

Alternierende Hemiplegie im Kindesalter – ein Update

M. KRUSE, F. EBINGER

Abteilung V mit Schwerpunkt Kinderneurologie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Epilepsiezentrum, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Zusammenfassung

Die alternierende Hemiplegie im Kindesalter [(Alternating hemiplegia in childhood (AHC))] ist eine sehr seltene paroxysmale neurologische Erkrankung, die durch wiederkehrende alternierend beide Körperseiten betreffende Lähmungsanfälle, Störungen der Okulomotorik, vegetative Störungen, Bewegungsstörungen und eine progressive kognitive Beeinträchtigung charakterisiert ist. Nach dem heutigen Stand der Forschung wird als pathophysiologische Basis eine zerebrovaskuläre Dysfunktion, eine mitochondriale Störung oder – und das scheint am wahrscheinlichsten – eine Kanalerkrankung vermutet. Routinemäßige Laborbefunde, EEG und kraniale Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zeigen keine charakteristischen Befunde. Insgesamt existieren keine pathognomonischen Untersuchungsbefunde oder genetischen Marker für die AHC, so dass die Diagnose aufgrund des typischen klinischen Bildes und unter sorgfältigem Ausschluss der Differentialdiagnosen erfolgt. Die Therapie basiert weitgehend auf einzelnen Erfahrungsberichten. Das am häufigsten eingesetzte Medikament ist der Kalziumkanalblocker Flunarizin. Der Langzeitverlauf der Erkrankung ist spärlich dokumentiert, so dass bisher nur sehr begrenzt Aussagen über die Prognose möglich sind. Seit 2005 wird ein europäisches Register über Patienten mit AHC erstellt.

Schlüsselwörter

Alternierende Hemiplegie, AHC, Kindesalter, Migräne, Epilepsie, Flunarizin

Alternating Hemiplegia in Childhood – an Update

Abstract

Alternating hemiplegia in childhood (AHC) is an extremely rare paroxysmal neurological disease. AHC is characterized by recurrent alternating hemiplegic attacks

on both sides of the body, oculomotoric disturbances, vegetative disorders, movement disorders and a progressive cognitive impairment. Current research supposes that the pathophysiologic basis for AHC is either a cerebrovascular dysfunction, a mitochondrial disturbance or an ion channel disorder. Typical laboratory parameters, EEG and cranial Computertomography or Magnetic resonance imaging, reveal no characteristic findings. As no pathognomonic findings or genetic markers for AHC exist, diagnosis can only be made through typical clinical history and careful exclusion of differential diagnoses. Therapy is mainly based on single case reports with the most frequently used drug being the calcium channel blocker Flunarizin. As the long term course of the disease has rarely been documented, only limited statements about prognosis are possible. Since 2005 a European registry has been instituted to document patients with AHC.

Key words

Alternating hemiplegia, AHC, childhood, migraine, epilepsy, Flunarizin

Bibliography

Neuropaediatrie 2007; 6: 64–69, © Schmidt-Roemhild-Verlag; Luebeck, Germany; ISSN 1619-3873; NLM ID 101166293

Einleitung

Die alternierende Hemiplegie im Kindesalter (AHC „alternating hemiplegia in childhood“) ist eine sehr seltene, paroxysmale neurologische Erkrankung, die durch wiederkehrende alternierend beide Körperseiten betreffende Lähmungsanfälle, Bewegungsstörungen, Störungen der Okulomotorik, vegetative Störungen und eine progressive kognitive Beeinträchtigung charakterisiert ist. Das typische Erscheinungsbild dieser Erkrankung wurde erstmalig 1971 von Simon Verret und John C. Steele (57) beschrieben. Seither wurde in der Literatur über mehr als hun-

dert Patienten berichtet. Bei den meisten dieser Berichte handelt es sich um Einzelfallbeschreibungen. In Deutschland sind schätzungsweise 20 bis 30 Patienten betroffen.

Aufgrund ihres Erscheinungsbildes wurde die alternierende Hemiplegie im Kindesalter in der Vergangenheit entweder als Migräneäquivalent, als Form der Epilepsie oder als paroxysmale Bewegungsstörung eingeordnet (2, 25). Aktuell wird die AHC als zerebrovaskuläre Dysfunktion, mitochondriale Störung oder Kanalerkrankung diskutiert (44). Bisher liegen jedoch Ätiologie und Pathophysiologie der AHC noch weitgehend im Dunkeln. Auch über Möglichkeiten der Therapie und die Langzeitprognose existiert nur spärliches Wissen.

Seit Mai 2005 wird in einem europäischen Projekt unter Beteiligung neun europäischer Länder ein Register für Patienten mit AHC erstellt. Aus diesem Anlass geben wir in diesem Artikel einen Überblick über den Stand der Forschung.

Klinische Symptomatik

Da bisher keine pathognomonischen Untersuchungsergebnisse existieren, erfolgt die Diagnose der AHC klinisch aufgrund der typischen Symptome und unter sorgfältigem Ausschluss der Differentialdiagnosen.

Die klinische Symptomatik der AHC zeigt in der Regel ein typisches Bild:

1. Auftreten vor dem Alter von 18 Monaten,
2. wiederkehrende hemiplegische Attacken, welche mal die eine, mal die andere Körperseite betreffen,
3. andere paroxysmale Phänomene wie tonische/dystone Attacken, Nystagmus, Strabismus, Dyspnoe und andere vegetative Phänomene, welche während der hemiplegischen Anfälle oder isoliert auftreten,
4. Episoden bilateraler Hemiplegie oder Quadriplegie, welche entweder als Generalisation eines hemiplegischen Anfalls beginnen oder bereits von Anfang an bilateral sind,

5. sofortiges Verschwinden aller Symptome im Schlaf, mit möglichem Wiederauftreten 10 bis 20 Minuten nach dem Aufwachen bei lang dauernden Anfällen und
6. Entwicklungsretardierung, mentale Retardierung und neurologische Auffälligkeiten wie Choreoathetose, Dystonie oder Ataxie (2).

Häufig sind die plegischen Attacken auch von Kopfschmerzen begleitet (23, 38, 47). Zudem kann sich bei älteren Kindern mit AHC unabhängig von den Anfällen das charakteristische Bild einer Migräne entwickeln (23, 25). Auch das Hinzutreten epileptischer Anfälle ist häufig (38, 47).

Verlauf

Die Erkrankung nimmt einen charakteristischen Verlauf, der nach Mikati et al. (38) in drei Phasen eingeteilt werden kann:

Phase 1 beginnt in der Regel in den ersten Lebensmonaten und dauert etwa ein Jahr an. Die typischen ersten Krankheitszeichen sind eine leichte Entwicklungsverzögerung und intermittierende Störungen der Augenbewegung wie unilateraler Nystagmus und/oder Blickdeviation. Diese okulomotorischen Symptome können mit dystonen oder hemiplegischen Episoden assoziiert sein oder isoliert auftreten. Dystone Attacken sind in dieser Phase häufig, hemiplegische Attacken treten meist erst später in den Vordergrund. Oft wird das Krankheitsbild in dieser Phase als Epilepsie fehldiagnostiziert und fehltherapiert.

In *Phase 2* werden hemiplegische Attacken häufiger oder diese treten erstmalig auf. Es kann auch zu Episoden von Quadriplegie kommen oder zu Attacken, bei denen die Hemiplegie von einer zur anderen Körperseite wechselt. Die Attacken können über Tage oder sogar Wochen anhalten. Zeitgleich oder unabhängig von den plegischen Attacken zeigen sich häufig weiterhin tonische und dystone Episoden. Auch Apnoeattacken werden berichtet. Manchmal kommen jetzt auch epileptische Anfälle hinzu. Während dieser Phase verlieren die Patienten oft bereits erworbene Fertigkeiten. Häufig treten bleibende neurologische Defizite auf, z. B. in Form von spastischer Hemi- oder Quadriparese, hypotoner Hemi- oder Paraparese oder Choreoathetose. Phase 2 dauert in der Regel ein bis fünf Jahre.

Phase 3 ist typischerweise durch eine persistierende Entwicklungsverzögerung, bleibende neurologische Defizite und dystone und hemiplegische Episoden gekennzeichnet. Diese Episoden sind jedoch in der Regel nicht mehr so häufig wie in Phase 2.

Differenzialdiagnose

Die Diagnose gestaltet sich insbesondere im Anfangsstadium schwierig. Die okulären und tonisch-dystonen Attacken werden häufig zunächst als *Manifestationen einer Epilepsie* missinterpretiert und die Hemiplegien als *Todd'sche Lähmung* fehlgedeutet, was in vielen Fällen eine erfolglose Therapie mit zahlreichen Antiepileptika nach sich zieht. Von epileptischen Anfällen unterscheiden sich die hemiplegischen Attacken bei der AHC durch das Fehlen einer Beeinträchtigung des Bewusstseins der Patienten und das Fehlen epileptischer Zeichen im EEG. Wie bereits erwähnt, kann es jedoch im Rahmen einer AHC auch zusätzlich zu epileptischen Anfällen kommen.

Eine wichtige Differenzialdiagnose der AHC stellt die *hemiplegische Migräne* dar. Diese beginnt jedoch selten vor dem 2. Lebensjahr und zeigt deutlich andere klinische Zeichen als die AHC. Die Entwicklung persistierender neurologischer Defizite ist bei der hemiplegischen Migräne äußerst selten und resultiert dann aus dem Auftreten von migränösen Schlaganfällen. Diese sind im Kindesalter selten und darüber hinaus von klaren strukturellen Auffälligkeiten begleitet, welche in der Bildgebung dargestellt werden können. Auch der typische Verlauf der AHC mit progressiven psychomotorischen Defiziten findet sich bei der hemiplegischen Migräne nicht. Allerdings treten, wie oben erwähnt, während einer plegischen Attacke oft Kopfschmerzen auf (23, 38, 47), und ältere Kinder entwickeln nicht selten unabhängig von den AHC-Attacken eine Migräne (23, 25).

Weitere Differenzialdiagnosen sind vaskuläre Erkrankungen, Koagulopathien, Stoffwechselerkrankungen, wie z. B. das MELAS-Syndrom („mitochondriale Enzephalopathie mit Laktatazidose und schlaganfallähnlichen Episoden“), paroxysmale Dyskinesien und demyelinisierende Erkrankungen (11).

Ein seltenes Syndrom, welches starke Ähnlichkeiten mit der AHC aufweist, ist die *benigne familiäre nokturnale alternierende Hemiplegie im Kindesalter* (BNAHC). Bei der BNAHC treten die hemiplegischen Anfälle ausschließlich aus dem Schlaf heraus auf, während sie bei der AHC im Schlaf immer verschwinden. Im Gegensatz zur AHC nimmt die BNAHC einen benignen Verlauf, bleibende neurologische oder mentale Defizite wurden bisher nicht beobachtet (4, 14).

Pathophysiologische Theorien

Die Pathophysiologie der AHC ist trotz umfangreicher Untersuchungen weit-

gehend ungeklärt. Das klinische Bild der AHC in Form von reversiblen halbseitigen Lähmungen legt den Verdacht auf vorübergehende zerebrale Ischämien z. B. auf vasokonstriktorischer Basis nahe. Der AHC könnte somit eine zerebrovaskuläre Dysfunktion zugrunde liegen. Außerdem erinnern bestimmte Symptome der AHC, wie das episodische Auftreten von Lähmungen, die Auslösbarkeit der Anfälle durch Stress sowie das Vorhandensein von Dystonie und Choreoathetose, an die Erscheinungsbilder bekannter mitochondrialer Erkrankungen wie z. B. das MELAS-Syndrom. Dies spricht für das Vorhandensein einer mitochondrialen Zytopathie bei Patienten mit AHC. Die starke Ähnlichkeit, welche die AHC wiederum mit anderen episodischen Erkrankungen wie z. B. der Migräne aufweist, legt die Hypothese nahe, es könne sich um eine Kanalerkrankung, also eine Dysfunktion von Ionenkanälen der Zellmembran handeln. Einige Untersuchungen deuten auf ein gehäuftes Auftreten von Migräne bei nahen Angehörigen von AHC-Patienten hin (12, 38) und unterstützen somit die Theorie einer Verwandtschaft beider Erkrankungen. Andere Studien konnten hingegen keine ungewöhnlich hohe Inzidenz von Migräne in Familien mit AHC feststellen (1, 2, 11, 47).

Labor

Extensive Laboruntersuchungen zahlreicher Patienten haben bisher keine bei der AHC regelmäßig auftretenden Abweichungen vom Normalbefund ergeben und keine klaren Anhaltspunkte für eine zugrunde liegende Ätiologie geliefert.

EEG und Elektrophysiologie

Elektroenzephalographisch zeigen sich während eines Anfalls keine spezifischen Veränderungen. Meist ist das EEG (Elektroenzephalogramm) unauffällig; zum Teil kann eine einseitige Verlangsamung beobachtet werden, welche im Schlaf abnimmt (11, 16). Hiervon ist zu trennen, dass bei AHC-Patienten, welche epileptische Anfälle entwickeln, epilepsietypische Potentiale gesehen werden. Sonstige elektrophysiologische Untersuchungen wie die Ableitung evozierter Potentiale oder die Untersuchung des Blinkreflexes ergaben uneinheitliche und teilweise widersprüchliche Ergebnisse (9, 20, 25-27, 41, 42, 45, 48).

Neuropathologische Untersuchungen

Die neuropathologische Untersuchung eines verstorbenen AHC-Patienten von Verret et al. (57) ergab als auffälligsten Be-

fund einen ausgedehnten Neuronenverlust mit Astrogliose in der Pyramidenschicht beider Hippocampi und eine signifikante Astrogliose der Thalami. Diese Veränderungen sind mit wiederkehrenden hypoxisch-ischämischen Episoden kompatibel. (8). Bei der Autopsie des Gehirns eines AHC-Patienten von Golden und French (22), der im Alter von 44 Monaten an Rhabdomyolyse und Pneumonie verstorben war, fanden sich hingegen keine strukturellen Läsionen oder Gefäßanomalien. Silver und Andermann (53) berichten über 3 weitere Patienten mit unauffälliger Autopsie.

Kraniale CT und MRT

Die Ergebnisse von bildgebenden Verfahren wie kraniale Computertomographie und Magnetresonanztomographie zeigen bei der AHC in der Regel keine Auffälligkeiten. Es finden sich lediglich gelegentlich milde Atrophiezeichen (11, 38, 47).

Transkranielle Dopplersonographie

Die Untersuchung zerebraler Arterien mittels transkranieller Dopplersonographie an 5 Patienten ergab eine signifikante Steigerung der Flussgeschwindigkeiten in der zur hemiplegischen Seite kontralateralen Arteria cerebri media, welche für das Vorliegen ikталer Gefäßspasmen bei der AHC spricht (37).

SPECT

In der funktionellen Bildgebung mittels Einzelphotonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) zeigten sich widersprüchliche Ergebnisse: Iktal wurde bei einigen Patienten eine Hyperperfusion der zur hemiplegischen Körperseite kontralateralen zerebralen Hemisphäre beobachtet (3, 30, 38), während sich bei anderen eine kontralaterale Hypoperfusion fand (38, 41, 59, 60). Einige Patienten wiesen iktal mehrere hypoperfundierte Areale beider Hemisphären auf (51, 58). In einem Fall wurde bei der SPECT-Untersuchung 2 Tage nach einem hemiplegischen Anfall eine kontralaterale Hypoperfusion gefunden, nach 2-monatiger erfolgreicher Flunarizintherapie zeigten sich keine Auffälligkeiten mehr (27). Eine mögliche Erklärung für die widersprüchlichen Ergebnisse dieser Studien könnten die verschiedenen Untersuchungszeitpunkte in unterschiedlichen Anfallsstadien sein (44). Interiktal war die mit Hilfe von SPECT ermittelte zerebrale Durchblutung entweder normal (3, 30, 58-60) oder es bestand eine generelle Hypoperfusion (41, 42, 51).

PET

Im Gegensatz zur SPECT ermöglicht die Positronenemissionstomographie (PET) eine bessere Auflösung und die Darstellung lokaler und regionaler biochemischer Veränderungen. So konnte in PET-Studien bei AHC-Patienten eine verminderte Glukosemetabolisation in einzelnen oder multiplen Arealen gezeigt werden (17), was interessanterweise häufiger bei älteren als bei jüngeren Kindern beobachtet wurde. Bei einer Patientin mit zerebellärer Atrophie zeigte sich ein normaler zerebraler, jedoch ein erniedrigter zerebellärer Glukosemetabolismus (39). Eine weitere PET-Studie mit drei Patienten konnte iktal und postiktal eine lokal erhöhte Serotonin synthese kapazität aufzeigen (43).

Muskel- und Hautbiopsie

Bei AHC-Patienten durchgeführte Muskelbiopsien waren meist unauffällig (11, 36, 40). Bei einzelnen Patienten wurde eine erhöhte intramuskuläre Lipidkonzentration, eine Erhöhung oder auch Verminderung der mitochondrialen Enzymaktivität sowie das Auftreten von subsarkolemalem Mitochondrienklustern festgestellt (38). Kürzlich wurden sowohl in den Haut- als auch in den Muskelbiopsien von AHC-Patienten elektronenmikroskopisch Veränderungen in glatten Gefäßmuskeln gefunden, die nach Meinung der Autoren auf eine primäre oder sekundäre vaskuläre Pathophysiologie der AHC hindeuten, wobei die glatten Gefäßmuskeln das initiale Ziel des Krankheitsprozesses darstellen könnten (6).

Laktatkonzentration im Plasma

Die Laktatkonzentration im Plasma zeigt bei der AHC in den allermeisten Fällen keine Auffälligkeiten (11, 34, 38). Nevsimalova et al. 1994 (41) fanden jedoch bei fünf von sechs AHC-Patienten erhöhte Laktatkonzentrationen und eine erhöhte Laktat/Pyruvat-Ratio. Chi et al. (15) beobachteten bei einem AHC-Patienten eine pathologisch erhöhte Laktatkonzentration während eines Glukosebelastungstests.

Magnetresonanztomographie des Muskels

Die Magnetresonanztomographie ergab bei einigen Patienten mit AHC wiederholt eine Erhöhung der Intensität von anorganischem Phosphat (5, 19, 41), eine erhöhte freie zytosolische Adenosindiphosphat-Konzentration, eine Verminderung des Phosphokreatinins und eine Verminderung des zytosolischen Phos-

phorylierungspotentials (5, 19). Diese Veränderungen im Sinne eines verminderten Energiestatus der Phosphat-enthaltenden Metaboliten des Intermediärstoffwechsels werten die Autoren als Hinweis auf eine mitochondriale Dysfunktion. In der Untersuchung von De Stefano et al. (19) waren das Ausmaß der vermuteten mitochondrialen Dysfunktion und der klinische Status der Patienten voneinander abhängig. Während Nevsimalova et al. 1994 (41) aufgrund der Beobachtung, dass bei ihren Patienten im Alter von 10 bis 30 Jahren hauptsächlich die älteren auffällige Untersuchungsergebnisse aufwiesen, eher eine sekundäre mitochondriale Störung vermuten, nehmen De Stefano et al. (19) bei ihren Patienten eine primäre mitochondriale Störung an, weil sich die von ihnen gefundenen Auffälligkeiten in asymptomatischen Muskeln zeigten. Kemp et al. (31) hingegen fanden bei den fünf von ihnen untersuchten Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen keine Auffälligkeiten des mitochondrialen Stoffwechsels am ruhenden Muskel. Bei Muskelanstrengung war die Rate des Abfalls der Phosphokreatinkonzentration bei den Patienten dreimal höher als bei den Kontrollen, was auf verminderte Energiereserven schließen lässt.

Genetik

Die AHC tritt selten und in der Regel sporadisch auf, was die Identifikation einer ursächlichen genetischen Mutation sehr erschwert. Ergiebiger könnten die sehr wenigen beschriebenen Familien sein, bei denen mehrere Mitglieder an familiärer AHC erkrankt sind (7, 29, 35, 40). Sie wurden in den USA (40), Israel (35) und Griechenland (7, 29) beobachtet. Klinisch scheint die familiäre AHC einen milderen Verlauf zu nehmen als die sporadische Form. In allen Fällen wird von den Autoren ein autosomal dominanter Erbgang vermutet.

In der DNA-Analyse weisen alle betroffenen Mitglieder der als erstes beschriebenen Familie aus den USA eine balancierte reziproke Translokation 46,XY,t(3;9)(p26;q34) auf (40). Bei der griechischen Familie wurde aufgrund der partiellen Überlappung der Symptome von AHC und familiärer hemiplegischer Migräne gezielt das *ATP1A2*-Gen untersucht, da Mutationen dieses Gens mit der familiären hemiplegischen Migräne Typ 2 assoziiert sind (7, 18, 29, 55). Das *ATP1A2*-Gen befindet sich auf Chromosom 1q23 und codiert für die Alpha2-Untereinheit der Na-K-ATPase, welche hauptsächlich in Neuronen und Astrozyten in Herz und Gehirn vorkommt. Tatsächlich fand sich

bei allen betroffenen Familienmitgliedern eine Mutation des *ATP1A2*-Gens. Alle nicht betroffenen Mitglieder der Familie sowie zusätzlich untersuchte genetische Proben von Patienten mit sporadischer AHC wiesen keine Auffälligkeiten im *ATP1A2*-Gen auf. Eine Translokation wie bei der US-amerikanischen Familie oder andere Auffälligkeiten im Haplotyp wurden bei den untersuchten Proben nicht festgestellt (7, 55). Die DNA der israelischen Patienten wurde bisher nicht untersucht.

Weltweit wurden insgesamt 24 Fälle mit sporadischer AHC in drei Studien auf Mutationen im *ATP1A2*-Gen untersucht. Das Ergebnis war immer negativ (7, 33, 55). Bei vier Patienten mit sporadischer AHC wurde zudem das *CACNA1A*-Gen untersucht, in welchem sich ebenfalls bei der hemiplegischen Migräne Mutationen finden. Auch hier zeigten sich bei der AHC keine Mutationen (24).

Ein genetisches Korrelat der sporadisch auftretenden Form der alternierenden Hemiplegie im Kindesalter konnte somit bisher nicht gefunden werden.

Therapie

Als Akutmedikation kann zu Beginn eines Anfalls Diazepam, Chloralhydrat oder Niaprazin gegeben werden. In einigen Fällen gelingt es, den Anfall dadurch zu beenden oder zumindest zu lindern, wobei auch geringe Dosen, welche nicht zur Schlafinduktion führen, hierfür ausreichen können (47, 50, 52, 56).

Das zur Prophylaxe der AHC mit Abstand am häufigsten eingesetzte Medikament ist der *Kalziumkanalblocker Flunarizin*, welcher sonst insbesondere als Migräneprophylaktikum verwendet wird. Der Wirkmechanismus bei der AHC ist noch unbekannt. Obwohl Flunarizin eine lange Halbwertszeit hat, die einen konsequenten Aufbau des Plasmaspiegels über mehrere Wochen erfordert, tritt der Effekt auf die hemiplegischen Episoden gewöhnlich sehr schnell ein. Ebenso verliert sich die therapeutische Wirkung bei Absetzen des Medikaments rasch (10). Flunarizin kann als Mittel der ersten Wahl angesehen werden, jedoch wird eine völlige Attackenfreiheit nur bei wenigen Patienten erreicht (13, 38). Über den Einfluss auf die nicht-paroxysmalen Manifestationen der AHC besteht Unklarheit (38, 53). Bisher gibt es nur eine randomisierte, doppelblinde Studie an 12 Patienten, welche eine Beeinflussung der Attacken belegt (12), daneben gibt es mehrere Fallserien (10, 38, 49, 53). Insgesamt kann von einer Reduktion der Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken unter Flunarizin ausgegangen werden.

Informationen über die Wirksamkeit anderer Medikamente bei AHC sind rar. Über Erfolge mit der prophylaktischen Gabe von *Amantadin* (54) oder seinem Derivat *Memantin* (32) wurde berichtet. *Zonisamid* zeigte bei einem Patienten eine eindeutige Besserung (46). Bei zwei Patienten wurde *Bromid* erfolgreich eingesetzt (Persönliche Mitteilung: Prof. Dr. U. Stephani, Univ.-Kinderklinik Kiel). Schließlich wurde kürzlich in einem Einzelfallbericht (21) und in einer Fallserie von 6 Patienten (28) eine deutliche Reduktion der Attackenhäufigkeit unter der Therapie mit *Topiramate* demonstriert. Die Überprüfung in einer randomisierten Studie steht zwar aus. Dennoch stellen diese Erfahrungen in Anbetracht der wenigen Daten zur Therapie der AHC eine wichtige Information dar und geben Hinweise, bei welchen Medikamenten sich eventuell ein therapeutischer Versuch lohnt.

Prognose

Über die Prognose der alternierenden Hemiplegie im Kindesalter ist wenig bekannt. In der Literatur verliert sich die Spur der Patienten zumeist im Erwachsenenalter, so dass Aussagen über den Verlauf in höherem Alter und die Lebenserwartung derzeit nicht möglich sind.

Die Frage, ob die Schwere, die Dauer oder die Häufigkeit der Anfälle mit der Prognose der AHC korreliert, lässt sich nicht sicher beantworten. Hinweise bestehen dafür, dass ein früher Krankheitsbeginn und ein frühes Auftreten der hemiplegischen Anfälle mit einer stärkeren Ausprägung der Entwicklungsverzögerung einhergehen. Signifikante Hinweise dafür, dass die medikamentöse Therapie den Langzeitverlauf der Erkrankung beeinflussen kann, liegen bisher nicht vor (38).

Register für Alternierende Hemiplegie im Kindesalter

Seit Mai 2005 wird mit Förderung durch die Europäische Union ein europäisches Register für Patienten mit alternierender Hemiplegie im Kindesalter erstellt. Daran beteiligt sind bisher Italien, Spanien, Frankreich, Belgien, die Niederlande, Großbritannien, Tschechien und die deutschsprachigen Länder. Das Register soll erstmals klinische Daten möglichst vieler AHC-Patienten erfassen und dadurch die Erforschung dieser seltenen Erkrankung erleichtern. Informationen über das Register sind über die Internet-Seite www.enrah.net oder den korrespondierenden Autor erhältlich.

Danksagung

Diese Arbeit wurde durch die Europäische Union im Rahmen des Framework Programme 6 [FP6] gefördert.

Literatur

1. Aicardi J (2002) Alternating hemiplegia of childhood. In: Guerrini R, Aicardi J, Andermann F, Hallett M (Hrsg.). *Epilepsy and movement disorders*. Cambridge, New York: Cambridge University Press, 379-92
2. Aicardi J, Bourgeois M, Goutieres F (1995) Alternating hemiplegia of childhood: Clinical findings and diagnostic criteria. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 3-18
3. Aminian A, Strashun A, Rose A (1993) Alternating hemiplegia of childhood: studies of regional cerebral blood flow using 99mTc-hexamethylpropylene amine oxime single-photon emission computed tomography. *Ann Neurol* 33: 43-7
4. Andermann E, Andermann F, Silver K, Levin S, Arnold D (1994) Benign familial nocturnal alternating hemiplegia of childhood. *Neurology* 44: 1812-4
5. Arnold DL, Silver K, Andermann F (1993) Evidence for mitochondrial dysfunction in patients with alternating hemiplegia of childhood. *Ann Neurol* 33: 604-7
6. Auvin S, Joriot-Chekaï S, Cuvelier JC, Pandit F, Cuisset JM, Ruchoux MM, Vallee L (2006) Small vessel abnormalities in alternating hemiplegia of childhood. Pathophysiologic implications. *Neurology* 66: 499-504
7. Bassi MT, Bresolin N, Tonelli A, Nazos K, Crippa F, Baschiroto C, Zucca C, Bersano A, Dolcetta D, Boneschi FM, Barone V, Casari G (2004) A novel mutation in the *ATP1A2* gene causes alternating hemiplegia of childhood. *J Med Genet* 41: 621-8
8. Becker LE (1995) Alternating hemiplegia of childhood: A neuropathologic review. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 57-65
9. Bourgeois M, Nevsimalova S, Aicardi J, Andermann F (1995) Alternating hemiplegia of childhood: Long-term outcome. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 49-54
10. Bourgeois M, Aicardi J (1995) The treatment of alternating hemiplegia of childhood with flunarizine. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 191-3
11. Bourgeois M, Aicardi J, Goutieres F (1993) Alternating hemiplegia of childhood. *J Pediatr* 122: 673-9
12. Casaer P (1987) Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. An international study in 12 children. *Neuropediatrics* 18: 191-5
13. Casaer P, Azou M (1984) Flunarizine in alternating hemiplegia in childhood. *Lancet* 2: 579
14. Chaves-Vischer V, Picard F, Andermann E, Dalla Bernardina B, Andermann F (2001) Benign nocturnal alternating hemiplegia of childhood: Six patients and long-term follow-up. *Neurology* 57: 1491-3

15. Chi CS, Mak SC, Shian WJ, Chen CH (1992) Oral glucose lactate stimulation test in mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol* 8: 445-9
16. Dalla Bernardina B, Fontana E, Colamaria V, Zullini E, Darra F, Giardina L, Franco A, Montagnini A (1995) Alternating hemiplegia of childhood: Epilepsy and electroencephalographic investigations. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 75-87
17. Da Silva EA, Chugani DC, Chugani HT (1996) Alternating hemiplegia of childhood: Clinical findings, brain glucose metabolism, and glucose transport studies. Abstract. *Ann Neurol* 40: 314
18. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G (2003) Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺-pump alpha 2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 33: 192-6
19. De Stefano N, Silver K, Andermann F, Arnold DL (1995) Mitochondrial dysfunction in patients with alternating hemiplegia of childhood. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 115-22
20. Di Capua M, Bertini E (1995) Evoked potentials and blink reflex studies in alternating hemiplegia of childhood. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 89-93
21. Di Rosa G, Spano M, Pustorino G, Ferrari MD, Stam AH, Sgro DL, Mannarino E, Bonsignore M, Tortorella G (2006) Alternating hemiplegia of childhood successfully treated with topiramate: 18 month of follow-up. *Neurology* 66: 146
22. Golden GS, French JH (1975) Basilar artery migraine in young children. *Pediatrics* 56: 722-6
23. Gordon N (1995) Alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 37: 464-8
24. Haan J, Kors EE, Terwindt GM, Vermeulen FLMG, Vergouwe MN, van den Maagdenberg AMJM, Gill DS, Pascual J, Ophoff RA, Frants RR, Ferrari MD (2000) Alternating hemiplegia of childhood: no mutations in the familial hemiplegic migraine CACNA1A gene. *Cephalalgia* 20: 696-700
25. Hosking GP, Cavanagh NPC, Wilson J (1978) Alternating hemiplegia: Complicated migraine of infancy. *Arch Dis Child* 53: 656-9
26. Imai T, Minami R, Ishikawa Y, Okabe M, Matsumoto H (1990) Reversible changes of somatosensory-evoked potentials in a child with alternating hemiplegia. *J Child Neurol* 5: 71-2
27. Imamura A, Komori Y, Fukotomi O, Shimozawa N, Suzuki Y, Kondo N, Orii T (1994) Short latency somatosensory evoked potentials and 99mTc-HMPAO SPECT in a case of flunarizine-effective alternating hemiplegia in infancy. *Brain Develop* 16: 325-8
28. Jiang WJ, Chi ZF, Ma L, Du BF, Shang W, Guo HZ, Wu W (2006) Topiramate: A new agent for patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics* 37: 229-33
29. Kanavakis E, Xaidara A, Papathanasiou-Klontza D, Papadimitriou A, Velentza S, Youroukos S (2003) Alternating hemiplegia of childhood: a syndrome inherited with an autosomal dominant trait. *Dev Med Child Neurol* 45: 833-6
30. Kanazawa O, Shirasaka Y, Hattori H, Okuno T, Mikawa H (1991) Ictal 99mTc-HMPAO SPECT in alternating hemiplegia. *Pediatr Neurol* 7: 121-4.
31. Kemp GJ, Taylor DJ, Barnes PRJ, Wilson J, Radda GK (1995) Skeletal muscle mitochondrial dysfunction in alternating hemiplegia of childhood. *Ann Neurol* 38: 681-4
32. Korinthenberg R (1996) Is infantile alternating hemiplegia mediated by glutamate toxicity and can it be treated with memantine? *Neuropediatrics* 27: 277-8
33. Kors EE, Vanmolkot KRJ, Haan J, Kheradmand Kia S, Stroink H, Laan LAEM, Gill DS, Pascual J, van den Maagdenberg AMJM, Frants RR, Ferrari MD (2004) Alternating hemiplegia of childhood: No mutations in the second familial hemiplegic migraine gene ATP1A2. *Neuropediatrics* 35: 293-6
34. Krägeloh I, Aicardi J (1980) Alternating hemiplegia in infants: Report of five cases. *Dev Med Child Neurol* 22: 784-91
35. Kramer U, Nevo Y, Margalit D, Shorer Z, Harel S (2000) Alternating hemiplegia of childhood in half-sisters. *J Child Neurol* 15:128-30
36. Kyriakides T, Drousiotou A (1994) No structural or biochemical evidence for mitochondrial cytopathy in a case of alternating hemiplegia of childhood. *Ann Neurol* 36: 805-6
37. Maschke U (2001) Alternierende Hemiplegie des Kindesalters – Beitrag transkranialer dopplersonographischer Untersuchungen zum pathophysiologischen Verständnis der Erkrankung und Erhebung epidemiologischer und klinischer Daten. Dissertation; Erfurt
38. Mikati MA, Kramer U, Zupanc ML, Shanahan RJ (2000) Alternating hemiplegia of childhood: Clinical manifestations and long-term outcome. *Pediatr Neurol* 23: 134-41
39. Mikati M (1999) Alternating Hemiplegia of Childhood. *Pediatr Neurol* 2: 764
40. Mikati MA, Maguire H, Barlow CF, Ozelius L, Breakefield XO, Klauck SM, Korf B, O'Tuama SLA, Dangond F (1992) A syndrome of autosomal dominant alternating hemiplegia: Clinical presentation mimicking intractable epilepsy; chromosomal studies; and physiologic investigations. *Neurology* 42: 2251-7
41. Nevsimalova S, Dittrich J, Havlova M, Tauberova A, Korsova B, Hajek M, Masopust J, Michalova K (1994) Alternating hemiplegia in childhood: a cross-sectional study. *Brain Develop* 16: 189-94
42. Nezu A, Kimura S, Ohtsuki N, Tanaka M, Tada H (1997) Alternating hemiplegia of childhood: report of a case having a long history. *Brain Develop* 19: 217-21
43. Pfund Z, Chugani DC, Muzik O, Juhasz C, Behen ME, Lee J, Chakraborty P, Mangner T, Chugani HT (2002) Alpha-11C-methyl-L-tryptophan positron emission tomography in patients with alternating hemiplegia of childhood. *J Child Neurol* 17: 253-60
44. Rho JM, Chugani HT (1998) Alternating hemiplegia of childhood: Insights into its pathophysiology. *J Child Neurol* 13: 39-45
45. Rinalduzzi S, Valeriani M, Vigeveno F (2006) Brainstem dysfunction in alternating hemiplegia of childhood: a neurophysiological study. *Cephalalgia* 26: 511-9
46. Saito Y, Sakuragawa N, Sasaki M, Sugai K, Hashimoto T (1998) A case of alternating hemiplegia of childhood with cerebellar atrophy. *Pediatr Neurol* 19: 65-8
47. Sakuragawa N (1992) Alternating hemiplegia in childhood: 23 cases in Japan. *Brain Dev* 14: 283-8
48. Santanelli P, Guerrini R, Dravet C, Genton P, Bureau M, Farnarier G (1990) Brainstem auditory evoked potentials in alternating hemiplegia: Ictal vs interictal assessment in one case. *Clin Electroenceph* 21: 51-4
49. Sasaki M, Sakuragawa N, Osawa M (2001) Long-term effect of flunarizine on patients with alternating hemiplegia of childhood in Japan. *Brain Dev* 23: 303-5
50. Siemes H (1995) Rectal chloral hydrate for treatment of alternating hemiplegia of childhood. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating hemiplegia of childhood*. New York: Raven Press, 203-4
51. Siemes H, Cordes M (1993) Single-photon emission computed tomography investigations of alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 35: 346-50
52. Siemes H (1990) Rectal chloral hydrate for alternating hemiplegia of childhood. *Dev Med Child Neurol* 32: 931
53. Silver K, Andermann F (1993) Alternating hemiplegia of childhood; a study of 10 patients and results of flunarizine treatment. *Neurology* 43: 36-41
54. Sone K, Oguni H, Katsumori H, Funatsuka M, Tanaka T, Osawa M (2000) Successful trial of amantadine hydrochloride for two patients with alternating hemiplegia of childhood. *Neuropediatrics* 31: 307-9
55. Swoboda KJ, Kanavakis E, Xaidara A, Johnson JE, Leppert MF, Schlesinger-Massart MB, Ptacek LJ, Silver K, Youroukos S (2004) Alternating hemiplegia of childhood or familial hemiplegic migraine?: A novel ATP1A2 Mutation. *Ann Neurol* 55: 884-7
56. Veneselli E, Biancheri R (1997) Alternating hemiplegia of childhood: treatment of attacks with chloral hydrate and niaprazine. *Eur J Pediatr* 156: 157-8
57. Verret S, Steele JC (1971) Alternating hemiplegia in childhood: A report of eight patients with complicated migraine beginning in infancy. *Pediatrics* 47: 675-80
58. Wong V, Ho GCL, Yeung HWD, Ma KM (1993) Alternating hemiplegia syndrome: electroencephalogram, brain mapping, and brain perfusion SPECT scan study in a chinese girl. *J Child Neurol* 8: 221-6
59. Zupanc ML, Perlman SB, Rust RS (1995) Single photon emission computed tomography studies in alternating hemiplegia of childhood. In: Andermann F, Aicardi J, Vigeveno F (Hrsg.). *Alternating Hemiplegia of Childhood*. New York: Raven Press, 99-107
60. Zupanc ML, Dobkin JA, Perlman SB (1991) 123I-iodamphetamine SPECT brain imaging in alternating hemiplegia. *Pediatr Neurol* 7: 35-8

Dr. med. Friedrich Ebinger
 Abteilung V mit Schwerpunkt
 Kinderneurologie
 und Sozialpädiatrisches Zentrum,
 Epilepsiezentrum
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 153
 D-69120 Heidelberg
 friedrich_ebinger@med.uni-heidelberg.de