epileptic activity is of great clinical and scientific importance. Non-invasive mapping of the epileptic focus can be performed with EEG source imaging (ESI), a technique based on scalp EEG recordings to estimate the localisation of the intra-cerebral electric sources. Recent technological development now allow recording high density EEG with only a short preparation and recording time (ca. 30 minutes in total) making this technique particularly suitable for clinical use in children, even when awake or very young. In children suffering from medically refractory focal epilepsy, ESI is often highly concordant with the epileptogenic zone and can be used in epilepsy surgery to improve the chance of post-operative seizure freedom, provided a sufficient number of electrodes is used, as routinely performed in our centre. More globally, the mapping of onset and propagation of epileptic discharges helps better understanding the pathophysiology of certain epileptic conditions and the potentially associated neurological and cognitive dysfunction. In this article, we present the methodological background and clinical studies of ESI and concordance with other imaging techniques in pediatric epilepsy.

Epileptologie 2011; 28: 84 – 90

**Keywords:** EEG source imaging, pediatric epilepsy, surgery

## Lokalisierung von fokaler epileptischer Aktivität bei Kindern mit Hilfe des „High Density EEG Source Imaging“

Ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Netzwerke im Gehirn von epilepsiekranken Kindern ist von grosser klinischer und wissenschaftlicher Bedeutung. Die nicht-invasive Kartierung des epileptogenen Fokus kann mit der EEG-Quellenlokalisierung (EEG Source Imaging, ESI) durchgeführt werden, einer Technik, die auf Skalp-EEG-Ableitungen basiert und die Lokalisierung der intrazerebralen elektrischen Quellen erlaubt. Neueste technische Entwicklungen erlauben die Ablei-

tung eines hochauflösenden EEGs mit einer kurzen Vorbereitungs- und Ableitezeit (ca. 30 Min. insgesamt), was die Technik besonders für Kinder, auch für sehr kleine Kinder, interessant macht. Bei Kindern mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie ist ESI oft hochkonkordant mit der iktaLEN epileptogenen Zone und kann zur Vorbereitung von epilepsiechirurgischen Eingriffen benutzt werden, um die Chance post-operativer Anfallsfreiheit zu erhöhen, vorausgesetzt eine ausreichende Zahl von Elektroden wird appliziert, wie es routinemässig in unserem Zentrum durchgeführt wird. Global gesehen ermöglicht die Kartierung des Beginns und der Propagation von epileptogenen Entladungen, die zugrundeliegende Pathophysiologie von bestimmten Epilepsie-Erkrankungen besser zu verstehen mit ihren eventuell assoziierten neurologischen und kognitiven Dysfunktionen. In diesem Artikel präsentieren wir den methodologischen Hintergrund sowie klinische Studien zu ESI und Konkordanz mit anderen Bildgebungsverfahren in pädiatrischer Epilepsie.

**Schlüsselwörter:** EEG-Quellenlokalisation, pädiatrische Epilepsie, Chirurgie

## Localisation des sources d'une activité épileptique focale chez les enfants par imagerie EEG

Chez les enfants souffrant d'épilepsie, une meilleure compréhension des réseaux cérébraux impliqués dans l'activité épileptique est d'une grande importance clinique et scientifique. L'imagerie non-invasive du foyer épileptique peut être réalisée avec l'imagerie de source EEG (EEG Source Imaging, ESI), une technique basée sur l'EEG de scalp pour estimer la localisation des sources électriques intracérébrales. Les développements technologiques récents permettent désormais d'utiliser l'EEG haute densité avec un temps de préparation

---

### \* Acknowledgements

The Cartool software, used for the figures has been programmed by D. Brunet, from the Functional Brain Mapping Laboratory, Geneva, Switzerland, and is supported by the Centre for Biomedical Imaging (CIBM) of Geneva and Lausanne. We acknowledge the financial support of the Swiss National Science Foundation No. 33CM30-124089, 33CM30-124115 and 320030-122073 and the CIBM.

et d'enregistrement courts qui rendent cette technique particulièrement adaptée à l'utilisation clinique chez les enfants, même lorsqu'ils sont éveillés ou très jeunes. Chez les enfants avec épilepsie pharmaco-résistante, l'ESI est souvent hautement concordante avec la zone épileptogène et peut guider la chirurgie de l'épilepsie afin d'augmenter les chances de supprimer les crises après l'opération, pour autant qu'un nombre suffisant d'électrodes soit utilisé, comme c'est systématiquement le cas dans notre centre. Plus globalement, la localisation des zones d'initiation et de propagation des décharges épileptiques aide à mieux comprendre la pathophysiologie de certaines conditions épileptiques et les dysfonctions neurologiques et cognitives associées. Dans cet article, nous présentons les bases méthodologiques de l'ESI, les études cliniques et la concordance avec d'autres techniques d'imagerie dans l'épilepsie pédiatrique.

**Mots-clés :** Imagerie de source EEG, épilepsie pédiatrique, chirurgie

## Background

Around 1 - 2% of children are affected by recurring seizures. Poor control of epilepsy is associated with important morbidity as well as devastating effects on psychomotor development and quality of life. In children with medically-refractory seizures, epilepsy surgery can lead to seizure freedom in patients carefully selected by presurgical evaluation. The goal of epilepsy surgery is to alleviate seizures and there is a wide consensus that achieving seizure control is also beneficial with respect to neurological and cognitive development although dedicated confirmatory studies are still lacking [1]. The use of some of the imaging tools in children is often limited by the level of collaboration and sedation is frequently required for imaging (structural MRI, PET, SPECT) causing increased risk and logistical needs so that non-invasive tools for mapping epileptic activity in awake children are needed. These requirements can be met by EEG source imaging (ESI), a technique based on scalp EEG recordings to estimate the localisation of the intra-cerebral electric sources that allows recording times and conditions suitable for children and yield robust localisation in presurgical evaluation. More generally, ESI can be applied to study the dynamics of epileptic network with very high temporal resolution to increase our understanding in the mechanisms underlying varying seizure disorders.

This article gives an overview of the integration of ESI in the presurgical evaluation in pediatric epilepsy, from methodological background to clinical studies and concordance with other imaging tools.

## Presurgical epilepsy evaluation: EEG recordings and ESI

Interictal and ictal EEG are the most important diagnostic tools in the presurgical evaluation of children with medically intractable focal epilepsy. Multichannel video-EEG recordings can be performed continuously for several days (LTM = long term monitoring of EEG), and seizures as well as interictal epileptiform discharges are recorded. The examination of the EEG during interictal discharges before, during, and after seizures has traditionally been performed through visual inspection of the traces. This kind of analysis certainly has a considerable localizing value in the hands of an experienced epileptologist, but it has been argued that traditional trace analysis of the EEG only provides a fraction of the information that is available in the signal [2]. Almost all clinical EEG laboratories have now moved from paper-EEG to digitally recorded EEG, and advanced analysis of the signals with modern signal processing tools have thus become possible. EEG Source Imaging (ESI) is a technique, which allows for the 3-dimensional reconstruction of the electric active areas in the brain based on the surface recorded EEG.

## EEG Source Imaging (ESI) of interictal epileptiform activity: principles

During the past 15 years different EEG source imaging (ESI) techniques have been used for the purpose of localizing the focus of interictal epileptiform activity with a very high temporal resolution corresponding to the sampling rate of the EEG. The oldest are "equivalent current dipole" localization methods, where a single or several current dipole(s) are used to model the source of the EEG recorded at the scalp [3-14]. Distributed inverse solution techniques [13, 15-24] represent better models of extended neuroelectric sources, as found in epileptic activity, but require further mathematical assumptions for the localisation. All these techniques are based on a model of the propagation of electrical activity through the head (brain and other tissues): the forward model, expressed as the lead field matrix. The inversion of this matrix using sophisticated algorithms provides the source localisation. The forward model can be based on a normalized head or on the MRI of individual patients, the latter offering a definite advantage when the epileptic activity occurs in the context of large brain lesions.

## ESI: principle of the analysis procedure

Figure 1 shows the analysis procedure that is applied in the context of our presurgical evaluation work-up. Similar analysis with variations is carried out in other centres using ESI. The analysis is first divided into

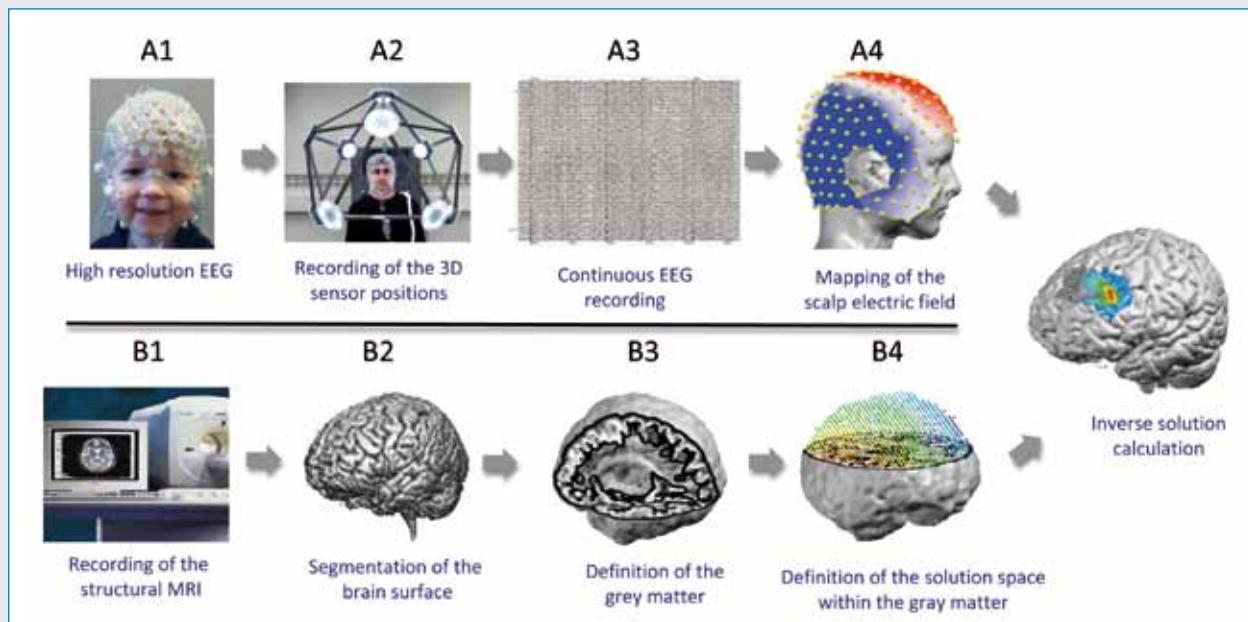


Figure 1: Principle of EEG Source Imaging

**A) EEG recording and analysis:** (A1): Distribution of the electrodes on the scalp (in this case 256 electrodes). (A2): The exact position of the electrodes on the head can be determined with the use of a photogrammetry system (Electrical Geodesic Inc.). (A3): EEG recording and visual identification of interictal spikes. (A4): Averaging of similar epileptic spikes leading to a potential map for each timepoint during the epileptiform discharge.

**B) Head model:** (B1): structural MRI. (B2): Brain segmentation into different tissue classes. (B3): The grey matter is identified. (B4): The solution space is defined based on the gray matter definition. White matter, ventricles and large cavities within the brain are excluded from the solution space.

**C) Inverse solution:** For each timepoint within the spike wave complex, a mathematic algorithm (inverse solution calculation) is used to estimate the location of the epileptic source within the solution space (B4) based on the voltage map of that timepoint (A4).

the averaging of the interictal epileptic spike (A1 - 4: upper row) and the segmentation of the cortical grey matter from the anatomical MRI to define the solution space (B1 - 4: lower row). The inverse solution is then performed to localise the generators of the spike in the solution space.

(A1): Distribution of the electrodes on the scalp (in this case 256 electrodes). For short recordings (less than 2 hours) a saline sponge net is used, and this net only needs to be soaked in salt water and applied on the head without any need to glue the electrodes. The application time for this net is approximately 10 - 20 minutes. For recordings exceeding 2 hours another type of net is used, where the electrodes need to be attached with usual EEG paste. The application time for this net is somewhat longer, but normally no more than 30 - 45 minutes for 256 electrodes.

(A2): The exact position of the electrodes on the head can be determined with the use of a photogrammetry system (Electrical Geodesic Inc). The time required for this analysis is approximately 10 minutes.

(A3): EEG is recorded with 128 or 256 electrodes. Interictal spikes are identified through visual inspection of the traces using a standard bipolar montage.

(A4): An average of spikes with similar morphology and spatial distribution is performed, and a potential map is obtained for each timepoint during the epileptiform discharge. Given the high sampling rate of EEG (the number of times per second the EEG activity is measured) separate potential maps can be obtained with only a few milliseconds time difference. This high temporal resolution is especially important for the visualization of propagation of epileptiform activity.

(B1): A structural MRI recording is performed.

(B2): The brain is segmented into different tissue classes.

(B3): The grey matter is identified.

(B4): The solution space (the areas within the brain where the epileptic source will be allowed to be located) is defined based on the gray matter definition. White matter, ventricles and large cavities within the brain are excluded from the solution space.

(C): For each timepoint within the spike wave complex, a mathematic algorithm (inverse solution calculation) is used to estimate the location of the epileptic source within the solution space (B4) based on the voltage map of that timepoint (A4).

## Methodological considerations

ESI studies, even performed using a standard clinical electrode setup with only 30 electrodes, have confirmed that inverse solutions can indeed provide an adequate definition of the epileptogenic zone (see clinical studies below). However, several theoretical studies indicate that a more dense sampling of the scalp electric fields should lead to a better accuracy of the source localizations [25 - 28]. These studies, using both simulations and real data, have indicated that inter electrode distances of around 2 - 3 cm (corresponding to at least 100 electrodes on an adult head) would be needed. Moreover, it is important not only that a sufficient number of electrodes are used, but also that the electrodes provide an adequate coverage of all areas of the brain. The consequences of insufficient coverage of the lower temporal areas in a patient with a temporal lobe focus are illustrated in **Figure 2**. In more recent investigations, different conduction properties between skull and brain have been assumed than previously [29-33], and it has also been taken into account that these conduction properties are different in children than in adults [34, 35]. These new studies concluded that even more than 100 channels would be required to optimal-

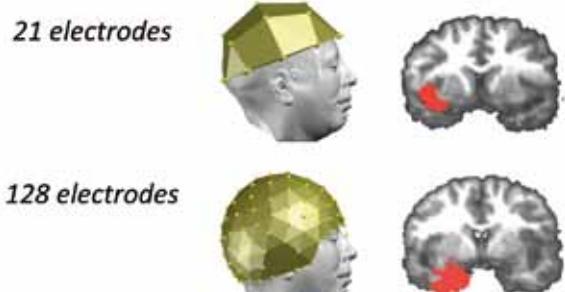
less significant improvement. This study has recently been repeated using a more accurate head model (Finite Difference Model), and with more realistic values for brain/skull conductivity differences [37]. The results of this study indicate that improvement in localization accuracy will occur up to at least 256 electrodes. Other clinical studies using either 64 channel [19, 38 - 40] or 128 - 256 channel EEG systems [36, 41 - 45], also demonstrate the high spatial precision that can be obtained with high-density EEG for the purpose of epileptic focus localization.

LTM-recordings in presurgical epilepsy evaluations have traditionally been performed with a limited number of electrodes (up to 30), and until recently, high density EEG for the purpose of ESI had to be recorded in a separate session. Recent software development now allow LTM recording of video-EEG with up to 256 electrodes for several days, enhancing the role of ESI in pre-surgical evaluation.

## Clinical studies of ESI in focal epilepsy in children

There are only few ESI studies focusing on children with focal epilepsy although several studies included both children and adults. The major electroclinical differences to consider between children and adults with respect to ESI is that spikes are usually more frequent in children but that these also often show multifocal irritative zone related to etiologies commonly encountered in children with epilepsy (e.g. tuberous sclerosis, extensive or multifocal cortical dysplasia). In a study including children and adults, high density EEG and ESI allowed lobar localisation in 94% of patients and good concordance with resection area was found in 79% post-operatively seizure-free patients [42]. A retrospective study in children showed very good accuracy of low density ESI performed on the spikes identified on low density clinical long-term monitoring (19 - 29 electrodes) [43]. ESI accurately localized the epileptic focus in 90% of the patients as validated by the spatial concordance with the resection area in these post-operatively seizure-free patients. ESI results were particularly good for extra-temporal epilepsy (100% concordance). For temporal epilepsy, additional high density EEG recordings allowed successful localisation in those cases who showed discordant results with ESI performed on clinical recordings.

Ictal recordings, now increasingly acquired with a large number of channels, can be used for ESI but methodology still needs to be refined as artefacts and evolution of the discharge are major confounds. Some studies in adults have found encouraging localizing results that were concordant with intracranial EEG recordings [46, 47].



**Figure 2: Example of the consequences of insufficient electrode coverage**

The patient had an epileptic focus in the left temporal lobe confirmed by seizure freedom after temporal lobe resection. Top row: Due to the insufficient coverage of lower temporal areas with the 21 electrode setup, the epileptic source localizes outside the temporal lobe above the sylvian fissure. Bottom row: The 128 electrode setup more adequately covers the lower temporal areas, and with this setup the source is correctly located to the mesial temporal area.

ly sample the brain electric fields. In a more clinically oriented study [36], significantly improved localization accuracy of interictal epileptiform activity was demonstrated when increasing from 32 to 64 recording channels. Further increase from 64 to 128 channels showed

## Comparison with other non-invasive techniques

In addition to LTM with interictal and ictal EEG, modern presurgical evaluations also include high-resolution MRI, neuropsychological exams, and centre specific combinations of PET, ictal SPECT, simultaneous EEG and functional MRI (see below) and quantitative analysis of structural MRI to precisely delineate the epileptogenic focus. When the different tests are not sufficient to adequately delineate the epileptic focus, invasive recordings from surgically implanted electrodes subdurally or intracerebrally may be needed [48]. In these cases, precise estimation on localisation of the epileptic focus with a priori hypothesis is important to guide the placement of intracranial electrodes. Through multimodal co-registration it is possible to display the results of the different non-invasive imaging results superimposed to the patients individual structural MRI and thus get a better estimation of the location of the epileptic focus.

One major advantage of ESI over other non-invasive techniques in the presurgical work-up of patients with epilepsy is a direct recording of neuro-electrical activity with a very high temporal resolution, which is particularly relevant to describe epileptic activity. Moreover, the technique can be applied on bedside recordings even in very young children.

In presurgical epilepsy evaluation, the concordance of several imaging modalities lends stronger support to the obtained localisation. The pediatric ESI study of Sperli et al. mentioned above [43] compared the results of ESI and isotopic techniques, namely interictal <sup>18</sup>Fluoro-Deoxy-Glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) and ictal/interictal Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) and SISCOM (subtraction of Ictal SPECT coregistered to MRI). ESI (90%) was more accurate than interictal FDG-PET (82%) or ictal SPECT (70%) in localizing focal epileptic activity. Further studies involving both adults and children showed that ESI associated with individual brain anatomy was very reliable when the MRI was normal and when the MRI showed large brain lesions [45, 49].

Although the comparison between Magneto-Encephalography (MEG) and EEG Source Imaging is conceptually very interesting because each technique captures a different component of the neuro-electromagnetic activity of the brain, studies comparing these techniques are generally flawed as simultaneous EEG is recorded with a limited number of electrodes compared to MEG, thus biasing the precision of the localisation in favour of MEG. However, several advantages of ESI over MEG (ESI is possible on readily available clinical EEG recordings; lower cost and smaller space requirement of high density EEG systems; motion allowed during EEG recording; EEG compatibility with simultaneous MRI or PET recordings) make it a particularly interesting tool in pediatric epilepsy surgery.

## Combination with simultaneous EEG and functional MRI (EEG-fMRI)

Simultaneous EEG and fMRI recordings with dedicated equipment can be safely performed and yield EEG and fMRI recordings of high quality. In patients with epilepsy, this technique allows mapping whole-brain haemodynamic changes correlated to epileptic activity identified on scalp EEG and can reliably localise focal epileptic activity [50]. Simultaneous ESI and mapping of haemodynamic changes related to interictal epileptic discharges recorded during fMRI acquisition can be performed and recent studies in adults and children [51, 52] have shown that the two methods are very complimentary for exploring epileptic networks. fMRI reveals a complex network of focal haemodynamic changes related to epileptic activity with millimetric spatial resolution, while ESI allows to identify which of these regions are involved in spike onset vs propagation. Such combination brings valuable non-invasive localizing information in presurgical evaluation. Such approach, although with ESI and EEG-fMRI performed in separate recording sessions, has also been applied to benign rolandic epilepsy, an idiopathic focal epilepsy syndrome with motor partial or secondary generalized seizures. Initiation of the spike in the face or hand motor area with propagation to the sylvian fissure and insula was shown.

In another recent study, simultaneous ESI and fMRI was used to investigate children suffering from Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep, an epileptic encephalopathy associated with severe cognitive dysfunctions [53]. Despite heterogenous etiologies in 12 children ESI showed a common involvement of perisylvian, insular and cingulated regions irrespective of the site of spike onset and alteration of physiological brain networks (resting state networks) providing insight into the pathophysiology of this condition.

In the Geneva-Lausanne joint epilepsy surgery program, we have a long experience in high density EEG and ESI. Patients routinely benefit from high density EEG recordings (256 channels) for the purpose of ESI and from EEG-fMRI, both providing clinically useful information for guiding surgical resection or implantation of intracranial electrodes. These surgical cases also offer validation of the results by intracranial EEG or post-operative follow-up. The recent possibility of long-term high density video-EEG recordings offers new possibilities for obtaining ESI in patients in whom interictal spikes are rare or limited to sleep and also allows high density ictal recordings. In a translational scientific project (SNF 33CM30-124089, SPUM epilepsy), we are currently investigating temporal and spatial properties of large-scale epileptic networks. We combine high density ESI, EEG-fMRI (up to 256 MRI compatible channels) and tractography based on Diffusion Tensor MRI to explore the relationship between functional networks and structural connections via white matter

tracts. Besides mapping epileptic activity, we are also using ESI and fMRI to localise eloquent cortex for language, somato-sensory and memory functions in surgical candidates (FNS 320030-122073).

**Figure 3** shows multimodal non-invasive imaging in a child suffering from tuberous sclerosis who was recently investigated in our centre. The results of ESI, EEG-fMRI, PET and SPECT were concordant with the most epileptogenic tuber as confirmed by subsequent intracranial EEG and the child is post-operatively seizure-free (>12 months follow-up).



**Figure 3:** 3D reconstruction (left) and FLAIR axial view (right) of multimodal non-invasive imaging in a patient with tuberous sclerosis and symptomatic left fronto-parietal epilepsy

Intracranial EEG recording revealed seizure onset in the frontal lobe and the parietal tubers. Both were removed, resulting in seizure freedom (>12 months follow-up): blue = ESI, pink = EEG-fMRI, green = SISCOM, yellow = PET. Several tubers can be seen on the FLAIR image, notably colocalised with the PET hypometabolism, ESI and EEG-fMRI results. The area of surgical resection (left frontal and left parietal tuber) has been added in black to the 3D reconstruction.

## Conclusion

ESI is a reliable non-invasive imaging tool allowing some motion of the patient during the recording. This aspect and the frequent presence of a very active interictal epileptic focus in pediatric epilepsy make this technique particularly suitable for children with epilepsy.

Modern equipments allow high density EEG recordings during short and comfortable sessions and long term acquisition is also possible. Clinical studies and combination with PET, SPECT and EEG-fMRI showed that ESI yields very reliable localisation in presurgical patients and increases our understanding of certain epileptic syndromes.

## References

- Cross JH, Jayakar P, Nordli D et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children for epilepsy surgery: recommendations of the Subcommission for Pediatric Epilepsy Surgery. *Epilepsia* 2006; 47: 952-959
- Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1671-1697
- Boon P, D'Havé M, Van Hoey G et al. Interictal and ictal source localization in neocortical versus medial temporal lobe epilepsy. *Adv Neurol* 2000; 84: 365-375
- Ebersole JS. Noninvasive localization of epileptogenic foci by EEG source modeling. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 3): 24-33
- Ebersole JS. Sublobar localization of temporal neocortical epileptogenic foci by source modeling. *Adv Neurol* 2000; 84: 353-363
- Krings T, Chiappa KH, Cuffin BN et al. Accuracy of electroencephalographic dipole localization of epileptiform activities associated with focal brain lesions. *Ann Neurol* 1998; 44: 76-86
- Merlet I, Gotman J. Reliability of dipole models of epileptic spikes. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1013-1028
- Merlet I, Garcia-Larrea L, Ryvlin P et al. Topographical reliability of mesiotemporal sources of interictal spikes in temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107: 206-212
- Lantz G, Holub M, Ryding E et al. Simultaneous intracranial and extracranial recording of interictal epileptiform activity in patients with drug resistant partial epilepsy – patterns of conduction and results from dipole reconstruction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 69-78
- Lantz G, Ryding E, Rosén I. Dipole reconstruction as a method for identifying patients with mesolimbic epilepsy. *Seizure* 1997; 6: 303-310
- Nayak D, Valentín A, Alarcón G et al. Characteristics of scalp electrical fields associated with deep medial temporal epileptiform discharges. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1423-1435
- Oliva M, Meckes-Ferber S, Roten A et al. EEG dipole source localization of interictal spikes in non-lesional TLE with and without hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2010; 92: 183-190
- Plummer C, Wagner M, Fuchs M et al. Dipole versus distributed EEG source localization for single versus averaged spikes in focal epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 141-162
- Plummer C, Litewka L, Farish S et al. Clinical utility of current-generation dipole modelling of scalp EEG. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2344-2361
- Fuchs M, Wagner M, Köhler T et al. Linear and nonlinear current density reconstructions. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 267-295
- Huppertz HJ, Hoegg S, Sick C et al. Cortical current density reconstruction of interictal epileptiform activity in temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1761-1772
- Michel CM, Grave de Peralta R, Lantz G et al. Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 239-266
- Seri S, Cerquiglini A, Pisani F et al. Frontal lobe epilepsy associated with tuberous sclerosis: electroencephalographic-magnetic resonance image fusioning. *J Child Neurol* 1998; 13: 33-38
- Waberski TD, Gobbelé R, Herrendorf G et al. Source reconstruction of mesial temporal epileptiform activity: comparison of inverse techniques. *Epilepsia* 2000; 41: 1574-1583
- Zumsteg D, Friedman A, Wennberg RA et al. Source localization of mesial temporal interictal epileptiform discharges: correlation with intracranial foramen ovale electrode recordings. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 2810-2818
- Zumsteg D, Friedman A, Wieser HG et al. Propagation of interictal

- discharges in temporal lobe epilepsy: correlation of spatiotemporal mapping with intracranial foramen ovale electrode recordings.* *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2615-2626
22. Lantz G, Gravé de Peralta Menéndez R, González Andino S et al. Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. II. Demonstration of sublobar accuracy in patients with simultaneous surface and depth recordings. *Brain Topogr* 2001; 14: 139-147
  23. Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD et al. Extracranial localisation of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 414-422
  24. Plummer C, Wagner M, Fuchs M et al. Clinical utility of distributed source modelling of interictal scalp EEG in focal epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 1726-1739
  25. Gevins A. Distributed neuroelectric patterns of human neocortex during simple cognitive tasks. *Prog Brain Res* 1990; 85: 337-345
  26. Spitzer AR, Cohen LG, Fabrikant J et al. A method for determining optimal interelectrode spacing for cerebral topographic mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 72: 355-361
  27. Srinivasan R, Nunez PL, Tucker DM et al. Spatial sampling and filtering of EEG with spline laplacians to estimate cortical potentials. *Brain Topogr* 1996; 8: 355-366
  28. Srinivasan R, Tucker DM, Murias M. Estimating the spatial Nyquist of the human EEG. *Behavior Research Methods, Instruments and Computers* 1998; 30: 8-19
  29. Gonçalves S, de Munck JC, Verbunt JP et al. In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and the combined analysis of SEF/SEP data. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 1124-1128
  30. Gonçalves SI, de Munck JC, Verbunt JP et al. In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003; 50: 754-767
  31. Lai Y, van Drongelen W, Ding L et al. Estimation of in vivo human brain-to-skull conductivity ratio from simultaneous extra- and intra-cranial electrical potential recordings. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 456-465
  32. Ryyynänen O, Hyttinen J, Malmivuo J. Study on the spatial resolution of EEG effect of electrode density and measurement noise. Conference Proceedings IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2004; 6: 4409-4412
  33. Ryyynänen OR, Hyttinen JA, Malmivuo JA. Effect of measurement noise and electrode density on the spatial resolution of cortical potential distribution with different resistivity values for the skull. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 1851-1858
  34. Fifer WP, Grieve PG, Grose-Fifer J et al. High-density electroencephalogram monitoring in the neonate. *Clin Perinatol* 2006; 33: 679-691
  35. Grieve PG, Emerson RG, Isler JR, Stark RI. Quantitative analysis of spatial sampling error in the infant and adult electroencephalogram. *Neuroimage* 2004; 21: 1260-1274
  36. Lantz G, Gravé de Peralta R, Spinelli L et al. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 63-69
  37. Göran Lantz, V. Brodbeck, M. Seeck et al. Electric Source Imaging – Increasing the Number of Recording Electrodes to 256 Improves Source Localization Precision of Interictal Epileptiform Activity. Boston: 63rd annual meeting of the American Epilepsy Society, Dec 2009
  38. Herrendorf G, Steinhoff BJ, Kolle R et al. Dipole-source analysis in a realistic head model in patients with focal epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 71-80
  39. Huppertz HJ, Hof E, Klisch J et al. Localization of interictal delta and epileptiform EEG activity associated with focal epileptogenic brain lesions. *Neuroimage* 2001; 13: 15-28
  40. Wang G, Worrell G, Yang L et al. Interictal spike analysis of high-density EEG in patients with partial epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2010; epub ahead of print, in press
  41. Lantz G, Spinelli L, Seeck M et al. Propagation of interictal epileptiform activity can lead to erroneous source localizations: A 128 channel EEG mapping study. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 311-319
  42. Michel CM, Lantz G, Spinelli L et al. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 71-83
  43. Sperli F, Spinelli L, Seeck M et al. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006; 47: 981-990
  44. Brodbeck V, Lascano AM, Spinelli L et al. Accuracy of EEG source imaging of epileptic spikes in patients with large brain lesions. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 679-685
  45. Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM et al. Electrical source imaging for pre-surgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. *Epilepsia* 2010; 51: 583-591
  46. Koessler L, Benar C, Maillard L et al. Source localization of ictal epileptic activity investigated by high resolution EEG and validated by SEEG. *Neuroimage* 2010; 51: 642-653
  47. Holmes MD, Tucker DM, Quiring JM et al. Comparing noninvasive dense array and intracranial electroencephalography for localization of seizures. *Neurosurgery* 2010; 66: 354-362
  48. Seeck M, Spinelli L. Intracranial monitoring. *Clin Neurophysiol* 2004; 57(Suppl): 481-489
  49. Brodbeck V, Lascano AM, Spinelli L et al. Accuracy of EEG source imaging of epileptic spikes in patients with large brain lesions. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 679-685
  50. Vulliemoz S, Lemieux L, Daunizeau J et al. The combination of EEG source imaging and EEG-correlated functional MRI to map epileptic networks. *Epilepsia* 2010; 51: 491-505
  51. Vulliemoz S, Thornton R, Rodionov R et al. The spatio-temporal mapping of epileptic networks: combination of EEG-fMRI and EEG source imaging. *Neuroimage* 2009; 46: 834-843
  52. Groening K, Brodbeck V, Moeller F et al. Combination of EEG-fMRI and EEG source analysis improves interpretation of spike-associated activation networks in paediatric pharmacoresistant focal epilepsies. *Neuroimage* 2009; 46: 827-833
  53. Siniatchkin M, Groening K, Moehring J et al. Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain* 2010; 133: 2798-2813

#### Address for correspondence:

**Dr Serge Vulliemoz**  
**Epilepsy Unit, Neurology**  
**University Hospital of Geneva**  
**4 rue Gabrielle-Perret-Gentil**  
**CH 1211 Geneva 4**  
**Tel. 0041 22 372 83 39**  
**Fax 0041 22 372 83 40**  
**[serge.vulliemoz@hcuge.ch](mailto:serge.vulliemoz@hcuge.ch)**

**Christian M. Korff**

Neuropédiatrie, Service des Spécialités Pédiatriques,  
Département de l'Enfant et de l'Adolescent, HUG, Ge-  
neva

### Summary

Epileptic seizures concern approximately 5% of all children [1]. For unknown reasons, some of these young patients show a tendency to present with prolonged epileptic seizures, which sometimes exceed 30 minutes (*status epilepticus*) [2]. In the majority of cases, *status epilepticus* is observed in infants, during a febrile illness. It can also be observed in well-delineated epileptic syndromes of infancy, like Dravet syndrome. This entity is associated with various mutations on the *SCN1A* gene, which encodes for the alpha-1 subunit of the sodium channel. Such mutations have also been described in relation with less severe forms of myoclonic epilepsies in infants, in certain patients with febrile seizures, in a form of familial generalized epilepsy (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus*) of variable phenotypic expression, and in a form of encephalopathy linked with certain vaccinations. A good number of these patients share this tendency to present with prolonged seizures. Our study aims at knowing if the *SCN1A* gene plays a role in *status epilepticus* in children. On a long term, the objective is to contribute to an improvement in the management of *status epilepticus* in children, by adapting the treatment to the patient's genotype.

**Epileptologie 2011; 28: 91 – 94**

**Key words:** Status epilepticus, children, sodium channel

### Status epilepticus im Kindesalter und das Gen SCN1A

Ungefähr 5% aller Kinder leiden unter Epilepsieanfällen [1]. Aus bisher noch ungeklärten Gründen können solche Anfälle bei gewissen Patienten bis zu 30 Minuten und mehr dauern (*Status epilepticus*) [2]. In den meisten Fällen beobachtet man einen solchen *Status epilepticus* bei normalen Kleinkindern während einer fiebrigen Erkrankung. Er tritt jedoch auch auf bei gewissen, klar umschriebenen kindlichen Epilepsiesyndromen wie dem Dravet-Syndrom (myoklonische Frühenzephalopathie). Dieses Syndrom geht einher mit verschiedenen Mutationen des Gens *SCN1A*, welches für die Alpha-1-Untereinheit des Natriumkanals kodiert. Solche Mutationen wurden auch beschrieben im Zusammenhang mit weniger gravierenden Formen der myoklonischen Frühepilepsie, bei gewissen Patienten

mit Fieberkrämpfen, bei einer Form von generalisierter familiärer Epilepsie (generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus) variablen phänotypischen Ausdrucks, sowie bei einer im Zusammenhang mit gewissen Impfungen auftretenden Art von Enzephalopathie. Auch ein Teil solcher Patienten neigt zu ungewöhnlich langen Epilepsieanfällen. Unsere Studie soll abklären, ob das Gen *SCN1A* beim *Status epilepticus* im Kindesalter eine Rolle spielt. Langfristig wäre das Ziel eine verbesserte Behandlung des *Status epilepticus* im Kindesalter durch die Anpassung der Therapie an den Genotypus des Patienten.

**Schlüsselwörter:** Status epilepticus, Kinder, Sodium-Kanal

### Etat de mal épileptique chez l'enfant et gène SCN1A

Les crises épileptiques touchent environ 5% de tous les enfants [1]. Pour une raison encore indéterminée, un certain nombre de jeunes patients montre une propension à présenter des crises épileptiques prolongées, d'une durée excédant parfois 30 minutes (état de mal épileptique) [2]. Dans la majorité des cas, l'état de mal épileptique s'observe chez un enfant normal en bas âge, au cours d'un état fébrile. Il peut également se présenter dans certains syndromes épileptiques de l'enfance bien délimités, comme le syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson). Ce syndrome est associé à diverses mutations sur le gène *SCN1A* codant pour la sous-unité alpha 1 du canal sodique. De telles mutations ont également été décrites en rapport avec des formes moins sévères d'épilepsie myoclonique du nourrisson, chez certains patients présentant des crises fébriles, dans une forme d'épilepsie généralisée familiale (épilepsie généralisée avec crises fébriles plus) d'expression phénotypique variable, et dans un type d'encéphalopathie en lien avec certaines vaccinations. Un certain nombre de ces patients partage cette tendance à présenter des crises épileptiques prolongées. Notre étude a pour but de savoir si le gène *SCN1A* joue un rôle dans l'état de mal épileptique chez l'enfant. Long terme, l'objectif est de contribuer à une amélioration de la prise en charge de l'état de mal chez l'enfant, en adaptant le traitement au génotype du patient.

**Mots clés :** Etat de mal épileptique, enfant, canal sodique

## Introduction

Although recent proposals have been made to adopt a more practical approach to management and treatment, status epilepticus (SE) is defined by the International League Against Epilepsy (ILAE) by a seizure of a minimal duration of 30 minutes, or as a series of repeated seizures during at least 30 minutes. Approximately 10% of the children who have a seizure will present in SE on follow-up, after a median period of 2.5 years [2-4]. SE may appear in the context of an acute brain injury, such as encephalitis, ischemia or hemorrhage. It may also appear in certain epileptic syndromes, or during a febrile illness. A study on 407 children with a first, unprovoked seizure, showed that SE was diagnosed in 12% of them [2]. This study also showed that when a child presents with SE, the risk of a next seizure to be prolonged is high [3]. The reason for which some children exhibit this tendency for prolonged seizures is unknown. Hypotheses to explain the appearance of SE include the persistence of the factors that initiated the seizure and/or a defect in the mechanisms responsible for stopping the seizure. Despite intense research activity, these mechanisms remain incompletely understood. Some data suggest that certain ion channels might be implicated.

## Ion channels and epilepsies

Cerebral ion channels are made of proteins inserted in the neuronal cellular membrane. By transporting ions across the cellular membrane, they contribute to the generation of electrical potentials along the membrane and to the transmission of synaptic intercellular signals. Mutations on genes that encode for ion channels play a role in the appearance of various neurological diseases, such as episodic ataxia and familial hemiplegic migraine, as well as in certain forms of epilepsies. Among dysfunctional channels implicated in epilepsies, the sodium-channel is associated with various forms of idiopathic epilepsies, such as Dravet syndrome and Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus (GEFS+); the potassium channel is related to Benign Familial Neonatal Seizures; and the nicotinic cholinergic receptor is implicated in Nocturnal Autosomal Dominant Frontal Epilepsy [5, 6]. The exact role that these mutations play in the genesis of these epilepsies remains to be understood. A similar mutation in different individuals might be associated with variable phenotypes, such as in GEFS+ for instance. This variability in genic expression is probably related with environmental factors, or implies modulator genes, yet to be identified. Moreover, it has been demonstrated that GABA, one

of the most important inhibitor neurotransmitters, plays an excitatory role during the neonatal period in the rat [7]. This aspect, applied to other types of genic products, such as ion channels, might partly explain the fact that the phenotypic expression of a genetic defect might vary as a function of age and among members of a single family.

## ***SCN1A : Dravet syndrome and additional epileptic phenotypes***

One of the best studied epileptic syndromes in childhood is the formerly called Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy, or Dravet syndrome [8]. This syndrome is characterized by multiple seizure types appearing during the first year of life, which initial episode is frequently a febrile SE. Myoclonias and severe developmental delay appear later in the course (in the classical form). The EEG, initially normal in most cases, shows generalized abnormalities on evolution [8]. Cerebral MRI is also normal at onset, but may show mesial temporal sclerosis on follow-up [9]. Various studies confirmed the association between this syndrome and the presence of mutations on the gene that encodes for the alpha-1 subunit of the sodium channel (*SCN1A*) [8, 10-12]. This sodium channel is made of 4 homologous domains that each contain 6 transmembrane segments and form a central pore. The phenotype severity seems to depend on the part of the channel involved and on the mutation type. Most identified abnormalities are *de novo* mutations.

Such mutations were also found in additional epileptic phenotypes. A recent study on children with epileptic encephalopathies (i.e. which developmental and cognitive abnormalities are directly related with the epilepsy severity) reported *SCN1A* mutations in 24% of patients in a subgroup with cryptogenic generalized epilepsies other than Dravet syndrome, and in 22% of patients in a subgroup of patients with focal cryptogenic epilepsies [13]. In this study, mutations were also identified in 2 patients with myoclonic-astatic epilepsy, and in 1 patient with Lennox-Gastaut syndrome. In addition, 1/3 of the patients with epilepsies other than Dravet syndrome in which mutations had been identified, had presented with SE at least once in their disease course. Mutations of *SCN1A* have also been reported in a patient with an atypical form of Panayiotopoulos syndrome [14]. This focal idiopathic epileptic syndrome is characterized by infrequent but prolonged seizures, which predominant manifestations are vegetative (vomiting, cardiac, respiratory and thermal anomalies). The EEG may show suggestive features, and the seizure and developmental prognosis is good. Finally, *SCN1A* mutations have been described in the two known families with Elicited Repetitive Daily Blindness, a rare syndrome which associates childhood epilepsy, familial hemiplegic migraine and a unique retinal phenotype [15, 16].

# Gabapentin-Mepha®

Bei fokaler Epilepsie und neuropathischen Schmerzen bei DPN / PHN\*

kassenzulässig

bis zu **32%**  
günstiger als das Original<sup>1</sup>



3 Dosierungen  
in farblich  
unterschied-  
baren Kapseln



600mg, 800mg  
Lactab®

Gabapentin-Mepha®, Z: Wirkstoff: Gabapentin. I: Monotherapie ab 12 Jahren von fokalen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung. Zusatztherapie ab 3 Jahren von fokalen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung. Neuropathische Schmerzen bei diabetischer Neuropathie, postherpetische Neuralgie bei Erwachsenen. D: Mono- und Zusatztherapie ab 12 Jahren: Anfangs- und Tagesdosis: 900 bis 1200mg, verteilt auf 3 Dosen. Alle 3-4 Wochen weitere Dosissteigerungen von max. 400mg/Tag bis max. 2400mg/Tag. Titrations-schema siehe Arzneimittel-Kompendium. Zusatztherapie ab 3 Jahren: Aufdosierung auf eine erste Erhaltungsdosis von 30mg/kg/Tag über drei Tage; beginnend mit 10mg/kg/Tag am 1. Tag, 20mg/kg/Tag am 2. Tag und 30mg/kg/Tag am 3. Tag. Maximale Tagesdosis: 40mg/kg/Tag. Neuropathische Schmerzen: Initial: 900mg/Tag. Erhaltungsdosis: 900-3600mg/Tag. Genaue Dosierungsanweisung siehe Arzneimittel-Kompendium. Kt: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Stillzeit. V: Monotherapie bei Kindern unter 12 Jahren. Kinder mit Aufmerksamkeitsstörungen oder Verhaltensstörungen. Mischformen der Epilepsie, Induktion von Neoplasien. Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation. UW: Ataxie, Müdigkeit, Somnolenz, Nystagmus, Schwindel, Kopfschmerzen. IA: Leichte Hemmung des Isoenzym CYP2A6, Naproxen, Hydrocodon, Morphin, Cimetidin, Antazida. Liste: B. [1010] Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Mepha Pharma AG, 4147 Aesch BL; Tel. 061 705 43 43; Fax 061 705 43 85; [www.mepha.ch](http://www.mepha.ch)

1 BAG, SL, 1.4.2011

\* diabetische periphere Neuropathie, postherpetische Neuralgie

Die mit dem Regenbogen

mepha

# Topiramat-Mepha®

Bei Epilepsie und  
zur Migräne-Prophylaxe

kassenzulässig

bis zu **23%**  
günstiger als das Original<sup>1</sup>



## 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. Migräne prophylaxe 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 Migräne prophylaxe beträgt 100mg in zwei Einzelverabreichungen. Die Lactab® dürfen nicht geteilt werden. Spezielle Dosierungsanweisungen siehe Arzneimittel-Kompendium. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem 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, Parasthesien, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit/Fatigue, Schwindel, Ataxie, Nystagmus, Übelkeit, Hyposthesie, Sprachstörungen, Durchfall, Dyspepsie, Mundtrockenheit, Gedächtnisstörungen, Konzentrations-/Aufmerksamkeitsstörungen, Tremor, Schlaflosigkeit, Angstzustände, Gemütschwankungen, 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, 4147 Aesch/BL, Tel. 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

1 BAG, SL, 1.3.2011

Die mit dem Regenbogen

**mepha**

## Hypothesis and objective of the study

Mutations of *SCN1A* are frequently found in patients with Dravet syndrome or with additional epileptic phenotypes, which in most cases manifest with one or more episodes of SE. As a consequence, they should also be identified more frequently in the general population of all the children who present with at least one episode of SE, whatever the cause (for example "idiopathic", fever, or ischemia). Our work aims at knowing if *SCN1A* genetic variants play a role in the appearance of SE in children. In the long term, the objective is to improve the management of SE in children by adapting the treatment to the patient's genotype. We expect to find mutations in approximately 15% of cases and in a minimal proportion of controls. We also expect to find more status epilepticus recurrences and MRI abnormalities in the case group.

## Methods

This Swiss multicenter case-control study started in 2009. The cases are represented by patients who had at least one episode of status epilepticus between 1 month and 16 years, whatever the cause (related or not to any sort of cerebral pathology). The controls are those who presented with at least 1 epileptic seizure between 1 month and 16 years, but no status epilepticus episode at the time of data collection, with a minimal follow-up of 2.5 years. In addition to the episode of status epilepticus, information regarding family history, ethnic background, duration and number of status episodes, acute EEG (< 72 hours after status epilepticus onset) and cerebral MRI (if performed), is gathered.

*SCN1A* genetic analyses are performed at the Molecular Diagnostic Laboratory, Service of Genetic Medicine, Department of Genetic and Laboratory Medicine, HUG (Dr M. Morris, Dr F. Le Gal). The Laboratory is accredited for diagnostic testing according to international standards ISO 17025 and ISO 15189 (Swiss Accreditation Service STS382) and is in possession of a Federal License for Human Genetic Testing from the Swiss Public Health Office (OFSP Lab-070059). The laboratory is an expert laboratory of the EuroGentest network of excellence in genetic testing ([www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org)).

EDTA blood is sampled for each patient. Leukocyte genomic DNA is extracted. Deletion/duplication mutations are sought by MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), a relatively rapid and low-cost technology that has been validated and is in routine use in the laboratory. The complete coding sequence and flanking intron-exon junctions of *SCN1A* are PCR amplified in 40 fragments and analyzed for point mutations by high-resolution melting curve analysis (HRMCA).

Abnormal melting profiles, suggestive of the presence of sequence variants, are sequenced by standard techniques.

## Initial results

As yet, 97 children from Basel, Bellinzona, Geneva, Lausanne, and Neuchâtel have been included, and analyses were performed in 87 of them. So far, mutations or deletions have been found in 11 children, most of which had SE episodes in the context of Dravet syndrome or GEFS+. Contraindicated antiepileptic drugs in such situations (such as carbamazepine, lamotrigine or Phenobarbital) were frequently used at epilepsy onset. Mutations were not found in control patients.

## Potential implications

These initial partial results indicate that *SCN1a* may indeed play a role in the duration of seizures. In addition, looking for *SCN1a* mutations in patients who present with SE may be useful in terms of early optimal treatment choice.

## Contact

Patient recruitment will continue throughout 2011. Cases and controls are both wanted. To get more information or the complete protocol, please contact [christian.korff@hcuge.ch](mailto:christian.korff@hcuge.ch).

## References

1. Hauser W. Epidemiology of epilepsy in children. In: Pellock J, Bourgeois B, Dodson W (eds): *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. New York: Demos Medical Publishing, 2001: 81-96
2. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; 49: 659-664
3. Berg AT, Shinnar S, Testa FM et al. Status epilepticus after the initial diagnosis of epilepsy in children. *Neurology* 2004; 63: 1027-1034
4. Stroink H, Geerts AT, van Donselaar CA et al. Status epilepticus in children with epilepsy: Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2007; 48: 1708-1715
5. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490
6. Moulard B, Picard F, le Hellard S et al. Ion channel variation causes epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 36: 275-284
7. Khazipov R, Khalilov I, Tyzio R et al. Developmental changes in GABAergic actions and seizure susceptibility in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 590-600
8. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: Dravet syndrome. *Adv Neurol* 2005; 95: 71-102
9. Siegler Z, Barsi P, Neuwirth M et al. Hippocampal sclerosis in severe myoclonic epilepsy in infancy: a retrospective MRI study. *Epilepsia* 2005; 46: 704-708
10. Korff C, Laux L, Kelley K et al. Dravet syndrome [severe myoclonic epilepsy in infancy]: a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22: 185-194

11. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B et al. *De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy*. Am J Hum Genet 2001; 68: 1327-1332
12. Ceulemans BP, Claes LR, Lagae LG. *Clinical correlations of mutations in the SCN1A gene: from febrile seizures to severe myoclonic epilepsy in infancy*. Pediatr Neurol 2004; 30: 236-243
13. Harkin LA, McMahon JM, Iona X et al. *The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies*. Brain 2007; 130: 843-852
14. Grossi S, Orrico A, Galli L et al. *SCN1A mutation associated with atypical Panayiotopoulos syndrome*. Neurology 2007; 69: 609-611
15. Le Fort D, Safran AB, Picard F et al. *Elicited repetitive daily blindness: a new familial disorder related to migraine and epilepsy*. Neurology 2004; 63: 348-350
16. Vahedi K, Depienne C, Le Fort D et al. *Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and SCN1A mutations*. Neurology 2009; 72: 1178-1183

**Address for correspondence:**

**Dr Christian Korff, MD**

**Neuropédiatrie**

**Hôpital des Enfants**

**6 Rue Willy Donzé**

**CH 1211 Genève 14**

**Tél. 0041 22 382 45 72**

**Fax 0041 22 382 54 89**

**[christian.korff@hcuge.ch](mailto:christian.korff@hcuge.ch)**

Christian M. Korff<sup>1</sup>, Eliane Roulet-Perez<sup>2</sup> and Margitta Seeck<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Neuropédiatrie, Service des Spécialités Pédiatriques, Département de l'Enfant et de l'Adolescent, HUG, Geneva

<sup>2</sup> Unité de Neuropédiatrie DMCP, CHUV, Lausanne

<sup>3</sup> Unité d'EEG et d'exploration de l'épilepsie, Service de Neurologie, Département des Neurosciences cliniques, HUG, Geneva

### Summary

The numerous etiologies of refractory epilepsy include congenital cortical malformations, cerebral ischemia, post-traumatic lesions, metabolic, vascular and systemic immune diseases. Abnormal antibodies have been found in association with different types of neurological diseases and syndromes, including epilepsies. However, their frequency in the pediatric epileptic population is unknown. This study aims at knowing if, and how frequently, some of these antibodies are implicated in pediatric refractory epilepsies.

Epileptologie 2011; 28: 95 – 97

**Key words:** Refractory epilepsy, children, autoantibodies

### Anormale Autoantikörper bei kindlichen therapiereistenten Epilepsien

Die zahlreichen ätiologischen Befunde einer therapiereistenten Epilepsie reichen von kongenitalen kortikalen Malformationen bis zur zerebralen Ischämie und post-traumatischen Läsionen, beinhalten aber auch Stoffwechselkrankheiten, Gefässkrankheiten und systemische Autoimmunkrankheiten. Anormale Antikörper wurden im Zusammenhang mit verschiedenen neurologischen Störungen – darunter auch der Epilepsie – festgestellt. Die Häufigkeit ihres Auftretens bei der pädiatrischen Population ist jedoch nicht bekannt. Diese Studie hat zum Zweck herauszufinden ob, und mit welcher Häufigkeit gewisse Antikörper dieser Art mit kindlichen therapiereistenten Epilepsien in Zusammenhang gebracht werden können.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, refraktär, Kinder, Autoantikörper

### Autoanticorps anormaux dans les épilepsies réfractaires de l'enfant

Les nombreuses étiologies de l'épilepsie réfractaire incluent les malformations corticales congénitales, l'ischémie cérébrale, les lésions post-traumatiques, et les maladies métaboliques, vasculaires, et auto-immunes systémiques. Des anticorps anormaux ont été identifiés en lien avec différents types d'atteinte neurologique, qui incluent les épilepsies. Leur fréquence dans la population pédiatrique reste cependant inconnue. Cette étude a pour but de savoir si, et à quelle fréquence, certains de ces anticorps sont impliqués dans les épilepsies réfractaires de l'enfant.

**Mots clés :** Epilepsie, réfractaire, enfant, autoanticorps

### Introduction

The etiologies of refractory epilepsy, defined as “a failure of adequate trials of two tolerated, appropriately chosen and used antiepileptic drug schedules [whether as monotherapies or in combination] to achieve sustained seizure freedom” [1] are numerous. These include congenital cortical malformations, cerebral ischemia, post-traumatic lesions, metabolic, vascular and systemic immune diseases. Abnormal antibodies have been found in association with different types of neurological diseases and syndromes, including epilepsies. For some of them the exact pathogenic mechanisms remain to be demonstrated, but a direct role of the antibodies in the genesis of seizures is strongly suspected. The most frequent or recently reported antibodies in association with seizures are directed against the various following targets: NMDA receptors [2, 3], Glutamic acid decarboxylase (GAD) [4], GABA<sub>B</sub> receptors [5], AMPA receptors [6], and voltage-gated potassium channels [7] or, more specifically for the latter, leucin-rich glioma inactivated 1 protein-LGI1-, and contactin-associated protein 2-Caspr2-) [3, 8, 9]. In epilepsy series, 10 - 15% [10] of patients harbour one of these highly disease-specific autoantibodies, depending on

how pre-selected they are (Bien C, Lang B and Vincent A, unpublished results). In that perspective, complementary treatments, such as anti-inflammatory agents, may be more readily used in pharmacoresistant epilepsies, leading to a more efficient approach than anti-epileptic drugs alone. In that sense, some epilepsies previously thought to be intractable, may in fact well be controllable. Most of the published reports concern adult patients and the frequency of these antibodies in the pediatric epileptic population is unknown. This study will aim at knowing if, and how frequently, some of these antibodies are also implicated in pediatric refractory epilepsies.

### NMDA-receptors

Antibodies against NR1-NR2 heteromers of the NMDA-receptor have been reported in a form of reversible acute encephalitis in adults and in children [2, 11-14]. These patients typically present with psychiatric symptoms and cognitive difficulties, and most also have various types of seizures, dyskinesias, autonomic instability, central hypoventilation and sleep dysfunction. All gender and age categories may be concerned. The largest series in children concerns 32 patients aged less than 18 years [11]. In women, these antibodies are frequently found in association with ovarian tumors, but this seems less likely to be the case in girls [11]. In addition to the presence of serum or CSF antibodies that react to extracellular epitopes of NR-1, these patients frequently exhibit CSF oligoclonal bands and pleocytosis, focal or diffuse abnormalities on the EEG, and some of them have abnormal signals on cerebral MRI FLAIR sequences [11]. Most patients recover completely in parallel with a drop in the serum antibody titer that follows tumor removal or immune treatment [2, 11].

### Glutamic acid decarboxylase (GAD)

Glutamic acid decarboxylase (GAD) is implicated in the anabolism of  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), the most important cerebral inhibitory neurotransmitter. This enzyme is expressed in GABAergic neurons, as well as in pancreatic beta-cells. In addition to their role in type 1 diabetes mellitus (T1DM), anti-GAD antibodies are associated with various neurological conditions, such as epilepsy [15], stiff-person syndrome [16], cerebellar ataxia, limbic encephalitis, and myasthenia gravis, all mainly described in adults [4, 17, 18]. The two most complete observations in children do not contain long-term follow-up [19, 20]. The direct pathogenicity of anti-GAD antibodies is still debated, mainly because GAD is an intracellular enzyme, barely accessible by an extracellular molecule. However, as stated by Liimatainen et al., the "intrathecal synthesis of anti-GAD antibodies may be a marker of an ongoing immune response and

could be useful in identifying those patients in whom a trial of immunosuppressive therapy might be warranted" [21]. In addition, low cortical GABA levels were recently reported in association with anti-GAD antibodies [22]. The prognosis of epilepsies in such situations seems rather unfavorable, but this remains to be formally demonstrated.

### AMPA receptor, Gamma-aminobutyric acid ( $GABA_B$ ) receptor and Voltage-gated potassium channel (VGKC) / LGI1-Caspr2

Various manifestations of autoimmune limbic encephalitis associated with antibodies to the AMPA receptor [6], to extracellular epitopes of the  $GABA_B$  receptor [5], or to LGI1 and Caspr2 (in voltage-gated potassium channels) [8, 9], have been recently described, including in a few pediatric cases [23], some of which presented with various types of cancer. In the majority, immune therapy improved their clinical status. It is currently unknown how frequently these antibodies occur in children with refractory epilepsies.

### Hypothesis and objective of the study

Abnormal autoantibodies are probably more frequent in children with refractory epilepsies than previously thought. We plan to search for certain of these antibodies in such children on a regular basis to verify our hypothesis. Like in adults, detecting a potential immunological etiology in such situations may have major management implications for the patients. With approximately 15000 epileptic children in Switzerland (Swiss League Against Epilepsy), we estimate that 4500 children are refractory to medical treatments and as such, represent potential candidates to enroll in the study.

### Methods

The study protocol is ready to be submitted to our local ethics committee. We hope to start enrolling patients during the fall of 2011. All children with refractory epilepsies need neuropediatric care. We therefore plan to collaborate with the physicians of the Pediatric Neurology Units in Swiss Children's Hospitals for reporting cases, most of which have already agreed to participate on the principle. In addition to the presence of abnormal antibodies, prospective data regarding EEG, MRI, neurological and developmental examination, as well as treatment will be collected.

All laboratory analyses will be performed at the laboratory of Dr C. Bien, Bielefeld-Bethel, Germany. The patients will be screened for the presence in their serum of abnormal autoantibodies. According to standard

practice, those positive for one of these antibodies will undergo a lumbar puncture to verify their conjoined presence in the cerebrospinal fluid (CSF). In these cases, CSF will also be tested for oligoclonal bands, cells, and standard chemical values. Those with a specific personal history for other autoimmune diseases will be checked for additional antibodies.

The EEGs and MRIs of these patients, performed as part of the standard management in such situations, will be analyzed in details, and repeated according to clinical evolution.

## Clinical significance

We believe that autoimmune epilepsy is under-diagnosed in pediatric children. In the proposed study we would like to determine their relative frequency and follow these children during their clinical evolution. This is particularly important with regards to the proposed immuno-modulatory treatments and their efficiency, given their potential side effects. We expect to increase our therapeutic armamentarium, use it in a more targeted fashion and provide a more precise prognosis for the different autoimmune syndromes. Hopefully, at the end, we will have our own "Swiss experience" to be shared with our colleagues in and outside Switzerland.

## References

1. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* 2010; 9: 27-29
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1091-1098
3. Irani SR, Bera K, Waters P et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010; 133: 1655-1667
4. Saiz A, Blanco Y, Sabater L et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008; 131: 2553-2563
5. Lancaster E, Lai M, Peng X et al. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *Lancet Neurol* 2010; 9: 67-76
6. Lai M, Hughes EG, Peng X et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; 65: 424-434
7. Vincent A, Buckley C, Schott JM et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712
8. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-785
9. Irani SR, Alexander S, Waters P et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syn-
- drome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-2748
10. McKnight K, Jiang Y, Hart Y et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005; 65: 1730-1736
11. Florance NR, Davis RL, Lam C et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009; 66: 11-18
12. Dale RC, Irani SR, Brilot F et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 2009; 66: 704-709
13. Poloni C, Korff CM, Ricotti V et al. Severe childhood encephalopathy with dyskinesia and prolonged cognitive disturbances: evidence for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Dev Med Child Neurol* 2009; 52: e78-82
14. Verhelst H, Verloo P, Dhondt K et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis in a 3 year old patient with chromosome 6p21.32 microdeletion including the HLA cluster. *Eur J Paediatr Neurol* 2011; 15: 163-166
15. Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A et al. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 187-189
16. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1012-1020
17. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2009; 51: 760-767
18. Malter MP, Helmstaedter C, Urbach H et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase define a form of limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2010; 67: 470-478
19. Olson JA, Olson DM, Sandborg C et al. Type 1 diabetes mellitus and epilepsy partialis continua in a 6-year-old boy with elevated anti-GAD65 antibodies. *Pediatrics* 2002; 109: E50
20. Akman CI, Patterson MC, Rubinstein A, Herzog R. Limbic encephalitis associated with anti-GAD antibody and common variable immune deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51: 563-567
21. Liimatainen S, Peltola M, Sabater L et al. Clinical significance of glutamic acid decarboxylase antibodies in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2009; epub ahead of print. 51: 760-767
22. Stagg C, Bethan L, Best J et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with epilepsy are associated with low cortical GABA levels. *Epilepsia* 2010; 51: 1898-1901
23. Haberlandt E, Bast T, Ebner A et al. Limbic encephalitis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2010; 96: 186-191

## Address for correspondence:

**Dr Christian Korff, MD**  
**Neuropédiatrie**  
**Hôpital des Enfants**  
**6 Rue Willy Donzé**  
**CH 1211 Genève 14**  
**Tél. 0041 22 382 45 72**  
**Fax 0041 22 382 54 89**  
**christian.korff@hcuge.ch**

Alexandre N. Datta<sup>1</sup>, Nadine Oser<sup>1,2</sup>, Nina Bechtel<sup>1,2</sup> and Peter Weber<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Child Neurology and Development Unit, University Children's Hospital Basel

<sup>2</sup> Department of Cognitive Psychology and Methodology, University of Basel

### In collaboration with

- Prof. Ch.M. Michel and Dr. G. Lantz, Functional Brain Mapping Laboratory, University of Geneva
- Prof. K. Scheffler and Dr. M. Klarhöfer, Division of Radiological Physics, Department of Medical Radiology, University Hospital Basel

### Summary

Idiopathic epilepsies in childhood normally appear at well distinct, characteristic ages and normally tend to disappear in most of the cases or to respond well to antiepileptic treatment without impairing the development of the child – this is the reason why they can be considered to have a good prognosis. Nevertheless an active epilepsy is able to take influence on cognitive networks, such as language and working memory, dependent on the localisation of focal epileptic discharges. 2 main studies of the UKBB team of pediatric neurology and development are presented which are dedicated to this particular topic.

In the first study, children with constitutional attention deficit disorder have been compared to children with idiopathic epilepsy and attentional deficits. Structural and/or functional differences between these two groups were looked at in detail. Children of both clinical index groups compared to healthy children were found to have similar structural (MRI and fMRI) and functional (neuropsychology) deficits, so that a common pathophysiological basis of these cognitive problems of these groups could be assumed.

The case control study N°2 about children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS) and control children should show the influence of several parameters such as start, duration and degree of severity of epilepsy and the exact localisation of the epileptic focus on language and working memory network and its reorganisation with the help of fMRI, source EEG and neuropsychological testing.

Epileptologie 2011; 28: 98 – 106

**Key words:** epilepsy, attention, language, fMRI, source EEG, neuropsychology

### Epilepsie und Kognition im Kindesalter

Idiopathische Epilepsien im Kindesalter weisen aufgrund der Tatsache, dass sie entweder in einem sehr umschriebenen, charakteristischen Alter auftreten und meist auch wieder verschwinden oder aber auf eine antiepileptische Therapie gut ansprechen und die Entwicklung des Kindes nicht massgeblich beeinträchtigen, in der Regel eine gute Prognose auf. Trotzdem kann eine aktive Epilepsie kognitive Netzwerke, so zum Beispiel die der Sprache oder des Arbeitsgedächtnisses in Abhängigkeit ihrer Lokalisation beeinflussen. 2 Hauptstudien aus dem Basler UKBB Team für Neuro- und Entwicklungspädiatrie werden vorgestellt, die sich dem Thema schwerpunktmaßig widmen.

In der Studie N° 1 wurden Kinder mit einem konstitutionellen Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom verglichen mit an einer idiopathischen Epilepsie erkrankten Kindern mit einer Aufmerksamkeitsstörung. Untersucht wurde, ob es strukturelle und/oder funktionelle Unterschiede zwischen diesen Gruppen gibt. Es konnte gezeigt werden, dass die Kinder beider klinischen Indexgruppen verglichen mit gesunden Kontrollen kernspintomographisch und neuropsychologisch vergleichbare strukturelle und funktionelle Defizite zeigen, so dass von einer gemeinsamen pathophysiologischen Grundlage dieser kognitiven Probleme in diesen Gruppen ausgegangen werden kann.

---

#### \* Acknowledgements

Project N° 1 has been supported by the Swiss National Science Foundation (Grant 3200B0-113897).

Project N° 2 has been supported by:

- Matching Fond, University Children's Hospital, Basel
- Schweiz. Liga gegen Epilepsie

Die "case control"-Studie N° 2 über Kinder mit einer benignen Epilepsie mit zentro-temporalen Spikes (BECTS) und gesunden Kontroll-Kindern soll den Einfluss diverser Parameter wie Beginn, Dauer und Stärke der Epilepsie, genaue Lokalisation des epileptogenen Fokus mit Hilfe des funktionellen MRIs (fMRI), des Source-EEGs und der neuropsychologischen Testung auf das Netzwerk der Sprache und des Arbeitsgedächtnisses und damit deren Reorganisation aufzeigen.

**Schlüsselwörter:** Epilepsie, Aufmerksamkeit, Sprache, fMRI, Source EEG, Neuropsychologie

## Épilepsie infantile et cognition

Les épilepsies idiopathiques infantiles présentent dans la plupart des cas un pronostic favorable du fait qu'elles surviennent à un âge caractéristique clairement circonscrit, puis disparaissent généralement à nouveau, ou alors elles répondent très bien à un traitement antiépileptique et n'entravent pas sensiblement le développement de l'enfant. Selon sa localisation, une épilepsie active peut néanmoins avoir un impact sur des réseaux cognitifs tels que le langage ou la mémoire de travail. 2 études principales de l'équipe de neuro-pédiatrie et pédiatrie développementale du Centre pédiatrique universitaire des deux Bâle (UKBB) sont présentées qui ont fait de ce thème leur priorité.

Dans l'étude numéro 1, des enfants avec un syndrome constitutionnel de déficit de l'attention/hyperactivité ont été comparés avec des enfants atteints d'une épilepsie idiopathique accompagnée d'un trouble déficitaire de l'attention. L'étude s'intéressait à la question de savoir s'il existait des différences structurelles et/ou fonctionnelles entre ces deux groupes. L'examen par tomographie à spin nucléaire et neuropsychologique a permis de montrer que les enfants des deux groupes d'indices présentaient des déficits structurels et fonctionnels similaires en comparaison avec des témoins sains, ce qui étaye l'hypothèse d'une base pathophysiologique commune des problèmes cognitifs dans ces deux groupes.

L'étude numéro 2 de cas témoins d'enfants avec une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales (BECTS) et de sujets témoins sains doit montrer à l'aide de l'IRM fonctionnel (IRMf) et du testage neuropsychologique le retentissement de divers paramètres tels que le début, la durée et l'intensité, ainsi que la localisation exacte du foyer épileptogène, sur le réseau du langage et de la mémoire du travail.

**Mots clés :** épilepsie, attention, langage, IRMf, source EEG, neuropsychologie

## Introduction

In most cases, idiopathic epilepsy in childhood has a good prognosis, either because in age-related epilepsies seizures occur only in a narrow time window of development and brain maturation, and/or because a seizure-free situation can be achieved by an antiepileptic treatment.

However, the long-term prognosis in childhood epilepsy is not only determined by the frequency and intensity of seizures, but also by associated condition in social, emotional and cognitive development. Therefore it has to be recommended, that clinical counselling as well as the scientific efforts include these important topics for successful socialisation in children with an epileptic disorder.

In the scientific work the Division of Neuropediatrics and Developmental Medicine, University Children Hospital Basel focuses neuropsychological aspects of childhood epilepsy. In this context this manuscript reports about two projects in which attention problems and cortical reorganisation of language in children with epilepsy are mentioned.

### Study project N°1: Attention deficit/hyperactivity disorder in childhood epilepsy

Based on earlier own studies about cognitive profile [1] and attention-induced cortical hemodynamic responses in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) [2, 3] the functional and structural cortical and cerebellar conditions in children with epilepsy and ADHD were investigated.

#### Study 1a:

Decreased fractional anisotropy in the middle cerebellar peduncle in children with epilepsy and/or ADHD

Author: Bechtel N [4]

#### Study 1b:

Neuropsychological and attention induced cerebral hemodynamic effects in children with epilepsy and attention deficit/hyperactivity disorder

Author: Bechtel N [5]

## Background

Attention problems are one of the most frequently associated cognitive problems in children with epilepsy. Compared with a prevalence of attention deficit disorder in school-age children of 5% [6] the latter is report-

ed in up to one of three children suffering from epilepsy [7, 8]. The reason for this increased risk is unknown. Interestingly, attention problems are not only observed in children, who suffered from intractable or long standing seizures or who were treated by anticonvulsive drugs, which could decrease attention as an adverse effect, but it is also observed with a higher frequency before the first seizure occurs. Therefore we investigated through neuropsychological and functional MRI procedures, if the attention problems from children with epilepsy and ADHD are different from attention problems in children with pure ADHD.

In a first study [4] we focused on cerebellar structure and its features in attention problems. Some studies underline cerebellar abnormalities on a structural level in children with ADHD. Smaller cerebellar hemisphere volumes as well as decreased cerebellar vermis volume were described [9, 10]. In a further study using diffusion tensor imaging, a new magnetic resonance sequence, a significant decrease of fiber organization in children with ADHD was measured in right cerebral peduncle, left middle cerebellar peduncle as well as in left cerebellum [11].

Therefore we investigated structural features in children with developmental ADHD and ADHD associated with epilepsy. The aim of this study was to clarify whether attention deficit in both groups is associated with different or same structural abnormalities focusing on cerebellum.

We investigated eight boys with combined epilepsy/ADHD (mean age 11.6 years (SD 1.69), 14 boys with developmental ADHD without any other neurological disease (mean age 10.4 years (SD 1.34), and 12 healthy controls (mean age 10.9 years (SD 1.62)). All three groups showed a comparable intelligence. The symptom severity measured by the short version of Conners' Scale for Parents [12] was comparable between the two index groups. The boys of the epilepsy group suffered from idiopathic focal epilepsy.

The imaging procedure was performed on a 3-T MRI scanner using voxel-based diffusion tensor imaging generating fractional anisotropy. The results demonstrated that healthy controls exhibited more fractional anisotropy, a marker for structural organization, than the boys of both clinical groups in the left as well as in the right middle cerebellar peduncle and in the right hemisphere of the cerebellum. No differences were documented between both clinical groups.

In summary, this study data yield information that an attention deficit disorder as a developmental disorder as well as in association to epilepsy is linked to the same structural abnormalities in the cerebellum, especially to the connection between cerebellum and pons as part of the cortico-ponto-cerebellar network, which is largely involved in several executive functions [13]. The cerebellum seems not to be largely involved in epileptic activities. Therefore it could be assumed, that first cerebellar differences are not mainly caused

by epilepsy and second attention deficit disorder could have the same neurobiological background in children with or without epilepsy.

In a second study [5] we investigated possible differences in working memory between healthy controls and boys with pure ADHD and ADHD associated with idiopathic focal epilepsy. Working memory is one of the most frequently and robustly reported executive function deficit in children with ADHD. Several functional neuroimaging studies reported decreased neuronal activation in the cortical network involved in working memory achievement [14]. Again the aim of this study was to answer the question whether working memory capability is different in children with ADHD compared to healthy controls and whether differences exist between children with pure ADHD and ADHD associated with epilepsy in respect to working memory capabilities.

To investigate this question we examined behavioural differences in working memory performance and functional brain organization in children with epilepsy/ADHD, children with pure ADHD and healthy controls.

17 boys with epilepsy and ADHD, 15 boys with pure ADHD and 15 healthy boys were included in the study group. Age ranged from eight to 14 years, only boys were recruited to create a higher homogeneity of the study groups.

Again, the groups did not differ in intelligence.

Working memory performance was examined through n-back tasks (0-back, 2-back, and 3-back tasks). To measure the behavioural data, reaction time and reaction accuracy of the answer were measured. To investigate the cortical activation fMRI measurements were done, using a 3T-MRI scanner, during scanning N-back tasks were presented.

Behavioural healthy controls performed with a significantly better accuracy compared to boys with ADHD and epilepsy in the 2-back task and in tendency in the 3-back task. Comparing healthy controls and patients with pure ADHD the first one achieved significantly better results in both tasks.

On the functional level both patient groups (pure ADHD as well as epilepsy-associated ADHD) showed similar reductions of activation in all relevant parts of the functional network of working memory if compared to healthy controls. The differences included parts of frontal lobes as well as parts of the parietal lobes and involved structures of the cerebellum.

## Conclusion

Both studies showed a structurally and functionally high similarity of brain features and cerebral hemodynamic responses in both groups of boys with ADHD – pure ADHD and epilepsy-associated ADHD. Although the prevalence of ADHD is nearly six-fold higher in children with epilepsy, the neurobiological pathophysiology

ology seems to be similar. Therefore our data support the idea that ADHD with or without epilepsy shows a common aberrant network of working memory and hypothesizedly of attention deficit. In view of these results it seems to be adequate, that the same therapeutic procedures are indicated, psychopharmacological as well as behavioural treatments.

### Study project N° 2: Language and cortical reorganization in childhood epilepsy

Language and motor fMRI, EEG-Source Imaging and neuropsychology: a case control study about language and fine motor impairment and cortical reorganisation in children with benign epilepsy with centro-temporal spikes (BECTS).

**Authors:** Datta AN, Oser N, Schneider J, Scheffler K, Penner IK, Weber P (Basel)

**Collaborators:** Lantz G, Michel CM (Geneva), Hertz-Pannier L (Paris), Maier O (St. Gallen), Ramelli GP (Bellinzona), Martin F (Aarau), Bauder F (Luzern)

This study is still in process.

### Background

BECTS occurs in 8 - 23% of children with epilepsy [15]. Epileptic discharges are clearly amplified during sleep and most seizures are occurring in the night mostly in early morning. The age of seizure onset is between 3 and 14 years with a peak of frequency between 5 and 8 years. In idiopathic epilepsies, the child's intelligence is normal and no other neurological deficits should be present due to epilepsy [16, 17]. Nevertheless, idiopathic epilepsy can affect neurological integrity of these children causing deficits [18] and although epilepsy is considered to be a paroxysmic disorder causing epileptic seizures, a durable alteration of certain cortical functions such as regression, stagnation or temporary loss of certain cognitive functions can also be a direct manifestation of epilepsy [19].

Neuropsychological deficits in children with BECTS have been reported. Beside deficits in non-verbal functions especially language related dysfunctions were documented such as delayed reading, numeracy and spelling [20], delayed language development with mixed phonological and lexico-syntactic problems [21], deficits in verbal fluency, verbal reelaboration, semantic knowledge and lexical comprehension [22, 23]. Language lateralization evaluated with neuropsychological testing in children with BECTS has been shown to be atypical [24]. Adolescents and young adults in remission from BECTS even show slightly lower performance IQs and different organizational patterns for language [25].

Some studies support the hypothesis that paroxys-

mal abnormalities and cognitive functioning are linked and that interictal discharges could lead to transient cognitive impairment depending on the localisation of the focus [26, 27]. Other authors hypothesize that developmental transitory dysfunctions of cell migration and differentiation in the granular layer might lead to circumscribed cognitive deficits and to the appearance of focal discharges; once the cerebral development is completed, the deficits and the discharges are supposed to disappear. But even so, repeated ictal and interictal discharges might lead to persisting deficits.

The pathways of language have already been widely studied with fMRI in healthy adults or patients [28, 29] but there is relatively little data in children mainly because of methodological differences specific to this population: several studies have started to approach the study of language networks in healthy children (30-33) providing reference data for the study of pediatric patients. It is already known that language functions are preferentially lateralized to the dominant hemisphere in early childhood and that the preferential modality of reorganization in the case of a lesion to this hemisphere is by relocation to the non-dominant hemisphere in a mirror-image of normal organization [30]. The implication of the central region in the epileptic disorder seems to play a crucial role in contralateral language reorganization.

Until now, only few studies have been investigated the plasticity of language in the epileptic children (34-37) and to our knowledge only one study was done in children with BECTS where language was found to be less lateralized to the left hemisphere in anterior language ROIs [38]. Language disorders is a good documented developmental delay in children with BECTS, formerly investigated in Switzerland by T. Deonna, E. Roulet and co-workers. To investigate this problem and processes of language reorganization will progress our understanding of processes of language development as well as the influence of epileptic discharges and seizures on the development of language. To get a comprehensive understanding of these processes a combination of neuropsychological and neurophysiological methods as well as functional neuroimaging is requested.

### Material

20 patients with a diagnosis of BECTS have been recruited in the Division of Neuropediatrics and Developmental Medicine in the University Childrens' Hospital Basel (UKBB); recruitment will be soon completed. Patients from neuropediatric centers like St. Gallen, Aarau, Bellinzona and Luzern have also participated in the study.

BECTS-patients with deficits in expressive or receptive speech (detected by history and confirmed by neuropsychological testing) or fine motoricity (confirmed

by neurological examination) are compared to BECTS-patients without such deficits concerning their language laterality index (language and motor fMRI) and their spike or sharp wave localization (Source EEG).

20 healthy gender-matched children without epilepsy corresponding with a similar age group of each patient (+/- three months).

### The aims of the study

The aim of this case control study is to find out if BECTS not only causes deficits in language performances confirmed by neuropsychological tests and fine motor impairment by neurological examination, but that these deficits are as well correlated with a functional reorganization of the language and fine motor networks. A good indicator to evidence the reorganisation capability in children with BECTS is the laterality index (LI). The impact of the exact localization of the epileptic focus, the onset and severity of epilepsy on reorganization of language and fine motor networks are investigated. For this, children with BECTS are compared to healthy children.

The questions of the study are:

- Is the laterality index (LI) of language and fine motor behaviour of patients with BECTS significantly lower than LI of healthy children in respect to their age?
- Does a correlation exist between the LI of patients with BECTS and
  - a. the age of onset of epilepsy,
  - b. the duration of epilepsy, defined by the time between onset of epilepsy and time of investigation
  - c. the severity of epilepsy, defined by the frequency of seizures
  - d. the exact location of the epileptic focus in the Rolandic area,
  - e. the duration and actual existence of an antiepileptic drug treatment and
  - f. neuropsychological and motor deficits?

### Methods

To answer the study questions, several examinations are done including the following procedures:

- a. fMRI with language and motor tasks
- b. EEG Source Imaging recording
- c. Neuropsychological examination
- d. Neurological examination

#### a. functional MRI

fMRI as a method offering high sensitivity to local changes in cerebral blood oxygenation are used to detect

differences in brain activation between children with epilepsy and healthy controls during different tasks.

Three language tasks, three working memory tasks and one motor task are used for this study. Acquisitions in blocks are made on a 3T MR-scanner (Siemens Verio) as described in previous studies [35, 39, 40]. The three language tasks are silent generation of simple sentences (subject-verb-complement) (task n°I), silent generation of words by category (task n°II) and reading (task n°III). All tasks consist of five blocks of resting and four activation blocks. One activation block contains five stimuli, each presented for five seconds. In resting blocks the projected stimuli are replaced by a fixation cross.

#### b. EEG (3D-EEG source imaging)

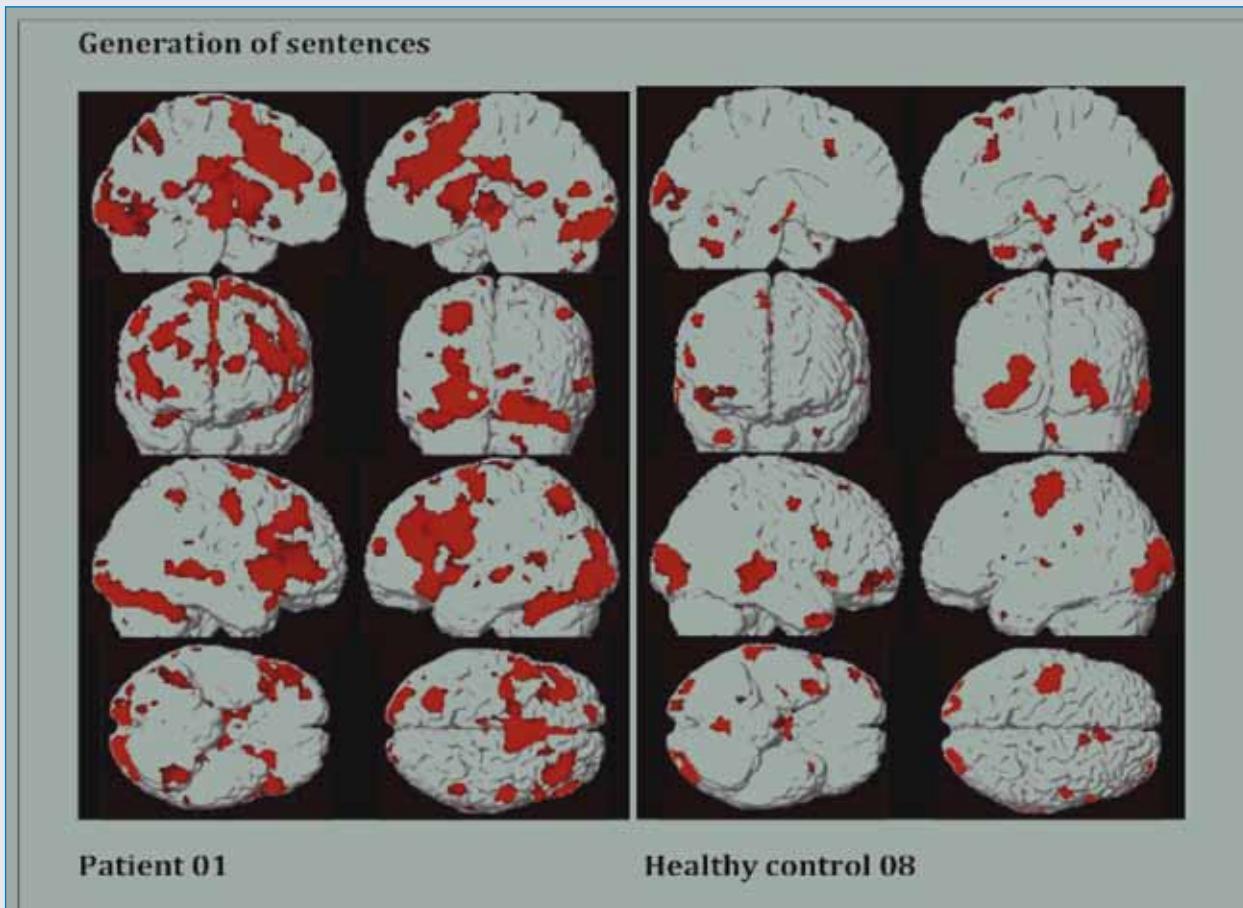
For 3D-EEG source imaging patients undergo a 64-channel scalp surface recording on an EGI-EEG-system. 64 electrodes are placed as a "hat" on the head of the patient. 64 electrodes are crucial for sourcing deep foci in the insular or in the lower temporal region.

For Source Imaging, 20 artefact-free interictal spikes or sharp waves with similar surface voltage distribution are selected from the recording with 64 electrodes. Spikes get aligned and further analyses determine the brain areas of significant electric signal increase during the sharp wave or the spike. Then statistical parametric mapping (SPM) approach to compute voxel-wise t-tests between two conditions is used [41, 42]. Finally, the results are reconstructed on 3 Tesla MR-images.

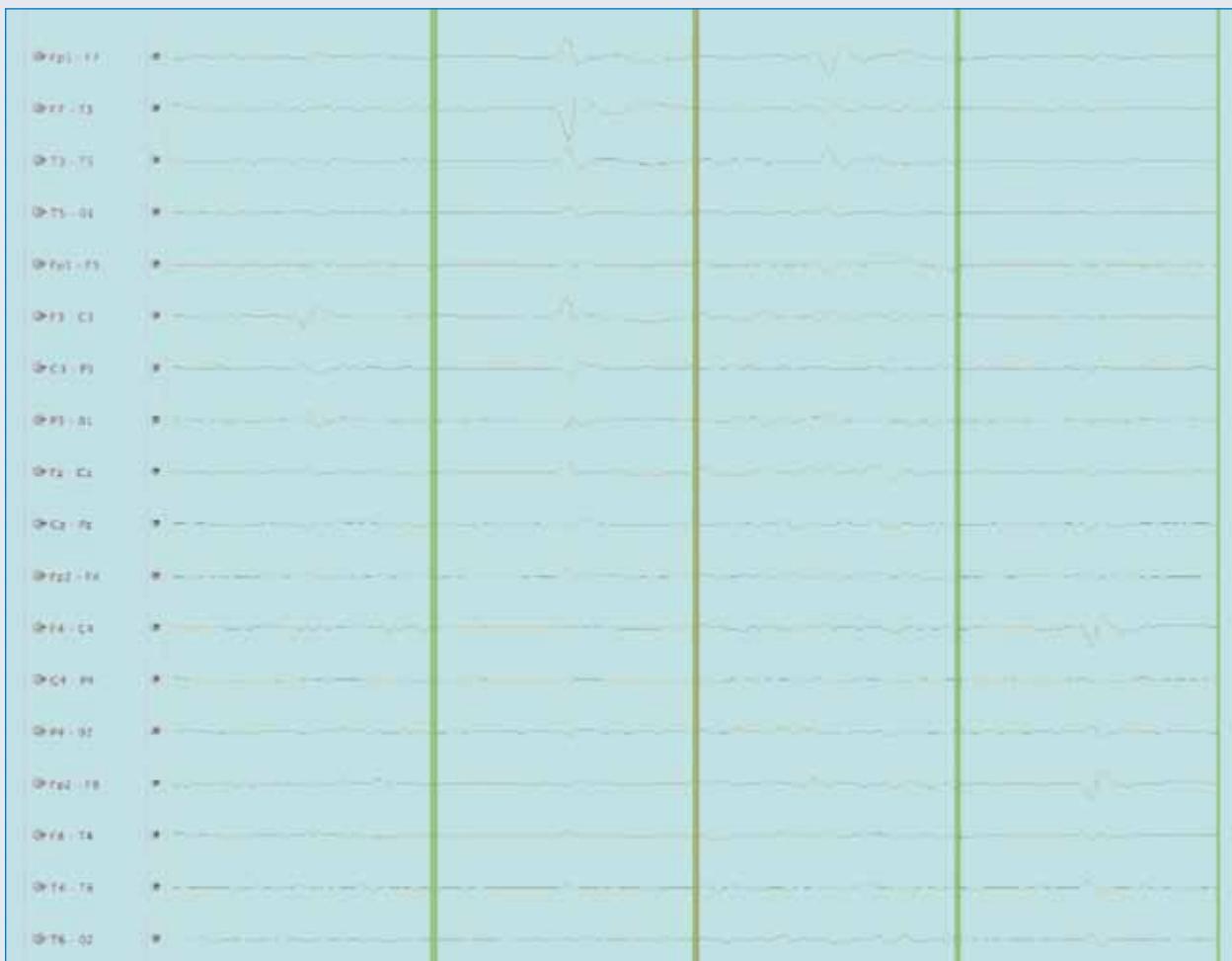
Localization of intracerebral generators from the scalp EEG, developed during the last few years, have been effectively applied to epileptic data [42-44]. In a recent study of epileptic children during presurgical workup, 3D analysis of interictal epileptic activity using standard EEG recordings provided good results in terms of epileptic focus localization [41]. The localization precision is especially high, when EEG is recorded with a larger number of electrodes (64 electrodes), especially concerning low and mesio-temporal foci [42, 45].

#### c. Neuropsychology

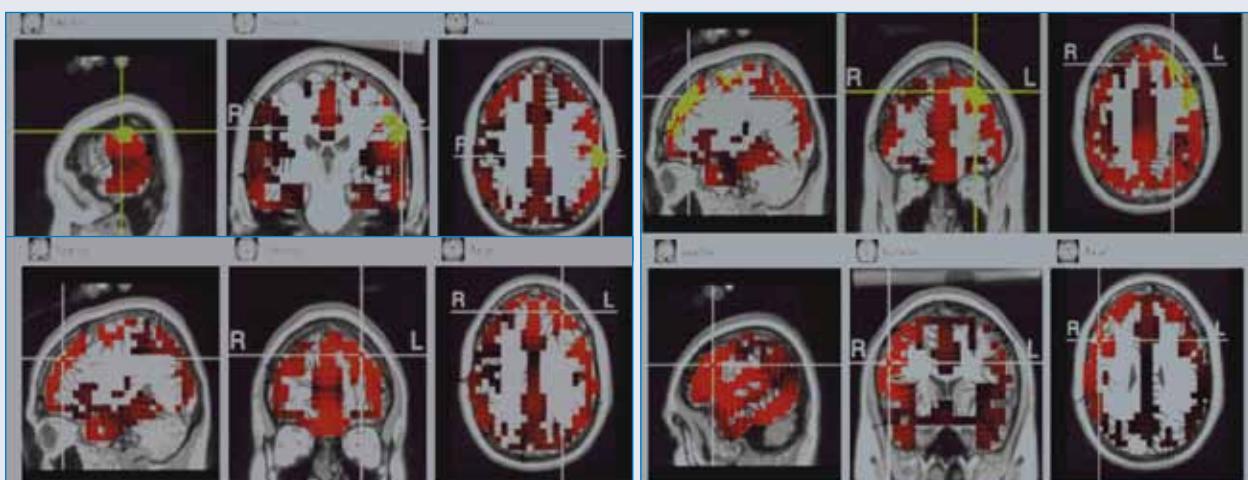
A complete neuropsychological examination procedure is administered to each child by a neuropsychologist with the Hamburg-Wechsler-Intelligenztest for Children (HAWIK-IV) [46], including an age-adequate verbal and non-verbal intelligence scale. This test battery assesses various aspects of oral language including denomination, comprehension and verbal fluency, logical reasoning and processing speed, verbal memory and verbal working memory. Further more the visual spatial memory and the visual spatial working memory (Corsi-block forward, Corsi-block backwards), visual working memory (N-back test, one, two, three), as well as a test of handedness (Hand-Dominanz-Test, HDT) [46-48].



**Figure 1: fMRI: Patient 01 shows a more bilateral activation of the language network in the task „generation of sentences“ in contrast to the control 08.**



**Figure 2:** EGI EEG system: Localisation of 4 sharp wave foci in one patient: Three on the left and one on the right hemisphere.



**Figure 3:** Source localisation results projected on a template: 4 different sharp wave foci in one single patient (corresponding to sharp waves in figure 2)

## Data analysis

The analysis of statistical parametric mapping in EEG Source Imaging was performed using the Geo-Source software. GeoSource is a set of tools to model the neural sources of the brain's electrical fields (EGI; Electrical Geodesic, Inc., 2008; [www.electricalgeodesic.com](http://www.electricalgeodesic.com)). Post-processing and statistical analysis of fMRI images are performed using SPM5 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London). Numerical procedures and calculations to assess these parameters get implemented in MatLab.

The clinical parameters are correlated with the results of fMRI, focus results of EEG Source Imaging as well as with the results of neuropsychological examinations with simple t-Test correlations, multiple regression analysis and multivariate analysis between subjects and between groups.

## Outlook

Childhood epilepsies can interfere with the development of cognitive functions because the pathways of epilepsy are often the same as the cognitive pathways. Because of this, epilepsy is an important model for studying not only reorganisation capacities in pathological conditions, but also for a better understanding of normal development of the brain and the mechanisms of learning. Functional development of the brain is maximal during early childhood. The earlier the onset of epilepsy, the deeper the impact on cognitive function usually is. Also the reorganisation capacities of the pathways are maximal in the young child. However different functions (i.e. motor, visual, language, memory) develop at different ages and it is during the period of maximal development that the pathways are the most likely to be altered by a pathological phenomenon and that they have the best capacities for reorganisation. Functional MR studies are therefore important to make functional reorganisation visible. A better representation of dynamics of reorganisation can be achieved by longitudinal studies; together with studies N° 1 and 2, but in particular with our longitudinal follow-up project in newly diagnosed BECT patients (we will shortly start with) we will hopefully give interesting answers to this topic.

## References

1. Weber P, Jourdan-Moser S, Halsband U. Differences in family history, neuromotor deficits, neuropsychological performance, and comorbid problems between subtypes of children with ADHD and simple attentional difficulties during an initial assessment. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 1511-1517
2. Weber P, Lütschig J, Fahnstich H. Cerebral hemodynamic changes in response to executive function tasks in children with attention deficit disorder measured by near-infrared spectroscopy. *J Dev Behav Pediatr* 2005; 26: 105-111
3. Kobel M, Bechtel N, Specht K et al. Structural and functional imaging approaches in attention deficit/hyperactivity disorder: Does the temporal lobe play a key role? *Psychiatric Research. Neuroimaging* 2010; 183: 230-236
4. Bechtel N, Kobel M, Penner IK et al. Decreased fractional anisotropy in the middle cerebellar peduncle in children with epilepsy and/or attention deficit/hyperactivity disorder: a preliminary study. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 294-298
5. Bechtel N, Penner IK, Klärhöfer M et al. Behavioral and functional effects of Methylphenidate in boys with combined epilepsy/ADHD and boys with developmental ADHD. 11th International Child Neurology Congress. *The International Journal of Child Neuropsychiatry* 2010; (Suppl): 57
6. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 942-948
7. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 50-54
8. Hermann B, Jones J, Dabbs K et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007; 130: 3135-3148
9. Castellanos FX, Lee PP, Sharp W et al. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children, adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA* 2002; 288: 1740-1748
10. Berquin PC, Giedd JN, Jacobsen LK. Cerebellum in attention-deficit hyperactivity disorder: a morphometric MRI study. *Neurology* 1998; 50: 1087-1093
11. Ashtari M, Kumra S, Bhaskar SL et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 448-455
12. Conners CK. *Conners' Rating Scales – revised: technical manual*. New York: MHS, 2001
13. Steinlin M. The cerebellum in cognitive processes: supporting studies in children. *Cerebellum* 2007; 6: 237-241
14. Kobel M, Bechtel N, Weber P et al. Effects of methylphenidate on working memory functioning in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 516-523
15. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London: John Libbey, 2002
16. Giordani B, Caveney AF, Laughrin D et al. Cognition and behavior in children with benign epilepsy with centrottemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res* 2006; 70: 89-94
17. Vinayan, KP, Biji V, Sanjeev V, Thomas V. Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes (BECTS). *Sei-*

- zure 2005; 14: 207-212
18. Deonna T, Roulet-Perez E. *Cognitive and Behavioural Disorders of Epileptic Origin in Children*. Cambridge: University Press, 2005
  19. Deonna T. Cognitive and behavioural manifestations of epilepsy in children. In: Wallace SJ, Farrell K (eds): *Epilepsy in Children*, 2nd edition. London: Arnold, 2004
  20. Pinton F, Ducot B, Motte J et al. Cognitive functions in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epileptic Disord* 2006; 8: 11-23
  21. Monjauze C, Tullera L, Hommet C et al. Language in benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes abbreviated form: rolandic epilepsy and language. *Brain Lang* 2005; 92, 300-308
  22. Riva D, Vago C, Franceschetti S et al. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 278-285
  23. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili I et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 407-412
  24. Billard C, Autret A, Lucas B et al. Are frequent spike-waves during non-REM sleep in relation with an acquired neuro-psychological deficit in epileptic children? *Neurophysiol Clin* 1990; 20: 439-453
  25. Hommet C, Billard C, Motte J et al. Cognitive function in adolescents and young adults in complete remission from benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. *Epileptic Disord* 2001; 3: 207-216
  26. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992; 6: 11-17
  27. Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Smit AM et al. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. *Epilepsia* 1987; 1: 239-245
  28. Springer JA, Binder JR, Hammeke T et al. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999; 122: 2033-2046
  29. Binder JR, Frost JA, Hammeke TA et al. Human brain areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997; 17: 353-362
  30. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 2002; 298: 2013-2015
  31. Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Anton JL et al. Functional segregation of cortical language areas by sentence repetition. *Hum Brain Mapp* 2006; 27: 360-371
  32. Szaflarski JP, Schmithorst VJ, Altaye M et al. A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old. *Ann Neurol* 2006; 59: 796-807
  33. Holland SK, Plante E, Weber Byars A et al. Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *Neuroimage* 2001; 14: 837-843
  34. Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH et al. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology* 1997; 48: 1003-1012
  35. Hertz-Pannier L, Chiron C, Jambaque I et al. Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study. *Brain* 2002; 125: 361-372
  36. Yuan W, Szaflarski JP, Schmithorst VJ et al. fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 2006; 47: 593-600
  37. Liegeois F, Connelly A, Cross JH et al. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain* 2004; 127: 1229-1236
  38. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dys-
  - function in BECTS. *Epilepsia* 2009; 132: 1-9
  39. Penner IK, Kappos L, Rausch M et al. Therapy-induced plasticity of cognitive functions in MS patients: insights from fMRI. *J Physiol Paris* 2006; 99: 455-462
  40. Penner IK, Opwis K, Kappos L. Relation between functional brain imaging, cognitive impairment and cognitive rehabilitation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254: 53-57
  41. Sperli F, Spinelli L, Seeck M et al. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006; 47: 981-990
  42. Michel CM, Lantz G, Spinelli L et al. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 71-83
  43. Ebersole JS. Noninvasive localization of epileptogenic foci by EEG source modeling. *Epilepsia* 2000; 41: 24-33
  44. Michel CM, Grave de Peralta R, Lantz G et al. Spatiotemporal EEG analysis and distributed source estimation in presurgical epilepsy evaluation. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 239-266
  45. Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L et al. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol* 2002; 114: 63-69
  46. Petermann F, Petermann U. *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder IV* (German version of WISC-IV). Bern: Huber, 2008
  47. Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological process in man. *British Medical Bulletin* 1971; 27: 272-277
  48. Steingrüber HJ. Hand-Dominanz-Test (HDT). In: Lienert GA (Hrsg): *Göttingen: Hogrefe*, 1971

#### **Address for correspondence:**

**Alexandre N. Datta, MD**  
**Child Neurology and Development Unit**  
**University Children's Hospital**  
**Spatialstrasse 33**  
**CH 4056 Basel**  
**Tel. 0041 61 704 12 12**  
**Fax 0041 61 704 12 53**  
**[alexandre.datta@ukbb.ch](mailto:alexandre.datta@ukbb.ch)**

# Déficit en transporteur cérébral du glucose de type 1 dans les épilepsies généralisées idiopathiques et cryptogéniques de l'enfant

Sébastien Lebon<sup>1</sup>, Claudia Poloni<sup>1</sup>, Christian Korff<sup>2</sup>, Luisa Bonafé<sup>3</sup> et Eliane Roulet-Perez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique, Département Médico-Chirurgical de Pédiatrie, CHUV, Lausanne

<sup>2</sup> Neuropédiatrie, Service des Spécialités Pédiatriques, Département de l'Enfant et de l'Adolescent, HUG, Genève

<sup>3</sup> Division de Pédiatrie Moléculaire, CHUV, Lausanne

## Résumé

Le déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT1DS) est une affection neuro-métabolique autosomique dominante due à des mutations sur le gène *SLC2A1*, initialement caractérisée par la combinaison d'une épilepsie à début précoce, de mouvements anormaux, de troubles du tonus, d'un retard de développement et d'une microcéphalie acquise secondaire. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence d'une hypoglycorachie ( $< 2,5 \text{ mmol/L}$ ) et d'un rapport glycémie/glycorachie  $< 0,52$ . L'importance et la sévérité des symptômes sont cependant très variables et des formes beaucoup plus modérées ont été récemment décrites en particulier des tableaux pouvant ressembler à des épilepsies généralisées idiopathiques ou cryptogéniques (EGI/C). Dans ces cas, familiaux ou isolés, les sujets peuvent se présenter avec un développement normal et une analyse du liquide céphalo-rachidien faussement rassurante. Un diagnostic de GLUT1DS a une grande importance sur le pronostic, car cette affection est souvent réfractaire aux antiépileptiques, mais est traitable par un régime céto-gène.

Nous faisons l'hypothèse que le GLUT1DS puisse être une cause méconnue d'EGI/C. Le but de cette étude est de déterminer la prévalence des mutations sur le gène *SLC2A1* dans une population d'enfants avec EGI/C et de préciser la description clinique des sujets affectés, de façon à pouvoir établir des critères cliniques/EEG permettant un diagnostic différentiel et une prise en charge plus précoce de la maladie.

Epileptologie 2011; 28: 107 – 110

**Mots clés :** Déficit en GLUT1, épilepsie généralisée idiopathique/cryptogénique

## Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome in Idiopathic and Cryptogenic Generalized Epilepsies of Childhood

Cerebral glucose transporter deficiency syndrome (GLUT1DS) is an autosomal dominantly inherited neurometabolic disorder, due to *SLC2A1* mutations, characterized by early-onset epilepsy, abnormal movements and tone, developmental delay, and acquired microcephaly. The diagnosis is based on hypoglycorachia and low glucose CSF/serum ratio, a key biochemical feature which is usually searched only upon specific suspicion of the disorder. Recent reports have however highlighted widely variable severity of symptoms and the existence of mild forms masquerading idiopathic/cryptogenic generalized epilepsies (I/CGE). These cases can present with normal development and cerebrospinal fluid analysis in the normal range. Early diagnosis of GLUT1 deficiency has a major impact on prognosis, since this condition is often refractory to antiepileptic drugs and treatable by ketogenic diet.

We postulate that GLUT1 deficiency could be an unrecognized cause of I/CGE. The purpose of this study is to determine the prevalence of mutations of the *SLC2A1* gene in a population of children with I/CGE and to refine the clinical description of affected subjects in order to establish clinical and EEG criteria that may allow early recognition and management of this disorder.

**Keywords:** GLUT1 deficiency syndrome, idiopathic/cryptogenic generalized epilepsy

## Defizit an zerebralem Glukosetransporter des Typs 1 bei generalisierter idiopathischer und kryptogener Epilepsie im Kindesalter

Das Defizit an Glukosetransporter des Typs 1 (GLUT1DS) ist eine autosomal-dominante neurometabolische Erkrankung, hervorgerufen durch Mutationen des Gens SLC2A1, welche sich ursprünglich auszeichnet durch eine Kombination von Frühepilepsie, Bewegungsanomalien, tonischen Störungen, Entwicklungsrückständen und einer erworbenen, sekundären Mikrozecephalie. Die Diagnose fundiert auf dem Nachweis einer Hypoglycorachie ( $<2,5\text{ mmol/L}$ ) und einem Verhältnis Glycorachie/Glyzämie  $<0,52$ . Ausmaß und Schweregrad der Symptome sind jedoch sehr unterschiedlich und es wurden in jüngster Zeit viel weniger ausgeprägte Formen beschrieben mit Krankheitsbildern, welche teilweise denjenigen einer generalisierten idiopathischen oder kryptogenen Epilepsie (EGI/K) ähneln können. In solchen, familiär oder vereinzelt auftretenden Fällen, können die Betroffenen einen normalen Entwicklungsstand und auch unauffällige Befunde bei der Untersuchung der zentralen Nervensysteme Flüssigkeit aufweisen. Die GLUT1DSD-Diagnose ist hier von ausschlaggebender Bedeutung für die Voraussage des weiteren Verlaufs, denn diese Erkrankung spricht oft auf eine antiepileptische Therapie nicht an, ist jedoch über eine ketogene Diät therapierbar.

Wir vermuten im Glukosetransporter GLUT1DS eine unerkannte Ursache von EGI/K. Die Studie hat zum Zweck, die Prävalenz von Mutationen auf dem SLC2A1-Gen in einer von EGI/C betroffenen Kinderpopulation zu erheben und die klinische Beschreibung der Betroffenen zu präzisieren, um so klinische Kriterien/EEGs für eine differenzierte Diagnose und therapeutische Frühmassnahmen festzulegen.

**Schlüsselwörter:** Mangel an GLUT1, generalisierte idiopathische/kryptogene Epilepsie

### Etat des connaissances actuelles

#### Introduction

Le déficit en transporteur du glucose de type 1 (GLUT1DS) (OMIM #606777) est une affection autosomique dominante conduisant à une réduction du transport du glucose dans le cerveau [1]. En 1991, De Vivo et al. décrivaient pour la première fois cette affection neuro-métabolique caractérisée par un tableau d'encéphalopathie précoce comprenant un retard de développement global, une microcéphalie acquise, des troubles du tonus et/ou des mouvements anormaux et une épilepsie souvent pharmaco résistante [2-4]. Depuis lors, le spectre clinique s'est considérablement élargi [5]. A côté du phénotype « classique » initialement décrit,

d'autres formes plus modérées ont été rapportées : une forme avec mouvements anormaux sans épilepsie associant une ataxie +/- dystonie et spasticité, un retard de développement global modéré et une croissance du périmètre crânien le plus souvent normale [6], et une forme avec épilepsie et dyskinésie déclenchée par l'exercice prolongé (dystonie paroxystique, choréoathétose, ballisme) [7, 8]. Dans ces formes modérées, une variation des symptômes moteurs, cognitifs et/ou des mouvements paroxystiques peut s'observer en fonction des crises alimentaires au cours du nyctémère («carbohydrate responsive patients ») [5]. Récemment plusieurs publications ont corrélaté le GLUT1DS à des tableaux d'épilepsie généralisée idiopathique (EGI) sporadiques ou familiales à début plus ou moins précoce [9 - 12] élargissant encore le spectre clinique et laissant supposer l'existence de nombreuses formes frustes sous diagnostiquées.

La maladie étant traitable, le diagnostic est important, basé sur la mise en évidence d'un rapport Glucose LCR/plasma à jeun  $< 0,52$  [13] et d'une mutation sur le gène SLC2A1. Un traitement spécifique par un régime cétogène permet dans la majorité des cas le contrôle de l'épilepsie et/ou des mouvements anormaux et améliore la croissance du périmètre crânien [5, 14, 15] ; les effets sur la cognition sont moins évidents mais ont été rapportés en cas de prise en charge précoce [2, 16].

### Bases génétiques et moléculaires

Parmi les 13 protéines transportant le glucose, GLUT1 est la première à avoir été identifiée [17]. Elle est codée par le gène SLC2A1 situé sur le bras court du chromosome 1 (1p34.2). Bien qu'exprimée dans la plupart des tissus, GLUT1 l'est de manière sélective au niveau des erythrocytes, des microvaisseaux cérébraux et des astrocytes. Deux formes de la protéine existent, la forme à 55kDa étant prédominante dans les cellules endothéliales cérébrales où elle est le principal transporteur de glucose. La forme à 45kDa est détectée dans les astrocytes et pourrait jouer un rôle dans la recapture du glucose à ce niveau. GLUT1 est une protéine transmembranaire avec un canal central reliant les milieux intra- et extracellulaires. Deux domaines sont cruciaux, le premier autour du canal central, le deuxième concernant un large domaine intracellulaire [5].

La production d'une protéine GLUT1 aberrante est le résultat d'une mutation hétérozygote dans SLC2A1. La plupart du temps, ces mutations surviennent de novo, une transmission autosomique dominante étant cependant décrite dans les formes familiales [5]. Plusieurs types de mutations ont été identifiés et des corrélations phénotype-génotype ont été émises à partir d'une population de 55 patients avec un GLUT1DS [18] :

Le phénotype « classique » à début précoce est trouvé chez 100% des patients avec délétions exomiques multiples. Des mutations non-sens, faux-sens,

frameshift, splice site sont mises en évidence plus souvent dans les formes modérées et/ou à début tardif. Une mutation faux-sens a été corrélée à une plus grande fréquence de retard mental modéré alors que la fréquence des mouvements anormaux était plus importante dans les autres types de mutations. Cependant, des variations phénotypiques cliniques ont été observées chez des patients avec un génotype identique rendant ces corrélations difficilement interprétables et utilisables [18].

## Moyens diagnostiques

### Analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du LCR vise à rechercher une hypoglycorachie ( $< 2,5 \text{ mmol/L}$ ). La ponction lombaire (PL) doit être faite à jeun et précédée d'un dosage de la glycémie veineuse pour éviter toute hyperglycémie réactionnelle de stress [2, 4]. L'analyse du rapport « glycorachie/glycémie » à jeun est classiquement  $< 0,52$ . Dans les séries de De Vivo et al. et de Wang et al., les patients avec GLUT1DS avaient en moyenne un rapport entre 0,33 et 0,37 [2, 16] ; cependant, des patients avec mutation prouvée et phénotypes modérés avaient des rapports allant jusqu'à 0,59 [6, 7, 12]. La valeur de la glycorachie, bien qu'ayant déjà été rapportée normale dans des formes modérées, reste un élément plus fiable que le rapport LCR/serum [5, 10].

Un lactate bas dans le LCR ( $< 1,6 \text{ mmol/L}$ ) est aussi un marqueur associé utile [2, 4, 16].

### EEG

Le tracé de base peut être diffusément ralenti mais aussi normal. Des décharges intercritiques épileptiformes focales sont plus fréquentes chez le nourrisson alors que des pointes ondes généralisées à 2,5-4Hz se voient plus chez l'enfant de plus de 2 ans [3, 19]. Des anomalies focales frontales uni- ou bilatérales ont été rapportées [10]. Chez les patients sensibles à la prise de glucose (« carbohydrate responsive »), une différence importante peut se voir entre un EEG pré- et post-prandial [10], une amélioration significative des anomalies intercritiques et du rythme de fond apparaissant en post-prandial.

### IRM cérébrale

Le plus souvent normale, cet examen peut montrer des hyper signaux T2 de la substance blanche sous corticale chez le jeune enfant en rapport avec un retard de myélinisation [5, 20]. Un élargissement modéré des espaces péri cérébraux non spécifique peut aussi s'obser-

ver [16].

### Epilepsie et GLUT1 DS

L'épilepsie est un symptôme fréquent dans le GLUT1DS.

Les premiers patients étaient rapportés avec des tableaux d'encéphalopathies avec épilepsie sévère précoce souvent pharmaco-résistantes. Les crises étaient essentiellement des absences, des myoclonies et/ou des crises tonico-cloniques généralisées [2].

Plusieurs publications ont par la suite rapportés des formes plus modérées, élargissant le spectre de GLUT1DS, où les absences précoce ( $< 4 \text{ ans}$ ) apparaissaient comme un type prédominant de crises permettant d'orienter le diagnostic [3, 9, 10].

En 2008, Roulet-Perez et al. rapportaient le cas d'un enfant avec un diagnostic initial d'EGI incluant absences et myoclonies à début précoce et, sur l'EEG, des décharges généralisées de pointes ondes entre 2 - 4 Hz. La pharmacorésistance, l'apparition de troubles des apprentissages avec une intelligence limite et la fluctuation des symptômes en rapport avec les repas ont permis le diagnostic d'un déficit en GLUT1 [10]. Cette observation a, la première, mis en évidence un lien entre un tableau clinique d'EGI et un GLUT1DS. Ces constatations ont par la suite été retrouvées dans des formes familiales d'épilepsie : en 2009, Mullen et al. rapportaient deux familles avec mutations sur SLC2A1 chez 12 sujets présentant tous une épilepsie dont le début allait de 3 à 34 ans. 8/12 sujets présentaient un tableau d'EGI dont des cas d'épilepsie absence de début variable allant de formes précoce à des révélations tardives (âge adulte). Parmi eux, deux cas avaient une épilepsie absence de l'enfant apparemment typique. L'un d'entre eux avait évolué vers une épilepsie myoclonique juvénile. De plus, deux cas d'épilepsie myoclono-astatique étaient rapportés ainsi que deux cas d'épilepsie partielle (1 multifocale, 1 temporaire). Les crises étaient contrôlées dans 8 cas. Une intelligence normale était notée dans 10 cas. 5 sujets n'avaient aucun autre signe neurologique. De plus, les glycorachies obtenues pour trois des sujets montraient des valeurs peu abaissées voire sub-normales ( $> 2,2 \text{ mmol/L}$  et un rapport glucose LCR/sang à 0,52 dans un cas) [12].

Le modèle de l'épilepsie dans le GLUT1DS a donc évolué au cours du temps d'un tableau d'encéphalopathie avec épilepsie sévère à des formes familiales d'EGI ou d'autres syndromes épileptique de l'enfant, notamment le syndrome de Doose [12]. Dans ces formes très modérées, l'analyse du LCR apparaît insuffisante et faussement rassurante avec des valeurs peu abaissées voire normales.

## Hypothèses de travail et buts

### Hypothèse

- Sur la base des études de Suls et al. [11] et Mullen et al. [12], le spectre du GLUT1 apparaît large et responsable d'épilepsies généralisées (absence, myoclonies, crises tonico-cloniques généralisées, crises toniques et atoniques) idiopathiques ou cryptogéniques. Nous faisons donc l'hypothèse que le GLUT1DS pourrait être une cause monogénique méconnue d'EGI/C familiale et sporadique.

### Buts

- Déterminer dans une population d'enfants et d'adolescent avec EGI/C, la prévalence du GLUT1DS.
- Déterminer chez les sujets affectés des critères cliniques et EEG nouveaux, caractéristiques du GLUT1DS permettant un diagnostic et une prise en charge rapide et adaptée.
- En cas de découverte de mutations dans *SLC2A1*, poursuivre la corrélation phénotype/génotype.

## Méthodes

### Type d'étude

Multicentrique, transversale

### Population

Enfants suivis dans les unités de neuropédiatrie de Lausanne et Genève et des autres unités de neuropédiatrie suisses souhaitant participer à l'étude.

### Recrutements des patients

#### Critères d'inclusion

- Age ≤ 18 ans
- Diagnostic d'épilepsie généralisée (absences et/ou myoclonies et/ou crises tonico-cloniques généralisées et/ou crises toniques et/ou atoniques) idiopathique (développement normal, rythme de fond EEG normal, pas de pharmacorésistance) ou cryptogénique (retard de développement et/ou rythme de fond EEG anormal et/ou pharmacorésistance).

### Critères d'exclusion

- Epilepsie symptomatique identifiée
  - Syndrome génétique connu responsable d'épilepsie (ex. Angelman, Rett,...)
  - IRM anormale pouvant expliquer l'épilepsie (trouble de la migration/gyration, séquelle d'AVC,...)
- Syndrome épileptique avec étiologie connue (Mutation sur le gène *SCN1A* pour syndrome de Dravet ou un « Genetic Epilepsy and Febrile Seizures+ »)
- La présence de crises et/ou d'anomalies EEG focales en plus de crises/décharges épileptiformes généralisées permettent d'inclure le patient, mais les sujets présentant un tableau typique d'épilepsie partielle rolandique ou un syndrome de Panayiotopoulos sont exclus.

### Evaluation

#### Clinique

Chaque patient bénéficiera d'une évaluation clinique complète par le neuropédiatre du centre participant à l'étude à l'aide d'une fiche clinique standardisée.

#### EEG

Un enregistrement électro-encéphalographique de veille avec hyperventilation et stimulation lumineuse intermittente (et si possible de sommeil) avec 21 électrodes sera réalisé, s'il n'a pas été fait dans les 6 mois précédents, pour chaque patient entrant dans l'étude. En cas de découverte d'une mutation sur *SLC2A1* on complètera par un EEG de sommeil et un tracé pré- et post-prandial dans le centre où l'enfant a été recruté s'il n'a pas déjà été réalisé.

#### Etude moléculaire

L'ADN génomique sera extrait des leucocytes selon les procédures standard (Quiagen DNA mini kit). Les oligonucléotides pour l'amplification du gène *SLC2A1* seront dessinés sur la séquence de référence Genbank accession number NM\_006516. Les 10 exons, les régions intron-exon et la région du promoteur du gène *SLC2A1* seront amplifiées par PCR de l'ADN purifié des patients et d'au moins un contrôle par série, à partir d'une dilution à 20 ng/ul. Les amplicons seront contrôlés par gel-électrophorèse selon des méthodes standard. Les produits de PCR seront séquencés dans les deux sens en utilisant les mêmes oligonucléotides utilisés pour l'amplification et éventuellement avec des oligonucléotides internes si nécessaire. Les réactions de séquençage seront effectuées selon le protocole et avec le kit du Big

Dye v. 1.1 (Applied Biosystems) et l'électrophorèse capillaire des fragments fluorescents seront séparés sur un appareil ABI 3100 Avant (Applied Biosystems). La lecture des séquences sera programmée sur le logiciel Variant Reporter v. 1.0.

Les résultats positifs (présence d'un changement dans *SLC2A1*) seront confirmés par une 2<sup>ème</sup> amplification et séquençage à partir d'une nouvelle dilution de la solution stock de l'ADN du patient. Des délétions/duplications dans *SLC2A1* seront détectées par MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) en utilisant le SALSA MLPA kit P138 *SLC2A1* (MRC Holland, Amsterdam).

L'interprétation des nouvelles variantes comme pathogènes se basera sur les critères suivants : i) absence dans l'ADN de 100 contrôles de la même ethnité ; ii) introduction d'un frameshift et/ou d'un codon de stop prématûré ; iii) changement d'un acide aminé conservé à travers les espèces ; iv) analyse *in silico* par au moins 2 programmes de prédiction de pathogénicité.

### Investigations supplémentaires chez les patients avec changements dans le gène du GLUT1

Les patients chez lesquels une variation du gène *SLC2A1* a été trouvée seront investigués de façon plus approfondie comme suit :

- EEG pré- et post-prandial et tracé de sommeil (sieste ou après déprivation selon âge) si non obtenu auparavant.
- Ponction lombaire pour détermination de la glycémie, du lactate et du rapport glucose LCR/plasma (en conditions standardisées le matin à jeun avec prise de sang avant la PL). Cet examen étant invasif, il sera discuté au cas par cas.
- Examen psychométrique avec utilisation d'une échelle d'intelligence de Weschler pour évaluation des compétences académiques et si possible évaluation neuropsychologique plus approfondie.
- Une étude fonctionnelle sera envisagée dans un second temps par dosage de l'activité du transporteur GLUT1 érythrocytaire.

### Ethique

Un consentement éclairé sera obtenu pour chaque patient signé par le répondant légal des enfants ainsi que par l'enfant lui-même si âgé de plus de 14 ans. Le formulaire de consentement ainsi qu'une feuille d'information expliquant les buts de l'étude, les implications diagnostiques et thérapeutiques et les procédures pratiques seront donnés à chaque famille lors d'un entretien de l'investigateur ou d'un collaborateur lors du recrutement du patient. Le formulaire de consentement ainsi que la feuille d'information (en français

et allemand) seront soumis à la commission d'éthique de l'Université de Lausanne et de Genève ainsi qu'aux différentes commissions d'éthique affiliées aux centres désirant participer à l'étude.

### Apports et innovations de l'étude

L'étude de la prévalence du GLUT1DS dans un large groupe d'enfants épileptiques n'a encore jamais été faite. De nombreux syndromes épileptiques de l'enfant restent de cause inexpliquée et GLUT1DS pourrait être une de ces causes dont la fréquence et l'importance restent à déterminer. L'étude des enfants affectés pourrait, dans un second temps, permettre d'identifier des caractéristiques cliniques, neuropsychologiques et électro physiologiques spécifiques aux formes d'épilepsies rencontrées avec ce diagnostic. La reconnaissance d'un GLUT1DS est d'une importance majeure en termes de prise en charge et de pronostic, un traitement par diète céto-génique pouvant être proposé pour les cas réfractaires aux traitements conventionnels. Nous espérons vivement que notre projet de recherche auquel tous les neuropédiatres suisses sont conviés à participer pourra contribuer à répondre aux questions soulevées dans cet article.

### Références

1. Seidner G, Alvarez MG, Yeh JI et al. GLUT-1 deficiency syndrome caused by haploinsufficiency of the blood-brain barrier hexose carrier. *Nat Genet* 1998; 18: 188-191
2. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycemia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-709
3. Leary LD, Wang D, Nordli DR Jr et al. Seizure characterization and electroencephalographic features in Glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2003; 44: 701-707
4. Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome - 2007 update. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 707-716
5. Brockmann K. The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome. *Brain Dev* 2009; 31: 545-552
6. Friedman JR, Thiele EA, Wang D et al. Atypical GLUT1 deficiency with prominent movement disorder responsive to ketogenic diet. *Mov Disord* 2006; 21: 241-245
7. 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
8. 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
9. Brockmann K, Wang D, Korenke CG et al. Autosomal dominant glut-1 deficiency syndrome and familial epilepsy. *Ann Neurol* 2001; 50: 476-485
10. Roulet-Perez E, Ballhausen D, Bonafé L et al. Glut-1 deficiency syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 1955-1958

11. 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
12. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P et al. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology* 2010; 75: 432-440
13. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain – a review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 295-304
14. Klepper J, Scheffer H, Leiendoeker B et al. Seizure control and acceptance of the ketogenic diet in GLUT1 deficiency syndrome: a 2- to 5-year follow-up of 15 children enrolled prospectively. *Neuropediatrics* 2005; 36: 302-308
15. Veggio P, Teutonico F, Alfei E et al. Glucose transporter type 1 deficiency: ketogenic diet in three patients with atypical phenotype. *Brain Dev* 2010; 32: 404-408
16. Wang D, Pascual JM, Yang H et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects. *Ann Neurol* 2005; 57: 111-118
17. Mueckler M, Caruso C, Baldwin SA et al. Sequence and structure of a human glucose transporter. *Science* 1985; 229: 941-945
18. 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
19. von Moers A, Brockmann K, Wang D et al. EEG features of glut-1 deficiency syndrome. *Epilepsia* 2002; 43: 941-945
20. Klepper J, Engelbrecht V, Scheffer H et al. GLUT1 deficiency with delayed myelination responding to ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 130-133

**Adresse de correspondance :**

**Dr Sébastien Lebon**

**Unité de Neurologie et Neuroréhabilitation Pédiatrique**

**CHUV**

**Rue du Bugnon**

**CH 1011 Lausanne**

**Tél. 0041 21 3143563**

**Fax 0041 21 3143572**

**Sébastien.Lebon@chuv.ch**



# NEU in der Epilepsie- Therapie

- Verzögerte Freisetzung mit gleichmässigem Wirkspiegel
- Verbesserte Verträglichkeit<sup>1</sup>
- Hohe Dosierungsflexibilität für individuelle Bedürfnisse



Apydan® extent 150 mg



Apydan® extent 300 mg



Apydan® extent 600 mg

Getürknete Fachinformation Apydan® extent (Oxcarbazepin)

**Wirkstoff:** Oxcarbazepin; **Darreichungsformen:** Täblittern mit veränderter Wirkstofffreisetzung zu 300 mg und 600 mg. **Indikation:** Apydan® extent wird zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle und generalisierte tonisch-klonischen Anfällen angewendet. Apydan® extent wird bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren eingesetzt. **Dosierung:** Erwachsender: Zur Mono- oder Kombinationstherapie kann die Behandlung mit Apydan® extent mit einer Tagesdosis von 600 mg (8-10 mg/kg/d) verteilt auf 2 Einzeldosen begonnen werden. Die Tagesdosis kann in Abständen von einer Woche und in Schritten von höchstens 600 mg bis zum klinischen Ansprechen gesteigert werden. Die Erhaltungsdosis liegt bei Tagesdosierungen zwischen 600 und 2400 mg. Kinder ab 6 Jahre: Zur Mono- oder Kombinationstherapie sollte mit einer Dosis von 8-10 mg/kg/d verteilt auf 2 Einzeldosen begonnen werden. In der Kombinationstherapie wurden therapeutische Erfolge mit einer mittleren Erhaltungsdosis von 30 mg/kg/d erzielt. Wenn klinisch erforderlich, kann die Tagesdosis in Abständen von einer Woche und in Schritten von höchstens 10 mg/kg/d bis zu einer Maximaldosis von 46 mg/kg/d gesteigert werden. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Oxcarbazepin bzw. verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe gemäß Zusammensetzung. **Vorsichtsmassnahmen:** Es wird empfohlen, die Wirksamkeit bei Frauen, die während der Schwangerschaft mit Apydan® extent behandelt werden, sorgfältig zu überwachen und vor und während der Schwangerschaft zusätzlich Folsäure zu geben. Patienten sollen hinsichtlich Anzeichen von Suizidgefährden und suizidalem Verhalten überwacht werden. **Unerwünschte Wirkungen:** Am häufigsten traten Schläfrigkeit (Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens), Kopfschmerzen, Schwindel, Diplopie, Übelkeit, Erbrechen und Müdigkeit auf. **Interaktionen:** Oxcarbazepin und sein pharmakologisch aktiver Metabolit hemmen CYP2C19. Daher können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die darüber metabolisiert werden. Oxcarbazepin und sein pharmakologisch aktiver Metabolit sind Induktoren der Cytochrome Cyp3A4 und CYP3A5. Dies führt zu einem niedrigeren Serumspiegel von Arzneimitteln, wie z.B. oraler Kontrazeptiva, Dihydroxyridine und Immunsuppressiva, die über diese Enzyme metabolisiert werden. **Abgabekategorie:** B, kassenzulässig. **Zulassungsinhaber:** Desitin Pharma GmbH, Hammerstr. 47, 4410 Liestal. Stand der Information: Februar 2011.

Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz ([www.kompendium.ch](http://www.kompendium.ch)).

<sup>1</sup> Steinhoff, B.; Wendling, A-S. Short-term impact of the switch from immediate release to extended-release oxcarbazepine in epilepsy patients on high dosages. *Epilepsy Res* 2009;87:256-9.

## **Alfred-Hauptmann-Preis**

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

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

Ausgezeichnet wird die beste wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangenen 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 sollten in englischer Sprache verfasst sein. Zusätzlich zu den Arbeiten sind folgende weitere Unterlagen einzureichen:

- ein Lebenslauf,
- eine Stellungnahme des Klinik-/Institutsvorstandes zur Bewerbung,
- für den Fall von Mehrautorenarbeiten, bei denen nicht alle Autoren am Preis beteiligt werden sollen, eine Aussage über den Anteil der einzelnen Autoren an der publizierten Arbeit.

Die Arbeiten sind in vierfacher Ausführung bis zum

**31.12.2012**

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, Günther Sperk, Univ.-Prof. Dr. Abteilung Pharmakologie, Medizinische Universität, Innsbruck.



# Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

## „Im Schatten des Wolfes“

Mit der freundlichen Erlaubnis der finnischen Regisseurin und des Produzenten realisierte die Epilepsie-Liga eine DVD des Spielfilms „Im Schatten des Wolfes“ und fügte den englischen und französischen Untertiteln noch deutsche hinzu, um den sehr berührenden und ästhetischen Film einem möglichst grossen Publikum zugänglich zu machen.

Erhältlich bei der Epilepsie-Liga, info@epi.ch, Tel. 043 488 67 77

## **“L’ombre du loup”**

Avec l'aimable permission de la metteuse en scène finlandaise et du producteur, la Ligue contre l'Epilepsie a produit un DVD du long-métrage „L'ombre du loup“ et a complété le sous-titrage anglais et français par une version allemande pour rendre ce film touchant et esthétique accessible à un public aussi vaste que possible.

**Peut être commandé à la Ligue contre l'Epilepsie, info@epi.ch, tél. 043 488 67 77**



**Senden Sie mir bitte:**

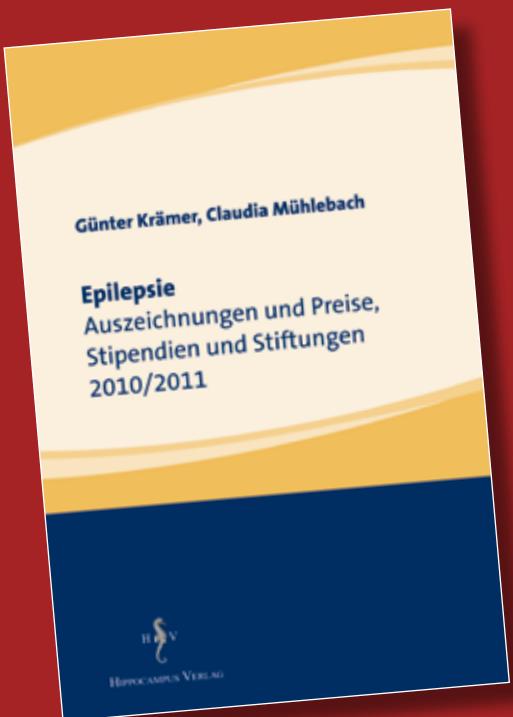
Bestellgutschein

— F —

- |   |  |
|---|--|
| <a href="#">Flyer „Epilepsie im Alter“</a>                                | <a href="#">Ratgeber für Legate</a>                            |
| <a href="#">Flyer „Mann und Epilepsie“</a>                                | <a href="#">Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“</a>        |
| <a href="#">Flyer „Was ist Epilepsie“</a>                                 | <a href="#">DVD „Signs of Epileptic Seizures“</a>              |
| <a href="#">Flyer „Ursachen von Epilepsien“</a>                           | <a href="#">DVD „Dissoziative Anfälle“</a>                     |
| <a href="#">Flyer „Merkmale von Anfällen“</a>                             | <a href="#">DVD „L’ombre du loup   Im Schatten des Wolfes“</a> |
| <a href="#">Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“</a>                 |  |
| <a href="#">Flyer „Medikamentöse Behandlung“</a>                          |  |
| <a href="#">Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“</a>                         |  |
| <a href="#">Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“</a>                        |  |
| <a href="#">Flyer „Reisen und Epilepsie“</a>                              |  |
| <a href="#">Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga</a>           |  |
| <a href="#">Flyer „Autofahren und Epilepsie“</a>                          |  |
| <a href="#">Flyer „Sport und Epilepsie“</a>                               |  |
| <a href="#">Flyer „Arbeit und Epilepsie“</a>                              |  |
| <a href="#">Fachzeitschrift „Epileptologie“</a>                           |  |
| <a href="#">„Epilepsie News“</a>  |  |
| <a href="#">Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga</a> |  |

Ich (wir) möchte(n):

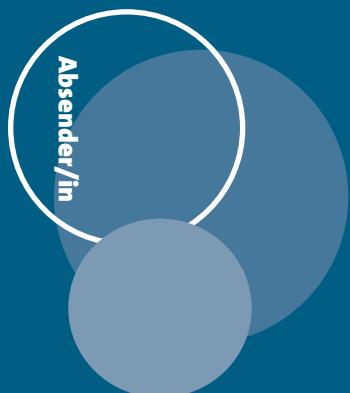
- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.
  - Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



## Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2010/2011“ von Günter Krämer und Claudia Mühlbach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf [www.epi.ch](http://www.epi.ch) unter Publikationen herunterladen oder bei [info@epi.ch](mailto:info@epi.ch) bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

eMail				
Telefon				
PZ   Ort				
Strasse   Nr.				
Name   Vorname				



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 2011**

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 3 | 2011

#### Epilepsie und Psychiatrie

**Psychiatrische Probleme in der Betreuung von Menschen mit geistiger Behinderung**  
*Thomas Dorn | Zürich*

**Ethische Dilemmata in der Betreuung von Menschen mit geistiger Behinderung**  
*Jörg Wehr | Zürich*

**Erethisches Verhalten bei geistiger Behinderung im Spannungsfeld von agogischen und psychiatrischen Interventionen**  
*Stefan Dold | Zürich*

**Psychopharmakologische Behandlung ethischen Verhaltens bei Menschen mit geistiger Behinderung**  
*Reinhard Ganz | Zürich*

**I progetti di formazione mirata ai cittadini con epilessia nell'area milanese**  
*Paola Somenzi, Ada Piazzini, Raffaele Canger e Roberto Vigorelli | Milano, Italia*

### 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 **Ge schäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: vier Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, vier Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

## Forschungsförderung



Dr. med. Johannes Lemke

Dr. med. Johannes Lemke von der Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Abteilung Humangenetik, Inselspital Bern, erhielt den diesjährigen Forschungsförderungspreis der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie. Das unterstützte Projekt betrifft die Aufklärung genetischer Ursachen von rezessiven Epilepsieerkrankungen. Die Preisverleihung fand am 20. Mai anlässlich der 185. Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) in Luzern statt.

Ziel der prämierten Studie ist, bei Familien mit dem Verdacht auf eine bislang unbekannte, autosomal-rezessive Epilepsieerkrankung bzw. syndromale Erkrankung mit Epilepsie als wichtiges Symptom jeweils einen Index-Patienten mittels Exom-Sequenzierung zu analysieren und die hierbei gefundenen homozygoten bzw. compound-heterozygoten Sequenzveränderungen bei weiteren betroffenen und nicht-betroffenen Verwandten zu überprüfen. Hierdurch erhoffen sich die Forschenden, die zur Erkrankung führenden genetischen Veränderungen der jeweiligen Familie identifizieren zu können.

Die Klärung des ursächlichen genetischen Defektes in einer Familie ermöglicht eine genaue Beratung über Anlageträgerschaft und Wiederholungsrisiko in der Familie. Unter Umständen wird in den Familien sogar eine pränatale Diagnostik auf die jeweilige Erkrankung möglich.

Unabhängig vom individuellen Informationsgewinn für die Familie ist die Identifizierung neuer Epilepsiegene von immenser wissenschaftlicher Bedeutung, da hierdurch das höhere Ziel eines besseren Verständnisses der zugrunde liegenden Pathomechanismen und damit der Hirnentwicklung an sich sowie eventuell sogar der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze besser verfolgt werden kann.

## Neuwahlen im Vorstand



Urs Sennhauser



Margitta Seeck

Die Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga vom 20. Mai 2011 in Luzern wählte Margitta Seeck, Genf, und Urs Sennhauser, Hettlingen, neu in den Vorstand. Urs Sennhauser ist neuer Präsident von Epi-Suisse und ersetzt Regina Henggeler im Epilepsie-Liga-Vorstand.

Margitta Seeck arbeitet als Professorin an den Hôpitaux Universitaires de Genève im Département des Neurosciences, Clinique de Neurologie, Urs Sennhauser ist diplomierte Maschineningenieure ETH und Geschäftsführer der Buma Wärmetechnik AG. Die Mitgliederversammlung hiess eine kleine Änderung der Statuten gut, so dass die Zahl der Vorstandsmitglieder von 12 auf 13 erhöht werden konnte.

### Mise au concours – Soutien de la recherche

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

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

CHF 20'000.—

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

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

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

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2011

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

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

### Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 10'000.—

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

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

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

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

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

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) jusqu'au

31.12.2012

et comporter les pièces suivantes :

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

### 2011

**8.-10.7.2011** | Fraueninsel Chiemsee, Deutschland  
**25. Vogtareuther Epilepsieseminar, 15. Vogtareuther Epilepsie-Workshop und 6. Vogtareuther Neurorehabilitationsseminar**  
Information: Imke Arbinger,  
Tel. 0049 / 8038 / 902449,  
e-mail: iarbinger@schoen-kliniken.de

**14.-19.7.2011** | Florenz, Italien  
**8th International Brain Research Organisation (IBRO) World Congress of Neuroscience**  
Information: Newtours S.p.A., Via Augusto Righi, 8, 50019 Sesto Fiorentino, Florenz, Italien,  
Tel. 0039 / 055 / 33611,  
Fax 0039 / 055 / 3033895,  
e-mail: ibro2011@newtours.it, www.newtours.it

**17.-29.7.2011** | San Servolo, Italien  
**Advanced International Course: Bridging Basic with Clinical Epileptology – 4**  
Information: Fax: 0039 / 02700445211,  
e-mail: epilepsysummercourse@univiu.org,  
www.ilae.org, www.epilearn.eu

**28.8.-1.9.2011** | Rom, Italien  
**29th International Epilepsy Congress**  
Information: 29th International Epilepsy Congress ILAE/IBE congress Secretariat, 7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Irland,  
Tel. 003531 / 120 / 56720,  
Fax 003531 / 120 / 56156,  
e-mail: rome@epilepsycongress.org,  
www.epilepsycongress.org

**8.9.2011** | Biel/Bienne, 17 Uhr  
**Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga**  
Information: Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886777,  
Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**8.9.2011** | Biel/Bienne, 19.30 Uhr  
**Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga**  
Information: Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886777,  
Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**10.-13.9.2011** | Budapest, Ungarn  
**15th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)**  
Information: Kenes International,  
17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1,  
Tel. 0041 / 22 / 9080488,  
Fax 0041 / 22 / 7322850,  
e-mail: efns2011@kenes.com,  
www.kenes.com/efns2011 oder  
www.efns.org/efns2011

**14.-17.9.2011** | Gargnano, Italien  
**23. Praxisseminar über Epilepsie**  
Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland,  
Tel. 0049 / 40 / 5388540,  
Fax 0049 / 40 / 5381559,  
e-mail: post@stiftung-michael.de,  
www.stiftungmichael.de

**15./16.9.2011** | Zürich, Schweiz. Epilepsie-Zentrum  
**Multiprofessioneller Fachkongress Epilepsie**  
Information: www.swissepi.ch

**15.-18.9.2011** | Prien/Chiemsee, Deutschland  
**17. Tagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises für Epilepsie**  
Information: Prof. Dr. med. Hermann Stefan, Claudia Saint Lot, Neurologische Universitäts-Klinik, Schwabachanlage 10, D-91054 Erlangen, Deutschland,  
Tel. 0049 / 9131 / 8536989,  
Fax 0049 / 9131 / 8534226,  
e-mail: hermann.stefan@uk-erlangen.de,  
claudia.saint-lot@uk-erlangen.de

**18.-25.9.2011** | Jerusalem, Israel  
**4th Eilat International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy**  
Information: Target Conferences, P.O. Box 29041, Tel Aviv 61290, Israel,  
Tel. 00972 / 3 / 5175150,  
Fax 00972 / 3 / 5175155,  
e-mail: eilatedu@targetconf.com, www.eilat-aeds.com

**25.-28.9.2011** | San Diego, USA  
**136th Annual Meeting of the American Neurology Association (ANA)**  
Information: American Neurological Association,  
5841 Cedar Lake Road, Suite 204, Minneapolis,  
MN 55416, USA  
Tel. 001 / 952 / 5456284,  
Fax 001 / 952 / 5456073,  
e-mail: ana@lmsi.com, www.aneuroa.org

**28.9.-1.10.2011** | Wiesbaden, Deutschland  
**Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2011**  
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

**29.9.-1.10.2011** | Zürich  
**Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde**  
Information: Prof. Jürg Kesselring, Valens, Dr. Günter Krämer, Zürich, Rehabilitationszentrum Sekretariat,  
7317 Valens,  
Tel. 0041 / 81 / 3031408,  
Fax 0041 / 81 / 3031410,  
e-mail: g.wyttenbach@klinik-valens.ch

**6.10.2011** | Genève, 16 Uhr  
**Manifestation de formation de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie**  
Information: Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886777,  
Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**6.10.2011** | Genève, 18.30 Uhr  
**Manifestation publique de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie**  
Information: Epilepsie-Liga,  
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,  
Tel. 0041 / 43 / 4886777,  
Fax 0041 / 43 / 4886778,  
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

**6.-8.10.2011** | Dresden  
**43rd International Danube Neurology Symposium 2011**  
Information: CPO Hanser Service, Hamburg Office,  
Hanser & Co GmbH, P.O. Box 12 21, 22882 Barsbüttel,  
Deutschland  
Tel. 0049 / 40 / 6708820,  
Fax 0049 / 40 / 6703282,  
e-mail: danube2011@cpo-hanser.de,  
www.danube2011.org

**26.-29.10.2011** | Savannah, GA, USA  
**40th Annual Meeting of the Child Neurology Society**  
Information: Child Neurology Society, (CNS) National Office, 1000 W. County Road E, Suite 290, Saint Paul, Minnesota 55126, USA,  
Tel. 001 / 651 / 4869447,  
Fax 001 / 651 / 4869436,  
e-mail: nationaloffice@childneurologysociety.org,  
www.childneurologysociety.orgP

**3.-5.11.2011** | St. Gallen  
**186. 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

**10.-12.11.2011** | Bordeaux, Frankreich  
**14èmes Journées Françaises de l'Epilepsie**  
Information: www.lfce.fr

**12.-16.11.2011** | Washington, DC, USA  
**41th Annual Meeting 2011 of the Society for Neuroscience**  
Information: Society for Neuroscience, 1121 14th Street, NW Suite 1010, Washington, DC 20005, USA,  
Tel. 001 / 202 / 9624000,  
Fax 001 / 202 / 9624941,  
e-mail: info@sfn.org, www.sfn.org

**12.-18.11.2011** | Marrakesh, Marokko  
**20th World Congress of Neurology**  
Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva 1,  
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,  
e-mail: 1efns2011@kenes.com, www.kenes.com/efns2011, www.efns.org/efns2012,  
www.wcn-neurology.org

**19.11.2011** | Zürich, 10 Uhr

**Patiententag**

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

**2.-6.12.2011** | Baltimore, MD, USA

**65th American Epilepsy Society (AES) Annual Meeting**

Information: American Epilepsy Society, 342 North  
Main Street, West Hartford, CT 06117-2507, USA,  
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,  
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

## 2012

**29.2.-3.3.2012** | Stuttgart

**52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für  
Epileptologie e.V. (DGfE)**

Information: Prof. H. Lerche, Abt. Neurologie,  
Epileptologie, Univ. Tübingen, Hertie-Inst. für klin.  
Hirnforschung, Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen,  
Deutschland  
Tel. 0049 / 7071 / 2982057,  
Fax 0049 / 7071 / 295260,  
e-mail: holger.lerche@uni-tuebingen.de,  
www.dgfe.info

**28.-31.3.2012** | Prag, Tschechien

**2nd International Congress on Epilepsy, Brain and  
Mind**

Information: GUARANT International spol. s r.o., Opletalova 22, 110 00 Prag 1, Tschechien,  
Tel. 00420 / 284 / 001444,  
Fax 00420 / 284 / 001448,  
e-mail: ebm2012@guarant.cz, www.epilepsy-brain-  
mind2012.eu

**21.-28.4.2012** | New Orleans, USA

**64th 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

**3.-5.5.2012** | Lugano

**Gemeinsame Jahrestagung von SGKN/SNG/SLgE**

Information: IMK Institut für Medizin und  
Kommunikation AG, Harald F. Grossmann,  
Executive Partner, Münsterberg 1, 4001 Basel,  
Tel. 0041 / 61 / 2713551,  
Fax 0041 / 61 / 2713338,  
e-mail: harald.grossmann@imk.ch



## 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 Büro für Design | 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