

epiKurier

Ausgabe

4

2011

Sonderdruck

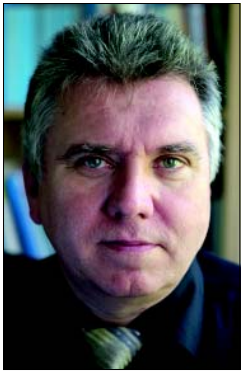


Themen

Das
Dravet-Syndrom

Zweite
Dravet-Familien-
Konferenz

Das Dravet-Syndrom



Prof. Dr. med. Ulrich Brandl, Universitätsklinikum Jena

Das Dravet-Syndrom ist ein 1978 erstmals von Charlotte Dravet als „Schwere myoklonische Epilepsie des Kleinkindesalters, SMEI“ beschriebenes Krankheitsbild mit (oft fieberinduzierten) großen Anfällen, Myoklonien und einer Beeinträchtigung der geistigen Entwicklung der Kinder.

Da das Wissen um Mechanismus, Genetik und Behandlung dieser Erkrankung in den letzten Jahren mehr zugenommen hat als bei den meisten anderen Epilepsieformen, ist diese trotz des relativ seltenen Auftretens (ein Erkrankungsfall auf 30.000 - 40.000 Kinder) ein aktuell viel diskutiertes Thema.

Die typischen Symptome sind altersabhängig, der Beginn der Erkrankung liegt meistens im ersten Lebensjahr:

1. Lebensjahr:

Die Erkrankung beginnt meistens um 5 -7 Monate herum mit heftigen - vorwiegend klonischen - Anfällen mit (häufiger) oder ohne (seltener) Fieber. Im Gegensatz zu den harmlosen und häufigen Fiebrkrämpfen dauern diese Anfälle oft besonders lange (meistens mehr als 20 Minuten) und sind oft nur mit Medikamenten zu stoppen. Der erste Anfall kann nach einer Impfung auftreten - das ist häufig auch der erste Anlass im Leben eines Kindes, Fieber zu bekommen. Dann treten auch große Anfälle ohne Fieber auf. Die Anfälle können auch halb- und wechselseitig sein („alternierendes Hemi-Grand mal“). Bis zum Auftreten der Anfälle ist die Entwicklung der Kinder normal.

2. - 5. Lebensjahr:

Im Kleinkindesalter treten meistens myoklonische Anfälle mit einzelnen oder wiederholten Zuckungen an beiden Kör-

perhälfen hinzu. Es können auch Absenzen auftreten. Manche Kinder haben stundenlange - bis mehrere Tage dauernde Dämmerzustände. Das Problem großer Anfälle, besonders bei Fieber, aber auch durch andere Auslöser (s. u.) bleibt, ein Status epilepticus kann noch auftreten. Vereinzelt kommen auch Herdanfälle und Anfälle mit starken vegetativen Symptomen (Blutdruckanstieg, rotes Gesicht) vor. Auch ein Verlauf mit ausschließlichem Auftreten großer Anfälle („frühkindliche Grand mal Epilepsie“) ist möglich. Meistens zeigt sich in diesem Alter bereits ein Entwicklungsrückstand, oft kombiniert mit einem sehr überaktiven Verhalten.

6. - 10. Lebensjahr:

Die Erkrankung stabilisiert, die Anzahl der Anfälle geht zurück, häufig verschwinden die myoklonischen Anfälle ganz. Eine Auslösung von Anfällen bei Anstieg der Körpertemperatur bzw. Aufregung besteht meistens weiter. Im Verhalten werden die meisten Kinder ruhiger, der geistige Entwicklungsrückstand wird deutlicher.

Jugend- bis Erwachsenenalter:

Die Häufigkeit der Anfälle nimmt meistens weiter ab, es besteht aber eine lebenslange Behandlungsbedürftigkeit. Bei etwa 10 % der Patienten scheinen die Anfälle ganz aufzuhören, wobei man berücksichtigen muss, dass heute erwachsene Patienten als Kind nicht nach heutigen Standards behandelt wurden. Oft kommt es im Jugendalter zu einer Verschlechterung der Gehfähigkeit durch Entwicklung eines „Kauergangs“. Dieser entsteht durch eine Mischung spastischer und ataktischer (= Störung des Gleichgewichts) Bewegungsstörungen.

Anfallsauslöser

Eine Besonderheit des Dravet-Syndroms ist, dass, wie bereits erwähnt, viele Anfälle durch bestimmte Situationen ausgelöst werden können. Kinder, bei denen Anfälle durch Lichtreize ausgelöst werden, sind teilweise intensitätsabhängig (Lichtblitze, Flackern), teilweise musterabhängig. Das sind besonders Streifenmuster mit vielen Wiederholungen,

wie Jalousien oder auch Rolltreppen. Anstiege der Körpertemperatur betreffen nicht nur Fieber, sondern auch körperliche Anstrengung oder Aufregung. Das können auch positive Aufregungen, wie ein Kindergeburtstag oder ein Besuch der Tante sein. Die Reaktion auf solche Auslöser ist bei verschiedenen Kindern unterschiedlich ausgeprägt und nimmt mit dem Alter langsam ab. Natürlich kommen auch Anfälle ohne erkennbare Auslöser vor.

Entwicklung

Die geistige Entwicklung der Kinder ist variabel, meistens deutlich beeinträchtigt, kann aber auch im unteren Normbereich verlaufen. Die Entwicklungsstörung lässt sich nicht durch die Anfälle erklären, daher sollte man als Eltern nicht bei jedem Anfall eine nachhaltige ungünstige Beeinflussung der Entwicklung befürchten. Es gibt allerdings Hinweise, dass sehr lang dauernde Anfälle (Status epilepticus, über 30 Minuten Dauer) einen nachteiligen Effekt haben und daher konsequent behandelt (oder besser verhindert) werden sollten.

Ursachen der Erkrankung

In rund drei Viertel der Patienten finden sich Mutationen (oder andere Veränderungen) im SCN1A-Gen. Dieses Gen wird zum Aufbau von Natriumkanälen an bestimmten Typen von hemmenden Interneuronen benötigt - Nervenzellen, die die Aktivität bestimmter Hirnanteile sinnvoll begrenzen und Anfälle verhindern können. Die von diesem Gen codierten Natriumkanäle sind für die schnelle Weiterleitung von Signalen innerhalb dieser Nervenzellen wichtig, bei der Erkrankung ist ihre Funktion vermindert bzw. sie werden durch weniger effektive Natriumkanäle ersetzt.

Bei dem verbleibenden Viertel aller Patienten sind in Einzelfällen Mutationen an anderen Genen beschrieben worden, die ebenfalls die Funktion hemmender Interneuronen betreffen. Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome ist anzunehmen, dass auch bei Patienten, die keine der bekannten Mutationen aufweisen, eine Funktionsstörung der Interneuronen vorliegt.

Diagnosestellung

Die Diagnosestellung erfolgt aus der klinischen Anfallsituation und dem Alter der Patienten beim Auftreten der Erkrankung. Es ist praktisch unmöglich, die Diagnose bereits nach dem ersten Anfall zu stellen, zu diesem Zeitpunkt fehlen noch die meisten entscheidenden Informationen. Das EEG ist anfangs normal, später ist es oft verlangsamt, bei Myoklonien oder Fotosensibilität treten auch „Spitzenpotentiale“ auf, es gibt aber kein typisches EEG-Merkmal, aus dem man die Diagnose direkt ableiten könnte. Das MRT ist ebenfalls nicht richtungsweisend. Eine molekulargenetische Untersuchung kann zur Bestätigung herangezogen werden, ein negativer Befund schließt aber die Erkrankung nicht aus.

Bei Mädchen ist ein von der Symptomatik sehr ähnliches Krankheitsbild beschrieben, das durch eine Mutation des PCDH19 Gens hervorgerufen wird. Diese Mutation ruft bei Jungen keine Erkrankung hervor. Eine Untersuchung wird bei Mädchen mit negativem SCN1A-Befund inzwischen empfohlen.

Ist das Dravet-Syndrom vererbbar?

Die Erkrankung kommt in über 90 % der Fälle durch eine spontane Neumutation zustande. Das bedeutet, dass gesunde Eltern diese Erkrankung nicht vererben können, die Mutation ist als zufällig anzusehen und hat nur eine sehr geringe Wiederholungswahrscheinlichkeit. Anders sieht die Situation aus, wenn ein Elternteil selbst an einem Dravet-Syn-

drom erkrankt ist, dann steigt die Wahrscheinlichkeit der Vererbung auf 50 %. Neben dem Dravet-Syndrom gibt es auch harmlosere Mutationen im SCN1A-Gen, die zu Fieberkrämpfen und weiteren Anfällen mit guter Prognose führen können, diese werden viel häufiger weiter vererbt. Auf jeden Fall ist bei einer genetischen Diagnostik eine gute, fachkundige Beratung wichtig.

Behandlung

Die Behandlung der Erkrankung gestaltet sich schwierig, da nur wenige Antiepileptika die Anfälle beim Dravet-Syndrom bessern können. Wichtig war die Erkenntnis, dass viele Antiepileptika, die hauptsächlich oder ausschließlich durch Hemmung von Natriumkanälen wirken, beim Dravet-Syndrom eine Verschlechterung auslösen können. Bewährt haben sich Antiepileptika, die die hemmende Effektivität der Interneuronen verstärken, wie Valproinsäure, Brom, Clobazam, Topiramid oder das neuere Stiripentol. Meistens wird eine Kombinationstherapie von 2 - 3 Medikamenten benötigt. Wichtig ist, sich nicht von jedem Anfall in eine Dosissteigerung hineintreiben zu lassen, eine völlige Anfallsfreiheit ist ohnehin kaum erreichbar und oft steigert man damit nur die Nebenwirkungen. Stellt sich die medikamentöse Therapie als sehr problematisch dar, kann auch eine ketogene Diät versucht werden.

Ebenfalls wichtig ist eine konsequente Behandlung eines Status epilepticus, wobei auch hier oft ein individuell zu-

geschnittenes Konzept notwendig ist. Ein Medikament zur Erstbehandlung und einen Notfallausweis mit dem für den Patienten bewährten akuten Behandlungskonzept sollte man - insbesondere auf Reisen - immer dabei haben. Bei Kindern, die sehr empfindlich auf Steigerungen der Körpertemperatur reagieren, sollte man (bei Infekten) großzügig mit Fiebertmitteln reagieren. Bei körperlichen Anstrengungen ist ggf. eine Kühlweste hilfreich.

Dravet-Syndrom und Lebenserwartung

Das Dravet-Syndrom ist im Kindes- und Jugendalter mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. In einer 2005 von Dravet et al. veröffentlichten Studie verstarben rund 17 % der Kinder und Jugendlichen, am häufigsten an einem Status epilepticus, an zweiter Stelle stand der plötzliche unerwartete Tod (SUDEP). In neueren Publikationen tritt wegen verbesserter Behandlungsmöglichkeiten des Status epilepticus der SUDEP an die erste Stelle und die Gesamtsterblichkeit ist als geringer einzuschätzen.

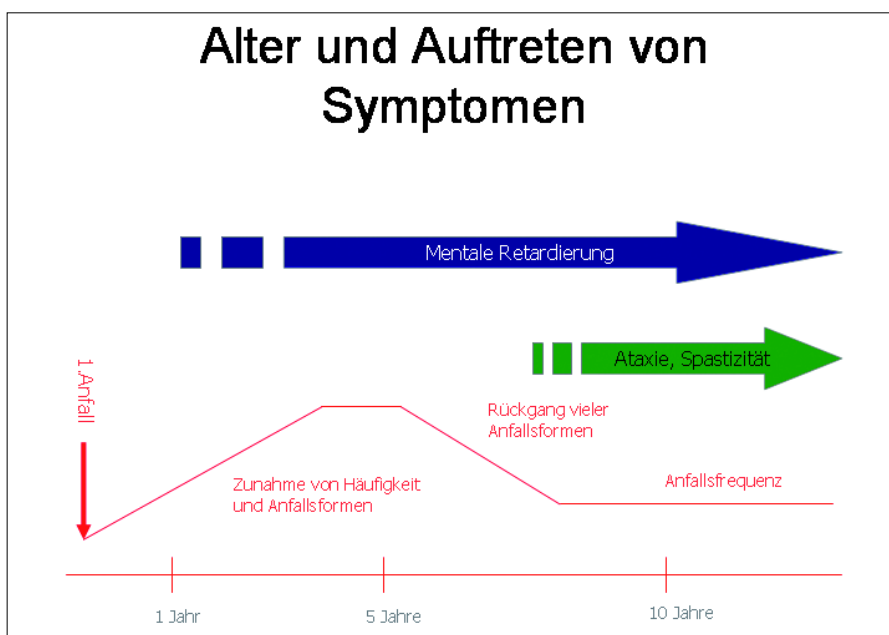
Bis heute gibt es keine Erklärung, wie diese plötzlichen Todesfälle zustande kommen, noch irgendwelche sinnvollen Empfehlungen, diesen vorzubeugen. Über die durchschnittliche Lebenserwartung bei Erwachsenen gibt es keine Daten, da früher diese Diagnose gar nicht gestellt werden konnte.

Ausblicke

Da sich durch eine gentechnische Implantation eines mutierten SCN1A-Gen auch bei der Maus ein ähnliches Krankheitsbild auslösen lässt, steht eine Möglichkeit zur tierexperimentellen Erforschung des Krankheitsbildes und seiner Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, wie bei kaum einer anderen, natürlich vorkommenden Epilepsieform. Weltweit arbeiten Forschergruppen mit solchen Tiermodellen.

Daher ist zu erwarten, dass auch ganz neue Behandlungsmethoden für diese Erkrankung entwickelt werden können, die viel spezifischer und effektiver in das Krankheitsgeschehen eingreifen können als die zur Verfügung stehenden Antiepileptika.

Prof. Dr. med. Ulrich Brandl
Universitätsklinikum Jena, Abt. f. Neuropädiatrie



Alter und Auftreten von Symptomen

Zweite Dravet-Familien-Konferenz

Nachdem das Eltern-Treffen Dravet-kranker Kinder im letzten Jahr in Berlin großen Anklang gefunden hatte, fand auch in diesem Jahr vom 24. - 26. Juni 2011 in Tübingen eine Familien-Konferenz statt. Die Universitätsklinik Tübingen bot uns die optimalen Voraussetzungen für unsere Veranstaltung. Herr Dr. Wolff (Oberarzt der Neuropädiatrischen Ambulanz) stellte uns Hörsaal und Konferenzräume zur Verfügung und unterstützte uns bei der Organisation. Auch eine professionelle Kinderbetreuung war hier möglich.

Zu unserer großen Freude erklärte sich Frau Dr. Dravet bereit, ebenfalls nach Tübingen zu kommen. So konnten wir den Eltern in diesem Jahr ein sehr interessantes Programm anbieten. Insgesamt kamen 85 Erwachsene (Eltern, Ärzte, Fachleute verschiedenster Profession) und 17 Kinder zum diesjährigen Treffen, wieder nicht nur aus ganz Deutschland, sondern auch aus der Schweiz, Österreich und Frankreich.

Nachdem wir uns am Freitagabend in gemütlicher Atmosphäre zu einem ersten Kennenlernen in einem Restaurant getroffen hatten, ging es am Samstag mit dem offiziellen Programm los. Frau Dr. Dravet eröffnete die Konferenz und erzählte eindrucksvoll, wie sie persönlich auf die spezielle Form des Dravet-Syndroms aufmerksam wurde. Sie berichtete von epilepsiekranken Kindern, die einen kleinen Weg vor ihrem Fenster der Centre St. Paul in Marseille vorbeiliefen und dabei auf die Licht-Schatten-Verhältnisse reagierten. So vermutete sie, dass es bei diesen Kindern einen Unterschied zu anderen epilepsiekranken Kindern geben musste.



Dr. Dravet mit einem betroffenen Kind



Die Beiden haben Spaß ©

Diese Erscheinungsform erwies sich in der Folge als eine spezielle Ausprägungsform der schweren myoklonischen Epilepsie im Kindesalter (SMEI).

Identifiziert wurde diese Form von Dr. Dravet bereits 1978. Erst 2001 vergab die ILAE offiziell den Namen „Dravet-Syndrom“.

Weiterhin berichtete sie von Studien in den 80er Jahren und die Entwicklung bis heute. In ihren Schilderungen ging es auch um die kognitive Entwicklung im Zusammenhang zur Anfallshäufigkeit. Es wurden kurz die neuen Antiepileptika (Stiripentol, Topiramamat und Levetiracetam) in ihrer Wirksamkeit angesprochen.

Im Anschluss daran hat sie das Thema SUDEP näher betrachtet, mit der Erkenntnis, dass die Todesrate beim Dravet-Syndrom in Europa in den letzten Jahren abgenommen hat. Was einerseits an der verbesserten Aufklärung, aber auch den neuen Medikamenten zuzuschreiben ist. In Verbindung mit der SCN1A-Mutation wurde von ihr eine Studie zum Risiko „Herzstörungen bei Dravet-Patienten“ vorgestellt.

Abschließend gab sie noch einen kurzen Überblick zu den zurzeit laufenden Studien (kardiologische Studie, Immunologische Studie, Studie zu Verapamil, Epilepsie).

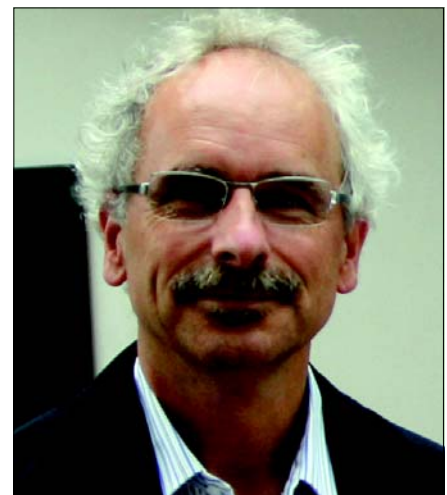
Für die Eltern war während und nach den Vorträgen ausreichend Zeit, Fragen zu stellen, die von Frau Dr. Dravet dann ausführlich beantwortet wurden.

Nach einem gemeinsamen Mittagessen gab uns Frau Dr. Weber einen sehr guten Einblick in den Bereich Humangenetik. Sie ging vor allem auf Untersuchungsmethoden und den Aufbau des SCN1A-Gens ein. Sie zeigte sehr anschaulich, warum bei einigen Dravet-Patienten keine Veränderung des SCN1A-Gens gefunden wird.

Anschließend sprach Herr Prof. Gharabaghi über das Thema Tiefen-Hirnstimulation. Mit seiner erfrischenden Art faszinierte er die Eltern mit den Möglichkeiten der modernen Medizin. Er berichtete von derzeit drei Dravet-Patienten, die mit der tiefen Hirnstimulation behandelt werden. Studien über die generelle Wirksamkeit dieser Behandlungsform bei Dravet-Patienten gibt es bis heute noch nicht.

Herr Dr. Wolff stellte in seinem Vortrag die gängigen Notfallmedikamente vor (Tavor, Diazepam und Midazolam). Die Vor- und Nachteile wurden genau beleuchtet. Dabei stellte sich heraus, dass Midazolam wegen seiner schnellen Wirksamkeit und relativ schnellen Abbauphase grundsätzlich eine vielversprechende Alternative darstellt.

Die Erfahrungen der Eltern mit Notfallmedikamenten wurden intensiv disku-



Dr. Markus Wolff, Tübingen

tiert mit der Erkenntnis, dass Kinder sehr unterschiedlich auf die Medikamente ansprechen.

Nach einer Kaffee- und Kuchenpause erzählten dann zwei Mütter über die sehr unterschiedliche Geschichte ihrer Kinder, bei identischer Gen-Mutation.

Die Schilderungen bestärkten die Annahmen vieler Eltern, dass die Genmutation nicht der alleinige Faktor darstellt, wie stark ein Kind von der Erkrankung beeinflusst wird.

Am Abend trafen wir uns noch einmal zu einem gemeinsamen Abendessen, an dem auch Herr Dr. Wolff und Frau Dr. Dravet teilnahmen. Es gab sehr anregende Gespräche und die entstandenen Kontakte zwischen den Eltern konnten vertieft werden.

Den Sonntag eröffnete die Vize-Präsidentin des französischen Dravet-Vereins, Frau Carolin Wenzel. Sie stellte die internationale Dravet-Vereinigung vor und betonte, wie wichtig die Zusammenarbeit im Kampf gegen die Krankheit ist und was die Eltern alles bewirken können. Außerdem teilte sie mit, dass wir in Deutschland ebenfalls eine Vereinsgründung planen.



Caroline Wenzel, Vizepräsidentin Alliance Syndrome de Dravet

Danach hatten alle Eltern die Gelegenheit in Gesprächsgruppen ihre Fragen zu den Themen Antiepileptika, ketogene Diät und Familienalltag mit anderen Eltern und Experten ausführlich zu diskutieren. Zum Thema Antiepileptika stand

als Vertretung der Firma Desitin Arzneimittel Frau Walther und der Firma Dibropharm Herr Sotek für Fragen zur Verfügung. Der Gesprächskreis ketogene Diät wurde von der Familie Blum geführt, die ihren Verein „Ciros Centrum“ in Österreich gegründet hat.

Mit der Hoffnung auf ein Wiedersehen wurden die Eltern gegen Mittag nach Hause verabschiedet.

Dieses zweite Treffen hat gezeigt, wie wichtig der Austausch der Eltern untereinander ist. Nicht nur Informationen und Ratschläge wurden weitergegeben, sondern auch Fragen beantwortet. Viele Eltern haben Mut und Zuversicht aus der Erkenntnis geschöpft, dass sie nicht alleine sind und viele andere Eltern Seite an Seite aktiv gegen die Krankheit ihrer Kinder kämpfen.



Britta Alagna und Nicole Lamla, die Organisatorinnen

Unser Dank gilt dem epilepsie bundeselternverband für die unkomplizierte Unterstützung bei der Organisation sowie den Firmen Desitin Arzneimittel GmbH und Dibropharm für die großzügige finanzielle Unterstützung dieser Veranstaltung.

Britta Alagna und Nicole Lamla

Kontakt

im deutschsprachigen Raum:
www.dominik-aurelio.de

international:
www.dravet.org

EPI-Vista® wurde entwickelt, um die Behandlungsführung zu erleichtern und die Therapie zu optimieren. Je länger eine Epilepsie dauert, desto unübersichtlicher wird ihr Verlauf. Für eine optimale Behandlung ist es jedoch unabdingbar, dass alle wesentlichen vorhandenen Daten bei jeder Behandlungsentscheidung berücksichtigt werden. Das beginnt mit der Diagnose und ihrer Begründung und reicht über die Veränderung der Anfallshäufigkeit im Verlauf bis hin zu deren Beeinflussung durch bisherige Behandlungsmaßnahmen.

Die Dokumentationen werden durch die Patienten verwaltet. Alle Daten werden verschlüsselt übertragen, unter einem selbst definierten Pseudonym abgelegt und außerdem bei der Speicherung durch individuelle Schlüssel gesichert, so dass niemand, außer dem Eigentümer selbst, in der Lage ist, die Daten zu lesen. Durch eine ausdrücklich seitens des Anwenders erteilte Berechtigung hat der behandelnde Arzt die Möglichkeit, die Dokumentation gemeinsam mit dem Patienten fortzuschreiben.

EPI-Vista® orientiert sich optisch an dem Behandlungskalender, der von dem Patienten üblicherweise in Papierform geführt wird. Durch eine vollständige Dokumentation des Anfallsgeschehens entsteht ein vielseitiges Diagramm des Behandlungsverlaufs, das die wesentlichen Eigenschaften der individuellen Epilepsiebehandlung darstellt und so zu einem optimalen Therapiemanagement führt.

**EPI-Vista® für Patienten und Ärzte -
die Vorteile auf einen Blick**

- Einzigartiges, Internet-basiertes Dokumentations- und Therapiemanagementsystem zur Epilepsiebehandlung (auch sektorenübergreifend).
- Ein Durchsuchen der unter Umständen dicken Krankenakten für den Arzt wird überflüssig.
- Grafische Auswertung des Therapieverlaufs.
- Sicherer Datenaustausch zwischen Patient und Arzt auch online möglich.
- Die Nutzung des Programms ist kostenlos.



DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214 • 22335 Hamburg
Telefon: 040 59101-0 • Fax: 040 59101-400
epi.info@desitin.de
www.desitin.de • www.epinews.de • www.epivista.de