Epileptologie | 30. Jahrgang

September | 2013 ISSN 1660-3656

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Hennric Jokeit | Zürich
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Oliver Maier | St. Gallen
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Serge Vulliémoz | Genève

Beirat

Alexandre Datta | Basel
Thomas Grunwald | Zürich
Christian W. Hess | Bern
Anna Marie Hew-Winzeler | Zürich
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph Michel | Genève
Christoph Pachlatko | Zürich
Monika Raimondi | Lugano
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten

Inhalt

Editorial *147 – 149*

Combination of Electroencephalographic and Magnetic Resonance Imaging to Characterize Epileptic Networks
Christoph M. Michel *150 – 157*

Structure, Function and Genes: What Can We Learn from MRI
Giorgi Kuchukhidze, Eugen Trinka *158 – 166*

Hereditäre epileptische Enzephalopathie mit Amelogenesis imperfecta Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS). Bericht über einen weiteren, posthum erfassten Patienten aus der Zentralschweiz.
Otmar Tönz, Bernhard Steiner, Anna Schossig, Johannes Zschocke, Alfried Kohlschütter *167– 174*

Epilepsie-Liga-Mitteilungen *175 – 198*

Kongresskalender *199 – 200*

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

Richtlinien für die Autoren

Allgemeines

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

Redaktionsanschrift

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

Hinweise zur Manuskripterstellung

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

1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
3. **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:

- DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
- Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
- Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.

4. **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:

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

Was ist an die Redaktion einzureichen?

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

Editorial

Dr. med. Günter Krämer

Das vorliegende Heft der Epileptologie fällt aus mehreren Gründen etwas aus dem üblichen Rahmen. Nachdem ich relativ kurzfristig für ein anderes Mitglied der Redaktionskommission die Aufgabe übernehmen musste, ein Heft zu koordinieren, lag es für mich nahe, dies mit der erneut – sowohl wissenschaftlich als auch finanziell – erfolgreichen Epilepsie-Dreiländertagung zusammen mit den Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epilepsie Mitte Mai in Interlaken zu verbinden.

Was lag näher, als die Referenten des Präsidenten-Symposiums mit jeweils einem Beitrag aus den drei Ländern zu bitten, ihre Vorträge als Manuskript einzureichen. Erfreulicherweise sagten auch alle drei Referenten zu, letztendlich konnte der Beitrag aus Deutschland aber nicht fristgerecht erstellt werden. Den deswegen zur Verfügung stehenden Raum konnten wir für ein eingereichtes Manuskript mit Langzeit-Daten zu einem erstmals in der Schweiz beschriebenen seltenen Epilepsiesyndrom zur Verfügung stellen. Lassen Sie mich die Beiträge kurz kommentieren.

Christoph Michel berichtet über die jahrelangen und in zahlreichen hochrangigen Zeitschriften publizierten Erfahrungen der Genfer Arbeitsgruppe mit der Kombination aus der elektrischen Quellenbildgebung (engl. electric source imaging oder kurz ESI auf der Grundlage hochauflösender Oberflächen-EEG-Ableitungen mit dichtgesetzen Elektroden) mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) bei der Charakterisierung epileptischer Netzwerke im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik. Er kann sehr überzeugend darstellen, dass sich bei einer Kombination beider Methoden deren unterschiedliche zeitliche und räumliche Auflösung gegenseitig ergänzen und eine optimierte Darstellung von Beginn und Ausbreitung epileptischer Netzwerkaktivität ermöglichen.

Giorgi Kuchukhidze und Eugen Trinka aus Salzburg widmen sich dem spannenden Thema, worin der Beitrag der Bildgebung in der Diagnostik kortikaler Malformationen besteht, dies insbesondere auch in Verbindung mit neuesten genetischen Daten. Es zeigt sich immer mehr, dass verschiedene Mutationen eines Gens zu einem breiten Fehlbildungsspektrum führen können, und dass sich die Grenzen zwischen Störungen der Proliferation, Migration und Differenzierung verwischen.

Der Beitrag von Professor Otmar Tönz zusammen mit seinen Co-Autoren (u.a. Professor Alfried Kohlschütter aus Hamburg) bezieht sich auf das von ihnen erstmals 1974 bei einer Schweizer Familie beschriebene, autosomal-rezessiv hereditäre epileptische Enzephalopathie-Syndrom mit Epilepsie, Demenz und gelben Zähnen. In den letzten Jahren wurde auch die Genetik dieses seltenen Syndroms weitgehend aufgeklärt. Die vorgestellte Krankengeschichte ist u.a. insofern bemerkenswert, weil der Patient von den Autoren schon vor ihrer Erstbeschreibung beobachtet worden war und er mit 37 Jahren ein für dieses Syndrom vergleichsweise hohes Alter erreichte. Beide Eltern waren Träger der Mutation im RODGI-Gen.

Schliesslich erlaube ich mir auch noch den Hinweis auf die in diesem Heft abgedruckten zahlreichen Laudationes anlässlich der Dreiländertagung in Interlaken. Dies betrifft die Vergabe der Tissot-Medaille an Professor Giuseppe Scollo-Lavizzari aus Basel, des Forschungsförderungspreises an PD Jean-Yves Chatton aus Lausanne und Dr. Benjamin Stöcklin aus Basel, des Promotionspreises an Frau Dr. Sarah Broicher aus Zürich, des Alfred-Hauptmann-Preises an Frau Professor Yvonne Weber aus Tübingen und des Sibylle-Ried-Preises an Frau Nahrmann und ihr Team aus Hamburg

Günter Krämer

Dr. med. Günter Krämer

There are several reasons why the latest issue of Epileptology is a little different from usual. After I had to take over the task of coordinating an issue from another member of the editorial committee at relatively short notice, it seemed obvious to me that I should combine this with the three-nation epilepsy conference with the German and Austrian societies for epilepsy in Interlaken in mid-May, which was once again a success from both a scientific and a financial point of view.

It made perfect sense to ask the speakers at the president's symposium, who had presented a paper from each of the three countries, to submit the scripts of their talks. Fortunately all three speakers agreed to this, although in the end the contribution from Germany was not produced on time. This left us with space for a paper that had been submitted with long-term data relating to a rare epilepsy syndrome that was first described in Switzerland. I would like to comment briefly on these articles.

Christoph Michel has reported on the experiences of the Geneva Study Group, built up over many years and published in numerous respected periodicals, with a combination of electric source imaging (ESI), based on high-resolution surface EEG recordings with electrodes placed closely together, and functional magnetic resonance imaging (fMRI) in characterising epileptic networks as part of pre-surgical investigations. He demonstrates very convincingly that a combination of the two methods allows their different temporal and spatial resolutions to complement each other, providing an optimised image of the onset and spread of epileptic network activity.

Giorgi Kuchukhidze and Eugen Trinka from Salzburg have looked at the fascinating topic of the part played by imaging in the diagnosis of cortical malformations, particularly in connection with the latest genetic data. It is becoming increasingly apparent that various mutations in a gene can lead to a broad spectrum of deformities and that the boundaries between proliferation, migration and differentiation disorders are blurred.

The article by Professor Otmar Tönz and his co-authors (including Professor Alfried Kohlschütter from Hamburg) deals with autosomal recessive hereditary epileptic encephalopathy syndrome with epilepsy, dementia and yellow teeth, which they first described in a Swiss family in 1974. Significant advances have been made in recent years in understanding the genetic factors involved in this rare syndrome. Part of the reason that the case history presented is so remarkable is that the patient had been observed by the authors even before they first described the syndrome and that, at 37, he reached a relatively high age for this syndrome. Both of his parents were carriers of the mutation on the RODGI gene.

Finally, I would like to mention the numerous accolades received at the three-nation conference in Interlaken, which have been published in this issue. These include the awarding of the Tissot medal to Professor Giuseppe Scollo-Lavizzari from Basel, the research funding prize to Jean-Yves Chatton (honorary lecturer) from Lausanne and Dr Benjamin Stöcklin from Basel, the doctoral prize to Dr Sarah Broicher from Zurich, the Alfred-Hauptmann prize to Professor Yvonne Weber from Tübingen and the Sibylle-Ried prize to Ms Nahrmann and her team from Hamburg.

Günter Krämer

Dr méd. Günter Krämer

Pour plusieurs raisons, ce numéro d'Epileptologie sort un peu du cadre habituel. Ayant été prié, assez tardivement, par un autre membre de la commission de rédaction, de coordonner un numéro, il m'a semblé tout naturel de faire le lien avec le congrès trinational conjoint avec les Sociétés allemande et autrichienne d'Epilepsie, une fois de plus couronné de succès – tant au niveau scientifique que financier – qui s'est tenu mi-mai à Interlaken.

Quoi de plus naturel en effet que de prier les intervenants du symposium des présidents, qui présentaient chacun un exposé sur leur pays respectif, d'envoyer leur conférence sous forme de manuscrit. Fort heureusement, ils ont tous accepté, mais l'article sur l'Allemagne n'a finalement pas pu être remis à temps. La place laissée vacante a donc été consacrée à un article contenant des données de longue durée sur un syndrome épileptique rare, décrit pour la première fois en Suisse.

Christoph Michel fait un compte rendu des expériences sur plusieurs années du groupe de travail genevois, publiées dans de nombreuses revues de haut niveau, avec la combinaison d'imagerie électrique (en anglais electric source imaging, ESI, basée sur des tracés à haute résolution d'EEG de surface avec électrodes très rapprochées) et d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour la caractérisation de réseaux épileptiques dans le cadre du diagnostic préopératoire. Il démontre de manière très convaincante que l'association de ces deux méthodes permet d'obtenir une meilleure représentation du début et de la propagation de l'activité du réseau épileptique grâce à la complémentarité de leurs résolutions spatiale et temporelle.

Giorgi Kuchukhidze et Eugen Trinka de Salzbourg se consacrent au sujet passionnant de la contribution de l'imagerie au diagnostic des malformations corticales, notamment en lien avec les dernières données génétiques. Il apparaît de plus en plus que différentes mutations d'un gène sont susceptibles de provoquer une palette étendue de malformations et que les délimitations entre perturbations de la prolifération, de la migration et de la différenciation sont floues.

L'article du professeur Otmar Tönz et de ses coauteurs (parmi lesquels le professeur Alfried Kohlschütter de Hambourg) traite du syndrome d'encéphalopathie épileptique héréditaire par transmission autosomique-récessive, avec épilepsie, démence et dents jaunes, qu'ils ont décrit pour la première fois chez une famille suisse en 1974. Ces dernières années, la génétique de ce syndrome rare a été largement expliquée. L'anamnèse présentée est entre autres remarquable parce que le patient avait déjà été observé par les auteurs avant leur première description et qu'il a atteint l'âge, relativement élevé avec ce syndrome, de 37 ans. Ses deux parents étaient porteurs de la mutation du gène RODGI.

Enfin, je me permets d'évoquer les nombreux panégyriques relatifs aux distinctions décernées lors du congrès trinational d'Interlaken publiés dans ce numéro. Il s'agit de la remise de la Médaille Tissot au professeur Giuseppe Scollo-Lavizzari de Bâle, du Prix d'encouragement de la recherche au PD Jean-Yves Chatton de Lausanne et au Dr Benjamin Stöcklin de Bâle, du Prix de la promotion au Dr Sarah Broicher de Zurich, du Prix Alfred Hauptmann au professeur Yvonne Weber de Tubingue et du Prix Sibylle Ried à Mme Nahrmann et son équipe, de Hambourg.

Günter Krämer

Combination of Electroencephalographic and Magnetic Resonance Imaging to Characterize Epileptic Networks

Christoph M. Michel,
Functional Brain Mapping Laboratory, Department of Fundamental Neuroscience, University of Geneva and Neurology Clinic, University Hospital of Geneva

Summary

The aim of the presurgical evaluation of focal epilepsy is to localize the epileptic focus as precise as possible and to reliably delineate it from eloquent cortex. While the gold-standard to achieve this goal is the recording from and the stimulation of electrodes directly implanted in the brain, attempts are undertaken to improve the non-invasive phase of the pre-surgical evaluation by new functional imaging methods. This review article describes two of these newly emerging techniques, electric source imaging (ESI) based on high-density EEG, and functional magnetic resonance imaging informed by simultaneously recorded EEG (EEG-fMRI). While both methods have demonstrated their utility in focus localization, they have their limitations due to low spatial (EEG) or low temporal (fMRI) precision. To overcome these limitations, we propose to combine the two methods by performing source analysis of the EEG recorded in the scanner and using these results to guide the interpretation of the fMRI.

Epileptologie 2013; 30: 150 – 157

Key words: Electroencephalography (EEG), functional magnetic resonance imaging (fMRI), source localization, epilepsy

Kombination von EEG und funktionellem MRT zur Charakterisierung epileptischer Netzwerke

Ziel der prächirurgischen Abklärung von Patienten mit fokaler Epilepsie ist es, den epileptischen Herd so genau wie möglich zu lokalisieren und abzuklären, ob neurologisch wichtige Funktionen betroffen sind oder in der Nähe liegen. Der Goldstandard für diese Abklärung sind die Ableitungen und die Stimulation von direkt im Gehirn implantierten Elektroden. Es werden aber vermehrt Studien durchgeführt, die neue, nichtinvasive bildgebende Verfahren zur Fokus-Lokalisation evaluieren. Dieser Artikel beschreibt zwei dieser Methoden, die Quellenlokalisation basierend auf hochauflösendem EEG (ESI) und die kombinierte Registrierung von EEG und funktioneller Magnetresonanztomographie (EEG-fMRI). Wir zeigen, dass beide Methoden durchaus zu einer Verbesserung der Lokalisation epileptischer Areale beitragen, und dass sie als Standardmethoden in der prächirurgischen Diagnostik in Betracht gezogen werden sollten. Eine besondere Rolle spielt dabei die direkte Kombination von ESI und EEG-fMRI, da damit die unterschiedliche zeitliche und räumliche Auflösung der beiden Methoden optimal ausgenutzt wird und dadurch sowohl Beginn als auch Ausbreitung der Aktivität in epileptischen Netzwerken abgebildet werden kann.

Schlüsselwörter: Elektroenzephalographie (EEG), funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Epilepsie

Combinaison de l'EEG et de l'IRM fonctionnelle pour la caractérisation des réseaux épileptiques

Le but de l'évaluation préchirurgicale des épilepsies focales est de localiser le foyer épileptique aussi précisément que possible et de le délimiter du cortex éloquent de façon fiable. Le „gold-standard" pour atteindre cet objectif est l'enregistrement direct du cerveau avec des électrodes implantées et la stimulation électrique de ces mêmes régions au moyen des électrodes implantées. Toutefois, des efforts importants sont entrepris pour améliorer l'évaluation non-invasive avec des nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle. Cet article décrit deux de ces techniques émergentes, l'imagerie de source électrique (electric source imaging, ESI) et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle guidée par l'enregistrement simultané de l'EEG (EEG-fMRI). Ces deux méthodes ont prouvé leur utilité pour localiser le foyer épileptique mais sont limitées par leur basse résolution spatiale (EEG) ou temporelle (fMRI). Pour surmonter ces désavantages, nous proposons de combiner ces deux méthodes en réalisant l'imagerie de source de l'EEG enregistré dans l'IRM et d'utiliser ces résultats pour guider l'analyse de l'IRM. Cette combinaison permet de visualiser précisément l'initiation et la propagation de l'activité neuronale dans des réseaux épileptiques.

Mots clés : Electroencéphalographie (EEG), imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), épilepsie

Introduction

While the EEG is doubtlessly the most important tool in the diagnosis of epilepsy and the determination of the epileptic syndrome, it is usually not considered as a method that allows to localize the epileptic focus more precisely than on a lobar level. The reason is that each EEG electrode reflects activity from multiple regions to different extends due to volume conduction, and thus does not only measure the neuronal activity directly underlying it. However, by not only looking at the local activity at a certain electrode but looking at the simultaneous activity of many electrodes distributed all over the head, we can actually estimate the sources in the brain that produced the scalp potential at any given moment in time. The precision of this source localization improves by increasing the number of electrodes and by incorporating realistic models of the head derived from structural images of the patient's brain in the calculations. Using such techniques, EEG has become a mature functional brain imaging method with the unique advantage of excellent temporal resolution. The importance of temporal resolution is particularly evident in the localization of epileptic activity, because it very quickly (within a few milliseconds) spreads within large-scale, whole-brain networks (**Figure 1**).

Despite impressive improvements of EEG source localization in the last years, there are natural limits concerning the spatial precision, particularly if areas further away from the scalp surface are involved. High spatial precision is better achieved by functional magnetic resonance imaging (fMRI), a method measuring local blood oxygenation level dependent (BOLD) changes due to neuronal activity. Given the high spatial resolution, the request to apply this method to the localization of epileptic foci emerged. However, fMRI alone is challenging because seizures are difficult to record due to movement artifacts, and interictal activity can only be detected by the EEG. Therefore, attempts have to be undertaken to record EEG within the MRI scanner in order to determine the time point of interictal events and search for BOLD changes that are correlated with these events. This EEG-informed fMRI technique has been used by several groups in the last years and provided very useful information about the large-scale networks that are involved in the epileptic activity of a given patient.

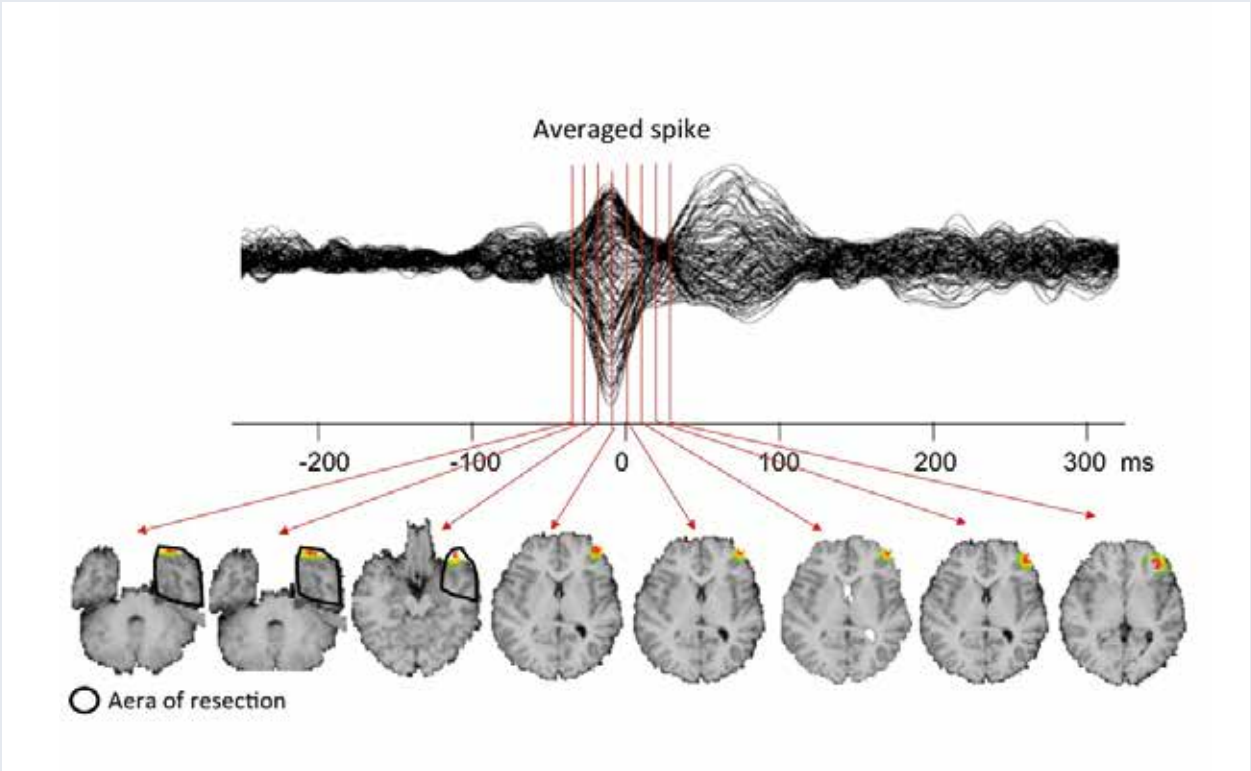


Figure 1: Evidence for fast propagation of interictal activity within the brain by electric source imaging (ESI). The top row shows overlaid traces of an averaged interictal spike recorded from 128 electrodes. Below, the ESI result using the individual MRI as head model is shown for different time points during the spike (in 10 msec steps). The encircled area illustrates the region that was subsequently resected. The example illustrates that the source maximum is initially (at the beginning of the spike) well localized within the resected area but then quickly propagates and is already outside of the epileptogenic zone at the peak of the spike. It underlines the importance of the fast temporal resolution of electric source imaging. Data from Lantz et al. [1].

However, the spike-related BOLD responses are often widespread and do not only involve one brain area that could be considered as the focus. The reason for these multiple responses is the spread of epileptic activity within the epileptic network during ictal, but also interictal events. fMRI results are thus often difficult to interpret if no additional information about the focus location is available. We propose to get this additional information from source-analysis of the EEG in the scanner. Thereby, the temporal resolution of the EEG source imaging allows to disentangle initiation from propagation of the activity and to pinpoint to the area of interest for the fMRI interpretation. If the fMRI indeed shows BOLD responses in this area, it will be of higher spatial precision than the EEG source imaging and could therefore guide the eventual surgical intervention more precisely. In the following chapters, I give an overview of these imaging techniques and their application in epilepsy.

Electric Source Imaging (ESI)

An increasing number of studies demonstrated that EEG analysis with source modeling methods provides valuable information about the localization of the epileptic focus. While simple equivalent dipole fitting already gave good source estimations [2, 3], an important step towards achieving a real 3-dimensional imaging of the electrical activity in the brain was provided by the distributed inverse solution algorithms [4-7] that are able to visualize the current density distribution in the entire brain at each moment in time (the so-called electric source imaging, ESI; for reviews see [8, 9]).

Sperli and colleagues [10] used this ESI technique to analyze interictal discharges of 30 operated and seizure-free children recorded with the standard clinical EEG of less than 30 channels. They reported correct localization on a lobar level in 90% of the cases, whereas the traditionally used nuclear imaging methods PET and SPECT revealed only 82% and 70% correct localization, respectively. Michel et al. [11] applied ESI to spikes recorded with 128-channel EEG in 24 patients who were subsequently successfully operated. They found that the source maximum was located within the resected zone in 79% of the patients. Zumsteg and colleagues [12] performed ESI analysis in 15 mesial temporal lobe epilepsy patients and compared them with simultaneously recorded data from foramen ovale electrodes. They showed that 14 of the 19 different local field patterns seen by the foramen ovale electrodes could be correctly identified with ESI. These results indicate that even mesial temporal sources can be recorded by scalp EEG and properly localized by ESI, a result that has also been demonstrated by Lantz et al. [13] in simultaneous EEG and intracranial EEG recordings.

It has been assumed that ESI might have problems in patients with large lesions due to changes in the electrical conductivity within the brain. This does not seem to be the case: Despite large cerebral lesions, ESI correctly localized spike activity within the resected zone in 12 of 14 patients in the study by Brodbeck and colleagues [14]. The same authors also investigated patients without any lesion visible in the MRI [15]. Non-lesional epilepsy is known to be most challenging for focus localization. They found that ESI based on high density EEG (more than 128 channels) correctly localized the maximal activity of the spikes in the subsequently resected zone that rendered the patients seizure-free.

Given these promising studies Plummer and colleagues [16] concluded in a recent comprehensive review that ESI deserves a place in the routine work-up of patients with localization-related epilepsy, but that a prospective validation study conducted on larger clinical groups is still required. Recently, such a prospective study was reported by Brodbeck et al. [17]. 152 patients who were operated and had a sufficiently long post-surgical follow-up to define the outcome of the surgery with respect to their epilepsy were included in the study. This allowed to evaluate the sensitivity and specificity of ESI. The results showed that ESI had a sensitivity of 84% and a specificity of 88% if the EEG was recorded with a large number of electrodes (128-256 channels) and if the individual magnetic resonance image was used as head model. These values were superior to those of structural MRI (76% sensitivity, 53% specificity), PET (69% sensitivity, 44% specificity) and ictal/interictal SPECT (58% sensitivity, 47% specificity). However, the sensitivity and specificity of ESI decreased to 57% and 59%, respectively, with low number of electrodes (32 channels) and a template head model, emphasizing the importance of high-density recordings and realistic head models.

While there is now more and more convincing evidence on the yield of the analysis of interictal spikes [18], there is a constant criticism that the true identification of the seizure onset zone requires the analysis of ictal and not only interictal activity [19]. In contrast to other imaging techniques such as MEG and fMRI that are sensitive to movement artifacts, EEG can be used to record seizures. However, the challenge in the analysis of ictal EEG is the determination of the exact time point of the onset of the seizure, which is required in order to correctly localize the seizure onset zone. In many patients, seizures start with clinical changes without any visible changes in the scalp EEG. Once the seizure is also evident on the EEG, propagation already started and complex patterns of different frequencies arise and may change over a short period of time. Several methods have been tested to capture EEG onset before they are obvious by visual inspection. Blanke et al. [20] and Lantz et al. [21] applied phase-corrected frequency analysis to determine which area started first with the most prominent initial ictal frequency. In Lantz et al. [21], the source reconstruction of the predominant frequency was concordant with the intracranial findings

in 7 of 9 cases. However, this type of simple frequency analysis is not able to catch very fast propagation because the time-resolution of the FFT is low. Time-frequency analysis might be more promising in this respect. Recently, Yang et al. [22] used independent component analysis in the time-frequency domain to determine maps that represented the rhythmic discharges at seizure onset. While this method is very promising, it only works in patients in whom the seizure onset is characterized by continuous synchronized rhythmic discharges. Lantz et al. [23] proposed a frequency-independent method based on topographic pattern recognition algorithms. Using k-means cluster analysis, map topographies that were most dominant during seizure onset were determined. Source reconstruction of these maps yielded results which were consistent with the results from invasive recordings. Further studies with high-density EEG applied to a larger number of patients are needed to establish the most reliable method to localize seizure onset with ESI.

EEG-guided functional Magnetic Resonance Imaging (EEG-fMRI)

The most established functional imaging method is functional resonance imaging (fMRI) and it was thus natural that researchers tried to use this method to localize the epileptic focus. However, since EEG is the only way to determine interictal epileptic activity, the recording of EEG in the scanner was required. Such MR-compatible EEG systems have been developed in 1993 by John Ives and colleagues [24]. Several groups have used these systems to perform spike-triggered fMRI analysis [25-27]. In these initial studies, BOLD acquisition was initiated by spikes observed in the ongoing EEG. During the BOLD acquisition, the EEG was lost, but since the hemodynamic response peaks several seconds after the related neuronal activity, the destroyed EEG during the scanning was not a major problem. Nevertheless, recording sessions were long, the timing was variable, and an experienced epileptologist needed to be present during the recording to identify epileptic discharges. Soon after, algorithms were developed that allowed to eliminate the main artifacts during the BOLD acquisition, namely the gradient and the ballistocardiac artifacts [28, 29]. With these algorithms in hand, continuous BOLD acquisition could be performed and the EEG could offline be inspected for epileptic discharges. These marked spikes could then be used as regressors for the convolution with the hemodynamic response function. Commercial systems were quickly available and used by several groups who repeatedly showed the possibility to detect spike-related activity in the EEG-fMRI (for reviews see [30-33]).

EEG-fMRI is particularly interesting to investigate the eventual participation of deep brain structures in the generation or propagation of epileptic activity, because they are difficult to identify by the EEG source imaging methods described above. Such deep generators have been identified in patients with malformations of cortical development [34], as well as in patients with different types of generalized epilepsy [35-38].

Multiple studies have demonstrated that BOLD signal changes do not only occur in regions tightly coupled with the region generating the spikes in temporal lobe epilepsy, but also in regions remote from the presumed focus [39], where no spikes, but sometimes EEG spectral changes are observed [40]. These findings support the concept of functional networks activated by the epileptic discharge [31]. Interestingly, these remote changes are not always increases in BOLD signals but sometimes also BOLD decreases [41, 42]. The reasons for negative BOLD response related to interictal activity are not yet clear and could be related to steal phenomenon secondary to the increased blood flow, to abnormal coupling between neuronal activity and blood flow in the pathological area, or to decreased or inhibited synaptic activity (for a discussion see [30]). When located in the spike area, negative BOLD appears to have the same localization value as the positive BOLD [43].

A problem for EEG-fMRI studies poses the fact that many patients do not display any epileptic discharges during the short period during which they can remain in the scanner. As the epileptic discharges are needed to build the regressor, data of patients without spikes in the scanner are generally lost. Recently, a method has been developed that can save some of these data and provide meaningful results [44]. The principal idea of the method is to use the EEG recorded during long-term clinical monitoring outside the scanner to search for spikes and construct a spike-specific scalp potential map. Then, the correlation of this map with the EEG in the scanner is computed for each time frame. The time course of this correlation coefficient can then be used as regressor for fMRI analysis to map hemodynamic changes related to these epilepsy-specific maps (**Figure 2**). In the study of Grouiller et al. [45], this algorithm provided concordant results with intracranial electroencephalography or with the resection area in 14 of the 18 patients (78%) whose data was not usable with the conventional method. This approach, developed in collaboration with groups from Geneva, London and Kiel, significantly increases the yield of simultaneous EEG-fMRI to localize the epileptic focus non-invasively.

The major limitation of EEG-fMRI for the localization of epileptic discharges is the low temporal resolution of the fMRI, which makes it virtually impossible to separate discharges coming from the primary focus from activity generated in propagation areas in the epileptic network. It is therefore rather the rule than the exception to find multiple areas of BOLD changes, and it needs additional tools to determine their functional-anatomical relationship. Already in our first report of EEG-fMRI in epilepsy, we proposed to use EEG source imaging as additional information to guide the inter-

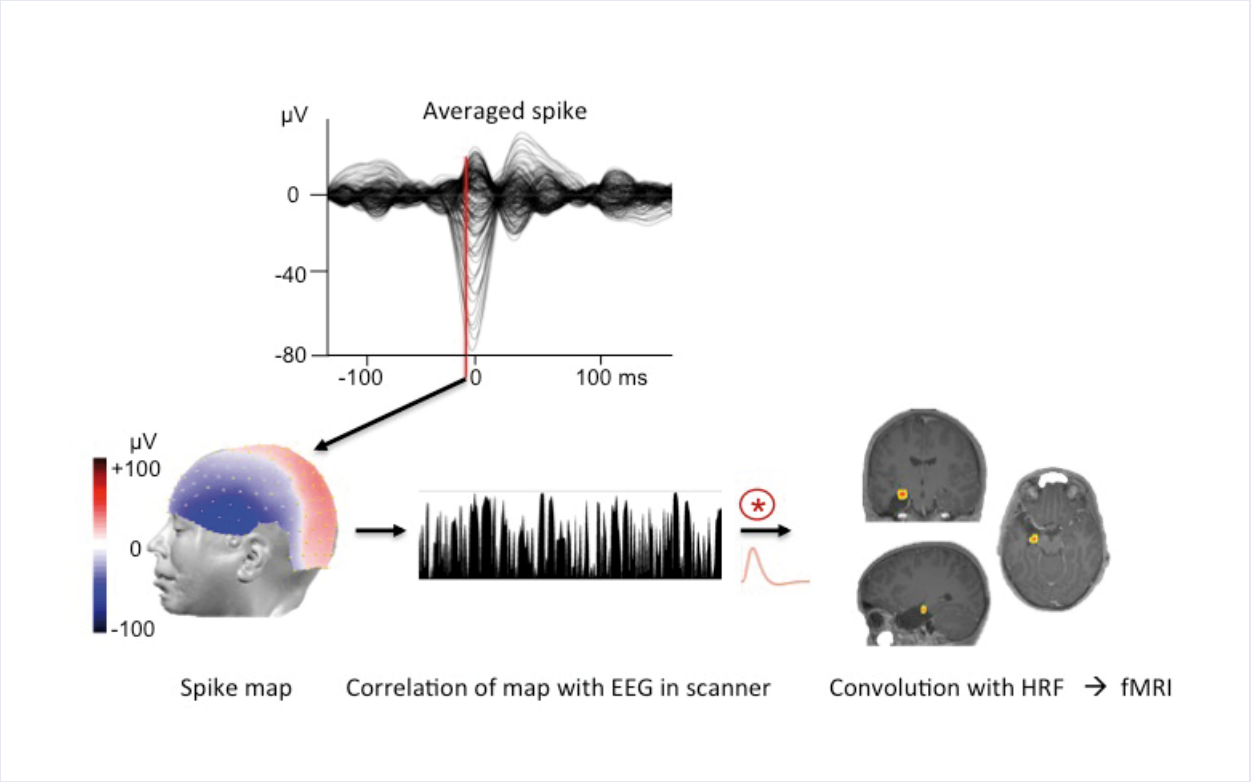


Figure 2: EEG-informed functional MRI using the method described in Groullier et al. [45] . Spikes are detected in EEG recordings outside the scanner and averaged. The scalp potential map at half-rise of the spike is determined and the spatial correlation of this map with each single map of the EEG recorded inside the scanner is calculated. The higher the correlation the more the EEG resembles the one seen during the spikes. The correlation is then down sampled and convolved with the hemodynamic response function in order to determine voxels with significant BOLD response related to the presence of the spike map. In this example, maximal BOLD is found in the left mesial temporal lobe. The patient suffered from a left hippocampus sclerosis that was surgically removed and rendered the patient seizure-free. The fMRI result is co-registered with the post-surgical MRI. Data from Grouiller et al. (45).

pretation of the fMRI results [25]. Several studies then demonstrated the use of such multimodal analysis [46-50] but they usually used the EEG recorded outside the scanner to compare with the BOLD response, assuming that the spatiotemporal behavior of the spikes are the same in- and outside the magnet. It is well known in clinical practice that the propagation behavior of single spikes is quite variable, even in patients known for stable unifocal epilepsy. Very powerful correction algorithms are currently available, so that artifact-reduced high density EEG (up to 256 channels) can be retrieved inside the magnet [51, 52]. Therefore, EEG source analysis can now be performed on the EEG in the scanner and directly be correlated with the hemodynamic response function [53], assuring that the same spikes are used for both, ESI and fMRI.

A systematic study using this method has been performed by Vuillemoz et al. [54]. They found that in 10 of the 12 recordings, ESI at the beginning of the spikes was anatomically close to one BOLD cluster. Interestingly, ESI was closest to the positive BOLD cluster with maximal statistical significance in 4/12 cases and closest to negative BOLD responses in another 4/12 cases. ESI at later time frame showed propagation to remote sources co-localised with other BOLD clusters in half of the cases. It was concluded that simultaneous ESI and EEG-fMRI analysis are more powerful to distinguish areas of BOLD response related to initiation of IED from propagation areas than fMRI alone. Very similar findings were reported in the study by Groening et al. [55].

Based on these studies Vulliemoz et al. [56] investigated in 10 patients whether the estimated EEG source activity improved models of the BOLD changes in EEG-fMRI data. ESI was performed on intra-fMRI averaged spikes to identify the irritative zone. The continuous activity of this estimated spike source over the entire recording was then used for fMRI analysis and the results were compared to the conventional spike-related model. The continuous ESI model explained significant additional BOLD variance in regions concordant with results from video-EEG, structural MRI or, when available, intracranial EEG in 10 of 15 interictal epileptic discharges.

These studies clearly show that the source analysis of the EEG in the scanner, is extremely valuable to guide the interpretation of the fMRI. This ESI-guided fMRI interpretation allows to fully exploit the high spatial precision of the fMRI in the frame-

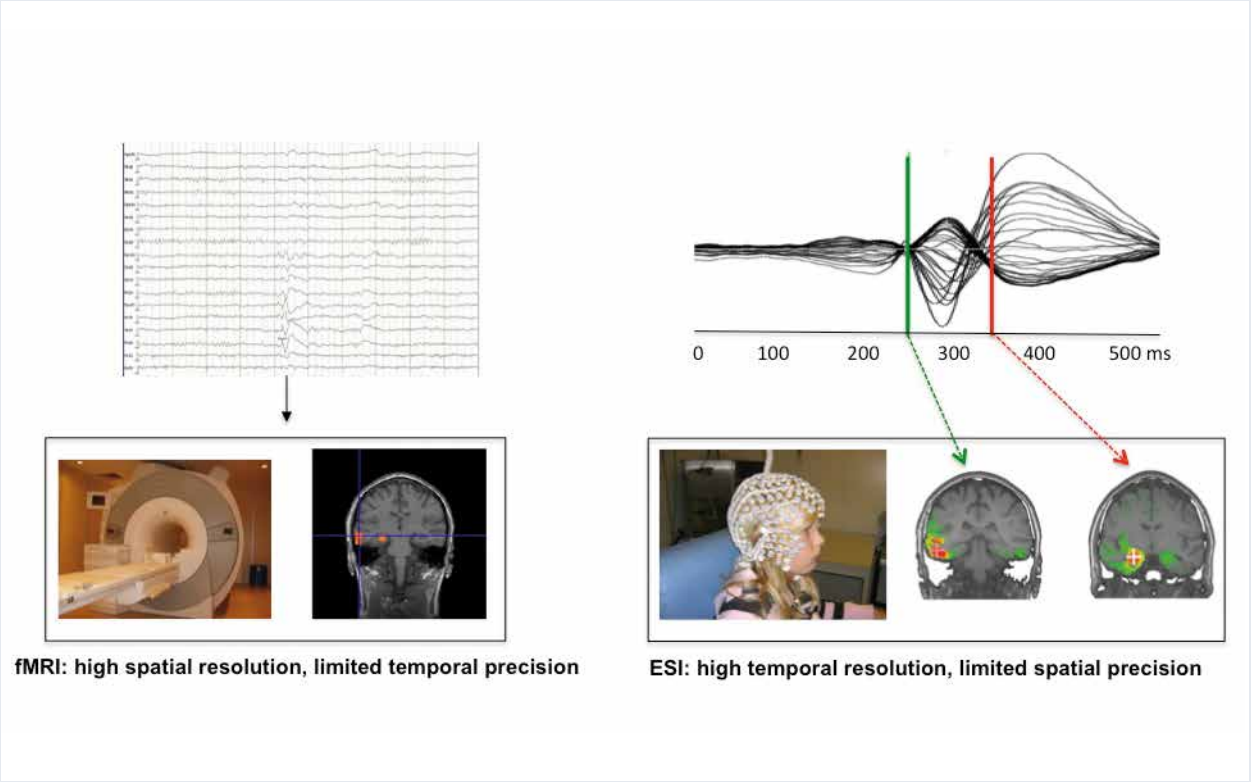


Figure 3: Combination of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electric source imaging (ESI). Left: EEG is continuously recorded in the scanner. Offline, the EEG is filtered and artifacts are removed. BOLD responses correlated with the appearance of spikes in the EEG are then calculated. In this case two significant regions were found in the left lateral and mesial temporal lobe. Right: Averaged spikes of the same recording in the scanner is analyzed with ESI. It reveals activation in the left lateral temporal lobe at the very beginning of the spike and then propagation to the mesial temporal lobe later during the spike-wave complex, strongly pointing to the lateral temporal lobe as epileptic focus. This information can then be used to select the fMRI voxels of interest in the lateral temporal lobe and look more carefully for structural or metabolic abnormalities in this area. Data from Vulliemoz et al. [54].

work of epilepsy surgery by pre-selecting the most relevant area of interest with ESI and then identifying the significant BOLD-voxels within this area. can teach us much about the functional properties of epileptic networks in focal as well as in generalized epilepsy.

Conclusion

This review intended to show that the presurgical evaluation of patients with pharmaco-resistent epilepsy can profit from new non-invasive imaging methods that are very powerful in localizing the epileptic focus: EEG-based electric source imaging and EEG-guided functional magnetic resonance imaging. Prospective studies on sufficiently large patient groups have clearly demonstrated the high sensitivity and specificity of these methods, particularly if modern technology (high-density EEG and high field fMRI) are used. Most powerful is in our opinion the direct combination of these two methods, as this combines in an optimal way the advantages of the two methods with respect to temporal and spatial resolution. There is no doubt that these methods should enter routine clinical use in presurgical epilepsy centers. They do not only help to localize the epileptic focus non-invasively, they also

References

1. *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*
2. *Rose S, Ebersole JS. Advances in spike localization with EEG dipole modeling. Clin EEG Neurosci 2009; 40: 281-287*
3. *Gavaret M, Trebuchon A, Bartolomei F et al. Source localization of scalp-EEG interictal spikes in posterior cortex epilepsies investigated by HR-EEG and SEEG. Epilepsia 2009; 50: 276-289*
4. *Hämäläinen M, Ilmoniemi RJ. Interpreting measured magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. Med & Biol Eng & Comput 1994; 32: 25-42*
5. *Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. Int J Psychophysiol 1994; 18: 49-65*
6. *He B, Wang Y, Pak S, Ling Y. Cortical source imaging from scalp electroencephalograms. Med & Biol Eng & Comput 1996; 34(Suppl, part 2): 257-258*

7. *Grave de Peralta R, Hauk O, Gonzalez Andino S et al. Linear inverse solutions with optimal resolution kernels applied to the electromagnetic tomography. Hum Brain Mapp 1997; 5: 454-467*
8. *Michel CM, Murray MM, Lantz G et al. EEG source imaging. Clin Neurophysiol 2004; 115: 2195-2222*
9. *He B, Lian J. Electrophysiological Neuroimaging: solving the EEG inverse problem. In: He B (ed): Neural Engineering. Norwell, USA: Kluwer Academic Publishers, 2005: 221-261*
10. *Sperli F, Spinelli L, Seeck M et al. EEG source imaging in paediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. Epilepsia 2006; 47: 981-990*
11. *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*
12. *Zumsteg D, Friedman A, Wennberg RA, Wieser HG. Source localization of mesial temporal interictal epileptiform discharges: correlation with intracranial foramen ovale electrode recordings. Clin Neurophysiol 2005; 116: 2810-2818*
13. *Lantz G, Grave de Peralta Menendez R, Gonzalez Andino S, Michel CM. 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*
14. *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*
15. *Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM et al. Electrical source imaging for presurgical focus localization in epilepsy patients with normal MRI. Epilepsia 2010; 51: 583-591*
16. *Plummer C, Harvey AS, Cook M. EEG source localization in focal epilepsy: where are we now? Epilepsia 2008; 49: 201-218*
17. *Brodbeck V, Spinelli L, Lascano AM et al. Electroencephalographic source imaging: a prospective study of 152 operated epileptic patients. Brain 2011; 134: 2887-2897*
18. *Ray A, Tao JX, Hawes-Ebersole SM, Ebersole JS. Localizing value of scalp EEG spikes: a simultaneous scalp and intracranial study. Clin Neurophysiol 2007; 118: 69-79*
19. *Marsh ED, Peltzer B, Brown MW, 3rd et al. Interictal EEG spikes identify the region of electrographic seizure onset in some, but not all, pediatric epilepsy patients. Epilepsia 2009; 51: 592-601*
20. *Blanke O, Lantz G, Seeck M et al. Temporal and spatial determination of EEG-seizure onset in the frequency domain. Clin Neurophysiol 2000; 111: 763-772*
21. *Lantz G, Michel CM, Seeck M et al. Frequency domain EEG source localization of ictal epileptiform activity in patients with partial complex epilepsy of temporal lobe origin. Clin Neurophysiol 1999; 110: 176-184*
22. *Yang L, Wilke C, Brinkmann B et al. Dynamic imaging of ictal oscillations using non-invasive high-resolution EEG. Neuroimage 2011; 56: 1908-1917*
23. *Lantz G, Michel CM, Seeck M et al. Space-oriented segmentation and 3-dimensional source reconstruction of ictal EEG patterns. Clin Neurophysiol 2001; 112: 688-697*
24. *Ives JR, Warach S, Schmitt F et al. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993; 87: 417-420*
25. *Seeck M, Lazeyras F, Michel CM et al. Non invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106: 508-512*
26. *Krakow K, Woermann FG, Symms MR et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. Brain 1999; 122: 1679-1688*
27. *Lazeyras F, Blanke O, Perrig S et al. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy. J Magn Reson Imaging 2000; 12: 177-185*
28. *Bonmassar G, Purdon PL, Jaaskelainen IP et al. Motion and ballistocardiogram artifact removal for interleaved recording of EEG and EPs during MRI. Neuroimage 2002; 16: 1127-1141*
29. *Benar CG, Gross DW, Wang Y et al. The BOLD response to interictal epileptiform discharges. Neuroimage 2002; 17: 1182-1192*
30. *Hamandi K, Salek-Haddadi A, Fish DR, Lemieux L. EEG/functional MRI in epilepsy: The Queen Square Experience. J Clin Neurophysiol 2004; 21: 241-248*
31. *Gotman J. Epileptic networks studied with EEG-fMRI. Epilepsia 2008; 49(Suppl 3): 42-51*
32. *Laufs H. Functional imaging of seizures and epilepsy: evolution from zones to networks. Curr Opin Neurol 2012; 25: 194-200*
33. *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*
34. *Kobayashi E, Hawco CS, Grova C et al. Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures. Neurology 2006; 66: 1049-1055*
35. *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*
36. *Siniatchkin M, Coropceanu D, Moeller F et al. EEG-fMRI reveals activation of brainstem and thalamus in patients with Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 2011; 52: 766-774*
37. *Moeller F, Moehring J, Ick I et al. EEG-fMRI in atypical benign partial epilepsy. Epilepsia 2013; Epub ahead of print*
38. *Moeller F, LeVan P, Muhle H et al. Absence seizures: individual patterns revealed by EEG-fMRI. Epilepsia 2010; 51: 2000-2010*
39. *Kobayashi E, Bagshaw AP, Benar CG et al. Temporal and extratemporal BOLD responses to temporal lobe interictal spikes. Epilepsia 2006; 47: 343-354*
40. *Yu JM, Tyvaert L, Levan P et al. EEG spectral changes underlying BOLD responses contralateral to spikes in patients with focal epilepsy. Epilepsia 2009; 50: 1804-1809 E*
41. *Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C et al. Negative BOLD responses to epileptic spikes. Hum Brain Mapp 2006; 27: 488-497*
42. *Salek-Haddadi A, Diehl B, Hamandi K et al. Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy. Brain Res 2006; 1088: 148-166*
43. *Gotman J, Pittau F. Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. Epilepsia 2011; 52(Suppl 4): 38-42*
44. *Grouiller F, Thornton RC, Groening K et al. With or without spikes: localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. Brain 2011; 134: 2867-2886*
45. *Grouiller F, Thornton RC, Groening K et al. With or without spikes: localization of focal epileptic activity by simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging. Brain 2011; 134: 2867-2886*
46. *Schomer DL, Bonmassar G, Lazeyras F et al. EEG-Linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. J Clin Neurophysiol 2000; 17: 43-58*
47. *Boor R, Jacobs J, Hinzmann A et al. Combined spike-related functional*

MRI and multiple source analysis in the non-invasive spike localization of benign rolandic epilepsy. Clin Neurophysiol 2007; 118: 901-909

48. *Lemieux L, Krakow K, Fish DR. Comparison of spike-triggered functional MRI BOLD activation and EEG dipole model localization. Neuroimage 2001; 14: 1097-1104*
49. *Bagshaw AP, Kobayashi E, Dubeau F et al. Correspondence between EEG-fMRI and EEG dipole localisation of interictal discharges in focal epilepsy. Neuroimage 2006; 30: 417-425*
50. *Grova C, Daunizeau J, Kobayashi E et al. Concordance between distributed EEG source localization and simultaneous EEG-fMRI studies of epileptic spikes. Neuroimage 2008; 39: 755-774*
51. *Ritter P, Becker R, Graefe C, Villringer A. Evaluating gradient artifact correction of EEG data acquired simultaneously with fMRI. Magn Reson Imaging 2007; 25: 923-932*
52. *Grouiller F, Vercueil L, Krainik A et al. A comparative study of different artefact removal algorithms for EEG signals acquired during functional MRI. Neuroimage 2007; 38: 124-137*
53. *Thees S, Blankenburg F, Taskin B et al. Dipole source localization and fMRI of simultaneously recorded data applied to somatosensory categorization. Neuroimage 2003; 18: 707-719*
54. *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*
55. *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 pharmacoresistent focal epilepsies. Neuroimage 2009; 46: 827-833*
56. *Vulliemoz S, Rodionov R, Carmichael DW et al. Continuous EEG source imaging enhances analysis of EEG-fMRI in focal epilepsy. Neuroimage 2010; 49: 3219-3229, Epub 2009/12/02*

Address for correspondence:
Prof. Christoph Michel
Functional Brain Mapping Laboratory
Dept. of Fundamental Neuroscience
University of Geneva and Neurology Clinic
HUG
Rue Michel-Servet 1
CH 1211 Genève
Tél. 0041 22 379 5457

Structure, Function and Genes: What Can We Learn from MRI

Giorgi Kuchukhidze[1,2], Eugen Trinka[1]

[1] **Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University of Salzburg, Austria**

[2] **Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Austria**

Summary

Malformations of cortical development represent a major cause for medically refractory epilepsy, cognitive disability and delayed development. Modern neuroimaging enabled their in vivo differentiation and classification in three big categories based on the abnormal step of neuronal development: malformations due to abnormal neuronal proliferation, migration and organization. In the recent years there has been an enormous progress in identifying causative genetic defects of malformations of cortical development. Tuberous sclerosis is an autosomal dominant malformation caused by mutations in either *TSC1* or *TSC2* genes, comprising about 80% of all cases. Periventricular nodular heterotopia, a migrational abnormality is frequently X-linked caused by mutation in *Filamin A* gene; rarely it is autosomal recessive (*ARFGEF2 gene*). Subcortical laminar heterotopia is also commonly X-linked with mutation in *DCX* gene; other genetic causes include *LIS1* and *TUBA1A* mutations.

Polymicrogyria is associated with different conditions including prenatal infectious or ischaemic injury. Among its known genetic causes are numerous microtubule-associated genetic defects (*TUBB2B, TUBA8, TUBB3, TUBA1A*). Other genetic causes include autosomal recessive mutations of *GPR56, OCLN, KIAA1279, COL18A1, TBR2* and X-linked *SRPX2*.

Novel discoveries of *WDR62* gene and tubulin mutations have finally challenged the concept of one gene – one mechanism – one malformation and at the same time they shed some more light on the pathophysiology of brain malformations. It has been demonstrated that different mutations of *WDR62* gene may cause a wide spectrum of MCD including microcephaly, pachigyria, lissencephaly, polymicrogyria, schizencephaly, dysgenesis of corpus callosum, hippocampal and cerebellar abnormalities, blurring the border between disorders of neuronal proliferation, migration and organization.

Epileptologie 2013; 30: 158 – 166

Key words: Malformations of cortical development, genes, MRI, epilepsy

Struktur, Funktion und Gene: Was sehen wir im MRT?

Malformationen kortikaler Entwicklung sind eine wichtige Ursache für therapierefraktäre Epilepsien, kognitive Behinderungen und Entwicklungsverzögerungen. Die moderne Neuroradiologie ermöglicht die In-vivo-Diagnostik und Klassifizierung in drei grosse Kategorien basierend auf dem abnormen Schritt der neuronalen Entwicklung: Fehlbildungen aufgrund von Störungen der Proliferation, Migration und Differenzierung. In den letzten Jahren wurden enorme Fortschritte bei der Identifizierung ursächlicher genetischer Defekte für Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung gemacht. Die tuberöse Sklerose ist eine autosomal-dominante Erbkrankheit, die durch Mutationen im Bereich des *TSC1*- oder *TSC2*-Gens verursacht wird, die etwa 80 % aller Fälle ausmachen. Bei der periventrikulären nodulären Heterotopie handelt es sich in der Regel um eine Migrationsstörung mit Mutationen im X-chromosomal lokalisierten *Filamin-A*-Gen, in seltenen Fällen werden autosomal-rezessiv vererbte Formen festgestellt (Mutationen im *ARFGEF2*-Gen). Bei der subkortikalen laminaren Heterotopie liegt ebenfalls häufig eine Mutation im X-chromosomal lokalisierten *DCX*-Gen vor. Weitere genetische Ursachen sind *LIS1*- und *TUBA1A*-Mutationen.

Polymikrogyrie wird mit verschiedenen Ursachen in Verbindung gebracht, wie z. B. pränatalen Infektionen oder Ischämien. Zu den bekannten genetischen Ursachen gehören verschiedene Mikrotubuli-assoziierte Gendefekte (*TUBB2B, TUBA8, TUBB3, TUBA1A*). Weitere genetische Ursachen umfassen autosomal-rezessiv vererbte Mutationen von *GPR56, OCLN, KIAA1279, COL18A1, TBR2* sowie des X-chromosomal lokalisierten *SRPX2*.

Die Neuentdeckung des *WDR62*-Gens und von Tubulinmutationen haben das Konzept „Ein Gen – ein Mechanismus – eine Fehlbildung“ endgültig in Frage gestellt und erweitern gleichzeitig die Kenntnisse über die Pathophysiologie von Hirnfehlbildungen. Es wurde gezeigt, dass verschiedene Mutationen des *WDR62*-Gens ein breites MCD-Spektrum verursachen können, einschliesslich Mikrozephalie, Pachygyrie, Lissenzephalie, Polymikrogyrie, Schizenzephalie, Dysgenesie des

des Corpus callosum sowie Anomalien von Hippocampus und Zerebellum, wodurch die Grenzen zwischen Störungen der Proliferation, Migration und Differenzierung verwischen.

Schlüsselwörter: Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung, Gene, MRT, Epilepsie

Structure, fonction et gènes : ce que l'IRM peut nous apprendre

Les malformations du développement cortical (MDC) représentent une cause majeure d'épilepsie réfractaire aux traitements, de déficience cognitive et de retards de développement. L'imagerie cérébrale moderne a permis leur diagnostic in vivo et leur classification en trois grandes catégories selon le stade de survenue des troubles dans le développement neuronal : malformations liées à la prolifération, à la migration et à l'organisation des cellules neuronales. Ces dernières années, d'énormes progrès ont été réalisés en matière d'identification des anomalies génétiques responsables de malformations du développement cortical. La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie autosomique dominante provoquée par des mutations au niveau des gènes *TSC1* ou *TSC2*, représentant environ 80 % de tous les cas. L'hétérotopie nodulaire périventriculaire est généralement liée à une malformation survenant lors de la migration neuronale par mutation du gène de la *filamine A* situé sur le chromosome X. Dans de rares cas, elle présente une forme autosomique récessive (mutations du gène *ARFGEF2*). L'hétérotopie laminaire sous-corticale est elle aussi souvent liée au chromosome X et entraînée par mutation du gène *DCX* ; les mutations de *LIS1* et *TUBA1A* sont d'autres causes génétiques rencontrées.

La polymicrogyrie est associée à différentes conditions, telles que les infections prénatales ou les lésions ischémiques. Diverses anomalies génétiques en lien avec les microtubules (*TUBB2B, TUBA8, TUBB3, TUBA1A*) figurent au nombre des causes génétiques connues de cette malformation, auxquelles s'ajoutent les mutations autosomiques récessives de *GPR56, OCLN, KIAA1279, COL18A1, TBR2* et du gène *SRPX2* localisé sur le chromosome X.

Les découvertes récentes concernant le gène *WDR62* et les mutations de la tubuline ont définitivement remis en question le concept « un gène – un mécanisme – une malformation » tout en éclairant d'un jour nouveau la physiopathologie des malformations cérébrales. Il a été démontré que différentes mutations du gène *WDR62* peuvent entraîner un large éventail de MDC, telles que microcéphalie, pachigyrie, lissencéphalie, polymicrogyrie, schizencéphalie, agénésie du corps calleux, ou encore des anomalies hippocampiques et cérébelleuses, brouillant de fait les limites entre troubles de la prolifération, de la migration et de l'organisation des cellules neuronales.

Mots clés : malformations du développement cortical, gènes, IRM, épilepsie

Introduction

In the recent years there has been a tremendous progress in discovering genetic causes of malformations of cortical development (MCD) shedding light on their pathopsysiology and at the same time challenging the current classification of MCD and shaking the hypothesis of one gene – one mechanism – one malformation [1, 2].

MCD represent a major cause of medically refractory epilepsy in children and adults [3-5]. Other clinical features include delayed developmental milestones, cognitive impairment, neurological deficits, and reduced life span in some cases [6, 7]. MCD etiology is very heterogenous: some have known genetic causes, represent part of genetic syndromes, may occur as isolated cases or be caused by exogenous factors. MCD are classified based upon three overlapping steps of neuronal development: I) neuronal proliferation, II) neuronal migration, III) late migration / cortical organization [6]. The process of neuronal development is dynamic and more than one step may occur at the same time during gestation and early postnatal life. Increased or decreased proliferation of cortical neurons at early stages of brain development results in microcephaly, macrocephaly, tuberous sclerosis, focal cortical dysplasia (FCD) type II, hemimegalencephaly or dysplastic tumors (ganglioglioma, dysembryoplastic neuroepithelial tumor) – MCD of category I. MCD of category II – e.g. periventricular nodular heterotopia (PNH) or subcortical band heterotopia (SBH) are caused by disruption of neuronal migration from ventricular areas, where neurons proliferate, to cortical surface. Polymicrogyria (PMG), schizencephaly and FCD type I represent MCD of category III with aberrant late migration/cortical organization (lamination, gyration) [6]. The most widely used MCD classification was first created in 1996 and was based mainly on their radiological features [8]. Since then three amendments were proposed by the same group of authors and with the time more genetic information has been incorporated in this classification [6, 9, 10]. However, the pace of gene discovery is far more rapid compared to the speed of amendments of the classification which renders the nomenclature already outdated as it has been published.

Despite the great progress in discovering causative genetic defects of MCD, their diagnosis in everyday clinical practice is largely based on MRI. In unclear or "non-lesional" cases, special imaging protocols and computational MRI post-processing techniques are required for enabling the detection of some MCD [11-16]. The widely utilised MRI sequences for epilepsy patients who may harbour an MCD include high resolution T1-weighted 3-D images with and/or without intravenous contrast application, axial and coronal T2-weighted, T1-weighted

inversion recovery, T2-weighted fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) performed using either 1.5 or 3 Tesla magnets. According to different studies that correlated presurgical MRI findings with postsurgical histology, up to 40% of MCD, especially FCD, may be missed on routine MRI [17, 18]. Voxel-based MRI post-processing techniques may increase the detection rate of FCD type II up to 17% [16]. It is of decisive importance who reads and interprets the MR images of epilepsy patients with potential MCD as a cause of their seizures: The combination of a dedicated MRI protocol and an expert neuroradiologist compared to standard MRI sequences and non-expert radiologist increases the chances of detecting an epileptogenic lesion dramatically from 39% to 91% (von Ortzen 2002). The same applies to imaging / histology correlation which is much more precise (89%) when an expert neuroradiologist interprets an epilepsy dedicated MRI versus to non-expert reading of a standard MRI (22%) [19].

Precise description of brain malformations other than supratentorial MCD is crucial for taking decision on genetic testing in patients with MCD. Abnormalities of corpus callosum, basal ganglia, hippocampi and especially infratentorial structures may give important clues for potential genetic testing [20-22]. A new classification of lissencephalies has been proposed based on their combination with cerebellar malformations and some of these particular combinations have distinct genetic causes [20].

Aside from detailed imaging information, a thorough clinical description, anamnestic factors as well as pedigree tree play an important role in genetic testing of patients with MCD. This information includes craniofacial or any other dysmorphysm, other organ systems affected, psychomotor and cognitive status, developmental milestones, types of seizures, age at seizure onset, family history of epilepsy and MCD, history of abortions, etc..

Disorders of neuronal proliferation

Tuberous sclerosis and focal cortical dysplasia

Tuberous sclerosis is an autosomal dominant phacomatosis presenting on MRI with multiple cortical tubers, subependimal nodules and giant cell astrocytomas (**Figure 1**) [20, 23]. Cortical tubers are best visible on T2-weighted and FLAIR sequences; calcifications of subependimal nodules are seen on CT and T2*-weighted MRI; giant cell astrocytomas are usually enhanced by contrast substance and require surgical intervention due to a risk of CSF flow obstruction. Patients with tuberous sclerosis present frequently with early severe epilepsy with pharmacoresistant seizures, cognitive impairment and involvement of other organ systems [20, 23-25]. However, there are clinically mild cases without intellectual disability and easy to manage epilepsies. These, so called "forme fruste", cases of tuberous sclerosis have also much milder phenotype on MRI compared to "classical" appearance [26].

Tuberous sclerosis is an autosomal-dominant disorder caused by mutations in either *TSC1* or *TSC2* genes. The *TSC1* gene on chromosome 9q34 encodes protein hamartin and the *TSC2* gene on chromosome 16p13.3 codes for protein tuberin. In most cases, nonsense or frameshift mutations are seen; missense or in-frame deletions or splice mutations are observed rarely. Both genes are tumor supression genes; their products inhibit mTOR protein cascade and therefore are involved in regulation of cell growth and cycle [27, 28]. Clinical and genetic diagnoses of tuberous sclerosis are of great importance taking into consideration the risk of malignancies and the recurrence risk of about 50% in offsprings of mutations carriers. Heterozygous mutations of *TSC2* are identified in about 60% and mutations of *TSC1* in about

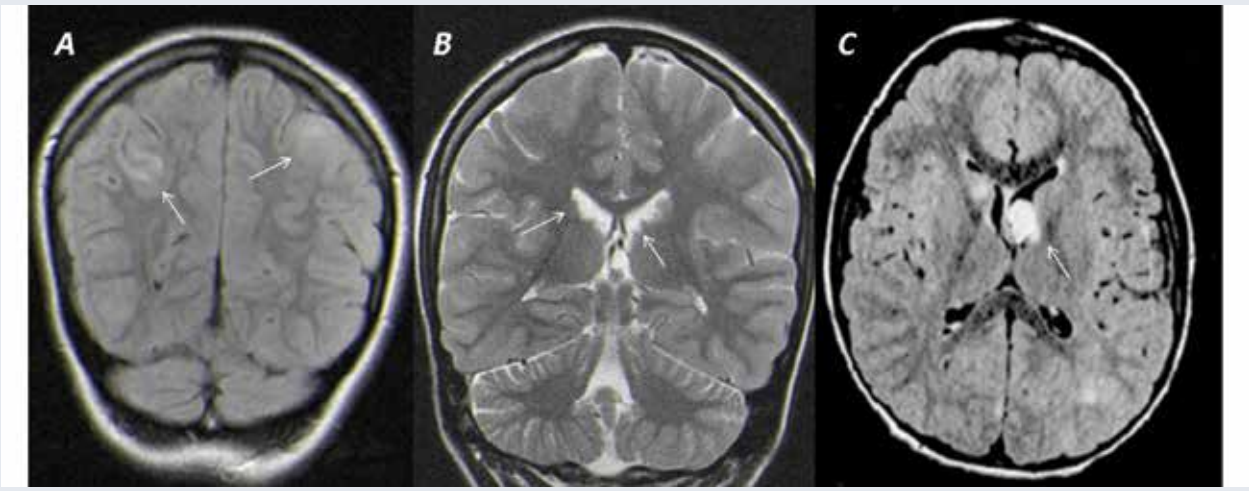


Figure 1
A: Multiple subcortical tubers with increased signal on coronal FLAIR image (arrows)
B: Subependimal nodules on T2-weighted coronal image (arrows)
C: Giant cell astrocytoma enhanced by contrast substance (arrow)

19% of patients with tuberous sclerosis [7].

Focal cortical dysplasia (FCD) is a malformation of cortical development which is histologically and by MRI appearance similar to tuberous sclerosis. FCD type IIB [29], as tuberous sclerosis, is characterised on histology by presence of balloon cells, dysmorphic and giant neurons. On MRI, FCD IIB is a cortical/ subcortical lesion (very rarely – multiple lesions) with high signal in T2-weighted and FLAIR sequences, which tapers towards the lateral ventricle (so called "transmantle" sign) [30, 31]. Earlier genetic studies suggested the role of TSC1 gene in the development of FCD [32]; however, the most recent studies have demonstrated that FCD (even multifocal FCD) are not caused by mutations in TSC genes [33]. Therefore, FCD cannot be regarded as "forme fruste" of tuberous sclerosis.

The patients with bilateral symmetrical PNH, female in the vast majority, seek the medical attention due to their seizures, which may or may not be medically intractable. The prevalence of PNH in non-epileptic patients is largely unknown as PNH has been detected accidentaly in patients imaged for causes other than epileptic seizures. There is a wide spectrum of clinical presentation: usually cognitive performance, language and motor development are within normal range, however, severe cognitive impairment and neurological disability have also been discribed in patients with PNH [7].

Heterotopic nodules display high epileptogenicity as it has been shown by invasive EEG recordings with intracranial depth electrodes placed in periventricular nodules [39]. Functional MRI demonstrated involvement of PNH in some complex cognitive tasks assessing mem-

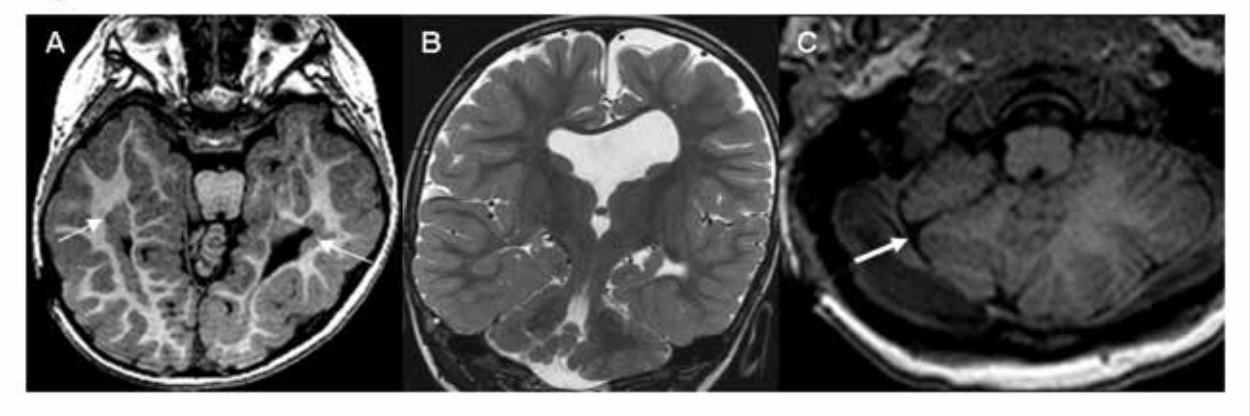


Figure 2

A: Axial T1-weighted image with bilateral periventricular nodular heterotopia along temporal horns of lateral ventricles (thin white arrows)

B: Hypoplastic/partially infolded hippocampi.

C: Cleft with overlying polymicrogyria (thick white arrows) of the right cerebellar hemisphere (right hemisphere is smaller compared to the left one)

Migrational disorders

Periventricular nodular heterotopia

Periventricular nodular heterotopia (PNH) present on MRI with multiple nodular conglomerates of ectopic grey matter assembled along the lateral ventricules. These nodules are usually bilateral and symmetrical. They are well visualised in both T1- and T2-weighted MR images (**Figure 2**). Other MRI phenotypes include unilateral single nodule PNH frequently localised in the trigonal area; so called "transmantle" heterotopia with ectopic nodules placed all the way from ventricle to the cortex; assymetric bilateral; PNH may be associated with agenesis of corpus callosum or polymicrogyria; could be predominantly perisylvian or posterior [34-37]. PNH is frequently coupled with hippocampal and/or cerebellar malformations (**Figure 2**) [22, 38].

ory and language [40]; whereas in simple motor tasks, different studies show contradicting results from nodules integrated in motor circuits to the absence of any activation [40, 41].

Virtually almost all cases of bilateral symmetrical PNH are familial. In the majority of cases it is an X-linked dominant disorder with a mutation in the *Filamin A* gene. Female preponderance, ruccurent abortions and frequent male pre- or perinatal death are common features of PNH. *Filamin A* maps to Xq28, consists of 48 exons and encodes F-actin binding cytoplasmatic phosphopritein which is involved in the locomotion of developing neurons. *Filamin A* is also important for coagulation and vascular-related functions, causing frequent combinations of PNH with cardiovascular problems (cardial valve disease, aortic dissection, etc.) and coagulopathies, for which they should be monitored. Patients with PNH and *Filamin A* heterozygous mutation carry a 50% risk of passing the mutant gene to offsprings [6, 7].

Other genes that may cause PNH in both sexes include a rare form of autosomal recessive form of PNH due to the mutation of the ADP-ribosylation factor guanine nucleotide exchange factor-2 (*ARFGEF2*) [42]. This form of PNH is associated with delayed myelination, microcephaly, severe developmental delay, cognitive impairment, early intractable seizures including infantile spasms as well as increased susceptibility to infections. *ARFGEF2* encodes for the protein which is required for vesicle and membrane trafficking from the trans-Goldgi network. Overall, PNH caused by *ARFGEF2* mutation is radiologically distinct and clinically more severe compared to PNH caused by *Filamin A* mutation [42].

Subcortical band heterotopia

Subcortical band heterotopia (SBH) or "double cortex" presents with a second layer of grey matter below cortex separated from it by a thin band of white matter. The "true" cortex itself appears on MRI either normal or thinned and/or with simplified gyration (**Figure 3**) [10, 43]. SBH may be combined with hippocampal abnormalities, infratentorial malformations, dysgenesis of corpus callosum or enlarged lateral ventricles [22, 38]. MRI post-processing may be helpful in identifying subtle forms of posteriorily predominant SBH [44]. The majority of patients with SBH present with early onset epilepsy with either focal or generalised, frequently pharmacoresistant seizures which in some instances progress to Lennox-Gastaut syndrome [45]. Severe developmental delay and mental retardation are more common compared to PNH. Women are strikingly more commonly affected than men as SBH is most frequently caused by heterozygous mutation of the X-linked *DCX* gene. Phenotypically, this mutation is frontally pronounced and rarely associated with extracerebral malformations [7]. *DCX* mutation has been also rarely described in males, who may have either SBH or classical lissencephaly. Other rather rare genetic causes of SBH include heterozygous mutation of the *LIS1* gene and *TUBA1A* gene with occipitally predominant SBH [7, 46]. It is of note that both *LIS1* and *DCX* interact with microtubules, hence the lissencephalic phenotype is caused by mutations of both genes.

Classical lissencephaly

Classical lissencephaly is related to SBH and is characterized by absent gyri (agyria; so called "smooth" brain) or decreased cortical convolutions (pachigyria) (**Figure 4**). The sulci and gyri fail to form as neurons and do not migrate properly from ventricular/subventricular zone towards the cortical plate [10, 43, 45]. The cortex is usually thick and there is usually a typical sign on T2-weighted images: a thin subcortical layer of increased signal due to the area where the cells are sparse (**Figure 4**). Classic lissencephaly is frequently associated with hippocampal abnormalities and midbrain-hindbrain malformations [22, 45].

Clinical presentation of patients with classic lissencephaly is usually severe. They are cognitively impaired, have muscle atonia or hypertonia, frequently quadriparesis, delayed milestones and most severe epileptic encephalopathies with pharmacoresistant seizures [7]. There are numerous syndromes described, most common among them is Miller-Dieker syndrome [10].

Most epilepsies in patients with classical lissencephaly are caused by *de novo* mutations of the *LIS1* (*PAFAH1B1*) gene; in about 10% of patients *DCX* mutations are seen and the minority of patients (about 1%) harbour de novo mutations in the *TUBA1A* gene [7]. Deletion of the *LIS1* gene cause the most severe phenotype with lissencephaly more prominent in posterior brain areas comprising up to 40% of all classical lissencephaly cases [47]. Missense mutations of the *LIS1* gene have

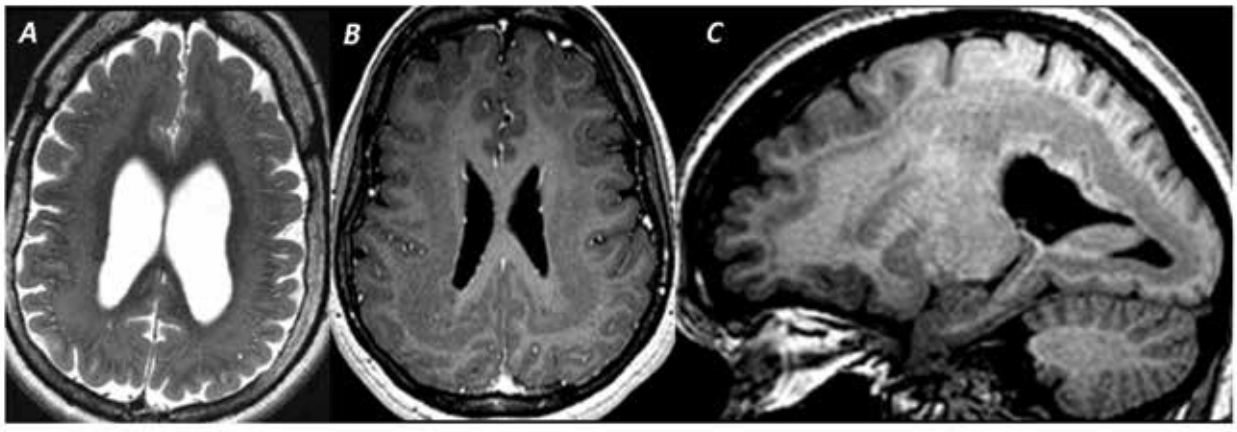


Figure 3
A: T2-weighted axial image with subcortical laminar heterotopia („double cortex") and enlarged ventricules
B: T1-weighted axial image with subcortical laminar heterotopia of posterior predominance
C: T1-weighted sagittal image with subcortical laminar heterotopia of posterior predominance

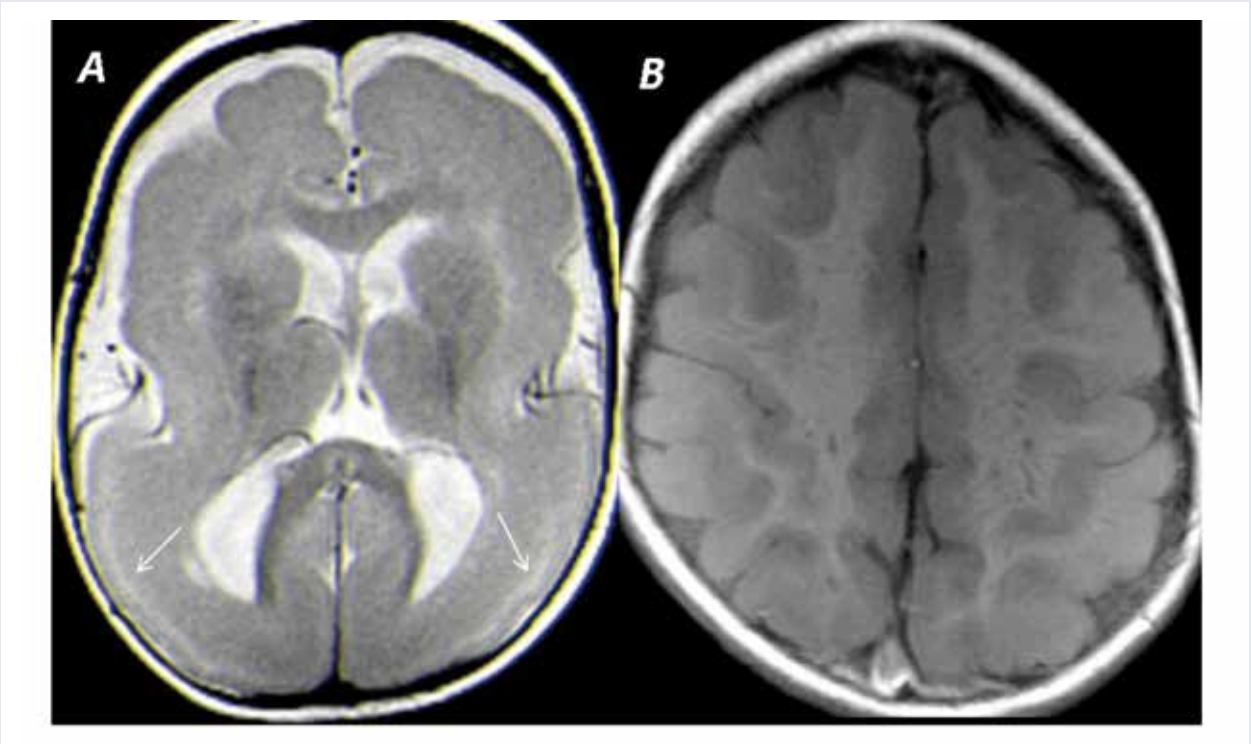


Figure 4

A: Classical lissencephaly with agyria ("smooth" brain) and steep Sylvian fissure on T2-weighted axial image. White arrows point at subcortical rim of increased signal – the area with sparse neurons

B: Pachygyria – simplified gyral pattern and thick cortex

usually less severe malformation with milder neurological and cognitive impairment [48]. Mosaic mutations of *LIS1* may also cause posteriourly pronounced SBH [49].

LIS1 encodes a protein that has essential role in locomotion of developing neurons. This protein that is similar to β-subunit of heterotrimeric G proteins has been demonstrated to co-localize with microtubules and to promote their stabilization [50].

Cobblestone malformations

Cobblestone malformations are frequently associated with congenital muscular dystrophies, so called dystroglycanopathies [10]. Among them the most common are Walker-Warburg syndrome, Fukuyama congenital muscular dystrophy and muscle-eye-brain disease. These conditions are caused by mutations of multiple genes involved in O-glycolisation of α-dystroglycan, like *FCMD, FKRP, POMT1, POMT2, LARGE, POMGnT1*[10]. The abberant formation of the basal membranes in muscles, retina and brain causes these muscular, eye and cerebral disorders. Defective cerebral basal membrane causes abnormal formation of cortical laminae and overmigration of neurons into pial surface, resulting in a typical cobblestone phenotype observed on MRI [10]. However, the MRI appearance is widely variable and presents with pachy- and agyria, polymicrogyria-like malformation, dilated ventricules, cerebellar abnormalities and callosal dysgenesis [10]. Cerebellar malformations associated with cobblestone complex seem to be most severe compared to those cerebellar abnormalities which are seen in classical or variant lissencephalies [20].

Polymicrogyria

Polymicrogyria (PMG) is characterised by irregular brain surface, multiple small gyri with excessive folding of cortical cell layers and partial fusion of gyral surfaces (**Figure 5**) [10]. On histology PMG presents with two patterns: a classical type with four distinct layers and a non-layered variety with poorly or non-laminated cortex [51, 52]. PMG may range from restricted focal cortical to widespread diffuse and generalised areas. It could be unilateral or bilateral symmetrical [10]. PMG in unusual locations, like bilateral mesio-temporal, have been described (**Figure 6**) [53]. PMG is frequently associated with schizencephaly as well as with many other different conditions and syndromes, including prenatal (either ischaemic or infectious) injury [6]. Many mutations causing PMG have been published [6]. Accordingly, the spectrum of clinical manifestations ranges from normal individuals (PMG as an incidental finding on MRI) to patients with severe epilepsy, mental retardation and neurological disability [6].

Bilateral perisylvian PMG is one of the common examples of genetically determined PMG [6]. It is usually

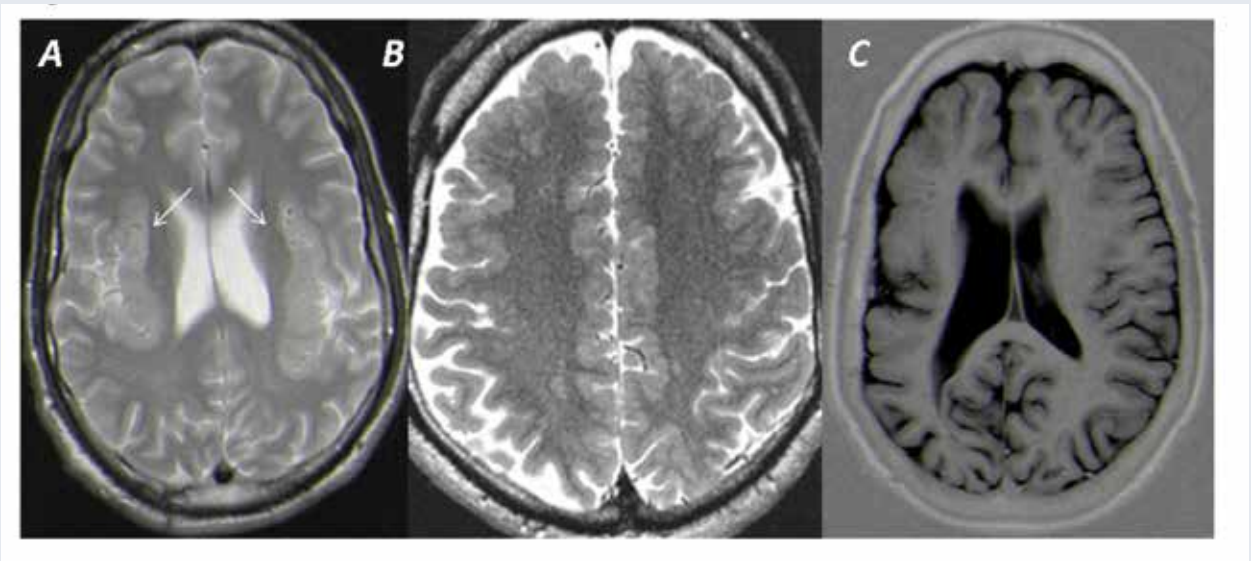


Figure 5
A: Bilateral asymmetrical perisylvian polymicrogyria (arrows),
B: ilateral fronto-parietal polymicrogyria
C: Bilateral asymmetrical perisylvian polymicrogyria

symmetrical but may vary in extent. Several families with this form of PMG have been reported although the majority of cases are sporadic. The inheritance is heterogeneous with possible autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked recessive and X-linked dominant [54]. X-linked PMG maps in some cases to Xq28 [6]. Deletions affecting chromosomal region 22q11.2 are also common. Some patients with bilateral perisylvian PMG have facio-pharingo-glosso-mastocatory apraxia and dysarthria [55].

Overlapping malformations and mutations: challenges for classification

Congenital muscular dystrophies associated with malformations of cortical development were the first examples of phenotypical heterogeneity of malformations caused by the mutation of the same gene or even the same mutation. On the other hand, equal phenotypes had different underlying genetic abnormality.

Recent discoveries of *WDR62* gene and tubulin mutations have finally challenged the concept of one gene – one mechanism – one malformation and at the same time they shed some more light on the pathophysiology of brain malformations [56].

It has been demonstrated that different mutations of *WDR62* gene may cause a wide spectrum of MCD including microcephaly, pachigyria, lissencephaly, polymicrogyria, schizencephaly, dysgenesis of corpus callosum, hippocampal and cerebellar abnormalities, blurring the border between disorders of neuronal proliferation, migration and organization [1]. Functional studies revealed that *WDR62* transcripts and protein are enriched in neural progenitors within ventricular and subventricular zones [1]. Normal expression of *WDR62* in neocortex occurs only during the period of embryonic neurogenesis. In contrast to other known microcephaly genes, *WDR62* is not linked to centrosomes and is mainly located in the nucleus [1].

In the recent years, new genetic defects causing cobblestone malformations have been discovered. Mutations of the *GPR56* gene are known to cause bilateral frontoparietal polymicrogyria. However, in the *GPR56* knockout mouse there are regions of cortical dysorganization due to discontinuous basal lamina causing overmigration of neurons and cobblestone formation similar to those in lissencephalies [57]. Neuronal overmigration and cobblestone-like features may also be caused by missense mutation of *TUBB2B* gene, that has been known to cause asymetric frontally predominant polymicrogyria [58]. *TUBB2B* as one of the neuronally expressed tubulin genes has a distinct role in neuronal migration. These examples show how different genetic defects regulating a single mechanism may result in similar phenotypes, blurring the borders between disorders of neuronal migration and cortical organization. At the same time mutations of one gene may cause a large spectrum of malformations as it has been shown recently in *TUBB2B* and *TUBA1A* mutations [2]. In 47 patients with polymicrogyria and five patients with atypical lissencephaly, *TUBB2B* and *TUBA1A* coding regions were sequenced [2]. Four β-tubulin and two α-tubulin mutations were identified in these patients who had other associated brain abnormalities aside from polymicrogyria and lissencephaly. Among them the most consistent were dysmorphic basal ganglia and internal capsule [2]. These findings challenge the entire classification of malformations of cortical development suggesting that future nomenclatures may be based on

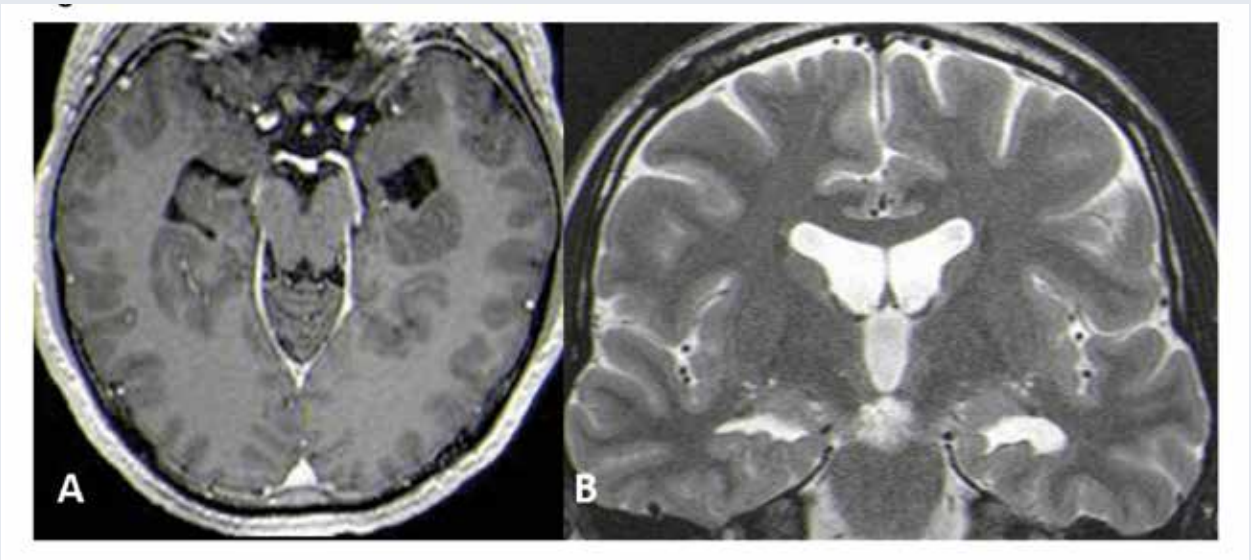


Figure 6

A: T1 axial MRP post-contrast image demonstrating bilateral enlargement of the temporal horns of the lateral ventricles, thick cortex in the mesial-temporal region bilaterally with the blurred gray-white matter junction;

B: T2 coronal image, demonstrating bilateral mesial-temporal small gyri, thick cortex and blurred gray-white matter junction

affected mechanisms of disrupted brain development rather than causative genes.

Importance of genetic testing in patients with MCD

The importance of identifying genetic causes of MCD is undeniable. It helps to define the precise diagnosis, facilitates prediction of the clinical course and prognosis. Genetic counselling of patients and their families on the risk of MCD recurrence in further generations and the question of prenatal genetic testing are possible when affected genes are identified in individual patients. Functional genetic studies allow understanding the pathophysiology of MCD and eventually leading to discovery of novel therapies for MCD.

References

1. *Bilguvar K, Ozturk AK, Louvi A et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. Nature 2010; 467: 207-210*
2. *Cushion TD, Dobyns WB, Mullins JG et al. Overlapping cortical malformations and mutations in TUBB2B and TUBA1A. Brain 2013; 136: 536-548*
3. *Fauser S, Huppertz HJ, Bast T et al. Clinical characteristics in focal cortical dysplasia: a retrospective evaluation in a series of 120 patients. Brain 2006; 129: 1907-1916*
4. *Krsek P, Maton B, Korman B et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasla. Ann Neurol 2008; 63: 758-769*
5. *Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. Dialogues Clin Neurosci 2008; 10: 47-62*
6. *Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. Brain 2012; 135: 1348-1369*
7. *Hehr U, Schuierer G. Genetic assessment of cortical malformations. Neuropediatrics. 2011; 42: 43-50*
8. *Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB et al. A classification scheme for malformations of cortical development. Neuropediatrics 1996; 27: 59-63*
9. *Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. Neurology 2001; 57: 2168-2178*
10. *Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. Neurology 2005; 65: 1873-1887*
11. *Bernasconi A. Quantitative MR imaging of the neocortex. Neuroimaging Clin N Am 2004; 14: 425-436*
12. *Bernasconi A, Bernasconi N, Bernhardt BC et al. Advances in MRI for 'cryptogenic' epilepsies. Nat Rev Neurol 2011; 7: 99-108*
13. *Bernasconi N, Duchesne S, Janke A et al. Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. Neuroimage 2004; 23: 717-723*
14. *Huppertz HJ, Kurthen M, Kassubek J. Voxel-based 3D MRI analysis for the detection of epileptogenic lesions at single subject level. Epilepsia 2009; 50: 155-156*
15. *Huppertz HJ, Wagner J, Weber B et al. Automated quantitative FLAIR analysis in hippocampal sclerosis. Epilepsy Res 2011; 97: 146-156*
16. *Wagner J, Weber B, Urbach H et al. Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. Brain 2011; 134: 2844-2854*
17. *Colombo N, Tassi L, Galli C et al. Focal cortical dysplasias: MR imaging, histopathologic, and clinical correlations in surgically treated patients with epilepsy. AJNR Am J Neuroradiol 2003; 24: 724-733*
18. *Colombo N, Citterio A, Galli C et al. Neuroimaging of focal cortical dysplasia: neuropathological correlations. Epileptic Disord 2003; 5(Suppl 2): S67-S72*
19. *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*

20. Jissendi-Tchofo P, Kara S, Barkovich AJ. Midbrain-hindbrain involvement in lissencephalies. Neurology 2009; 72: 410-418
21. Kuchukhidze G, Unterberger I, Dobesberger J et al. Unilateral polymicrogyria with ipsilateral cerebral hemiatrophy: a distinct syndrome? Epileptic Disord 2007; 9: 71-76
22. Kuchukhidze G, Koppelstaetter F, Unterberger I et al. Hippocampal abnormalities in malformations of cortical development: MRI study. Neurology 2010; 74: 1575-1582
23. Dimario FJ Jr. Brain abnormalities in tuberous sclerosis complex. J Child Neurol 2004; 19: 650-657
24. Dimario FJ Jr, Diana D, Leopold H et al. Evolution of cardiac rhabdomyoma in tuberous sclerosis complex. Clin Pediatr (Phila) 1996; 35: 615-619
25. Roach ES, DiMario FJ, Kandt RS et al. Tuberous Sclerosis Consensus Conference: recommendations for diagnostic evaluation. National Tuberous Sclerosis Association. J Child Neurol 1999; 14: 401-407
26. Jansen AC, Sancak O, D'Agostino MD et al. Unusually mild tuberous sclerosis phenotype is associated with TSC2 R905Q mutation. Ann Neurol 2006; 60: 528-539
27. Miloloza A, Rosner M, Nellist M et al. The TSC1 gene product, hamartin, negatively regulates cell proliferation. Hum Mol Genet 2000; 9: 1721-1727
28. Potter CJ, Huang H, Xu T. Drosophila Tsc1 functions with Tsc2 to antagonize insulin signaling in regulating cell growth, cell proliferation, and organ size. Cell 2001; 105: 357-368
29. Blumcke I, Thom M, Aronica E et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. Epilepsia 2011; 52: 158-174
30. Krsek P, Maton B, Korman B et al. Different features of histopathological subtypes of pediatric focal cortical dysplasia. Ann Neurol 2008; 63: 758-769
31. Krsek P, Pieper T, Karlmeier A et al. Different presurgical characteristics and seizure outcomes in children with focal cortical dysplasia type I or II. Epilepsia 2009; 50: 125-137
32. Becker AJ, Urbach H, Scheffler B et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis. Ann Neurol 2002; 52: 29-37
33. Gumbinger C, Rohsbach CB, Schulze-Bonhage A et al. Focal cortical dysplasia: a genotype-phenotype analysis of polymorphisms and mutations in the TSC genes. Epilepsia 2009; 50: 1396-1408
34. Battaglia G, Chiapparini L, Franceschetti S et al. Periventricular nodular heterotopia: classification, epileptic history, and genesis of epileptic discharges. Epilepsia 2006; 47: 86-97
35. Fox JW, Lamperti ED, Eksioglu YZ et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. Neuron 1998; 21: 1315-1325
36. Sheen VL, Topcu M, Berkovic S et al. Autosomal recessive form of periventricular heterotopia. Neurology 2003; 60: 1108-1112
37. Wieck G, Leventer RJ, Squier WM et al. Periventricular nodular heterotopia with overlying polymicrogyria. Brain 2005; 128: 2811-2821
38. Montenegro MA, Kinay D, Cendes F et al. Patterns of hippocampal abnormalities in malformations of cortical development. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77: 367-371
39. Aghakhani Y, Kinay D, Gotman J et al. The role of periventricular nodular heterotopia in epileptogenesis. Brain 2005; 128: 641-651
40. Janszky J, Ebner A, Kruse B et al. Functional organization of the brain with malformations of cortical development. Ann Neurol 2003; 53: 759-767
41. Kuchukhidze G. Functional Integrity of the Malformed Cortex: an fMRI Study. Mitteilungen der Österreichischen Sektion der ILAE. 2006;10
42. Sheen VL, Ganesh VS, Topcu M et al. Mutations in ARFGEF2 implicate vesicle trafficking in neural progenitor proliferation and migration in the human cerebral cortex. Nat Genet 2004; 36: 69-76
43. Kuzniecky RI, Barkovich AJ. Malformations of cortical development and epilepsy. Brain Dev 2001; 23: 2-11
44. 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
45. Guerrini R. Genetic malformations of the cerebral cortex and epilepsy. Epilepsia 2005; 46(Suppl 1): 32-37
46. Morris-Rosendahl DJ, Najm J, Lachmeijer AMA et al. Refining the phenotype of alpha-1a Tubulin (TUBA1A) mutation in patients with classical lissencephaly. Clin Genet 2008; 74: 425-433
47. Pilz DT, Kuc J, Matsumoto N, Bodurtha J et al. Subcortical band heterotopia in rare affected males can be caused by missense mutations in DCX (XLIS) or LIS1. Hum Mol Genet 1999; 8: 1757-1760
48. Cardoso C. Periventricular heterotopia, mental retardation, and epilepsy associated with 5q14.3-q15 deletion. 2009; 9: 3019-3028
49. Sicca F, Kelemen A, Genton P et al. Mosaic mutations of the LIS1 gene cause subcortical band heterotopia. Neurology 2003; 61: 1042-1046
50. Sapir T, Elbaum M, Reiner O. Reduction of microtubule catastrophe events by LIS1, platelet-activating factor acetylhydrolase subunit. EMBO J 1997; 16: 6977-6984
51. Crome L. Microgyria. J Pathol Bacteriol 1952; 64: 479-495
52. Ferrer I. A Golgi analysis of unlayered polymicrogyria. Acta Neuropathol 1984; 65: 69-76
53. Kuchukhidze G, Helbok R, Unterberger I et al. Bilateral mesial temporal polymicrogyria: a case report. G, Helbok R, Unterberger I et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 483-484
54. Guerreiro MM, Andermann E, Guerrini R et al. Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment. Ann Neurol 2000; 48: 39-48
55. Kuzniecky R, Andermann F, Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: study of 31 patients. The CBPS Multicenter Collaborative Study. Lancet 1993; 341: 608-612
56. Manzini MC, Walsh CA. What disorders of cortical development tell us about the cortex: one plus one does not always make two. Curr Opin Genet Dev 2011; 21: 333-339
57. Piao X, Hill RS, Bodell A et al. G protein-coupled receptor-dependent development of human frontal cortex. Science 2004; 303: 2033-2036
58. Jaglin XH. Mutations in the beta-tubulin gene TUBB2B result in asymmetrical polymicrogyria. 2009; 41: 746-752

Address for correspondence:
Giorgi Kuchukhidze, MD, PhD
Department of Neurology, Christian Doppler Klinik,
Paracelsus Medical University of Salzburg,
Salzburg, Austria
Tel. 00 43 676 58 56 448
Fax. 00 43 662 44 83 3004
giorgi.kuchukhidze@i-med.ac.at

Hereditäre epileptische Enzephalopathie mit Amelogenesis imperfecta Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS) – Bericht über einen weiteren, postum erfassten Patienten aus der Zentralschweiz

Otmar Tönz[1], Bernhard Steiner[1], Anna Schossig[2], Johannes Zschocke[2], Alfried Kohlschütter[3]

[1] Kinderspital Luzern
[2] Zentrum Medizinische Genetik, Innsbruck
[3] Universitätskinderklinik Eppendorf, Hamburg

Dank

Diese postume „Rekonstruktion" der Krankengeschichte wurde möglich auf Grund der wieder aufgefundenen ärztlichen Austrittsberichte und der EEG-Befunde von Frau Dr. Sasa Bajc aus dem Kinderspital Luzern und dank der Mitarbeit der Eltern und vieler Betreuerinnen in den Wohnheimen. Allen herzlichen Dank, insbesondere auch an Herrn Dr. Paul Fischer, dem späteren Hausarzt in Rathausen, für die Überlassung seiner Krankengeschichte sowie weiteren Ärzten und Zahnärzten für viele wertvolle Auskünfte. Vielen Dank auch dem Familienforscher Josef Muheim für die Mithilfe bei den genealogischen Abklärungen.

Zusammenfassung

KTZS ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die eine schwere Epilepsie mit anschliessender Verzögerung und Verlust der psychomotorischen Entwicklung sowie eine ungenügende Schmelzbildung (Amelogenesis imperfecta) des Milch- und Dauergebisses umfasst. Die epileptischen Anfälle beginnen meistens zwischen 6 und 20 Monaten und sind in der Regel beinahe therapierefraktär.

Wir stellen hier einen postum erfassten Patienten mit KTZS vor, den wir schon vor der Erstbeschreibung des Syndroms (1974) beobachtet hatten. Seine Krankengeschichte ist insofern bemerkenswert, als es sich nicht nur um ein klassisches, wenn auch besonders schweres Krankheitsbild handelt, sondern auch, weil er ein Alter von 37 Jahren erreichte, während andere KTZS-Patienten in der Regel schon als Teenager oder Anfangs der Zwanziger Jahre sterben. Mutationsanalysen konnten beim Patienten nicht durchgeführt werden, aber beide Eltern erwiesen sich als heterozygote Träger der bereits bei andern Schweizer Patienten beschriebenen Mutation c.532-2A>T im ROGDI-Gen.

Es handelt sich dabei um die dritte Familie mit KTZS aus der Zentralschweiz (Kinderspital Luzern), während die Krankheit weltweit erst bei 20 andern Familien beschrieben wurde.

Epileptologie 2013; 30: 167 – 174

Schlüsselwörter: Hereditäre Epilepsie, epileptische Enzephalopathie, Amelogenesis imperfecta, Mutation im ROGDI-Gen

Hereditary Epileptic Encephalopathy with Amelogenesis Imperfecta Kohlschütter-Tönz-Syndrome (KTZS) Report of a further, posthumously recorded patient from Central Switzerland

KTZS is an autosomal recessive disorder comprising a severe epilepsy followed by delay and regression of psychomotor development, as well as an inborn deficiency of enamel production – Amelogenesis imperfecta – in both, the deciduous and permanent teeth. The seizures mostly start at the age of 6-20 months and show poor response to treatment.

Here we posthumously present a case of KTZS, which had been observed before the syndrome was firstly described in 1974. The patient's history is remarkable in that it presents not only a classic, even though extraordinarily severe phenotype, but also due to the fact that the patient reached the age of 37 years. As a rule most of these patients die as teenagers or in the early twenties. Molecular studies could not be performed in the affected individual but the splice mutation c.532-2A>T in the ROGDI-gene – previously described in other Swiss patients – was found heterozygous in both parents.

It is the third family with KTZS in Central Switzerland (Children's Hospital Lucerne), whereas the disease is recorded in only 20 other pedigrees worldwide.

Key Words: Hereditary epilepsy, epileptic encephalopathy, Amelogenesis imperfecta, mutation in ROGDI gene

Encéphalopathie épileptique héréditaire avec Amelogenesis imperfecta
Syndrome de Kohlschütter-Tönz (KTZS)
Rapport d'un diagnostic posthume chez un autre patient originaire de la Suisse Centrale

KTZS est une affection autosomale récessive qui comprend une épilepsie sévère, suivie d'un retard puis d'une régression du développement psychomoteur et associée à une déficience d'émail – amelogenesis imperfecta – pour les dents de lait comme pour la dentition définitive. Les crises épileptiques débutent le plus souvent entre 6 et 20 mois et sont généralement réfractaire au traitement.

Nous présentons ici un patient que nous avions observé déjà avant la première description du syndrome (en 1974) et qui a été diagnostiqué rétrospectivement. Son histoire de malade est remarquable en ce sens qu'il s'agit non seulement d'un tableau classique et même extraordinairement grave de la maladie, mais encore du fait qu'il avait atteint l'âge de 37 ans, alors que les autres malades décèdent généralement comme adolescents ou jeunes adultes. Chez notre patient on n'a pas pu procéder aux analyses moléculaires, mais les deux parents se sont relevés porteurs hétérozygotes de la mutation c.532-2A>T dans le gène ROGDI.

Il s'agit donc de la troisième famille avec le syndrome de Kohlschütter-Tönz originaire de la Suisse Centrale (Hôpital pédiatrique de Lucerne), alors que cette affection n'a été décrite que dans 20 autres familles au monde.

Mots clés : Epilepsie héréditaire, Encéphalopathie épileptique, Amelogenesis imperfecta. Mutation dans le gène ROGDI

Einleitung | frühere Beobachtungen

1973/74 betreuten wir am Kinderspital Luzern einen damals 6½-jährigen Patienten, von dessen Geschwistern bereits vier Brüder an derselben, schweren Krankheit gelitten hatten und alle zwischen 4 und 9 Jahren verstorben sind. Unser Patient N.C. war der Letztgeborene in der 11-köpfigen Kinderschar dieser Bergbauernfamilie. Wie bei seinen älteren Brüdern, die auch alle als gesunde Neugeborene zur Welt gekommen waren, fiel bei N.C. als erstes Symptom bei der Dentition das Durchbrechen „gelber Zähne" auf – für die inzwischen erfahrene Mutter ein Schicksalsschlag, denn sie wusste damit, dass auch dieses Kind an einer unheilbaren Fallsucht und zunehmenden „Verblödung" erkranken und früh sterben würde. Der Patient wies dann auch im bleibenden Gebiss ausgedehnte Schmelzdefekte auf – eine Amelogenesis imperfecta – und war ab dem 11. Monat an einer therapierefraktären Epilepsie mit rapidem mentalem Abbau erkrankt. Der Fall dieses „Indexpatienten" wurde unter dem Titel: *„Familial epilepsy and yellow teeth"* 1974 von Kohlschütter et al. beschrieben [1]. Der Patient ist im Alter von 14 Jahren verstorben. Eine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern bestand nicht; keine gemeinsamen Ahnen seit Anfang 18. Jh.

2012 wurde dem Kinderspital Luzern ein 9-jähriges Mädchen J.I. zugewiesen, bei dem dieselbe Diagnose gestellt wurde, wenn auch die Epilepsie und geistige Behinderung bei ihm weniger schwer ausgeprägt sind [2]. Ausgedehnte genealogische Untersuchungen ergaben, dass die Mutter dieser Patientin im 6. Verwandtschaftsgrad zu den obgenannten fünf erkrankten Brüdern steht [3]. Beide Stammlinien finden im Schächental Kt. Uri bei einem 1769 geborenen Ahnen zusammen [4].

Über das gleiche Krankheitsbild, das als Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS; MIM 226750) bekannt geworden ist, wurde in der Zwischenzeit aus allen Teilen der Welt berichtet. Es sind bis heute (inkl. dem nachfolgend dargestellten Fall) 21 Familien mit insgesamt 56 typisch befallenen Kindern bekannt geworden [5 - 7]. Bemerkenswert, dass alle gesunden Geschwister normale, weisse Zähne hatten.

Die Diskussion um dieses Syndrom wurde mit dem Nachweis der genetischen Ursache neu belebt. Es ist einer Gruppe von Humangenetikern in Innsbruck 2011 gelungen, bei Patienten mit KTZS die krankheitsursächliche Mutation in beiden Exemplaren des ROGDI-Gens auf Chromosom 16p13 nachzuweisen [3]. Diese Mutation c.532-2A>T wurde in heterozygoter Form auch bei der Mutter und allen vier überlebenden Geschwistern des damaligen Indexpatienten N.C. gefunden. Bei der Patientin J.I. besteht eine kombinierte Heterozygotie: auf einem Allel dieselbe Mutation c.532-2A>T, welche auch bei der Mutter nachgewiesen wurde, auf dem andern eine Spleissmutation c.531+5G>C. Diese Mutation lag heterozygot auch beim Vater vor. Beide Mutationen müssen als pathogen bezeichnet werden. Die Ergebnisse zeigen, dass der Funktionsverlust des ROGDI-Gens, über das bislang erst wenig bekannt ist, zum Auftreten eines KTZS führt.

Mit dieser „Renaissance" wurde auch die Erinnerung an einen schon 1970 beobachteten Säugling S.D. wach, der den gleichen Symptomenkomplex aufwies, den wir damals, als Einzelfall, noch nicht als Erbkrankheit erkannten. Wir haben uns deshalb entschlossen, bei seinen Eltern die molekulargenetische Abklärung durchzuführen und – im positiven Fall – seine Krankengeschichte zu rekonstruieren. Die Krankenakten des Spitals und jene der damals – vor über 40 Jahren – behandelnden Kinderärzte waren indessen bereits entsorgt. Glücklicherweise fanden wir in den Akten der Behindertenheime, in denen der Patient später betreut wurde, noch Austrittsberichte und EEG-Befunde des Kinderspitals Luzern. Weitere Fakten gingen aus den regelmässig erstellten Semesterberichten des Betreuungspersonals hervor. Ausserdem waren die Eltern sowie die später behandelnden Ärzte und die damaligen Betreuerinnen gerne bereit, mir ihre Erinnerungen, zum Teil

durch Fotografien dokumentiert, mitzuteilen. Es konnte auf diese Weise eine nahezu lückenlose, kohärente Krankengeschichte erstellt werden, die hier präsentiert wird; nicht nur, weil dies den ersten dokumentierten Fall eines KTZS darstellt, sondern vor allem, weil darin ein klassischer, eindrücklicher Krankheitsverlauf bis ins Erwachsenenalter zu Tage tritt, dessen Kenntnis bei der ärztlichen Beratung in zukünftigen Fällen hilfreich sein kann.

Krankengeschichte von Sandro[a] D. *14. 02.1970 † 23. 03. 2007

Allgemeiner Überblick

Familie: Zweites Kind gesunder, nicht blutsverwandter Eltern. Die um drei Jahre ältere Schwester ist ebenfalls gesund. – Wenige Jahre nach der Ersterkrankung kam es zur Scheidung der Eltern. Das Kind wurde der Obhut der Mutter zugesprochen.

Betreuung: Sandro blieb bis ins Alter von 7 Jahren bei der Mutter. Wegen immer wieder auftretender epileptischer Anfälle – anfänglich auch aus sozialer Indikation (Überforderung der Mutter) – wurde er 14 Mal im Kinderspital Luzern und 1 Mal in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische Zürich hospitalisiert.

Mit 7 Jahren Zuweisung in das „Sonderpädagogische Schulheim Rütimattli", Sachseln, wo er bis zum Alter von 19 Jahren verblieb. Anschliessend erfolgte ein Übertritt in das Wohnheim der „Stiftung für Schwerbehinderte", Rathausen LU. Hier lebte er bis zu seinem Tod im Frühjahr 2007.

Während dieser 30 Jahre Heimversorgung wurde Sandro unablässig durch sonder- und heilpädagogische Fachkräfte sowie von Physiotherapeutinnen gefördert und von professionellen Betreuerinnen umsorgt.

Die Mutter holte ihn in den ersten 12 Jahren jedes, später fast jedes zweite Wochenende nach Hause. Ein Kontakt blieb auch von Seiten des Vaters bestehen (Heimbesuche, obwohl ihn sein Sohn bald einmal nicht mehr erkannte!).

Epilepsie

Erste Anfälle: Im Alter von 8 Monaten erkrankte das Kind – nach Angaben der Mutter – akut mit hohem Fieber und war ausserordentlich schläfrig. Am folgenden Tag traten Myoklonien an Armen und Händchen auf, gleichzeitig ein Zittern und ein „Verdrehen der Augen". Diese Zustände wiederholten sich am gleichen und nächsten Tag mehrmals. Wegen Abwesenheit des Kinderarztes wurde Sandro erst 4 Tage nach Erkrankungsbeginn hospitalisiert, war dann afebril und in gutem AZ. Länge, Gewicht und Kopfumfang auf der 75-90 Perzentile. Klinisch wies das Kind keine pathologischen Befunde auf, auch die Liquorbefunde waren normal. Im EEG bestand hingegen „eine mittelschwere bis schwere Störung der Grundaktivität von epileptogenem Charakter". In den nächsten Tagen wiederholten sich die Anfälle. Das Kind veränderte sich zusehends, wurde hypoton und zeigte stereotype Bewegungen mit den Händen und verlangsamte Reaktionen. Ein nochmals durchgeführtes EEG, zwei Wochen nach dem ersten Anfall, ergab dann eine Hypsarrhythmie. Nach Spitalentlassung ging es zu Hause unter der Behandlung mit Nitrazepam etwas besser; mit der Zeit häuften sich die Anfälle erneut (kurze blitzartige Zuckungen im Gesicht, Myoklonien in den Händen, Hypersalivation, Blinzeln, Gesichtsrötungen).

Erneute Hospitalisation mit knapp 12 Monaten: auffallender Rückschritt der motorischen Entwicklung, viele Absenzen, Stupor, Myokloni der Lider, starrer, bewegungsloser Blick, Zukneifen der Augen, starke Hypotonie, völlig fehlende Kopfkontrolle. Es wurde klinisch die Diagnose eines Status epilepticus gestellt, was durch massive Störungen im EEG bestätigt wurde. Eine Therapie, unter Zuzug externer Fachärzte, mit den üblichen Antiepileptika (Phenobarbital, Succinimid, Phenytoin, Diazepam, Primidon) brachte keine Änderung. Erst nach Einsatz von ACTH i.m., gefolgt von Hydrocortison-Infusionen konnte der Status – nach 10 Wochen! – überwunden werden.

Das Pneumoenzephalogramm zeigte einen leichten Hydrocephalus internus mit Erweiterung beider Seitenventrikel und des 3. Ventrikels.

Weiterer Verlauf: Trotz verschiedener Antiepileptika wurde das Kleinkind nie für längere Zeit anfallsfrei. Mit zunehmendem Alter ändert sich der Anfallscharakter. Im EEG findet sich immer das Kurvenbild einer gestörten Grundaktivität und multifokaler epileptogener Entladungen: „Frontopräzentral links hochamplitudige polymorphe Aktivität, dazu unregelmässige Sharp-Slow-Wave-Komplexe und Spikes, sowie vereinzelte steile und scharfe Potenziale", (22.09.88). Klinisch verschiedene Anfallsformen mit kollapsartigen Zuständen, Streckkrämpfe, Erethismus, Apathie etc. Damit liess sich die Diagnose eines Lennox-Gastaut-Syndroms stellen. Ab 12 Jahren treten vermehrt generalisierte, „grössere" Anfälle auf, einmal mit schlaffer Lähmung des linken Armes. Nach 15* Jahren[b] dominieren Grand Mal-Anfälle. Es werden im grossen Durchschnitt pro Monat etwa 3-5 grosse Anfälle mit postiktalem Schlaf

[a] *Vorname geändert*

[b] *Altersangaben, die nicht dokumentiert sind, sondern auf Grund verschiedener Aussagen und anderer Hinweise ermittelt wurden, sind durch Asterix * bezeichnet.*

registriert, wobei es gelegentlich auch zu Häufungen von bis zu 10 Anfällen innert einiger Tage kam. „Kleine Anfälle“ konnten nicht quantifiziert werden, da diese oft unbemerkt blieben. Nach ca. 25* Altersjahren wurden die Anfälle etwas seltener, traten aber nie weniger als einmal pro Monat auf.

Psychomotorische Entwicklung

Bis zum erstmaligen Auftreten von epileptischen Anfällen mit 8 Monaten hatte sich der Knabe unauffällig entwickelt. Lächeln mit 1 Mt, Kopfheben im 5. Mt. Sein Muskeltonus wurde als leicht hypoton bezeichnet, ein freies Sitzen war noch nicht erreicht (Norm 6-10 Mte.). Kopfkontrolle gut.

Nach der Ersterkrankung blieb die weitere neuromotorische und mentale Entwicklung beinahe stehen. Das Kind verlor die Kopfkontrolle weitgehend und erlernte diese erst nach 1-2 Jahren wieder, um sie später, nach etwa 25-30 Jahren nach und nach erneut zu verlieren. Freies Sitzen mit 4-5 Jahren, wegen fehlender Stützreaktion immer etwas unsicher. Er braucht deshalb auch später Stühle mit Seitenlehne. In diesem Alter steht er nur mit erheblicher Unterstützung oder indem er sich an Möbelstücken und dgl. festhält oder abstützt.

Freies Gehen | Lokomotion: einige selbständige Schritte „von Wand zu Wand“ mit 7* Jahren. Er wurde deshalb meistens mit dem Buggy herumgefahren; lernte aber doch noch, sich auch in grösseren Räumen (Turnhalle, in den Gängen des Heimes) selbständig zu bewegen, dies mit ca. 11 Jahren. Machte in diesem Alter – immer an einer Hand geführt – grössere Spaziergänge bis zu einer vollen Stunde. Treppensteigen mit 14 Jahren: aufwärts mit leichter Hilfe (Nachschieben der Hand am Handlauf), abwärts nur mit deutlicher Unterstützung. Im Freien fühlte er sich immer unsicher wegen mangelnden Gleichgewichts.

Schon früh, das heisst ab etwa 15* Jahren, verliess ihn die Lust zum selbständigen Gehen mehr und mehr, sodass er immer häufiger im Buggy, später im Rollstuhl ins Freie geführt werden musste. Schon ab diesem Alter setzte ein kontinuierlicher Abbau der motorischen Funktionen ein. Mit 22 Jahren monieren die Betreuerinnen, dass er trotz vielfältiger Motivation zu wenig gehe; offenbar ermüdete er rasch. Seit dem Alter von 20 Jahren wurde die Entwicklung einer Torsionsskoliose bemerkt.

Ab diesem Alter werden die physiotherapeutischen Behandlungen nicht mehr zur Erlernung und Verbesserung irgendwelcher Funktionen durchgeführt, sondern um die Beweglichkeit zu erhalten und einer Verschlechterung der Skoliose vorzubeugen. Es werden jetzt vermehrt (täglich!) „basale Stimulationen“ mit taktilen Reizen inklusive Massagen und Körperkontakt, Geruchs- und Klangempfindungen durchgeführt, dies zur „Erweiterung der Wahrnehmungen, des Wohlbefindens und der Lebensfreude.“

Nach dem Alter von 25* Jahren wird der Verlust seiner statomotorischen Funktionen schwerwiegend. Ab 28* Jahren ist er nur noch im Rollstuhl oder liegt auf einer Matte. Er kann den Kopf nicht mehr halten. Dieser, sowie der Rumpf, werden in einem speziell angefertigten Rollstuhl fixiert. Er muss während mehr als 5 Jahren mehrmals täglich mit dem Hebelift vom Bett zum Rollstuhl oder auf die Matte befördert werden. Mit 34 kann er trotz massiver Unterstützung nicht mehr auf den Beinen stehen.

Andere neurogene Gebrechen: Bezüglich des Muskeltonus bleibt der Patient zeitlebens deutlich hypoton. Aber es entwickeln sich im Hüftbereich, in den Füssen und Händen auch spastische Symptome (Spitzfuss). Ab 14 Jahren Spitzfussprophylaxe und Spreizbank. Die Skoliose wird nach 24* Jahren immer deutlicher.

Mit den obern Extremitäten macht er wenig gezielte, ausfahrende Bewegungen, kann beim An- und Auskleiden nur minimal mithelfen, ebenso wenig beim Essen und Trinken. Nur in der Zeit zwischen 12 und 15 Jahren gelingt es ihm, selber ein Stück Brot zum Mund zu führen. Die Handbewegungen sind ungeschickt, „tollpatschig“, zunehmend spastisch; er beherrscht den Pinzettengriff nicht, Faustschluss nur mühsam.

Blasen- und Darmkontrolle: Der Patient erreicht keine Kontrolle der Blasen- und Darmentleerung. Er wird deshalb zeitlebens mehrmals täglich gewickelt. Zur Verhütung des Einkotens wird er täglich 2- oder 3mal auf den WC-Stuhl gesetzt. Damit ist er meistens sauber, nässt aber regelmässig ein.

Mentale, kognitive, soziale und emotionale Entwicklung

Sandro erlernt zeitlebens nicht ein einziges Wort, sondern äussert sich nur durch Lallen: „Gei, gei, gei“. Auch das Sprachverständnis fehlt vollständig. Er reagiert zwar beim Rufen seines Namens, versteht gewisse Aufforderungen wie „chumm“ oder „halt“. Er nimmt aber die Tonalität, bzw. Emotionalität der Sprache wahr. Er selber kann sich nur durch eine gewisse Körpersprache äussern: Weinen, Lachen (eher Jauchzen), abweisende Gesten und dgl.

Gesichts- und Hörsinn sind offensichtlich intakt: er ergreift die angebotenen Spielsachen, fixiert Personen während mehrerer Sekunden und betrachtet gewisse Gegenstände. Aber ein Bilderbuch interessiert ihn beispielsweise nicht, er versteht die zweidimensionale Darstellung der Wirklichkeit offensichtlich nicht. Viel stärker interessieren ihn akustische Phänomene. Er achtet auf Geräusche und hört ausgesprochen gerne Musik, insbesondere stark rhythmisierte Marsch- oder Tanzmusik. Er kann seiner Freude durch strahlende Augen oder durch Händeklatschen Ausdruck verleihen. Wenn in der Gruppe gesungen wird, „singt“ er freudig mit.

Wenn er allein ist, interessieren ihn fast ausschliess-

Abb.1 Amelogenesis imperfecta

lich die Geräusche, die irgendwelche Gegenstände beim Beklopfen von sich geben. Er beschäftigt sich endlos mit dem stereotypen Gegeneinanderschlagen von Gegenständen bzw. Spielsachen, und erfreut sich am selbsterzeugten Lärm und Rhythmus.

Auch der Geruchs- und Tastsinn ist ungestört. Er geniesst Massagen und Liebkosungen sowie die Behandlungen mit taktilen Reizen mit verschiedenen Materialien.

Freude bereiten ihm auch Planschen sowie Schwimm- und Tauchübungen im Hallenbad.

Sandro liebt das Zusammensein in einer Gruppe, vermeidet aber selber den Körperkontakt mit andern. Er ist bei den andern Mitgliedern der Gruppe und den Betreuenden ob seiner frohen Natur sehr beliebt. Seine Stimmungen schwanken allerdings erheblich und werden mit zunehmendem Alter schlechter. Besondere Freude machen ihm die Aufenthalte im Freien, er lässt sich ausgesprochen gerne spazieren führen bzw. fahren.

Sein kognitives Entwicklungsniveau wird mit 20 Jahren von einer Entwicklungspsychologin auf 10 - 12 Mte. eingeschätzt.

Zähne

Auch bei diesem Patienten haben Eltern und Geschwister normale, weisse Zähne. Die Schmelzdefekte wurden ärztlicherseits mit 11 Monaten festgestellt. Die Zähne sind nur bis knapp zur Kronenmitte mit Schmelz überzogen, darüber liegt das freie, gelb bis gelb-braune Dentin offen da. Von einer „Verfärbung“ im eigentlichen Sinn kann man nicht sprechen, sondern nur von einer fehlenden oder extrem dünnen Überdeckung des gelben Dentins durch weissen Schmelz (**siehe Abbildung 1**).

In späteren Jahren hat die Mutter wiederholt den Eindruck, dass das Kind Zahnschmerzen habe. Der Zahnarzt findet mit 8 Jahren aber keine Veränderungen, die Schmerzen bereiten könnten. Erstaunlicherweise trat beim Patienten trotz vorwiegender Ernährung mit Süssspeisen keine Karies auf (allerdings unter optimaler Zahnhygiene). Trotzdem wurde sein Gebiss, besonders das bleibende, zum lebenslangen Problem.

Es bestanden zweifellos Schmerzen bei zu kaltem oder zu heissem Essen, ebenso bei zu sauren Speisen, also Temperatur- und pH-Sensibilität. Auch der Kontakt mit dem Löffel konnte Schmerzen auslösen.

Schon nach etwa 12* Jahren treten häufige Gingivitiden auf, die mit Mundspülungen und Zahnfleischmassagen behandelt werden. Es bestand zeitlebens eine starke Hypersalivation und Zahnsteinbildung, die wiederholt saniert werden musste.

Ab etwa 15* Jahren beginnt eine zunehmende Abrasion der Zähne. Grund der Abrasion war einerseits die Weichheit des Dentins (25mal weniger hart als Zahnschmelz), vor allem aber das häufige Knirschen mit den Zähnen, besonders auch während des Schlafes. Mit 27 Jahren waren die Zähne so weit abgewetzt, dass sie die Gingiva nur noch um 1 mm überragten. Die nur noch dünne Überdeckung der Pulpa dürfte der Grund für die hohe Empfindlichkeit gewesen sein.

Eine Totalsanierung des Gebisses mit Überkronung sämtlicher Zähne wurde ernsthaft erwogen. Angesichts der sehr hohen Kosten bei unsicheren Aussichten auf einen wesentlichen Gewinn für den Patienten, wurde davon Abstand genommen. Im Alter von 32 Jahren wurden ihm die unteren vier Frontzähne, bzw. deren Wurzeln gezogen, was die Ernährung erleichterte, d.h. für ihn weniger schmerzhaft machte.

Ernährung

Von Anfang an ein grosses Problem! Das Eingeben der Nahrung ist äusserst mühsam. Sandro scheint niemals Hunger zu haben, und Durst auch nur selten. Er öffnet den Mund nicht spontan, und automatische Kau- und Schluckbewegungen fehlen weitgehend.

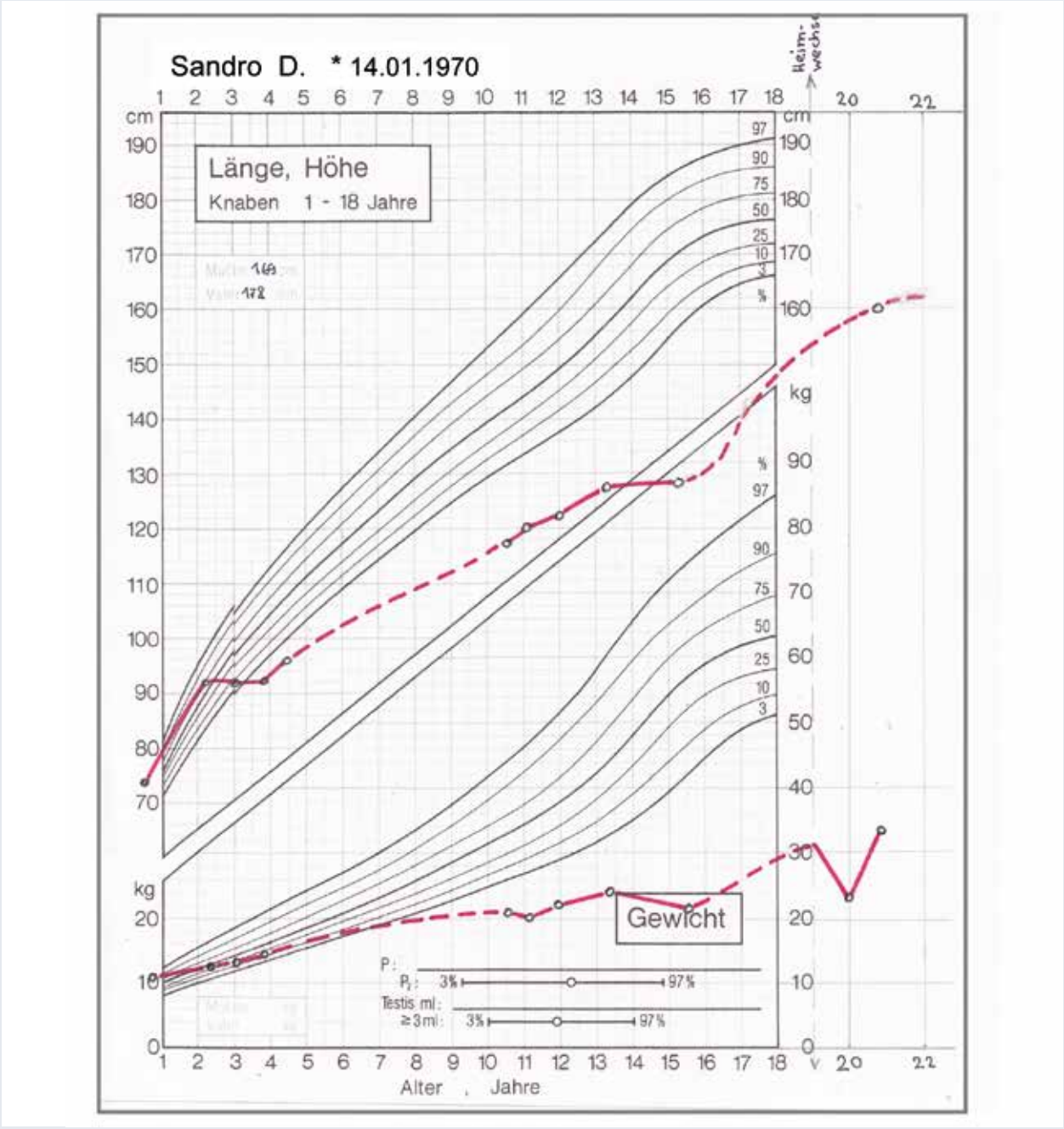
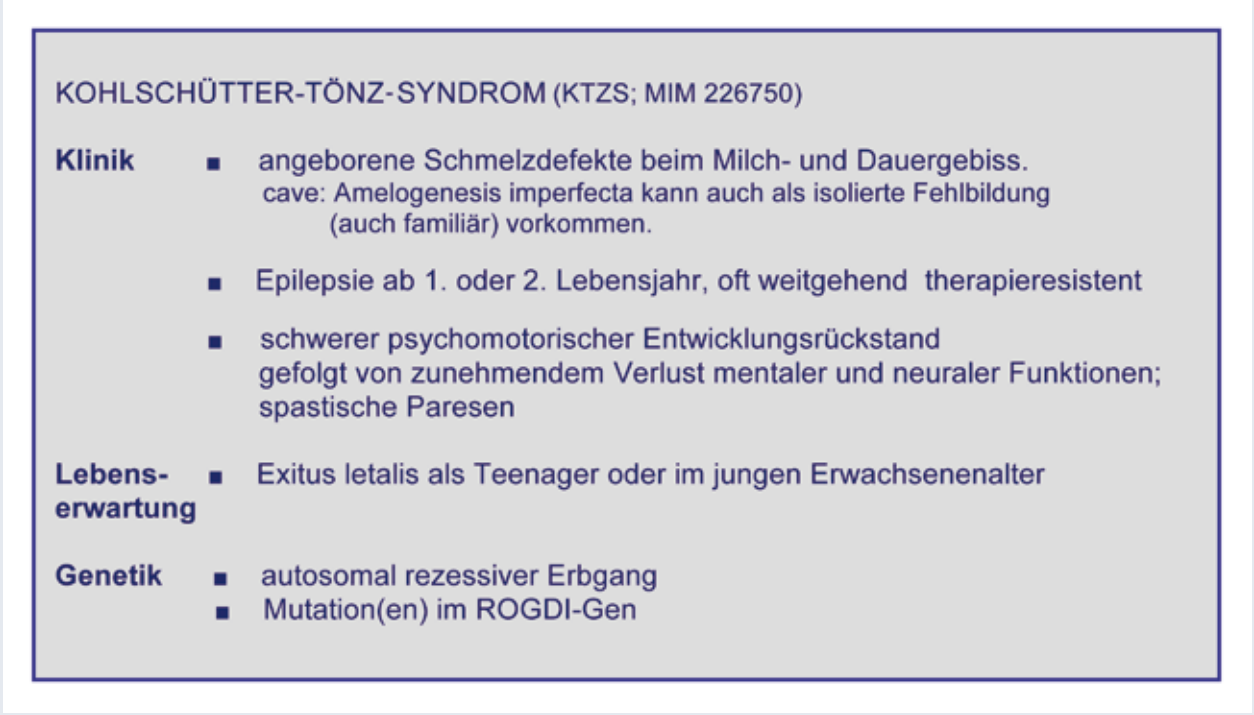


Abb.2: Wachstumskurve
Kompletter Wachstumsstillstand zwischen 2 4/12 - 4 Jahren; anschliessend verzögertes Wachstum. Ausgeprägter, spätpubertärer Wachstumsschub erst nach 16 Jahren

Kommt dazu, dass er einen sehr selektiven Geschmack hat: er liebt fast nur süsse Speisen und dies in halbflüssiger, breiiger oder stark verkleinerter Form, und – wegen der Kältesensibilität – immer leicht erwärmt. Um die Zähne und Gingiven zu schonen, wird die Nahrung mit einem Löffel aus Kunststoff eingegeben. Das Trinken gelingt etwas besser. Trotz andauernder „Esstherapie" beanspruchen die Mahlzeiten nicht nur viel Zeit, sondern noch mehr Geduld. Oft kam es bei der Essensgabe zu Aspirationen, einige Male zu Aspirationspneumonien.

Da der Patient ab 20-25 Altersjahren seine mühselig erworbenen Körperfunktionen nach und nach verliert, und er die Ernährung mehr und mehr verweigert, sich höchstens noch von einer ihm vertrauten, bevorzugten Person etwas einführen lässt, muss je länger je häufiger zur Sondenernährung Zuflucht genommen werden, umso mehr, als der Patient mit ca. 35 kg sehr untergewichtig ist. Mit 34 Jahren wird ihm im Kantonsspital Luzern eine PEG-Sonde perkutan in den Magen eingeführt. Ab diesem Zeitpunkt wird er nur noch „künstlich" ernährt, was – nebenbei – auch die Regulierung des Körpergewichts ermöglicht.



Wachstum und Pubertät

Länge | Höhe: Der Patient lag beim ersten Spitaleintritt mit Grösse, Gewicht und Kopfumfang zwischen der 75 und 90 Perzentile. Ab dem Alter von 2 Jahren blieb das Längenwachstum während 1 ½ Jahren komplett stehen (3 Messungen), sodass der Knabe mit 4 Jahren deutlich unter der 3 Perzentile (P3) lag. Von hier an ein verlangsamtes Wachstum, weit unter P3 (siehe Wachstumskurve, **Abbildung 2**). Die Körpergrösse wich mit 15 Jahren um -5,3 SD von der mittleren Normgrösse ab. Anschliessend folgte ein, für einen kleinwüchsigen Spätentwickler ungewöhnlich starker, pubertärer Wachstumsschub. Mit 21 war die endgültige Körperhöhe von 162 cm beinahe erreicht, was immer noch deutlich unter der P3 liegt.

Es liegen also zwei Phänomene vor: Erstens ein eindeutig persistierender Kleinwuchs, der nicht angeboren, sondern sekundär nach einem Stillstand im Kleinkindesalter entstand. Auf Grund der leicht überdurchschnittlichen Körpergrösse der Eltern (V 178, M 169 cm) und bestätigt durch die Körperlänge mit 8 Monaten hatte das Kind eine theoretische Wachstumspotenz von rund 180 cm. Zweitens eine ausgesprochene Pubertas tarda: Noch mit 15½ Jahren wurde ein kindliches Genitale ohne Pubesbehaarung festgehalten. Erst nach 16* beginnt der erwähnte spätpubertäre Wachstumsspurt (30 cm in fünf Jahren!).

Gewicht: Das Gewicht lag in den ersten 3-4 Jahren im Normbereich, später, mit 10-13 Jahren bewegte es sich entsprechend der Körpergrösse weit unter der P3. Spätere Bestimmungen des BMI ergaben Werte um 15 kg/m^2. Das Untergewicht ist durch die Ernährungsschwierigkeiten vollauf erklärt.

Kopfumfang: Der Kopfumfang ist vom Alter von 8 Monaten bis 28 Monaten nur um 1,4 cm gewachsen (statt 4,5-5,0 cm). Damit ist er von der P75 auf unter P3 gefallen. Diese Abweichung ist hoch signifikant, fällt zeitlich aber nicht mit der stillstehenden Grössenentwicklung zusammen, sondern geht dieser voraus. Leider finden sich in den weiteren Berichten keine exakten Angaben über den Kopfumfang; nur der diagnostische Vermerk „Mikrozephalie“ taucht fast stereotyp auf. Auf Grund eines grösseren Fotomaterials kann es sich aber nicht um eine massive Verkleinerung gehandelt haben.

Pubertät: Die Pubertät erfolgt stark verzögert. Pubarche erst nach 16* Jahren. Pubesbehaarung und Genitale später normal männlich. Rasieren ab dem Alter von 25-27* Jahren. Beim Baden bemerken die Betreuerinnen, dass auch sexuelle Bedürfnisse bestehen. Häufige Erektionen.

Genetik

Genetischer Defekt: Das vorliegende Krankheitsbild KTZS ist Folge von Mutationen im sog. ROGDI-Gen in Chromosom 16p 13. Vom Patienten stand kein Probenmaterial für genetische Untersuchungen zur Verfügung. Bei beiden Eltern liess sich jedoch die gleiche Mutation c.532-2A>T in heterozygotem Zustand nachweisen, wie sie auch bei den übrigen Fällen gefunden wurde. Damit können wir mit Sicherheit davon ausgehen, dass Sandro D. homozygoter Träger dieser Mutation war, die zu einem vollständigen Verlust der Proteinfunktion führte.

Konsanguinität: Die Vorfahren der Mutter stammen aus dem Emmental, diejenigen des Vaters aus dem

Kanton Solothurn. Die Rückverfolgung der Stammbäume ergab keine Konsanguinität, auch keine zu den eingangs erwähnten Familien [4].

Epikrisis

Das Krankheitsgeschehen von Sandro D. erfüllt die Kriterien eines Kohlschütter-Tönz-Syndroms in jeder Hinsicht: die schwere, therapierefraktäre epileptische Enzephalopathie (Lennox-Gastaut-Syndrom) in Kombination mit einer Amelogenesis imperfecta prägen das Krankheitsbild. Dazu kommt der nachgewiesene genetische Defekt mit einer Nonsens-Mutation im ROGDI-Gen bei beiden Eltern. Die Tatsache, dass ein und dasselbe Gen Zahnschmelzdefekte und eine fundamentale zerebrale Dysfunktion samt Demenz auslösen kann, ist verblüffend. Die Pathomechanismen sind vorderhand ungeklärt. „Atypischen Varianten" des KTZS liegen andere molekularbiologische Defekte zu Grunde [7].

Der Verlauf bei Sandro war gekennzeichnet durch eine massiv verzögerte statomotorische Entwicklung bis zum Alter von 12-16 Jahren und später einen Rückgang dieser Hirnfunktionen bis zu deren Erlöschen. Ausserordentlich ist die lange Überlebenszeit von 37 Jahren trotz schwerster Enzephalopathie. Die betroffenen Jungen in der erstbeschriebenen Familie starben als Kinder, die bisher älteste dokumentierte Patientin wurde 24 Jahre alt [6]. Dieses lange Leben dürfte, wenigstens grossenteils, mit einer optimalen Förderung, Betreuung und Pflege erklärbar sein. Der Patient war in allen seinen täglichen Bedürfnissen und Aktionen auf fremde Hilfe angewiesen. Während dreier Jahrzehnte erfolgte diese durch professionelle Fachkräfte. Ohne diese wäre er zweifellos schon wesentlich früher an Unterernährung oder andern Komplikationen gestorben.

Bisher kaum beobachtet wurde der hier offensichtliche, erworbene Kleinwuchs. Auch der ursprüngliche Indexpatient aus dem Kinderspital Luzern lag mit seiner Körpergrösse nur wenig über der P3, während seine gesunden Geschwister eine stattliche Grösse aufweisen. Kleinwuchs bei Epilepsie kennen indessen weder die Epileptologen noch die Auxiologen. Trotzdem muss hier angenommen werden, dass der extrem schwere zerebrale Befall mit langdauerndem Status epilepticus in der frühen Kindheit über die endokrin kompetenten Zentren im Bereich des Hypothalamus und übergeordneter Regionen zum Wachstumsstillstand geführt hatten.

Sein Ableben trat unerwartet während des nächtlichen Schlafes ein. Die exakte Todesursache blieb unklar; der Hausarzt vermutete ein Herzversagen. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt. Ein langes Dasein ohne höheres, menschliches Bewusstsein ging zu Ende. Aber Sandro war nicht unglücklich. Eine Betreuerin schrieb noch in den vorgerückten Lebensjahren in ihren Semesterbericht: „Sandro freut sich seines Daseins !"

Referenzen

1. *Kohlschütter A, Chappuis D, Meier C et al. Familial epilepsy and yellow teeth – a disease of the CNS associated with enamel hypoplasia. Helv Paediat Acta 1974; 29: 283-294*
2. *Steiner B, Schossig A, Kolditz P et al. Mutations in the Rogdi-gene cause epileptic encephalopathy and amelogenesis imperfecta (Kohlschütter-Tönz Syndrome). Abstract Jahresvers Schweiz Ges Pädiat Luzern 2012*
3. *Schossig A, Wolf N I, Fischer C et al. Mutations in ROGDI cause Kohlschütter-Tönz Syndrome. Am J Hum Genet 2012; 90: 701-707*
4. *Gemeinschaftsarbeit des Autors (O.T.) mit Josef Muheim, Greppen, Familienforscher.*
5. *Schossig A, Wolf NI, Kapferer I et al. Epileptic encephalopathy and amelogenesis imperfecta: Kohlschütter-Tönz-Syndrom. Europ J med Genet 2012; 55: 319-321*
6. *Mory A, Dagan E, Illi B et al. A nonsense mutation in the human homolog of Drosophila rogdi causes Kohlschutter-Tonz Syndrome. Am J Hum Genet 2012; 90: 708-714*
7. *Tucci A, Kara E, Schossig A et al. Kohlschütter-Tönz Syndrome: Mutations in ROGDI and evidence of genetic heterogeneity. Hum Mutat 2013; 34: 296-300*

Korrespondenzadresse:
Prof emer. Dr. med. Otmar Tönz
ehem. Chefarzt Kinderspital Luzern
Schlösslihalde 26
CH 6006 Luzern
Tel. 0041 41 370 17 16
o.toenz@bluewin.ch

Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert

Der Epilepsie-Bericht 2013 gibt einen Überblick über die Versorgungssituation heute in der Schweiz. Er enthält Informationen über die Häufigkeit von Epilepsie in der Bevölkerung und deren Einstellung zu dieser Krankheit, aber auch über ökonomische Aspekte. Weitere Themen sind die Grundlagenforschung, die Entwicklungen in Diagnostik und Therapie sowie Angebote für Patienten und Angehörige. Ausserdem finden sich darin die wichtigsten Adressen von spezialisierten Institutionen, Patienten- und Fachorganisationen.

Bestellungen des Epilepsie-Berichts 2013 nimmt die Epilepsie-Liga gerne entgegen, Tel. 043 488 67 77 oder info@epi.ch.

Bestellgutschein

Senden Sie mir bitte:

	D	F	I
Flyer „Epilepsie im Alter“	■		
Flyer „Mann und Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Was ist Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Ursachen von Epilepsien“	■	■	■
Flyer „Merkmale von Anfällen“	■	■	■
Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“	■	■	■
Flyer „Medikamentöse Behandlung“	■	■	■
Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Frau und Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Reisen und Epilepsie“	■	■	■
Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga	■	■	
Flyer „Autofahren und Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Sport und Epilepsie”	■	■	
Flyer „Arbeit und Epilepsie”	■	■	
Fachzeitschrift „Epileptologie“	■	■	
Flyer „Ketogene Diäten“	■	■	
Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga	■	■	■
Ratgeber für Legate	■	■	■
Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen”	■	■	■
Flyer „Vagusnervstimulation“	■	■	■
Flyer „Compliance“	■	■	■

DVDs und übrige Publikationen siehe www.epi.ch

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 2012/2013“ von Günter Krämer und Claudia Mühlebach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf www.epi.ch unter Publikationen herunterladen oder bei info@epi.ch bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Epilepsie-Liga-Mitteilungen

Ausschreibung – Forschungsförderung

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

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

CHF 25'000.—

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 2013

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 4 | 2013

Anfallsmechanismen/akut symptomatische Anfälle

Zelluläre Mechanismen der Anfallsbeendigung
Prof. Dr. med. Rüdiger Köhling | Rostock

Seizures and Systems
PD Dr. med. Dr. sc. nat. Kaspar Schindler | Berne

Mechanismen nicht-medikamentöser Anfallsbeendigung
PD Dr. med. Stephan Rüegg | Basel

Epidemiologie akut symptomatischer Anfälle/ Epilepsie
Dr. med. Dominique Flügel | St. Gallen

Behandlung symptomatischer epileptischer Anfälle: Notwendigkeit oder Unsinn?
Prof. Dr. med. Felix Rosenow | Marburg

Symptomatische Epilepsie: womit behandeln?
PD Dr. med. Stephan Rüegg | Basel

Symptomatische Epilepsie: wie lange behandeln?
Prof. Dr. med. Eugen Trinka | Salzburg

Ausschreibung – Promotionspreis

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

CHF 1'000.—

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 31.12.2015** an die **Geschäftsstelle 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).

Epilepsiespezialisten geehrt

An der gemeinsamen Jahrestagung der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie und der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaften für Epilepsie vom 8. bis 11. Mai in Interlaken wurde der Schweizer Epileptologe Professor Giuseppe Scollo-Lavizzari für seine besonderen Verdienste in der schweizerischen Epileptologie mit der Tissot-Medaille ausgezeichnet. Ausserdem wurden verschiedene Preise an verdiente Forscher vergeben.

Laudatio Tissot-Medaille 2013

Meine sehr geehrten Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen, lieber Giuseppe!

Wie die meisten von Ihnen wissen, ist die seit 2007 in der Regel alle zwei Jahre für besondere Verdienste in der schweizerischen Epileptologie von der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie verliehene Tissot-Medaille nicht nach dem gleichnamigen Uhrenhersteller, sondern nach dem Schweizer Arzt und Volksgesundheitsschriftsteller Samuel Auguste Tissot (20.3.1728 – 13.6.1797) benannt. Dieser war in der zweiten Hälfte des 18. Jahrhunderts in medizinischen und sozialmedizinischen Fragen einer der massgebenden europäischen Ärzte. Er war Professor an der Medizinischen Akademie in Lausanne, vorübergehend auch an der Universität von Pavia in Italien [1 - 3]. 1770 veröffentlichte er – als dritten Teil eines Lehrbuchs der Nerven und ihrer Krankheiten – das erste moderne Lehrbuch über Epilepsie überhaupt [4], das in der Folge zwar in zahlreiche andere Sprachen übersetzt wurde – unter anderem auch ins Deutsche, Italienische und Holländische – leider aber nicht ins Englische, weshalb es in der angloamerikanisch dominierten Geschichtsschreibung der Epilepsie meist nicht die ihm gebührende Berücksichtigung findet.

Bisherige Empfänger der Tissot-Medaille waren 2007 Herr Professor Kazimierz Karbowski, 2009 Herr Professor Heinz-Gregor Wieser und 2011 Herr Professor Franco Vassella [5].

Herr Professor Giuseppe Scollo-Lavizzari als vierter Empfänger der Medaille wurde am 9. April 1934 in Sizilien geboren. Er schloss sein Medizinstudium in Rom 1958 mit der Promotion ab. Nach Ableistung seines Militärdienstes in der Militärakademie von Florenz begann er vom 1. September 1960 an der damaligen Schweizerischen Anstalt für Epileptische (seit 2001 Schweizerisches Epilepsie-Zentrum) in Zürich mit seiner Facharztweiterbildung. 1962 folgten zwei weitere Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter am Hirnforschungsinstitut in Zürich, bevor er von 1965 bis 1968 zunächst als Assistent und dann neurologischer Facharzt an der Neurochirurgischen Universitätsklinik in Zürich tätig war.

1968 wechselte er an die Neurologische Universitätsklinik Basel, wo er trotz verschiedener Berufungen – 1969 an die Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore in den USA (Prof. Niedermeyer) und 1970 an die Neurologische Universitätsklinik Aachen in Deutsch-

land (Prof. Poeck) – verblieb. Bis 1979 war er Leitender Arzt der klinischen Neurophysiologie und danach bis zu seiner Emeritierung im Jahr 1997 Leiter der Abteilung für klinische Neurophysiologie und Epileptologie der Universitätsklinik Basel. Nach seiner Habilitation 1971 wurde er 1979 zum ausserordentlichen Professor für Epileptologie berufen und war damit erster Lehrstuhlinhaber für Epileptologie in der Schweiz [6, 7].

Persönlich habe ich Giuseppe Scollo-Lavizzari in den beiden letzten Jahrzehnten immer als bescheiden-zurückhaltenden Gentleman erlebt, der nicht nur höflich, sondern stets freundlich und kooperativ war und ist. In den letzten Jahren hatte er zwei schwere Schicksalsschläge in seiner Familie zu verkraften, was uns allen sehr leid tut.

Er war und ist in Europa sehr gut vernetzt, so zum Beispiel mit Henri Gastaut in Marseille, Carlo Alberto Tassinari in Bologna, aber auch mit der Deutschen Epileptologie wie mit Herrn Heinz Penin in Bonn oder dem Königsteiner Arbeitskreis für Epileptologie, dem er von 1975 bis 1997 angehörte.

Er hat zahlreiche Funktionen und Ämter in nationalen und internationalen Fachgesellschaften ausgeübt. So war er u.a. von 1973 bis 1978 Präsident der Schweizerischen Vereinigung (inzwischen Gesellschaft) für Elektroenzephalographie und klinische Neurophysiologie und 1975 Mitbegründer der Europäischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie. Von 1993 bis 1996 war er Vorstandsmitglied der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie. Zahlreiche Auszeichnungen bestanden u.a. 1996 in Ehrenmitgliedschaften der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie und der Schweizerischen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie sowie korrespondierenden und Ehrenmitgliedschaften ausländischer Fachgesellschaften.

Seine Publikationsliste umfasst mehr als 200 Arbeiten. Wissenschaftliche Schwerpunkte waren neben der Elektroenzephalographie [8] und Epileptologie [9] auch die Schlafmedizin. Er führte u.a. die weltweit ersten klinischen Untersuchungen über die antiepileptische Wirksamkeit der Valproinsäure durch [10] und war einer der Pioniere bei der Einführung der Computertomographie in der ursächlichen Abklärung von Epilepsien [11]. Auch seine Veröffentlichungen über den Stellenwert des Benzodiazepinantagonisten Flumazenil in der Differenzialdiagnose von Komata [12] sowie dessen antiepileptische Wirkung [13] fanden starke Beachtung.

Er hat auch eine ganze Reihe ehemaliger bekannter Kollegen – wie Herrn Professor Ralf Kocher oder den soeben verstorbenen Professor Christian Scharffetter und heute noch aktiver Neurologen ausgebildet, so – in chronologischer Reihenfolge – die Professoren Hannes Mathis, Thierry Ettlin, Peter Fuhr, Philippe Lyrer und René Müri. Zu seinen Dissertanten zählten u.a. Claudio Bassetti, der jetzige Lehrstuhlinhaber für Neurologie in Bern, und Claudio Gobbi, ein langjähriges Vorstandsmitglied unserer Epilepsie-Liga.

Lieber Giuseppe – im Namen der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie gratuliere ich dir herzlichst zu dieser Auszeichnung und wünsche dir von Herzen alles Gute!

Günter Krämer

Referenzen

1. *Eynard C. Essai sur la vie de Tissot, contenant des lettres inédites de Tronchin, Voltaire, Haller, Zimmermann, Rousseau, Bonnet, Stanislas Auguste II, Napoleon Bonaparte. Lausanne, M. Ducloux 1839; deutsch: Eynard K. Des großen Arztes August Tissot's Leben. Mit bisher ungedruckten Briefen vieler bedeutender Männer seiner Zeit. Aus dem Französischen (von Karl Mann). Stuttgart, J. F. Steinkopf 1843*
2. *Bucher HW. Tissot und sein Traité des Nerfs. Ein Beitrag zur Medizingeschichte der schweizerischen Aufklärung (Zürcher Medizingeschichtliche Abhandlungen, hrsg. von Ackerknecht EH, Neue Reihe I). Zürich, Jursi-Verlag 1958*
3. *Emch-Dériaz A. Tissot. Physician of the Enlightenment (American University Series, Series IX – History, Vol 126). New York – San Francisco – Bern et al, P. Lang 1992*
4. *Tissot (SA). Traité de L'Épilepsie. Faisant le Tome troisième du Traité des Nerfs & de leurs Maladies. Lausanne / Paris, A. Chapuis / P. F. Didot, le Jeune 1770; kommentierte Neuausgabe: Karbowski K. Samuel Auguste Tissot et son „Traité de L'épilepsie" de 1770. Nouvelle édition avec introduction. Lausanne, Ateliers d'Arts Graphiques de la Fondation Eben-Ezer à Lausanne 1984; deutsch: Abhandlung von der Epilepsie oder fallenden Sucht. Berlin, Haude und Spener 1771 (übersetzt von J. G. Krünitz); eine weitere deutsche Ausgabe erschien ebenfalls 1771 bei J. G. Müller in Leipzig und eine dritte in der Übersetzung von C. Held erschien 1786 bei F. G. Jacobäer in Leipzig; Neuausgabe der ersten deutschen Übersetzung mit einer neuen Einführung von G. Krämer und K. Karbowski. Nijmegen, Arts & Boeve 1999*
5. *Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Fünfte, aktualisierte und erweiterte Auflage. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 114–115*
6. *Anonym. Lehrstühle für Epileptologie. Rundbrief der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 1985; Nr. 83: 183–187*
7. *Krämer G. Lexikon der Epileptologie. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 1229*
8. *Scollo-Lavizzari G, Hess R. Photic stimulation during paradoxical sleep in photosensitive subjects. Neurology 1967; 17: 604–608*
9. *Scollo-Lavizzari G, Hess R. Sensory precipitation of epileptic seizures. Report on two unusual cases. Epilepsia 1967; 8: 157–161*
10. *Scollo-Lavizzari G, Corbat F. A clinical note on a new antiepileptic ‚Depakine'. Eur Neurol 1970; 4: 312–317*
11. *Scollo-Lavizzari G, Eichhorn K, Wüthrich R. Computerized transverse axial tomography (CTAT) in the diagnosis of epilepsy. Eur Neurol 1977; 15: 5–8*
12. *Scollo-Lavizzari G. First clinical investigation of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in comatose patients. Eur Neurol 1983; 22: 7–11*
13. *Scollo-Lavizzari G. The anticonvulsant effect of the benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788: an EEG study in 4 cases. Eur Neurol 1984; 23: 1–6*

V.l.n.r.: Jean-Yves Chatton, Günter Krämer, Benjamin Stöcklin

Laudatio Forschungsförderungspreis 2013

Seit 2004 vergibt die Schweizerische Liga gegen Epilepsie jedes Jahr einen Forschungsförderungspreis zur Förderung der experimentellen oder klinischen Forschung im Bereich der Epileptologie. Damit sollen, auch als Starthilfe, wissenschaftliche Projekte zur Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden. Für eine Förderung kommen Projekte in Betracht, welche in der Schweiz oder während eines Auslandaufenthaltes eines oder einer in der Schweiz tätigen Wissenschaftlers, Wissenschaftlerin oder Klinikers durchgeführt werden. Die Kriterien zur Vergabe von Forschungsförderungs-Beiträgen sind herausragende wissenschaftliche Qualität, die Gelegenheit, neuartige Methoden und Techniken zu lernen, internationale Zusammenarbeit zu etablieren oder zu festigen, sowie Machbarkeit des Projektes [1]. Die bisherigen Preisträger sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

Empfänger des Forschungsförderungspreises der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Jahr	Preisträger
2012	Bernhard Schmitt, Zürich
2011	Johannes Lemke, Bern
2010	Pierre Lavenex, Fribourg
2009	Jean-Marc Fritschy und Michela Zattoni, Zürich
2008	Alexandre Datta, Basel
2007	Anne-Chantal Héritier Barras, Mary Kurian und Margitta Seeck, Genf
2006	Svenja Landweer, Basel; Andrea Rossetti, Lausanne
2005	Reinhard Ganz und Matthias Schmutz, Zürich
2004	Susanne Müller, Zürich / San Francisco

Das Preisrichterkollegium mit Professor Christoph Michel, Dr. Markus Schmutz, Dr. Klaus Meyer und mir hat den Forschungsförderungspreis 2013 der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie zu gleichen Teilen vergeben an

Herrn PD Dr. Jean-Yves Chatton aus Lausanne für sein Projekt

Lactate as a novel astrocytic modulator of neuronal network activity in epileptic conditions

und an

Herrn Dr. Benjamin Stöcklin aus Basel für sein Projekt

Diagnostischer Wert von Copeptin bei Fieberkrampf (EpiCop).

Das Projekt von Jean-Yves Chatton ist ein wissenschaftlich anspruchsvolles Grundlagenforschungsprojekt mit solider Hypothese und bereits erbrachten wichtigen Vorarbeiten. Hauptfokus ist die Untersuchung der Rolle der Astrozyten in der Koordination neuronaler Aktivität und ihr Einfluss auf abnormale Hypersynchronisation wie wir sie bei epileptischen Entladungen beobachten. Laktat, das von Astrozyten produziert wird, scheint dabei eine bedeutende Rolle zu spielen. Mit in-vitro und in-vivo elektrophysiologischen und bildgebenden Methoden solle diese Interaktion zwischen Astrozyten und Neuronen in Tiermodellen untersucht werden. Es besteht die Hoffnung, dass die aus diesem Projekt hervorgehenden Resultate zu neuartigen Befunden über die Entstehung und Ausbreitung epileptischer Entladungen führen werden.

Das Projekt von Benjamin Stöcklin wurde insbesondere wegen seiner klinischen Relevanz ausgewählt. Es befasst sich mit Fieberkrämpfen im Kindesalter und geht davon aus, dass Fieberkrämpfe nur bei Kindern mit Fieber und respiratorischer Alkalose auftreten. Eine respiratorische Alkalose führt zu einer Vasopressin-Sekretion, die sich im Blut am Copeptinspiegel messen lässt. Das Projekt plant eine prospektive Querschnittsstudie von bis zu 300 Kindern am Notfallzentrum des Kinderspitals Basel. Copeptin und Blut-pH-Werte sollen gemessen und die Hypothese überprüft werden, dass Copeptin ein Prädiktor für die Schwere und das Rezidivrisiko eines Fieberkrampfes ist. Falls dies nachgewiesen werden könnte, wäre dies ein wichtiger und direkt klinisch verwertbarer Befund.

Herr Privatdozent Dr. Chatton wurde 1963 in Fribourg geboren. Ab 1978 studierte er an der dortigen Universität zunächst Biochemie, anschliessend wechselte er als Assistent an das Institut für Pharmakologie der Universität von Lausanne, wo er 1991 seine Ph.D.-Arbeit abschloss und 2000 zum Privatdozent der Medizinischen Fakultät ernannt wurde. Zwischenzeitlich absolvierte er von 1991 bis 1994 ein Postdoctoral-Fellowship an den National Institutes of Health in Bethesda, Maryland in den USA und war von 1994-98 Forschungsassistent am Institut für Pharmakologie der Universität Bern. Von 1998 bis 2003 war er Oberassistent am Institut für Physiologie der Universität Lausanne, und seit 2003 leitet er die Cellular Imaging Facility der Universität von Lausanne und des CHUV.

Herr Dr. med. Stöcklin wurde 1981 in Bottmingen, Basel-Land, geboren Er hat 2009 in Basel das medizinische Staatsexamen abgelegt und wurde für seine Dissertation mit Charakterisierung der Responder und Non-Responder bei der Therapie pharmakoresistenter kindlicher Epilepsien mittels ketogener Diät bereits mit dem Promotionspreis der SLgE ausgezeichnet. Nach einem Jahr Assistenzarzttätigkeit in der Chirurgie und acht Monaten in der Inneren Medizin ist er seit November 2011 Assistent in der Pädiatrie des Kinderspitals beider Basel.

Im Namen des Preisrichterkollegiums und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie gratuliere ich den Herren Chatton und Stöcklin ganz herzlich zu ihrer Auszeichnung!

Günter Krämer

1. *Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Fünfte, aktualisierte und erweiterte Auflage. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 111–113*

Sarah Dinah Broicher

Laudatio Promotionspreis 2013

Seit 2004 vergibt die Schweizerische Liga gegen Epilepsie einen Preis für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Der Preis wurde zunächst jährlich vergeben. Seit 2010 erfolgt eine Ausschreibung nur alle drei Jahre. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern.

Das Preisrichterkollegium mit Professor Christoph Michel, Dr. Markus Schmutz, Dr. Klaus Meyer und mir hat den Preis 2013 Frau Dr. phil. Sarah Dinah Broicher aus Zürich für ihre Arbeit

Social Cognition in Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE)

vergeben. Da diese Arbeiten aus dem Institut für Neuropsychologische Diagnostik und Bildgebung von Herrn Professor Hennric Jokeit am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum stammen, bin ich bei der entsprechenden Ent-

scheidung natürlich in den Ausstand getreten, zumal ich bei den meisten auch Koautor bin.

Die Dissertation von Frau Broicher ragte in der Einschätzung der verbliebenen drei Mitglieder des Preisrichterkollegiums klar aus den anderen Eingaben heraus. Sie befasst sich mit der Beeinträchtigung sozial-emotionaler Funktionen von Patienten mit Temporallappenepilepsie. Bei drei der vier in der Promotion zusammengefassten Arbeiten handelt es sich um in renommierten internationalen Fachzeitschriften publizierte Studien und bei der vierten um einen Review in einem englischsprachigen Buch [1-4]. Die Studien umfassen sowohl viele neuropsychologische Untersuchungen als auch funktionelle und strukturelle Bildgebung mittels MRI. Die Dissertation zeichnet sich durch die Wichtigkeit der untersuchten psychosozialen Faktoren und ihrer klinischen Relevanz aus. Insgesamt lassen die erhobenen Daten darauf schliessen, dass sozial-kognitive Fähigkeiten bei Patienten mit einer chronischen Epilepsie gegenüber Gesunden beeinträchtigt sind. Eine mesiale Temporallappenepilepsie scheint dabei einen spezifischen Risikofaktor für Defizite in der sozialen Kognition darzustellen, wobei dies vermutlich auf die Beteiligung des fronto-limbischen Systems einschliesslich der Amygdala zurückzuführen ist. Eine entsprechende neuropsychologische Diagnostik ermöglicht für die Betroffenen gezielte Interventions- und Rehabilitationsprogramme und kann damit einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität von Menschen mit Epilepsie leisten.

Frau Broicher wurde 1983 in Deutschland geboren. Von 2003 bis 2006 hat sie an der Universität Fribourg Psychologie mit Zusatzfach in Neurowissenschaften studiert und mit dem Bachelor of Science abgeschlossen. Parallel zu verschiedenen Forschungspraktika folgte bis 2008 das „Master of Science in Psychology"-Studium an der Universität Bern. Von 2008 bis 2012 führte sie am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum die Studien für ihre Promotion durch, die sie im März 2012 an der Universität Zürich mit Summa cum laude abschloss. 2012 war sie als Neuropsychologin am gerontopsychiatrischen Zentrum Hegibach der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich tätig. Seit vier Monaten ist sie Mitarbeiterin der Neuropsychologischen Abteilung der Klinik für Neurologie des Universitätsspitals Zürich.

Im Namen des Preisrichterkollegiums und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie gratuliere ich Frau Dr. Broicher ganz herzlich zu ihrer Auszeichnung!

Günter Krämer

Referenzen

1. *Broicher S, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Trinka E, Jokeit H. Association between structural abnormalities and fMRI response in the amygdala in patients with temporal lobe epilepsy. Seizure 2010; 19: 426-431*
2. *Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Jokeit H. „Tell me how do I feel" – emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. Neuropsychologia 2012; 50: 118-128*
3. *Broicher SD, Frings L, Huppertz HJ, Grunwald T, Kurthen M, Krämer G, Jokeit H. Alterations in functional connectivity of the amygdala in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. J Neurol 2012; 259: 2546-2554*
4. *Broicher S, Jokeit H. Emotional agnosis and theory of mind. In: Trimble MR, Schmitz EB (eds): The Neuropsychiatry of Epilepsy. Second edition. Cambridge – New York – Melbourne et al.: Cambridge University Press, 2011: 109-123*

V.l.n.r.: Günter Krämer, Yvonne Weber, Michael Delfs (UCB)

Laudatio Alfred-Hauptmann-Preis 2013

Meine sehr geehrten Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Frau Weber!

Der Alfred-Hauptmann-Preis ist nach dem gleichnamigen deutschen Neurologen und Psychiater (29.8.1881 – 5.4.1948) [1-3] benannt. Dieser war nach dem Medizinstudium in Heidelberg und München u.a. Assistent bei Franz Nissl und Wilhelm Erb in Heidelberg, dann bei Max Nonne in Hamburg und ab 1911 schliesslich bei Alfred Hoche in Freiburg. Dort habilitierte er sich 1912 und wurde nach dem Kriegsdienst 1918 zum ausserplanmässigen Professor ernannt. 1926 wurde er zum Direktor der Psychiatrischen und Nervenklinik der Universität Halle an der Saale berufen. Wegen seiner jüdischen Abstammung wurde er trotz seiner bereits in der Jugend erfolgten Konvertierung zum Protestantismus Ende 1935 von den Nationalsozialisten aus dem Dienst entfernt und vorübergehend im Konzentrationslager Dachau inhaftiert. 1939 emigrierte er zunächst in die Schweiz, wegen fehlender Arbeitserlaubnis dann weiter nach Boston in die USA, wo er 1948 nach Angaben seiner Frau an „gebrochenem Herzen" starb. Schon 1912 hatte er – noch als Assistenzarzt in Freiburg – in einem kurzen Beitrag in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift erstmals auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam gemacht [4] und damit nach Kaliumbromid das zweite wirksame Antiepileptikum entdeckt. Später veröffentlichte er u.a. ein Buch über seine Erfahrungen mit durch Kriegsverletzungen bedingten posttraumatischen Epilepsien, in dem er u.a. auch schon die Bedeutung genetischer Faktoren betonte [5].

Der Preis wurde seit 1980 in der Regel alle zwei Jahre durch das deutsche Epilepsie-Kuratorium vergeben. Seit 2009 ist er ein gemeinsamer Preis der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie und das Preisgeld in Höhe von inzwischen 10.000 € wird von der Firma UCB Deutschland zur Verfügung gestellt. Ausgezeichnet wird die beste eingereichte wissenschaftliche Arbeit aus dem deutschsprachigen Raum auf dem Gebiet der experimentellen und klinischen Epileptologie aus den beiden letzten, der Verleihung vorangegangen Jahren [6].

Das Preisrichterkollegium mit Herrn Professor Wolfgang Löscher (Hannover), Herrn Professor Rudolf Korinthenberg (Freiburg), Herrn Professor Günther Sperk (Innsbruck) und mir verleiht den 2013 zum 16. Mal vergebenen Alfred-Hauptmann-Preis 2013 an Frau Privatdozentin Yvonne Weber aus Tübingen für ihre Arbeit

PRRT2 mutations are the major cause of benign familial infantile seizures

in der Zeitschrift Human Mutation 2012; 33: 1439-1443, bei der sie Letztautorin (senior author) ist.

Bei den erstmals 1992 von dem italienischen Neuropädiater Federico Vigevano beschriebenen benignen familiären infantilen Anfällen [7] handelt es sich um autosomal-dominant vererbte, bei Kleinkindern bzw. in der frühen Kindheit zwischen dem 3. und 12. – meist um den 6. – Lebensmonat beginnende Anfälle, die überwiegend fokal aber auch generalisiert sein und in Clustern auftreten können. In der ausgezeichneten Arbeit belegt Frau Weber zusammen mit der multinationalen Arbeitsgruppe an 49 Familien die bei über 70% der Erkrankungen nachweisbare ätiologische Rolle von vor allem das Exon 2 betreffenden Mutationen im Prolin-reichen Transmembranprotein 2 oder kurz PRRT2. Mutationen des PRRT2-Gens waren 2011 bereits für eine andere paroxysmale Erkrankung, die paroxysmale kinesiogene Dyskinesie, nachgewiesen worden [8], kurz darauf auch für ein kom-

biniertes Auftreten von benignen familiären infantilen Anfällen und paroxysmaler kinesiogener Dyskinesie [9]. Die Funktion von PRRT2 ist noch nicht vollständig aufgeklärt, aber es interagiert mit dem präsynaptischen Protein SNAP-25, das eine wichtige Rolle in der Funktion synaptischer Vesikel und der Transmitterfreisetzung hat.

Frau Weber und die Gruppe ihres Chefs Holger Lerche war seit Jahren an der genetischen Lokalisation dieses Syndrom beteiligt und hat schon vor der jetzt ausgezeichneten Publikation wertvolle Vorarbeiten geleistet [10, 11]. Die Arbeit stellt einen wesentlichen Beitrag zur Charakterisierung dieses Syndroms dar, trägt zu einem verbesserten Verständnis des pathophysiologischen Hintergrunds genetischer Epilepsien bei und könnte langfristig auch zur Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte führen.

Frau Weber wurde 1972 geboren. Nach dem Medizinstudium in Giessen bis 1999 absolvierte sie bis 2005 die Facharztweiterbildung für Neurologie in Ulm und Günzburg. Von 2005 bis 2006 war sie Funktionsoberärztin der Neurologischen Universitätsklinik Ulm und stellvertretende Leiterin der Epilepsieambulanz sowie prächirurgischen Epilepsiediagnostik, von 2006 bis 2007 wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Anatomie und Zellbiologie der Universität Ulm. 2008 habilitierte sie sich für Neurologie und wurde Lehrbeauftragte der Neurologischen Klinik der Universität Ulm. 2010 folgte sie ihrem Chef Holger Lerche an die Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie am Universitätsklinikum Tübingen, wo sie seitdem als Leitende Oberärztin tätig ist. Sie ist Teil einer hervorragenden wissenschaftlichen Gruppe und Ko-Autorin von zahlreichen Reviews sowie mehr als 30 Originalarbeiten, dabei siebenmal als Erstautorin.

Schwerpunkt ihrer Forschung sind Untersuchungen zum besseren Verständnis der Pathophysiologie genetisch bedingter Epilepsien im Grenzgebiet paroxysmaler Dyskinesien. Unter anderem beschäftigt sie sich dabei mit den benignen familiären infantilen Anfällen sowie den Glucose-Transporter Typ 1-Defekten. Im Namen des Preisrichterkollegiums sowie der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie gratuliere ich Frau Weber ganz herzlich zu ihrer Auszeichnung!

Günter Krämer

Referenzen

1. *Kreuter A. Deutschsprachige Neurologen und Psychiater. Ein biographisch-bibliographisches Lexikon von den Vorläufern bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts. Band 2. München – New Providence – London – Paris, K. G. Saur 1996: 521–523*
2. *Kumbier E, Haack K. Alfred Hauptmann – Schicksal eines deutsch-jüdischen Neurologen. Fortschr Neurol Psychiatrie 2002; 70: 204–209*
3. *Krämer G. Lexikon der Epileptologie. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 586*
4. *Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. Münch Med Wchschr 1912; 59: 1907–1909*
5. *Hauptmann A. Über Epilepsie im Lichte der Kriegserfahrungen. Berlin, J. Springer 1917*
6. *Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Fünfte, aktualisierte und erweiterte Auflage. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 73–79*
7. *Vigevano F, Fusco L, Di Capua M et al. Benign infantile familial convulsions. Eur J Pediatr 1992; 151: 608–612*
8. *Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Nat Genet 2011; 43: 1252–1255*
9. *Lee HY, Huang Y, Bruneau N et al. Mutations in the novel protein PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. Cell Rep 2012; 1: 2–12*
10. *Weber YG, Berger A, Bebek N et al. Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families. Epilepsia 2004; 45: 601–609*
11. *Weber YG, Jacob M, Weber G, Lerche H. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. Epilepsia 2008; 49: 1959–1964*

V.l.n.r. Emrah Turan, Günter Krämer, Kristin Nahrmann

Laudatio Sibylle-Ried-Preis 2013

Sehr geehrte Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen,
liebe Frau Nahrmann

Auch im Namen der anderen Mitglieder des Preisrichterkollegiums, Frau Ingrid Coban aus Bielefeld und Herrn Gerd Heinen aus Berlin sowie in beratender Funktion Herrn Dr. Matthias Ried, dem Bruder der Namensgeberin des Preises, und natürlich auch der Stiftung Michael, die den Preis seit vielen Jahren dankenswerterweise unter ihr Dach genommen hat, freue ich mich sehr, Frau Kristin Nahrmann und dem 2012 gegründeten Selbsthilfeverein Youth on the move (YotM) Germany e.V. den Sibylle-Ried-Preis 2013 überreichen zu dürfen.

Der seit 2001 hiermit zum sechsten Mal vergebene Preis ist mit 2.500 € dotiert, darüber hinaus erhalten die ausgezeichneten Personen eine Urkunde. Das Preisgeld wird durch Zinserträge der Sibylle-Ried-Zustiftung bei der Stiftung Michael zur Verfügung gestellt, zu der neben verschiedenen Pharmafirmen auch der frühere Blackwell Wissenschafts-Verlag (der „Haus"-Verlag von Frau Ried), die Familie Ried und andere Privatpersonen sowie die Stiftung Michael beigetragen haben. Er wurde erstmals 2001 und seitdem alle zwei Jahre anlässlich der gemeinsamen Jahrestagungen der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und Schweizerischen Liga gegen Epilepsie vergeben. Er richtet sich an alle Berufsgruppen und alle Formen von Publikationen, dokumentierten Aktivitäten und Methoden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist [1, 2]. Bis zur Vergabe 2011 bestand das stimmberechtigte Preisrichterkollegium aus Frau Gisela Schüler, Herrn Rupprecht Thorbecke und mir.

Wie die allermeisten von Ihnen wissen, ist der Preis nach der viel zu früh verstorbenen Epileptologin Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) [3, 4] benannt und wurde von mir kurz nach deren Tod ins Leben gerufen. Manche von Ihnen werden sich noch an die 40. deutsche Ligatagung in Heringsdorf vom 15. bis 18. Juni 2000 erinnern, wo ich ihren plötzlichen und tragischen Tod am 14. Juni 2000 im Alter von nur 43 Jahren aufgrund einer – eigentlich vermeidbaren – Lungenembolie bekanntgeben musste. Alle, die wie ich die Gelegenheit hatten, sie näher kennenzulernen, werden mir zustimmen, dass es wenige vergleichbar dynamische Persönlichkeiten auf unserm Fachgebiet gab und gibt, speziell in dem Bereich der sozialmedizinischen Aspekte.

Frau Ried hatte ihre Facharztweiterbildung in Neurologie und Psychiatrie in München und Berlin absolviert und war ab 1995 Oberärztin sowie ab 1997 Leitende Ärztin am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum in Zürich. Sie hat neben ihrer stets bis in die Abendstunden gehenden klinischen Tätigkeit und per Weitergabe ihrer Handynummer an viele Patienten auch ausdrücklich gewollten permanenten Erreichbarkeit auch die Zeit gefunden, zahlreiche Artikel sowie mehrere Bücher sowohl für Laien als auch Fachleute zu schreiben. Hier sei an das zusammen mit Gertrud Beck-Mannagetta verfasste Buch „Epilepsie und Kinderwunsch" [5] erinnert, das in kurzer Zeit drei deutsche Auflagen erlebte und auch ins Englische übersetzt wurde. Der Titel des gemeinsam mit Gisela Schüler verfassten Patientenbuches „Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit"[6] entsprach dem tagtäglich praktizierten Motto ihrer Arbeitsweise. Neben ihren Patienten-

tagebüchern [7, 8] hat ihr ganz besonders das MOSES-Schulungsprogramm [9, 10] am Herzen gelegen, das sie initiiert und ermöglicht hat. Ich erinnere mich noch gut an die Planungsphase, als sie mir erzählte, sie müsse jetzt mal kurz nach Deutschland zu einer Pharmafirma fliegen, um mehrere hunderttausend – damals noch Deutsche Mark – lockerzumachen. Ich muss gestehen, dass ich mehr als skeptisch war, aber sie hat es geschafft. Sie würde sich auch sehr darüber freuen, dass eine MOSES-Schulung inzwischen von den deutschen Krankenkassen finanziert wird [11], was von ihr immer als mittelfristig zu erreichendes Ziel propagiert worden war.

Nun aber zu der diesjährigen Preisträgerin beziehungsweise dem von ihr vertretenen Projekt. Bei einer grösseren Zahl von Bewerbungen gab es durchaus mehrere preiswürdige, was uns die Wahl nicht erleichtert hat. Nach eingehender Diskussion waren wir uns aber einig. B*ei unserem diesjährigen Preisträger bzw. ausgezeichneten Projekt handelt es sich um den Film*

Youth on the move Germany:
Es gibt nur ein Ich und im Ich verweilt meine Seele.

Youth on the move (YotM) Germany e.V. (emPOWER talents with epilepsy) ist ein unter dem Dach des 2006 in den Niederlanden gegründeten Vereins Youth on the move (YotM) im Frühjahr 2012 in Bielefeld von einer Gruppe junger Menschen mit Epilepsie gegründeter unabhängig agierender Selbsthilfeverein. Er steht bundesweit allen Jugendlichen und jungen Menschen mit Epilepsie offen, die trotz ihrer Epilepsie ein selbständiges und aktives Leben führen, die eine Ausbildung suchen oder begonnen haben, studieren oder sich bereits im Berufsleben befinden [12-14]. Neben regelmässigen Treffen (jeweils im Frühjahr und Herbst im Epilepsiezentrum Bielefeld) möchte die Gruppe durch Öffentlichkeitsarbeit insbesondere mit Filmen, in denen junge Menschen zu Wort kommen, über Epilepsie aufklären und die mediale Öffentlichkeit nutzen, um

- *sich gegen Vorurteile und Stigmatisierung zu wehren,*
- *zu zeigen, das ein „normales Leben" mit einer Epilepsie möglich ist und*
- *anderen jungen Betroffenen und ihren Angehörigen Mut, Motivation und Unterstützung in der Krankheitsbewältigung zu geben.*

Der von uns ausgezeichnete Film ist aus verschiedenen Perspektiven eine Neuheit: Anhand eines thematischen Leifadens „outen" sich jeweils drei epilepsiekranke junge Erwachsene aus Deutschland und der Türkei mit sehr persönlichen, authentischen Erfahrungsberichten und hohem Praxisbezug. Diese interkulturellen Berichte werden durch Interviews mit einem deutschen und einem türkischen Arzt zur Behandlungs- und Lebenssituation in den betreffenden Ländern ergänzt, wodurch der Film über die Betroffenenperspektive hinaus auch die interkulturelle Sicht von Ärzten auf die Behandlung integriert. Dabei wird deutlich, dass Epilepsie in der Türkei im Vergleich zu Deutschland noch sehr viel mehr Stigmatisierungspotenzial hat. Die Zweisprachigkeit des Films ermöglicht eine breite Verteilung, zumal es gerade auch für türkischstämmige Menschen mit Epilepsie und ihre Angehörigen bisher wenig krankheitsspezifisches Material gibt.

Youth on the Move Germany ist zudem eine „neue Generation" von Selbsthilfe mit neuen Austausch- und Kommunikationswegen. Ausgehend von Kontakten in sozialen Netzwerken entstand der Wunsch nach persönlichen Treffen, die zweimal jährlich durchgeführt werden und in deren Rahmen auch die Idee zu diesem Film entstand. Die internationale Ausrichtung ergab sich früh durch multikulturelle Mitglieder, aber auch durch Kontakte zu Betroffenen in anderen Ländern (derzeit neben der Türkei vor allem die Niederlande und Kenia). Der erste und von uns ausgezeichnete Film (Trailer: www.payiz-film.com) widmet sich sechs jungen Erwachsenen mit Epilepsie aus Deutschland und der Türkei, die von ihrem Leben und ihrem Umgang mit Epilepsie berichten, in einem zweiten geplanten Film möchte die Gruppe zeigen, wie junge Menschen aus Kenia mit der Krankheit Epilepsie leben.

Die Priorität für Youth on the Move Germany e.V. bei der Preisvergabe ergab sich neben der „Neuheit" des Projektes insbesondere aus der Eigeninitiative mit dem Mut, dieses Projekt zu gestalten, durchzuführen und sich über das Medium Film einer grossen Öffentlichkeit zu präsentieren. Eine der Protagonistinnen ist vier Wochen nach Abschluss der Dreharbeiten verstorben, vermutlich im Rahmen eines nächtlichen Anfalles. Die Weiterführung des Projektes und Veröffentlichung in der geplanten Form mit all den Erinnerungen und daraus entstandenen persönlichen Ängsten und Diskussionen bewerten wir hoch.

Insgesamt geht es bei dem Filmprojekt im Sinne der Internationalen Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit der WHO um Teilhabe und um die Frage, wie eine chronisch erhöhte Anfallsbereitschaft bzw. eine Epilepsie ins Leben integriert werden kann und wie eine Teilhabe durch Stigmatisierungsprozesse behindert wird. Das den Film begleitende Faltblatt ist prägnant formuliert und verdeutlicht das Anliegen des Films, die subjektive, durch die jeweilige Kultur geprägte Sichtweise auf die Krankheit deutlich zu machen. Das Ziel der Initiative wird im Film didaktisch sehr gut umgesetzt. Er ermöglicht Einblicke in die subjektive Sichtweise, und die Offenheit der Protagonisten ist beispielhaft und mutig. Sprache und Darstellung knüpfen dort an, wo Menschen mit Epilepsie Fragen an sich selbst, an ihre Zukunft und an ihr Leben mit der Krankheit stellen. Da viele Menschen mit Epilepsie berichten, dass die sozialen Auswirkungen der Krankheit die Einschränkungen durch die eigentlichen Anfälle überwiegen, ist die Bedeutung des Films auch in Zusammenhang mit therapeutischen Prozessen sehr gross.

Es handelt es sich um ein rein ehrenamtliches, mit sehr viel Eigeninitiative verbundenes Projekt einer Gruppe junger Menschen mit Epilepsie; dies ist gelebtes Empowerment und die Preisvergabe erfolgt mit absoluter Gewissheit im Sinne von Sibylle Ried!

Herzlichen Glückwunsch!

Günter Krämer, auch im Namen von Ingrid Coban und Gerd Heinen

Referenzen

1. *http://www.stiftungmichael.de/riedpreis/riedpreis.php?l=1*
2. *Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Fünfte, aktualisierte und erweiterte Auflage. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 85–88*
3. *Krämer G, Toygar A, Mothersill I. In memoriam Sibylle Ried (1956 – 2000). Epilepsy Behav 2000; 1: 209–210*
4. *Krämer G. Lexikon der Epileptologie. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 1168–1169*
5. *Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsie und Kinderwunsch (Epilepsie-Berichte, Band 2). Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1995; letzte Auflage: Ried S, Beck-Mannagetta G, neu bearbeitet von Rating D, Schmitz B, Bauer J. Epilepsie und Kinderwunsch. 3., unveränderte Auflage. Stuttgart – New York, G. Thieme 2001; englische Ausgabe: Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsy, Pregnancy and the Child. Berlin – Vienna, Blackwell Science 1996*
6. *Ried S, Schüler G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1993; letzte Auflage: Ried S, Schüler G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. 2. Auflage. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997 (zusätzliche Ausgaben für die Schweiz und Österreich)*
7. *Ried S, Siemes H. Tagebuch E (Epilepsie). Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1996; letzte Auflage: Ried S. Siemes H. Tagebuch E (Epilepsie). 2. Auflage. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997*
8. *Siemes H, Ried S, Bedürftig F. Jugend-Tagebuch Epilepsie. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997*
9. *Ried S, Göcke K, Specht U et al. Leben mit Epilepsie. Er-Arbeitungsbuch zu MOSES – Modulares Schulungsprogramm Epilepsie. Berlin – Wien, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1998; aktuelle Auflage: Ried S (†), Baier H, Dennig D et al. MOSES – Erarbeitungsbuch. Modulares Schulungsprogramm Epilepsie. 2. Auflage. Bielefeld, Bethel-Verlag 2005*
10. *Ried S, Specht U, Thorbecke R et al. MOSES: an educational program for patients with epilepsy and their relatives. Epilepsia 2001; 42(Suppl 3): 76–80*
11. *Schreiben der AOK Plus für Sachsen und Thüringen an das Sächsische Epilepsiezentrum Radeberg vom 21.3.2013 mit Zusicherung der Übernahme der Kosten in Höhe von 470,00 Euro für medizinisch notwendige MOSES-Schulungen auf Antrag im Einzelfall*
12. *http://www.epikurier.de/Youth-on-the-Move-Ge.1763.0.html*
13. *Kontakt: epistuditreff@gmx.de*
14. *Internet (Dachorganisation): http://www.youth-on-the-move.com; Facebook (deutsche Organisation): http://www.facebook.com/YouthOnTheMoveGermany*

Prof. Dr. Dr. Grunwald

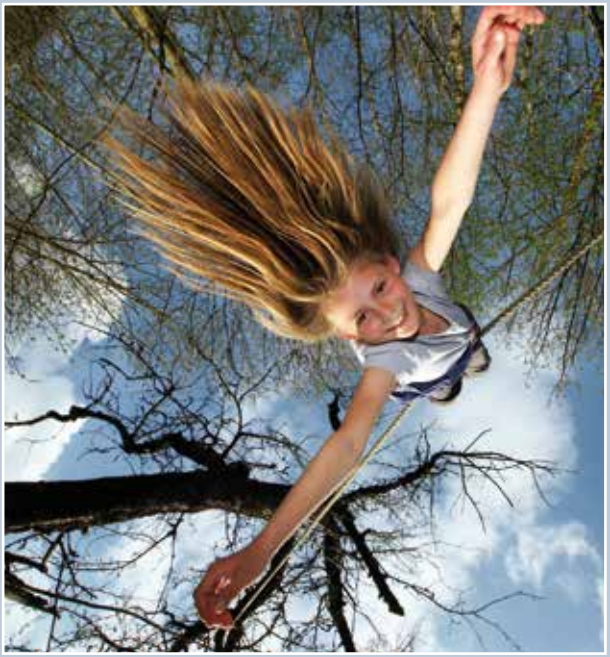
Herzlich willkommen

Seit dem 1. Juni ist Prof. Dr. Dr. Thomas Grunwald neues Vorstandsmitglied der Schweiz. Liga gegen Epilepsie. Thomas Grunwald wurde 1956 in Deutschland geboren. Ein erstes Studium der Phonetik, Germanistik und Anglistik in Marburg, Edinburgh und Köln schloss er mit der Promotion zum Dr. phil. ab, um dann im Bereich der Aphasiologie zu arbeiten. Daneben studierte er Medizin an der Universität Bonn, wo er auch seine Facharztausbildung absolvierte, sich im Fachgebiet Neurologie habilitierte und zum ausserplanmässigen Professor ernannt wurde. Von 1995 bis 2002 war er als Oberarzt an der Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn tätig. Dann wechselte er als Leitender Arzt der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Prächirurgische Epilepsiediagnostik an das Schweizerische Epilepsie-Zentrum, zu dessen Medizinischem Direktor er im Juni 2013 als Nachfolger von Herrn Dr. Günter Krämer ernannt wurde. Gleichzeitig ist Thomas Grunwald seit Juli 2012 auch epileptologisch als Leitender Arzt an der Klinik für Neurologie des Universitätsspitals Zürich tätig.

Hochseilakt mit Auffangnetz

Akrobaten stehen im Mittelpunkt und werden mit Beifall bedacht. Menschen mit Epilepsie möchten kein Aufsehen erregen und erleben leider manchmal Ablehnung. Trotzdem haben sie auf den zweiten Blick Einiges mit Zirkusartisten gemeinsam.

Sie bauen auf Tradition, nämlich auf die Erfahrung, welche Epilepsiespezialisten über Jahrzehnte gesammelt haben. Sie profitieren von neuen Ideen der Forschung, sie strahlen Lebensfreude aus, wenn sie aktiv sind, und sie halten durch bei Rückschlägen. Am Patiententag der Epilepsie-Liga vom 30. November in Zürich kommen diese Aspekte zur Sprache. Unter anderem wird über die Themen „Geschichte der Epilepsiebehandlung“, „Genetik in Epilepsiediagnostik und -therapie“ und „Epilepsie und Freizeit“ referiert. An diese Tagung eingeladen sind Menschen mit Epilepsie, Angehörige und Interessierte. Nähere Auskunft bei der Epilepsie-Liga, Tel. 043 488 67 77, info@epi.ch, www.epi.ch



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 25'000.—

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 2013

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 1'000.—

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

31.12.2015

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).

A l'occasion du Congrès commun de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie et des Sociétés allemande et autrichienne d'Epilepsie, qui s'est tenu du 8 au 11 mai à Interlaken, l'épileptologue suisse Professeur Giuseppe Scollo-Lavizzari a été récompensé de la Médaille Tissot pour son travail exceptionnel dans l'épileptologie suisse. Différents prix ont par ailleurs été remis à des chercheurs émérites

Panégyrique Médaille Tissot 2013

Mesdames, Messieurs, chers collègues, cher Giuseppe !

Comme beaucoup d'entre vous le savent, la Médaille Tissot, généralement décernée tous les deux ans, depuis 2007, par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, en récompense de services exceptionnels rendus à l'épileptologie suisse, ne doit pas son nom à l'horloger éponyme, mais au médecin et auteur d'ouvrages populaires sur la santé, Samuel Auguste Tissot (20.3.1728 – 13.6.1797). Durant la seconde moitié du XVIIIe siècle, il a fait figure de référence en Europe pour toutes les questions médicales et médico-sociales. Il a été professeur à la Faculté de Médecine de Lausanne et transitoirement à l'Université de Pavie, en Italie [1-3]. En 1770, il a publié, sous forme de troisième tome de son Traité des nerfs et de leurs maladies, le tout premier traité moderne d'épilepsie [4.] Celui-ci a par la suite été traduit dans de nombreuses autres langues, parmi lesquelles l'allemand, l'italien et le néerlandais – mais malheureusement pas en anglais, raison pour laquelle il ne jouit généralement pas de la reconnaissance qui lui est due dans l'historiographie de l'épilepsie, largement dominée par les Anglo-Américains.

Jusqu'ici, la Médaille Tissot a été décernée au Professeur Kazimierz Karbowski en 2007, au Professeur Heinz-Gregor Wieser en 2009 et au Professeur Franco Vassella en 2011 [5.]

Le Professeur Giuseppe Scollo-Lavizzari, quatrième lauréat de la médaille, est né le 9 avril 1934 en Sicile. Il a achevé ses études de médecine à Rome en 1958 par un doctorat. Après son service militaire à l'Académie militaire de Florence, il a entamé sa formation de spécialiste le 1er septembre 1960 auprès de l'ancienne Schweizerische Anstalt für Epileptische (Institution suisse pour les épileptiques, Centre suisse de l'épilepsie depuis 2001) à Zurich. A partir de 1962, il a ensuite été collaborateur scientifique au Hirnforschungsinstitut (Institut de recherche cérébrale) à Zurich pendant deux ans, avant d'exercer à la clinique de neurochirurgie de l'Hôpital universitaire de Zurich, de 1965 à 1968, d'abord en qualité d'assistant, puis de spécialiste en neurologie.

En 1968, il a rejoint la clinique de neurologie de l'Hôpital universitaire de Bâle, où il est resté malgré différentes nominations – en 1969 à la John Hopkins University School of Medicine à Baltimore, aux Etats-Unis, (Prof. Niedermeyer) et en 1970 à la clinique de neurologie de

l'Hôpital universitaire d'Aix-la-Chapelle, en Allemagne (Prof. Poeck). Jusqu'en 1979, il a été médecin adjoint en neurophysiologie clinique, puis directeur du service de neurophysiologie clinique et d'épileptologie de la clinique universitaire de Bâle, jusqu'à sa retraite, en 1997. Après son habilitation en 1971, il a été nommé Professeur extraordinaire d'épileptologie en 1979, devenant ainsi le premier titulaire d'une chaire dans ce domaine en Suisse [6, 7].

J'ai personnellement connu Giuseppe Scollo-Lavizzari ces deux dernières décennies et trouvé en lui un gentleman modeste, réservé et courtois, mais surtout aimable et coopératif. Ces dernières années, il a dû faire face à deux coups du sort dans sa vie familiale, ce qui nous attriste tous profondément.

Il avait et conserve un excellent réseau de relations en Europe, parmi lesquelles Henri Gastaut à Marseille, Carlo Alberto Tassinari à Bologne, mais aussi au sein de l'épileptologie allemande, comme Monsieur Heinz Penin à Bonn ou le Königsteiner Arbeitskreis für Epileptologie (Cercle d'études d'épileptologie de Königstein), dont il a fait partie de 1975 à 1997.

Il a exercé de nombreux mandats et fonctions au sein de sociétés spécialisées nationales et internationales. Il a ainsi été président de l'Association (aujourd'hui Société) suisse d'électroencéphalographie et de neurophysiologie clinique de 1973 à 1978 et cofondateur de la Société européenne de neurophysiologie clinique en 1975. Il a été membre du comité de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie de 1993 à 1996 et obtenu de nombreuses distinctions, telles que le statut de membre d'honneur de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie et de la Société suisse de neurophysiologie clinique, ainsi que de membre correspondant et d'honneur de sociétés spécialisées étrangères.

Il a publié plus de 200 travaux, notamment dans les domaines de l'électroencéphalographie [8] et de l'épileptologie [9], mais aussi de la médecine du sommeil. Il a entre autres dirigé les premières recherches cliniques au monde sur l'effet antiépileptique de l'acide valproïque [10] et été l'un des pionniers de l'introduction de la tomodensitométrie dans l'élucidation des causes d'épilepsies [11]. Ses publications sur l'importance du flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, dans le diagnostic différentiel des comas [12] et son effet antiépileptique [13] ont également retenu l'attention.

Il a par ailleurs formé toute une série de collègues célèbres, dont certains retraités, comme le Professeur Ralf Kocher ou le Professeur Christian Scharffetter, récemment décédé, et d'autres toujours actifs, comme – dans l'ordre chronologique – les Professeurs Hannes Mathis, Thierry Ettlin, Peter Fuhr, Philippe Lyrer et René Müri. Il a par exemple été le directeur de thèse de Claudio Bassetti, actuel titulaire de la chaire de neurologie à Berne, et de Claudio Gobbi, membre de longue date du comité de notre Ligue contre l'Epilepsie.

Cher Giuseppe, au nom de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je te félicite cordialement pour cette distinction et te présente de tout cœur mes meilleurs vœux !

Günter Krämer

Références

1. *Eynard C. Essai sur la vie de Tissot, contenant des lettres inédites de Tronchin, Voltaire, Haller, Zimmermann, Rousseau, Bonnet, Stanislas Auguste II, Napoléon Bonaparte. Lausanne, M. Ducloux 1839 ; allemand : Eynard K. Des großen Arztes August Tissot's Leben. Mit bisher ungedruckten Briefen vieler bedeutender Männer seiner Zeit. Traduit du français par Karl Mann. Stuttgart, J. F. Steinkopf 1843*
2. *Bucher HW. Tissot und sein Traité des nerfs. Ein Beitrag zur Medizingeschichte der schweizerischen Aufklärung (Zürcher Medizingeschichtliche Abhandlungen, éd. Ackerknecht EH, Neue Reihe I). Zurich, Jursi-Verlag 1958*
3. *Emch-Dériaz A. Tissot. Physician of the Enlightenment (American University Series, Series IX – History, Vol 126). New York – San Francisco – Berne et al, P. Lang 1992*
4. *Tissot (SA). Traité de L'Épilepsie. Faisant le Tome troisième du Traité des nerfs & de leurs maladies. Lausanne / Paris, A. Chapuis / P. F. Didot, le Jeune 1770 ; nouvelle édition commentée : Karbowski K. Samuel Auguste Tissot et son « Traité de l'épilepsie » de 1770. Nouvelle édition avec introduction. Lausanne, Ateliers d'Arts Graphiques de la Fondation Eben-Ezer à Lausanne 1984 ; allemand : Abhandlung von der Epilepsie oder fallenden Sucht. Berlin, Haude und Spener 1771 (traduit par J. G. Krünitz) ; une autre édition en allemand est également parue en 1771 chez J. G. Müller à Leipzig et une troisième traduite par C. Held est parue en 1786 chez F. G. Jacobäer à Leipzig ; réédition de la première traduction en allemand avec une nouvelle introduction de G. Krämer et K. Karbowski. Nimègue, Arts & Boeve 1999*
5. *Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Cinquième édition actualisée et complétée. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012 : 114–115*
6. *Anonyme. Lehrstühle für Epileptologie. Circulaire de 1985 de la section allemande de la Ligue internationale contre l'épilepsie ; n° 83 : 183-187*
7. *Krämer G. Lexikon der Epileptologie. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012 : 1229*
8. *Scollo-Lavizzari G, Hess R. Photic stimulation during paradoxical sleep in photosensitive subjects. Neurology 1967 ; 17 : 604-608*
9. *Scollo-Lavizzari G, Hess R. Sensory precipitation of epileptic seizures. Report on two unusual cases. Epilepsia 1967 ; 8 : 157-161*
10. *Scollo-Lavizzari G, Corbat F. A clinical note on a new antiepileptic 'Depakine'. Eur Neurol 1970 ; 4 : 312-317*
11. *Scollo-Lavizzari G, Eichhorn K, Wüthrich R. Computerized transverse axial tomography (CTAT) in the diagnosis of epilepsy. Eur Neurol. 1977 ; 15 : 5-8*
12. *Scollo-Lavizzari G. First clinical investigation of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788 in comatose patients. Eur Neurol 1983 ; 22 : 7-11*
13. *Scollo-Lavizzari G. The anticonvulsant effect of the benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788: an EEG study in 4 cases. Eur Neurol 1984 ; 23 : 1-6*

D.g.à.d. : Jean-Yves Chatton, Günter Krämer, Benjamin Stöcklin

Panégyrique Prix d'encouragement de la recherche 2013

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie décerne chaque année depuis 2004 un Prix d'encouragement de la recherche afin de promouvoir la recherche expérimentale ou clinique dans le domaine de l'épileptologie. Ce prix est destiné à soutenir, y compris à titre d'aide de démarrage, des projets scientifiques sur l'étude des causes et des traitements de l'épilepsie. Les projets susceptibles d'être soutenus sont ceux réalisés en Suisse ou menés pendant un séjour à l'étranger par des scientifiques ou cliniciens exerçant en Suisse. Les critères d'attribution de contributions d'encouragement de la recherche sont la qualité scientifique exceptionnelle, la possibilité d'apprendre de nouvelles méthodes et techniques, d'établir ou de renforcer une collaboration internationale et la faisabilité du projet [1]. Le tableau ci-après liste les lauréats précédents.

Empfänger des Forschungsförderungspreises der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Année	Lauréat(s)
2012	Bernhard Schmitt, Zurich
2011	Johannes Lemke, Berne
2010	Pierre Lavenex, Fribourg
2009	Jean-Marc Fritschy et Michela Zattoni, Zurich
2008	Alexandre Datta, Bâle
2007	Anne-Chantal Héritier Barras, Mary Kurian et Margitta Seeck, Genève
2006	Svenja Landweer, Bâle ; Andrea Rossetti, Lausanne
2005	Reinhard Ganz et Matthias Schmutz, Zurich
2004	Susanne Müller, Zurich / San Francisco

Le jury, constitué du Professeur Christoph Michel, du Dr Markus Schmutz, du Dr Klaus Meyer et de moi-même, a décerné à parts égales le Prix d'encouragement de la recherche 2013 de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie à

Messieurs PD Dr Jean-Yves Chatton de Lausanne pour son projet

Lactate as a novel astrocytic modulator of neuronal network activity in epileptic conditions

et

au Dr Benjamin Stöcklin de Bâle pour son projet

Diagnostischer Wert von Copeptin bei Fieberkrampf (EpiCop).

Le projet de Jean-Yves Chatton est un projet de recherche fondamentale scientifiquement ambitieux, partant d'une solide hypothèse et fondé sur d'importants travaux préparatoires, déjà effectués. Il se concentre principalement sur l'étude du rôle des astrocytes dans la coordination de l'activité neuronale et de leur influence sur l'hypersynchronisation anormale, telle qu'elle est observée dans le cas de décharges épileptiques. Le lactate, produit par les astrocytes, semble jouer un rôle déterminant dans ce cadre. Cette interaction entre les astrocytes et les neurones doit être étudiée sur des modèles animaux au moyen de méthodes électrophysiologiques in vitro et in vivo et de procédés d'imagerie. Ce projet laisse espérer des résultats susceptibles d'aboutir à de nouvelles découvertes en matière d'apparition et de progression des décharges épileptiques.

Le projet de Benjamin Stöcklin a notamment été retenu en raison de sa pertinence clinique. Il traite des convulsions fébriles de l'enfant et part de l'hypothèse que celles-ci n'apparaissent que chez les enfants atteints de fièvre et d'alcalose respiratoire. Cette dernière entraîne la sécrétion de vasopressine, qui peut être mesurée grâce au taux sanguin de copeptine. Le projet prévoit une étude transversale prospective, menée sur jusqu'à 300 enfants, au centre des urgences de l'Hôpital pédiatrique de Bâle. La copeptine et les pH sanguins doivent être mesurés afin de vérifier l'hypothèse selon laquelle la copeptine est un indicateur de la sévérité et du risque de récidive des convulsions fébriles. Si cela peut être prouvé, il s'agira d'une découverte importante, directement exploitable au niveau clinique.

Le Dr Chatton, privat-docent, est né en 1963 à Fribourg. En 1978, il a d'abord étudié la biochimie à l'université de la ville, avant de devenir assistant à l'Institut de pharmacologie de l'Université de Lausanne, où il a obtenu son doctorat en 1991 et été nommé privat-docent de la Faculté de médecine en 2000. Dans l'intervalle, il a effectué de 1991 à 1994 un Postdoctoral-Fellowship au National Institute of Health à Bethesda, Maryland, Etats-Unis, et été assistant de recherche à l'Institut de pharmacologie de l'Université de Berne de 1994 à 1998. De 1998 à 2003, il a été maître-assistant à l'Institut de physiologie de l'Université de Lausanne et il dirige depuis 2003 la Cellular Imaging Facility de l'Université de Lausanne et du CHUV.

Le Dr méd. Stöcklin est né en 1981 à Bottmingen, Bâle-Campagne. Il a passé son examen fédéral de médecine en 2009 à Bâle. Sa thèse sur la caractérisation des répondants et non-répondants lors du traitement par régime cétogène d'épilepsies infantiles pharmacorésistantes avait déjà obtenu le Prix de la promotion de la LScE. Après avoir exercé pendant un an en tant que médecin assistant en chirurgie et huit mois en médecine interne, il est assistant en pédiatrie à l'Hôpital pédiatrique des deux Bâle depuis 2011.

Au nom du jury et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je félicite chaleureusement Messieurs Chatton et Stöcklin pour cette distinction !

Günter Krämer

1. Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Fünfte, aktualisierte und erweiterte Auflage. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012: 111–113

Panégyrique Prix de la promotion 2013

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie décerne depuis 2004 un prix à la meilleure thèse dans le domaine de l'épileptologie. Attribué tous les ans à l'origine, il est depuis 2010 décerné tous les trois ans. Les candidatures

Sarah Dinah Broicher

issues de tous les domaines spécialisés et catégories professionnelles sont possibles et bienvenues, qu'il s'agisse de disciplines fondamentales ou cliniques.

Le jury, constitué du Professeur Christoph Michel, du Dr Markus Schmutz, du Dr Klaus Meyer et de moi-même, a décerné le Prix 2013 au Dr phil. Sarah Dinah Broicher de Zurich pour son travail

Social Cognition in Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE)

Comme ces travaux provenaient de l'Institut de diagnostic et d'imagerie neuropsychologique, dirigé par le Professeur Hennric Jokeit du Centre suisse de l'épilepsie et que j'en suis dans plusieurs cas le coauteur, je me suis bien entendu mis en retrait lors de la prise des décisions correspondantes.

La thèse de Madame Broicher a été jugée nettement supérieure aux autres travaux déposés par les trois membres du jury restants. Elle traite des perturbations des fonctions socio-émotionnelles des patients atteints d'épilepsie temporale. Trois des quatre travaux résumés dans la thèse de doctorat sont des études publiées dans des revues spécialisées de renommée internationale, le quatrième est une évaluation dans un ouvrage anglophone [1-4]. Les études comprennent de nombreux examens neuropsychologiques, de même que des IRM fonctionnelles et structurelles. La thèse se distingue par l'importance des facteurs psychosociaux étudiés et par sa pertinence clinique. Globalement, les données recueillies indiquent une diminution des facultés sociocognitives des patients atteints d'épilepsie chronique par rapport aux personnes en bonne santé. Une épilepsie temporo-mésiale semble dans ce cadre être un facteur spécifique de risque de déficit de la cognition sociale, ce qui est probablement lié à l'implication du système fronto-limbique, complexe amygdalien inclus. Un diagnostic neuropsychologique adapté permet de mettre en place des programmes ciblés d'intervention et de rééducation et peut donc contribuer significativement à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes d'épilepsie.

Madame Broicher est née en 1983 en Allemagne. De 2003 à 2006, elle a étudié la psychologie avec branche complémentaire en neurosciences à l'Université de Fribourg et passé un Bachelor of Science. Parallèlement à divers stages de recherche, elle a préparé un « Master of Science in Psychology », obtenu en 2008 à l'Université de Berne. De 2008 à 2012, elle a mené au Centre suisse de l'épilepsie les études nécessaires à son doctorat, qu'elle a décroché en mars 2012 à l'Université de Zurich avec la mention Summa cum laude. Durant l'année 2012, elle a exercé en tant que neuropsychologue au Centre de psychogériatrie Hegibach de la clinique universitaire de psychiatrie de Zurich. Elle est depuis quatre mois collaboratrice du service neuropsychologique de la clinique de neurologie de l'Hôpital universitaire de Zurich.

Au nom du jury et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je félicite chaleureusement Madame Broicher pour cette distinction !

Günter Krämer

Références

1. *Broicher S, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Trinka E, Jokeit H. Association between structural abnormalities and fMRI response in the amygdala in patients with temporal lobe epilepsy. Seizure 2010 ; 19 : 426-431*
2. *Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Krämer G, Kurthen M, Jokeit H. „Tell me how do I feel" - emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. Neuropsychologia 2012 ; 50 : 118-128*
3. *Broicher SD, Frings L, Huppertz HJ, Grunwald T, Kurthen M, Krämer G, Jokeit H. Alterations in functional connectivity of the amygdala in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. J Neurol 2012 ; 259 : 2546-2554*
4. *Broicher S, Jokeit H. Emotional agnosis and theory of mind. Paru dans : Trimble MR, Schmitz EB [eds]: The Neuropsychiatry of Epilepsy. Seconde édition. Cambridge – New York – Melbourne et al.: Cambridge University Press, 2011 : 109-123*

D.g.à.d. : Günter Krämer, Yvonne Weber, Michael Delfs (UCB)

Panégyrique Prix Alfred Hauptmann 2013

Mesdames, Messieurs, chers collègues,
chère Madame Weber,

Le Prix Alfred Hauptmann doit son nom au neurologue et psychiatre allemand éponyme (29.8.1881 – 5.4.1948) [1-3]. Après des études de médecine à Heidelberg et Munich, il a notamment été l'assistant de Franz Nissl et Wilhelm Erb à Heidelberg, puis de Max Nonne à Hambourg et, à partir de 1911, d'Alfred Hoche à Fribourg, Allemagne. C'est là qu'il a passé son habilitation en 1912 puis, après son service militaire, été nommé professeur extraordinaire non titularisé en 1918. En 1926, il devient directeur de la clinique psychiatrique et de maladies nerveuses de l'Université de Halle/Saale. En raison de ses origines juives et bien qu'il se soit converti au protestantisme dès sa jeunesse, il est renvoyé de ce poste par les nazis fin 1935 et temporairement emprisonné dans le camp de concentration de Dachau. En 1939, il émigre d'abord en Suisse puis, faute d'autorisation de travail, part s'installer à Boston, aux Etats-Unis, où il décède en 1948 d'un « cœur brisé », selon son épouse. Dès 1912, alors qu'il était encore médecin assistant à Fribourg, il avait pour la première fois attiré l'attention sur l'effet antiépileptique du phénobarbital dans un bref article paru dans le magazine médical Deutsche Medizinische Wochenschrift [4] et ainsi découvert le second antiépiletique efficace après le bromure de potassium. Par la suite, il a entre autres publié un ouvrage sur ses expériences d'épilepsies post-traumatiques dues à des blessures de guerre, dans lequel il soulignait déjà l'importance des facteurs génétiques [5].

Le prix est décerné par l'organisme allemand « Epilepsie-Kuratorium e.V. » depuis 1980, généralement à intervalles de deux ans. Depuis 2009, il est parrainé conjointement par les Sociétés allemande et autrichienne d'Epileptologie et par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie ; les 10 000 euros dont il est doté proviennent de la société UCB, Allemagne. Il récompense le meilleur travail scientifique de l'espace germanophone dans le domaine de l'épileptologie expérimentale et clinique, publié au cours des deux dernières années précédant sa remise [6].

Le jury, composé des Professeurs Wolfgang Löscher (Hannovre), Rudolf Korinthenberg (Fribourg), Günther Sperk (Innsbruck) et de moi-même, décerne le 16e Prix Alfred Hauptmann 2013 à la privat-docente Yvonne Weber de Tubingue, pour son travail

PRRT2 mutations are the major cause of benign familial infantile seizures

paru dans la revue Human Mutation 2012 ; 33 : 1439-1443, dont elle est l'auteure principale (senior author).

Les convulsions infantiles bénignes familiales décrites pour la première fois en 1992 par le neuropédiatre italien Federico Vigevano [7] sont caractérisées par des crises à transmission autosomique dominante apparaissant chez l'enfant de 3 à 12 mois – généralement autour du 6e mois – principalement de manière focale, mais parfois aussi généralisée ou en série. Dans le travail couronné par le jury, fruit d'une collaboration avec un groupe de travail multinational, Madame Weber établit le rôle étiologique de mutations de la protéine transmembranaire riche en proline 2 (abrégée PRRT2) et touchant principalement l'exon 2, rôle qui a pu être démontré chez plus de 70% des patients dans l'étude portant sur 49 familles. Des mutations du gène PRRT2 avaient été mises en évidence dès 2011 dans une autre pathologie paroxystique, la dyskinésie kinésigénique paroxystique [8], et peu après dans l'apparition combinée de convulsions infantiles bénignes familiales et d'une dyskinésie kinésigénique paroxystique [9]. La fonction de la protéine PRRT2

n'est pas encore entièrement élucidée, mais elle interagit avec la protéine présynaptique SNAP-25, qui joue un rôle clé dans la fonction des vésicules synaptiques et la libération de neurotransmetteurs.

Madame Weber et le groupe de son supérieur Holger Lerche participaient depuis des années à la localisation génétique de ce syndrome et avaient déjà fourni un précieux travail en amont de la publication aujourd'hui primée [10, 11]. Celle-ci contribue de manière fondamentale à la caractérisation de ce syndrome et à une meilleure compréhension du contexte physiopathologique des épilepsies génétiques et pourrait, à long terme, aboutir au développement de nouveaux concepts thérapeutiques.

Née en 1972, Madame Weber a suivi des études de médecine à Giessen jusqu'en 1979, puis une spécialisation en neurologie à Ulm et Günzburg jusqu'en 2005. De 2005 à 2006, elle a exercé (sans en avoir le titre) les fonctions de cheffe de la clinique de neurologie à l'Hôpital universitaire d'Ulm et été directrice-ajointe des services de soins ambulatoires aux personnes épileptiques et de diagnostic de l'épilepsie. De 2006 à 2007, elle a été collaboratrice scientifique du service d'anatomie et de biologie cellulaire de l'Université d'Ulm. En 2008, elle a obtenu son habilitation en neurologie et est devenue chargée de cours à la clinique neurologique de l'Université d'Ulm. En 2010, elle a suivi son chef Holger Lerche au département de neurologie spécialisé dans l'épilepsie du Centre hospitalier universitaire de Tubingue, où elle est depuis cheffe de clinique. Elle fait partie d'un groupe exceptionnel de scientifiques et est coauteure de nombreuses évaluations, ainsi que de plus de 30 travaux originaux – dont sept en qualité d'auteure principale.

Ses recherches se concentrent sur des examens visant une meilleure compréhension de la physiopathologie des épilepsies d'origine génétique à la frontière des dyskinésies paroxystiques. Elle travaille notamment sur les convulsions infantiles bénignes familiales et les déficits en transporteur du glucose de type 1. Au nom du jury, des Sociétés allemande et autrichienne d'Epileptologie et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je vous félicite chaleureusement pour cette distinction, Madame Weber !

Günter Krämer

Références

1. *Kreuter A. Deutschsprachige Neurologen und Psychiater. Ein biographisch-bibliographisches Lexikon von den Vorläufern bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts. Tome 2. Munich – New Providence – Londres – Paris, K. G. Saur 1996 : 521-523*
2. *Kumbier E, Haack K. Alfred Hauptmann – Schicksal eines deutsch-jüdischen Neurologen. Fortschr Neurol Psychiatrie 2002 ; 70 : 204-209*
3. *Krämer G. Lexikon der Epileptologie. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012 : 586*
4. *Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. Münch Med Wchschr 1912 ; 59 : 1907-1909*
5. *Hauptmann A. Über Epilepsie im Lichte der Kriegserfahrungen. Berlin, J. Springer 1917*
6. *Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Cinquième édition actualisée et complétée. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012 : 73-79*
7. *Vigevano F, Fusco L, Di Capua M et al. Benign infantile familial convulsions. Eur J Pediatr 1992 ; 151 : 608-612*
8. *Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Nat Genet 2011 ; 43 : 1252-1255*
9. *Lee HY, Huang Y, Bruneau N et al. Mutations in the novel protein PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. Cell Rep 2012 ; 1 : 2–12*
10. *Weber YG, Berger A, Bebek N et al. Benign familial infantile convulsions: linkage to chromosome 16p12-q12 in 14 families. Epilepsia 2004 ; 45 : 601-609*
11. *Weber YG, Jacob M, Weber G, Lerche H. A BFIS-like syndrome with late onset and febrile seizures: suggestive linkage to chromosome 16p11.2-16q12.1. Epilepsia 2008 ; 49 : 1959-1964*

D.g.à.d. : Emrah Turan, Günter Krämer, Kristin Nahrmann

Panégyrique Prix Sibylle Ried 2013

Mesdames, Messieurs, chers collègues,
chère *Madame Nahrmann,*

Au nom des autres membres du jury, Madame Ingrid Coban de Bielefeld et Monsieur Gerd Heinen de Berlin, ainsi que du Dr Matthias Ried, frère de Sybille Ried, agissant ici en qualité de consultant, et bien évidemment de la fondation Michael, qui s'occupe obligeamment du prix depuis de nombreuses années, je suis très heureux de décerner le Prix Sibylle Ried 2013 à Madame Kristin Nahrmann et à l'association d'entraide Youth on the move (YotM) Germany e.V., fondée en 2012.

Ce prix, décerné aujourd'hui pour la sixième fois depuis 2001 et doté de 2 500 euros, est accompagné d'un certificat. Son montant, financé par les intérêts de la donation Sibylle Ried, est mis à disposition par la fondation Michael, soutenue par diverses entreprises pharmaceutiques, l'ancienne maison d'édition « attitrée » de Madame Ried, Blackwell Wissenschafts-Verlag, la famille Ried et d'autres particuliers. Il a été attribué pour la première fois en 2001 et est depuis remis lors de chaque congrès bisannuel tripartite des Sociétés allemande et autrichienne d'Epileptologie et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie. Il est ouvert à toutes les catégories professionnelles et toutes les formes de publications, d'activités et méthodes documentées, dont l'objectif est d'améliorer le suivi et les conditions de vie des personnes atteintes d'épilepsie [1, 2]. Jusqu'à la remise du prix 2011, les membres du jury avec droit de vote étaient Madame Gisela Schüler, Monsieur Rupprecht Thorbecke et moi-même.

Comme le sait l'immense majorité d'entre vous, le prix tient son nom de l'épileptologue Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000)[3, 4], qui nous a quittés bien trop tôt, et a été créé par mes soins peu après son décès. Certains ont peut-être encore en mémoire le 40e congrès de la Ligue allemande, qui s'est tenu du 15 au 18 juin 2000 à Heringsdorf, et lors duquel j'ai dû annoncer sa mort tragique et prématurée à l'âge de 43 ans seulement, le 14 juin 2000, à la suite d'une embolie pulmonaire évitable. Tous ceux d'entre vous qui ont, comme moi, eu l'occasion de mieux la connaître, s'accorderont à dire qu'il existait et existe peu de personnalités aussi dynamiques dans notre domaine de spécialité, et notamment dans le secteur des aspects médico-sociaux.

Madame Ried avait effectué sa spécialisation en neurologie et psychiatrie à Munich et Berlin et été cheffe de clinique du Centre suisse de l'épilepsie de Zurich à partir de 1995, puis médecin adjoint à partir de 1997. Malgré ses activités cliniques qui se prolongeaient toujours tard le soir et sa joignabilité permanente qu'elle encourageait en fournissant son numéro de mobile à beaucoup de patients, elle a également trouvé le temps d'écrire de nombreux articles et plusieurs ouvrages, destinés aussi bien aux professionnels qu'aux profanes. On peut ainsi évoquer le livre « Epilepsie und Kinderwunsch »[5] (Epilepsie et désir d'enfant), coécrit avec Gertrud Beck-Mannagetta, dont la version allemande a dû être rapidement rééditée deux fois et qui a été traduit en anglais. Le titre du livre pour les patients rédigé avec Gisela Schüler « Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit » [6] (De la crise à la coopération) résume parfaitement sa manière de travailler au quotidien. Outre ses carnets de bord pour les patients [7, 8], elle attachait beaucoup d'importance au

programme de formation MOSES [9, 10], qu'elle a conçu et rendu possible. Je me souviens très bien de la phase de planification, lorsqu'elle m'a raconté qu'elle devait se rendre brièvement en Allemagne dans une société pharmaceutique pour la convaincre de donner plusieurs centaines de milliers de marks. Je dois avouer que j'étais plus que sceptique, mais elle a réussi. Elle serait très heureuse de savoir qu'une formation MOSES est aujourd'hui financée par les caisses-maladie allemandes [11], un objectif qu'elle avait toujours eu l'ambition d'atteindre à moyen terme.

Mais venons-en à présent à la lauréate du prix 2013 et au projet qu'elle représente. Les candidatures étaient nombreuses et plusieurs auraient mérité un prix, ce qui ne nous a pas facilité la tâche. Après une discussion approfondie, nous sommes toutefois tombés d'accord. Le lauréat du prix de cette année, ou plus précisément le projet récompensé, est le film

Youth on the move Germany
Es gibt nur ein Ich und im Ich verweilt meine Seele.

Youth on the move (YotM) Germany e.V. (emPOWER talents with epilepsy) est une association d'entraide fondée au printemps 2012 à Bielefeld par un groupe de jeunes atteints d'épilepsie, et chapeautée par l'association Youth on the move (YotM) créée en 2006 aux Pays-Bas, mais agissant de manière indépendante. Elle est ouverte aux adolescents et jeunes adultes épileptiques de toute l'Allemagne, qui mènent une vie autonome et active malgré leur maladie, qui recherchent ou ont débuté une formation, sont étudiants ou déjà engagés dans la vie professionnelle [12-14]. Outre des rencontres régulières (chaque printemps et chaque automne au Centre de l'épilepsie de Bielefeld), le groupe souhaite informer sur l'épilepsie au travers d'activités de relations publiques et notamment de films donnant la parole à des jeunes et profiter de la publicité médiatique pour

- *se défendre des préjugés et de la stigmatisation*
- *montrer qu'il est possible de mener une « vie normale » en étant épileptique et*
- *offrir courage, motivation et soutien dans la lutte contre la maladie à d'autres jeunes affectés et à leurs proches.*

Le film que nous avons choisi de récompenser est novateur à plusieurs égards : suivant un fil conducteur thématique, six jeunes adultes épileptiques (trois allemands et trois turcs) font leur « coming out », avec des témoignages authentiques, très personnels et en lien direct avec la pratique. Ces comptes rendus multiculturels sont complétés par l'interview de deux médecins, l'un allemand, l'autre turc, sur les conditions de traitement et de vie dans le pays concerné. Le film va donc au-delà de la perspective des patients, pour intégrer le point de vue multiculturel des médecins sur la thérapie. Il s'avère que le potentiel stigmatisant de l'épilepsie est beaucoup plus important encore en Turquie qu'en Allemagne. Le bilinguisme du film permet une vaste distribution, fait d'autant plus important que les épileptiques d'origine turque et leurs proches n'avaient jusqu'ici à leur disposition que peu de matériel spécifique à la pathologie.

Youth on the move Germany est en outre une association d'entraide « nouvelle génération », employant des moyens de communication et d'échange dernier cri. A l'issue de contacts sur les réseaux sociaux, le souhait de rencontres personnelles a été émis. Ces réunions ont lieu deux fois par an et c'est dans leur cadre qu'est née l'idée de ce film. L'orientation internationale est apparue très tôt, les membres étant issus de différentes cultures, mais aussi en raison de contacts avec des personnes affectées dans d'autres pays (actuellement principalement les Pays-Bas et le Kenya, en plus de la Turquie). Le premier film produit, lauréat du prix (bande-annonce : www.payizfilm.com) est consacré à six jeunes adultes épileptiques d'Allemagne et de Turquie, qui évoquent leur vie et leur manière de gérer la maladie. Le groupe prévoit de réaliser un second film qui montrera comment vivent les jeunes épileptiques au Kenya.

Outre la « nouveauté » du projet, le principal critère ayant déterminé l'attribution du prix à Youth on the move Germany e.V. a été la capacité d'initiative personnelle et le courage d'organiser et de réaliser ce projet, ainsi que de s'exposer à un vaste public en optant pour le média d'un film. Quatre semaines après la fin du tournage, l'une des protagonistes est décédée, probablement dans le cadre d'une agression nocturne. Nous avons la plus grande estime pour la poursuite du projet et sa diffusion sous la forme prévue avec tous les souvenirs ainsi que les craintes et discussions personnelles qui en ont découlé.

Globalement, le film traite de la restriction à la participation au sens de la Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé de l'OMS, de la manière dont une prédisposition chronique accrue aux crises, en l'occurrence une épilepsie, peut être intégrée à la vie courante et de la manière dont la participation est restreinte par les processus de stigmatisation. Le dépliant accompagnant le film est formulé en termes prégnants et souligne l'intention de ce dernier de mettre en évidence la perception subjective, influencée par la culture de l'observateur, de la maladie. D'un point de vue didactique, l'objectif de l'initiative est très bien concrétisé dans le film, qui donne un aperçu de conceptions subjectives, la franchise des protagonistes est exemplaire de courage. Le langage et l'interprétation mettent l'accent sur les questions que se posent les personnes épileptiques vis-à-vis d'elles-mêmes, de leur avenir et de leur vie avec la maladie. Comme beaucoup d'entre elles témoignent que les conséquences sociales de l'épilepsie sont plus handicapantes encore que les crises proprement dites, l'impact du film en lien avec les processus thérapeutiques est également très élevé.

Il s'agit d'un projet strictement bénévole, mené avec un grand esprit d'initiative par un groupe de jeunes gens

atteints d'épilepsie – c'est de l'autonomisation vécue et nous sommes absolument certains que Sibylle Ried approuverait le choix de ce lauréat !

Günter Krämer, également au nom d'Ingrid Coban et de Gerd Heinen

Références

1. *http://www.stiftungmichael.de/riedpreis/riedpreis.php?l=1*
2. *Krämer G, Mühlebach C. Epilepsie. Auszeichnungen und Preise, Stipendien und Stiftungen 2012/2013. Cinquième édition actualisée et complétée. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012 : 85-88*
3. *Krämer G, Toygar A, Mothersill I. In memoriam Sibylle Ried (1956 – 2000). Epilepsy Behav 2000 ; 1 : 209-210*
4. *Krämer G. Lexikon der Epileptologie. Bad Honnef, Hippocampus Verlag 2012 : 1168-1169*
5. *Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsie und Kinderwunsch (Epilepsie-Berichte, tome 2). Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1995 ; dernière édition : Ried S, Beck-Mannagetta G, remaniée par Rating D, Schmitz B, Bauer J. Epilepsie und Kinderwunsch. 3e édition inchangée. Stuttgart – New York, G. Thieme 2001 ; édition anglaise : Ried S, Beck-Mannagetta G. Epilepsy, Pregnancy and the Child. Berlin – Vienne, Blackwell Science 1996*
6. *Ried S, Schüler G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. Berlin – Vienne, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1993 ; dernière édition : Ried S, Schüler G. Epilepsie. Vom Anfall bis zur Zusammenarbeit. 2e édition. Berlin – Vienne, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997 (éditions supplémentaires pour la Suisse et l'Autriche)*
7. *Ried S, Siemes H. Tagebuch E (Epilepsie). Berlin – Vienne, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1996 ; dernière édition : Ried S. Siemes H. Tagebuch E (Epilepsie). 2e édition. Berlin – Vienne, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997*
8. *Siemes H, Ried S, Bedürftig F. Jugend-Tagebuch Epilepsie. Berlin – Vienne, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1997*
9. *Ried S, Göcke K, Specht U et al. Leben mit Epilepsie. Er-Arbeitungsbuch zu MOSES – Modulares Schulungsprogramm Epilepsie. Berlin – Vienne, Blackwell Wissenschafts-Verlag 1998 ; édition actuelle : Ried S (†), Baier H, Dennig D et al. MOSES – Erarbeitungsbuch. Modulares Schulungsprogramm Epilepsie. 2e édition. Bielefeld, Bethel-Verlag 2005*
10. *Ried S, Specht U, Thorbecke R et al. MOSES: an educational program for patients with epilepsy and their relatives. Epilepsia 2001 ; 42(Suppl 3) : 76-80*
11. *Courrier de l'AOK Plus für Sachsen und Thüringen (caisse-maladie de Saxe et Thuringe) au Centre saxon d'épilepsie de Radeberg du 21.3.2013 avec promesse de prise en charge des frais à hauteur de 470,00 euros pour les formations MOSES médicalement nécessaires, au cas par cas et sur demande*
12. *http://www.epikurier.de/Youth-on-the-Move-Ge.1763.0.html*
13. *Contact : epistuditreff@gmx.de*
14. *Internet (organisation faîtière) : http://www.youth-on-the-move.com ; Facebook (organisation allemande) : http://www.facebook.com/YouthOnTheMoveGermany*

Thomas Grunwald

Bienvenue

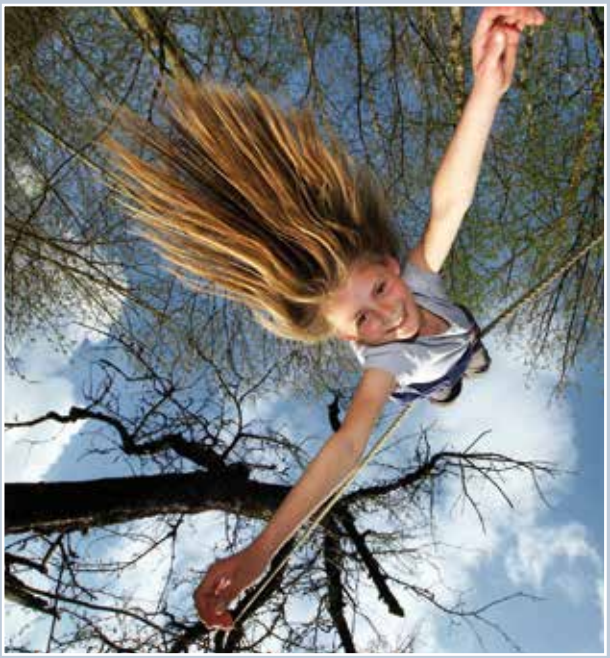
Depuis le 1er juin, le Prof. Dr Thomas Grunwald fait partie des membres du comité de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie.

Né en 1956 en Allemagne, il a d'abord suivi des études de phonétique et de langues et littératures allemande et anglaise à Marbourg, Edimbourg et Cologne et été reçu Dr phil., avant de travailler dans le domaine de l'aphasiologie. En parallèle, il a étudié la médecine à l'Université de Bonn, où il a obtenu son habilitation de spécialiste en neurologie et été nommé professeur extraordinaire non titularisé. De 1995 à 2002, il a été chef de la clinique d'épileptologie de l'Hôpital universitaire de Bonn. Il est ensuite devenu médecin adjoint du service de neurophysiologie clinique et de diagnostic préchirurgical de l'épilepsie au Centre suisse de l'épilepsie, où il a succédé au Dr Günter Krämer au poste de directeur médical en juin 2013. Depuis juillet 2012, Thomas Grunwald est également médecin adjoint en épileptologie à la clinique de neurologie de l'Hôpital universitaire de Zurich.

Un numéro de funambule avec filet de rattrapage

Au cirque, tous les projecteurs sont braqués sur les acrobates et ils sont chaleureusement applaudis. Les épileptiques préfèrent rester dans l'ombre, de peur d'être repoussés comme cela arrive parfois, hélas. Et pourtant, il y a des points communs entre eux et les artistes du cirque.

Eux aussi se fient à la tradition, à l'expérience que les spécialistes de l'épilepsie ont accumulée pendant des décennies. Ils profitent d'idées nouvelles, rayonnent de joie de vivre lorsqu'ils sont actifs et tiennent bon quand ils connaissent un revers. Tous ces aspects seront discutés le 30 novembre à Zurich dans le cadre de la Journée de patients. A l'agenda figurent des thèmes tels que: « Historique du traitement de l'épilepsie » , « Génétique dans le diagnostic et la thérapie de l'épilepsie », ou encore « Epilepsie et loisirs ». La manifestation s'adresse aux personnes atteintes d'épilepsie, à leurs proches et à toute personne intéressée. Pour plus de précisions, contactez la Ligue contre l'Epilepsie, tél. 043 488 67 77, info@epi.ch, www.epi.ch



VIMPAT®
lacosamide

Wenn die Monotherapie nicht mehr ausreicht[1,2]

- Zusätzliche Anfallskontrolle mit hohen Retentionsraten[3,4]
- Belegte Wirksamkeit bei Kombination mit häufig verschriebenen AEDs[5]
- Gute Vertäglichkeit unabhängig von der Begleitmedikation[5,6]

Inspired by **patients.**
Driven by **science.**

UCB-Pharma AG,
Chemin de Croix Blanche 10, CH-1630 Bulle, www.ucb.com
© UCB-Pharma AG, 2013. All rights reserved.

Referenzen: 1. Vimpat® Arzneimittelfachinformation. Detaillierte Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch. **2.** Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol. 2011; 10(5):446-56. **3.** Krämer G et al. Lacosamid essenziell. Hrsg. Ligatur, Verlag für Klinik und Praxis, Stuttgart, 2010; ISBN 978-3-940407-30-6. **4.** Schmidt D et al. Lacosamid (Vimpat®): Bericht eines Expertentreffens zu einem neuen Medikament zur Zusatzbehandlung lokaler Anfälle. Z Epileptol 2008; 21 (4):180-189. **5.** Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NV, Benbadis S, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. CNS Drugs. 2010;24:1041-54. **6.** Sake J-K, Hebert D, Isojarvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs. 2010;24:1055-68.

Kurzfachinformation Vimpat®-Filmtabletten, -Sirup und -Infusionslösung. Lacosamid. I: Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 18 Jahren. **D:** Die Tagesdosis wird aufgeteilt in zwei gleiche Dosen. Initialdosis: 100 mg / Tag. Wöchentliche Dosiserhöhung in Schritten von 100 mg / Tag. Therapeutische Dosis: 200–400 mg / Tag. Maximaldosis: 400 mg / Tag. Infusionslösung: Verabreichung zweimal täglich über einen Zeitraum von 15–60 Minuten, kann ohne weitere Verdünnung intravenösverabreicht werden. Umstellung von intravenös auf oral oder umgekehrt kann direkt und ohne Dosisanpassung erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialyse sollte die tägliche Dosis entsprechend angepasst werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Lacosamid oder einem Hilfsstoff. Bekannter AV-Block 2. oder 3. Grades. **VM:** Wegen Auftreten von Schwindelgefühl und Koordinationsstörungen kann Häufigkeit von unbeabsichtigten Verletzungen und Stürzen erhöht sein. Verlängerung des PR-Intervalls: Vorsicht bei Patienten mit Störungen der Erregungsleitung oder schwerer Herzerkrankung in der Anamnese, bei älteren Patienten, insbesondere in Kombination mit anderem PR-verlängerndem Arzneimittel. Bei Verschlechterung der Stimmung und / oder bei sozialem Rückzug und / oder dem Auftreten von depressiven Symptomen und / oder gereiztem bis feindseligem Verhalten bzw. auch anderen Veränderungen des Verhaltens bzw. der Persönlichkeit, insbesondere aber bei der Äusserung von suizidalen Gedanken sollte sofort ein Arzt oder eine Ärztin kontaktiert werden. **IA:** Keine bekannten klinisch relevanten pharma-kinetischen Interaktionen. **UW:** Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Diplopie und Übelkeit. **Packungen:** Filmtabletten: 50 mg: 14*; 100 mg: 14*, 56*, 168*; 150 mg: 14*, 56*, 168*; 200 mg: 14*, 56*, 168*. Sirup: (10 mg / ml): 200 ml*. Infusionslösung (200 mg / 20 ml): 20 ml. Liste **B.** * Kassenzulässig (Limitatio: Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 18 Jahren oder älter). Detaillierte Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch. Ein Originalpräparat von UCB-Pharma AG, 1630 Bulle. © UCB-Pharma AG, all rights reserved. 3. Version March 2013. www.ucb.com

Levetiracetam-Mepha® Teva

Der First-line Wirkstoff bei fokaler Epilepsie[2]

kassenzulässig

bis zu 34%
günstiger als das Original[1]

Lactab® 250 mg | Lactab® 500 mg | Lactab® 1000 mg

* Zum Scannen des QR-Codes mit dem Smartphone brauchen Sie eine Applikation, die Sie z.B. im App Store unter «Scan» oder «QR» herunterladen können.

1 BAG, SL, 1.10.2012
2 Crepeau AZ et al. Levetiracetam: a comprehensive review, Expert Rev Neurother, 2010 Feb. 10(2), 159–171

Levetiracetam-Mepha® Teva, Z: Lactab® zu 250 mg *(blau)*: Color.: E 132, E 133, 500 mg *(gelb)*: Color.: E 102, E 132 oder 1000 mg *(weiss)* Levetiracetam. **I:** Monotherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie oder als Zusatzbehandlung bei Erwachsenen und Kinder ab 4 Jahren. **D:** Tagesdosis in 2 Gaben unzerkaut mit Flüssigkeit einnehmen. Monotherapie > 16J: initial 2 × 250 mg/Tag nach 2 Wochen 2 × 500 mg/Tag bis max. 2 × 1500 mg/Tag. Zusatzbehandlung (> 18 Jahre) und Jugendliche (12–17 Jahre) ab 40 kg: initial 1000 mg/Tag bis max. 3000 mg/Tag. Kinder von 4–11 Jahren unter 40 kg: initiale therapeutische Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag. Spezielle Dosierungsanweisungen vgl. Arzneimittel-Kompendium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft/Stillzeit. **V:** Psychiatrische Erkrankungen, Suizidversuche und Gedanken. **UW:** Infektionen, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Anorexie, Gewichtszunahme, Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feindseligkeit, Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, abnormales Denken, Somnolenz, Amnesie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Husten, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen, Hautausschlag, Ekzem, Juckreiz, Myalgie, Asthenie, Müdigkeit, unfallbedinge Verletzungen, Ruhelosigkeit. **IA:** Enzym-induzierende Substanzen. Liste: B. [2312] Für weiterführende Informationen siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

Mepha Pharma AG, 4051 Basel, Telefon 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch

4112

mepha Qualidoc online

Bioäquivalenz-Daten und Präparateprofile finden Sie online unter: www.mepha.ch, Fachpersonen, Qualidoc oder via QR-Code.*

Die mit dem Regenbogen

mepha

2013

10.10.2013 | Genève, 16h00
Manifestation de formation de la Ligue contre l'Epilepsie
Information: Ligue contre l'Epilepsie,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
http://www.epi.ch/

10.10.2013 | Genève, 19h00
Manifestation publique de la Ligue contre l'Epilepsie
Information: Ligue contre l'Epilepsie,
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
http://www.epi.ch/

13.-15.10.2013 | New Orleans, Louisiana, USA
Annual Meeting of the American Neurological 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: mailto:anameeting@llmsi.com,
www.aneuroa.org/

21.-23.11.2013 | Abu Dhabi, Vereinigte Arabische Emirate
3rd International Conference on Neurology & Epidemiology (ICNE)
Information: General Organisation,
9 rue Gustave Ricard F-13006 Marseille – France,
Tel. 0033 / 4 / 95053067,
Fax 0033 / 4 / 91585494,
e-mail: info@icne2013.com, www.icne2013.com

30.11.2013 | Zürich
Patiententag
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, http://www.epi.ch/

6.-10.12.2013 | Washington, DC, USA
67th Annual Meeting of the American Epilepsy Society
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, http://www.aesnet.org/

2014

23.1.2014 | Lausanne, Hotel Alpha Palmiers
6ème journée romande d'épileptologie
Information: andrea.rossetti@chuv.ch

24.1.2014 | Basel, ZLF, Universitätsspital
Swiss Neurosurgery Update
Information: Marianne Schulz, Neurochirurgie,
Universitätsspital Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 3287923,
Fax 0041 / 61 / 2657138,
e-mail: swissnch.update@usb.ch

20.-22.3.2014 | Berlin, Deutschland
58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)
Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Carl-Pulfrich-Str. 1, 07745 Jena, Deutschland,
Tel. 0049 / 3641 / 31160,
Fax 0049 / 3641 / 3116243,
e-mail: post@conventus.de

8.-11.5.2014 | Berlin, Deutschland
8th World Congress on Controversies in Neurology (COLNy)
Information: www.comtecmed.com/cony/2014/Registration.aspx)

26.4.-3.5.2014 | Philadelphia, USA
66th 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

22.-24.5.2014 | Cape Town, Südafrika
2nd African Epilepsy Congress (AEC)
Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan Road, Blackrock,
Co. Dublin, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: capetown@epilepsycongress.org

29.6.-3.7.2014 | Stockholm, Schweden
11th European Congress on Epileptology (ECE)
Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan Road, Blackrock,
Co. Dublin, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: Stockholm@epilepsycongress.org

04.-07.09.2014 | Basel
The World Congress on NeuroTherapeutics: Dilemmas, Debattes & Discussions (DDDN)
Information: NeuroTherapeutics Secretariat,
CongressMed, 20 Lincoln St., Floor 13, Tel Aviv 67134,
Israel,
Tel. 00972 / 73 / 7066950,
e-mail: dddn@congressmed.com,
www.congressmed.com/neurology/

30.10.-1.11.2014 |Interlaken
SNG-Tagung - Gemeinsame Jahrestagung mit der Schweizerischen Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI), Schweizerischen Gesellschaft für Neurologie (SNG), Schweizerischen Gesellschaft für Neuroradiologie (SGNR), Schweizerischen Hirnschlaggesellschaft (SHG), Schweizerischen Gesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR), Gäste: Schweizerische Gesellschaft für Verhaltensneurologie (SGVN), Schweizerische Liga gegen Epilepsie SLgE

5.-9.12.2014 | Seattle, Washington, USA
68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society
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

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
Gazellenkamp 99, D-22529 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