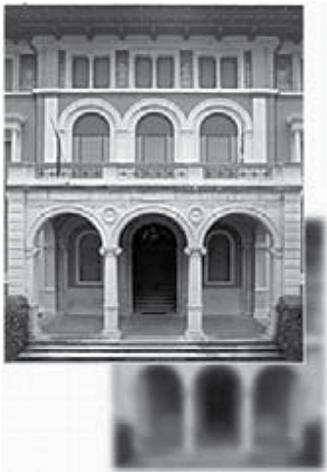


Z Epileptol 2012 · 25:149–152
DOI 10.1007/s10309-012-0241-y
© Springer-Verlag 2012

STIFTUNG
MICHAEL

Korrespondenzadresse
STIFTUNG MICHAEL
Münzkamp 5, 22339 Hamburg
Tel.: +49-(0)40 5388540
Fax: +49-(0)40 5381559
E-Mail: stiftungmichael@t-online.de
Homepage: www.stiftungmichael.de



24. Praxisseminar über Epilepsie

9. – 12. September 2012
in Gargnano / Gardasee

Auch in diesem Jahr findet unsere Fortbildung wieder im September statt, eine der schönsten Zeiten am Gardasee. Direkt am Ufer des Sees liegt unser historisches Tagungsgebäude, der geschichtsträchtige Palazzo Feltrinelli. Wer schon einmal dort war, weiß die kollegiale Atmosphäre und die anregenden Diskussionen im Anschluss an die Vorträge oder in den Gruppenseminaren am Nachmittag zu schätzen. Die italienische Küche sorgt während des Seminars für Stärkung.

Vorläufiges Programm

Vorträge (vormittags):

- Praktische Anwendungen neuer Antiepileptika
Günter Krämer
- Mechanismen der Wirkung und Resistenz von Antiepileptika
Heidrun Potschka
- Mechanismen der Auslösung und Hemmung von Anfällen
Peter Wolf

- Immunologische Epilepsiebehandlung am Beispiel der Tuberösen Sklerose
Ulrich Stephani
- Epilepsie und / oder Schlaganfall
Walter Christe
- Migräne und Epilepsie
Ulrich Stephani
- Prognose bei Juveniler Myoklonischer Epilepsie
Dieter Janz
- Musikogene und andere Reflexepilepsien
Bettina Schmitz
- Neue ambulante Versorgungssysteme in der Epilepsiebehandlung: §116b, MVZ, Schwerpunktpraxis
Margarete Pfäfflin

Gruppenseminare (nachmittags):

- Fallseminar zu Epilepsie
- Führerschein und Epilepsie
- Neue AED im praktischen Einsatz
- Schwangerschaft und Epilepsie
- Arbeit und Epilepsie / Epideg-Studie
- Antiepileptika: Wirksamkeit (einschl. Prädiktivität durch Tierversuche)
- EEG- und Video-EEG-Kurs für Anfänger und Fortgeschrittene
- Kinder-EEG

Wissenschaftliche Leitung:

Bettina Schmitz (Berlin)
Ulrich Stephani (Kiel)

Beginn: Samstag, 9. September 2012, 19.30 Uhr
Ende: Mittwoch, 12. September 2012, ca. 13.00 Uhr

Für die Teilnahme an dieser Veranstaltung werden 10 Fortbildungspunkte für das Epileptologie-Zertifikat der DGfE vergeben.

Ein Zuschuss von 350 € kann von allen Ärztinnen und Ärzten bis zum 35. Lebensjahr vom Schatzmeister der DGfE beantragt werden (siehe Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie in diesem Heft).

Weitere Informationen, Teilnahmebedingungen und Anmeldung: www.seminargargnano.de oder direkt bei Frau Reith im Stiftungsbüro
Telefon: 0049 (0)40-5388540

Symposium der Stiftungen

Es gibt in Deutschland mehrere Stiftungen zugunsten von Epilepsie. Um ihre Ziele bekannt zu machen und ihre Zusammenarbeit zu fördern, hatte die Deutsche Gesellschaft für Epileptologie auf ihrer letzten Jahrestagung Anfang März 2012 in Stuttgart ein "Symposium der Stiftungen" eingerichtet. Gemeinsames Thema war "Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME)". Vertreten waren die STIFTUNG MICHAEL und die von Prof. Peter und Jütte Wolf gegründete Stiftung für Epilepsie. Den Vorsitz hatten Bettina Schmitz / Berlin und Holger Lerche / Tübingen. Vortragende und Vorträge waren folgende:

Dieter Janz / Berlin

Klinische Aspekte der JME

Die aus frühen Verlaufsstudien gewonnene Erfahrung, dass JME zwar bei der Wahl des geeigneten Medikaments – in der Regel Valproat – leicht zu behandeln, auf Dauer aber wegen der häufigen Rückfälle nach Absetzen kaum je auszuheilen sei, wurde Grund zu der Empfehlung, die Behandlung lebenslang durchzuführen.

Jahrzehntelang vorgenommene Studien führen zu etwas günstigeren Urteilen. Baykan et al. (2009) kamen bei einer Verlaufsdauer von 20 Jahren unter 48 Patienten in 65% zu (einer mindestens 5 Jahre dauernden) Anfallsfreiheit, die in einem Viertel der abgesetzten Fälle dauerhaft blieb. Camfield und Camfield (2009) berichten über 23 Fälle, von denen in der Beobachtungszeit von 26 Jahren 78% anfallsfrei wurden. Unter den Fällen, die abgesetzt wurden, blieb die Hälfte auch ohne Medikamente anfallsfrei. Wir (P. Senf, B. Schmitz, M. Holtkamp, D. Janz) haben den Krankheitsverlauf von 66 Patienten 45 Jahre nach Krankheitsbeginn er-

fragt: 59% waren (mindestens die letzten 5 Jahre) anfallsfrei geworden. Unter 14 Patienten, bei denen die Medikation im Laufe der Zeit abgesetzt wurde, kam es bei 3 zu Rückfällen, bei 11 (3,7-mal) nicht. Das heißt, dass nach jahrzehntelanger kontrollierter Behandlung bei JME die Chance, auch ohne Medikamente anfallsfrei zu bleiben, das Risiko von Rückfällen um das 3,7-Fache überwiegt. Unter allen klinischen Parametern war der einzig sicher negative Prädiktor eine Kombination mit Absencen.

Schlafmangel ist nach der Literatur der am häufigsten angegebene äußere Faktor, der Anfälle bei JME auslöst. Dem kommt häufig eine endogene Verschiebung des Schlaf-Wachrhythmus entgegen, der im gewöhnlichen Alltag die Schlafzeit ohnehin verkürzt. Um diese klinische Erfahrung zu überprüfen, wurde in unserem Arbeitskreis eine kontrollierte Befragung von nach Alter, Geschlecht und Erkrankungsbeginn vergleichbaren je 20 Patienten mit JME und temporaler Epilepsie durchgeführt (T. Pung und B. Schmitz, 2006). Zur Untersuchung wurde ein in der Schlafdiagnostik gebräuchlicher Fragebogen benutzt, mit dem man seine circadiane Rhythmik selbst bestimmen kann. Die Antworten fielen signifikant eindeutig im Sinne der Hypothese aus, sodass es zur Vermeidung von Rückfällen geboten ist, in der therapeutischen Beratung auch auf eine Veränderung des Lebensstils hinzuwirken.

Doch reichen pädagogische Ratschläge oft nicht aus, weil Patienten mit JME eine gewisse Schwäche haben, gute Vorsätze auch durchzuführen, was sie oft als "unzuverlässig" erscheinen lässt. Die zugrunde liegenden neuropsychologischen Vorgänge und ihre genetischen Bedingungen sind neuerdings unter dem Titel "Prospective memory

in patients with juvenile myoclonic epilepsy and their healthy siblings" (B. Wandschneider, U.A. Kopp, M. Kliegel, U. Stephani, G. Kurlemann, D. Janz, B. Schmitz) untersucht und publiziert worden.

Unter "prospektiver Erinnerung" versteht man im Gegensatz zu der Erinnerung an das, was man getan hat, die Erinnerung und Ausführung dessen, was man zu tun vorhatte. Dieser Vorgang wird gegliedert in die Bildung eines Planes mit Einkodierung des Inhalts und der Absicht, die Aufrechterhaltung der Intention über einen gewissen Zeitraum, die dann selbständig initiiert und schließlich auch plangetreu ausgeführt wird. 19 Patienten mit JME, 21 Geschwister und 21 gesunde Kontrollen wurden untersucht. Im Ergebnis zeigten Patienten und Geschwister spezifische, wenn auch verschieden ausgeprägte Defizite.

Die Quintessenz dieser Arbeit ist, dass diese "gewisse Schwäche" der prospektiven Erinnerung genetisch bedingt, also eine endogene Mitbedingung der Anfallsbereitschaft bei JME ist. Diese Erfahrung hat Konsequenzen für die Interpretation der Anfallsentstehung und für den therapeutischen Umgang mit den Patienten mit JME.

Peter Wolf / Dianalund (Dänemark)

Reflexepileptische Phänomene bei JME und Abgrenzung zu Epilepsien: Aufschlüsse über die Iktogenese

Reflexepilepsien, definiert als die regelhafte Auslösbarkeit epileptischer Anfälle durch spezifische sensorische oder kognitive Reize, sind von besonderem wissenschaftlichen Interesse, weil sie Einblick in die Anfallsentstehung unter natürlichen Verhältnissen gewähren. Von allen epileptischen Syndromen ist die JME dasjenige mit den meisten reflexepileptischen Phänomenen:

Fotosensibilität 40-50%, Lid-schlussempfindlichkeit in 5-10%, sprech- und leseinduzierte periorale Reflexmyoklonien in 25-30%, Praxisinduktion in 25-30% (Japan 50%) der Fälle. Dies ist bereits die deutlichste Abgrenzung zu den fokalen Epilepsien, bei denen reflexepileptische Mechanismen viel seltener sind, obwohl man unmittelbar das Gegenteil erwarten würde, da man bei fokalen Epilepsien das iktogene Areal gezielter reizen können sollte.

Untersuchungen mit den neuesten Methoden haben zu diesem Thema eine Reihe von wichtigen Erkenntnissen gezeigt:

- Fotosensibilität: die Arbeitsgruppe von Herrn Stephani in Kiel hat mit der EEG-getriggerten funktionellen Magnetresonanztomographie (EEG-fMRT) gezeigt, dass die durch intermittierende Lichtreize ausgelösten EEG-Muster vom Typ Spike-Wave durch ein Wechselspiel von Aktivierung und Deaktivierung kortikaler Areale in den Frontal-, Occipital- und Parietallappen erzeugt werden ohne Beteiligung des Thalamus, der in der Generierung spontaner Spike-Waves bei Absencen eine wesentliche Rolle spielt. Erst wenn fotosensible Patienten über die epileptische Aktivität hinaus auch klinische Anfälle entwickeln, werden sekundär subkortikale Strukturen (Thalamus sowie bei visuellen Anfallsphänomenen Colliculi superiores und Corpus geniculatum laterale) einbezogen.
- Periorale Reflexmyoklonien wurden von der Londoner Arbeitsgruppe von Duncan et al. mit der fMRT bei Patienten mit Primärer Leseepilepsie untersucht, die phänotypisch identische Reflexmyoklonien haben. Der Hauptbefund war eine übermäßige Aktivierung der beidseitigen Cortexareale, die normalerweise beim Lesen einbezogen sind. Nur 2 der 9 untersuchten Patienten zeig-

ten auch eine Aktivierung des Thalamus, und der eine davon hatte eine JME.

Zur Aktivierung durch Praxis und Sprechen hat die Arbeitsgruppe von Frau Yacubian in São Paulo erstmals dem Phänomen Aufmerksamkeit geschenkt, dass dieselben Reize, die epileptische EEG-Aktivität auslösen oder verstärken können, diese manchmal auch hemmen. Dies spricht dafür, das Prinzip der Reflexepilepsie zu einem umfassenderen Prinzip der exogenen Modifizierbarkeit epileptischer Anfälle in diesen Fällen zu erweitern. Ein von der Epilepsiegesellschaft Wolf gefördertes internationales Konsortium „Epilepsien mit exogener Modifizierbarkeit (EpExMo)“ widmet sich jetzt dem Studium dieser Zusammenhänge. An 60 Patienten mit JME aus 6 beteiligten Zentren (Dianalund/Dänemark, Ljubljana/Slowenien, Montevideo/Uruguay, New Delhi/Indien, São Paulo/Brasilien und Shizuoka/Japan) wurde mit einer statistischen Definition, die die natürlichen Fluktuationen der Spike-Häufigkeit besser berücksichtigte, die Modifizierbarkeit in beide Richtungen bestätigt, wobei das Phänomen der Hemmung allerdings seltener war als zuvor angenommen. Während die Auslösung von Spikes eher aufgabenspezifisch erschien, dürfte es sich bei der Hemmung eher um einen unspezifischen Effekt kognitiver Aktivierung handeln.

Betrachtet man im Zusammenhang damit den von Herrn Vollmar referierten neuen Befund einer erhöhten motorischen Konnektivität bei der JME und erinnert sich gleichzeitig daran, dass diese Patienten auch besonders stark auf anfallsbegünstigende Einflüsse wie Schlafentzug oder Alkohol reagieren, dann könnte in allem eine erhöhte Sensibilität gegen äußere Reize zum Ausdruck kommen, welche die Basis für die hohe externe Modulierbarkeit des weitverzweigten bihemisphärischen ichtogenen Systems bei der JME darstellt.

Friedrich Woermann / Bielefeld-Bethel

Strukturelle MRT bei JME – Voxelbasierte Morphometrie

Es gilt weiterhin, dass bei Patienten mit JME die individuelle klinische Magnetresonanztomographie (MRT) unauffällig ist. Gruppenvergleiche zwischen den MRTs von Patienten mit JME mit denen normaler Kontrollpersonen haben Veränderungen insbesondere in den Frontallappen ergeben. Eine der dabei verwendeten Methoden heißt voxel-basierte Morphometrie (VBM). Bei der VBM werden MRTs normalisiert (vergleichbar gemacht) und automatisch segmentiert, um dann Bildelement-für-Bildelement (voxel-für-voxel) miteinander verglichen zu werden. Erste VBM-Ergebnisse bei Patienten mit JME zeigen Zunahmen der grauen Substanz im mesialen Frontallappen (Woermann et al., Brain 1999). Nachfolgende VBM-Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich und weisen sowohl Zu- als auch Abnahmen peri-insulär und cerebellär auf. Diese Ergebnisse stellen das Konzept der generalisierten Epilepsien insofern in Frage, als dass sie die Bedeutung einzelner Hirnregionen hervorheben. Ob sich daraus klinisch relevante Ansätze ergeben, bleibt abzuwarten.

Unabhängig davon sollte auch bei Patienten mit JME ein MRT durchgeführt werden – und zwar spätestens, wenn das Medikament der ersten Wahl nicht greift und die Diagnose in Frage gestellt werden muss.

Christian Vollmar / München

Funktionelle und strukturelle Konnektivität bei JME

Hintergrund Juvenile Myoklonische Epilepsie (JME) ist die häufigste generalisierte Epilepsie des Erwachsenenalters. Sie ist klinisch dominiert durch myoklonische Anfälle, die

durch verschiedene Triggerfaktoren ausgelöst werden können. Neben auch bei anderen Epilepsien häufigen Faktoren wie Schlafentzug oder Medikamentenreduktion, können bei JME die Anfälle auch durch kognitive Anstrengung oder komplexe manuelle Tätigkeiten ausgelöst werden. Die genauen Mechanismen dieser sehr spezifischen Auslöser sind bisher unbekannt. Es ist bekannt, dass der Motorkortex hyperexzitable ist, und dass die Myoklonien kortikal in der Zentralregion generiert werden. In morphometrischen MRT-Untersuchungen wurden wiederholt Veränderungen im mesialen Frontallappen beschrieben. JME-Patienten zeigen neuropsychologisch Defizite bei exekutiven Funktionen des Frontallappens.

Methoden 29 Patienten mit JME wurden mit funktioneller MRT (fMRT) und Diffusion Tensor Imaging (DTI) untersucht, um funktionelle und strukturelle Konnektivität darzustellen. Zum Vergleich dienten 26 gesunde Kontrollpersonen. Während der fMRT wurde ein räumliches Arbeitsgedächtnisparadigma ausgeführt. Die Untersuchung wurde auf einem 3T GE Signa-MRT durchgeführt, für die fMRT wurden T2*-gewichtete EPI-Sequenzen mit TR 2500 ms, TE 25 ms, 3,75 mm Voxelgröße und 3 mm Schichtdicke aufgezeichnet, die DTI-Sequenz bestand aus 60 2,4 mm Schichten mit 1,8 mm Voxelgröße. Es wurden EKG-getriggert 52 diffusionsgewichtete Volumina ($b=1200 \text{ mm}^2/\text{s}$) und 6 T2 gewichtete Volumina ($b=0$) aufgezeichnet. Die Datenauswertung erfolgte mittels der Softwarepakete SPM und FSL.

Ergebnisse In der fMRT zeigte sich bei JME-Patienten im Vergleich zu Gesunden eine mit kognitiver Last zunehmende Ko-Aktivierung des primär motorischen Kortex in der Zentralregion und des supplementär motorischen Areals (SMA). Die funktionelle Konnektivität zwischen dem präfrontal und parietalen kognitiven Netzwerk und dem mo-

torischen System (Zentralregion und SMA) war erhöht und die Aktivität im motorischen System wurde von der Schwierigkeit der kognitiven Aufgabe moduliert. Die funktionelle Konnektivität war bei Patienten mit weiter bestehenden Anfällen höher als bei den Anfallsfreien. Ferner zeigte sich eine gestörte aufgabeninduzierte Deaktivierung mesial zentral und frontal. In den DTI-Daten zeigte sich eine erhöhte strukturelle Konnektivität der prä-SMA in die Zentralregion, die signifikant mit der funktionellen Konnektivität korrelierte. Ferner zeigte sich eine reduzierte intrafrontale Konnektivität sowie – speziell bei photosensitiven Patienten – eine erhöhte Konnektivität der SMA zum Okzipitallappen.

Bedeutung Die Daten zeigen eine erhöhte funktionelle und strukturelle Konnektivität zwischen dem frontoparietalen kognitiven System und dem motorischen System in JME. Dies bietet eine Erklärung für den spezifischen Effekt der Triggerung myoklonischer Anfälle durch kognitive Aufgaben oder durch Praxis bei JME. Mesiale frontale Strukturen, insbesondere die SMA scheinen hierbei eine besondere Rolle zu spielen. Die hier beobachtete veränderte funktionelle Konnektivität ist vermutlich das funktionelle Korrelat der in der Vergangenheit beschriebenen morphometrischen Veränderungen. Die reduzierte intrafrontale Konnektivität ist möglicherweise mit neuropsychologischen Defiziten korreliert und die erhöhte Konnektivität zwischen dem Okzipitallappen und der SMA bietet eine Erklärung für die hohe Rate von Photosensitivität bei JME. Die Daten zeigen jedoch auch die Heterogenität der Patientengruppe. Weitere Untersuchungen an Subgruppen mit bestimmten Anfallsauslösern werden in Zukunft weitere Einblicke in die Pathogenese der JME erlauben.

STIFTUNGSRAT

Neuer Vorsitz, neue Mitglieder

Nach dem Rücktritt des Gründungsmitglieds Prof. Dr. Dieter Janz mit Ende des Jahres 2008 vom Vorsitz und der stellvertretenden Leitung seither durch Prof. Dr. Peter Wolf hat der Stiftungsrat in seiner Sitzung am 9. März 2012 Frau Prof. Dr. Bettina Schmitz zu ihrer Vorsitzenden gewählt.

Nach dem turnusgemässen Ausscheiden von Andreas Graf Hardenberg mit Ende des Jahres 2010 hat der Stiftungsrat den Neuropädiater Dr. Hans Holthausen (Vogtareuth) und 2011 die Dipl.-Psychologin Frau Margarete Pfäfflin (Bielefeld) als neue Mitglieder zugewählt.

Die aktuelle Gliederung der Stiftung ist daher folgende:

Stiftungsrat

Prof. Dr. med. Bettina Schmitz (Vorsitzende)
Prof. Dr. med. Peter Wolf (stellv. Vorsitzender)
Dr. phil. Agathe Bühler
Dr. med. Hans Holthausen
Prof. Dr. med. Dieter Janz
Dipl. Psych. Margarete Pfäfflin
Rupprecht Thorbecke, MA

Vorstand

Dr. jur. Heinz Bühler

Büroleitung

Sabine Reith

JUBILÄUM 50 Jahre Stiftung Michael

Am 6. Oktober 2012 feiert die Stiftung Michael mit ihren Freunden und Förderern ihr 50-jähriges Bestehen.

Ort:

Mendelssohn-Remise in
Berlin-Mitte, Jägerstrasse 51

Zeit:

17h Festakt, im Anschluss
Empfang mit open end
in Hof und Remise

Anmeldungen bis 31. Juli 2012
im Büro der Stiftung Michael
Münzkamp 5, 22339 Hamburg
Telefon: 040 - 538 8540
Telefax: 040 - 538 1559
post@stiftung-michael.de
www.stiftung-michael.de