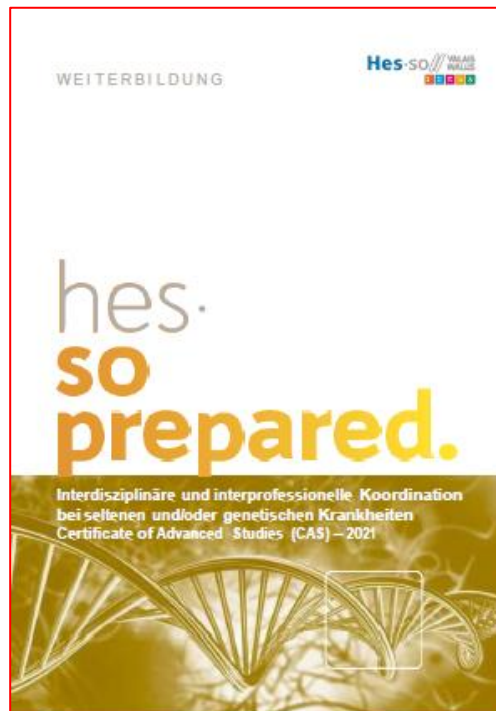


Seltene Erkrankungen mit intellektueller Entwicklungsstörung (und Epilepsie)



Dr. Thomas Dorn
Leitender Arzt Neurologie
Berner Klinik Montana

26. April 2021

Persönliche Vorstellung – Dr. Thomas Dorn

* 1961 in Fulda

Studium der Humanmedizin Universität Würzburg

1988 - 1990 Wissenschaftlicher Mitarbeiter Neurologische Klinik der Universität Düsseldorf
(Grundlagenforschung Epilepsie)

1990 - 1991 Assistenzarzt Epilepsiezentrum Bielefeld/Bethel

1991 - 1995 Assistenzarzt Neurologische Klinik Universität Würzburg

1995 - 1996 Assistenzarzt Psychiatrische Klinik Universität Würzburg

1996 Assistenzarzt Neurologische Klinik Universität Würzburg – Facharzt Neurologie

1997 - 1999 Oberassistentarzt Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich

1999 - 2000 Oberassistentarzt Neurologische Klinik Universität Zürich

2001 - 2002 Oberarzt Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich

2003 - 2016 Leitender Arzt Schweizerisches Epilepsiezentrum Zürich

Ab 2017 Leitender Arzt Neurologie, Berner Klinik Montana

Persönliche Vorstellung – Dr. Thomas Dorn

- Grosses Interesse an den naturwissenschaftlichen/neurobiologischen Grundlagen neurologischer/neuropsychiatrischer Erkrankungen, insbesondere von Epilepsien und intellektuellen Entwicklungsstörungen
- Grosses Interesse an chronischen neurologischen Erkrankungen und den davon geprägten Lebensgeschichten der Betroffenen und Ihrer Angehörigen
- Interesse an sich dabei ergebenden sozialpolitischen, ethischen und philosophischen Fragestellungen
- Gründungsmitglied und Vizepräsident der SAGB (Schweizerischen Gesellschaft von Ärzten für Menschen mit geistiger bzw. Mehrfachbehinderung (2007 – 2018)
- Vorstandsmitglied der SSHID (Swiss Society for Health in Intellectual Disability) ab 2019

Offenlegung

Der Referent hat für Vorträge, Kongresse, Mitarbeit in Advisory Boards Zuwendungen von folgenden Firmen erhalten:

- Bristol-Myers Squibb
- Bial
- Cyberonics
- Desitin Pharma GmbH
- Eisai
- GlaxoSmithKline
- Janssen Cilag
- Marion Merrell Dow
- Novartis Pharma Schweiz
- Pfizer Schweiz
- Sanofi-Aventis
- UCB Pharma GmbH

Übersicht

- Definition Intellektuelle Entwicklungsstörung/geistige Behinderung
- Definitionen Autismus
- Definitionen epileptischer Anfall und Epilepsie
- Mythen
- Erkenntnisse gegen Mythen
- Beispiele
- Ethische und Juristische Aspekte – SAMW-Richtlinien
- Informationsquellen
- Spezifische medizinische Versorgungsstrukturen (für Erwachsene)
- Fazit

Definition Intellektuelle Entwicklungsstörung

ICD 10 Intelligenzstörung (F70-F79)

Ein Zustand von **verzögerter oder unvollständiger Entwicklung der geistigen Fähigkeiten**; besonders beeinträchtigt sind Fertigkeiten, die sich in der Entwicklungsperiode manifestieren und die zum Intelligenzniveau beitragen, wie Kognition, Sprache, motorische und soziale Fähigkeiten. Eine Intelligenzstörung kann allein oder zusammen mit jeder anderen psychischen oder körperlichen Störung auftreten.

F70.- Leichte Intelligenzminderung

[4. Stellen siehe am Anfang dieser Krankheitsgruppe]

IQ-Bereich von 50-69 (bei Erwachsenen Intelligenzalter von 9 bis unter 12 Jahren). Lernschwierigkeiten in der Schule. Viele Erwachsene können arbeiten, gute soziale Beziehungen unterhalten und ihren Beitrag zur Gesellschaft leisten.

Inkl.: Deblilität
Leichte geistige Behinderung

F71.- Mittelgradige Intelligenzminderung

[4. Stellen siehe am Anfang dieser Krankheitsgruppe]

IQ-Bereich von 35-49 (bei Erwachsenen Intelligenzalter von 6 bis unter 9 Jahren). Deutliche Entwicklungsverzögerung in der Kindheit. Die meisten können aber ein gewisses Maß an Unabhängigkeit erreichen und eine ausreichende Kommunikationsfähigkeit und Ausbildung erwerben. Erwachsene brauchen in unterschiedlichem Ausmaß Unterstützung im täglichen Leben und bei der Arbeit.

Inkl.: Mittelgradige geistige Behinderung

F72.- Schwere Intelligenzminderung

[4. Stellen siehe am Anfang dieser Krankheitsgruppe]

IQ-Bereich von 20-34 (bei Erwachsenen Intelligenzalter von 3 bis unter 6 Jahren). Andauernde Unterstützung ist notwendig.

Inkl.: Schwere geistige Behinderung

F73.- Schwerste Intelligenzminderung

[4. Stellen siehe am Anfang dieser Krankheitsgruppe]

IQ unter 20 (bei Erwachsenen Intelligenzalter unter 3 Jahren). Die eigene Versorgung, Kontinenz, Kommunikation und Beweglichkeit sind hochgradig beeinträchtigt.

F74.- Dissoziierte Intelligenz

[4. Stellen siehe am Anfang dieser Krankheitsgruppe]

Es besteht eine deutliche Diskrepanz (mindestens 15 IQ-Punkte) z.B. zwischen Sprach-IQ und Handlungs-IQ.

F78.- Andere Intelligenzminderung

[4. Stellen siehe am Anfang dieser Krankheitsgruppe]

Diese Kategorie soll nur verwendet werden, wenn die Beurteilung der Intelligenzminderung mit Hilfe der üblichen Verfahren wegen begleitender sensorischer oder körperlicher Beeinträchtigungen besonders schwierig oder unmöglich ist, wie bei Blinden, Taubstummen, schwer verhaltensgestörten oder körperlich behinderten Personen.

F79.- Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung

[4. Stellen siehe am Anfang dieser Krankheitsgruppe]

Die Informationen sind nicht ausreichend, die Intelligenzminderung in eine der oben genannten Kategorien einzuordnen.

Inkl.: Geistig:

- Behinderung o.n.A.
- Defizite o.n.A.

Die folgenden vierten Stellen sind bei den Kategorien F70-F79 zu benutzen, wenn das Ausmaß der Verhaltensstörung angegeben werden soll:

- .0 Keine oder geringfügige Verhaltensstörung
- .1 Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
- .8 Sonstige Verhaltensstörung
- .9 Ohne Angabe einer Verhaltensstörung

Definitionen Autismus

F84 Tief greifende Entwicklungsstörungen

- **F84.0 Frühkindlicher Autismus:** Vor dem dritten Lebensjahr manifestiert sich eine auffällige und beeinträchtigte Entwicklung in mindestens einem der folgenden Bereiche:
 - a. rezeptive oder expressive Sprache, wie sie in der sozialen Kommunikation verwandt wird
 - b. Entwicklung selektiver sozialer Zuwendung oder reziproker sozialer Interaktion
 - c. funktionales oder symbolisches Spielen.
- **F84.1 Atypischer Autismus:**
 - a. Vorliegen einer auffälligen und beeinträchtigten Entwicklung mit Beginn im oder nach dem dritten Lebensjahr (die Kriterien entsprechen denen des Autismus, abgesehen vom Manifestationsalter).
 - b. Qualitative Auffälligkeiten der gegenseitigen sozialen Interaktion oder der Kommunikation oder begrenzte, repetitive und stereotype Verhaltensmuster, Interessen und Aktivitäten (die Kriterien entsprechen denen für Autismus, abgesehen von der Zahl der gestörten Bereiche).
 - c. Die diagnostischen Kriterien für Autismus (F84.0) werden nicht erfüllt. Der Autismus kann untypisch in Bezug auf das Erkrankungsalter (F84.10) oder in der Symptomatologie (F84.11) sein. Diese beiden Typen können für Forschungszwecke mit einer fünften Stelle differenziert werden. Autistische Syndrome mit atypischem Erkrankungsalter und atypische Phänomenologie, sollten mit F84.12 kodiert werden.
- F84.2 Rett-Syndrom
- F84.3 Andere desintegrative Störung des Kindesalters
- F84.4 Überaktive Störung mit Intelligenzminderung und Bewegungsstereotypien
- **F84.5 Asperger-Syndrom:** Es existiert keine klinisch bedeutsame allgemeine Verzögerung in der gesprochenen oder rezeptiven Sprache oder in der kognitiven Entwicklung. Die Diagnose verlangt, dass bis zum Alter von zwei Jahren oder früher einzelne Worte gesprochen werden können, und dass bis zum Alter von drei Jahren oder früher kommunikative Sätze benutzt werden. Fähigkeiten zur Selbsthilfe, anpassungsfähiges Verhalten und Wissbegierde in Bezug auf das Umfeld sollten um das dritte Lebensjahr herum auf einem mit der normalen intellektuellen Entwicklung übereinstimmenden Niveau liegen. Dennoch können motorische Meilensteine etwas verzögert sein, und die motorische Unbeholfenheit ist die Regel (obwohl kein notwendiges diagnostisches Merkmal). Es bestehen häufig einzelne spezielle Fertigkeiten, die sich meist auf abnorme Beschäftigung beziehen, aber sie sind für die Diagnose nicht relevant.
- F84.8 Sonstige tief greifende Entwicklungsstörungen
- F84.9 Tief greifende Entwicklungsstörung, nicht näher bezeichnet

Definition epileptischer Anfall/Epilepsie

Epileptischer Anfall:

- Vorübergehende Funktionsstörung des Gehirns mit abnormen Synchronisierung der neuronalen Aktivität in neokortikalen, thalamokortikalen sowie limbischen und auch Hirnstammnetzwerken
- In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung der Funktionsstörung führt das zu unterschiedlichen Symptomen d.h. sehr vielen verschiedenen unterschiedlichen Anfallsformen
- Der sogenannte generalisierte tonisch-klonische Anfall mit Bewusstseinsverlust, Verkrampfungen und Zuckungen am ganzen Körper sowie fakultativ Zungenbiss und Einnässen ist nur eine Variante, aber die Maximalvariante
- Ein epileptischer Anfall kann als (z.B. durch Schlafmangel oder einen toxischen Einfluss) provoziertes Anfall in einem vollkommen gesunden Gehirn oder einmalig im Rahmen einer akuten Hirnerkrankung/-Schädigung auftreten oder (wiederholt) im Rahmen einer Epilepsie

Epilepsie:

- Pathologische Bereitschaft des Gehirns, unter normalen Bedingungen immer wieder epileptische Anfälle zu generieren.
- Durch genetisch verursachte oder erworbene Hirnveränderungen/-erkrankungen bedingt
- Neben epileptischen Anfällen andere neurologische (z. B. eine Parese), neuropsychologische (z. B. Gedächtnisstörungen, Intelligenzminderung) oder auch psychiatrische Symptome (z. B. eine depressive Verstimmung) möglich.

Mythen

- «Schwere Intelligenzminderung und therapierefraktäre Epilepsie bei frühkindlicher Hirnschädigung»
- «Die Ursache der geistigen Behinderung ist ein Impfschaden»
- «Der Arzt kam zu spät zur Geburt, deshalb ist mein Sohn behindert»
- «Epileptische Anfälle und allenfalls deren medikamentöse Behandlung sind die Ursache der Behinderung»
- «Nach dem Sturz meines Sohnes von der Schulter seines Vaters trat ein erster epileptischer Anfall auf und dann wurde auch die Behinderung erkennbar»

Erkenntnisse versus Mythen



Anton-Babinski-Syndrom 17

men, „Agammag-“ und „Hypogammaglobulinämie“ kein Synonym für das Antikörpermangel-S., darstellen. Verschiedene Formen des Krhbis. lassen sich unterscheiden:

1. Isolierte primäre Formen: a) Kongenitales agammaglobulinämisches Antikörpermangel-S. bei Knaben, b) Hypogammaglobulinämisches Antikörpermangel-S. bei Jugendlichen und Erwachsenen, c) Normogammaglobulinämisches Antikörpermangel-S. bei Kindern und Erwachsenen.
2. Symptomatische, sekundäre Begleitformen: Bei Nephrose, Leukose, Dys- und Paraproteinsen [KARLEN' S.*, WALDENSTRÖM' S. (1)* u. a.].
3. Frühkindliche transitorische Formen.

Lit.: BABANSKI, S., HUSEB, H. J., und HASSE, A.: Klinische Erscheinungsformen des Antikörpermangel-Syndroms. Schweiz. med. Wochr. 88 (1958), 78-82 (Übers.).

DK: 616-008.9-097.3

ANTON-BABINSKI'S Syndrom

Syn.: ANTON'S Symptom - Hemisomatognose - hemisomatognose (16) - ANTON'S syndrome (6).

Def.: Verlust der Sinnesempfindungen einer Körperhälfte.

A.: ANTON, Gabriel, Deutscher Neurologe und Psychiater, 1858-1933; - BABINSKI, Joseph, François, Felix, Französischer Neurologe, Paris, 1857-1932.

Ät.Path.: Destruktive Läsionen verschiedener Art der rechten parieto-temporalen Hemisphäre.

DK: 616.8-009.614-031.4

Apathie-Syndrom

Def.: Zusammenfassende Bezeichnung für ein spezielles Psycho-S. nach Hirnverletzungen.

Sympt.: ① Stumpfe Gleichgültigkeit und Antriebsmangel. - ② Verlust der geistigen Regsamkeit. - ③ Oft abnorme Erlebnisreaktionen. - ④ Manich. Kombination mit depressivem S. F., - ⑤ Haltungstereotypien. - ⑥ Muskelrigidität.

Ät.Path.: Die Symp. entsteht durch Alteration des dorsalen Stirnhirns und des Hirnstammes im rückwärtigen Teil des III. Ventrikels.

DD.: Andre Psycho-Ss.* (hirnlokale, organische u. a.) - endogene Depressionen - Comotio-S.* - Korsakow'S.* - Allgemeines S., zerebrales*.

DK: 616.89-008.141

APERT'S Syndrom (1)

Syn.: Akrophenosyndaktylie - Akrocephalysyndaktylie - Akrokranio-Dyphalangie - acrocephaly (e) - acrocephalysyndactylism (e) - APERT'S syndrome (6) - syndrome d'Apert (1) - acrocephalysyndactyly (1).

Leiber, Syndrome 8. Aufl.

Def.: Seltener Mißbildungskomplex von Akrocephalie und Syndaktylie (Formenkreis: Dismorphie-Ss., kranio-mandibulo-faziale*).

A.: APERT, Eugène, Französischer Pädiater, Paris, 1868-1940. - E.beschr. des S. durch WHEATON 1894.



Abb. 9
Typisches Erscheinungsbild des APERT'S (1); Spitzschädel, Hypertelorismus, Exophthalmus (a), Löffelhand mit Syndaktylie aller Finger (b) (Beob. HENRIER, 1958).

Leiber/Olbrich

Die klinischen Syndrome

Band 1
Syndrome

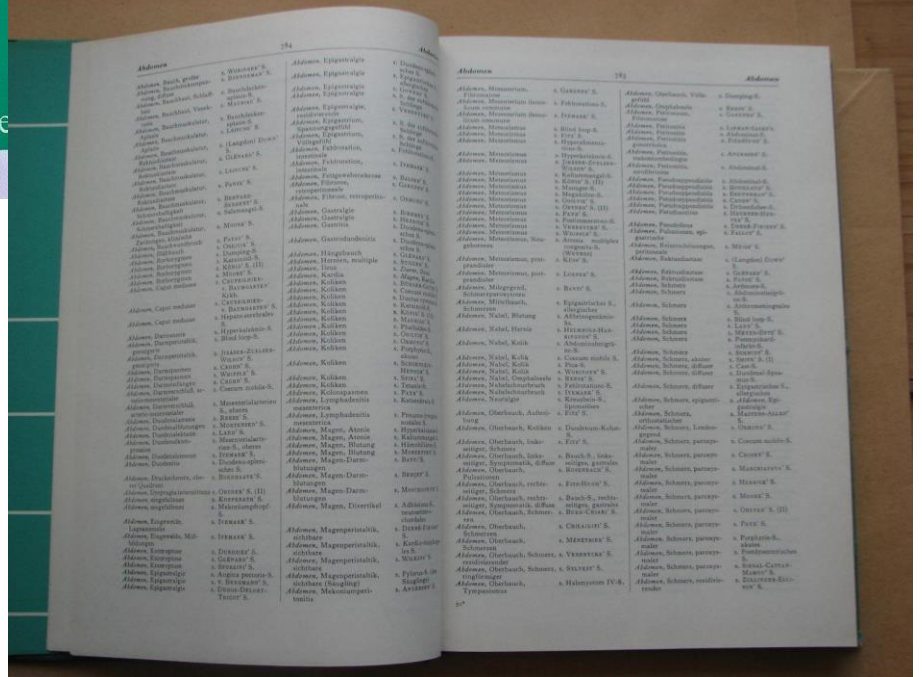
6. Auflage
Urban & Schwarzenberg

Leiber/Olbrich

Die klinischen Syndrome

Band 2
Symptomen-Register

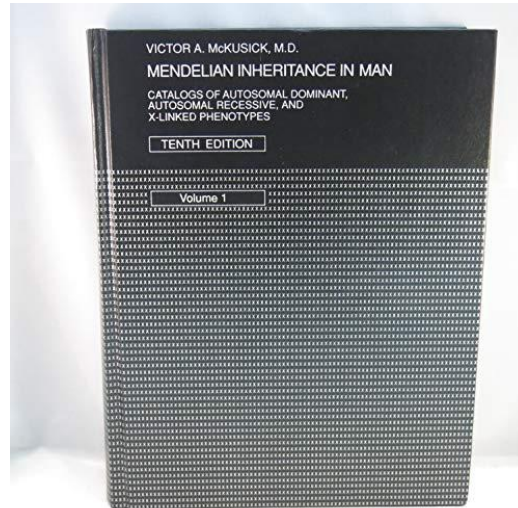
6. Auflage
Urban & Schwarzenberg



Erkenntnisse versus Mythen



Victor A. McKusick
21.01.1921 – 22.7.2008



OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man

Apple Yahoo! Google Maps YouTube Wikipedia News Belbit Synology Web Assis... Dashline Weitere Favoriten

About Statistics Downloads Contact Us MIMmatch Donate Help

5 YEARS
OMIM
Human Genetics Knowledge
for the World

OMIM®
Online Mendelian Inheritance in Man®
An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders
Updated April 14, 2021

Search OMIM for clinical features, phenotypes, genes, and more... 🔍

Advanced Search : OMIM, Clinical Synopses, Gene Map
Need help? : Example Searches, OMIM Search Help, OMIM Video Tutorials
Mirror site : <https://mirror.omim.org>

OMIM is supported by a grant from NHGRI, licensing fees, and generous contributions from people like you.

Make a donation!

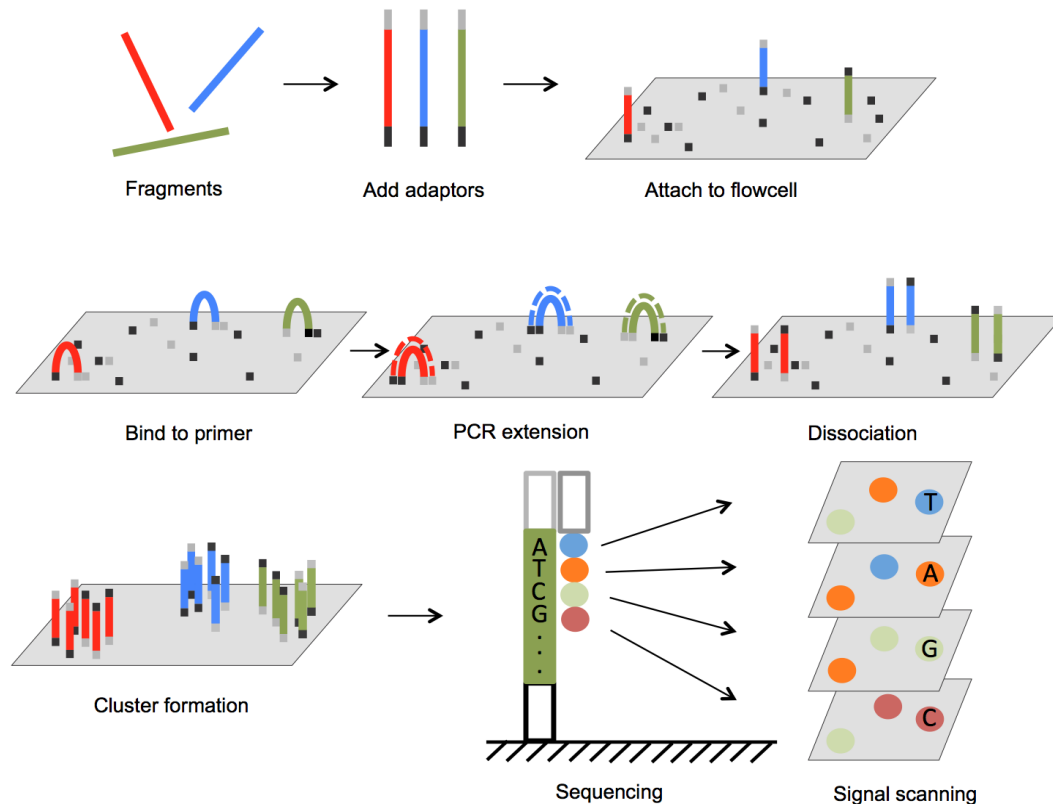
Department of Genetic Medicine
JOHNS HOPKINS MEDICINE
Follow us on Twitter

IRDIRC

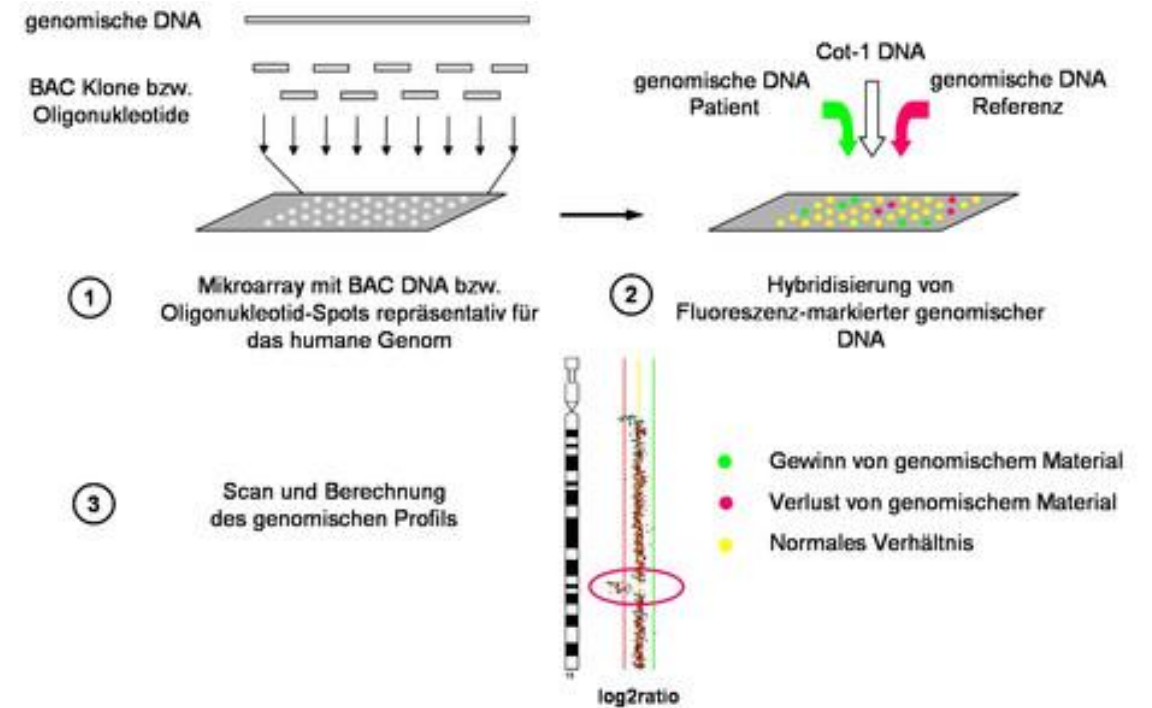
Erkenntnisse versus Mythen

Next Generation Sequencing (NGS)

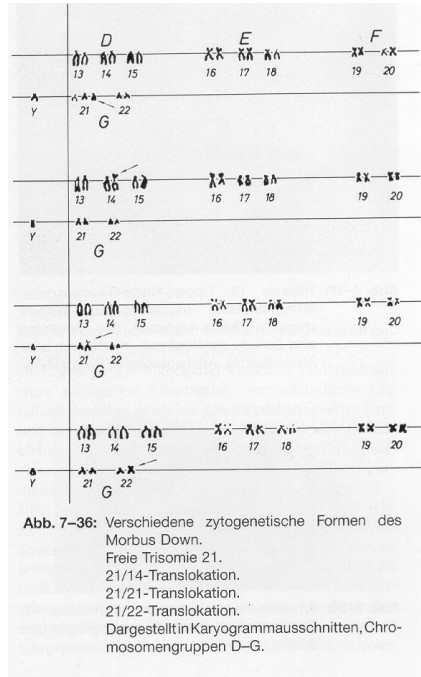
- Whole genome sequencing (WGS)
- Whole exome Sequencing (WES)
- Panel



Array-C(ompond)-G(enomic)-H(ybridization)



Erkenntnisse versus Mythen



Gen
Protein
Zellstoffwechsel
Zellstruktur
Gewebe
Organ
Gesamtorganismus

Heute



Früher

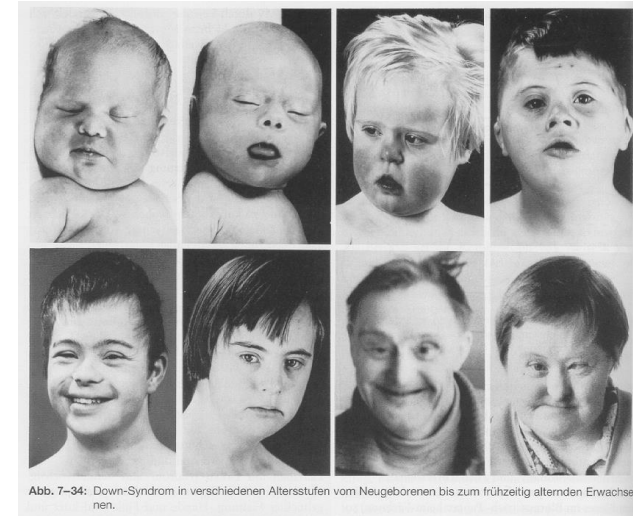


Abb. 7-34: Down-Syndrom in verschiedenen Altersstufen vom Neugeborenen bis zum frühzeitig alternden Erwachsenen.

Symptome

Syndrom 3. Ordnung - unspezif. Symptomenkomplex

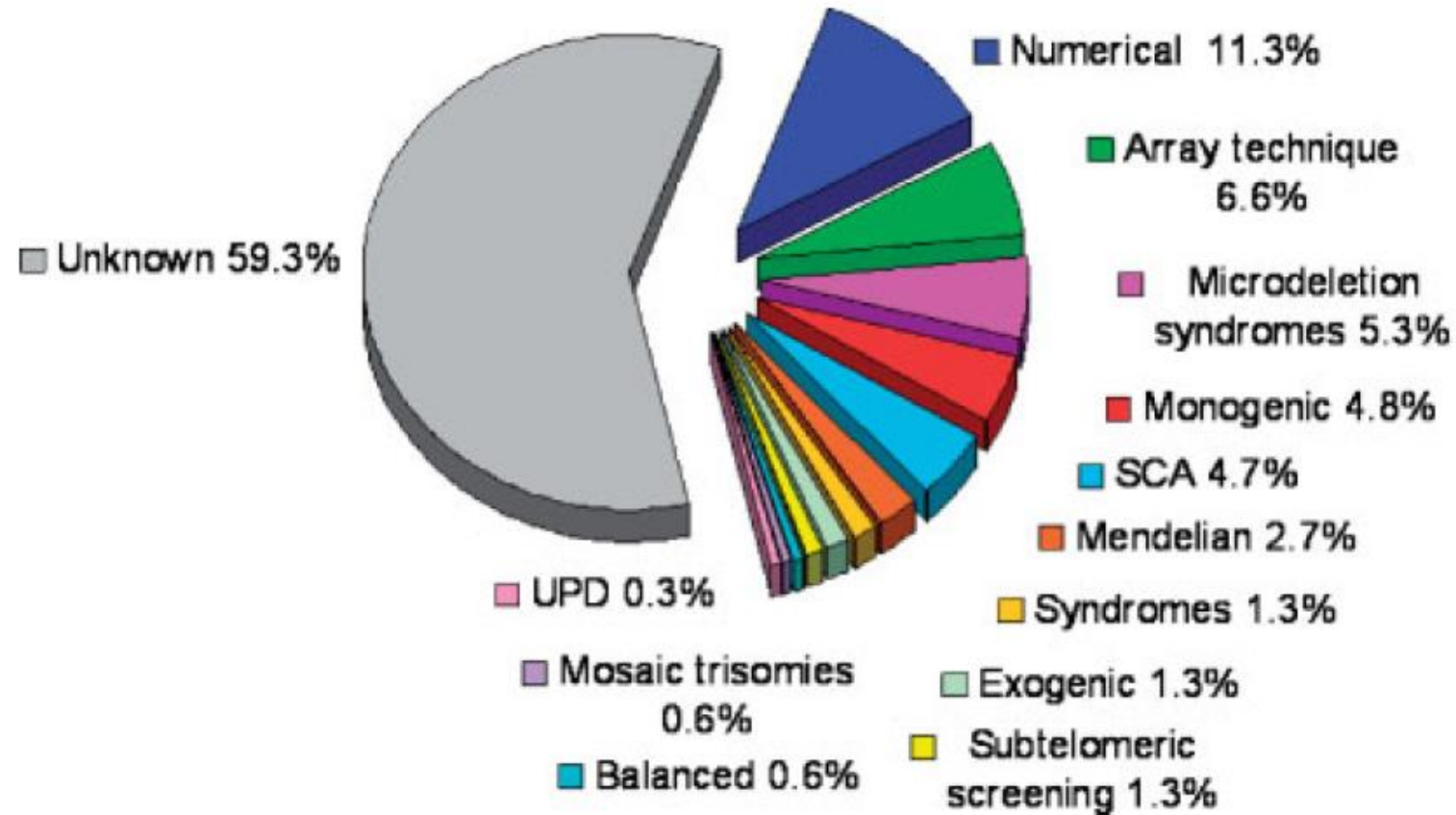
Syndrom 2. Ordnung (Sequenz) - Symptome mit pathogenet. Beziehung

Syndrom 1. Ordnung - unmittelbar durch die prima causa bedingte Symp.

Pathogene genetische Variante

Erkenntnisse versus Mythen

Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation

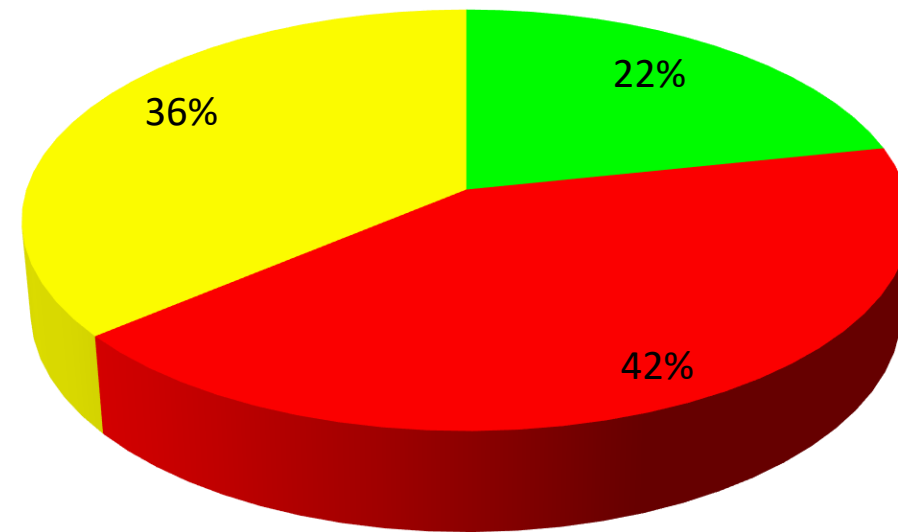


Erkenntnisse versus Mythen

Studie am Schweizerischen Epilepsiezentrum Zürich 2009 - 2013

(innerhalb von Euroepinomics, Unterstützung durch Schweizerischen Nationalfonds)

- Zustimmung durch die Kantonale Ethikkommission
- Es wurden 106 Heimbewohner/-innen bzw. deren gesetzliche Vertreter angeschrieben und schriftlich über die Studie informiert
- Von 88 lag Einwilligung vom gesetzlichen Vertreter vor
- Bei 84 Entnahme von EDTA-Blut
- Eine Bewohnerin wg. nicht sicherer Epilepsiediagnose ausgeschlossen, also n = 83
- Untersuchungsmethoden Panel und Array-CGH



■ Gelöst ■ Keine Auffälligkeit ■ Unklare Variante

Erkenntnisse versus Mythen

Studie am Schweizerischen Epilepsiezentrum Zürich 2009 - 2013

(innerhalb von Euroepinomics, Unterstützung durch Schweizerischen Nationalfonds)

♂, * **1957**; pathogene **S(y)nT(a)X(in)1B Variante** (c.657T>A;p.Val216Glu):

- Makrozephalie
- Pneumenzephalographie: grosser linker Seitenventrikel, 3/93 CT zerebelläre Atrophie, intrazerebrale Kalzifizierung
- Nach verzögerter Sprachentwicklung „Imbezibilität“ (Verschlechterung der kognitiven Situation mit dem Auftreten der ersten Anfälle), kleiner Wortschatz, Dysarthrie
- Gangataxie (wegen Phenytoin?)
- Multiple Knochenfrakturen
- Lungenentzündungen
- Suizid-Versuche (Erhängen) 2000 und 2003
- Familienanamnese: Urgrossvater und Grosstante vs mit Epilepsie
- Epilepsie seit 3/61, damals (1) myoklonische Zuckungen der Arme, (2) tonisch-klonische Anfälle, (3) myoklonische Zuckungen am ganzen Körper gefolgt von oralen Automatismen. Später Absenzen, «petit mal status», serielle tonische Anfälle, auch nachts, nie Fieberkrämpfe
- EEG: SEEG 11/73; später Registrierung von seriellen tonischen Anfällen, z.T. im Schlaf sowie von Absenzen.
- Rechtsseitige zerebelläre elektrische Stimulation ohne Effekt auf Anfallssituation
- Seit 1999 nur noch leichte schlaf-gebundenen tonische Anfälle nach Etablierung von VPA + LTG, zuvor sehr aktive Epilepsie unter PB, PRM, ETS, CLN, PHT, OXC, Azetazolamid in verschiedenen Kombinationen

Erkenntnisse versus Mythen

Studie am Schweizerischen Epilepsiezentrum Zürich 2009 - 2013

(innerhalb von Euroepinomics, Unterstützung durch Schweizerischen Nationalfonds)

♂, *1991 ; pathogene GRIN1-Variante (c.2479G>A p.Gly827Arg)

- Unauffällige Familienanamnese
- Normale Schwangerschaft und Geburt
- Mit 2 Monaten vermehrte Irritabilität
- Ab 6 Monaten Diagnostik: 8/1991: cMRI unauffällig, 1992-1993 umfängliche Stoffwechselfdiagnostik (auch Liquor), diverse Biopsien (Haut, Muskel, Nerv, Konjunktiven, Rectum-Schleimhaut) ohne path. Befund (nur Muskel-EM mit Hinweisen auf mitochondriale Zytopathie), später sporadisch bzw. bei akuten Symptomen weitere Diagnostik (u. a. Herz-Echo, Abdomen-CT und BAEP: unauffällig)
- Schwere Intelligenzminderung, keine Sprachentwicklung, folgt mit den Augen bei Exophorie links bewegten Objekten, reagiert auf Gesichter mit Lächeln.
- Schwerer motorischer Entwicklungsrückstand, als Säugling überkreuzte Beine, später Rumpfhypotonie und Hypertonie der Beine, spastische Kontrakturen an Hüfte, Knien und schliesslich auch Ellbogen, schwere Kyphoskoliose, diverse Orthesen, Spezialrollstuhl mit Sitzschale und Kopfstütze.
- Stuhl- und Harninkontinenz, Obstipationsneigung
- **Schon früh Schluckstörung mit seltenen Aspirationen, erst bei deutlicher Mangelernährung von der Mutter schliesslich Einwilligung zur PEG-Anlage 6/2013, hiernach deutliche Gewichtszunahme**
- Osteoporose

Erkenntnisse versus Mythen

Studie am Schweizerischen Epilepsiezentrum Zürich 2009 - 2013

(innerhalb von Euroepinomics, Unterstützung durch Schweizerischen Nationalfonds)

♂, *1991 ; pathogene GRIN1-Variante (c.2479G>A p.Gly827Arg)

Bild des Patienten wurden entfernt

- Epilepsie:
 - 2000: „Versteifungen am ganzen Körper für 1-2 Minuten 1-2X/Woche
 - 4/2001: Versteifungen, dabei Bewusstseinsverlust, Dauer 30-120 Sekunden, danach Weinen oder Lachen. mit Augenrollen mehrfach/Tag bis 1X/3 Monaten. EEG: interiktal Grundrhythmus-Verlangsamung, Epilepsiepotenziale zentral ohne klinisches Korrelat. Eltern wünschen keine Therapie
 - 9/2003: Alle paar Wochen serielle Anfälle, mit Diazepam durchbrechbar, keine Dauertherapie
 - 11/2005: bei Anfallshäufung Anfallsregistrierung im EEG (60 Minuten): 3 Anfälle mit Innehalten, Kopfwendung nach links oder rechts, Rumpfdrehung nach rechts, extremer Beugehaltung beider Arme, Streckung des Rumpfes, Stöhnen, Öffnen des Mundes hochfrequenten Kloni beider Augenlider, Dauer ca. 2 Minuten; im EEG wie generalisiert tonisch-klonischer Anfall imponierend. Ausserdem zweimal 15 Sekunden dauernde Episoden mit absenzartiger Symptomatik, im EEG occipital rhythmische 7-Hz-Aktivität, Beginn mit VPA 450 mg/d, hierunter vereinzelt Anfälle bzw. auch einzelne Serien, offenbar nicht jedes Jahr

Erkenntnisse versus Mythen

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) Einträge mit „Clinical Synopsis“ 18.4.2021:

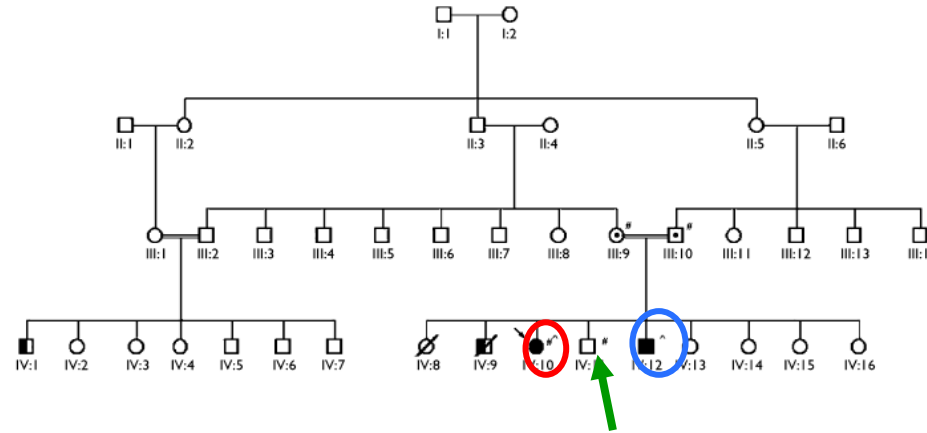
- (intellectual disability) OR (mental retardation) OR (learning disability): **2096**
- epilepsy OR seizure OR epileptic OR ictal: **1443**
- ((intellectual disability) OR (mental retardation) OR learning disability)) AND (epilepsy OR seizure OR epileptic OR ictal): **953**
- autism OR autistic: **303**
- (autism OR autistic) AND (epilepsy OR seizure OR epileptic OR ictal): **205**

Dies sind:

- Erkrankungen, deren genetische Ursache noch nicht bewiesen ist
- Erkrankungen mit bekannten pathogenen DNA-Varianten
- Erkrankungen mit bekanntem veränderten Genprodukt
- Erkrankungen mit teilweise/weitgehend geklärter Pathogenese
- Erkrankungen mit auf die Ursache/Pathogenese gerichteter Therapie

Beispiel: Pathogene GPR-56 Variante – genetische Beratung

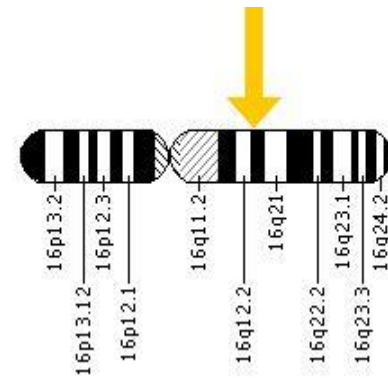
Bilder der Patienten wurden entfernt



Lennox-Gastaut Syndrom



Bilaterale frontoparietale Polymikrogyrie



Gezielte

Gensequenzierungen:

- Homozygote Mutation im G-Protein-Rezeptor-56-Gen auf Chromosom 16 bei den *beiden betroffenen* Geschwistern
- Heterozygote Mutation bei den Eltern
- Gesunder Bruder mit konsanguiner Ehefrau ohne pathogene Mutation

Beispiel: Dravet-Syndrom – Cave: Epilepsitherapie

607208

DRAVET SYNDROME; DRVT

SNOMEDCT: 230437002; ICD10CM: G40.83, G40.834; ORPHA: 33069; DO: 0080422;

INHERITANCE

- Autosomal dominant

HEAD & NECK

Head

- Acquired microcephaly (in severe cases)

Eyes

- Cortical visual impairment (in severe cases)

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Generalized clonic or tonic-clonic seizures
- Unilateral clonic seizures
- Absence seizures
- Complex partial seizures
- Myoclonic seizures
- Multiple seizure types
- Delayed psychomotor development
- Impaired intellectual development, variable severity
- Developmental regression (in some patients)
- Deterioration of cognitive function
- Ataxia
- Status epilepticus
- Generalized spike or polyspike waves and focal spikes seen on EEG
- Migrating focal or multifocal origin seizures (in severe cases)
- Cerebral atrophy (in severe cases)

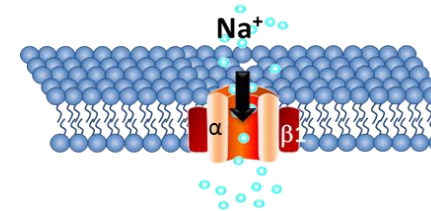
MISCELLANEOUS

- Phenotypic variability
- Onset in first year of life
- EEG may be normal at first
- Psychomotor delay usually becomes apparent around 2 years of age
- Psychomotor delay may be apparent at onset of seizures
- May be induced by fever or hot bath
- Seizures are refractory to medical therapy
- De novo mutation (in most cases)

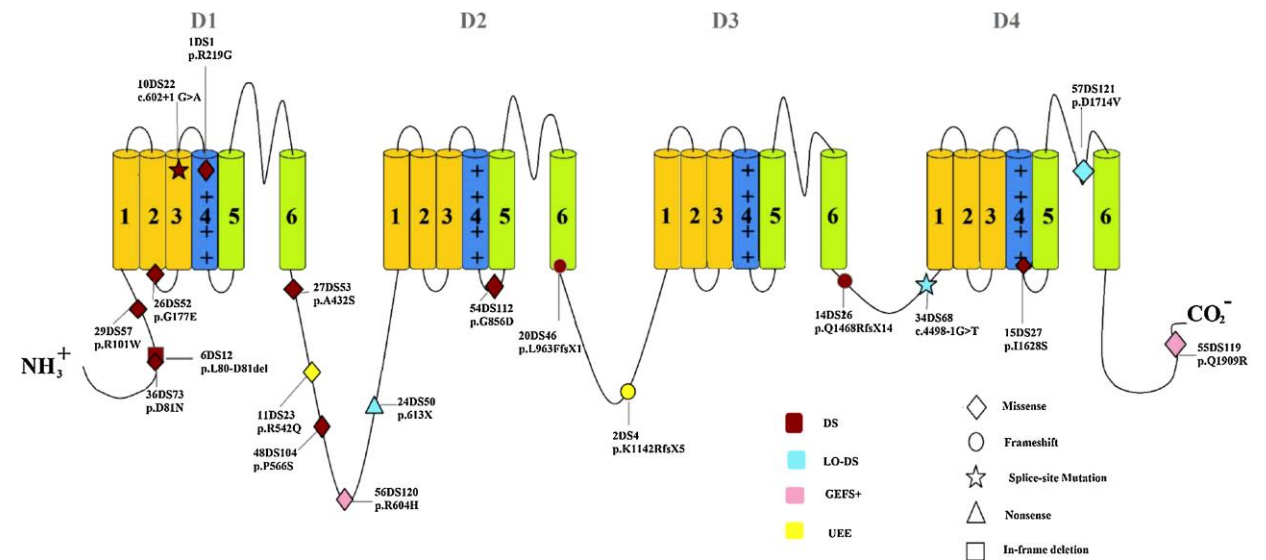
MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the sodium voltage-gated channel, alpha subunit 1 gene (SCN1A, 182389.0007)

Type 1 Subunit α



<https://pro.dravet-syndrome.us/etiology/>



Usluer S et al. SCN1A gene sequencing in 46 Turkish epilepsy patients disclosed 12 novel mutations. *Seizure*; 2016; 39: 34 - 43

Beispiel: Dravet-Syndrom – Cave: Epilepsitherapie

Über das Dravet-Syndrom

Das Dravet-Syndrom ist eine sehr seltene und schwere neurologische Erkrankung, verursacht durch einen Gendefekt. Bei zunächst gesunden Kindern treten innerhalb des ersten Lebensjahres die ersten epileptischen Anfälle auf.

Vom zweiten Lebensjahr an ist die Entwicklung typischerweise verlangsamt.

Besonders betroffen ist die Sprache. Andere Symptome wie Ataxie (Gangunsicherheit), Gleichgewichtsprobleme, Wahrnehmungsstörungen, chronische Infekte, orthopädische Probleme und Verhaltensauffälligkeiten wie Aufmerksamkeitsstörungen, oppositionelles Verhalten und autistische Züge können hinzukommen. Die Prognose hinsichtlich der geistigen Entwicklung ist ungünstig.

Die zahlreichen Anfallsarten dauern ein Leben lang an. Beim Dravet-Syndrom ist der häufigste Anfallsauslöser Fieber bzw. Temperaturveränderungen (warmes oder kühles Bad) oder ein Infekt. Auch körperliche Anstrengung, Übermüdung, Aufregung, Lärm oder visuelle Reize können epileptische Anfälle herbeiführen.

In der Schweiz sind schätzungsweise 250 Personen betroffen.



Therapie

Das Dravet-Syndrom ist eine therapieresistente Krankheit. Die Behandlung gestaltet sich schwierig, es gibt nur wenige Medikamente (Antiepileptika), welche die Anfallssituation beim Dravet-Syndrom verbessern können. Antiepileptika, die hauptsächlich oder ausschliesslich durch Hemmung von Natriumkanälen wirken, können beim Dravet-Syndrom eine Verschlechterung auslösen. Bewährt haben sich Antiepileptika, die die hemmende Effektivität der Interneuronen verstärken, wie Valproat, Clobazam, Stiripentol, Brom oder Topiramate. Häufig wird eine Kombinationstherapie von mehreren Medikamenten benötigt. Da eine Anfallsfreiheit allerdings kaum erreichbar ist, sollten Dosissteigerungen immer gut abgewogen werden. Ebenso kann die ketogene Diät wirksam sein. Ein VNS (Vagus Nerve Stimulation) ist eine weitere Option.

Wichtig ist eine konsequente Behandlung eines Status epilepticus. Hier sollte ein **Notfallprotokoll** mit der genauen Vorgehensweise vom behandelnden Arzt erstellt werden. Dieses Notfallprotokoll sollte die betroffene Person immer bei sich tragen.

Individuell wird der behandelnde Arzt bzw. die entsprechende Abklärungsstelle entscheiden, ob eine Förderung durch heilpädagogische Früherziehung, Logopädie und Ergo-/Physiotherapie sinnvoll ist.

Kontraindizierte Antiepileptika

Diese Medikamente dürfen bei Personen mit einem Dravet-Syndrom nicht verabreicht werden, da sie die Anfallssituation verschlimmern können: Carbamazepin (Tegretol, Timonil), Lamotrigin (Lamictal), Vigabatrin (Sabril), Phenytoin (Dilantin, Phenhydantol).

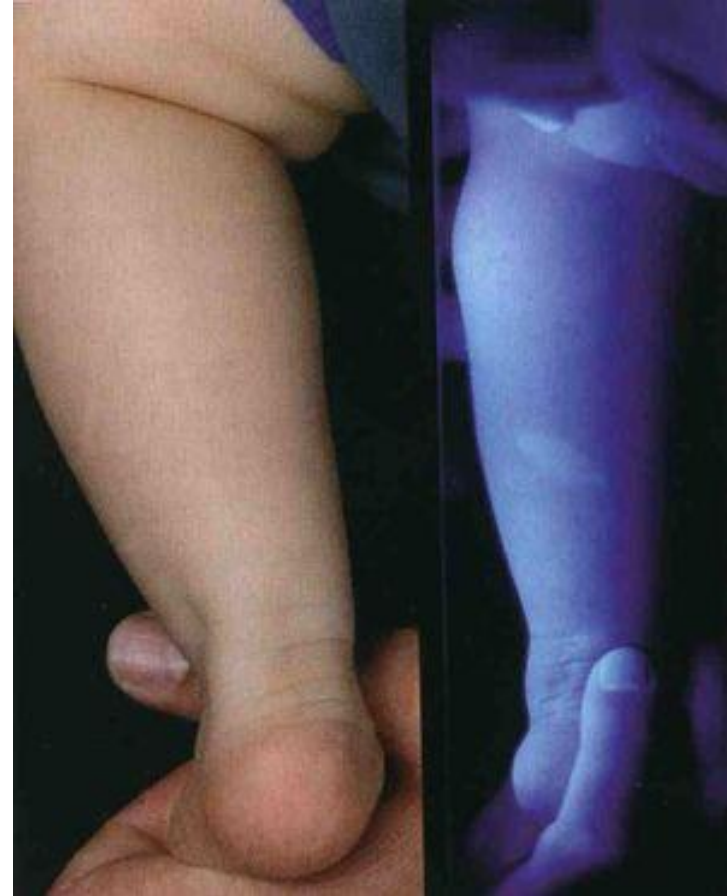
Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Klinik: Angiofibrome des Gesichts



Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Klinik: Hypomelanotische Flecken



Beispiel: Tuberoöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Klinik: Pflasterstein-Nävus



www.tsdev.org

**Nagelfalz-Fibrome
(Koenen-Tumore)**



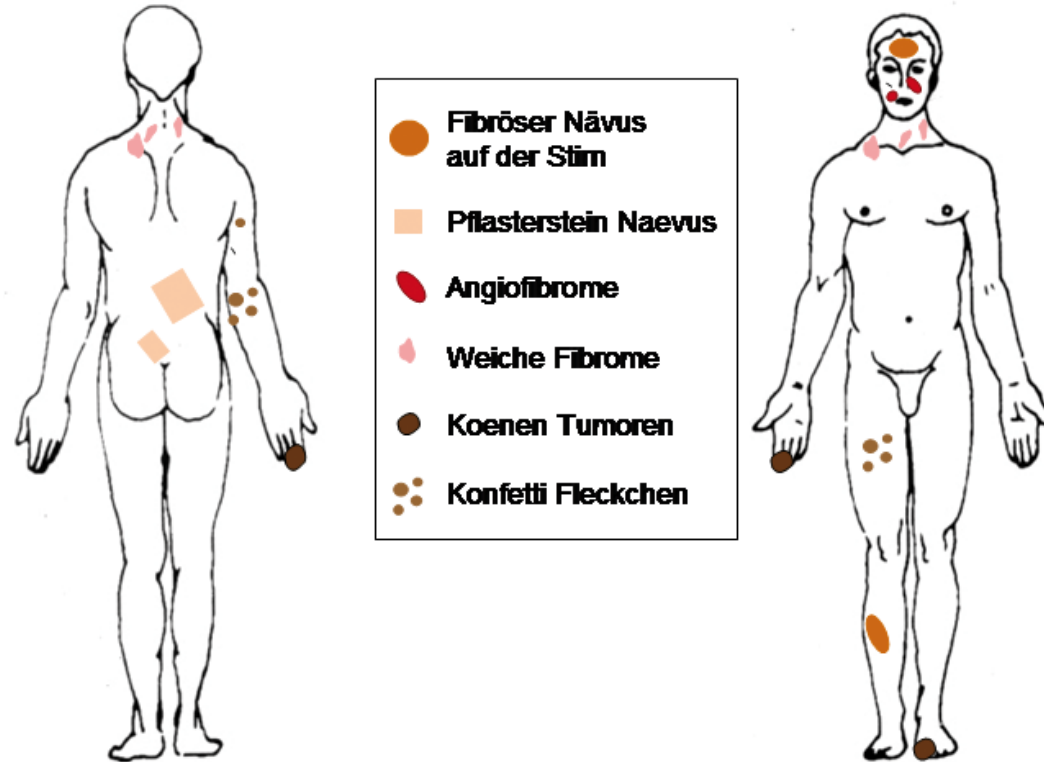
Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Klinik

Pendel-Fibrome



Übersicht Hautveränderungen



Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

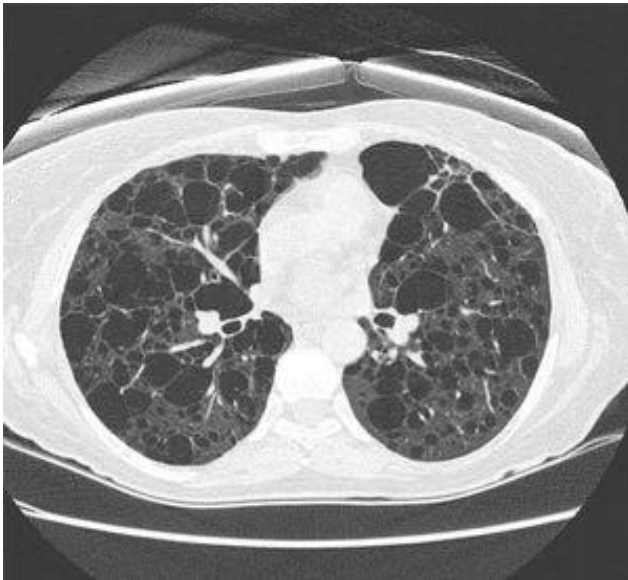
Klinik: Angiomyolipome und Komplikationen

- Blutungen (> 4 cm)
- Renale Hypertonie
- Keine direkte pathogenetische Beziehung zu Nierenzell-CA, die bei TSC gehäuft vorkommen
- Lymphangiomyomatose (v.a. bei Frauen)
- Therapie:
 - OP (ggf. Nephrektomie)
 - Ggf. Embolisation



Beispiel: Tuberoöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Klinik: Lymphangiomyomatose

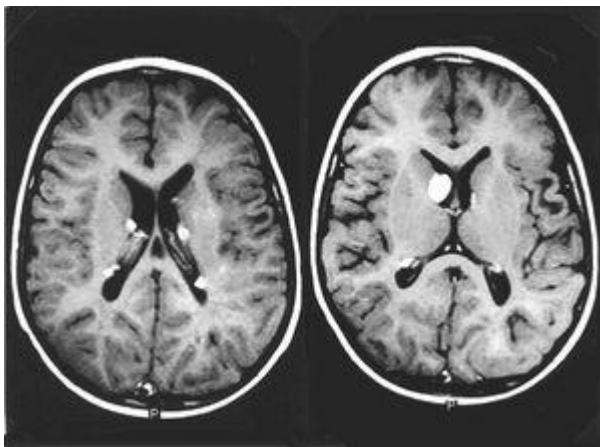
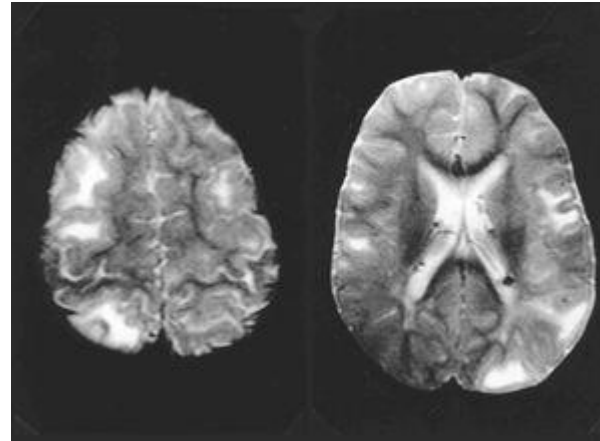


- Fast nur bei Frauen, v.a. TSC 2
- Therapie:
 - Ovarektomie
 - Lungentransplantation

Beispiel: Tuberoöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Klinik: Gehirnbeteiligung

Kortikale Tubera

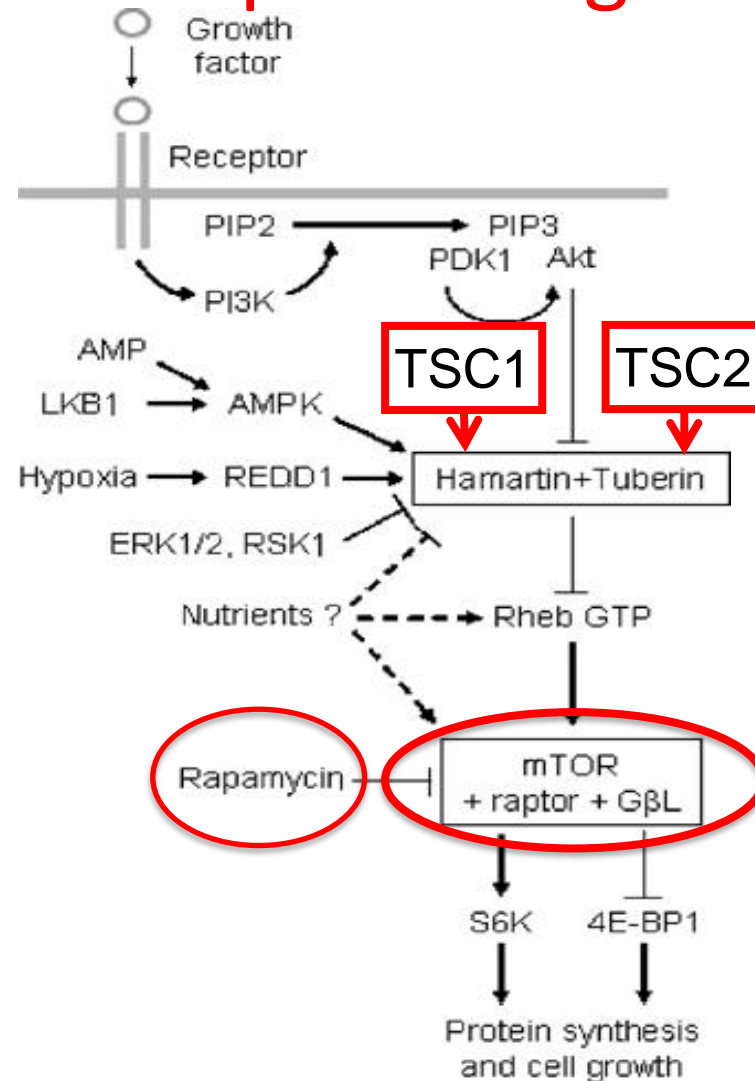


Gliaknötchen,
Subependymale
Riesenzellastrozytome

- Epilepsie (bei 85%)
 - BNS-Anfälle
 - fokale Anfälle
 - meist Pharmakotherapie-resistenz
 - Epilepsiechirurgie möglich
- Intellektuelle Entwicklungsstörung
- Autismus
- Hydrozephalus

Beispiel: Tuberoöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

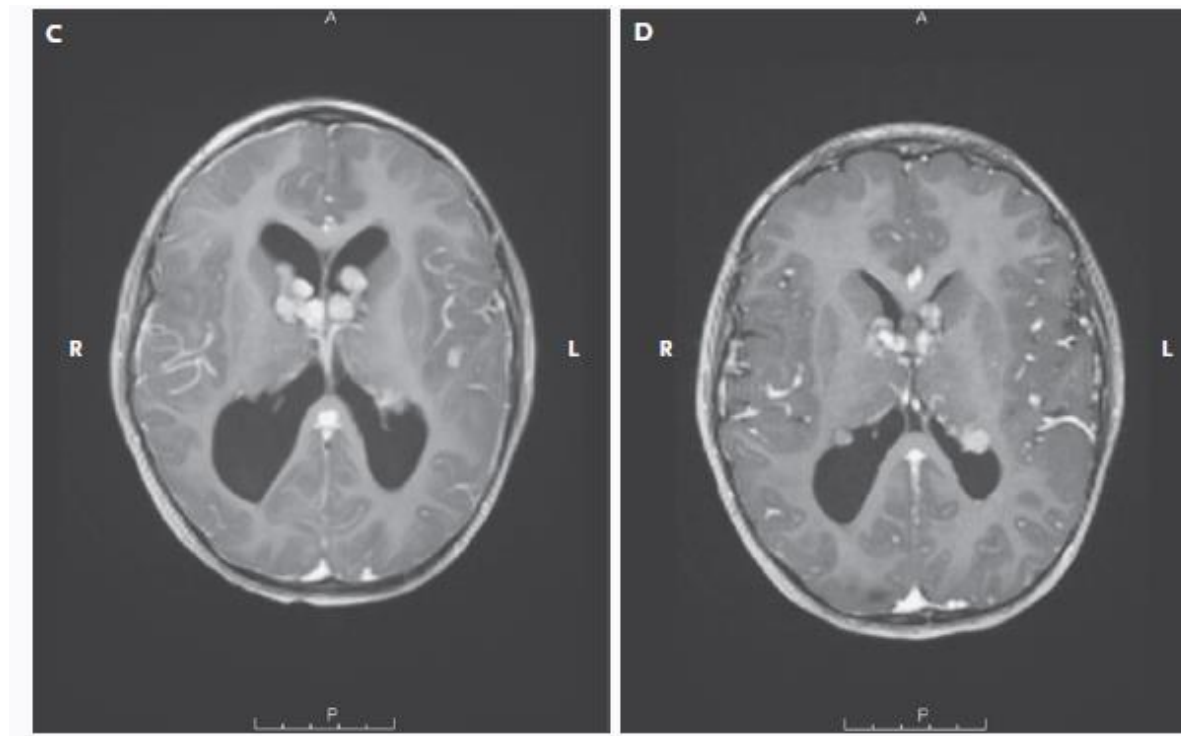
Pathogenese



Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis

Darcy A. Krueger, M.D., Ph.D., Marguerite M. Care, M.D.,
Katherine Holland, M.D., Ph.D., Karen Agricola, F.N.P., Cynthia Tudor, P.N.P.,
Prajakta Mangeshkar, M.S., Kimberly A. Wilson, M.S., Anna Byars, Ph.D.,
Tarek Sahmoud, M.D., Ph.D., and David Neal Franz, M.D.



Krueger DA et al.. New England Journal of Medicine 2010;363:1801- 1811

Beispiel: Tuberoöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial

David Neal Franz, Elena Belousova, Steven Sparagana, E Martina Bebin, Michael Frost, Rachel Kuperman, Olaf Witt, Michael H Kohrman, J Robert Flamini, Joyce Y Wu, Paolo Curatolo, Petrus J de Vries, Vicky H Whittemore, Elizabeth A Thiele, James P Ford, Gaurav Shah, Helene Cauwel, David Lebowitz, Tarek Sahmoud, Serqiusz Jozwiak

Lancet 2013; 381: 125–32

“Of the original 117 randomly assigned patients, 111 were given everolimus between Aug 20, 2009, and Jan 11, 2013 (date of data cutoff);... SEGA volume was reduced by 50% or more in 39 (37%) of 105 patients at 24 weeks, 48 (46%) of 104 patients at 48 weeks, 36 (47%) of 76 patients at 96 weeks, and 11 (38%) of 29 patients at 144 weeks”.

Beispiel: Tuberoöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial



John J Bissler, J Christopher Kingswood, Elżbieta Radzikowska, Bernard A Zonnenberg, Michael Frost, Elena Belousova, Matthias Sauter, Norio Nonomura, Susanne Brakemeier, Petrus J de Vries, Vicky H Whittamore, David Chen, Tarek Sahmoud, Gaurav Shah, Jeremie Lincy, David Lebowitz, Klemens Budde

Summary

Background Angiomyolipomas are slow-growing tumours associated with constitutive activation of mammalian target of rapamycin (mTOR), and are common in patients with tuberous sclerosis complex and sporadic lymphangioleiomyomatosis. The insidious growth of these tumours predisposes patients to serious complications including retroperitoneal haemorrhage and impaired renal function. Everolimus, a rapamycin derivative, inhibits the mTOR pathway by acting on the mTOR complex 1. We compared the angiomyolipoma response rate on everolimus with placebo in patients with tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis-associated angiomyolipomata.

Methods In this double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, patients aged 18 years or older with at least one angiomyolipoma 3 cm or larger in its longest diameter (defined by radiological assessment) and a definite diagnosis of tuberous sclerosis or sporadic lymphangioleiomyomatosis were randomly assigned, in a 2:1 fashion with the use of an interactive web response system, to receive oral everolimus 10 mg per day or placebo. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with confirmed angiomyolipoma response of at least a 50% reduction in total volume of target angiomyolipomas relative to baseline. This study is registered with ClinicalTrials.gov number NCT00790400.

Results 118 patients (median age 31·0 years; IQR 18·0–61·0) from 24 centres in 11 countries were randomly assigned to receive everolimus (n=79) or placebo (n=39). At the data cutoff, double-blind treatment was ongoing for 98 patients; two main reasons for discontinuation were disease progression (nine placebo patients) followed by adverse events (two everolimus patients; four placebo patients). The angiomyolipoma response rate was 42% (33 of 79 [95% CI 31–53%]) for everolimus and 0% (0 of 39 [0–9%]) for placebo (response rate difference 42% [24–58%]; one-sided Cochran-Mantel-Haenszel test $p < 0·0001$). The most common adverse events in the everolimus and placebo groups were stomatitis (48% [38 of 79], 8% [3 of 39], respectively), nasopharyngitis (24% [19 of 79] and 31% [12 of 39]), and acne-like skin lesions (22% [17 of 79] and 5% [2 of 39]).

Interpretation Everolimus reduced angiomyolipoma volume with an acceptable safety profile, suggesting it could be a potential treatment for angiomyolipomas associated with tuberous sclerosis.

Funding Novartis Pharmaceuticals.

Lancet 2013; 381: 817–24

Published Online

January 11, 2013

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61767-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61767-X)

See [Comment](#) page 783

Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA (Prof J J Bissler MD); Royal Sussex County Hospital, Brighton, UK (J C Kingswood FRCP); National Tuberculosis and Lung Diseases Research Institute, Warsaw, Poland (E Radzikowska MD); Universitair Medisch Centrum, Utrecht, Netherlands (B A Zonnenberg MD); Minnesota Epilepsy Group, St Paul, MN, USA (M Frost MD); Moscow Research Institute of Pediatrics & Pediatric Surgery, Moscow, Russia (Prof E Belousova MD); Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, Munich, Germany (M Sauter MD); Osaka University Hospital, Osaka, Japan (Prof N Nonomura MD); Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany (S Brakemeier MD, Prof K Budde MD); Division of

Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study

Jacqueline A French, John A Lawson, Zuhai Yapici, Hiroko Ikeda, Tilman Polster, Rima Nabbout, Paolo Curatolo, Petrus J de Vries, Dennis J Dlugos, Noah Berkowitz, Maurizio Voį, Severine Peyrard, Diana Pelow, David N Franz

Research in context

Evidence before this study

Limited evidence is available on the optimal treatment of epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex. We searched PubMed for English-language studies using the terms “tuberous sclerosis complex” or “tsc” and “epilepsy” or “seizure”, published up to June 23, 2016. Our search identified exploratory clinical studies with small sample sizes and case reports demonstrating successful seizure control in some patients with various conventional antiepileptic drugs, but at least a third of patients are refractory to available medical and surgical therapies. Mutations in *TSC1* and *TSC2* genes responsible for the overactivation of mammalian target of rapamycin (mTOR) are the genetic causes of tuberous sclerosis complex. Pharmacological inhibitors of mTOR have demonstrated efficacy for the treatment of multiple features of tuberous sclerosis complex, including renal angiomyolipoma, subependymal giant-cell astrocytoma, and lymphangioleiomyomatosis. Early human case reports showed beneficial effects of mTOR inhibitors on seizures. Findings from a small prospective, single-group human clinical trial showed an improvement in seizure control in patients with tuberous sclerosis complex and refractory epilepsy. In two prospective human clinical trials, benefit could not be demonstrated when seizure frequency was analysed as a secondary outcome measure. No large randomised clinical trials are available.

Added value of this study

This phase 3 multicentre study provides the benefits and risks of adding everolimus as adjunctive therapy to between one

and three antiepileptic drugs in patients with tuberous sclerosis complex who have shown a high burden of treatment-resistant seizures (at least 16 in an 8-week period before randomisation). Additionally, this study provides the first estimates of the optimal range of everolimus exposure suitable in patients with tuberous sclerosis complex and seizures.

Implications of all the available evidence

By comparison with previous studies, which were either case series, retrospective cohort studies, prospective studies of small sample size, or prospective clinical trials with seizure outcome assessed as secondary measure, the findings from EXIST-3 provide evidence that everolimus might be an effective treatment option as adjuvant therapy for children and adults with treatment-resistant epilepsy. EXIST-3 extends the use of everolimus for seizures in tuberous sclerosis complex, in addition to the benefit observed for other aspects of the disease (subependymal giant-cell astrocytoma, renal angiomyolipoma, and facial angiofibroma). The time to efficacy observed in the study suggests that everolimus, unlike conventional antiepileptic drugs, provides a unique mechanism of action through targeting of mTOR overactivation. This study’s findings also demonstrate the short-term benefit of everolimus when added to best available antiepileptic drug therapy.

French J et al. The Lancet 2016; 388: 2153 – 2163

Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Kasuistik w, * 1967

- Klinische Diagnose einer tuberösen Sklerose
- Schwere Intelligenzminderung
- Autismus
- Epilepsie mit (z.T. seriellen) tonischen Anfällen mit Sturzpotenzial: Unter CBZ plus VPA monatlich an einzelnen Tagen, z.T. im Zusammenhang mit Verweigerung der Medikamenteneinnahme auftretend
- 2004 HWI und AZ-Verschlechterung → Dg. einer zystischen RF mit Beziehung zur re. Adnexe → nach zweimaliger Laparatomie Dg. “muzinöser Borderline-Tumor vom endo-zervikalen Typ mit nicht-invasiven Implants im Omentum majus (*Ohle et al. Medizin für Menschen mit geistiger oder mehrfacher geistiger Behinderung 2005; 2: 46 – 49*)
- **9/2013: wegen progredienten AML, V.a. Nierenzell-Ca. rechte Niere (Stanzbiopsie 5/2009) bei leichter Niereninsuffizienz Indikation für Behandlung mit Everolimus**

Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Kasuistik w, * 1967



2.5.2013



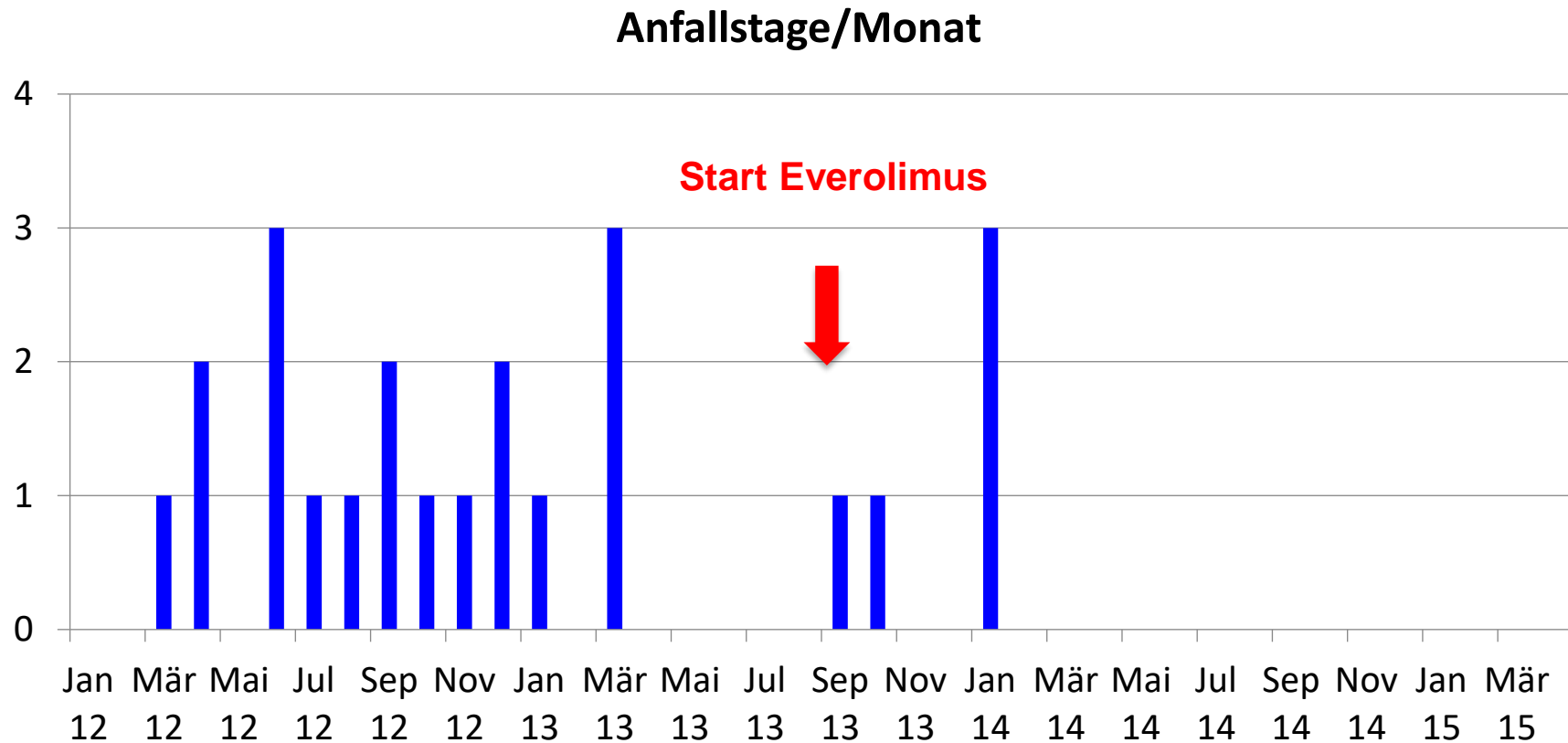
17.12.2014

Verlaufsbeurteilung CT Thorax/Abdomen

- Lymphangiomyomatose der Lunge konstant
- AML stationär
- Milzhamartom stationär
- Leberläsion im Segment II nicht mehr abgrenzbar
- RF am rechten Nierenunterpol nicht mehr nachweisbar

Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Kasuistik w, * 1967



Beispiel: Tuberöse Sklerose – verlaufsmodifizierende Therapie verfügbar

Kasuistik w, * 1967

2.2.2005

3.3.2015

Bilder der Patientin wurden entfernt

Ethische und Juristische Aspekte – SAMW-Richtlinien

Medizinische Behandlung und Betreuung von Menschen mit Behinderung

I. PRÄAMBEL	5		
II. RICHTLINIEN	7		
1. Geltungsbereich	7		
2. Grundsätze	8		
2.1. Achtung der Würde	8		
2.2. Respektierung der Autonomie	8		
2.3. Gerechtigkeit und Partizipation	9		
2.4. Berücksichtigung der Lebensqualität	9		
2.5. Fürsorge und Verantwortung	10		
2.6. Angemessene Behandlung und Betreuung	11		
2.7. Persönliche, kontinuierliche Betreuung und interdisziplinäre Zusammenarbeit	11		
2.8. Zusammenarbeit mit dem sozialen Umfeld	12		
3. Kommunikation	12		
3.1. Information über die medizinische Behandlung und Betreuung	13		
3.2. Information über Diagnose und Prognose	14		
4. Entscheidungsprozesse	15		
4.1. Urteilsfähige Patienten	15		
4.2. Nicht urteilsfähige Patienten	16		
4.3. Entscheidungsfindung im Betreuungsteam	17		
5. Behandlung und Betreuung	17		
5.1. Ätiologische Diagnostik	17		
5.2. Gesundheitsförderung und Prävention	17		
5.3. Akuttherapie	18		
5.4. Behandlung von psychischen Störungen	19		
5.5. Rehabilitation	19		
5.6. Palliative Care	20		
5.7. Sterben und Tod	21		
6. Dokumentation und Datenschutz	21		
6.1. Krankengeschichte und Pflegedokumentation	21		
6.2. Vertraulichkeit und Auskunftspflichten gegenüber Dritten	22		
7. Misshandlung und Vernachlässigung	22		
7.1. Definitionen	22		
7.2. Erkennen von Risikosituationen und Prävention	23		
7.3. Vorgehen bei konkretem Verdacht	24		
8. Sexualität	24		
8.1. Konsequenzen und Risiken sexueller Aktivität	25		
8.2. Antikonzepktion und Sterilisation	25		
8.3. Elternschaft	27		
8.4. Schutz vor sexuellem Missbrauch	27		
9. Lebensabschnitte und Übergänge	28		
9.1. Übergang vom Kindes- ins Erwachsenenalter	28		
9.2. Übergang ins höhere Alter	29		
9.3. Übertritt in eine soziale oder sozial-medizinische Institution	30		
10. Forschung	31		
III. EMPFEHLUNGEN	32		
1. An politische Instanzen und Kostenträger	32		
2. An Institutionen des Gesundheitswesens und der Medizin	32		
3. An soziale und sozial-medizinische Institutionen zur Betreuung von Menschen mit Behinderung	33		
IV. ANHANG	34		
Glossar	34		
Hinweise zur Ausarbeitung dieser Richtlinien	36		

Ethische und Juristische Aspekte – SAMW-Richtlinien

5.1. Ätiologische Diagnostik

Menschen mit Behinderung haben ein Anrecht auf eine angemessene Diagnostik zur Erforschung der Natur und Ursache ihres Gesundheitsproblems. Eine möglichst präzise Abklärung der Ursachen einer Schädigung bzw. Beeinträchtigung kann dazu beitragen, dass die Betroffenen, ihre Angehörigen sowie die behandelnden und betreuenden Medizinalpersonen

- präventive, kurative und rehabilitative Behandlungspläne zur direkten Beeinflussung der Beeinträchtigung spezifischer gestalten;
- aufgrund der Ursache typischerweise zu erwartende Komplikationen und Zusatzerkrankungen besser verhüten, erkennen und behandeln;
- die Tatsache der Beeinträchtigung besser in die Lebensgeschichte einordnen und verarbeiten können;
- genetische Risiken im Hinblick auf die Familienplanung kennen und berücksichtigen.

Ethische und Juristische Aspekte – SAMW-Richtlinien

10. Forschung

Menschen mit Behinderung dürfen nicht allein aufgrund ihrer Behinderung von der Teilnahme an Forschungsprojekten ausgeschlossen werden.

Menschen mit Behinderung leiden häufig an Störungen oder Krankheiten, über die wenig bekannt ist und für die keine oder nur beschränkt adäquate Therapiemöglichkeiten bestehen. Daten fehlen teilweise auch über die Interaktion von ge-

Ethische und Juristische Aspekte – SAMW-Richtlinien

2.3. Gerechtigkeit und Partizipation

In einer am Grundsatz der Gerechtigkeit orientierten Gesellschaft hat die gleichberechtigte Teilhabe aller Mitglieder am gesellschaftlichen Leben einen hohen Stellenwert. Da eine Einschränkung der Partizipationsmöglichkeiten oft eine der wesentlichen Konsequenzen einer Schädigung oder Funktionseinbusse ist, stellt die Gesellschaft für Menschen mit Behinderung besondere Ressourcen zur Verfügung. Eine wichtige Komponente dieser gesellschaftlichen Leistung ist die medizinische Behandlung und Betreuung. Diese hat sich deshalb stets auch an den Auswirkungen ihrer Massnahmen auf die Partizipationsmöglichkeiten des Patienten zu orientieren. Als Unterstützung dafür dient die ICF-Klassifikation der WHO.¹⁶

Informationsquellen

- OMIM
- Orphanet (Cave: die verschiedenen Sprachversionen sind unterschiedlich ausgearbeitet, die Kontaktadressen nicht sorgfältig recherchiert)
- Homepage einzelner Fach- bzw. Selbsthilfeorganisationen
- Einzelne Fachpersonen

Beispiel: Dravet-Syndrom im Orphanet D und F:

Das Dravet-Syndrom (DS) ist eine therapierefraktäre epileptische Enzephalopathie bei sonst gesunden Kleinkindern. Die Prävalenz bei Geburt wird auf 1-2:40.000 geschätzt. Das DS ist im männlichen Geschlecht doppelt so häufig wie im weiblichen. Die Krankheit beginnt im 1. Lebensjahr mit klonisch/tonisch-klonischen generalisierten oder einseitigen Krampfanfällen. Die Anfälle treten alle 1-2 Monate auf und sind anfangs oft mit Fieber verbunden. Häufig entwickelt sich ein hemiklonischer oder generalisierter Status epilepticus. Andere Krampfarten (meist Myoklonus, atypische Absenzen und komplex-partielle Anfälle) treten im 2. und 3. Lebensjahr auf. In dieser Zeit nimmt die Dauer der Anfälle ab, aber ihre Häufigkeit nimmt zu. Auslösende Faktoren sind das Schließen der Augen oder intermittierende Lichtstimulation. Der Verlauf der Krankheit ist gekennzeichnet durch Verlangsamung der psychomotorischen Entwicklung, durch beginnende Verhaltensauffälligkeiten und Ataxie, Photosensitivität wurde beschrieben. Mindestens 25% der Patienten mit DS haben eine Familiengeschichte mit Epilepsie und Fieberkrämpfen. Bei mindestens 2/3 der Fälle von DS wurden Mutationen, meist Neumutationen, im *SCN1A*-Gen (Chromosomenregion 2q24.3) gefunden. Das Gen kodiert für einen spannungsgesteuerten Natrium-Kanal. Das DS wird anhand des klinischen Bildes diagnostiziert, d.h., der Nachweis einer *SCN1A*-Mutation sichert die Diagnose nicht. Im Anfangsstadium der Krankheit ist das EEG noch normal, im Alter von 2-3 Jahren treten dann generalisierte Spikes und Polyspike-Waves auf. Die Assoziation eines frühen Anfallgeschehens mit Fieberepisoden kann diagnostisch richtungsweisend sein. Eine Variante des DS (borderline SMEI; SMEB) ohne myoklonische Krämpfe aber mit sonst allen Zeichen des DS wurde beschrieben. Differentialdiagnostisch müssen frühe Fieberkrämpfe, das Lennox-Gastaut-Syndrom und die Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Krisen (sh. diese Termini) ausgeschlossen werden. Die Fälle sprechen auf Antikonvulsiva nicht gut an, aber Valproat und Benzodiazepine (Clobazam) sind wahrscheinlich am wirksamsten. In neuerer Zeit hat sich die zusätzliche Therapie mit Stiripentol als hilfreich erwiesen. Die Substanz erhielt im Januar 2007 in der EU die Marktzulassung als Orphan-Medikament für die adjuvante Therapie des DS. Offene klinische Studien ergaben Hinweise, dass Topiramate hilfreich bei Patienten sein kann, die nur schlecht auf Stiripentol ansprechen. Wegen des Risikos einer Verschlimmerung der Anfälle sollte die Gabe von Carbamazepin und Vigabatrin vermieden werden. Weitere therapeutische Maßnahmen sind ketogene Diät, Krankengymnastik und Kommunikations-Training. Die Häufigkeit der Anfälle nimmt mit zunehmendem Alter der Kinder ab, aber wegen kognitiver Einschränkung und bleibenden Verhaltensauffälligkeiten ist die Langzeitprognose ungünstig. Das Dravet-Syndrom ist auch mit plötzlichem Kindstod assoziiert, vor allem zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr.

Le syndrome de Dravet est l'un des types les plus sévères d'épilepsie génétique de l'enfant caractérisé par une variété d'épilepsies pharmaco-résistantes (incluant l'épilepsie tonico-clonique généralisée et l'épilepsie myoclonique) apparaissant chez des enfants préalablement en bonne santé. Elles sont souvent causées par de la fièvre et peuvent entraîner une détérioration cognitive et motrice.

Spezifische Medizinische Versorgungsstrukturen (für Erwachsene)

- Kinder: Neuropädiater in Praxis und Klinik; Universitätskliniken, Kinderspitäler
- Transition: verschiedene regionale Modelle («Transition 1525»)
- Erwachsene:
 - Früher: Schweizer Epilepsiekliniken (Zürich, Tschugg, Lavigny)
 - Heute: Spezielle Fachabteilungen in primär psychiatrischen Einrichtungen, spezielle epileptologische Angebote an den ursprünglichen Orten nicht mehr vorhanden bzw. vermindert
 - Wünschenswert: zusätzlich ambulantes Angebot in multidisziplinär/multiprofessionell ausgerichteten medizinischen Versorgungszentren für erwachsene Behinderte

Spezifische Medizinische Versorgungsstrukturen (für Erwachsene)

Spezielle Angebote Schweiz

Aargau

PDAG Zentrum für Neuropsychiatrie - Intellektuelle Entwicklungsstörungen

Bern

PZM Psychiatriezentrum Münsingen AG - Kompetenzzentrum für geistige Beeinträchtigung

Genève

Accueillir un patient en situation de handicap

Genève

Association Réshange

Genève

Unité de psychiatrie du développement mental

Luzern

Luzerner Psychiatrie - Heilpädagogisch-Psychiatrische Fachstelle

Vaud

Département de psychiatrie CHUV

Zürich

Psychiatrische Universitätsklinik Zürich
Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie
Fachstelle Entwicklungspsychiatrie

SSHID.ch

Fazit

- Viele seltene (genetisch bedingte) Erkrankungen können mit intellektuellen Entwicklungsstörungen (und Epilepsien) einhergehen
- Ein beträchtlicher Teil der Menschen mit einer intellektuellen Entwicklungsstörung leidet an einer seltenen genetisch bedingten Erkrankung
- Das Wissen um die spezifischen Erkrankungen/Syndrome geht mit dem Übertritt in die Erwachsenenmedizin oft verloren
- Die medizinischen Versorgungsstrukturen für Menschen mit intellektuellen Entwicklungsstörungen sind noch unzureichend

Danke für die Aufmerksamkeit

