

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8008 Zürich

Redaktionskommission

*Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Hennric Jokeit | Zürich
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Oliver Maier | St. Gallen
Jan Novy | Lausanne
Fabienne Picard | Genève
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 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	115 - 120
Genome Analysis for Genetic Diagnosis of Epilepsies and its Challenges in Clinical Practice	
<i>Emmanuelle Ranza, Periklis Makrythanasis and Stylianos E. Antanarakis</i>	122 - 128
Malformations of Cortical Development (MCD): Genetic Aspects	
<i>Renzo Guerrini and Elena Parrini</i>	129 - 138
Familial Focal Epilepsies: the Genetic Link	
<i>Mary Kurian and Fabienne Picard</i>	139 - 146
The Spectrum of GRIN2A-Associated Disorders	
<i>Vincent Strehlow, Henrike O. Heyne and Johannes R. Lemke</i>	147 - 151
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	152 - 165
Kongresskalender	166

Généralités

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

Correspondance

Les manuscrits non commandés (ainsi que la correspondance à l'éditeur) doivent être envoyés à: Madame M. Becker, Rédaction Epileptologie, Ligue Suisse contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, 8008 Zurich. Tél. 043/488 67 79, fax 043/488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Indications pour la rédaction des manuscrits

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

1. **Langue:** En plus de l'allemand, les articles en français et en anglais sont acceptés.
2. **Style:** En allemand, les formes alémaniques avec « z » et « k » (par exemple « Karzinom ») sont valables, les termes spécialisés en latin conservent leur orthographe (par ex. arteria carotis).
3. **Format:** L'ensemble du texte, y compris les références littéraires, les tableaux et légendes, doit être dactylographié et formaté de la façon suivante:
 - Papier DIN-A4, recto (interligne 1 1/2 ou 2 avec un maximum de 30 lignes par page)
 - Renvoi à la littérature dans l'ordre d'apparition dans le texte, numérotation arabe apparaissant dans le texte dans des parenthèses carrées.
 - Les tableaux et illustrations doivent être numérotés consécutivement par des chiffres arabes.
4. **Ordre:** 1. Page de titre (incluant le cas échéant, les remerciements aux personnes et/ou institutions qui ont contribués au travail), 2. Résumé en allemand, français et abstract en anglais. Mots clés des trois langues. 3. Texte. 4. Littérature. 5. Tableaux. 6. Légendes des illustrations. 7. Illustrations.
- La page de garde contient le titre entier du travail (français et anglais), les noms et titres des auteurs, les institutions pour lesquelles les auteurs travaillent ainsi que les coordonnées complètes de l'auteur principal, avec numéro de téléphone, fax et e-mail.
- Résumé et abstract en anglais (avec le titre du travail): Sans référence, ni acronyme, ni abréviation inhabituelle (maximum 250 mots).

- 3 à 6 mots clés.
- **Texte:** Disposition dans les travaux originaux : Introduction, méthodes (y compris matériel d'examen, patients, animaux de laboratoire, le cas échéant les autorisations, resp. respect de la Déclaration d'Helsinki, y compris le vote du comité d'éthique), résultats et discussion. Les abréviations doivent être écrites en entier à leur première apparition dans le texte.
- **Références:** Les références à la littérature doivent être citées à la fin du travail dans l'ordre d'apparition dans le texte et citées suivant le modèle ci-dessous. Les communications personnelles, les résultats non publiés et/ou les manuscrits adressés à la publication ne sont pas acceptés, mais doivent être mentionnés de façon appropriée dans le texte. Les citations « à l'impression » resp. « in press » ne se rapportent qu'aux travaux qui ont été acceptés (en ajoutant le nom du journal, le numéro et l'année de parution, si connus). La citation de travaux « en préparation » n'est pas autorisée. Les communications de congrès ne seront prises en considération que sous forme d'abstract ou d'article de « Proceedings-Journal ».
- **Tableau :** Chaque tableau doit apparaître sur une nouvelle page avec un titre explicatif court. Les abréviations et les signes doivent être expliqués en pied de page.
- **Légendes d'illustrations :** La légende de chaque illustration doit être sur une nouvelle page ; les abréviations et les signes doivent y être expliqués.
- **Illustrations :** Dessins, dessins en dégradé ou photographies (noir/blanc ou couleurs).
- **Modèle de citation :** Article de journal : Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (nommer les 4 premiers auteurs; abréviation des journaux selon la « List of Journals indexed in Index Medicus »); Livres: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Chapitres de livres: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): The Epilepsies. Etiologies and Prevention. San Diego, London, Boston et al: Academic Press, 1999: 93-102

Que devez-vous envoyer à la rédaction?

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

Christian Korff, Fabienne Picard



Chers lecteurs,

Ces dernières années, peu de domaines de l'épileptologie ont connu une évolution aussi spectaculaire que celui de la génétique. Les avancées technologiques les plus récentes ont abouti à l'identification de plusieurs centaines de gènes directement impliqués dans la physiopathologie de certaines épilepsies, permettant de mieux comprendre les mécanismes qui les sous-tendent. De nombreux projets de recherche sont actuellement en cours sur le sujet, et des groupes internationaux se sont formés pour optimiser la coordination de ces activités.

Ces découvertes entraînent des conséquences importantes en termes de prise en charge des patients atteints d'épilepsie.

Premièrement, aboutir à un diagnostic génétique précis permet souvent de donner des éléments fondamentaux de pronostic et de conseil aux patients et à leur famille. Ces éléments apporteront le recul nécessaire à l'optimisation de l'organisation de la vie du patient.

En termes thérapeutiques, le choix du médecin pourra être guidé par le résultat des investigations génétiques. Ceci est par exemple le cas pour le déficit en transporteur du glucose de type 1 lié à des mutations sur le gène SLC2A1, les crises dans cette entité étant particulièrement réfractaires aux médicaments anti-

épileptiques et pouvant être en théorie complètement contrôlées par un régime céto-gène. Dans d'autres situations, au contraire, on évitera d'utiliser certaines molécules connues pour aggraver la fréquence ou l'intensité des crises en présence de mutations sur certains gènes spécifiques. Ceci est par exemple le cas du gène SCN1A codant pour la sous-unité alpha du canal sodique de type 1, impliqué dans le syndrome de Dravet. Cette épilepsie débute dans la première année de vie, une période dans laquelle certains traitements justement considérés comme contre-indiqués, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital, sont souvent prescrits avant qu'un tel diagnostic ne soit posé.

Enfin, last but not least, lorsqu'un gène permet d'expliquer un tableau clinique spécifique, les investigations multiples et répétées qui découlent souvent de l'incompréhension préalable d'une situation donnée peuvent être interrompues. Ceci peut entraîner une amélioration notable de la qualité de vie de nos patients, ainsi qu'une diminution non négligeable des coûts de la santé y relatifs.

Le but de ce numéro est de donner un aperçu des connaissances actuelles sur différents aspects de ce sujet de haute importance.

Emmanuelle Ranza, Periklis Makhrytanasis et Stylianios Antonarakis du Service de médecine génétique des Hôpitaux Universitaires de Genève décrivent les aspects techniques des analyses les plus pointues actuellement disponibles. Ils relatent également certaines difficultés qui y sont liées dans la pratique clinique, notamment quant à l'interprétation complexe des résultats et quant à la politique actuelle de remboursement en Suisse.

Renzo Guerrini et Elena Parrini de l'Unité de neuro-pédiatrie et neurogénétique de l'Hôpital pédiatrique A. Meyer, Université de Florence, nous rapportent les dernières découvertes génétiques dans le domaine des malformations du développement cortical, qui causent souvent des épilepsies sévères, associées à des troubles du développement psychomoteur, qu'il s'agisse de lissencéphalie, de polymicrogyrie, de dysplasie corticale focale ou d'hétérotopie sous-corticale.

Mary Kurian et Fabienne Picard, respectivement du Département de pédiatrie, et de neurologie de l'Hôpital universitaire de Genève, nous décrivent les différentes formes d'épilepsie focale familiale, incluant la récente découverte d'un gène responsable faisant partie du système mTOR, impliqué dans un grand nombre de familles. Les mutations de ce gène semblent pouvoir être associées chez certains sujets à des dysplasies corticales focales, ce qui remet en question les limites entre les causes génétiques et les causes structurelles (lésionnelles) chez des patients souffrant d'une épilepsie focale sans autre trouble neurologique.

Vincent Strehlow, Henrike O. Heyne et Johannes R. Lemke de l'Institut de Génétique Humaine de l'Université de Leipzig nous donnent un exemple très concret d'épilepsie génétique, en évoquant la variabilité du phénotype associé à des mutations sur le gène GRIN2A qui code pour une sous-unité du récepteur glutamatergique NMDA, et les conséquences thérapeutiques qui y sont associées.

Nous adressons nos remerciements les plus chaleureux aux illustres auteurs qui ont accepté de participer à ce numéro passionnant d'Epileptologie, et vous souhaitons une excellente lecture !

 
Dr Christian Korff Dre Fabienne Picard

Christian Korff, Fabienne Picard



Dear Readers,

In recent years, few fields of epileptology have seen such spectacular progress as that of the field of genetics. The latest technological advances have succeeded in identifying several hundreds of genes directly involved in the physiopathology of certain types of epilepsy, enabling the underlying mechanisms to be better understood. Numerous research projects on the subject are currently ongoing, and international groups have been formed to optimise the coordination of these activities.

These discoveries have led to significant consequences in terms of the care of patients with epilepsy.

Firstly, this has resulted in a specific genetic diagnostic test which often is able to give fundamental indications for prognosis and for advice to patients and their families. These indications provide the necessary perspective in order to optimise the organisation of the patient's life.

In terms of treatment, the doctor's choice could be guided by the results of the genetic tests. For example, this is the case for a glucose transporter type 1 deficit associated with mutations of the SLC2A1 gene, with crises in this form being particularly resistant to anti-epileptic medications and which may in theory be completely controlled by a ketogenic diet. In other situations, on the contrary, certain molecules, which are known to aggravate the frequency or the intensity of

the crises in the presence of mutations of certain specific genes, are not used. For example, this is the case of the SCN1A gene which codes for the alpha sub-unit of the type 1 sodium channel involved in Dravet's syndrome. This epilepsy starts in the first year of life, a period in which certain treatments are justly considered as contraindicated, such as carbamazepine, phenytoin and phenobarbital, and which are often prescribed before such a diagnosis has been posed.

Finally, last but not least, when a gene allows a specific clinical picture to be explained, multiple and repeated tests which often ensue from the prior incomprehension of a given situation may be suspended. This may cause a notable improvement in our patient's quality of life, as well as a non-negligible reduction in terms of health costs and other related costs.

The aim of this edition is to give an insight into the current knowledge on various aspects of this highly important subject.

Emmanuelle Ranza, Periklis Makhrytanasis and Stylianos Antonarakis of the Department of Genetic Medicine of the Geneva University Hospitals describe the technical aspects of the most cutting-edge tests currently available. They also recount certain associated difficulties in clinical practice, notably with regard to the complex interpretation of the results and with regard to the current reimbursement policy in Switzerland.

Renzo Guerrini and Elena Parrini of the Neuropaediatric and Neurogenetics Unit of the A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, report to us on the latest genetic discoveries in the field of malformations of cortical development, which often cause severe cases of epilepsy associated with psychomotor development disorders, which include lissencephaly, polymicrogyria, focal cortical dysplasia and subcortical heterotopia.

Mary Kurian and Fabienne Picard, of the Department of Paediatrics, and the Department of Neurology respectively, of the Geneva University Hospitals, describe to us the various forms of familial focal epilepsy, including the recent discovery of a gene responsible which is part of the mTOR system, involved in a large number of families. Mutations of this gene seem to be able to be associated in certain subjects with focal corti-

cal dysplasia, which calls into question the margins between genetic causes and structural causes (lesions) in patients with focal epilepsy with no other neurological disorder.

Vincent Strehlow, Henrike O. Heyne and Johannes R. Lemke of the Institute of Human Genetics of the University of Leipzig provide us with a very specific example of genetic epilepsy, by evoking the variability of the phenotype associated with mutations of the GRIN2A gene which codes for a sub-unit of the NMDA glutamate receptor, and the associated therapeutic consequences.

We would like to thank all the illustrious authors who have agreed to participate in this exciting edition of Epileptology, and we wish you happy reading!



Dr Christian Korff



Dre Fabienne Picard

Christian Korff, Fabienne Picard



Liebe Leserin, lieber Leser,

In wenigen Teilgebieten der Epileptologie wurden in den letzten Jahren so spektakuläre Fortschritte erzielt wie auf dem Gebiet der Genetik. Die neuesten technologischen Fortschritte haben die Bestimmung mehrerer Hundert Gene ermöglicht, die direkt an der Physiopathologie bestimmter Epilepsieformen beteiligt sind, und damit den Schlüssel zu einem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen geliefert. Derzeit laufen zahlreiche Forschungsprojekte in diesem Bereich, und zur Optimierung der Koordination dieser Aktivitäten haben sich internationale Gruppen gebildet.

Die Entdeckungen haben zu bedeutenden Auswirkungen in Bezug auf die Versorgung von Epilepsie-Patienten geführt.

Zunächst einmal resultierte daraus ein spezifischer gendiagnostischer Test, der in vielen Fällen grundlegende Hinweise bezüglich der Prognose und der Empfehlungen für Patienten und ihre Angehörigen geben kann. Diese Hinweise bieten den erforderlichen Rahmen für die optimale Lebensorganisation der Patienten.

Die Ergebnisse der genetischen Tests könnten als Orientierungshilfe für die ärztliche Behandlungsentcheidung dienen. Dies ist beispielsweise der Fall bei der Glukosetransporter-Typ-1-Defizienz, die mit Mutationen des SLC2A1-Gens assoziiert ist. Die Anfälle sind bei dieser Form besonders resistent gegenüber Antiepileptika und theoretisch mithilfe einer ketogenen

Diät vollständig beherrschbar. In anderen Situationen dagegen wird man bestimmte Wirkstoffe, die bekanntermassen beim Vorliegen bestimmter Genmutationen zu einer Verschlechterung bezüglich der Häufigkeit oder des Schweregrads der Anfälle führen, vermeiden. Ein Beispiel hierfür ist das SCN1A-Gen, das für die Alpha-Untereinheit des Typ-1-Natriumkanals kodiert, der beim Dravet-Syndrom eine Rolle spielt. Diese Epilepsie-Form setzt im ersten Lebensjahr ein, einer Phase, in der bestimmte Behandlungen, z. B. mit Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital, zu Recht als kontraindiziert gelten, häufig aber vor einer entsprechenden Diagnosestellung verschrieben werden.

Last but not least erübrigen sich schliesslich zahlreiche und wiederholte Tests, die sich häufig aufgrund der bis dahin unklaren Situation ergeben, sobald sich ein spezifisches klinisches Bild auf ein Gen zurückführen lässt. Dies kann eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität des Patienten mit sich bringen und zu einer nicht unwesentlichen Senkung der direkten und indirekten Gesundheitskosten beitragen.

Die vorliegende Ausgabe soll einen allgemeinen Überblick über den aktuellen Wissensstand zu unterschiedlichen Aspekten dieser überaus bedeutenden Problematik geben.

Emmanuelle Ranza, Periklis Makhrytanasis und Stylianos Antonarakis von der Abteilung für Genetische Medizin der Genfer Universitätsspitaler (HUG) beschreiben die technischen Aspekte der modernsten derzeit verfügbaren Tests. Ferner berichten Sie über gewisse Schwierigkeiten, die in der klinischen Praxis damit verbunden sind, insbesondere im Hinblick auf die Interpretation der Ergebnisse und die aktuelle Kostengutsprache-Regelung in der Schweiz.

Renzo Guerrini und Elena Parrini von der Abteilung für Neuropädiatrie und Neurogenetik der A. Meyer Kinderklinik der Universität Florenz berichten über die neuesten genetischen Entdeckungen im Bereich der Fehlbildungen der Kortexentwicklung, die häufig schwere Formen von Epilepsie mit Störungen der psychomotorischen Entwicklung hervorrufen, z. B. Lissenzephalie, Polymikrogyrie, fokale kortikale Dysplasie und subkortikale Heterotopie.

Mary Kurian von der Abteilung für Pädiatrie und Fabienne Picard von der Abteilung für Neurologie der

Kliniken der Universität Genf beschreiben die unterschiedlichen familiären fokalen Epilepsieformen und berichten unter anderem über die erst vor Kurzem erfolgte Entdeckung eines verantwortlichen Gens, das zum mTOR-System gehört und bei einem grossen Teil der betroffenen Familien beteiligt ist. Bei bestimmten Personen können Mutationen dieses Gens offenbar mit fokaler kortikaler Dysplasie assoziiert sein, was die Frage aufwirft, wo bei Patienten mit fokaler Epilepsie ohne sonstige neurologische Störung die Grenzen zwischen genetischen und strukturellen Ursachen (Läsionen) liegen.

Vincent Strehlow, Henrike O. Heyne und Johannes R. Lemke vom Institut für Humangenetik der Universität Leipzig liefern uns mit der Beschreibung der phänotypischen Variabilität im Zusammenhang mit Mutationen des GRIN2A-Gens, das für eine Untereinheit des NMDA-Glutamatrezeptors kodiert, und den damit verbundenen therapeutischen Konsequenzen ein sehr konkretes Beispiel einer genetisch bedingten Epilepsie.

Wir danken all den renommierten Autoren, dass sie sich zur Mitwirkung an dieser spannenden Ausgabe von Epileptologie bereit erklärt haben, und wünschen Ihnen eine angenehme Lektüre!



Dr Christian Korff



Dre Fabienne Picard



Jahrestagung 2015
Schweizerische Neurologische Gesellschaft

Gastgesellschaften:
Schweizerische Gesellschaft für Verhaltensneurologie
Schweizerische Gesellschaft für Neurorehabilitation
Schweizerische Kopfwehgesellschaft
Swiss MS Research Group

Réunion annuelle 2015
Société Suisse de Neurologie

Invités:
Société Suisse de Neurologie de Comportement
Société Suisse de NeuroRééducation
Société Suisse pour l'étude des céphalées
Swiss MS Research Group

29.-30. Oktober 2015
BernExpo Bern
www.imk.ch/sng2015

Organized by **IMK** Institut für Medien und Kommunikation AG

Emmanuelle Ranza¹, Periklis Makrythanasis^{1,2} and Stylianos E. Antonarakis^{1,2,3}

¹ Genetic Medicine Service, University Hospitals of Geneva

² Department of Genetic Medicine and Development, University of Geneva

³ iGE3, Institute of Genetics and Genomics of Geneva, University of Geneva

Summary

High-throughput sequencing (HTS) has proven to be particularly useful for the causative molecular diagnosis of genetically heterogeneous Mendelian disorders, such as epilepsies. It presents clear benefits in the routine clinical setting, namely higher diagnostic yield, as well as improved time and cost effectiveness, compared to conventional sequencing technologies.

Different approaches are currently available, including targeted sequencing of predetermined panels of genes, or exome sequencing with targeted bioinformatics analysis. Daily practice of HTS has necessitated the development of specialized task forces, who work on selection of cases, variants' interpretation and classification, as well as on the establishment of good practice guidelines and adoption of reimbursement policies. Pre- and post-test genetic counselling remains a central aspect; moreover, multidisciplinary collaboration between health care specialists and clinical geneticists familiar with new sequencing technologies is required to warrant successful diagnostic application of HTS in the clinic. The current diagnostic yield of HTS for suspected Mendelian disorders in general, and neurologic disorders specifically varies between 23 and 31%. HTS is the method of choice for establishing the exact molecular defect in these disorders.

Epileptologie 2015; 32: 122 – 128

Key words: High-throughput sequencing, exome sequencing, diagnostic, epilepsy

L'analyse génomique pour le diagnostic génétique des épilepsies et ses défis dans la pratique clinique

Le séquençage à haut-débit (SHD) a clairement montré son utilité dans le diagnostic des maladies

mendéliennes avec hétérogénéité génétique, comme les épilepsies. Son utilisation en pratique clinique a permis d'augmenter de manière significative le rendement diagnostique, pour un coût et un temps d'analyse inférieurs à ceux des technologies de séquençage classique.

Différentes approches sont disponibles : il est possible de séquencer de manière ciblée un groupe de gènes prédéfinis ou d'effectuer un séquençage complet de l'exome, avec analyse bioinformatique ciblée sur les gènes d'intérêt. L'introduction du SHD en clinique a motivé la création de groupes de travail spécialisés, impliqués dans la sélection des cas, l'interprétation et la classification des variants, la production de recommandations de bonne pratique et la mise en place des modalités de remboursement. Le conseil génétique avant et après analyse reste un aspect très important de la prise en charge. Par ailleurs, le succès de l'implémentation de ces nouvelles technologies nécessite une collaboration pluridisciplinaire entre les différents spécialistes et les généticiens. Le rendement diagnostique actuel du SHD en cas de suspicion d'affection mendélienne en général, et de conditions neurologiques plus spécifiquement, est estimé à 23-31%. Le SHD est donc considéré comme la méthode de choix pour le diagnostic moléculaire de ces maladies.

Mots clés : Séquençage à haut-débit, séquençage de l'exome, diagnostic, épilepsie

Genomanalyse in der genetischen Diagnostik von Epilepsien und ihre Herausforderungen in der klinischen Praxis

Die Hochdurchsatzsequenzierung (HDS) hat sich in der Diagnostik mendelscher Erkrankungen mit heterogener Genetik (z. B. Epilepsie) als ausserordentlich nützlich erwiesen. Ihr Einsatz im Klinikalltag führte zu einer signifikanten Erhöhung der diagnostischen Ausbeute und dies mit geringeren Kosten und Analysezeiten als

bei herkömmlichen Sequenzierungsverfahren.

Dazu gibt es verschiedene Ansätze: Die gezielte Sequenzierung einer im Vorfeld definierten Gruppe von Genen oder die Sequenzierung eines vollständigen Exoms mit gezielt auf die gewünschten Gene gerichteter bioinformatischer Analyse. Die Einführung der HDS in den Klinikalltag bedingte die Schaffung spezieller Arbeitsgruppen, die mit der Fallauswahl, der Interpretation und Klassifizierung der Variablen, der Erstellung von Empfehlung zur Guten Klinischen Praxis und der Umsetzung der Kostenerstattungsmodalitäten befasst sind. Die genetische Beratung vor und nach der Analyse ist auch weiterhin ein extrem wichtiger Aspekt der Betreuung. Im Übrigen setzt die erfolgreiche Umsetzung dieser neuen Technologien eine pluridisziplinäre Kooperation der verschiedenen Spezialisten und Genetiker voraus. Gegenwärtig liegt die diagnostische Ausbeute der HDS bei generellem Verdacht auf eine mendelsche Erkrankung und speziell auf neurologische Erkrankungen, bei 23-31%. Daher gilt die HDS als bevorzugte Methode zur molekularen Diagnostik dieser Krankheiten.

Schlüsselwörter: Hochdurchsatzsequenzierung, Sequenzierung des Exoms, Diagnostik, Epilepsie

1. Introduction

High-throughput sequencing (HTS) has been introduced in clinical practice in order to simultaneously test hundreds of genes for diagnostic purposes in Mendelian disorders, resulting in increased diagnostic yield, reduced time to diagnosis, and improved cost effectiveness [1, 2]. It has been particularly useful in genetically heterogeneous diseases, such as epilepsy, in which a considerable number of genes have been implicated [2]. The implementation of HTS requires pluridisciplinary collaborations between health care specialists and clinical geneticists familiar with sequencing techniques and strategies, such as gene panel designs and management of the diverse implications of HTS results.

2. Technical aspects of high-throughput sequencing

The main technologies currently used for molecular diagnosis allow the simultaneous sequencing of hundreds of millions of small DNA fragments [1]; the subsequent bioinformatics analysis permits the detection of single-nucleotide substitutions and small (8-10 nucleotides or less) deletions or insertions [1]. Depending on the specific application, it is now possible to sequence the whole genome of an individual, the whole protein-coding region of the genome (exome) or selected number of genes at a lower cost and faster turn-around-time [3]. The exome sequence provides the pos-

sibility to detect variants in hundreds or thousands of genes of interest in one single test. This increases dramatically the analytical sensitivity of the test making it particularly useful in the clinic [4, 5].

The notion of coverage, or in other words how many times each nucleotide position is read, determines the accuracy of the test. While there are no specific guidelines, most laboratories tend to consider a coverage of 30 ("30x") acceptable for the detection of heterozygous Single Nucleotide Variants (SNV).

2.1. High-throughput sequencing approaches

In clinical practice, most centres select genes potentially causative of the patient's disease in order to minimize the risk of possible unsolicited findings. Different strategies are being offered [6], but in most cases, the different teams are selecting one of the following two common approaches:

1. Targeted gene capture and high-throughput sequencing
2. Exome sequencing and targeted bioinformatics analysis

2.1.1. Targeted gene capture and high-throughput sequencing

In this approach, there is a capture of sequences from a predetermined panel of genes related to the phenotype in question. The main advantage of this option is the extensive sequencing depth and coverage of the targeted genes, within reasonable cost and shortened turn-around-time. The principal limitation of this strategy, however, is linked to the non-dynamic nature of the established panels. If no variant is found within the tested panel, the sample of the patient may require further sequencing, either with a new panel, or with the whole exome/genome.

2.1.2. Exome sequencing and targeted bioinformatics analysis

This alternative strategy uses a whole-exome sequencing (WES), but the gene panels of interest are then bioinformatically selected and analysed. WES usually has a lesser coverage than the previous alternative however, it offers the great advantage of flexibility: the genes are targeted by means of bioinformatics, offering therefore the possibility to easily update the gene panel to the most recent discoveries. It is therefore conceivable to update the panels and to reanalyse the stored data periodically, without a need of further sequencing. Many diagnostic laboratories, including ours

at the Geneva University Hospitals, have decided to use this highly dynamic strategy [7].

2.2. Designing a gene panel

Panels of genes offer flexibility in the analysis, but are difficult to design: indeed, the update of gene panels requires a constant surveillance of the literature and consensus statements among clinicians and scientists. Our experience has shown that a gene panel design should be debated and the criteria for inclusion/exclusion of genes are not always widely accepted. Some argue that only genes with proven pathogenicity should be included, while others support a more inclusive attitude: obviously, panels obtained using more stringent criteria result in less false positive, and more false negative diagnoses. In order to offer high and uniform standards of care across Europe, the latest European guidelines introduce the concept of core genes, i.e. genes that should always be interrogated when a specific disorder is tested (EuroGentest guidelines, unpublished, <http://www.eurogentest.org/index.php?id=958>). Expert groups per phenotype should be created and updates of gene panels need to be maintained.

2.3. Limitations of the method

Coverage of sequenced regions is unevenly distributed across the exome (or genome). Some regions are less covered than others, which can lead to false negative results (absence of detection) if the causative variants lay in a poorly covered genomic area [8]. Precise knowledge of the coverage is crucial in the evaluation of HTS results; the gaps in coverage need to be completed either by improving the capture reagents, or by additional techniques (i.e. Sanger sequencing).

Additionally, long stretches of repetitive DNA (including trinucleotide repeats), chromosomal aneuploidies, Copy Number Variants (CNVs) or structural variations (i.e. translocations) can be either missed or very difficult to detect. If genetic disorders with such pathogenic variants are suspected, they must first be investigated by an appropriate technique such as specific tests for the detection of trinucleotide expansions or array comparative genomic hybridization (array-CGH) for CNVs bigger than 20-100 Kb. In the case of epilepsy specifically, array-CGH can detect causal genetic variants in 10-15% of the patients and it is recommended as a first tier analysis [9 - 11].

3. Challenges of HTS in diagnostic practice

High-throughput sequencing has brought new challenges in clinical practice. While the principal aim was traditionally the detection of variants, there is a shift in our concerns: the main difficulty is no longer the identification of variants (although improved algorithms are still needed for insertions and deletions), but their interpretation, as well as the correct and concise transmission of the genetic information to the patient.

3.1. Evaluation of variants' pathogenicity

Using a multitude of tools and available databases to annotate the variants (Table 1), the analytical team of every laboratory classifies each variant according to its appreciated level of pathogenicity (from pathogenic and likely pathogenic to variant of unknown clinical significance to likely benign and benign). Recently, specific guidelines have emerged in order to assist the analytical teams to this task, by using the recognized qualities of each variant and judging whether they support a pathogenic or benign function [12, 13].

Given the total number of attributes that must be evaluated before pronouncing each variant's role in disease [13], variant interpretation is becoming increasingly complex. Recent publications have shown that the analysis of the sequencing results is the more time consuming and costly aspect of HTS [14, 15]. To overcome this problem, many clinical teams, including ours, host regular multidisciplinary meetings with experts from different fields (clinical and molecular genetics, bioinformatics and ethics) in order to discuss the interpretation of the identified variants.

In this process of interpretation, detailed clinical description, and familial history, remains essential [16]. High-throughput sequencing does not replace clinical expertise: it renders it even more important. When several variants are identified, in addition to bioinformatics tools and scientific literature, the precision and accuracy of clinical information is crucial. The geneticists' competences and clinical expertise of neurologists and other medical specialists is required to ascertain the variants' pathogenicity and link the genotypic findings to the patients' phenotype [17].

3.2. Variants of Unknown clinical Significance (VUS)

In certain cases, the available data are currently insufficient to conclude to the pathogenicity of a variant, therefore called "Variants of Unknown clinical Significance" (VUS). Because pathogenicity's arguments are insufficient, inconclusive or conflicting, such variants cannot be used to explain the patient's phenotype, but can neither be completely discarded as non-pathogen-

Table 1: Databases and tools used for the variants' interpretation and annotation.

Population, disease-specific, and sequence databases	
Population databases	
Exome Aggregation Consortium	http://exac.broadinstitute.org/
1000 Genomes	http://browser.1000genomes.org
dbSNP	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp
dbVar	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbvar
Disease databases	
ClinVar	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar
OMIM	http://www.omim.org
Human Gene Mutation Database	http://www.hgmd.org
Locus/disease/ethnic/other-specific	http://www.hgvs.org/dblist/dblist.html
Leiden Open Variation Database	http://www.lovd.nl
DECIPHER	http://decipher.sanger.ac.uk
Sequence databases	
NCBI Genome Source	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome
RefSeqGene	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/rsg
Locus Reference Genomic (LRG)	http://www.lrg-sequence.org
MitoMap	http://www.mitomap.org/MITOMAP/
In-silico predictive algorithms	
Missense prediction	
SIFT	http://sift.jcvi.org
MutationTaster	http://www.mutationtaster.org
PolyPhen-2	http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2
CADD	http://cadd.gs.washington.edu
Splice site prediction	
GeneSplicer	http://www.cbcu.umd.edu/software/GeneSplicer/gene_spl.shtml
Human Splicing Finder	http://www.umd.be/HSF/
MaxEntScan	http://genes.mit.edu/burgelab/maxent/Xmaxentscan_scoreseq.html
NetGene2	http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2
NNSplice	http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html
FSPLICE	http://www.softberry.com/berry.phtml?topic=fssplice&group=programs&subgroup=gfind
Conservation scores	
GERP	http://mendel.stanford.edu/sidowlab/downloads/gerp/
PhastCons	http://compgen.bscb.cornell.edu/phast/
PhyloP	http://compgen.bscb.cornell.edu/phast/

ic. Concerning the reporting of such variants, opinions and practices differ, yet in most cases in current practice, they are not reported [18]. Nevertheless, all laboratories record the information since advances in the analyses and the scientific knowledge may elucidate their role in human disease. It is therefore desirable to introduce a re-analysis of the VUS when new knowledge become available, or when additional cases with the same VUS have been identified and reported in the literature or in databases. As follow-up strategies are thus so far not automatized, we suggest that patients contact the diagnostic services every 2-3 years. Finally, even with such a powerful analysis, it is common not to find the cause of the disease [16].

3.3. Incidental findings; informed consent

Incidental findings are universal in medicine. Indeed, each medical exam can lead to unexpected findings: for example, chest radiography for pulmonary infection can reveal the presence of a tumour. HTS can generate results unlinked to the indication of the sequencing. It is estimated that 1 to 3% of patients undergoing WES have such findings [19]. These incidental findings may be clinically useful, in different ways, but need to be anticipated and discussed with the patient.

Incidental findings can be of different kinds:

1. Actionable variants, such as cancer predisposition (i.e. *PTEN* responsible for Cowden Syndrome)
2. Non actionable variants of adult-onset diseases, such as late-onset neurodegenerative diseases (i.e. *NOTCH3*, implicated in CADASIL)
3. Carrier status, for variants in autosomal recessive or X-linked genes, implicating specific risk for the offspring (i.e. *SURF1* causing autosomal recessive Leigh syndrome)

Few attitudes concerning their testing and reporting are proposed from different national societies. In 2013, the American College of Medical Genetics and Genomics provided recommendations proposing to routinely search and report specific variants within a minimum set of 56 genes, responsible for 24 disorders that are highly actionable [18]. These recommendations were later changed to an opt-out policy. In Europe, the general attitude is more reserved concerning the seeking out of actionable variants, and the Swiss Society of Genetic Medicine has proposed an opt-in strategy that is being reflected in the consent form for the patients. Thus, the patient has the option to choose which types of variants he/she wishes to know and controls the flow of information [18].

3.4. Pre- and post-test counselling

Pre-test consultation generally resumes the principles of HTS, including its limitations with regard to sensitivity, and mentions the potential results. Families have to be prepared to the possibility of not finding the molecular cause, as the diagnostic yield of HTS reaches about 25-30% [5, 4], thus avoiding unrealistic hopes. Depending on the gene panel used, the issue of unexpected findings is explained, as well as the potential uncertainty due to VUS. The specific informed consent is explained and signed.

Post-test consultation is dedicated to the results of the analysis. When positive, explanations about the disease, its inheritance and family implications are given. In the cases of negative result (or VUS), the expert counsellor needs to explain that a negative result does not reliably exclude the presence of a causative variant (limitation of coverage and number of genes tested). We propose a regular follow-up (every 2-3 years) in order to update the scientific data when a VUS has been identified or to discuss a novel bioinformatics analysis if new genes are described.

4. Health insurance consideration and costs

In Switzerland, HTS was officially introduced as a reimbursed genetic test in January 2015 and entered the so-called « Liste des analyses » (LA) (<http://www.bag.admin.ch/themen/krankenversicherung/00263/00264/04185/index.html?lang=fr>).

The recommended reimbursable cost of the HTS test is based on three steps: the high-throughput sequencing, the bioinformatic analysis, and the additional confirmatory analyses such as Sanger sequencing and/or the detection of large rearrangements (e.g. by MLPA).

More specifically:

1. High-throughput sequencing has a fixed price of 2300.- CHF, irrespectively of the technology used for selection of the genes of interest and the sequencing technology.
2. The cost of the bioinformatics analysis varies accordingly to the number of analysed genes: 600.- CHF for 1-10 genes, 1000.- CHF for 11-100 genes and 1500.- CHF for 101 genes and more.
3. For the confirmatory tests, there are limitations according to the number of genes analysed: 2 Sanger confirmations for 1-10 genes, 4 for 11-100 and 6 for > 100 genes. In all the cases a maximum of 4 MLPA can also be added.

This modular aspect provides flexibility to the diagnostic laboratories and allows some steps to be performed separately and several times, i.e. consecutive

bioinformatic analyses.

Nevertheless, within Swiss law, the diseases for which genetic analysis are reimbursed are positively defined, i.e. a genetic condition has to be clearly mentioned in the “Liste des analyses” in order to be potentially “reimbursable”. Unfortunately, currently “Epilepsy” as a general term does not figure in this list. Therefore, clinicians may have to formally request, by correspondance to Orphan disease procedure (http://www.smgc.ch/view_page_professional.php?view=page&page_id=29), or to the insurance health company the acceptance of reimbursement of the analysis, before performing the test.

Because of the complex issues in the HTS analyses and interpretations the Swiss Federal Office of Public Health has limited the prescription of HTS for more than 10 genes to clinical geneticists with the Medical Genetics FMH title.

5. An example

Dizygotic 12-months-old male twins were referred to our service because of seizures since the age of 4 months associated with severe developmental delay, for which no clear cause could be identified after extensive laboratory and radiological exams. The twins were born to non-consanguineous parents and family history was unremarkable. An array-CGH analysis, using Agilent 180K, was performed and did not reveal any obvious abnormality. Whole-exome sequencing with targeted bioinformatics analysis of 395 epilepsy genes was subsequently performed. This analysis revealed a pathogenic variant in the PIKA gene on chromosome Xp22.2 (MIM 311770), thus establishing the diagnosis of Multiple Congenital Anomalies-Hypotonia-Seizures Syndrome 2 (MCAHS2, MIM 300868). The variant was transmitted to both twins from their unaffected carrier mother. In this case, HTS allowed us to make a precise diagnosis and to provide crucial genetic counselling to the couple for future pregnancies, given the X-linked inheritance with a 50% risk of each pregnancy for an affected male offspring.

6. Conclusions

HTS has changed the diagnostic possibilities of highly heterogeneous genetic disorders, such as epilepsies, raising the diagnostic rate to about 25 to 30% of unsolved cases. HTS is already widely used in the clinical practice, but it brings new challenges, regarding interpretation of variants and management of patients. The health professionals are now working to implement guidelines in order to define good practice procedures. Acknowledgment and anticipation of potential implications, as well as multidisciplinary participation, are required to warrant successful implementation.

Daily practice of HTS has encouraged the develop-

ment of task forces, which work on clinical cases (selection of cases and genes, interpretation of variants, reporting aspects) as well as on the establishment of strategies and good practice guidelines.

Clinical expertise and detailed phenotyping of patients is critical in such approaches and emphasizes the importance of concerted efforts and active collaboration between health professionals. Moreover, genetic counselling remains a central aspect in the HTS practice.

References

1. Metzker ML. Sequencing technologies – the next generation. *Nat Rev Genet* 2010; 11: 31-46. doi:10.1038/nrg2626
2. Rehm HL. Disease-targeted sequencing: a cornerstone in the clinic. *Nat Rev Genet* 2013; 14: 295-300. doi:10.1038/nrg3463
3. Kircher M, Kelso J. High-throughput DNA sequencing – concepts and limitations. *Bioessays* 2010; 32: 524-536. doi:10.1002/bies.200900181
4. Yang Y, Muzny DM, Xia F et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *JAMA* 2014; 312: 1870-1879. doi:10.1001/jama.2014.14601
5. Yang Y, Muzny DM, Reid JG et al. Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders. *N Engl J Med* 2013; 369: 1502-1511. doi:10.1056/NEJMoa1306555
6. Vrijenhoek T, Kraaijeveld K, Elferink M et al. Next-generation sequencing-based genome diagnostics across clinical genetics centers: implementation choices and their effects. *Eur J Hum Genet* 2015. doi:10.1038/ejhg.2014.279
7. Sun Y, Ruivenkamp CA, Hoffer MJ et al. Next-generation diagnostics: gene panel, exome, or whole genome? *Hum Mutat* 2015; 36: 648-655. doi:10.1002/humu.22783
8. Sims D, Sudbery I, Ilott NE et al. Sequencing depth and coverage: key considerations in genomic analyses. *Nat Rev Genet* 2014; 15: 121-132. doi:10.1038/nrg3642
9. Olson H, Shen Y, Avallone J et al. Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Ann Neurol* 2014; 75: 943-958. doi:10.1002/ana.24178
10. Mullen SA, Carvill GL, Bellows S et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability. *Neurology* 2013; 81: 1507-1514. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a95829
11. Striano P, Coppola A, Paravidino R et al. Clinical significance of rare copy number variations in epilepsy: a case-control survey using microarray-based comparative genomic hybridization. *Arch Neurol* 2012; 69: 322-330. doi:10.1001/archneurol.2011.1999
12. MacArthur DG, Manolio TA, Dimmock DP et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature* 2014; 508: 469-476. doi:10.1038/nature13127
13. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17: 405-423. doi:10.1038/gim.2015.30
14. Mardis ER. The \$1,000 genome, the \$100,000 analysis? *Genome Med* 2010; 2: 84. doi:10.1186/gm205
15. Sboner A, Mu XJ, Greenbaum D et al. The real cost of sequencing: higher than you think! *Genome Biol* 2011; 12: 125. doi:10.1186/gb-2011-12-8-125

16. Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med* 2014; 371: 1170. doi:10.1056/NEJMc1408914
17. Frebourg T. The challenge for the next generation of medical geneticists. *Hum Mutat* 2014; 35: 909-911. doi:10.1002/humu.22592
18. Green RC, Berg JS, Grody WW et al. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med* 2013; 15: 565-574. doi:10.1038/gim.2013.73
19. Dorschner MO, Amendola LM, Turner EH et al. Actionable, pathogenic incidental findings in 1,000 participants' exomes. *Am J Hum Genet* 2013; 93: 631-640. doi:10.1016/j.ajhg.2013.08.006

Address for correspondence:

Prof. Stylianos E. Antonarakis MD, DSc
*Department of Genetic Medicine and Development
University of Geneva Medical School,
and University Hospitals of Geneva
1, rue Michel-Servet
CH 1211 Geneva 4
Tel 0041 22 379 5708
Fax 0041-22-379-5706
Stylianos.Antonarakis@unige.ch*

Renzo Guerrini and Elena Parrini

Pediatric Neurology and Neurogenetics Unit and Laboratories, Neuroscience Department, A. Meyer Children's Hospital, University of Florence, Florence, Italy

Abbreviations:

a>p:	anterior>posterior
p>a:	posterior>anterior
PMG:	Polymicrogyria
BFPP:	Bilateral frontoparietal PMG
BPP:	Bilateral perisylvian PMG
CNV:	copy number variants
EEG:	Electroencephalogram
ILS:	isolated LIS
LIS:	Lissencephaly
MCD:	Malformations of cortical development
MLPA:	Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
MRI:	Magnetic resonance imaging
MDS:	Miller-Dieker syndrome

associated with abnormalities of the DCX, FLN1A, and ARFGEF2 genes. Polymicrogyria results from abnormal late cortical organization and is inconstantly associated with abnormal neuronal migration. Localised polymicrogyria has been associated with anatomospecific deficits, including disorders of language and higher cognition. Polymicrogyria is genetically heterogeneous and only in a small minority of patients has a definite genetic cause been identified. Megalencephaly with normal cortex by imaging, megalencephaly with polymicrogyria, dysplastic megalencephaly (including hemimegalencephaly) and focal cortical dysplasia can all result from mutations of the same genes in the PI3K-AKT pathway which are often post-zygotic and can be limited to the dysplastic tissue in the less diffuse forms.

Epileptologie 2015; 32: 129 – 138

Summary

The malformations of cortical development (MCD) represent a major cause of developmental disabilities, severe epilepsy and reproductive disadvantage. Genes that have been associated to MCD are mainly involved in cell proliferation and specification, neuronal migration and late cortical organization. Lissencephaly-pachygryia-severe band heterotopia are diffuse neuronal migration disorders (NMDs) causing severe, global neurological impairment. Abnormalities of the LIS1, DCX, ARX, RELN genes have been associated with these malformations. Recent work has also established a relationship of lissencephaly, with or without associated microcephaly, corpus callosum dysgenesis and cerebellar hypoplasia and, at times, a morphological pattern consistent with polymicrogyria with mutations of several genes (*KIF2A*, *KIF5C*, *TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBG1* and *DYNC1H1*) regulating the synthesis and function of microtubule and centrosome key components and hence defined as tubilinopathies. MCDs only affecting subsets of neurons, such as mild subcortical band heterotopia and periventricular heterotopia, cause neurological and cognitive impairment that vary from severe to mild deficits. They have been

Keywords: Malformations of cortical development, lissencephaly, subcortical band heterotopia, periventricular nodular heterotopia, polymicrogyria, gene, mutation

Malformations du développement cortical (MDC) : aspects génétiques

Les malformations du développement cortical (MDC) représentent une cause majeure de troubles du développement, d'épilepsie sévère et de désavantage reproductif. Les gènes associés aux MDC sont principalement impliqués dans la prolifération et la spécification cellulaire, la migration neuronale et l'organisation corticale tardive. Les hétérotopies en bandes, comme la lissencéphalie-pachygryie sévère, constituent des troubles diffus de la migration neuronale (TDMN) entraînant un handicap neurologique sévère et global. Des anomalies des gènes LIS1, DCX, ARX, RELN ont été associées à ces malformations. Un travail récent a aussi établi une relation entre lissencéphalie, avec ou sans microcéphalie associée, dysgénésie du corps calleux et hypoplasie cérébelleuse et, parfois, un aspect

morphologique compatible avec une polymicrogyrie qui s'accompagne de la mutation de plusieurs gènes (KIF2A, KIF5C, TUBA1A, TUBA8, TUBB, TUBB2B, TUBB3, TUBG1 et DYNC1H1) régulant la synthèse et la fonction des composants clés des microtubules et des centrosomes, définis dorénavant comme tubulinopathies. Les MDC qui touchent simplement un sous-groupe de neurones, comme par exemple une hétérotopie sous corticale en bandes légère et une hétérotopie périventriculaire, provoquent des troubles neurologiques et cognitifs entraînant de façon variable des déficits sévères ou légers. Ceux-ci ont été associés à des anomalies des gènes DCX, FLN1A, et ARFGEF2. La polymicrogyrie provient d'une organisation corticale tardive anormale et est liée inconstamment à une migration neuronale pathologique. Une polymicrogyrie localisée a été associée à des déficits anatomiques spécifiques, y compris des troubles du langage et des fonctions cérébrales hautes. La polymicrogyrie est génétiquement hétérogène et seul un petit nombre de patients présente une cause génétique définie identifiée. La mégalencéphalie accompagnant un cortex normal à l'imagerie, la mégalencéphalie accompagnée de polymicrogyrie, la mégalencéphalie dysplasique (y compris l'hémimégalencéphalie) et la dysplasie corticale focale peuvent provenir de mutations des mêmes gènes de la voie PI3K-AKT et sont souvent post-zygotiques ; de plus, ces anomalies peuvent être limitées aux tissus dysplasiques dans les formes moins diffuses.

Mots clés : Malformations du développement cortical, lissencéphalie, hétérotopie sous corticale en bandes, hétérotopie nodulaire périventriculaire, polymicrogyrie, gène, mutation

Fehlbildungen der Kortexentwicklung: genetische Aspekte

Fehlbildungen der Kortexentwicklung (engl. *Malformations of Cortical Development, MCD*) bilden eine wichtige Ursache für Entwicklungsstörungen, schwere Epilepsie und reproduktive Benachteiligung. Die mit MCD assoziierten Gene sind hauptsächlich an der Zellproliferation und -differenzierung, an der neuronalen Migration und an der späten kortikalen Organisation beteiligt. Lissenzephalie, Pachygryie und schwere Bandheterotopie beruhen auf diffusen neuronalen Migrationsstörungen (engl. *Neuronal Migration Disorders, NMDs*), die zu schweren allgemeinen neurologischen Beeinträchtigungen führen. Diese Fehlbildungen sind mit Anomalien der Gene LIS1, DCX, ARX, RELN assoziiert. In neueren Arbeiten wurde außerdem für Lissenzephalie (mit oder ohne assoziierte Mikrozephalie), Ballkendysgenesie, zerebelläre Hypoplasie sowie bisweilen auch für Polymikrogyrie-typische morphologische Auffälligkeiten ein Zusammenhang mit Mutationen mehrerer Gene nachgewiesen (KIF2A, KIF5C, TUBA1A,

TUBA8, TUBB, TUBB2B, TUBB3, TUBG1 und DYNC1H1), welche die Synthese und Funktion von Schlüsselkomponenten der Mikrotubuli und des Zentrosoms regulieren, weshalb man hier von Tubulinopathien spricht. MCDs, die lediglich Untergruppen von Neuronen betreffen, z. B. die leichte subkortikale Bandheterotopie und die periventrikuläre Heterotopie, verursachen neurologische und kognitive Beeinträchtigungen, die von leichten Defiziten bis hin zu schweren Ausfällen reichen, und sind mit Anomalien der Gene DCX, FLN1A und ARFGEF2 assoziiert. Eine Polymikrogyrie ist die Folge einer gestörten späten kortikalen Organisation und wird bisweilen mit einer neuronalen Migrationsstörung in Zusammenhang gebracht. Die fokale Polymikrogyrie geht mit den für den jeweiligen anatomischen Sitz spezifischen Ausfällen einher, unter anderem mit Sprechstörungen und Störungen der höheren kognitiven Prozesse. Bei der Polymikrogyrie handelt es sich um eine genetisch heterogene Störung, für die nur bei einem kleinen Teil der Patienten eine eindeutige genetische Ursache festgestellt werden konnte. Megalenzephalien mit bilddiagnostisch unauffälligem Kortex, Megalenzephalien mit Polymikrogyrie, dysplastische Megalenzephalien (einschließlich Hemimegalenzephalie) und fokale kortikale Dysplasien können alle aus Mutationen derselben Gene im PI3K-Akt-Signalweg resultieren. Diese Mutationen treten häufig postzygotisch auf und können bei den weniger diffusen Formen auf das dysplastische Gewebe beschränkt sein.

Schlüsselwörter: Fehlbildungen der Kortexentwicklung, Lissenzephalie, subkortikale Bandheterotopie, periventrikuläre noduläre Heterotopie, Polymikrogyrie, Gen, Mutation

Introduction

The development of the human cerebral cortex is a complex dynamic process that occurs during several gestational weeks [1]. During the first stage, stem cells proliferate and differentiate into young neurons or glial cells deep in the forebrain, in the ventricular and subventricular zones lining the cerebral cavity. During the second stage, cortical neurons migrate away from their place of origin: most cells migrate, along the radial glial fibres from the periventricular region towards the pial surface, where each successive generation passes one another and settles in an inside-out pattern within the cortical plate. When neurons reach their destination, they stop migrating and order themselves into specific "architectonic" patterns guiding cells to the correct location in the cerebral cortex. This third phase involves final organization within the typical six layers of cortex, associated with synaptogenesis and apoptosis.

Abnormal cortical development is increasingly recognized as a cause of developmental disabilities and epilepsy. This recognition is due, in part, to the

improved use of magnetic resonance imaging (MRI), which makes it possible to assess the distribution and depth of cortical sulci, cortical thickness, the boundaries between gray and white matter, and variations in signal intensity. Abnormalities of any or all of these features may be observed in different malformations of cortical development (MCD), which may be restricted to discrete cortical areas or may, alternatively, be diffuse [2, 3].

So far, more than 100 genes are reported to be associated with one or more types of MCD. The biological pathways include cell-cycle regulation at many steps (especially mitosis and cell division), apoptosis, cell-fate specification, cytoskeletal structure and function, neuronal migration and basement-membrane function, and many inborn errors of metabolism. Importantly, a subset of MCD genes – especially those associated with megalencephaly – are associated with postzygotic (ie, mosaic) mutations [4].

Genetic testing needs accurate assessment of imaging features, and familial distribution, if any, and can be straightforward in some disorders but requires a complex diagnostic algorithm in others. Because of substantial genotypic and phenotypic heterogeneity for most of these genes, a comprehensive analysis of clinical, imaging, and genetic data is needed to properly define these disorders. Exome sequencing and high-field MRI are rapidly modifying the classification of these disorders.

In the following sections we will discuss the most frequent MCD.

Lissencephaly and subcortical band heterotopia

Lissencephaly (LIS) is characterized by absent (agyria) or decreased (pachygyria) convolutions, cortical thickening and a smooth cerebral surface [3, 5]. Several types of LIS have been recognized. The most common, classical LIS, features a very thick cortex (10-20 mm vs. the normal 4 mm) and no other major brain malformations.

Subcortical band heterotopia (SBH) is a related disorder in which bands of gray matter are interposed in the white matter between the cortex and the lateral ventricles [6]. Histopathology demonstrates that heterotopic neurons settle close to the ‘true’ cortex in a pattern suggestive of laminar organization.

On the basis of findings from genetic studies, the full range of lissencephaly now extends from severe lissencephaly with cerebellar hypoplasia to classic lissencephaly to subcortical band heterotopia, and also includes a polymicrogyria-like cortical malformation that can be distinguished from both lissencephaly and typical polymicrogyria by high-resolution brain imaging.

Genetic basis and diagnosis

Lissencephaly, subcortical band heterotopia, and lissencephaly with cerebellar hypoplasia are always genetic. Studies to date have identified 12 lissencephaly genes (**Table 1**), which account for roughly 90% of patients. However, two major genes have been associated with classical LIS and SBH. The *LIS1* gene is responsible for the autosomal form of LIS [7], while the *DCX* gene is X-linked [8]. Although either gene can result in either LIS or SBH, most cases of classical LIS are due to deletions or mutations of *LIS1* [7], whereas most cases of SBH are due to mutations of *DCX* [8]. *LIS1*-related LIS is more severe in the posterior brain regions (p>a gradient) (**Figure 1A**), whereas *DCX*-related LIS is more severe in the anterior brain (a>p gradient) (**Figure 1B**).

About 60% of patients with p>a isolated LIS (ILS) carry genomic alterations or mutations involving *LIS1* [9]. A simplified gyral pattern in the posterior brain, with underlying SBH, has been associated with mosaic mutations of *LIS1* [7]. Miller-Dieker syndrome (MDS) is caused by deletion of *LIS1* and contiguous genes and features severe p>a LIS, accompanied by distinct dysmorphic facial features and additional malformations (**Figure 1C**) [7].

Most *DCX* mutations cause a>p SBH/pachygryria. Mutations of *DCX* have been found in all reported pedigrees and in 80% of sporadic females and 25% of sporadic males with SBH [8]. Genomic deletions of *DCX* are rarely observed [6]. Maternal germline or mosaic *DCX* mutations may occur in about 10% of cases of either SBH or XLIS [10]. Hemizygous males with *DCX* mutations have classical LIS (**Figure 1D**), but rare boys with missense mutations and SBH have been described [11].

Phenotype

Classical LIS is rare, with a prevalence of about 12 per million births. Patients with severe LIS have early developmental delay, early diffuse hypotonia, later spastic quadriplegia, and eventual severe or profound mental retardation. Seizures occur in over 90% of LIS children, with onset before 6 months in about 75% of cases. Between 35% and 85% of children with classic lissencephaly develop infantile spasms, often without classic hypsarrhythmia. Most LIS children subsequently have multiple seizure types. In patients with MDS, classical LIS is accompanied by distinct dysmorphic facial features [7]. The main clinical manifestations of SBH are mental retardation and epilepsy. Epilepsy is present in almost all patients and is intractable in about 65% of cases. About 50% of these epilepsy patients have focal seizures, and the remaining 50% have generalized epilepsy, often within the spectrum of Lennox-Gastaut syndrome [6].

Children with some lissencephaly syndromes (especially Miller-Dieker syndrome, and severe forms of lis-

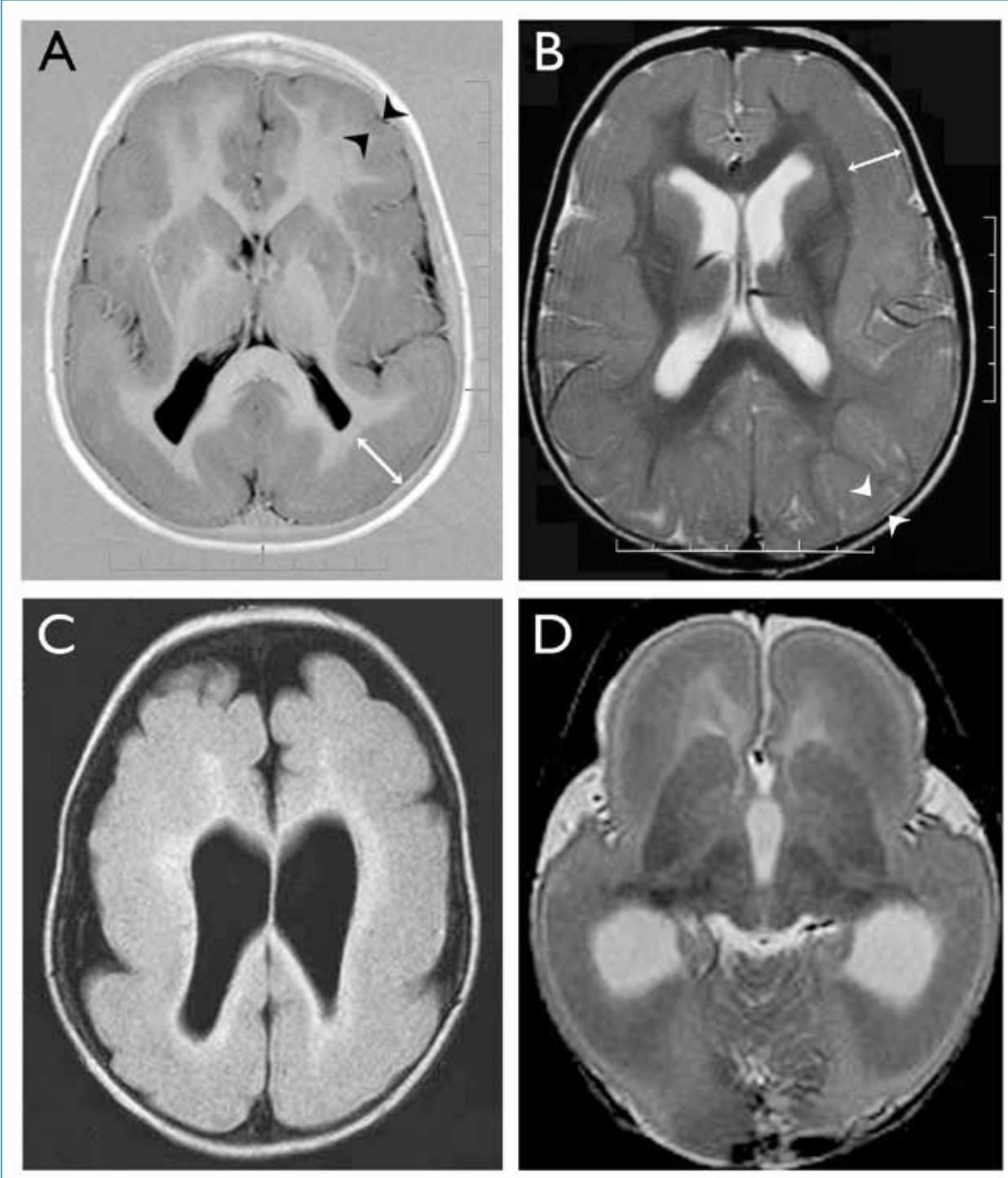


Figure 1: Brain MRI of four different patients; axial sections: (A) classical LIS in a boy with *LIS1* gene mutation; (B) LIS in a girl with *DCX* mutation. In (A), there is a p>a gradient, cortical thickness is around 6mm in the frontal lobes (two black arrowheads) and around 3 cm in the posterior brain (white arrow). In (B), there is a typical ar>p pattern; cortical thickness is around 2 cm in the frontal lobes (white arrow) and around 4mm in the posterior brain (two white arrowheads). (C) LIS in a patient with MDS. (D) Severe diffuse LIS with relatively small frontal lobes in a boy with *DCX* mutation.

sencephaly with cerebellar hypoplasia or the X-linked syndrome of lissencephaly with abnormal genitalia have a severe course and high mortality rates. However, these data do not apply to children with less severe forms of lissencephaly, subcortical band

heterotopia, or lissencephaly with cerebellar hypoplasia, because all of these disorders are associated with better motor and cognitive function and longer survival [12].

Laboratory Investigations

In patients with classical LIS, the cytogenetic and molecular investigations are part of the diagnostic process. When MDS is suspected, a standard karyotype and FISH for the 17p13.3 region is indicated. When isolated LIS is diagnosed, careful assessment of the antero-posterior gradient of cortical pattern abnormality will be suggestive of the involvement of either the *LIS1* or the *DCX* gene. When LIS is more severe posteriorly, it is worth performing first MLPA in order to rule out *LIS1* deletions/duplications. If a deletion/duplication is not found, *LIS1* sequencing should then be performed. In boys whose MRI shows more severe pachygryria in the frontal lobes, sequencing of the *DCX* gene is indicated. In patients with SBH direct sequencing of *DCX* should be performed. If a *DCX* mutation is not found, MLPA analysis should then be performed. Direct sequencing is also indicated in the mothers of patients harbouring a *DCX* mutation or other female relatives.

Genetic counselling

All reported *LIS1* alterations are *de novo*. Given the theoretical risk of germline mosaicism in either parent (which has never been demonstrated for *LIS1*), a couple with a child with lissencephaly is usually given a 1% recurrence risk.

When a *DCX* mutation is found in a boy with LIS, mutation analysis of *DCX* should be extended to the proband's mother, even if her brain MRI is normal. If the mother is a mutation carrier, the mutation will be transmitted according to Mendelian inheritance. If the mother is not a carrier, she can still be at risk of germline mosaicism; the risk of transmitting the mutation might roughly be estimated at around 5%.

Heterotopia

There are three main groups of heterotopia: peri-ventricular (usually nodular: PNH), subcortical and leptomeningeal, of which only the first two can be detected by imaging. PNH is by far the most frequent. SBH is a mild form of LIS and classified in that group.

Periventricular nodular heterotopia (PNH)

PNH consists of nodules of gray matter located along the lateral ventricles with a total failure of migration of some neurons [3, 5]; it ranges from isolated, single, to confluent bilateral nodules (**Figure 2**). The overlying cortex may show an abnormal organization. When the nodules are bilateral and numerous, a genetic basis is probable and other brain malformations are often reported [13].

Genetic basis and diagnosis

PNH is a clinically and genetically heterogeneous disorder occurring most frequently in women as an X-linked trait (classical bilateral PNH), associated with high rates of prenatal lethality in male foetuses, and 50% recurrence risk in the female offspring. Almost 100% of families and 26% of sporadic patients, harbor mutations of the *FLNA* gene [13], which also causes cardiovascular abnormalities in some patients of both sexes and gut malformations in boys. Only a few living male patients with PNH owing to *FLNA* mutations have been reported [14].

A rare recessive form of PNH owing to mutations of the *ARFGEF2* gene was described in two consanguineous pedigrees [15] in which affected children had microcephaly, severe delay, and early-onset seizures.

Other genetic forms of periventricular nodular heterotopia have been mapped to several chromosomal loci (**Table 1**), but a putative causal gene has only been identified for the 6q27-related form [16].



Figure 2: Brain MRI: Axial section. Typical, classical bilateral PNH in a woman with a missense *FLNA* mutation. Bilateral nodules of subependymal heterotopia are contiguous and rather symmetric, extensively lining the ventricular walls (black arrows).

Table 1: Genes and chromosomal loci associated with MCDw

Cortical malformation	Pattern of inheritance	Gene	Locus	OMIM
Lissencephaly (LIS)				
MDS	AD	<i>LIS1</i>	17p13.3	*601545
ILS or SBH	AD	<i>LIS1</i>	17p13.3	*601545
ILS or SBH	X-linked	<i>DCX</i>	Xq22.3-q23	*300121
ILS or SBH	AD	<i>TUBA1A</i>	12q12-q14	*602529
XLAG	X-linked	<i>ARX</i>	Xp22.13	*300382
LIS cerebellar hypoplasia	AR	<i>RELN</i>	7q22	*600514
LIS cerebellar hypoplasia	AR	<i>VLDR</i>	9p24.2	*192977
ILS	AD	<i>DYNC1H1</i>	14q32.31	*600112
ILS	AD	<i>KIF2A</i>	5q12.1	*602591
ILS	AD	<i>TUBA1A</i>	17q13.12	*602529
ILS	AD	<i>TUBB2B</i>	6p25.2	*612850
ILS	AD	<i>TUBG1</i>	17q21.2	*191135
Periventricular nodular heterotopia (PNH)				
Classical bilateral PNH	X-linked	<i>FLNA</i>	Xq28	*300017
Ehlers-Danlos syndrome and PNH	X-linked	<i>FLNA</i>	Xq28	*300017
Facial dysmorphisms, severe constipation and PNH	X-linked	<i>FLNA</i>	Xq28	*300017
Fragile-X syndrome and PNH	X-linked	<i>FMR1</i>	Xq27.3	*309550
Microcephaly and PNH	AR	<i>ARFGEF2</i>	20q13.13	*605371
Donnai-Barrow syndrome and PNH	AR	<i>LRP2</i>	2q24-q31	*600073
PNH with limb abnormalities (limb reduction abnormality or syndactyly)	X-linked	...	Xq28	
Williams syndrome and PH	AD	...	7q11.23	
PH	AD	...	5p15.1	
PH	AD	...	5p15.33	
Agenesis of the corpus callosum, polymicrogyria and PNH	AD	...	6q27(C6orf70)	
PH	AD	...	6p25	
PH	AD	...	4p15	
PH	AD	...	5q14.3-q15	
PH	AD	...	22q11	
PH and steroid sulfatase deficiency	AD	...	Xp22.3	
PH	AD	...	Xp22.11	
PH and Smith-Magenis syndrome	AD	...	17p11.2	
Agenesis of the corpus callosum and PNH	AD	...	1p36.22-pter	
Polymicrogyria (PMG)				
Bilateral frontoparietal PMG	AR	<i>GPR56</i>	16q13	*604110
Asymmetric PMG	AD	<i>TUBB2B</i>	6p25.2	*612850
PMG and rolandic seizures, oromotor dyspraxia	X-linked	<i>SRPX2</i>	Xq21.33-q23	*300642
PMG and agenesis of the corpus callosum (ACC), microcephaly	AD	<i>TBR2</i>	3p21.3-p21.2	*604615
PMG and aniridia	AD	<i>PAX6</i>	11p13	*607108
PMG and microcephaly	AR	<i>NDE1</i>	16p13.11	*609449
PMG and microcephaly	AR	<i>WDR62</i>	19q13.12	*613583
PMG and fumaric aciduria	AR	<i>FH</i>	1q43	*136850
PMG and "band-like calcifications"	AR	<i>OCLN</i>	5q13.2	*602876
Perylsilvian PMG and CHARGE syndrome	AD	<i>CHD7</i>	8q12.1-q12.2	*608892
PMG and Warburg Micro syndrome	AR	<i>RAB3GAP1</i>	2q21.3	*602536
PMG and Warburg Micro syndrome	AR	<i>RAB3GAP2</i>	1q41	*609275
PMG and Warburg Micro syndrome	AR	<i>RAB18</i>	10p12.1	*602207
PMG-like, microcephaly, ACC	AD	<i>DYNC1H1</i>	14q23.31	*600112
PMG-like, microcephaly, ACC	AD	<i>KIF5C</i>	2q23.1	*604593
PMG-like, microcephaly, ACC, CBLH	AD	<i>TUBA1A</i>	17q13.12	*602529
PMG-like, microcephaly, ACC, CBLH	AR	<i>TUBA8</i>	22q11.21	*605742
PMG-like, microcephaly, ACC, CBLH	AD	<i>TUBB3</i>	16q24.3	*602661
PMG-like, microcephaly, ACC, CBLH	AD	<i>TUBB</i>	6p21.33	*191130
PMG-like, microcephaly, ACC	AR	<i>EOMES</i>	3p24.1	*604615
PMG and Goldberg-Shprintzen syndrome	AR	<i>KIAA1279</i>	10q21.3	*609367
PMG	AD	...	1p36.3-pter	
PMG and microcephaly	AD	...	1q44-qter	
PMG and facial dysmorphisms	AD	...	2p16.1-p23	
PMG and microcephaly, hydrocephalus	AD	...	4q21-q22	
PMG	AD	...	21q2	
PMG	AD	...	6q26-27	
PMG	AD	...	13q3	
PMG	AD	...	18p11	
PMG and Di George syndrome	AD	...	22q11.2	
Megalencephaly-polymicrogyria and dysplastic megalecephaly				
MPPH, DMEG	AD	<i>AKT3</i>	1q43q44	*611223
Weaver syndrome	AD	<i>EZH2</i>	7q36.1	*601573
MCAP	AD	<i>PIK3CA</i>	3q26.32	*171834
MPPH	AD	<i>PIK3R2</i>	19p13.11	*603157

AD: Autosomal dominant; AR: Autosomal recessive; ACC: agenesis of the corpus callosum; CBLH: diffuse cerebellar hypoplasia; MPPH: megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome; DMEG: dysplastic megalecephaly; MCAP: megalencephaly-capillary malformation syndrome

Phenotype

Although most patients with PNH come to medical attention because they have focal epilepsy of variable severity, there is a wide spectrum of clinical presentations, including several syndromes with mental retardation and dysmorphic facial features. There is some correlation between the size of PNH and the likelihood of concomitant structural abnormality of the cortex and clinical severity [13] but there seem to be no correlation between the size and number of heterotopic nodules and cognitive outcome. Most female patients with PNH due to *FLNA* mutations have epileptic seizures, with normal or borderline cognitive level. However patients with even small isolated nodules caused by unknown genetic abnormalities or by copy number variations and severe cognitive impairment have been reported.

Laboratory Investigations

FLNA mutation analysis should be performed in patients with 'classical' bilateral PNH. When autosomal recessive PH associated with microcephaly is suspected, *ARFGEF2* mutation analysis should be performed. Patients with PH associated with other brain malformations or extraneurological defects, should be studied with array-CGH as genomic deletions/duplications have often been associated to PH.

Genetic counselling

Classical PNH is much more frequent in women and likely to be due to *FLNA* mutations. Among carrier women, about half have *de novo* *FLNA* mutations, whereas the remaining half have inherited mutations. Although maternal transmission is much more likely, father-to-daughter transmission is possible. Given that germline mosaicism of *FLNA* has never been reported, the recurrence risk (for other children) seems to be very low when a mutation is found in the proband but neither parent is a carrier. Counselling is very difficult when PNH is not related to either *FLNA* or *ARFGEF2*, array-CGH study for the search of copy number variations is advised. The number of known cases of familial PNH unrelated to these genes is extremely low.

Polymicrogyria phenotypes and genetics

The term "polymicrogyria" (PMG) defines an excessive number of abnormally small gyri that produce an irregular cortical surface with lumpy aspect [4]. Polymicrogyria can be localized to a single gyrus, involve a portion of one hemisphere, be bilateral and asymmetrical, bilateral and symmetrical or diffuse.

The imaging appearance of polymicrogyria varies with the patient's age. In newborns and young infants, the malformed cortex is very thin with multiple, very small undulations. After myelination, polymicrogyria appears as thickened cortex with irregular cortex-white matter junction [2, 3].

The clinical manifestations of polymicrogyria vary widely, and depend on several factors. The most severe outcomes occur in children with severe microcephaly (-3SD or smaller), abnormal neurological examination (especially spasticity), widespread distribution of polymicrogyria, and additional brain malformations (especially cerebellar hypoplasia). The best outcomes are in individuals who have localised unilateral polymicrogyria without other malformations. Polymicrogyria can affect eloquent cortical areas representing language or primary motor functions, yet these functions can be retained with little or no disability [17].

Polymicrogyria is associated with a wide number of patterns and syndromes and with mutations in several genes (**Table 1**). Various PMG syndromes have been described, which have been designated according to their lobar topography [5].

Bilateral perisylvian polymicrogyria (BPP) (**Figures 3A and B**) is the most frequent form. It is associated with mild to moderate mental retardation, epilepsy, and impaired oromotor skills. Most cases are sporadic but genetic heterogeneity is suggested [5]. BPP, frequently asymmetric and with a striking predisposition for the right hemisphere, has also been reported in children with 22q11.2 deletion [5].

Bilateral frontoparietal polymicrogyria (BFPP) (**Figure 3C**), has been reported in families with recessive pedigrees and has been associated with mutations of the GPR56 gene [18]. The imaging characteristics of BFPP resemble those of the cobblestone malformative spectrum (muscle-eye-brain disease and Fukuyama congenital muscular dystrophy) [5].

Some copy-number variants have been associated with polymicrogyria (**Table 1**), but only deletions in 1p36.3 and 22q11.2 are common [19, 20]. Indeed, when these two loci are excluded, copy number variants seem to be rare. The causal gene has not been identified for any of these loci [20].

Tubulinopathies and related disorders

Classic lissencephaly and polymicrogyria have long been thought of as distinct disorders, but they have been associated with mutations of the same genes (tubulin or tubulin-related genes) that function during the early stages of neuronal proliferation, migration, differentiation, and axonal guidance (i.e., much earlier than the genes usually associated with polymicrogyria and schizencephaly) [21 - 23]. The full range of these malformations vary from extreme lissencephaly with completely absent gyri, total agenesis of the corpus cal-

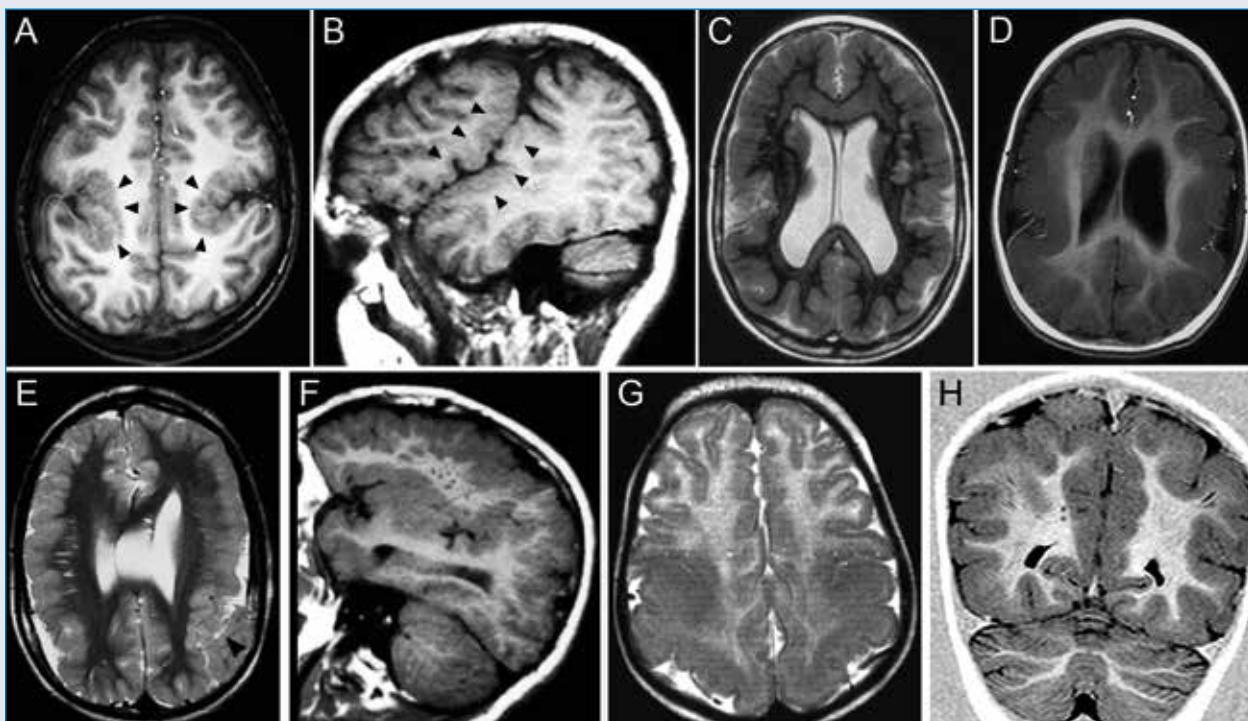


Figure 3: Brain MRI scan in patients with PMG or tubulinopathies. A) Axial section and B) Sagittal section in a patient with BPP. The sylvian fissures are open and the perisylvian cortex is thickened and irregular (black arrows). Note the abnormally vertical orientation of the sylvian fissure, which appears to be fused with the rolandic fissure. C) Axial section. BFPP in a girl with a GPR56 mutation and Lennox-Gastaut Syndrome. D) Axial section in a patient with a symplified gyral pattern and TUBA1A mutation. E) Axial and F) sagittal section in a patient with cortical thickening, diffuse polymicrogyria and TUBB2B mutation. G) Axial section in a patient with posterior pachygryia and DYNC1H1 mutation. H) Coronal section in a patient with posterior pachygryia, cortical thickening and DYNC1H1 mutation.

losum, and severe cerebellar hypoplasia, to less severe lissencephaly with moderate-to-severe cerebellar hypoplasia, to classic lissencephaly, to an atypical polymicrogyria-like cortical malformation with cerebellar hypoplasia (**Figure 3 D - H**). By definition, tubulinopathies are always genetic. Investigators have identified nine genes (*KIF2A*, *KIF5C*, *TUBA1A*, *TUBA8*, *TUBB*, *TUBB2B*, *TUBB3*, *TUBG1* and *DYNC1H1*; **Table 1**), but we expect additional genes to be reported in the near future. Findings from functional studies suggest that abnormal brain development in tubulinopathies results from a dominant negative effect of heterozygous missense mutations (in the absence of loss-of-function mutations) on the regulation of microtubule-dependent mitotic processes in progenitor cells, and on the trafficking activities of the microtubule-dependent molecular motors *KIF2A*, *KIF5C*, and *DYNC1H1* in postmitotic neuronal cells [22].

Aicardi syndrome is exclusively observed in females, with the exception of two reported males with two X-chromosomes and is thought to be caused by an X-linked gene with lethality in the hemizygous male. However, the genetic basis is still unknown. Clinical features include severe mental retardation, infantile spasms and chorioretinal lacunae. Neuropathological findings are consistent with a neuronal migration disorder and include diffuse unlayered polymicrogyria

with fused molecular layers, agenesis of the corpus callosum and nodular heterotopias in the periventricular or subcortical region. Microgyri are packed and usually not visible at MRI (**Figure 4**) [24]. The specific cause of Aicardi syndrome has not yet been identified.

Megalencephaly, dysplastic megalencephaly and FCD type 2

The term megalencephaly refers to an abnormally large brain that exceeds the mean for age and gender by 2 SD [25]. Megalencephaly has most often been classified simply as a disorder of brain size, but recent studies have shown that megalencephaly with normal cortex by imaging, megalencephaly with polymicrogyria, and dysplastic megalencephaly (including classic hemimegalencephaly) and FCD can all result from mutations of the same genes in the PI3K-AKT pathway [4, 26, 27]. Dysplastic megalencephaly includes all forms of segmental brain overgrowth with cortical dysplasia. The developmental and health complications of megalencephaly differ widely. The most common problems include developmental delay, intellectual disability, and seizures that can start early in life and become intractable. The histological changes are similar if not identical to those in FCD type 2, which is characterised by cortical



Figure 4: T1 weighted sagittal MRI scan of the brain of a 5 months old girl with Aicardi syndrome and intractable infantile spasms. Note the extremely hypoplastic corpus callosum with an extensive area of polymicrogyria involving the frontal lobe. There is a posterior fossa cyst. pachygryia, cortical thickening and DYNC1H1 mutation.

dyslamination and dysmorphic neurons without (type 2a) or with (type 2b) balloon cells, blurred junctions between grey and white matter, and increased heterotopic neurons in white matter [28]. The highly focal and variable nature of FCD type 2b, and the pathological resemblance to tubers in tuberous sclerosis, led to the hypothesis that somatic mosaic mutations of genes that encode proteins in the mTOR pathway, which includes *TSC1* and *TSC2* that cause tuberous sclerosis, were implicated in FCD [29]. This hypothesis has been in part confirmed by recent studies documenting pathogenic germline and somatic mosaic mutations in the mTOR gene or in other genes belonging to the mTOR pathway in the dysplastic tissue of FCD type 2a and 2b [30, 31]. In almost all patients with FCD type 2, the lesion is detected after onset of focal epilepsy. A growing number of syndromes and genes have been associated with megalencephaly, especially with more severe phenotypes [32]. Megalencephaly without cortical malformations occurs in benign autosomal dominant macrocephaly, a poorly defined disorder. Megalencephaly with polymicrogyria occurs in megalencephaly-capillary malformation syndrome (with mutations of *PIK3CA*) and megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome (with mutations of *PIK3R2* or *AKT3*) [33]. Dysplastic megalencephaly most often occurs without syndromic features, and has recently been associated with mosaic mutations of *PIK3CA*, *AKT3*, and *MTOR* [4].

Acknowledgment: We gratefully acknowledge the patients for participating in the research. This work was supported by a grant from the European Union Seventh Framework Programme FP7/2007-2013 under the project DESIRE (grant agreement n°602531) and the European Research Projects on Rare Diseases (E-Rare-2, TUBGENCODEV, 11-027).

References

1. Gleeson JG, Walsh CA. Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms. *Trends Neurosci* 2000; 23: 352-359
2. Guerrini R, Dobyns W, Barkovich A. Abnormal development of the human cerebral cortex: genetics, functional consequences and treatment options. *Trends Neurosci* 2008; 31: 154-162
3. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014; 13: 710-726
4. Lee JH, Huynh M, Silhavy JL et al. De novo somatic mutations in components of the PI3K-AKT3-MTOR pathway cause hemimegalencephaly. *Nat Genet* 2012; 44: 941-945
5. 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
6. Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis* 2010; 38: 154-166
7. Cardoso C, Leventer RJ, Dowling JJ et al. Clinical and molecular basis of classical lissencephaly: Mutations in the LIS1 gene (*PAFAH1B1*). *Hum*

- Mutat* 2002; 19: 4-15
8. Matsumoto N, Leventer RJ, Kuc JA et al. Mutation analysis of the DCX gene and genotype/phenotype correlation in subcortical band heterotopia. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 5-12
 9. Mei D, Lewis R, Parrini E et al. High frequency of genomic deletions and duplication in the LIS1 gene in lissencephaly: implications for molecular diagnosis. *J Med Genet* 2008; 45: 355-361
 10. Gleeson JG, Minnerath S, Kuzniecky RI et al. Somatic and germline mosaic mutations in the doublecortin gene are associated with variable phenotypes. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 574-581
 11. Guerrini R, Moro F, Andermann E et al. Nonsyndromic mental retardation and cryptogenic epilepsy in women with doublecortin gene mutations. *Ann Neurol* 2003; 54: 30-37
 12. Dobyns WB, Guerrini R, Leventer RL. Malformations of cortical development. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF (eds): *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 5th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012: 202-231
 13. Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB et al. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain* 2006; 129: 1892-1906
 14. Guerrini R, Mei D, Sisodiya S et al. Germline and mosaic mutations of FLN1 in men with periventricular heterotopia. *Neurology* 2004; 63: 51-56
 15. 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
 16. Conti V, Carabalona A, Pallesi-Pocachard E et al. Periventricular heterotopia in 6q terminal deletion syndrome: role of the C6orf70 gene. *Brain* 2013; 136: 3378-3394
 17. Guerrini R, Barba C. Malformations of cortical development and aberrant cortical networks: epileptogenesis and functional organization. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 372-379
 18. Piao X, Hill RS, Bodell A et al. G protein-coupled receptor-dependent development of human frontal cortex. *Science* 2004; 303: 2033-2036
 19. Dobyns WB, Mirzaa G, Christian SL et al. Consistent chromosome abnormalities identify novel polymicrogyria loci in 1p36.3, 2p16.1-p23.1, 4q21.21-q22.1, 6q26-q27, and 21q2. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 1637-1654
 20. Robin NH, Taylor CJ, McDonald-McGinn DM et al. Polymicrogyria and deletion 22q11.2 syndrome: window to the etiology of a common cortical malformation. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2416-2425
 21. Jaglin XH, Poirier K, Saillour Y et al. Mutations in the beta-tubulin gene TUBB2B result in asymmetrical polymicrogyria. *Nat Genet* 2009; 41: 746-752
 22. Poirier K, Lebrun N, Broix L et al. Mutations in TUBG1, DYNC1H1, KIF5C and KIF2A cause malformations of cortical development and microcephaly. *Nat Genet* 2013; 45: 639-647
 23. Cushion TD, Dobyns WB, Mullins JG et al. Overlapping cortical malformations and mutations in TUBB2B and TUBA1A. *Brain* 2013; 136: 536-548
 24. Sutton VR, Van den Veyver IB. Aicardi syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al. (eds): *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, 2006; 1993-2015
 25. DeMyer W. Megalencephaly: types, clinical syndromes, and management. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 321-328
 26. Poduri A, Evrony GD, Cai X et al. Somatic activation of AKT3 causes hemispheric developmental brain malformations. *Neuron* 2012; 74: 41-48
 27. Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ et al. and the Finding of Rare Disease Genes (FORGE) Canada Consortium. *De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes*. *Nat Genet* 2012; 44: 934-940
 28. Blümcke 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
 29. Crino PB. Focal brain malformations: seizures, signaling, sequencing. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 9): 3-8
 30. D'Gama AM, Geng Y, Couto JA et al. Mammalian target of rapamycin pathway mutations cause hemimegalencephaly and focal cortical dysplasia. *Ann Neurol* 2015; 77: 720-725
 31. Lim JS, Kim WI, Kang HC et al. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. *Nat Med* 2015; 21: 395-400
 32. Mirzaa G, Ashwal S, Dobyns WB. Disorders of brain size. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DF, Schor NF (eds): *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 5th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2012; 173-201
 33. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A* 2012; 158A: 269-291

Address for correspondence:

Professor Renzo Guerrini, MD
Pediatric Neurology Unit and Laboratories,
Children's Hospital A. Meyer - University of Florence
Viale Pieraccini 24,
I 50139 Firenze
Tel. 00390555662573
Fax 00390555662329
renzo.guerrini@meyer.it

Mary Kurian¹ and Fabienne Picard²

¹ Pediatric Neurology, Child and Adolescent
Departement, University Hospitals of Geneva

² Department of Neurology, University Hospitals and
Medical School of Geneva

Summary

While the concept of a genetic origin for focal epilepsies is relatively new, there is increasing evidence for the genetic and molecular basis of focal epilepsies in the recent years. The main identified syndromes of familial focal epilepsies include autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), familial lateral TLE (FLTLE) or autosomal dominant partial epilepsy with auditory features (ADPEAF), familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE), and familial partial (focal) epilepsy with variable foci (FPEVF/FFEVF), with specific ages at onset and clinical features. While localization is often difficult on the basis of ictal semiology and interictal EEG recordings, these familial syndromes also show a certain phenotypical overlap, and the initial diagnosis may change as more affected members of the family are identified; on an individual point of view, the electroclinical picture is not different from that of sporadic cases of focal epilepsy. Different underlying biological pathways have been identified to date. Whereas mutations within the same gene can cause a clinical spectrum of different focal epilepsies (*DEPDC5* gene in FFEVF, ADNFLE and FLTLE), different genes can cause the same epileptic syndrome (e.g. genes coding for nicotinic receptor subunits, or a potassium channel, KCNT1), and the recent discovery of gene mutations in inherited epilepsies with brain structural anomalies (*DEPDC5* in focal cortical dysplasias) further adds to the genetic link. Further progress in the neurobiology of the epilepsies will help to refine the genotype-phenotype relations and possibly increase our understanding of responses to antiepileptic drugs.

Epileptologie 2015; 32: 139 – 146

Keywords: Focal epilepsy, familial, genetics, ion channel, DEPDC5

Epilepsies focales familiales : le lien génétique

Bien que le concept d'une possible origine génétique pour les épilepsies focales soit relativement nouveau, les découvertes en génétique moléculaire dans les épilepsies focales se sont multipliées au cours des dernières années. Les principaux syndromes d'épilepsie focale familiale comprennent l'épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (EFNAD), l'épilepsie temporelle latérale familiale ou épilepsie partielle autosomique dominante avec hallucinations auditives, l'épilepsie mésiotemporale familiale, et l'épilepsie focale familiale à foyer variable, avec des âges d'apparition assez spécifiques; à noter que les tableaux électrocliniques sur le plan individuel ne diffèrent pas des formes sporadiques d'épilepsie focale. Il faut noter que la localisation lobaire des épilepsies est souvent difficile sur la base de la sémiologie critique et des enregistrements EEG intercritiques. De plus ces différents syndromes familiaux montrent un certain chevauchement phénotypique, et le diagnostic syndromique initial peut changer avec l'identification de nouveaux membres affectés dans la famille. Différents gènes responsables ont été identifiés à ce jour. Comme dans d'autres pathologies neurologiques, des mutations dans des gènes différents peuvent provoquer le même syndrome épileptique (par exemple des gènes codant pour des sous-unités de récepteur nicotinique, ou pour un canal potassique, pour l'EFNAD); par ailleurs, des mutations dans un même gène peuvent être à l'origine de différents syndromes d'épilepsie focale (par ex. le gène *DEPDC5*). La découverte récente de possibles anomalies cérébrales structurelles associées à certaines de ces mutations (dysplasies corticales focales en lien avec des mutations *DEPDC5*) complique encore davantage la classification des épilepsies qui distingue actuellement une origine génétique d'une origine structurelle. De nouveaux progrès dans la neurobiologie des épilepsies permettra d'affiner les relations génotype-phénotype et éventuellement d'accroître notre compréhension de la réponse aux médicaments antiépileptiques dans différentes formes d'épilepsie.

Mots clés : Epilepsie focale, familiale, génétique, canal ionique, DEPDC5

Familiäre fokale Epilepsien: die genetische Komponente

Dass auch bei fokalen Epilepsien eine genetische Komponente beteiligt sein könnte, ist zwar noch eine relativ neue Auffassung, doch mehrt sich seit einigen Jahren die Evidenz für die genetischen und molekularen Grundlagen fokaler Epilepsien. Zu den wichtigsten beschriebenen Syndromen familiärer fokaler Epilepsien gehören die autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE), die familiäre laterale TLE (FLTLE) oder die autosomal-dominante partielle Epilepsie mit auditiven Auren (ADPEAF), die familiäre mesiale Temporallappenepilepsie (FMTLE) und die familiäre partielle (fokale) Epilepsie mit variablen Foci (FPEVF/FFEVF), mit jeweils spezifischen Manifestationsaltern und klinischen Merkmalen. Während sich die Lokalisation auf Grundlage der ictalen Semiologie und der interiktalen EEG-Muster oftmals schwierig gestaltet, zeigen diese familiären Syndrome ausserdem gewisse phänotypische Überlappungen, und die ursprüngliche Diagnose kann sich mit der Feststellung weiterer betroffener Angehöriger ändern. Individuell betrachtet unterscheidet sich das elektroklinische Bild nicht von sporadischen Fällen fokaler Epilepsien. Unterschiedliche zugrunde liegende biologische Signalwege wurden bereits ermittelt. Während Mutationen innerhalb desselben Gens bisweilen für ein klinisches Spektrum unterschiedlicher fokaler Epilepsien verantwortlich sind (DEPDC5-Gen bei FFEVF, ADNFLE und FLTLE), kann andererseits ein und dasselbe epileptische Syndrom durch unterschiedliche Gene hervorgerufen werden (z. B. die für die Nikotinrezeptor-Untereinheiten kodierenden Gene oder das Kaliumkanal-Gen KCNT1). Die kürzlich entdeckten Genmutationen bei erblichen Epilepsien mit strukturellen Gehirnanomalien (DEPDC5 bei fokalen kortikalen Dysplasien) sprechen ebenfalls für die genetische Komponente. Der weitere Fortschritt in der Neurobiologie der Epilepsien wird zur genaueren Aufklärung des Genotyp-Phänotyp-Zusammenhangs beitragen und möglicherweise unsere Kenntnisse bezüglich des Ansprechens auf Antiepileptika erweitern.

Schlüsselwörter: Fokale Epilepsie, familiär, Genetik, Ionenkanal, DEPDC5

Introduction

A genetic background for epilepsy has been recognized for long, but recent technological advances in molecular genetics have enabled a detailed understanding of the genetic basis of many forms of epilepsies. A genetic etiology is not synonymous with generalized

epilepsy; there is emerging evidence of a genetic contribution to focal epilepsies. The main familial focal epilepsies having a known genetic origin with specific age-related and electro-clinical characteristics include autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE), familial lateral TLE (FLTLE) or autosomal dominant partial epilepsy with auditory features (ADPEAF), and familial partial epilepsy with variable foci (FPEVF). The new ILAE classification of the electroclinical syndromes according to the age at onset includes "autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy" with onset in childhood, "autosomal dominant epilepsy with auditory features" with onset in adolescence or early adulthood, and "familial focal epilepsy with variable foci" (FFEVF) with a less specific age at onset relationship [1].

It has to be noted that for each affected member, the clinical picture is similar to that of focal epilepsy that may occur in a patient with a sporadic form (i.e. who does not have a family history of seizures) and even of symptomatic origin (or "structural" in the new classification by etiology). Therefore, these focal epilepsy syndromes correspond to "familial epilepsy syndromes" and not to epileptic syndromes of individuals. The rate of pharmacoresistance in the different syndromes is between 10 and 30%. The neurological status and intelligence are typically normal and interictal EEG abnormalities are usually rare. The familial occurrence of the different familial focal epilepsy syndromes is related to an inherited, autosomal dominant, molecular defect. The clinical penetrance is usually around 60 - 70%, and obligate gene carriers without a history of seizures can often be identified within a family. These familial syndromes also show phenotypic overlap, and small families may be initially labeled as ADNFLE or FLTLE/ADPEAF and later recognized as FFEVF when new affected members are identified. In addition, it may sometimes be difficult to localize the focal epilepsy for some patients on the basis of ictal semiology and scalp EEG recordings [2].

These inherited focal epilepsies are mediated by different biological pathways: ion channel subunit genes (*CHRNA4*, *CHRNA2*, *CHRN B2*, and *KCNT1*) linked to ADNFLE, encoding the $\alpha 4$, $\alpha 2$, and $\beta 2$ subunits of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and a potassium channel subunit, respectively; a gene coding for a neuronal secreted protein (*LGI1* or *epitempin*) linked to autosomal dominant epilepsy with auditory features; and the mTORC1-repressor *DEPDC5* (DEP domain-containing protein 5) gene, reported essentially in FFEVF, but also in ADNFLE and FLTLE [3]. The discovery of *DEPDC5* mutations in individuals with familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia [4 - 6] further adds evidence for the genetic link to inherited focal epilepsies, with the possibility of detectable structural consequences in some affected members.

The most common familial focal epilepsies and their clinical and genetic features are described here.

1. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE)

Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) was first recognized as familial focal epilepsy in 1994 in families from Australia, Canada and the United Kingdom [7]. It follows autosomal dominant inheritance with 70% penetrance and shows considerable intra-familial variation in epilepsy severity [8, 9]. The mean age at onset of ADNFLE is between 8 and 11.5 years [9 - 11, 2]. Clusters of motor seizures arising from sleep characterize the syndrome, while diurnal seizures may be observed in the most severe cases, during periods of poor seizure control. Seizures may begin with a non-specific aura prior to a motor seizure, which includes hyperkinetic (such as frantic movements of bipedal activity, pelvic thrashing), tonic or dystonic features. A sensation of choking has frequently been reported at the beginning of the seizures [12]. Awareness may be retained through the seizure, which has often led to misdiagnoses of parasomnias, night terrors or hysteria [8]. Seizures are of short duration, usually lasting less than one minute [8]. They often occur in clusters, with a mean of about ten seizures per night, clustering over one or two hours. The main provocative factors for seizures are sleep deprivation (30% of the patients) and stress (30%). Secondarily generalized seizures are observed in nearly half of the patients, at the onset of epilepsy or during the course of the disease, but they occur rarely. Neurological examination is normal. Psychiatric and neuropsychological disturbances are often subtle, with features of frontal, and sometimes also temporal, lobe dysfunction [13]. Character and behavioral disorders include irritability, aggressive and impulsive behavior, with fugue states during adolescence [9], and depression and personality disorders during adulthood. More severe psychiatric symptoms have been described in a few families: psychotic illness and other psychiatric symptoms in some patients in a Norwegian family with a mutation in a nicotinic receptor subunit [14]; a severe ADNFLE phenotype has been reported in two families with refractory epilepsy, with status epilepticus in 24%, psychiatric and behavioral disorders in half of the patients and intellectual disability in a quarter [15]. A KCNT1 mutation was later identified in one of these families as well as in two additional families and a sporadic case with severe ADNFLE and psychiatric features [16]. Mild intellectual disability was present in nearly half of the subjects from four families with ADNFLE associated with nicotinic receptor mutations, showing that cognitive dysfunction is an integral part of the broad phenotype of ADNFLE [13]. Steinlein et al. analysed the clinical features of 19 ADNFLE families from 12 countries with a total of 150 patients and grouped them with respect to their nAChR mutations. Their data suggest that certain nAChR mutations might be associated with an increased risk for major neurological symptoms such

as mental retardation, schizophrenia-like symptoms or marked cognitive deficits [17]. The ictal symptoms might differ from one individual to another within the same family, and different regions of onset within the frontal lobe in different family members was confirmed by Hayman and colleagues by using ictal video-EEG recordings and functional neuroimaging [18].

Interictal EEG is normal or may show non-specific anterior focal epileptiform abnormalities, sometimes only visible during sleep recording [8, 11, 9]. Movement artifacts often obscure scalp ictal recordings, which also often appear non contributive (in about half of the patients) [2]. Video-EEG-polysomnographic recordings show that the seizures occur during non-rapid eye movement (non-REM) sleep, mainly in stage 2, starting after a transition from sleep to an arousal [19]. Magnetic resonance imaging (MRI) studies were considered normal in all patients, although recent reports have described focal cortical dysplasias in the context of DEPDC5 mutations, as mentioned above [5, 4], or even of KCNT1 mutation (one case, personal communication). In an FDG-PET study of five ADNFLE patients with different nicotinic receptor mutations, decreased fixation was observed in a few regions including the right anterior orbitofrontal cortex [20].

The stereotyped character of seizure semiology, unchanged throughout life in a given subject, is a striking feature of ADNFLE, the exception being that when seizures begin in early childhood, they may evolve from tonic attacks to classical NFLE seizures including dystonic or hyperkinetic components [2]. In many patients, seizures persist for years, but they tend to disappear with age, particularly around the fourth or fifth decade, without relapse after cessation of drug therapy. Carbamazepine is the most effective antiepileptic medication in ADNFLE, and completely suppresses seizures in about 70% of patients. Low dosages of carbamazepine (around 600 mg/day in adults) are sufficient, which may give evidence of pathophysiological mechanisms that are different from those of other epilepsies [21]. Pharmacoresistance to carbamazepine and other anti-epileptic drugs is observed in 30% of patients.

Ten to fifteen percent of the ADNFLE families bear mutations on genes coding for subunits of the neuronal nicotinic receptors (nAChRs), *CHRNA4*, *CHRN2*, and *CHRNA2* [22 - 25]. The nAChRs are pentameric ligand-gated ion channel receptors, which consist of different functional subunit combinations. Most of the nAChRs are presynaptic and have a neuromodulatory role: they enhance the release of the neurotransmitter present in the neurons on which they are located (GABA, glutamate, dopamine, norepinephrine, serotonin or ACh). Other nAChRs are postsynaptic and mediate fast excitatory synaptic transmission. Among the main roles of the nAChRs, we can mention the regulation of the sleep/wake cycle, and cognitive roles.

A PET study using F-A-85380, a tracer labeling the a4b2 nAChRs, showed a nAChR density increase in mes-

encephalon in a group of patients with ADNFLE and an identified nAChR mutation, suggesting the involvement of the arousal brainstem ascending cholinergic system in the pathophysiology of ADNFLE [20].

Recently, ADNFLE mutations have been detected in *KCNT1*, which codes for a Na⁺-gated K⁺ channel [16], and in *DEPDC5* gene encoding DEP (Disheveled, Egl-10 and Pleckstrin) domain-containing protein 5 [26, 27]. Mutations in *KCNT1* were identified in four families with severe ADNFLE [16]. This severe form of ADNFLE had an earlier mean age at onset of 6 years compared to 10 years in the classical form of ADNFLE. The *KCNT1*, or Slack channel, is a potassium channel which is expressed in the central nervous system, yet with a location which is limited in the cortex to the frontal lobe, according to a study performed in rodents [28]. Functional studies suggest that the identified mutations result in a current increase of the *KCNT1* channels [29]. It is noteworthy that a role of this channel in intellectual disability was recently reported [30]. Lastly, there is also available evidence about the implication of the corticotropin-releasing hormone gene (CRH) [31, 32].

Most recently, an autosomal recessive phenotype has been described in a single family with nocturnal frontal lobe epilepsy (NFLE) with the causative gene mutation (*PRIMA1*) on chromosome 14 [33].

2. Familial temporal lobe epilepsy

Several familial forms of TLE have been described, including familial lateral TLE (FTLE), familial mesial TLE (FMTLE) without hippocampal sclerosis, and FMTLE with hippocampal sclerosis. While the inheritance is often complex in families with several affected members, it is clearly autosomal dominant in some families [34].

2.1 Familial mesial temporal lobe epilepsy (FMTLE)

Descriptions of familial mesial temporal lobe epilepsy include a spectrum, from a benign epilepsy syndrome with prominent déjà vu symptoms and without antecedent febrile seizures (FS) or MRI abnormalities, to heterogeneous epilepsies, with a frequent history of febrile seizures, and hippocampal atrophy and high T2 signal on MRI, generally more refractory [34].

In the classical form of FMTLE, there is no history of febrile seizures and no abnormalities on MRI. In more than 20 families without a history of familial FS [35 - 37], seizure onset was around adolescence or early adulthood. In the series of Crompton et al. including 20 other families, with antecedent FS in about 10 % of the patients, the mean seizure onset age was concordant, of 18 years (range: 3-46 years) [34]. FMTLE is characterized by mesial temporal lobe auras that may have psychic, or more rarely autonomic or special sen-

sory components [35]. The most common ictal psychic symptom is déjà vu. Other possible symptoms are fear, nausea, tachycardia, complex visual or auditory distortions, or somatosensory auras such as diffuse numbness or tingling. Simple focal seizures occur in about 90% of patients and complex focal seizures, usually preceded by simple focal seizures, in two thirds. Rare generalized tonic-clonic seizures occur in about 70% of patients. Ictal symptoms may vary between the different affected members of a same family. Sometimes the diagnosis can be missed in some individuals, for the reason that symptoms can be regarded as normal phenomena when they are mild. Interictal EEG abnormalities are rare. There is usually a good outcome with frequent seizure freedom at long-term with or without antiepileptic medication.

A clinically heterogenous form of FMTLE has been described, where affected family members have variable ages of onset, commonly in the first decade of life, with a family history of FS and epilepsy [36, 38]. Interictal EEGs show frequent temporal epileptiform abnormalities. Hippocampal atrophy with high T2 signal is common (30 and 57% in these series, respectively) as was medication refractoriness.

Several loci have been mapped in families with FMTLE, but responsible genes have not been found. Chahine et al. identified a novel locus for familial TLE with FS on chromosome 3q25-q26 [39], while another locus was identified on chromosome 18p11.31 in a family with mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal abnormalities [40]. Faniculli et al. also identified a locus for FMTLE in a family including 6 family members with MTLE including one with a history of FS and another member with only FS, on a region on chromosome 3q26 overlapping with the region reported by Chahine et al., however they failed to identify pathogenic mutations in genes of this region [41].

2.2. Autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy (ADLTLE) (or ADPEAF)

Autosomal dominant lateral TLE (ADLTLE) or autosomal dominant partial epilepsy with auditory features is a rare familial epilepsy, which onset is also usually in late adolescence or early adulthood [42]. The most frequent ictal symptoms are auditory auras often consisting of ringing or humming (about one half of the patients). Some patients may have other symptoms, alone or in association, such as aphasic seizures, or visual or olfactory hallucinations [43, 44]. Interestingly, seizures can be triggered by external noises [42]. Interictal EEGs are either normal or show mild abnormalities. Previous reports described normal MRIs in all patients, except for the description of developmental abnormalities in the lateral cortex of the temporal lobe in half of the affected members in one family [45]. Some studies, using evoked potentials, functional MRI and magneto-en-

cephalography, could demonstrate a functional impairment in auditory processing in the patients [46, 47]. Response to antiepileptic treatment is usually good [42].

In about half of the ADLTLE families, mutations have been identified in the *LGI1* gene (leucine-rich glioma inactivated gene 1), also called *epitempin*, located on chromosome 10q, and coding for the *LGI1* secreted protein [48, 44, 49 - 51]. The estimated clinical penetrance of *LGI1* mutations is about 70%. In addition, *de novo* *LGI1* mutations were found in about 2% of sporadic cases with ADLTLE, who are clinically similar to the majority of patients with ADLTLE/ADPEAF but have no family history. About forty *LGI1* mutations have been described in familial and sporadic LTLE patients [52, 53]. The mutations are distributed throughout the gene and are mostly missense mutations. The mechanisms leading from mutations of the *LGI1* protein to epilepsy are still incompletely known. The two main current hypotheses are i) in the context of its participation in a complex that includes a presynaptic potassium channel and a postsynaptic AMPA receptor, through its interaction with members of the ADAM protein family (ADAM 22 and ADAM 23 receptors), the *LGI1* protein may act on the AMPA-receptor-mediated synaptic excitatory transmission [54, 55], and ii) an alteration of the postnatal developmental maturation of glutamatergic transmission [56]. Recently, Boillot et al. showed in conditional knockout mice that *LGI1* depletion restricted to pyramidal cells was sufficient to generate seizures [53].

It is noteworthy that *LGI1* protein is also involved in another neurological disorder, an acquired auto-immune limbic encephalitis related to antibodies against *LGI1*, which manifests by focal seizures (mostly facio-brachial dystonic seizures) and psychiatric disturbances [57, 58].

3. Familial partial (focal) epilepsy with variable foci (FFEVF)

Familial focal epilepsy with variable foci is an autosomal dominant epilepsy with focal seizures which emanate from different regions of cortex in different family members [59], but the region is stable (and seizure semiology constant) in each given patient. Thus a single family may include individuals with frontal lobe epilepsy, others with temporal lobe epilepsy, and possibly still others with parietal lobe epilepsy or occipital lobe epilepsy [59, 60, 9, 61, 62]. Penetrance is incomplete (estimated at around 60%), as suggested by the absence of a history of seizures in some obligate gene carriers.

In the “princeps” paper, the mean age at onset was 13 years (median age, 10 years), with a large range extending from 1 month to 52 years [62]. Not all brain regions appeared equally susceptible: most of the patients have their epileptic focus in the frontal or temporal lobe, as indicated by the ictal symptoms. Patients

may suffer from simple focal seizures as well as complex focal seizures. Simple focal seizures suggestive of temporal lobe epilepsy may present e.g. with psychic phenomena or olfactory hallucinations. Secondarily generalized tonic-clonic seizures may occur in about two-thirds of the patients. There is a great intra-familial variability of the severity of the epilepsy.

FFEVF was subdivided into two forms according to the seizure patterns and EEG findings. In “FPEVF2”, the more common form, seizures predominantly occur during sleep [60, 9, 62]; some individuals have a typical nocturnal frontal lobe epilepsy, which could have led to a misdiagnosis of some families as ADNFLE. The form called “FPEVF1” is rarer but was the one observed in the original family with FFEVF, with seizures predominating while awake and a good response to antiepileptic medication [59].

In FPEVF1, active interictal focal epileptiform abnormalities were observed during sleep. The location of the abnormalities remained constant in affected individuals over many years, even without ongoing seizures [59]. In FPEVF2, EEG is either non contributive, or shows sparse interictal focal epileptiform anomalies. It is interesting to note that some at-risk individuals who have never had seizures may also present EEG epileptiform anomalies [59, 9], which seems to represent a marker of carrier status of the FFEVF gene. Neurological examination and cerebral MRI were reported as normal in both forms until the recent reports indicating focal cortical dysplasias in some affected subjects (associated with *DEPDC5* mutations).

Linkage studies of the first Australian family with FPEVF1 suggested linkage to chromosome 2 [59], but no other families have been linked to this chromosome and no gene has been identified. On the other side, after a linkage of several families with FPEVF2 to chromosome 22q11-q12 (60 - 63), a gene located on this locus, *DEPDC5*, was identified as the causal gene, and mutations were identified not only in large families but also in other small families with non lesional focal epilepsy [64, 65].

DEPDC5 mutations in genetic focal epilepsies

Recent studies have reported *DEPDC5* (DEP domain containing protein 5) mutations in different focal epilepsy syndromes. Mutations of the *DEPDC5* gene account for 12 to 37% of inherited focal epilepsies including mostly familial focal epilepsy with variable foci (FFEVF), but also autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) and familial temporal lobe epilepsy (FTLE) [64, 27, 28, 4]. The drug-resistance rate of around 30% in patients with familial focal epilepsies seems to be higher when *DEPDC5* is causal. Recent studies have shown that *DEPDC5* is an upstream negative regulator of mammalian target of rapamycin mTOR complex 1 (mTORC1) [66, 65]. Other proteins in

the same mTOR system were already described to be involved in tuberous sclerosis [67, 68]. Interestingly, MRI abnormalities have been described in some patients with familial focal epilepsy and DEPDC5 mutation: first in three patients (in two families) with bottom-of-the-sulcus dysplasia and one with focal band heterotopia [65], and in some drug-resistant patients in another reported group of seven families with familial focal epilepsy, presenting as focal cortical dysplasia (FCD) type II in the frontal or insular lobe. This finding reinforces the link between mTORC1 pathway and FCDs [4]. It remains unclear to date why a dysplasia appears in some patients and not in others and why some regions (particularly within the frontal lobe) are more prone to develop the mutation-associated dysplasias. Some of these drug-resistant patients benefited from a surgical treatment, and surprisingly had a good long-term outcome, mostly when a FCD type II was present. Recently, DEPDC5 mutations were also identified in rare cases of rolandic epilepsy and unclassified focal childhood epilepsies [69].

Other rare familial focal epilepsies include familial rolandic epilepsy with speech dyspraxia (described in 3 families to date, with autosomal dominant inheritance) [10]; Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp (described in one single family) [70]; and partial (focal) epilepsy with pericentral spikes (PEPS) described in one single family to date, linked to chromosome 4p15 [71].

Conclusion

Molecular genetic advances in inherited focal epilepsies have pinpointed their genetic heterogeneity and the fact that different biological pathways mediate them. There is evidence that the different subtypes of focal epilepsies are not strictly genetically separate entities but that mutations within the same gene might cause a clinical spectrum of different types of focal epilepsies. Moreover, a same syndrome of familial focal epilepsy may be caused by alterations in different genes (e.g. genes coding for nicotinic receptor subunits, for KCNT1, DEPDC5, in ADNFLE). These genetic epilepsies will probably help to understand the pathogenesis of the more frequent sporadic (non symptomatic/structural) forms of focal epilepsy. However the limits between the genetic and structural etiology are vanishing as focal cortical dysplasias seem to be associated with some of the identified mutations [65, 4]. A greater awareness of the genetic basis in this group of disorders by the treating physicians is essential for identification of new families and a more complete disentangling of the responsible genes.

References

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685
2. Picard F, Scheffer I. Genetically determined focal epilepsies. In: Bureau M, Genton P, Dravet C et al. (eds): *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 5th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd, 2012: 349-361
3. Baulac S. Genetics advances in autosomal dominant focal epilepsies: focus on DEPDC5. *Prog Brain Res* 2014; 213: 123-139
4. Baulac S, Ishida S, Marsan E et al. Familial focal epilepsy with focal cortical dysplasia due to DEPDC5 mutations. *Ann Neurol* 2015; 77: 675-683
5. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol* 2014; 75: 782-787
6. Scerri T, Riseley JR, Gillies G et al. Familial cortical dysplasia type IIA caused by a germline mutation in DEPDC5. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2: 575-580
7. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994; 343: 515-517
8. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain* 1995; 118: 61-73
9. Picard F, Baulac S, Kahane P et al. Dominant partial epilepsies: a clinical, electrophysiological and genetic study of 19 European families. *Brain* 2000; 123: 1247-1262
10. Scheffer IE, Jones L, Pozzebon M et al. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: A new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995; 38: 633-642
11. Oldani A, Zucconi M, Asselta R et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A video-polysomnographic and genetic appraisal of 40 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Brain* 1998; 121: 205-223
12. Picard F, Brodtkorb E. Familial frontal lobe epilepsies. In: Engel J, Pedley TA (eds): *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 2495-2502
13. Picard F, Pegna AJ, Arntsberg V et al. Neuropsychological disturbances in frontal lobe epilepsy due to mutated nicotinic receptors. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 354-359
14. Magnusson A, Stordal E, Brodtkorb E, Steinlein O. Schizophrenia, psychotic illness and other psychiatric symptoms in families with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy caused by different mutations. *Psychiatr Genet* 2003; 13: 91-95
15. Derry CP, Heron SE, Phillips F et al. Severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy associated with psychiatric disorders and intellectual disability. *Epilepsia* 2008; 49: 2125-2129
16. Heron SE, Smith KR, Bahlo M et al. Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2012; 44: 1188-1190
17. Steinlein OK, Hoda JC, Bertrand S, Bertrand D. Mutations in familial nocturnal frontal lobe epilepsy might be associated with distinct neurological phenotypes. *Seizure* 2012; 21: 118-123
18. Hayman M, Scheffer IE, Chinvarun Y et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: demonstration of focal frontal onset and intra-familial variation. *Neurology* 1997; 49: 969-975
19. Picard F, Mégevand P, Minotti L et al. Intracerebral recordings of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 976-982

- nal hyperkinetic seizures: demonstration of a longer duration of the pre-seizure sleep spindle. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 928-939
20. Picard F, Bruel D, Servent D et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain* 2006; 129: 2047-2060
 21. Picard F, Bertrand S, Steinlein O, Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia* 1999; 40: 1198-1209
 22. Di Coccia G, Blasetti A, De Simone M et al. Recent advances on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: "understanding the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)". *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 59-66
 23. Ferini-Strambi L, Sansoni V, Combi R. Nocturnal frontal lobe epilepsy and the acetylcholine receptor. *Neurologist* 2012; 18: 343-349
 24. Conti V, Araci P, Chiti L et al. Nocturnal frontal lobe epilepsy with paroxysmal arousals due to *CHRNA2* loss of function. *Neurology* 2015; 84: 1520-1528
 25. Beccetti A, Araci P, Meneghini S et al. The role of nicotinic acetylcholine receptors in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Front Physiol* 2015; 6: 22
 26. Ishida S, Picard F, Rudolf G et al. Mutations of *DEPDC5* cause autosomal dominant focal epilepsies. *Nature genetics* 2013; 45: 552-555
 27. Picard F, Makrythanasis P, Navarro V et al. *DEPDC5* mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 2014; 82: 2101-2106
 28. Bhattacharjee A, Gan L, Kaczmarek LK. Localization of the Slack potassium channel in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 2002; 454: 241-254
 29. Kim GE, Kronengold J, Barcia G et al. Human slack potassium channel mutations increase positive cooperativity between individual channels. *Cell Rep* 2014a; 9: 1661-1672
 30. Kim GE, Kaczmarek LK. Emerging role of the *KCNT1* Slack channel in intellectual disability. *Front Cell Neurosci* 2014b; 28; 8: 209
 31. Combi R, Dalprà L, Ferini-Strambi L, Tenchini ML. Frontal lobe epilepsy and mutations of the corticotropin-releasing hormone gene. *Ann Neurol* 2005; 58: 899-904
 32. Sansoni V, Forcella M, Mozzi A et al. Functional characterization of a CRH missense mutation identified in an ADNFLE family. *PLoS One* 2013; 8: e61306
 33. Hildebrand MS, Tankard R, Gazina EV et al. PRIMA1 mutation: a new cause of nocturnal frontal lobe epilepsy. *Ann Clin Translational Neurology* 2015; 2: 821-830
 34. Crompton DE, Scheffer IE, Taylor I et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: a benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain* 2010; 133: 3221-3231
 35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA et al. Familial temporal lobe epilepsy: A common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996; 40: 227-235
 36. Cendes F, Lopes-Cendes I, Andermann E, Andermann F. Familial temporal lobe epilepsy: A clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998; 50: 554-557
 37. Gambardella A, Messina D, Le Piane E et al. Familial temporal lobe epilepsy – Autosomal dominant inheritance in a large pedigree from Southern Italy. *Epilepsy Res* 2000; 38: 127-132
 38. Kobayashi E, Lopes-Cendes I, Guerreiro CA et al. Seizure outcome and hippocampal atrophy in familial mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 166-172
 39. Chahine L, Abou-Khalil B, Siren A et al. A new locus for familial temporal lobe epilepsy on chromosome 3q. *Epilepsy Res* 2013; 106: 338-344
 40. Maurer-Morelli CV, Secolin R, Morita ME et al. A locus identified on chromosome 18P11.31 is associated with hippocampal abnormalities in a family with mesial temporal lobe epilepsy. *Front Neurol* 2012; 3: 124
 41. Fanciulli M, Di Bonaventura C, Egeo G et al. Suggestive linkage of familial mesial temporal lobe epilepsy to chromosome 3q26. *Epilepsy Res* 2014; 108: 232-240
 42. Michelucci R, Pasini E, Nobile C. Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 5): 52-54
 43. Winaver MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. *Neurology* 2000; 54: 2173-2176
 44. Michelucci R, Poza JJ, Sofia V et al. Autosomal dominant lateral lobe epilepsy: clinical spectrum, new epilempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia* 2003; 44: 1289-1297
 45. Kobayashi E, Santos NF, Torres FR et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Arch Neurol* 2003; 60: 1546-1551
 46. Brodtkorb E, Steinlein OK, Sand T. Asymmetry of long-latency auditory evoked potentials in *LGI1*-related autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1692-1694
 47. Ottman R, Rosenberger L, Bagic A et al. Altered language processing in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2008; 71: 1973-1980
 48. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B et al. Mutations in *LGI1* cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30: 335-341
 49. Ottman R, Winaver MR, Kalachikov S et al. *LGI1* mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology* 2004; 62: 1120-1126
 50. Berkovic SF, Izzillo P, McMahon JM et al. *LGI1* mutations in temporal lobe epilepsies. *Neurology* 2004; 62: 1115-1119
 51. Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y et al. Mutations in *LGI1* gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families. *Epilepsia* 2010; 51: 690-693
 52. Nobile C, Michelucci R, Andreazza S et al. *LGI1* mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Hum Mutat* 2009; 30: 530-536
 53. Boillot M, Huneau C, Marsan E et al. Glutamatergic neuron-targeted loss of *LGI1* epilepsy gene results in seizures. *Brain* 2014; 137: 2984-2996
 54. Rigon L, Vettori A, Busolin G et al. *ADAM23*, a gene related to *LGI1*, is not linked to autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2011; 258-365
 55. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T et al. Disruption of *LGI1*-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 3799-3804
 56. Zhou YD, Lee S, Jin Z et al. Arrested maturation of excitatory synapses in autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 2009; 15: 1208-1214
 57. Irani SR, Alexander S, Waters P et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010; 133: 2734-2748
 58. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E et al. Investigation of *LGI1* as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010; 9: 776-785
 59. Scheffer IE, Phillips HA, O'Brien CE et al. Familial partial epilepsy with variable foci: A new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2. *Ann Neurol* 1998; 44: 890-899
 60. Xiong L, Labuda M, Li DS et al. Mapping of a gene determining familial partial epilepsy with variable foci to chromosome 22q11-q12. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 125-134

Genet 1999; 65: 1698-1710

61. Callenbach PM, van den Maagdenberg AM, Hottenga JJ et al. Familial partial epilepsy with variable foci in a Dutch family: clinical characteristics and confirmation of linkage to chromosome 22q. *Epilepsia* 2003; 44: 1298-1305
62. Berkovic SF, Serratosa JM, Phillips HA et al. Familial partial epilepsy with variable foci: clinical features and linkage to chromosome 22q12. *Epilepsia* 2004; 45: 1054-1060
63. Klein KM, O'Brien TJ, Praveen K et al. Familial focal epilepsy with variable foci mapped to chromosome 22q12: expansion of the phenotypic spectrum. *Epilepsia* 2012; 53: e151-155
64. Dibbens LM, de Vries B, Donatello S et al. Mutations in DEPDC5 cause familial focal epilepsy with variable foci. *Nat Genet* 2013; 45: 546-551
65. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM et al. Mutations in mammalian target of rapamycin regulator DEPDC5 cause focal epilepsy with brain malformations. *Ann Neurol* 2014; 75: 782-787
66. Bar-Peled L, Chantranupong L, Cherniack AD et al. A tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1. *Science* 2013; 340: 1100-1106
67. Crino PB. Evolving neurobiology of tuberous sclerosis complex. *Acta Neuropathol* 2013; 125: 317-332
68. Curatolo P. Mechanistic target of rapamycin (mTOR) in tuberous sclerosis complex-associated epilepsy. *Pediatr Neurol* 2015; 52: 281-289
69. Lal D, Reinthaler EM, Schubert J et al. DEPDC5 mutations in genetic focal epilepsies of childhood. *Ann Neurol* 2014; 75: 788-792
70. Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N et al. Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise induced dystonia and writer's cramp: delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12-11.2. *Ann Neurol* 1999; 45: 344-352
71. Kinton L, Johnson MR, Smith SJ et al. Partial epilepsy with pericentral spikes: a new familial epilepsy syndrome with evidence for linkage to chromosome 4p15. *Ann Neurol* 2002; 51: 740-749

Address for correspondence:

PD Dr. med. Fabienne Picard

Unité d'EEG et d'exploration de l'épilepsie

Service de Neurologie

Département de Neurosciences Cliniques

HUG

Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4

CH 1211 Genève 14

Tel. 0041 22 372 52 58

Fax 0041 22 372 83 40

Fabienne.Picard@hcuge.ch

Vincent Strehlow, Henrike O. Heyne and Johannes R.

Lemke

Institute of Human Genetics, University Hospital of
Leipzig, Germany

Summary

Alterations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor subunit GluN2A, encoded by the gene *GRIN2A*, have been associated with a spectrum of neurodevelopmental and epilepsy disorders comprising epileptic encephalopathy such as Landau-Kleffner syndrome (LKS) and epilepsy with continuous spikes and waves during slow-wave sleep (CSWS) as well as less severe epilepsy disorders such as typical or atypical Rolandic epilepsy. These disorders do not only share a common underlying pathophysiology but also show phenotypic similarities, such as affection of speech development and centro-temporal EEG abnormalities.

In the present article, we aim to review what is known so far on *GRIN2A*-associated epilepsy disorders by focusing on genotype-phenotype correlations as well as on functional consequences of mutations.

Epileptologie 2015; 32: 147 – 151

Keywords: Rolandic epilepsy, Landau-Kleffner syndrome, CSWS, epileptic encephalopathy

Das Spektrum *GRIN2A*-assozierter Erkrankungen

Mutationen der N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) Rezeptoruntereinheit GluN2A, welche durch das Gen *GRIN2A* kodiert wird, werden mit einem breiten Spektrum von neurologischen Entwicklungsstörungen und Epilepsieerkrankungen inklusive epileptischer Enzephalopathien wie etwa Landau-Kleffner-Syndrom (LKS) oder Epilepsie mit kontinuierlichen „Spikes and Waves“ während des „slow-wave“-Schlafs (CSWS) sowie milderden Epilepsieerkrankungen wie der Rolandic-Epilepsie assoziiert. Diese Erkrankungen teilen nicht nur eine gemeinsam zugrunde liegende Pathophysiologie, sondern zeigen zudem phänotypische Ähnlichkeiten wie etwa Sprachentwicklungsstörungen und zentrotemporale EEG-Auffälligkeiten.

In der vorliegenden Arbeit möchten wir einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand zu *GRIN2A*-assoziierten Epilepsien geben und dabei auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und funktionelle Konsequenzen der Mutationen eingehen.

Schlüsselwörter: Rolando-Epilepsie, Landau-Kleffner-Syndrom, CSWS, epileptische Enzephalopathie

Le spectre des troubles associés à *GRIN2A*

Des altérations de la sous-unité du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) GluN2A, codée par le gène *GRIN2A*, sont associées à un spectre clinique allant des troubles du développement neurologique à diverses épilepsies, celles-ci incluant de véritables encéphalopathies épileptiques (comme le syndrome de Landau-Kleffner, et l'épilepsie avec POCS) ainsi que des formes moins graves (comme l'épilepsie rolandique). Ces maladies ne partagent pas seulement une physiopathologie similaire, mais également des phénotypes qui se recoupent, en particulier sur le plan de l'affection du langage et de l'EEG avec pointes pouvant prédominer dans les régions centro-temporales.

Dans cet article, nous vous donnons un aperçu de l'état des connaissances sur les épilepsies associées au gène *GRIN2A*, en nous concentrant sur les corrélations génotype-phénotype et sur les conséquences fonctionnelles des mutations.

Mots clés : Epilepsie Rolandique, syndrome de Landau-Kleffner, CSWS, encéphalopathie épileptique

Structure of the NMDA receptor

NMDA receptors are ligand-gated ion channels permeable to Na⁺, K⁺ and Ca²⁺ composed of two glycine-binding GluN1 subunits and two glutamate-binding GluN2/3 subunits (GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B) resulting in either di- or tri-heterotetrameric ion channels [1, 2].

All subunits share a similar structure containing analogous domains (**Figure 1**):

- an extracellular amino-terminal domain (NTD) containing binding sites for subtype specific allosteric modulators (e.g. Zn²⁺)
- an extracellular ligand-binding domain (LBD) binding agonists (e.g. glutamate, glycine)
- a channel pore-forming transmembrane domain

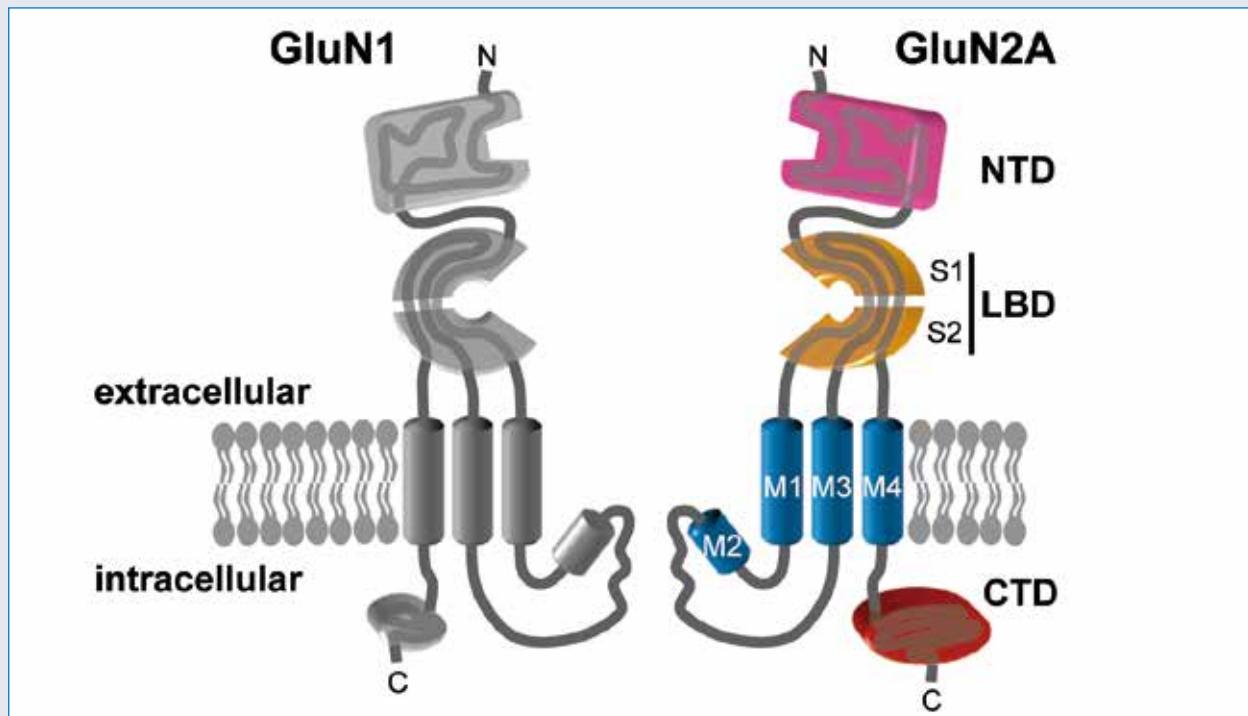


Figure 1: The structure of the NMDA receptor

- (TMD) comprising four hydrophobic segments (M1-4), with M2 only partially entering the membrane
- an intracellular carboxyl-terminal domain (CTD) associating with postsynaptic density proteins mediating intracellular signalling

The receptor is characterised by relatively slow current kinetics, a voltage-dependent block by extracellular Mg^{2+} and high Ca^{2+} permeability [3]. It has a specific spatio-temporal expression pattern and is involved in brain development, plasticity as well as learning and other higher cognitive functions.

Spectrum of *GRIN2A*-associated phenotypes

Reutlinger et al. 2010 were the first to assign *GRIN2A* alterations to neurodevelopmental phenotypes [4]. They identified different microdeletions on 16p13 in three individuals with intellectual disability (ID), dysmorphic features and epilepsy. All three individuals had a centrot temporal EEG focus. The minimal region of overlap of the three microdeletions contained only one gene: *GRIN2A*. Shortly thereafter, Ende et al. 2010 identified the *de novo* mutation p.N615K in *GRIN2A* in a girl with early-onset epileptic encephalopathy [5]. The girl was described with epileptic spasms associated with massive myoclonus (onset at 3 months of age) as well as severe ID. The EEG showed generalised slowing and bilateral independent posterior spikes. In addition to this *de novo* case, Ende et al. 2010 described two familial cases. In one family, the mutation p.Q218* segregated with mild ID or learning disability

and febrile and focal seizures in infancy [5]. The EEG showed centro-temporal spikes in two individuals, with one individual being diagnosed with CSWS. The second family carried a chromosomal translocation disrupting *GRIN2A* resulting in diffuse EEG abnormalities and tonic-clonic seizures starting in infancy and persisting to youth or early adulthood.

Lesca et al. 2012 investigated a cohort of patients with epileptic encephalopathies of the LKS and CSWS spectrum and revealed an LKS patient (without electrical status epilepticus during slow-wave sleep) carrying a microdeletion disrupting *GRIN2A* [6]. One year later, three groups reported simultaneously on their observation of *de novo* mutations in *GRIN2A* as well as rare inherited variants in patients of the epilepsy-aphasia spectrum [7 - 9]. Lesca et al. 2013 identified mutations in *GRIN2A* in about 20% of individuals presenting with a clinical phenotype of LKS and/or CSWS as well as atypical benign partial epilepsy (ABPE) [9]. Many cases derived from larger families where the mutation segregated with a broad range of phenotypes, comprising benign childhood epilepsy, absence epilepsy, centrot temporal spikes on EEG without seizures, dysphasia and verbal dyspraxia. Carvill et al. 2013 described four families where the respective *GRIN2A* mutation segregated with autosomal dominant rolandic epilepsy with speech dyspraxia, LKS, CSWS or intermediate epilepsy-aphasia disorder [7]. Lemke et al. 2013 showed that nearly 8% of all patients (n=395) with idiopathic focal epilepsy carried mutations in *GRIN2A*, encompassing 5% (13/284) in Rolandic epilepsy (benign epilepsy with centrot temporal spikes, BECTS), 14% (5/37) in ABPE, 13% (3/23) in LKS and 18% (9/51) in CSWS [8]. In this study,

several mutations also segregated in the respective families with varying phenotypes comprising learning disability, focal epilepsy (including Panayiotopoulos epilepsy) and febrile seizures with centrotemporal spikes on EEG. Some mutation carriers showed no clinical abnormalities at all. Thus, the complete phenotypic spectrum ranges from clinically normal to severe early-onset epileptic encephalopathy with profound global developmental delay [10]. However, *GRIN2A*-associated epilepsy phenotypes frequently shared a centrotemporal EEG focus. On the other hand, mutations or copy number variations of *GRIN2A* have been excluded in larger cohorts of either temporal lobe epilepsy or idiopathic generalized epilepsy [11].

Interestingly, a recent study on three *GRIN2A* families previously reported [7] revealed a life-long persistence of speech abnormalities in mutation carriers, independent of other developmental or epilepsy phenotypes [12]. The findings comprised imprecise articulation (11/11, 100%), impaired pitch (monopitch 10/11, 91%) and prosody (stress errors 7/11, 64%) as well as hypernasality (7/11, 64%). There was a decrease of vowel duration (8/11, 73%) and repetition of syllables (10/11, 91%).

Distribution of *GRIN2A* missense mutations

In the initial description of *GRIN2A* mutations in epilepsies with centrotemporal spikes, mutations were spread over nearly the entire gene [8]. There was no apparent correlation between position of mutation and severity of phenotype. As only a minority of mutations occurred *de novo* and most others appeared to be familial, it turned out to be challenging to evaluate whether a DNA sequence alteration was a true mutation, a disease-associated rare variant or a variant with no clinical relevance.

As commonly agreed, the most convincing factors influencing the evaluation of a sequence variant being likely pathogenic are: i) *de novo* origin, ii) position in a highly conserved and functionally important domain of the protein, and iii) a phenotype in line with other mutation carriers. Regarding only published *de novo* mu-

tations in *GRIN2A*, the distribution of mutations along the gene differs from what was expected initially [5, 7 - 10, 13, 14]. The most likely pathogenic mutations now appear to cluster in or around ligand-binding sites and transmembrane domains (**Figure 2**). Surprisingly, this region was spared from mutations in the description of the first few carriers [8]. Individuals carrying *de novo* mutations within this region appear to have a more severe and encephalopathic phenotype. However, this observation is based on only a few patients and may be influenced by some degree of selection bias as patients with less severe phenotypes are probably less likely to undergo similar extensive genetic testing as patients with severe epileptic encephalopathy.

Spectrum of *GRIN2A* mutations

All sorts of mutations have been reported in *GRIN2A*, comprising missense mutations, truncating mutations, splice variants and copy number variations. In the first small subset of patients (n=27) [8], there was a surprising correlation between the type of mutation and the severity of the associated phenotype. Approximately 80% of individuals with BECTS had been described to carry missense mutations. With increasing severity of the phenotype, the proportion of missense mutation carriers decreased significantly and had been <20% in the most severe CSWS encephalopathies (**Figure 3**). However, considering all *GRIN2A* mutations published up to date (n=50), this striking initial correlation almost disappears completely (**Figure 4**). All four analysed categories (BECTS, ABPE, LKS, CSWS) now appear to have an almost identical ratio of approximately $\frac{1}{4}$ missense mutation carriers versus approximately $\frac{3}{4}$ carriers of truncating or splice site variants.

Functional consequences of *GRIN2A* mutations

Only a minority of five mutations have so far been investigated for their functional consequences (**Table 1**). All five missense mutations result in a gain of NMDA receptor function, partly mediated through different

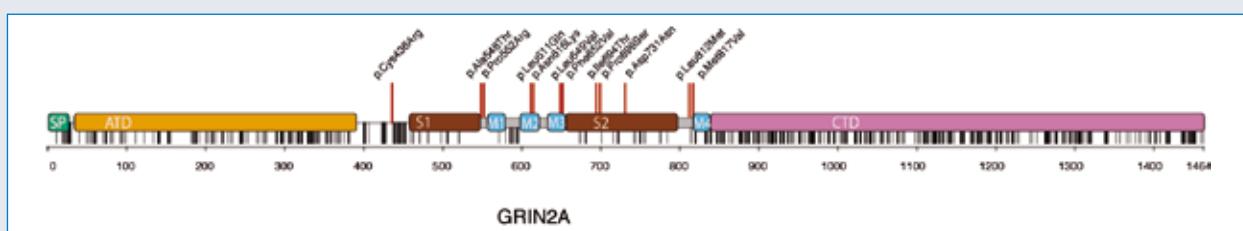


Figure 2: Distribution of published *GRIN2A* *de novo* mutations

Published *de novo* mutations cluster in and around ligand-binding sites and transmembrane domains. According to the ExAC database, this region shows significantly less rare and recurrent (grey and black bars) single nucleotide variants (SNV). So far, no *de novo* mutations have been observed in the amino-terminal and C-terminal domains, whereas these areas appear more tolerable to genetic variation and show an obvious enrichment of likely benign SNV.

Table 1: Published mutations in *GRIN2A* and their functional consequences

DNA	Protein	Domain	Phenotypes	Effect	Consequence	Reference
c.728C>T	p.Ala243Val	NTD	BECTS	Altered Zn ²⁺ binding, loss Zn ²⁺ inhibition	Gain of function	Lemke 2013 [8]
c.1553G>A	p.Arg518His	LBD	CSWS	Altered glutamate binding, increase of glutamate sensitivity	Gain of function	Lesca 2013 [9]
c.1845C>A	p.Asn615Lys	M2	EE	Elimination of Mg ²⁺ block	Gain of function	Endele 2010 [5]
c.1954T>G	p.Phe652Val	M3	CSWS	Prolonged channel opening time	Gain of function	Lesca 2013 [9]
c.2434C>A	p.Leu812Met	Pre-M4	EE	Incomplete reduction of Mg ²⁺ block	Gain of function	Yuan 2014 [10]

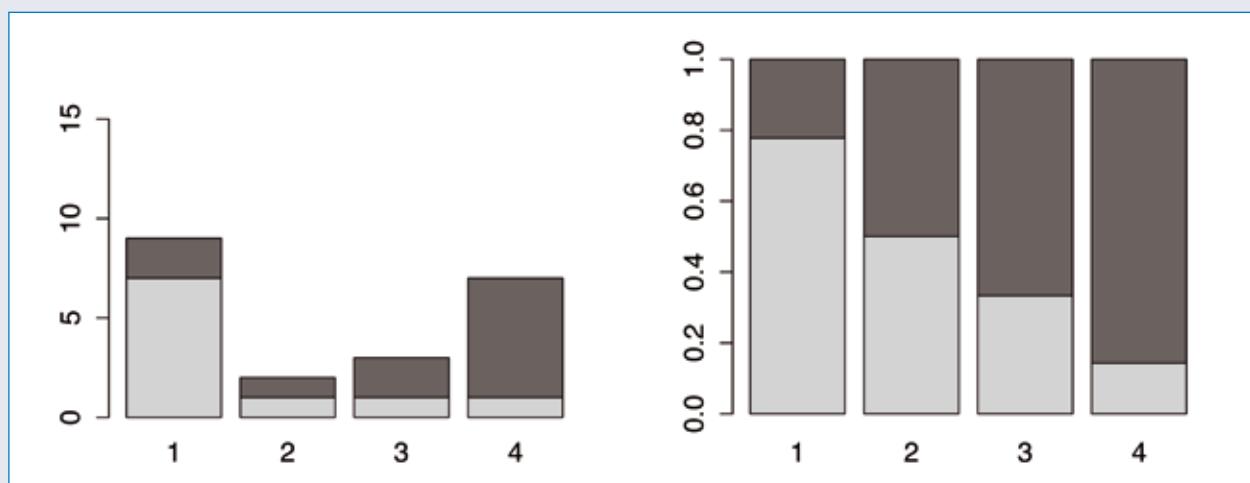


Figure 3: Absolute and relative distribution of types of *GRIN2A* mutations according to the initial publication of Lemke et al., 2013

Compared to the number of truncating mutations (dark grey), Lemke et al., 2013 observed significantly more missense mutations (light grey) in benign phenotypes such as BECTS (1) and ABPE (2). This relation changed towards an excess of truncating mutations in more severe phenotypes, such as LKS (3) and CSWS (4). The absolute patient number is shown in the left diagram, whereas the relative proportions are illustrated on the right.

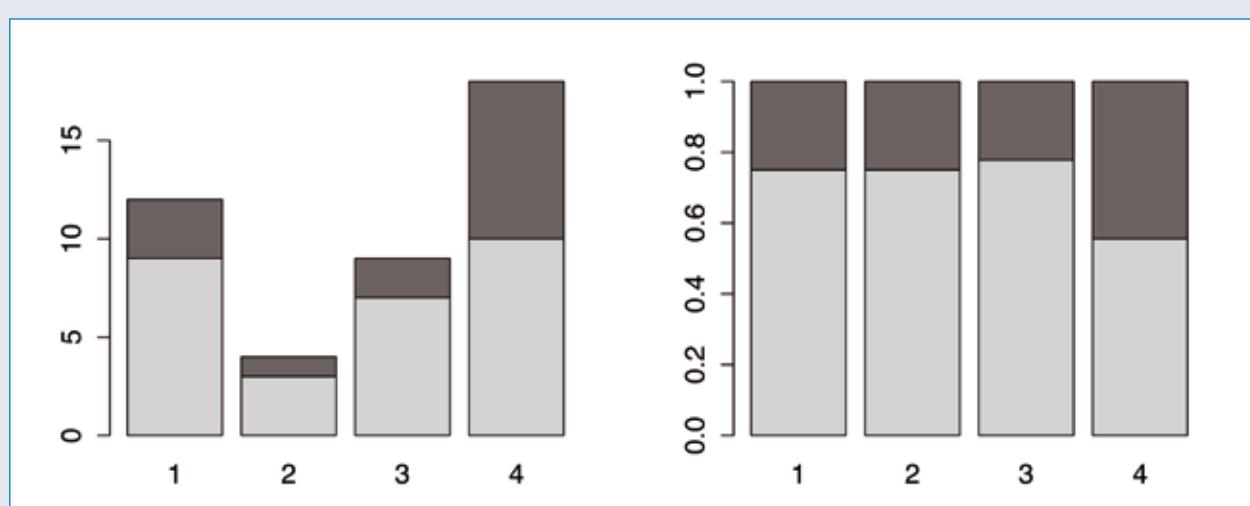


Figure 4: Absolute and relative distribution of types of *GRIN2A* mutations according to all published cases since 2013
In contradiction to Figure 3, the increase of published patients since 2013 lead to a harmonization of proportions of missense versus truncation mutations. For all phenotypes, this relation appears to be approximately 3:1, irrespective of the clinical severity.

mechanisms, such as decrease of antagonist binding, increase of agonist binding or reduction of pore blocking.

Surprisingly, the phenotypic spectrum of the missense mutations listed above is identical to individuals carrying truncating mutations. Truncations are considered to result in haploinsufficiency and nonsense-mediated mRNA decay putatively leading to a loss of expression of the affected allele. This appears to be in contrast to a consecutive gain of NMDA receptor function. However, a possible mechanism might be the compensation of a decreased GluN2A expression by an increase of GluN2B expression. This would lead to an altered composition of the NMDA receptor. As GluN2B is associated with a longer channel opening time, a replacement of a GluN2A subunit by GluN2B within the NMDA receptor can be equated with a gain of function. Therefore, secondary changes on constitution of subunits, assembly of the receptor protein or other aspects are likely to influence the phenotype of a *GRIN2A* mutation carrier as well.

The finding of a gain of channel function mediated by *GRIN2A* mutations is of particular interest as hyperfunction of NMDA receptors have been successfully restored by memantine and other NMDA-blocking compounds. Pierson et al. 2014 recently reported a patient with *GRIN2A* mutation and refractory epilepsy, who responded well to memantine [15]. This finding gives hope for the development of individualised therapeutic approaches targeting the molecular defects of patients suffering from NMDA receptor-dependent epilepsy.

Conclusions

Mutations in *GRIN2A* play an important role in idiopathic focal epilepsies of childhood. They are particularly associated with phenotypes sharing a centrotemporal EEG focus, such as BECTS, ABPE, LKS and CSWS. Speech and intonation may be affected life-long – independent from epilepsy and other neurodevelopmental issues.

As some mutation carriers present with significantly milder or even subclinical phenotypes, *GRIN2A* mutations should be considered as high risk factors predisposing to the phenotypic spectrum described above, especially in the settings of an inherited familial mutation.

Gain of NMDA receptor function appears to be a common pathomechanism resulting from *GRIN2A* mutations. Thus, patients with *GRIN2A*-related epilepsies may benefit from application of memantine and similar drugs.

With increasing knowledge and rising numbers of identified patients, the *GRIN2A*-associated mutational distribution and spectrum can be revised and does not necessarily comply with initially observed or predicted findings.

References

1. Laube B, Kuhse J, Betz H. Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. *J Neurosci* 1998; 18: 2954-2961
2. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 383-400
3. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11: 327-335
4. Reutlinger C, Helbig I, Gawelczyk B et al. Deletions in 16p13 including *GRIN2A* in patients with intellectual disability, various dysmorphic features, and seizure disorders of the rolandic region. *Epilepsia* 2010; 51: 1870-1873
5. Endele S, Rosenberger G, Geider K et al. Mutations in *GRIN2A* and *GRIN2B* encoding regulatory subunits of NMDA receptors cause variable neurodevelopmental phenotypes. *Nat Genet* 2010; 42: 1021-1026
6. Lesca G, Rudolf G, Labalme A et al. Epileptic encephalopathies of the Landau-Kleffner and continuous spike and waves during slow-wave sleep types: genomic dissection makes the link with autism. *Epilepsia* 2012; 53: 1526-1538
7. Carvill GL, Regan BM, Yendle SC et al. *GRIN2A* mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet* 2013; 45: 1073-1076
8. Lemke JR, Lal D, Reinthaler EM et al. Mutations in *GRIN2A* cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nat Genet* 2013; 45: 1067-1072
9. Lesca G, Rudolf G, Bruneau N et al. *GRIN2A* mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nat Genet* 2013; 45: 1061-1066
10. Yuan Y, Yunhe M, Xiang W et al. P450 enzyme-inducing and non-enzyme-inducing antiepileptic drugs for seizure prophylaxis after glioma resection surgery: a meta-analysis. *Seizure* 2014; 23: 616-621
11. Lal D, Steinbrücker S, Schubert J et al. Investigation of *GRIN2A* in common epilepsy phenotypes. *Epilepsy Research* 2015; 115: 95-99
12. Turner SJ, Mayes AK, Verhoeven A et al. *GRIN2A*: an aptly named gene for speech dysfunction. *Neurology* 2015; 84: 586-593
13. De Ligt J, Willemsen MH, van Bon BW et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 2012; 367: 1921-1929
14. Dyment DA, Tetreault M, Beaulieu CL et al. Whole-exome sequencing broadens the phenotypic spectrum of rare pediatric epilepsy: a retrospective study. *Clin Genet* 2014; 88: 34-40
15. Pierson TM, Yuan H, Marsh ED et al. Mutation and early-onset epileptic encephalopathy: personalized therapy with memantine. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 190-198

Address for correspondence:

Prof. Dr. med. Johannes R. Lemke

Institute of Human Genetics

University Hospital of Leipzig

Liebigstrasse 18

D 04103 Leipzig

Tel. 0049 341 97 23800

Fax 0049 341 97 23819

Johannes.Lemke@medizin.uni-leipzig.de

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 2015

Gesuche sind in elektronischer Form einzureichen an
muehlebach@epi.ch

Siehe Richtlinien http://www.epi.ch/_files/Preise/Richtlinien_FF_2010_d.pdf

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

On the Concept of Utility for Licensing New Antiepileptic Drugs
Peter Kleist | Volketswil

On How Ethical Aspects Can Be Observed in Patient Led Research and Large Data Acquisition
Effy Vayena | Zürich

On Ethical Topics That Come up in Epileptic Surgery Such As Selection Criteria and Outcome Measurements
Serge Vulliemoz, Anne-Chantal Héritier-Barras, Christian Korff and Samia Hurst | Genève

On the Ethical Issues Concerning the Inclusion of Women (with Epilepsy) in Pregnancy Registries
Corine Françoise Mouton Dorey | Zürich

On the Delicacy of Confidentiality Between Doctors and Patients With Active Epilepsy Who Wish to Continue to Drive
Günter Krämer | Zürich

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, 8008 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: fünf Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, fünf Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Das Original



Die bewährte Therapie bei Epilepsie^{1,*}

* Indikation:
zur Behandlung von partieller
Epilepsie mit oder ohne sekundär
generalisierte tonisch-klonische
Anfälle und von primär generalisierten
tonisch-klonischen Anfällen.

- Als Monotherapie oder
Zusatztherapie bei Erwachsenen
und Jugendlichen ab 12 Jahren
- Als Zusatztherapie bei Kindern
ab 2-12 Jahren

**Weiterhin
nur 10%
Selbstbehalt
für Patienten²**



Lamictal® wird nicht als initiale Monotherapie
zur Behandlung von Kindern empfohlen

Lamictal®. W: Lamotrigin. R: Epilepsie (partielle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle, als Monotherapie ab 12 Jahren und als Add-on Therapie ab 2 Jahren). D: Monotherapie: Übliche Erhaltungsdosis: 100–200 mg/Tag, in 1–2 Dosen. Add-on Therapie: übliche Erhaltungsdosis Erw. und Jugendliche ab 12 Jahren: 100–400 mg/Tag je nach Begleitmedikation. Kinder von 2–12 J.: 1–15 mg/kg KG/Tag je nach Begleitmedikation. (Details inkl. Endosierungsschemata sowie Dosisanpassungen bei mässigen/schwerer Leberinsuffizienz und bei Beginn oder Beendigung diverser Begleitmedikationen, siehe Arzneimittelinformation. K: Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen, schwere Niereninsuffizienz. WV: Vorsicht bei leichter bis mässiger Niereninsuffizienz. Risiko von (dosisabhängigen) schweren Hautreaktionen: Alle Patienten mit Hautausschlag umgehend untersuchen und Lamictal® sofort absetzen, sofern sich ein Kausalzusammenhang nicht sicher ausschliessen lässt. Hypersensitivitätsreaktionen inkl. Hautausschläge und systemische Symptome (Kontrolle Leberenzyme). Risiko von aseptischer Meningitis, Rebound-Anfälle bei plötzlichem Absetzen von Lamictal. Erhöhtes Risiko für Suizidalität. M: Glukuronidierung induzierende Arzneimittel (u.a. Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, Rifampicin, gewisse HIV-Medikamente, Ethynodiol/Ethinodiol/Gestrel), verkurzen Eliminationshalbwertszeit von Lamictal®, Glukuronidierung inhibierende Arzneimittel (z.B. Valproat) verlängern diese. Lamotrigin hemmt renale tubuläre Sekretion über OCT2-Proteine. Verminderde Wirksamkeit von Kontrazeptiva unter Lamictal kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. SS: Lamictal soll während SS nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (tiefstmögliche therapeutische Dosis verwenden). Die physiologischen Veränderungen während der SS können Lamotrigin-

spiegel und/oder therapeutische Wirkung beeinflussen. UW: Sehr häufig: Exanthem, Schwindel, Kopfschmerzen, Ataxie, Schläfrigkeit, Diplopie, Verschwommensehen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit. Häufig: Aggressivität, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Nystagmus. Selten oder sehr selten: u.a. Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose (Lyell-Syndrom), Angioödem, Lupus-ähnliche Reaktionen, aseptische Meningitis, Leberversagen, Überempfindlichkeitssyndrom, hämatologische Auffälligkeiten ju.a. aplastische Anämie), Halluzinationen, Bewegungsstörungen, extrapyramidale Effekte, Zunahme Anfallshäufigkeit. P: Tablettten zu 2 mg; 30. Tablettten zu 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; 56. AK: B. Stand der Information: August 2013. GlaxoSmithKline AG. Ausführliche Angaben finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Unwunschte Arzneimittelwirkungen melden Sie bitte unter pv.swiss@gsk.com.

Referenzen:

1. Marson AG et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007; 369: 1000-1015.
2. www.silbag.admin.ch, 01.06.2014; Der reguläre Selbstbehalt von 10% ist für alle GSK-Medikamente gewährleistet.



Levetiracetam-Mepha® Teva

Der First-line Wirkstoff bei fokaler Epilepsie



1. Schmidt O, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. BMJ 2014;348:g2546.

Levetiracetam-Mepha® Teva Zt: Lactab® (mit Zierbeutelfolie) zu 250 mg (blau); Color: E 132, E 133; 500 mg (gelb); Color: E 102, E 132; 750 mg (orange); Color: E 110 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 Kindern ab 4 Jahren. Zusatzbehandlung von myoklonischen und von primären generalisierten tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit juveniler myoklonischer oder idiopathischer generalisierter Epilepsie. II: Tagesdosis in 2 Gaben unverkaut mit Flüssigkeit einnehmen. Monotherapie > 16J: initial 2x 250 mg/Tag nach 2 Wochen 2x 500 mg/Tag bis max. 2x 1500 mg/Tag. Zusatzbehandlung (> 18 Jahre) und Jugendliche (12-17 Jahre) ab 40 kg: initial 1000 mg/Tag bis max. 3000 mg/Tag. Kinder und Jugendliche unter 40 kg: initiale therapeutische Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag. Spezielle Dosierungsanweisungen siehe Arzneimittelinformation. III: 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, Hyperkinetie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Husten, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen, Hautausschlag, Ekzem, Juckreiz, Myalgie, Asthenie, Müdigkeit, Verletzungen, Ruhelosigkeit. IA: Enzym-induzierende Substanzen. Liste B. (1315) Weiterführende Informationen siehe Arzneimittelinformation www.swissmedicinfo.ch

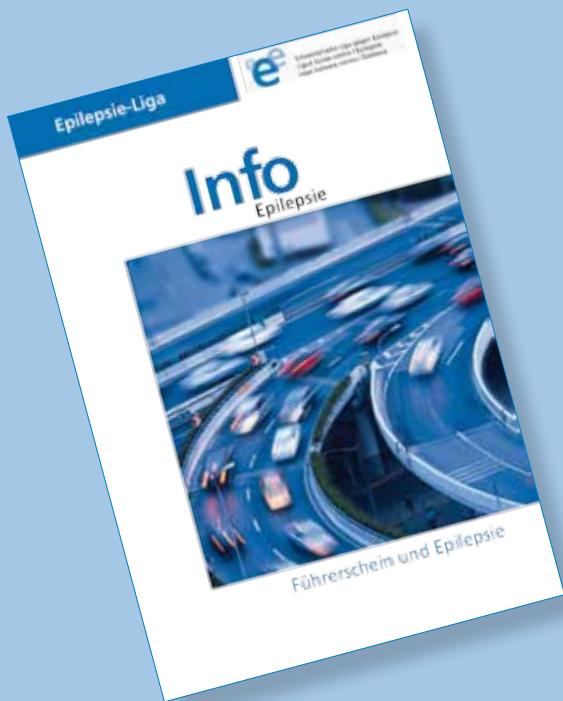
Mepha Pharma AG, 4010 Basel, Telefon 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch



Die mit dem Regenbogen

mepha





Die Epilepsie-Liga hat zuletzt 2006 die Richtlinien zur Kraftfahreignung bei Epilepsie überarbeitet. Erfahrungen bei der praktischen Anwendung, neue Richtlinien auf europäischer Ebene sowie eine neue Epilepsie-definition durch die Internationale Liga gegen Epilepsie waren Anlass für eine Aktualisierung.

Der neue Flyer „Führerschein und Epilepsie“ enthält die revidierten Richtlinien sowie ein nicht-obligatorisches Beispiel für ein fachärztlich-neurologisches Zeugnis zu Händen des Strassenverkehrsamtes.

Den Flyer „Führerschein und Epilepsie“ können Sie auf Deutsch, Französisch oder Italienisch bestellen bei info@epi.ch, Tel. 043 488 67 77.

Bild: Pinnwand / photocase.com



Senden Sie mir bitte:

- Flyer „Epilepsie im Alter“
- Flyer „Mann und Epilepsie“
- Flyer „Was ist Epilepsie“
- Flyer „Ursachen von Epilepsien“
- Flyer „Merkmale von Anfällen“
- Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“
- Flyer „Medikamentöse Behandlung“
- Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“
- Flyer „Frau und Epilepsie“
- Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“
- Flyer „Reisen und Epilepsie“
- Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
- Flyer „Führerschein 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-Liga DVD

“Im Schatten des Wolfes”

Mit der freundlichen Erlaubnis der finnischen Regisseurin und des Produzenten realisierte die Epilepsie-Liga eine DVD des Spielfilms „Im Schatten des Wolfes“ und fügte den englischen und französischen Untertiteln noch deutsche

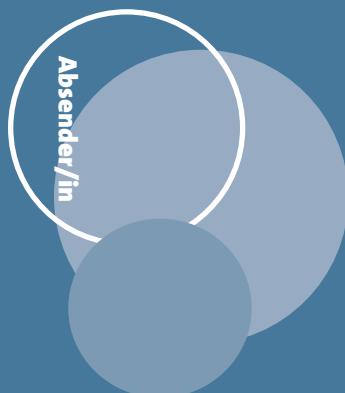
hinzu, um den sehr berührenden und ästhetischen Film einem möglichst grossen Publikum zugänglich zu machen.

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

Sari ist eine begabte Literaturstudentin, die äusserlich beherrscht und selbstbewusst wirkt. Ihr Leben ist jedoch durch eine gewisse Zu-

rückgezogenheit geprägt. Die Kolleginnen beneiden sie um ihre Intelligenz und Schönheit, die männlichen Komilitonen bewundern sie aus der Ferne aus denselben Gründen. Aber in Saris Innerem lauert eine Bestie, die sie vom Rest der Welt isoliert: die junge Frau hat Epilepsie, eine gefürchtete und geheimnisvolle Krankheit, und die Angst vor Anfällen macht sie vorsichtig. Sie achtet auf eine gewisse Distanz zu anderen Menschen. Als Sari dem älteren Literaturdozenten Mikko Groman begegnet, erkennt sie in ihm ein ähnliches Element von Reserviertheit. Mikko, der sich in seiner ganz eigenen, komplizierten Gedankenwelt bewegt, fühlt sich nur in der Dichtkunst des 19. Jahrhunderts so richtig zuhause. In der leistungsorientierten modernen Welt der Computer und iPhones ist er ein Sonderling. In Mikko findet Sari einen Seelenverwandten, doch in den Augen der anderen scheinen die beiden überhaupt nicht zueinander zu passen.

eMail	Telefon	PLZ Ort	Strasse Nr.	Name Vorname



Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

**Seefeldstrasse 84
CH 8008 Zürich**



V.l.n.r.: Dr. Thomas Mayer, Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Dr. Anne-Sophie Wendling, Dr. Günter Krämer und Florian Hummel (UCB)

Laudatio Alfred-Hauptmann-Preis 2015

Meine sehr geehrten Damen und Herren, liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Frau Wendling und lieber Bernhard!

Wie inzwischen allgemein bekannt sein dürfte, ist der Alfred-Hauptmann-Preis nach dem gleichnamigen deutschen Neurologen und Psychiater benannt, der – noch als Assistent während seiner Freiburger Zeit – mit einer kurzen Veröffentlichung in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift auf die antiepileptische Wirkung von Phenobarbital aufmerksam machte und damit das auch heute weltweit noch am häufigsten eingesetzte Antiepileptikum „entdeckte“. Es wird kolportiert, dass eine nicht unwesentliche Ursache dieser Entdeckung darin bestand, dass er als diensthabender Arzt in der Klinik übernachten musste und sein Schlaf häufig durch unruhige Patienten gestört wurde. Durch die Gabe des kurz zuvor als Hypnotikum eingeführten Phenobarbitals konnte er wie erhofft einen besseren Schlaf von Patienten und Arzt erreichen. Dass sich gleichzeitig die Anfallsfrequenz der Patienten mit Epilepsie deutlich verbesserte, war eine extrem wertvolle Nebenbeobachtung.

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.

Das Preisrichterkollegium mit Herrn Professor Wolfgang Löscher (Hannover), Herrn Professor Rudolf Korinthenberg (Freiburg), Herrn Professor Günther Sperk (Innsbruck) und mir verleiht den 2015 zum 17. Mal vergebenen Alfred-Hauptmann-Preis an Frau Dr. Anne-Sophie Wendling und Herrn Prof. Dr. Bernhard Steinhoff aus Kork für ihre beiden vergleichenden Arbeiten zum Behandlungserfolg und den neuropsychologischen Auswirkungen einer selektiven Amygdalohippokampektomie gegenüber einer temporalen Standard-Lobektomie bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie und Hippokampussklerose (1,2; 1 = Preisarbeit, 2 = ergänzend).

Frau Dr. Anne-Sophie Wendling, geborene Ciesilski, wurde 1981 in Frankreich geboren und absolvierte 2000 in Hagenau im Elsass ihr Abitur (Baccauléat). Anschliessend studierte sie bis 2005 Psychologie und Neuropsychologie an den Universitäten Strassburg und Lille. Das Psychologiestudium schloss sie 2003 an der Université Louis Pasteur in Strassburg ab, den Master in Psychologie mit dem Spezialgebiet Neuropsychologie, Rehabilitation und perioperative

Diagnostik erhielt sie 2005 von der Université Charles de Gaulle in Lille. 2012 promovierte sie an der Fakultät für Neurowissenschaften der Universität Louis Pasteur in Strassburg mit der Arbeit „Les déficits mnésiques et émotionnels de l'épilepsie temporo-mésiale avec sclérose hippocampique sont-ils liés à l'étendue de la résection chirurgicale?“ Auslandsaufenthalte führten sie u.a. 1997 nach England und 1998 in die USA, nach mehreren Praktika im Epilepsiezentrums Kork ist sie seit Juli 2005 dort als Neuropsychologin tätig und beschäftigt sich vorwiegend mit der prächirurgischen Diagnostik sowie mit Antiepileptika-Studien der Phasen II – IV.

Herrn Professor Bernhard Steinhoff muss ich eigentlich nicht vorstellen. Er wurde 1961 in Offenburg geboren, legte 1980 mit einem Preis für die beste Gesamtleistung das Abitur ab, und studierte danach bis 1986 in Freiburg im Breisgau Humanmedizin. Seine Promotion zur antiepileptischen Therapie mit Bromiden schloss er 1989 bei Professor Rolf Kruse in Kork ab. Im Erwachsenenbereich des Epilepsiezentrums Kork begann er 1987 auch seine Facharztweiterbildung, die er von 1990 bis 1992 am Universitätsklinikum München-Grosshadern und – nach einer sechsmonatigen Unterbrechung als Research Fellow in der Sektion für Epilepsie und Klinische Neurophysiologie der Cleveland Clinic Foundation in Cleveland, USA, bei Hans Otto Lüders – 1993 in der Abteilung Klinische Neurophysiologie der Universität Göttingen abschloss. Von 1993 bis 2000 war er dort Oberarzt und Leiter der Arbeitsgruppe Epilepsie und EEG. 1997 habilitierte er sich mit Untersuchungen zum neurophysiologischen Profil etablierter und neuer Antiepileptika für Neurologie und klinische Neurophysiologie. 2000 folgte die Rückkehr an das Epilepsiezentrums Kork, bis 2002 als Leitender Oberarzt der Klinik und Ambulanz für Erwachsene und seit 2002 als Chefarzt. Nach Ernennung zum ausserplanmässigen Professor der Georg-August Universität Göttingen 2001 ist er nach entsprechender Umhabilitation seit 2004 ausserplanmässiger Professor für Neurologie und Klinische Neurophysiologie an der Universität Freiburg, darüber hinaus Honorarprofessor im Studiengang Medizintechnik an der Hochschule Offenburg. Er ist Autor bzw. Co-Autor zahlreicher, davon rund 150 Medline-gelisteter Arbeiten vorwiegend auf dem Gebiet der klinischen Epileptologie und Neurophysiologie mit den Schwerpunkten Pharmakotherapie, Nebenwirkungen von Antiepileptika und präoperative Epilepsiediagnostik. Er ist u.a. Mitglied des Berliner Kreises und Königsteiner Arbeitskreises Epilepsie. 2003-05 war er Erster Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für prächirurgische Epilepsiediagnostik und Epilepsiechirurgie, 2005-07 Erster Vorsitzender der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie und 2009-13 Co-Chair der Therapeutic Strategies Commission der ILAE. Er ist seit vielen Jahren Herausgeber der Zeitschrift für Epileptologie und im Beirat mehrerer internationaler Epilepsie-Journals sowie Berater der Weltgesundheitsorganisation WHO zum Thema EEG bei Prionenerkrankungen. Bis-

lang wurde er u.a. 1990 mit dem Promotionspreis der Deutschen Gesellschaft für Epilepsieforschung und mit einem Preis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie als einer der fünf besten Redner in der Fortbildungsakademie ausgezeichnet.

In den beiden ausgezeichneten Arbeiten haben Frau Wendling und Herr Steinhoff sich mit einem Thema beschäftigt, das seit der Popularisierung der selektiven Amygdalohippocampektomie in den 70er-Jahren des 20. Jahrhunderts nach wie vor kontrovers diskutiert wird. Viele epilepsiechirurgische Zentren in England und den USA sowie erst recht in ökonomisch weniger entwickelten Ländern favorisieren nach wie vor die en-bloc-Resektion der vorderen zwei Drittel des Temporallappens, hauptsächlich weil diese einfacher durchzuführen ist. Auch wenn die Behandlungsergebnisse bezüglich der Anfälle vergleichbar gut sind, bestehen neuropsychologisch deutliche Vorteile der selektiven Amygdalohippocampektomie. Dies haben Frau Wendling und Herr Steinhoff jetzt nochmals eindrücklich nachweisen können.

Im Namen des Preisrichterkollegiums sowie der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie gratuliere ich Frau Wendling und Herrn Steinhoff ganz herzlich zu Ihrer Auszeichnung!



Günter Krämer

1. Wendling AS, Hirsch E, Wisniewski I, Davanture C, Ofer I, Zentner J, Bilic S, Scholly J, Staack AM, Valenti MP, Schulze-Bonhage A, Kehrl P, Steinhoff BJ. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2013; 104: 94-104
2. Wendling AS, Steinhoff BJ, Bodin F et al. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesiotemporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis: post-operative facial emotion recognition abilities. *Epilepsy Res* 2015; 111: 26-32



V.l.n.r.: Dr. Thomas Mayer, Marion Witt, Dr. Günter Krämer und Dr. Heinz Bühler (Stiftung Michael)

Laudatio Sibylle Ried Preis 2015

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

Auch im Namen der anderen Mitglieder des Preisrichterkollegiums, Ingrid Coban aus Bielefeld und Gerd Heinen aus Berlin, sowie in beratender Funktion Dr. med. Matthias Ried, dem Bruder der Namensgeberin des Preises, und natürlich auch der durch Herrn Dr. Heinz Bühler vertretenen Stiftung Michael, freue ich mich sehr, Frau Marion Witt und Herrn Hans König, der leider nicht zur Preisverleihung kommen konnte, den Sibylle Ried Preis 2015 überreichen zu dürfen.

Der seit 2001 hiermit zum siebten 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 wird 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. Bis zur Vergabe 2011 bestand das stimmberechtigte Preisrichterkollegium aus Frau Gisela Schüler, Herrn Rupprecht Thorbecke und mir.

Marion Witt ist eine 1966 geborene freischaffende Künstlerin mit Aktivitäten als Figurenspielerin, Schauspielerin, Regisseurin, Autorin und Dozentin. Sie hat 1993 an einer Pädagogischen Hochschule das Erste Staatsexamen in den Fächern Pädagogik, Biologie, Geographie und Physik absolviert. 1996 schloss sie eine Ausbildung zum Figurenspiel am Figurentheater-Kolleg Bochum ab und ist Mitgründerin des Theaters „compania t“ (<http://www.compania-t.de/kurse/marion-witt/>). Der Schwerpunkt ihrer Inszenierungen für Kinder und Erwachsene liegt in der Dramatisierung von literarischen Vorlagen und zeitgenössischen fantastischen Geschichten. Marion Witt begreift Theater als Möglichkeit, die gesellschaftliche Wirklichkeit mit dem Medium Theater zu betrachten und zu hinterfragen. Der Stil der Inszenierungen orientiert sich an den Inhalten und ihren Bedeutungen. Alle Inszenierungen verbindet der spartenübergreifende Ansatz. Die Bereiche Schauspiel, Figurenspiel, Tanz und Musik fliessen ineinander. Gastspiele haben sie auf zahlreiche Festivals und Tourneen geführt, Kooperationen mit anderen Theatern und Institutionen, Gastregien und Ausstattungsaufträge ergänzen die eigene Theaterarbeit. In den letzten Jahren übernimmt sie zudem vermehrt Lehrtätigkeiten. Sie lebt mit ihrer Familie in Bremen.

Hans König ist ein 1962 geborener freischaffender Künstler. Sein autodidaktischer Berufsweg begann mit künstlerischen Produktionen im 17. Lebensjahr. Zunächst war er als Liedermacher unterwegs, seit Mitte der 80er-Jahre ist er als Regisseur, Autor, Dozent, Darsteller und Musiker aktiv. Er war Gründer der Aktionstheatergruppe „theatre du pain“ und hat eine grosse Nähe zur Absurdität und zum magischen Realismus. Als Regisseur ist er seit den 90er-Jahren auf grosse Freiluft-Projekte spezialisiert (u.a. Kreuzweg Asyl, Little Nemo in Slumberland, Bremer Höllen, Grosse Freiheit Vegesack, Domfestspiele Verden, Inszenierung von Gebäuden und Gelände; <http://www.hanskoenig.net/>). Er hatte verschiedene Stückaufträge für Theaterprojekte in Deutschland, arbeitet darüber hinaus als Dozent für Regie und Schauspiel sowie Kulturmanagement. Auch er lebt mit seiner Familie in Bremen.

Gemeinsam haben Frau Witt und Herr König 2013 das Theaterstück

Steile Welle.
Ein Solo-Theaterstück über Fallsucht und Sehnsucht mit Schauspiel, Objektspiel und Musik

entwickelt und geschrieben. Frau Witt war für das Spiel zuständig, Herr König war Komponist der Musik und Regisseur.

„Steile Welle“ entstand in Kooperation mit dem Diakoniekrankenhaus Rothenburg und dem Gesundheitsladen Bremen e.V., gefördert wurde es vom Diakonischen Werk der Evangelisch-lutherischen Landeskirche Hannover e.V. und der Aktion Mensch. Der Uraufführung am 6. Juni 2013 in Bremen folgten inzwischen deutschlandweit über 20 weitere Darbietungen.

Das Stück greift auf bislang einzigartige Weise das Thema Krankheit am Beispiel der Epilepsie auf. Inhaltlich hat es sehr viel zu bieten: Eigenes Erleben der Erkrankung, ein gut vermitteltes Epilepsiekonzept, Erfahrungen – positive wie negative – mit der Behandlung, ambivalente Gefühle zu Behandlungsmöglichkeiten, eigene Versuche sich gegen die Anfälle zu wehren, Erfahrungen in der Selbsthilfegruppe und in der Familie sowie weitere Aspekte. Und obwohl diese vielen Themen nur angerissen werden können, erfolgt dies dennoch oftmals mit einer unglaublichen Tiefe.

Da viele Menschen mit Epilepsie berichten, dass die sozialen Auswirkungen der Krankheit die Einschränkungen durch die Anfälle überwiegen, ist die Bedeutung des Theaterstücks auch in Zusammenhang mit therapeutischen Prozessen sehr gross. Sie zeigt sich hier in einer sehr selbstbewussten, beispielhaften Auseinandersetzung mit der eigenen Krankheit, die ein klares Plädoyer dafür ist, sie weder abzulehnen noch zu tabuisieren, sondern sie anzunehmen und einen eigenen selbstbewussten Weg damit zu finden.

Das Stück bewältigt den Spagat zwischen sachlicher und anschaulicher Information, persönlichen Inhalten, Erlebnissen und Bewertungen, biographischen Elementen, „Dramatik“ und Humor in hervorragender Art und Weise. So gibt es beispielsweise eine Szene, in der die Schauspielerin als „Nervenzelle“ die klatscht, das Publikum als „angrenzende Nervenzellen“ zum Mitklatschen bewegt, was dann den Anfall in Form von andauernden Verbeugungen auslöst. Mit persönlichem Betroffensein, Schwierigkeiten im Umgang mit der Erkrankung, Arzt-Patientin-Beziehung, Selbsthilfe und sozialem Umfeld werden sehr viele Komponenten dargestellt, die im Leben mit einer Epilepsie eine Rolle spielen.

Mit zum Teil geradezu provokativer Offenheit werden die bitteren, unangenehmen, traurigen aber auch komischen und letztendlich stärkenden Aspekte einer aktiven Auseinandersetzung mit Krankheit dargestellt. Als Zuschauer erlebt man ein Wechselbad der Gefühle, ausgehend von Verwunderung über Erschrecken und stellenweise auch Ekel, oft weiß man nicht, ob man lachen oder weinen soll. Dennoch wird ein hoffnungsvolles Ende präsentiert, das darin besteht, einen eigenen Weg mit der Erkrankung zu suchen und zu finden.

Das Einfrauenstück sprüht im wahrsten Sinne des Wortes von akustischen, sprachlichen und visuellen kreativen und didaktischen Höhenflügen. Sprache, Gesang, Musik und Darstellung bilden eine Einheit, die den Betrachter fesselt und bis zum Schluss nicht loslässt. Komödiantische Einlagen und tiefsinng Ernsthaftigkeit wechseln sich ab. Es ist eine professionelle Initiative, aber angesichts der Tatsache, dass Frau Witt selbst seit mehr als 25 Jahren Epilepsie hat, ist es gelebtes Empowerment. Auf der Bühne präsentiert Frau Witt neben ihren Stärken als Schauspielerin auch ihre verletzliche Seite als „Epileptikerin“.

Über das Medium Theater kann das Thema Epilepsie auch Menschen ausserhalb des behandlungs- oder erkrankungsbezogenen Informationssettings ansprechen, also in der Freizeit, im „Vergnügen“. Es erreicht damit auch Menschen, die gegebenenfalls nicht direkt von dem Thema betroffen sind, und hat damit einen besonderen öffentlichkeitswirksamen Charakter. Auch Professionelle können von diesem fesselnden Theaterstück viel lernen.

Wir sind uns absolut sicher, dass Sibylle Ried ihre Freude an diesem Theaterstück zwischen Fallsucht und Sehnsucht gehabt hätte!

Herzlichen Glückwunsch!

Günter Krämer, Ingrid Coban und Gerd Heinen

Im letzten Heft der „Epileptologie“ wurde die Geschichte der Epileptologie-Entwicklung in der Schweiz interessant und vielseitig beleuchtet. Nach der Lektüre des letzten Beitrages von Herrn Prof. Dr. Dr. Thomas Grunwald muss man sich allerdings leider fragen, ob dort nicht «des Kaisers neue Kleider» vorgestellt werden. Dieser Text suggeriert, die Epileptologie in Zürich repräsentiere sich praktisch ausschliesslich in der Epilepsie-Chirurgie. Früher formierte sich zur Untersuchung und Behandlung der epilepsiekranken Menschen ein interdisziplinäres Team mit einem umfassenden Programm („Comprehensive Care“). Dazu gehörten als wichtige Bereiche neben der medizinischen Diagnostik und der medikamentösen sowie – als ultima Ratio – auch der operativen Therapie die Neuropsychologie, die Psychiatrie und die psychosoziale Betreuung der Epilepsiekranken. Für die derzeitige, neue Ausrichtung des ehemaligen Schweizerischen Epilepsie-Zentrums Zürich fand sich auch gleich eine neue Wortschöpfung («denn eben, wo Begriffe fehlen, da stellt ein neues Wort zur rechten Zeit sich ein!»- J.W. v. Goethe). Es ist die Rede von einer «behindertenmedizinischen Ausrichtung ». Was aber ist unter diesen ominösen Begriff eigentlich zu verstehen? Des Kaisers neue Kleider?

Anscheinend hat eine Verschiebung der Philosophie des Hauses stattgefunden. Unklar bleibt dabei: Wo eigentlich residiert dieser neue Kaiser? In der Klinik Lengg? Im ehemaligen Schweizerischen Epilepsie-Zentrum? In der Epilepsie-Klinik? In der Epilepsie-Stiftung? Oder in der Neurorehabilitations-Abteilung der Klinik Lengg? Oder vielleicht doch schon in der Uni-Klinik? Und wo, bitteschön, rangiert in dieser neuen Einrichtung eigentlich die eminent wichtige, im kritisierten Beitrag leider mit keinem Wort erwähnte Kinder-Epileptologie?

Auf die Lösung dieser Rätsel darf man gespannt sein.

*Dr. med. Ritva A. Sälke-Kellermann
Ehemalige Ärztliche Leiterin
der Klinik für Kinder und Jugendliche
am Schweizerischen Epilepsie-Zentrum Zürich*

Antwort auf den Leserbrief von Frau Dr. Ritva Sälke-Kellermann „Des Kaisers neue Kleider“

Wir danken Frau Dr. Ritva Sälke-Kellermann sehr für diesen wertvollen Hinweis auf die «Comprehensive Care», deren Darstellung in unserem Beitrag über die Entwicklung des Zentrums für Epileptologie und Epilepsiechirurgie in Zürich aus Platzgründen sicherlich zu kurz geraten ist. Selbstverständlich ist die Comprehensive Care, die unter dem Begriff der «Komplexbehandlung» nicht zuletzt auch Eingang in die SwissDRGs gefunden hat, ein wesentlicher Bestandteil des therapeutischen Angebots der Schweizerischen Epilepsie-Klinik an der Klinik Lengg, der Klinik für Neurologie des USZ und des Kinderspitals. Die Schweizerische Epilepsie-Klinik fühlt sich dem Konzept der Comprehensive Care sowohl im Rahmen der konservativen wie auch der epilepsiechirurgischen Therapie für Kinder, Jugendliche und Erwachsene nach wie vor speziell verpflichtet und wird diesen Gedanken auch in die neue institutionelle Zusammenarbeit tragen. Dies gilt in besonderer Weise auch für die Betreuung behinderter Kinder und Erwachsener, die unter dem Schlagwort der «Behindertenmedizin» derzeit erfreulicherweise europaweit zunehmend gesellschaftspolitische Beachtung findet.

Thomas Grunwald, Ian Mothersill, Christian Baumann

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 2015

Les demandes sont à adresser par voie électronique à muehlebach@epi.ch.

Voir instructions : http://www.epi.ch/_files/Forschung/Richtlinien_FF_f.pdf

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
8008 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, 8008 Zurich) jusqu'au

31.12.2015

et comporter les pièces suivantes :

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



D.g.à.d. : Dr. Thomas Mayer, Prof. Dr. Bernhard Steinhoff, Dr. Anne-Sophie Wendling, Dr. Günter Krämer et Florian Hummel (UCB)

Panégyrique Prix Alfred Hauptmann 2015

Mesdames, Messieurs, chers collègues, chère Madame Wendling et cher Bernhard !

Comme tout le monde le sait certainement entre-temps, le Prix Alfred Hauptmann doit son nom au neurologue et psychiatre allemand éponyme qui – alors qu'il était encore médecin assistant à Fribourg – a attiré l'attention sur l'effet antiépileptique du phénobarbital dans un bref article paru dans le magazine médical « Deutsche Medizinische Wochenschrift » et ainsi « découvert » l'antiépileptique aujourd'hui encore le plus utilisé au monde. On raconte que le fait qu'il devait, en tant que médecin de garde, passer la nuit à la clinique et que son sommeil était fréquemment interrompu par des patients agités n'est pas étranger à cette découverte. L'administration de phénobarbital, introduit peu avant comme hypnotique, permit, comme Alfred Hauptmann l'avait espéré, d'améliorer la qualité du sommeil des patients et donc la sienne. La diminution significative de la fréquence des crises des patients épileptiques fut une observation annexe très précieuse.

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 désormais doté sont mis à disposition par la société UCB, en Allemagne. Il récompense parmi les soumissions 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.

Le jury, composé des Professeurs Wolfgang Löscher (Hanovre), Rudolf Korinthenberg (Fribourg), Günther Sperk (Innsbruck) et de moi-même, remet le Prix Alfred Hauptmann, décerné pour la 17e fois en 2015, au Dr Anne-Sophie Wendling et au Prof. Dr Bernhard Steinhoff de Kork pour leurs deux études comparatives du succès thérapeutique obtenu et des conséquences neuropsychologiques d'une amygdalo-hippocampectomie sélective par rapport à une lobectomie temporelle standard chez les patients atteints d'épilepsie du lobe temporo-mésial et de sclérose hippocampique (1,2; 1 = étude primée, 2 = complément).

Anne-Sophie Wendling, née Ciesliski en 1981 en France, a obtenu son baccalauréat à Hagenau (Alsace) en 2000. Elle a ensuite étudié la psychologie et la neuropsychologie dans les universités de Strasbourg et de Lille jusqu'en 2005. Elle a terminé ses études de psychologie à l'Université Louis Pasteur de Strasbourg en 2003, puis décroché un master en psychologie, spécialité neuropsychologie clinique, évaluation périchirurgicale et réhabilitation cognitive à l'Université Charles de Gaulle à Lille en 2005. En 2012, elle a soutenu à la faculté de neurosciences de l'Université Louis Pasteur de Strasbourg sa thèse intitulée « Les déficits mné-

siques et émotionnels de l'épilepsie temporomésiale avec sclérose hippocampique sont-ils liés à l'étendue de la résection chirurgicale? » Ses séjours à l'étranger l'ont entre autres conduite en Angleterre en 1997 et aux Etats-Unis en 1998. Après plusieurs stages au Centre de l'épilepsie de Kork, elle y exerce depuis juillet 2005 en tant que neuropsychologue et s'occupe notamment de diagnostic préchirurgical, ainsi que d'études de médicaments antiépileptiques de phase II – IV.

Il n'est en réalité plus vraiment nécessaire que je présente le Professeur Bernhard Steinhoff. Né en 1961 à Offenbourg, il a obtenu son baccalauréat en 1980 avec un prix pour la meilleure performance globale, puis a étudié la médecine jusqu'en 1986 à Fribourg-en-Brisgau. Il a passé sa thèse sur le traitement antiépileptique par les bromures en 1989 auprès du Professeur Rolf Kruse à Kork. C'est également dans le secteur adultes du Centre de l'épilepsie de Kork qu'il a commencé en 1987 sa formation de médecin spécialiste, qu'il a poursuivie de 1990 à 1992 au Centre hospitalier universitaire de Munich-Grosshadern puis – après une interruption de six mois en tant que Research Fellow à la section épilepsie et neurophysiologie clinique de la Cleveland Clinic Foundation à Cleveland, Etats-Unis, auprès de Hans Otto Lüder – achevée en 1993 au service de neurophysiologie clinique de l'Université de Göttingen. De 1993 à 2000, il y a été chef de clinique et responsable du groupe de travail Epilepsie et EEG. En 1997, il a passé son habilitation en neurologie et neurophysiologie clinique, grâce à ses recherches sur le profil neurophysiologique d'antiépileptiques bien établis et nouveaux. En 2000, il est retourné au Centre de l'épilepsie de Kork, d'abord comme chef de clinique responsable de la clinique et du service ambulatoire pour adultes jusqu'en 2002 et depuis lors, en qualité de médecin-chef. Après sa nomination au poste de Professeur extraordinaire non titulaire à l'Université de Göttingen en 2001, il est, depuis son habilitation accélérée correspondante, Professeur extraordinaire non titulaire de neurologie et de neurophysiologie clinique à l'Université de Fribourg, ainsi que Professeur honoraire dans la filière technique médicale à l'Ecole supérieure d'Offenbourg. Il est l'auteur et le coauteur de nombreux travaux, dont 150 environ référencés par Medline, essentiellement dans le domaine de l'épileptologie clinique et de la neurophysiologie, axés sur la pharma-cothérapie, les effets secondaires des antiépileptiques et le diagnostic préopératoire de l'épilepsie. Il est entre autres membre du Cercle berlinois et du Cercle d'études d'épileptologie de Königstein. De 2003 à 2005, il a été premier président de la communauté de travail sur le diagnostic préopératoire de l'épilepsie et la chirurgie de l'épilepsie, de 2005 à 2007, premier président de la section allemande de la Ligue Internationale contre l'Epilepsie et de 2009 à 2013, coprésident de la Therapeutic Strategies Commission de l'ILAE. Depuis de nombreuses années, il est l'éditeur de la revue « Zeitschrift für Epileptologie », siège au comité consultatif de plusieurs

journaux internationaux de l'épilepsie et est consultant de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour les EEG dans le cadre des maladies à prions. Il a notamment déjà été récompensé du Prix de la meilleure thèse de la Société allemande de recherche sur l'épilepsie et d'un prix de la Société allemande de neurologie en tant que l'un des cinq meilleurs orateurs de l'académie de formation continue.

Dans les deux travaux récompensés, Madame Wendling et Monsieur Steinhoff se sont penchés sur un sujet controversé depuis que l'amygdalo-hippocampectomie sélective s'est popularisée dans les années 70. En Angleterre, aux Etats-Unis et plus encore dans des pays moins développés économiquement, beaucoup de centres chirurgicaux spécialisés dans l'épilepsie privilient encore toujours la résection en bloc des deux tiers antérieurs du lobe temporal, principalement parce qu'elle est plus facile à réaliser. Mais si la bonne qualité des résultats des traitements est comparable au regard des crises, l'amygdalo-hippocampectomie sélective comporte des avantages significatifs du point de vue neuropsychologique. Madame Wendling et Monsieur Steinhoff ont une nouvelle fois pu le démontrer d'une façon remarquable.

Au nom du jury, des Sociétés allemande et autrichienne d'Epileptologie et de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie, je félicite chaleureusement Madame Wendling et Monsieur Steinhoff pour cette distinction !



Günter Krämer

1. Wendling AS, Hirsch E, Wisniewski I, Davanture C, Ofer I, Zentner J, Bilic S, Scholly J, Staack AM, Valenti MP, Schulze-Bonhage A, Kehrl P, Steinhoff BJ. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2013; 104: 94-104
2. Wendling AS, Steinhoff BJ, Bodin F et al. Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesiotemporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis: post-operative facial emotion recognition abilities. *Epilepsy Res* 2015; 111: 26-32



D.g.à.d. : Dr. Thomas Mayer, Marion Witt, Dr. Günter Krämer et Dr. Heinz Bühler (Stiftung Michael)

Panégyrique Prix Sibylle Ried 2015

Mesdames, Messieurs, chers collègues, chère Madame Witt

Au nom des autres membres du jury, Ingrid Coban de Bielefeld et Gerd Heinen de Berlin, ainsi que du Dr Matthias Ried, frère de Sibylle Ried, agissant ici en qualité de consultant, et bien évidemment de la fondation Michael, représentée par le Dr Heinz Bühler, je suis très heureux de décerner le Prix Sibylle Ried 2015 à Madame Marion Witt et à Monsieur Hans König, qui n'a malheureusement pas pu assister à cette cérémonie.

Ce prix, décerné aujourd'hui pour la septième fois depuis 2001 et doté de 2 500 euros, est accompagné d'un certificat. Son montant est financé et mis à disposition grâce aux intérêts de la donation Sibylle Ried à la fondation Michael, à laquelle cette dernière, diverses entreprises pharmaceutiques, l'ancienne maison d'édition « attitrée » de Madame Ried, Blackwell Wissenschafts-Verlag, la famille Ried et d'autres particuliers ont contribué. Il est 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. Jusqu'à la remise de 2011, les membres du jury avec droit de vote étaient Madame Gisela Schüler, Monsieur Rupprecht Thorbecke et moi-même.

Née en 1966, Marion Witt est une artiste indépendante, qui a exercé les activités de marionnettiste, d'actrice, de metteuse en scène, d'auteure et de chargée de cours. Elle a passé le premier examen d'Etat dans les disciplines pédagogie, biologie, géographie et physique dans une haute école pédagogique en 1993. Elle a achevé sa formation de marionnettiste au Figurentheater-Kolleg de Bochum en 1996 et est cofondatrice du théâtre « compagnia t » (<http://www.compania-t.de/kurse/marion-witt/>). L'élément clé de ses mises en scène pour enfants et adultes réside dans la dramatisation d'œuvres littéraires ou d'histoires fantastiques contemporaines. Marion Witt envisage le théâtre comme un média permettant d'observer et de remettre en question la réalité sociale. En termes de style, ses mises en scène sont axées sur les contenus et leurs significations. Toutes ont en commun leur approche interdisciplinaire. La comédie, le théâtre de marionnettes, la danse et la musique s'y mélangent. Marion Witt a participé à de nombreux festivals et tournées et ses coopérations avec d'autres théâtres et institutions ainsi que ses activités de metteuse en scène invitée ou mandatée complètent son propre travail théâtral. Ces dernières années, elle a en outre assumé davantage de fonctions d'enseignement. Elle vit avec sa famille à Brême.

Né en 1962, Hans König est lui aussi un artiste indépendant. Il a commencé sa carrière d'autodidacte

avec des productions artistiques alors qu'il n'avait pas 17 ans. D'abord auteur-compositeur, il exerce depuis le milieu des années 80 les activités de metteur en scène, d'auteur, de chargé de cours, d'acteur et de musicien. Il a été l'un des fondateurs de l'ensemble de théâtre d'action « théâtre du pain » et est très proche des courants de l'absurde et du réalisme magique. En tant que metteur en scène, il s'est depuis le milieu des années 90 spécialisé dans les grands projets en plein air (Kreuzweg Asyl, Little Nemo in Slumberland, Bremer Höllen, Grosse Freiheit Vegesack, Domfestspiele Verden, mise en scène de bâtiments et terrains, entre autres ; <http://www.hanskoenig.net/>). Plusieurs pièces lui ont été commandées pour des projets théâtraux en Allemagne et il travaille en outre en tant que chargé de cours dans les domaines de la mise en scène, de la comédie et de la gestion culturelle. Lui aussi vit à Brême avec sa famille.

Ensemble, Madame Witt et Monsieur König ont imaginé et écrit la pièce

Steile Welle.

(*Onde abrupte. Un one woman show sur l'épilepsie et la nostalgie, avec comédie, théâtre d'objets et musique*)

en 2013. Madame Witt en a été la comédienne et Monsieur König, le compositeur et le metteur en scène.

« Steile Welle » est le fruit d'une coopération avec l'hôpital du diaconat de Rothenburg et l'association Gesundheitsladen Bremen e.V. (magasin de santé de Brême) et a été soutenu par les associations Diakonisches Werk der Evangelisch-lutherischen Landeskirche Hannover e.V (œuvres du diaconat de l'Église évangélique luthérienne de Hanovre) et Aktion Mensch. A la première du 6 juin 2013 ont depuis succédé plus de 20 représentations supplémentaires dans toute l'Allemagne.

La pièce aborde le sujet de la maladie d'une façon inédite en prenant l'épilepsie pour exemple. Elle est très riche en termes de contenu : un vécu personnel de la maladie, une conception de l'épilepsie bien transmise, les expériences – positives comme négatives – en matière de traitement, les sentiments ambivalents au regard des options thérapeutiques, les tentatives de lutter soi-même contre les crises, les expériences dans le groupe d'entraide et la famille, ainsi que d'autres aspects. Et même si toute cette palette de thèmes ne peut être qu'effleurée, elle l'est souvent avec une étonnante profondeur.

Comme beaucoup de personnes épileptiques rapportent que les conséquences sociales de la maladie sont plus handicapantes encore que les crises proprement dites, la pièce de théâtre revêt également une grande importance en lien avec les processus thérapeutiques. Elle se présente ici comme une réflexion consciente, exemplaire sur la maladie personnelle, invitant clairement à ne pas la rejeter ni la rendre taboue,

mais au contraire à l'accepter et à trouver sa propre manière d'y faire face avec assurance.

La pièce réussit le tour de force de concilier à merveille des informations à la fois objectives et compréhensibles, des contenus, expériences et évaluations personnels, des éléments biographiques, une intensité dramatique et de l'humour. Il y a par exemple une scène où la comédienne, qui incarne un « neurone » en train d'applaudir, incite les spectateurs – « les neurones adjacents » – à applaudir à leur tour, provoquant une crise qui l'oblige à s'incliner sans arrêt. Avec le fait d'être personnellement concernée, les difficultés à gérer la maladie, la relation médecin/patiente, l'entraide et l'environnement social, la pièce aborde de nombreux points importants de la vie avec l'épilepsie.

Avec une franchise quasi provocante, elle évoque les aspects amers, désagréables, tristes, mais aussi drôles et fortifiants d'une réflexion active sur la maladie. En tant que spectateur, on est soumis à une alternance de sentiments allant de l'étonnement à l'effroi en passant parfois par le dégoût – souvent, on ne sait plus si l'on doit rire ou pleurer. Pourtant, la fin est chargée d'espérance, puisqu'elle consiste à chercher et à trouver sa propre manière de faire face à la maladie.

Le one woman show déborde littéralement de temps forts créatifs et didactiques acoustiques, linguistiques et visuels. La parole, le chant, la musique et l'interprétation forment un tout qui captive le spectateur de bout en bout. Les intermèdes humoristiques alternent avec une profonde gravité. C'est une initiative professionnelle, mais compte tenu du fait que Madame Witt souffre d'épilepsie depuis plus de 25 ans, c'est aussi de l'empowerment vécu. Sur scène, elle révèle ses forces en tant que comédienne et ses faiblesses en tant qu'« épileptique. »

Grâce au média du théâtre, le thème de l'épilepsie peut également toucher des gens en dehors du cadre de l'information liée au traitement ou à la maladie, c'est-à-dire dans un environnement de loisirs, de « plaisir ». La pièce touche ainsi aussi des personnes qui ne sont pas directement concernées par le sujet et est donc particulièrement efficace en termes de sensibilisation du public. Même les professionnels peuvent apprendre beaucoup de ce one woman show captivant.

Et nous sommes tout à fait certains que Sibylle Ried aurait apprécié cette pièce de théâtre entre épilepsie et nostalgie !

Félicitations !

Günter Krämer, Ingrid Coban und Gerd Heinen

Les habits neufs de l'empereur

Dans le dernier numéro de la revue « Epilepsie », l'histoire de l'évolution de l'épileptologie en Suisse a été éclairée sous de nombreux jours intéressants. Toutefois, après avoir lu le dernier article du Prof. Dr Thomas Grunwald, on doit malheureusement se demander s'il n'y présente pas les « habits neufs de l'empereur ». Ce texte suggère que l'épileptologie à Zurich se limite quasi exclusivement à la chirurgie de l'épilepsie. Autrefois, une équipe interdisciplinaire au programme complet (« Comprehensive Care ») s'est pourtant formée pour l'examen et le traitement des patients épileptiques. Outre le diagnostic médical, le traitement médicamenteux et, en dernier ressort, le traitement chirurgical, ce programme incluait comme disciplines importantes la neuropsychologie, la psychiatrie et le suivi psychosocial des personnes épileptiques. Un néologisme apparut aussi immédiatement pour qualifier l'orientation, nouvelle à l'époque, du Centre suisse de l'épilepsie (« car, où les idées manquent, un mot peut être substitué à propos » J.W. v. Goethe). Il est question d'une orientation vers la « médecine du handicap », mais que faut-il vraiment entendre par cette expression douteuse? Les habits neufs de l'empereur ?

De toute évidence, il y a eu une évolution dans la philosophie de la maison. Mais un aspect reste obscur : où ce nouvel empereur réside-t-il précisément ? A la clinique Lengg ? Dans l'ancien « Centre suisse de l'épilepsie » ? A la clinique de l'épilepsie ? A la fondation de l'épilepsie ? Ou au service de réadaptation neurologique de la clinique Lengg ? A moins que ce ne soit déjà à l'hôpital universitaire ? Et, je vous le demande, quelle place l'épileptologie juvénile extrêmement importante mais dont, malheureusement, l'article critiqué ne dit mot, occupe-t-elle dans cette nouvelle institution ?

La solution de cette énigme est attendue avec impatience.

*Dr méd. Ritva A. Sälke-Kellermann
Ancienne directrice médicale
de la clinique pour enfants et adolescents
du Centre suisse de l'épilepsie à Zurich*

Zurich, le 1^{er} juillet 2015

Réponse au courrier des lecteurs du Dr Ritva Sälke-Kellermann « Les habits neufs de l'empereur »

Nous remercions la Dr Ritva Sälke-Kellermann pour sa précieuse remarque sur le « Comprehensive Care », dont la présentation dans notre article sur l'évolution du Centre de l'épileptologie et de la chirurgie de l'épilepsie de Zurich était sans aucun doute trop brève faute de place. Bien entendu, le Comprehensive Care, qui a notamment fait son entrée dans les SwissDRG sous le terme de « traitements complexes », constitue un élément essentiel de l'offre thérapeutique de la clinique suisse de l'épilepsie à la clinique Lengg, à la clinique de neurologie de l'hôpital universitaire de Zurich et à l'hôpital des enfants. Aujourd'hui comme hier, la Clinique suisse de l'épilepsie reste extrêmement attachée au concept de Comprehensive Care, tant dans le cadre du traitement conservateur que chirurgical de l'épilepsie pour les enfants, les adolescents et les adultes et conservera cet état d'esprit dans la nouvelle collaboration institutionnelle. Cela vaut tout particulièrement pour le suivi d'enfants et d'adultes handicapés qui, sous le mot-clé de « médecine du handicap », attire aujourd'hui une attention sociopolitique croissante et réjouissante dans toute l'Europe.

Thomas Grunwald, Ian Mothersill, Christian Baumann

2015

29.-30.10.2015 | Bern, BernExpo

Jahrestagung 2015 Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

Gastgesellschaften: Schweizerische Gesellschaft für Verhaltensneurologie, Schweizerische Gesellschaft für Neurorehabilitation, Schweizerische Kopfwehgesellschaft in Zusammenarbeit mit dem Ärztlichen Beirat der Schweizerischen Multiple Sklerose Gesellschaft
Information: <http://kongress.imk.ch/sng2015preview/>
Intro

31.10.-5.11.2015 | Santiago, Chile

XXII World Congress of Neurology (WCN)

Information: Kenes International,
1-3 Rue de Chantepoulet, P.O. Box 1726, 1211,
Genf 1,
Tel. 0041 / 22 / 9080488,
Fax 0041 / 22 / 9069140,
www.wcn-neurology.com/congress-information

7.11.2015 | Zürich

Patiententag

Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

14.11.2015 | Zürich

Epilepsiesymposium

Information: Silvia Baader,
Tel. 0041 / 44 / 3876302,
e-mail: silvia.baader@kliniklengg.ch

3.12.2015 | Biel/Bienne, 17 Uhr

Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

3.12.2015 | Biel/Bienne, 19.30 Uhr

Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84, 8008 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

4.-8.12.2015 | Philadelphia, Pennsylvania, USA

69th 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/>

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Margret Becker, lic. phil. I

Seefeldstrasse 84

CH-8008 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

Titelbild

www.istockphoto.com, Fotograf: haydenbird

Belichtung | Druck

Bruns Druckwelt GmbH & Co. KG

D-32423 Minden, www.bruns-druckwelt.de

Auflage

1.200 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte

des Schweiz. Epilepsie-Zentrums

Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich