

Dieter Janz, Berlin

Zusammenfassung

Der Erfolg genetischer Analysen von Erkrankungen hängt weitgehend von der genauen Beschreibung und genetischen Relevanz ihrer klinischen Symptome ab. Um die bei komplexen genetischen Erkrankungen ohnehin beträchtliche Heterogenie einzuschränken, kann der Kliniker dem Genetiker durch Hinweise auf die Ausschließlichkeiten oder Überlappungen von Symptomen und auf spezielle Provokationsmechanismen bei der Auswahl von Probanden und/oder Familien behilflich sein. Auf das hier behandelte Syndrom der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME) bezogen bedeutet das für die Symptomatik der Hinweis auf das monosymptomatische oder plurisymptomatische Erscheinungsbild der bilateralen, arm- und schulterbezogenen, irregulären, nach dem Erwachen auftretenden Zuckungen, rein oder in Kombination mit Aufwach-Grand mal und/oder mit Absencen und ihrem subklinischen Merkmal, dem bilateral-synchronen (Poly-)Spike-Wave-Muster, das auch bei Familienmitgliedern ohne klinische Symptome vorkommen kann.

Zu den speziellen, wenn auch nicht spezifischen, zu JME prädisponierenden Provokationsmechanismen gehören die erhöhte Photosensitivität im Sinne einer photoparoxysmalen Reaktion im EEG auf intermittierende Lichtreize, eine erhöhte Lidschluss-Sensitivität, eine fast nur bei JME vorkommende Auslösbarkeit von Anfällen oder paroxysmaler Aktivität im EEG durch von mentalen Entscheidungen begleitete Handlungen (Praxis-Sensitivität), eine selten spontan berichtete Neigung zu perioralen Zuckungen beim Lesen, mehr noch beim Sprechen und nicht zuletzt die hier als Vigilanz-Sensitivität bezeichnete Reagibilität auf Schlafmangel, die sich in einer noch immer ungenügend definierten Störung des Aufwachvorgangs nach dem Erwachen von unbekanntem genetischem Stellenwert auswirkt.

In einem gewissen Zusammenhang damit könnte ein Hinweis darauf stehen, dass Persönlichkeitszüge bei JME genetisch determiniert sein könnten, wie eine testpsychologische, speziell kognitive Leistungen prüfende, vergleichende Untersuchung von Probanden und Angehörigen nahe legt.

Epileptologie 2005; 22: 60 – 67

Schlüsselwörter: Juvenile myoklonische Epilepsie, Phänotypen, Photosensitivität, Praxis-Sensitivität, Genetik

Phenotypes in Juvenile Myoclonic Epilepsy

The success of genetic analyses of diseases depends largely on the detailed description and the genetic relevance of its clinical symptoms. In order to reduce the considerable heterogeneity of the complex genetic diseases, the clinician can be helpful to the genetic specialist by hints to the exclusivity or overlapping of symptoms and to special mechanisms of symptom provocation when choosing test persons. Concerning the syndrome of the juvenile myoclonic epilepsy, this means for the clinical symptomatology a hint on the monosymptomatic or plurisymptomatic manifestation of the bilateral arm- and shoulder related irregular myoclonic jerks, occurring after awakening, alone or in combination with awakening Grand Mal and/or with absences and their subclinical EEG character, i.e. the bilateral-synchronous (poly-)spike-wave-pattern, which can also occur in family members without clinical symptoms.

Among the special, although not specific, provoking mechanisms which predispose to JME are the increased photosensitivity, the increased eyelid-closing sensitivity, an almost only with JME occurring seizure or specific paroxysmal EEG activity provocation through actions which are accompanied by mental decisions (praxis-sensitivity), a rarely reported tendency towards perioral reflex myoclonias when reading, more often when speaking, and finally the reaction to lack of sleep, here called "vigilance-sensitivity", which operates on a not yet sufficiently defined disturbance during the process of awakening shortly after waking up, and which has a so far unknown genetic rating.

In a certain context with this could be a hint towards the possibility of genetically determined personality traits of persons with JME, as suggests a testpsychological examination which focuses especially on the cognitive performance of probands and their relatives.

Einleitung

Im Vergleich mit anderen Formen idiopathischer generalisierter Epilepsie (IGE) gilt die juvenile myoklonische Epilepsie (JME) als eine klinisch klar unterscheidbare Einheit. Das Vorkommen von irregulären Zuckungen durch beide Arme und Schultern nach dem Erwachen genügt, um die richtige Diagnose zu stellen. Die Eindeutigkeit des Leitsymptoms lässt die JME für genetische Untersuchungen als besonders geeignet erscheinen. Allerdings muss man es kennen, um es in Erfahrung zu bringen. Denn die Zuckungen werden meist nicht spon-

tan angegeben, sondern kommen erst dann heraus, wenn man speziell danach fragt. JME kommt relativ häufig vor, in ca. 10% aller Epilepsien. In den Familien kommt es relativ häufig wieder zu Epilepsie, bei nahen Angehörigen in 6%, wobei Angehörige von weiblichen Patienten häufiger betroffen sind als von männlichen. Die familiären Erkrankungen stammen immer aus dem Formenkreis der IGE und erscheinen überwiegend konkordant, also wieder in Form von JME. Trotz der einfachen scheinenden Symptomatik muss man jedoch bei genetischen Untersuchungen (Assoziations- und Kopplungsanalysen) mit einer erheblichen Heterogenität rechnen, da die das Symptom zu einem klinischen Syndrom konstituierenden Faktoren selber wieder einen komplexen genetischen Hintergrund haben. Eine umfassende Kenntnis der Syndromvarianten und ihrer pathophysiologischen Bedingungen dient der molekulargenetischen Analyse des Genotypus, indem sie eine gezielte Reduktion der Heterogenität durch die Wahl geeigneter Probanden und Familien erleichtert und nützliche Anregungen bei der Suche nach Kandidaten-Genen geben kann.

Syndrom-Varianten (Tabelle 1)

„Reine“ Form

Relativ selten – in den grössten Fallsammlungen zwischen 5% [1] und 9% [2] – kommt es nur zu morgendlichen Zuckungen, ohne dass, bisher wenigstens, grosse Anfälle auftreten. Ausser von einer 5-jährigen prospektiven Studie [3] weiss man nichts über die Dauer monosymptomatischer Verläufe, auch nichts über Unterschiede hinsichtlich Erkrankungsalter, Geschlechtsverteilung, EEG-Mustern und Reaktion auf Provokationen im Vergleich mit symptomreichen Varianten. Noch seltener ist eine „reine“ Kombination von Zuckungen und Absencen, die erstmals bei Canevini et al. [4] erwähnt und in dem grossen Krankengut von Genton et al. [2] in 2,4% der Fälle festgestellt wurde.

Leider ist in den Untersuchungen über Epilepsie bei Nachkommen von epileptischen Eltern nichts über das Konkordanz-/Diskonkordanzverhältnis von monosymptomatischen Erkrankungen erwähnt [1, 5, 6].

Tabelle 1:

Klinische Varianten im Phänotypus von JME.

Zuckungen allein	5%-9%
Zuckungen und Absencen allein	2%-3%
Zuckungen und GTKA	90%
Zuckungen und GTKA und Absencen	33%
pyknoleptisch ca 1/3	
spanioleptisch ca 2/3	

Kombination mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (GTKA)

In allen anderen Fällen kommt es nach ein bis drei Jahren auch zu grossen Anfällen, die entweder aus einer Serie von Zuckungen hervorgehen oder ohne jede Warnung mit plötzlicher Bewusstlosigkeit einsetzen. Sie treten wie die Zuckungen vorwiegend nach dem Erwachen, gelegentlich auch in Zeiten der Entspannung, „am Feierabend“, auf. Darin entsprechen sie dem Verlauf von monosymptomatischen Aufwach-Epilepsien (AGM), von denen sie diagnostisch nicht zu trennen sind, solange keine Zuckungen auftreten. Zwischen JME und AGM besteht nach Familienuntersuchungen auch genetisch ein gewisser Unterschied: Unter den von Epilepsie betroffenen Nachkommen 1. Grades von Patienten mit AGM haben 41% wieder eine AGM, andere IGE-Syndrome waren mit 14% deutlich seltener [7]. Auch JME kommt unter Verwandten 1. Grades von JME-Patienten häufiger als die anderen IGE-Syndrome vor [6, 8-11]. Da aber bisher nur nach der phänotypischen Entsprechung von Syndromen gefragt wurde, fehlen Angaben über das familiäre Vorkommen von Syndromvarianten. In Assoziationsstudien und Kopplungsanalysen gibt es allerdings Hinweise darauf, dass „reine“ AGM und JME gemeinsame genetische Faktoren aufweisen [12].

Kombination mit Absencen

Nach den Arbeiten mit grösseren Fallzahlen gehen den Zuckungen bei JME in etwa einem Drittel der Fälle Absencen voraus. Fast immer treten bei dieser Kombination auch grosse Anfälle auf. Bei einer phänotypischen Gliederung sollte angegeben werden, welcher der beiden Absence-Syndrome die Absencen zugehören, der kindlichen Absencen-Epilepsie (KAE) oder der juvenilen Absencen-Epilepsie (JAE). Da beide Syndrome keine klaren Grenzen haben und da die internationale Klassifikation (1989) keine Unterscheidungskriterien angibt, ist es üblich geworden, sich entweder nach der Häufigkeit der Absencen oder nach dem Erkrankungsalter zu richten. Wir haben uns nach dem Leitbegriff der Pyknolepsie für die Frequenz entschieden und diagnostizieren eine KAE, wenn die Anfälle in pyknoleptischer Häufigkeit, die wir mit mindestens einer Absence täglich definieren, auftreten [13]. Alternativ werden Absencen nach dem Erkrankungsalter, vor oder nach dem Alter von 10 [14] oder 11 Jahren [11], zugeordnet.

Die klinische Überlappung beider Absence-Syndrome lässt an einen gemeinsamen genetischen Hintergrund denken. Die Vermutung kann durch Familienuntersuchungen mit Blick auf den Grad klinisch identischer Wiedererkrankungen in der Familie geprüft werden. In schon länger zurückliegenden Untersuchungen hatten wir festgestellt, dass erkrankte Angehörige von Patienten mit IGE immer wieder (mit einer Ausnahme)

an IGE erkrankt waren [8]. Eine syndrombezogene Analyse von IGE-Multiplex-Familien, das heisst mindestens einem weiteren an Epilepsie erkrankten nahen Angehörigen, ergab vermehrt Absence-Epilepsien bei Familienmitgliedern jedweden Syndroms. Darüber hinaus ergab sich, dass sich identische Syndrome in den Familien von Probanden mit einem frühen (West-Syndrom und Lennox-Syndrom) und bei solchen mit spätem (JME) Erkrankungsbeginn innerhalb des IGE-Spektrums sammelten. Diese Korrelation brachte uns zur Annahme, dass es sowohl eine genetische Disposition für IGE im Allgemeinen und mehr spezifische Dispositionen für die verschiedenen klinischen Subsyndrome gebe [15].

Später wurden die klinischen Daten von 118 Multiplex-Familien, deren Proband an IGE erkrankt war, aus der Berliner Klinik und der Klinik in Innsbruck analysiert. Ziel der Untersuchung war es, die intrafamiliäre Ähnlichkeit klinischer Muster zu identifizieren, um danach genetisch orientierte Phänotypen zu definieren [9; **Abbildung 1**]. Allerdings wurde nicht nach Syndromvarianten differenziert.

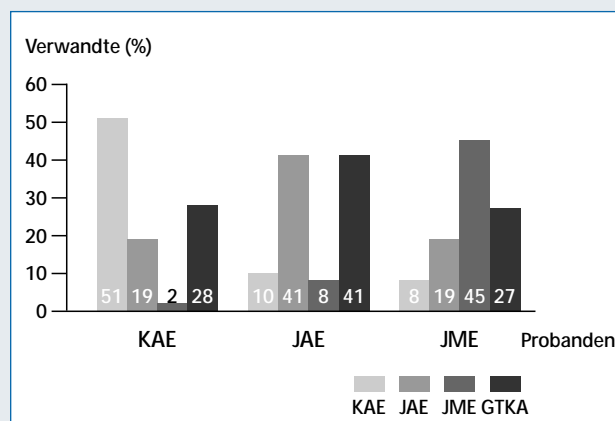


Abbildung 1: Syndrom-Konkordanz bei 165 Kin-pairs.
KAE = Kindliche Absenzen-Epilepsie, JAE = Juvenile Absenzen-Epilepsie, JME = Juvenile myoklonische Epilepsie, GTKA = generalisierte tonisch-klonische Anfälle [9]. Kin-Pairs bestehen aus einem Probanden und aus einem betroffenen erstgradig Verwandten.

Die Abbildung zeigt, wie oft es zu einer Syndrom-Konkordanz zwischen Probanden und betroffenen erstgradig Verwandten in 165 Verwandtschaftspaaren gekommen ist. Unter den Verwandten von Probanden mit KAE, JAE und JME sind jeweils alle drei Syndrome vertreten, aber mit verschiedenem Gewicht. Es ergaben sich annähernd gleich hohe Syndromkonkordanzen für KAE und für JAE (je 41%), sowie für JME (45%). Das Syndrom JAE kam in 19% sowohl bei Verwandten von Probanden mit KAE vor als auch in denen mit JME. Nur 2% der betroffenen Verwandten von KAE hatten eine JME und nur 8% der betroffenen Verwandten von JME entwickelten mit KAE das „entfernere“ Syndrom.

Die zahlenmässigen Unterschiede sind gering, aber, wenn sie sich bestätigen, doch für die Frage bedeutsam, ob die drei IGE-Syndrome diskrete Varianten einer neurogenetischen Einheit im Sinne eines nosologischen Kontinuums [16] oder eher eine in zwei Altersstufen – der späten Kindheit und der Adoleszenz – sich manifestierende Zweiheit darstellen. Wir sind von der Zweiheit noch nicht überzeugt, weil die JAE nach unseren Recherchen gleichmässige Verbindungen zu den beiden benachbarten Syndromen – der KAE nach der einen und der JME nach der anderen Seite – hat; die Probe wäre allerdings die molekulargenetische Konfrontation von JME-Familien phänotypisch unterschiedlicher Varianten. Das ist bisher noch nicht geschehen, wie aus der letzten tabellarischen Aufstellung aller Arbeiten zur Gen-Lokalisation bei JME von Delgado-Escueta et al. [17] hervorgeht.

Für die zur Zeit laufende Debatte über eine Reklassifizierung von Epilepsien und epileptischen Syndromen ist das Ergebnis wesentlich, dass die drei IGE-Syndrome nicht nur klinisch, sondern auch von Seiten der familiären Genetik sowohl miteinander zusammenhängen wie sich unterscheiden. Nach unseren Untersuchungen sieht es jedenfalls nicht so aus, als ob die KAE eine biologische Sonderrolle einnimmt, wie es in der jüngsten australischen Konkordanz-Studie erscheint [11]. Dort wurden 55 Multiplex-Familien mit IGE untersucht mit dem Ergebnis einer ebenfalls hohen Konkordanz bei nahen Verwandten mit Epilepsie von KAE- und JME-Probanden von 28% und 27%. Verwandte von JAE-Probanden hatten im Unterschied zur Berlin-Innsbrucker Klientel nur in 10% wieder JAE, aber in 31% KAE. Diese wahrscheinlich methodisch begründete Verschiebung wird als Argument dafür angesehen, dass KAE und JAE biogenetisch enger miteinander verwandt sind, und die JME eine mehr davon abgesonderte Einheit darstellt. Die Berlin-Innsbrucker Untersuchung wird nicht erwähnt.

Subklinische EEG-Merkmale

Schon bei den frühen molekulargenetischen Studien mit dem Ziel, die für JME verantwortlichen Gen-Mutationen zu lokalisieren [18-20], hat es sich als nützlich erwiesen, subklinische EEG-Kriterien, die für IGE charakteristisch sind, in die Untersuchung einzubeziehen. Als betroffen galten auch die bei systematischen Familienuntersuchungen entdeckten „Symptomträger“. Die verschiedenen Frequenzvarianten des generalisierten Spike-Wave-Musters haben für die Definition phänotypischer Varianten nur eine geringe Spezifität. Nach einer Durchsicht von über 2000 EEGs von 76 Patienten mit KAE, 66 JAE und 165 mit JME ergab sich die in der **Tabelle 2** dargestellte Verteilung der Spike-Wave-Frequenzvarianten:

Tabelle 2:

Relative Häufigkeit von bilateral-synchronen Spike-Wave-Mustern verschiedener Frequenz bei KAE, JAE und JME [21].

Syndrome	Spike-Wave-Entladungen (%)			
	<2,5Hz	2,5-3,5Hz	>3,5Hz	Poly-SW
kindliche Absenzen-Epilepsie N=76	18	75	64	47
juvenile Absenzen-Epilepsie N=66	21	55	83	45
juvenile myoklonische Epilepsie N=165	3	60	57	54

Zwar überwiegen die klassische Frequenz um drei Hz bei der KAE, das schnelle Spike-Wave-Muster bei der JAE und der Poly-Spike-Wave-Komplex bei der JME, doch sind die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Selbst zwischen JME mit und ohne Absenzen wurden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Spike-Wave-Frequenzen gesehen. Interessanterweise ergab sich jedoch ein Geschlechtsunterschied insofern, als die durch unterschiedliche Frequenz definierten Spike-Wave-Muster bei weiblichen Patienten generell häufiger und bei der durch eine Kombination mit Absenzen definierten phänotypischen Variante von JME sogar signifikant häufiger zu registrieren waren [21].

Provokationsmechanismen klinischer und subklinischer Symptome (Tabelle 3)

Photosensitivität (PS)

Es gibt Patienten mit JME, die auf visuelle Reize beim Fernsehen, bei Videospiele, auf blendende Sonne oder Flackerlicht in Discos mit Anfällen reagieren; genaue Angaben über deren Häufigkeit bei JME fehlen aber [2].

Nicht so selten gibt es eine Überlappung zwischen JME und idiopathischer Okzipitallappen-Epilepsie. Taylor et al. [22] brachten in Erfahrung, dass 6 unter 40 Probanden mit JME auch Anfälle hatten, die wie bei okzipitaler Epilepsie von einer visuellen Aura und einer bewussten Kopfdrehung eingeleitet wurden. Fünf davon waren auch photosensitiv. Andererseits hatte die Hälfte der Betroffenen in 4 Familien mit okzipitaler Epilepsie neben der für diese lokalisationsbezogene Epilepsie typischen Symptomatik auch Zuckungen nach dem Aufwachen und generalisierte Spike-Waves sowohl spontan wie bei Photostimulation. Einen signifikanten Unterschied gibt es im Hinblick auf elektroenzephalographisch nachweisbare PS sowohl zwischen den drei IGE-

Syndromen wie zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Bei keiner anderen Form von Epilepsie kommt es so häufig zu einer photoparoxysmalen Reaktion: Wolf und Goosses [23] haben bei JME eine PS in 30,5% registriert, dagegen in 18% bei KAE und nur in 7,5% bei JAE, Waltz et al. [24] jedoch auch bei JAE in 18%. In grösseren Kohorten wurde eine photoparoxysmale Reaktion bei JME in 38 und 42% registriert [2, 24]. Weibliche Patienten sind deutlich häufiger photosensibel als männliche, nach Genton et al. [2] beträgt das Verhältnis 48% vs. 26%. Das relativ seltenere Vorkommen von PS bei Absence-Epilepsien schlägt sich auch in der Syndromvariante von JME mit Absenzen nieder (29%), wogegen sie bei der Variante ohne Absenzen am häufigsten nachweisbar ist (42%) und hier wieder mehr bei Frauen (51%) als bei Männern (24%) [21].

Photosensitivität oder photoparoxysmale Reaktivität (PPR) ist selbst ein heterogenes genetisches Merkmal von wahrscheinlich autosomal-dominantem Erbgang, das eine multigenetische Grundlage hat [25]. Die einzige Studie an Nachkommen ergab, dass der Typ 4 (nach [26]) bei (bis zu 20 Jahre alten) Kindern epileptischer Eltern doppelt so häufig vorkam als bei Kontrollen (5,8% vs 2,9%) und bei IGE der Eltern wesentlich öfter als bei solchen mit fokalen Epilepsien (8,3% vs 1,3%). Auch ergibt sich bei den Nachkommen von Eltern mit einem der IGE-Syndrome annähernd die gleiche Reihenfolge an Häufigkeiten wie bei den Syndromen selbst (KAE 10,3%, JAE 5,6%, JME 13,0%) [27]. Die Zahlen belegen eine erstaunliche Penetranz des bei den Eltern allerdings nur vermutbaren, aber wegen ihres über die übliche Manifestation hinausgehenden Alters oft nicht mehr nachweisbaren Merkmals.

Nach diesen phänotypischen Konstellationen wird man sich bei der Suche nach Genen, die für PS verantwortlich sind, auf Probanden oder auf Familien mit möglichst absencefreiem Phänotyp von JME konzentrieren. Bei der Suche nach der Bestätigung von nur für JME und nicht für PS verantwortlichen Genen müsste man bei der Wahl von Probanden und von Familien eine grösstmögliche Trennung des absencefreien und des mit Absenzen kombinierten Phänotyps anstreben. Die beiden jüngsten, auf Gen-Lokalisation ausgerichteten molekulargenetischen Studien waren erfolgreich, obwohl die Auswahl von mehr heterogenen Phänotypen ausging, die eine von Multiplexfamilien mit JME ohne Trennung in Varianten [28], die andere von Familien mit im Hinblick auf PS identischen Geschwistern, einerseits Familien mit nicht weiter unterteilten IGE und Familien mit photosensitiver Epilepsie andererseits [29]. Bei den auf die Lokalisation und Definition von Genen bei JME gerichteten Untersuchungen ist bisher noch keine Unterteilung nach klinischen Phänotypen vorgenommen worden (Überblick siehe [17]).

Tabelle 3:

Provokations-Varianten im Phänotypus von JME.

Photosensitivität	30%-42%
Lidschluss-Sensitivität	20%
Denken und Handeln (Praxis-Sensitivität)	13%-31%
Lesen und Sprechen	17%
Vigilanz-Sensitivität (Schlafmangel)	84%
Persönlichkeit (Aufmerksamkeit)	-

Lidschluss-Sensitivität

Ein anderes elektroklinisches Zeichen von phänotypischer Bedeutung könnte die Auslösung von Poly-Spike-Wave-Mustern durch Lidschluss sein, auf die Asconapé und Penry [30] aufmerksam gemacht haben. Systematisch nachgewiesen wurde das Symptom von Wolf und Goosses [23] bei 26 (20,6%) von 115 JME-Patienten, von denen sechs keine Photosensitivität aufwiesen. Wahrscheinlich ist dieses Zeichen mit der sehr seltenen „Eyelid-Myoclonia“ verwandt, bei der es kurz nach Lidschluss unter Poly-Spike-Waves zu einigen schnellen Lidbewegungen kommen kann, die angeblich von einer kurzen Absence begleitet sind, weshalb man solche Fälle auch den Absence-Epilepsien zuordnet. Weil die kurzen Absenzen in der Regel von unwillkürlichen leichten Augenbewegungen begleitet sind und nicht immer Photosensitivität nachweisbar ist, denken Guirao Bringas et al. [31] daran, dass die Auslösung propriozeptiv und nicht über visuelle Reize erfolgt. Einige Fälle unter Zwillingen und unter Geschwistern sind bekannt [32].

Denken und Handeln (Praxis-Sensitivität)

Schon länger weiss man, dass epileptische Anfälle allein schon durch bestimmte Denkvorgänge und durch bestimmte Handlungen ausgelöst werden können: Je nach der besonderen Art des Auslösungsmodus wurden Sonderformen beschrieben: „Epilepsia arithmetica“ [33], „Graphogenic epilepsy“ [34], „Chess and Card epilepsy“ [35], „Writing epilepsy“ [36], „Drawing epilepsy“ [37], „Thinking epilepsy“ [38], „Game-playing epilepsy“ [39], „Epilepsy with praxis-induced seizures“ [40]. Dazu kommen die nicht sonderlich benannten aber häufigen Erfahrungen von vielleicht propriozeptiv durch mehr automatische Alltagshandlungen ausgelösten Zuckungen der Arme beim morgendlichen Anziehen von Strümpfen oder Kleidungsstücken, beim Zähneputzen oder beim Frühstück, beim Nähen oder Nägeleinschlagen, die dazu führen, dass die Zahnbürste, das Messer, die Tasse, das Nähzeug oder die Nägel durch die Luft fliegen.

Nach meiner Erfahrung geht diesen Vorkommnissen eine durch äussere Umstände wie Schlafdefizit, Menstruation, Zeitnot, Übermüdung und ähnliches gesteigerte Empfindlichkeit voraus, die zu einer konflikthaft beeinträchtigten Ausführung der Handlungen beiträgt. Bei den Denkvorgängen, die Anfälle auslösen können, werden vor allem Kopfrechnen mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad, geometrische Aufgaben und Entscheidungen fordernde Kartenspiele oder Schach aufgeführt. Anfallsauslösende Handlungen sind alle aus Denkvorgängen hervorgehenden oder sie begleitenden Handbewegungen wie schriftliches Rechnen, konstruktives Zeichnen und die erwähnten Spiele, bei denen man die Hände gebraucht. Nach der kürzlich auch literarisch ausgetragenen Kontroverse zwischen Zifkin und Inoue [41] scheint kein Zweifel, dass „Denken“ im Sinne von räumlich sequenziellen Vorstellungen allein schon anfalls- oder entladungsstimulierend wirken kann. Es fragt sich aber, ob die Wirkung nicht durch eine vorgestellte Handlung im Sinne von Freuds „Denken ist Probehandeln“ [42] zustande kommt, sodass sich beide nicht prinzipiell unterscheiden.

Die klinische Relevanz dieser denk- und handlungsinduzierten so genannten Reflexepilepsien ergibt sich aus ihrer relativen Häufigkeit und ihren engen, wenn auch nicht ausschliesslichen Verbindung zur JME. Auf eine detaillierte neuropsychologische EEG-Aktivierung reagierten 38 (7,9%) von 480 Patienten mit diffusen symmetrisch bilateralen Spike-Waves oder Poly-Spike-Waves [43]. Darunter hatten 36 eine IGE, vereinzelt in der Form von KAE und JAE, 6 mit einer reinen Aufwach (Grand mal)-Epilepsie, und 22 mit einer JME.

Es gibt Berichte, wonach abstraktes Denken räumlicher Aufgaben und beim Rechnen eher Absenzen und Aufgaben mit Beteiligung der Hände eher Myoklonien auslösen (Ohtaka et al., 1977; Yamamoto et al., 1990; siehe bei Inoue Y und Zifkin GB [41]). Inoue fand in einer Gegenüberstellung von 20 Fällen, bei denen mentale Vorgänge ausdrücklich erwähnt waren, mit 70 Fällen von Praxis-Induktion ohne Erwähnung mentaler Vorgänge keine klinischen Unterschiede. In beiden Gruppen kam es in 80% resp. 84% zur Auslösung von Myoklonien und in 30% resp. 36% zur Auslösung von Absenzen [41].

Für die phänotypische Differenzierung der JME ist es von Bedeutung, dass Praxis-Sensitivität bei JME in 12,7% der Fälle (27 von 213) vorkommt, und dass sie im Gegensatz zu JME im Allgemeinen und zu PS im Besonderen deutlich häufiger bei männlichen als bei weiblichen Patienten anzutreffen ist [44]. Nach Inoue [44] besteht geradezu ein Ausschlussverhältnis zwischen Praxis-Sensitivität und Photosensitivität. Auch wird ersteres wesentlich seltener als letzteres bei JME in Kombination mit Absenzen angetroffen. In gewissem Widerspruch dazu berichten Matsuoka et al. [43] allerdings, dass unter den neuropsychologisch im EEG spezifisch epileptisch aktivierten Patienten mit JME das Geschlechtsverhältnis umgekehrt, und dass Absenzen und

Photosensitivität häufiger gemeinsam vorkamen als in der nicht aktivierbaren Gruppe.

Das familiäre Vorkommen von Epilepsie unterscheidet sich nicht, weder bei den Autoren, noch in den Gruppen. Matsuoka et al. [43] erwähnen eine identische Reaktivität bei zwei Schwestern.

Lesen und Sprechen

Neben der Photosensitivität und der Praxis-Sensitivität scheint noch ein weiterer Vorgang reflexepileptisch bei JME wirksam zu sein. Bei einer systematischen Befragung aller Patienten ihrer Epilepsie-Ambulanz haben Wolf und Mayer [45] festgestellt, dass 3% Symptome einer „sekundären Lese-Epilepsie“ aufwiesen, das heißt beim Lesen und Sprechen leichte Zuckungen um den Mund bekamen. Insgesamt kennen sie 24 mit eher durch Sprechen als durch Lesen ausgelösten perioralen Myoklonien, die Hälfte davon hatte eine JME.

Neugierig geworden führten sie eine schriftliche Befragung ihrer JME-Patienten durch mit dem Ergebnis, dass in der Hälfte (33 von 65) der Antworten spezifische Auslöser angegeben wurden, darunter von 7 intermittierende Lichtreize, von 21 Handlungen enthaltende Aktivitäten und von 17 periorale Zuckungen ausgelöst durch Sprechen in 5 und durch Lesen in 9 Fällen. 11 Patienten kannten beide Auslösungsmodi durch „Praxis“ wie durch Sprechen / Lesen [46]. Von 22 Patienten, die eine gründliche neuropsychologische EEG-Aktivierung mitgemacht haben, zeigten 9 während perioraler Myoklonien epileptische Entladungen im EEG.

Leider gibt es keine Angaben über die Häufigkeit einer Verbindung oder Nichtverbindung von Photosensitivität zu diesem dritten bei JME relativ häufigen reflexepileptischen Vorgang, auch nichts über ein familiäres Vorkommen.

Vigilanz-Sensitivität

Unter den weniger spezifischen Auslösungsmechanismen spielt die Reagibilität auf Schlafmangel bei weitem die wichtigste Rolle. Diese Art von Auslösung, die sich auf den Vorgang des Wachwerdens nach dem Erwachen fokussiert, ist bei allen Subsyndromen von IGE wirksam, wenn auch besonders eklatant bei JME und bei der monosymptomatischen Epilepsie mit Aufwach-Grand mal. Ein Mangel an Schlaf bei diesen Patienten ist gewöhnlich die Folge einer Verschiebung des Schlaf-Wach-Zyklus in Richtung eines späten Schlafbeginns. Dieses abweichende Verhalten ist kürzlich durch Befragung von Patienten mit JME im Vergleich zu Patienten mit einer temporalen Epilepsie auch statistisch bestätigt worden [47]. JME-Patienten sind in der Regel Spät-zu-Bett-Geher und Spätaufsteher. Der Zwang zur Anpassung an die übliche Norm führt zu einem chronischen Schlafdefizit.

Fakultative Belastungen werden dann leicht zum auslösenden Faktor von Anfällen: Polysomnographische Untersuchungen haben zwar nachgewiesen, dass der Schlaf bei IGE-Patienten generell eine „schlechte Qualität“ aufweist, wie makrostrukturelle Parameter bestätigen, die eine vermehrte Wachheitszeit und eine Reduktion der totalen Schlafmengen, besonders des Tiefschlafs, ergeben [48]. Auch mikrostrukturell sind Besonderheiten beschrieben worden, die die Beziehungen zwischen den zyklisch alternierenden Mustern und der epileptiformen Aktivität während des Schlafes bei JME-Patienten betreffen [49].

Doch reichen die bisherigen Untersuchungen der Makro- und der Mikrostruktur des Schlafes noch nicht aus, um spezifische neurophysiologische Modelle formulieren zu können, die eine neurobiologische Grundlage eingrenzen lassen [50].

Nach den klinischen Beobachtungen wird man bei den IGE und besonders bei JME eine biologische Schwäche des die Vigilanz modulierenden Systems der Wachheit und des Schlafes (inklusive der Aufmerksamkeit und der Ablenkbarkeit) annehmen müssen, weswegen man den Auslösungsmodus auch als „Vigilanz-Sensitivität“ bezeichnen kann.

So wahrscheinlich es ist, dass verschiedene Modi der Vigilanz im zirkadianen und im ultradianen Rhythmus auch genetische Wurzeln haben, so schwierig wird ihr Nachweis sein angesichts der Komplexität des gesamten Phänomens.

Persönlichkeit

Das trifft auch zu für das wahrscheinlich mit der Verschiebung des Schlaf-Wachrhythmus verbundene Persönlichkeitsprofil von Patienten mit IGE, das am deutlichsten bei Patienten mit JME ausgeprägt ist. Wir haben darauf hin gewiesen, dass psychologische Eigenheiten wie eine erhöhte Suggestibilität, Ablenkbarkeit und Indifferenz gegenüber der eigenen Krankheit und eine begrenzte rationale Selbstkontrolle interpretiert werden können als Zeichen einer Dysfunktion frontaler Aktivitäten [51]. Devinsky und seine Gruppe haben nachgewiesen, dass bei der JME kognitive Funktionen beeinträchtigt sind. Ihre Untersuchung zeigt eine Einschränkung in den Fähigkeiten des Planens, der Organisation und der Bildung von Konzepten bei JME-Patienten im Vergleich zu Patienten mit temporaler Epilepsie [52].

Dass auch das Persönlichkeitsprofil prägende Züge zum Phänotyp der JME gehören, legt nicht zuletzt eine Untersuchung von Aufmerksamkeitsfaktoren nahe, die sehr wahrscheinlich genetisch determiniert sind: Aus der in Kanada und in Israel durchgeführten Untersuchung ging hervor, dass nahe Angehörige von Patienten mit JME signifikant niedrigere Werte aufwiesen im Vergleich nicht nur mit gesunden Menschen, sondern auch zu Patienten mit temporaler Epilepsie und deren An-

gehörigen [53]. Obwohl sich aus dieser Untersuchung wegen der relativ geringen Zahl von Patienten und auch der unzureichenden Zahl von EEG-Untersuchungen der nahen Verwandten von JME-Patienten noch keine speziellen Schlüsse ziehen lassen, sind sie doch ein ernst zu nehmender Hinweis darauf, dass an der multigenetischen pathogenen Konstellation auch Gene beteiligt sind, die sich in einer Veränderung kognitiver Leistungen manifestieren. Über die phänotypische Differenzierung von Varianten der JME bei den Probanden der JME-Familien ist nichts bekannt.

Referenzen

1. Tsuboi, Christian W. On the genetics of the primary generalized epilepsy with sporadic myoclonias of impulsive petit mal type. *Humangenetik* 1973; 19: 155-182
2. Genton P, Gélisse P, Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definition and limits. In: Schmitz B, Sander T (eds): *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz-Syndrome*. Petersfield, UK, and Philadelphia, USA: Wrighton Biomedical Publishing, 2000: 11-32
3. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy. A 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-296
4. Canevini MP, Mai R, Di Marco et al. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz: clinical observations in 60 patients. *Seizure* 1992; 1: 291-298
5. Beck-Mannagetta G, Janz D, Hoffmeister U et al. Morbidity risk for seizures and epilepsy in offspring of patients with epilepsy. In: Beck-Mannagetta G, Anderson VE, Doose H, Janz D (eds): *Genetics of the Epilepsies*. Berlin: Springer, 1989: 119-126
6. Italian League Against Epilepsy Genetic Collaborative Group. Concordance of clinical forms of epilepsies in families with several affected members. *Epilepsia* 1993; 34: 819-826
7. Unterberger I, Trinkla E, Luef G, Bauer G. Idiopathic generalized epilepsies with pure grand mal: clinical data and genetics. *Epilepsy Res* 2001; 44: 19-25
8. Beck-Mannagetta G, Janz D. Syndrome-related genetics in generalized epilepsy. In: Anderson VE, Hauser WA, Leppik IE et al. (eds): *Genetic Strategies in Epilepsy Research*. *Epilepsy Res* 1991; Suppl 4: 105-111
9. Schmitz B, Sailer U, Sander T et al. Clinical genetics in subtypes of idiopathic generalized epilepsies. In: Schmitz B, Sander T (eds): *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz Syndrome*. Petersfield, UK, and Philadelphia, USA: Wrighton Biomedical Publishing LTD, 2000: 129-144
10. Vijai J, Cherian PJ, Stlaja PN et al. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands. *Seizure* 2003; 12: 490-496
11. Marini C, Scheffer IE, Grossland KM et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: Clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia* 2004; 45: 467-478
12. Greenberg DA, Durner M, Resor S et al. The genetics of idiopathic generalized epilepsies of adolescent onset: Differences between juvenile myoclonic epilepsy and epilepsy with random grand mal and with awakening grand mal. *Neurology* 1995; 45: 942-946
13. Janz D, Beck-Mannagetta G, Spröder B et al. Childhood absence epilepsy (pyknolepsy) and juvenile absence epilepsy: one or two syndromes? In: Wolf P (ed): *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey, 1994: 115-126
14. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absences in epileptic syndromes. A video-EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain* 1989; 112: 1039-1056
15. Janz D, Beck-Mannagetta G, Sander T. Do idiopathic generalized epilepsies share a common susceptibility gene? *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 48-55
16. Berkovic SF, Andermann F, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* 1987; 37: 993-1000
17. Delgado-Escueta AV, Pérez-Gosiengfiao KB, Bai D et al. Recent development in the quest for myoclonic epilepsy genes. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 11): 13-26
18. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV, Widelitz H et al. Juvenile myoclonic epilepsy (JME) may be linked to the BF and the HLA loci on human chromosome 6. *Am J Med Genet* 1988; 31: 185-192
19. Weissbecker KA, Durner M, Janz D et al. Confirmation of linkage between juvenile myoclonic epilepsy and the HLA-region on chromosome 6. *Am J Med Genet* 1991; 38: 32-36
20. Durner M, Sander T, Greenberg DA et al. Localization of idiopathic generalized epilepsy on chromosome 6p in families of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Neurology* 1991; 41: 1651-1655
21. Janz D, Waltz S. Juvenile myoclonic epilepsy with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds): *Typical Absences and related Epileptic Syndromes*. London Madrid: Churchill Communications Europe, 1995: 174-183
22. Taylor I, Marini C, Johnson R et al. Juvenile myoclonic epilepsy and idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy: is there overlap? *Brain* 2004; 127: 1878-1886
23. Wolf P, Goosses R. Relations of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 1386-1391
24. Waltz S, Beck-Mannagetta G, Pantazis G, Janz D. Spike-wave-Muster bei generalisierten Epilepsien mit altersbezogenem Beginn. *Epilepsie-Blätter* 1990; 3 (Suppl): 34
25. Waltz S, Doose H. Photosensitivity is an autosomal dominant trait. *J Neurol* 1992; 239: 535
26. Doose H, Waltz S. Photosensitivity-genetics and clinical significance. *Neuropediatrics* 1993; 24: 249-255
27. Tsai JJ, Beck Mannagetta G, Janz D et al. Photosensitivity in offspring of patients with epilepsy. In: Manelis J, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE (eds): *Advances in Epileptology*, Vol 17. New York: Raven Press, 1989: 379-382
28. Pinto D, Westland B, de Haan GJ et al. Genome-wide linkage scan of epilepsy related photoparoxysmal electroencephalographic response: evidence for linkage on chromosome 7q32 and 16p13. *Hum Molecular Gen* 2005; 14: 171-178
29. Tauer U, Lorenz S, Lenzen KP et al. Molecular genetic dissection of photosensitivity and exploration of its relationship to idiopathic generalized epilepsy. *Ann Neurol* (in press)
30. Asconapé V, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 108-114
31. Guirao Bringas P, Behl I, Wolf P. Epileptic discharge after eye closure: relation to epileptic syndromes. In: Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss F (eds): *Advances in Epileptology*, Vol. 16. New York: Raven Press, 1987: 255-258
32. Appleton RE. Eyelid myoclonia with absences. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP (eds): *Typical Absences and related Epileptic Syndromes*. London, Madrid: Churchill Communications Europe, 1995: 213-220
33. Ingvar DH, Nyman GE. *Epilepsia arithmetica*. *Neurology* 1962; 12: 282-287
34. Ashbury AK, Prenskey AL. Graphogenic epilepsy. *Trans Am Neurol Assoc* 1963; 88: 193-194
35. Ch'ien LT, Ch'in C, Ch'u C. Chess epilepsy and card epilepsy. *Chin Med J* 1965; 84: 470-474
36. Sharbrough FW, Westmoreland BF, Camps HK. Writing epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 43: 506

37. Brenner RP, Seelinger DF. Drawing induced seizures. *Arch Neurol* 1979; 36: 516-516
38. Wilkins A, Zifkin B, Andermann F, Mc Govern E. Seizures induced by thinking. *Ann Neurol* 1982; 11: 608-612
39. Siegel M, Kurzrock N, Barr WB, Rowan AJ. Game-playing epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 93-97
40. Inoue Y, Seino M, Kubota H et al. Epilepsy with praxis-induced seizures. In: Wolf P (ed): *Epileptic Seizures and Syndromes*. London: John Libbey, 1994: 81-91
41. Inoue Y, Zifkin BG. Praxis induction and thinking induction: one or two mechanisms? A controversy. In: Wolf P, Inoue Y, Zifkin B (eds): *Reflex-Epilepsies: Progress in Understanding*. Esher, UK: John Libbey, 2004: 41-55
42. Freud S. Formulierungen über die zwei Prinzipien des psychischen Geschehens (1911). In: *Gesammelte Werke, Band VIII*. London: Imago Publishing Co., 1943: 233
43. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 2000; 123: 318-330
44. Inoue Y. Epilepsy with praxis-induced seizures. In: Schmitz B, Sander T (eds): *Juvenile Myoclonic Epilepsy. The Janz-Syndrome*. Petersfield, UK, and Philadelphia, USA: Wrigton Biomedical Publishing, 2000: 73-82
45. Wolf P, Mayer T. Juvenile myoclonic epilepsy: a syndrome challenging syndromic concepts. In: Schmitz B, Sander T (eds): *Juvenile Myoclonic Epilepsy: The Janz-Syndrome*. Petersfield, UK, and Philadelphia, USA: Wrigton Biomedical Publishing, 2000: 33-40
46. Mayer T, Wolf P. Perioral myoclonias in reading epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. In: Wolf P, Inoue Y, Zifkin B (eds): *Reflex-Epilepsies: Progress in Understanding*. Esher, UK: John Libbey, 2004: 57-70
47. Pung T. Persönlichkeitsprofil und Schlaf-Wachrhythmus bei der Juvenilen Myoklonischen Epilepsie. *Dissertation, Humboldt-Universität zu Berlin*, 2003.
48. Barreto JRS, Fernandes RMF, Sakamoto AC. Correlation of sleep macrostructure parameters and idiopathic epilepsies. *Arq Neuropsiquiatr* 2000; 60 (2-B): 353-357
49. Gigli GL, Calia E, Marciani MG et al. Sleep microstructure and EEG epileptiform activity in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 799-804
50. Khatami R. *Epilepsien und Schlaf*. *Z Epileptol* 2001; 14: 3-13
51. Janz D. The psychiatry of idiopathic generalized epilepsy. In: Trimble M, Schmitz B (eds): *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002: 41-61
52. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E et al. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurol Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10: 243-246
53. Levav M, Mirsky AF, Herault J et al. Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2000; 24: 311-326

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Dieter Janz
 Burgunderstrasse 8
 D 14129 Berlin
 Tel. / Fax 0049 30 803 5124