

Frühjahrestagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft

Réunion de la Société Suisse de Neurologie

Abstracts

Solothurn, 8.–10. Mai 2003

Screening gene mutation in Swiss primary dystonia

H. Shang, N. Clerc, D. Lang, A. Kaelin-Lang, T. Lauterbourg, J.-M. Burgunder

Department of Neurology, Laboratory of Neuro-morphology, Inselspital, University of Berne

Background: Primary dystonia is a movement disorder characterised by involuntary and sustained muscle contractions frequently causing twisting or abnormal postures. In recent years mutations causing primary familial dystonia have been identified in several genes, i.e. *DYT1*, *GCHI* (GTP cyclohydroxylase 1) and *SGCE* (epsilon-Sarcoglycan).

Objective: To correlate mutations in these genes with phenotypes in adult patients with different types of hereditary primary dystonia.

Methods: We selected 41 adult patients with primary dystonia and with positive family history for movement disorder from the database of our Neurology Department. 5 patients have generalised dystonia, one segmental, 4 multifocal, 24 focal, 4 myoclonus-dystonia and 3 dopa-responsive dystonia. First, we amplified all exons and exon-intron junctions of *DYT1*, *GCHI* and *SGCE* gene by PCR. Then we screened all PCR products for mutation by single strand conformation polymorphism (SSCP) analysis followed by sequencing of abnormal conformers.

Results: Four new polymorphisms in the *SGCE* gene were found: a single base C to T change in intron 2, a single base A to C change in intron 3, a single base T insertion in intron 6, and a single base A to G change in intron 8. We did not find any known or new mutation in these genes.

Conclusion: Our results support the fact that *DYT1*, *GCHI* and *SGCE* cause specific clinical types and do not play a major role in all of our patients who mostly have focal dystonia. Further screening and linkage analysis should be performed in order to identify new genes.

Encéphalopathie aiguë sévère mais réversible au Cefepime

P. Jallon, L. Fankhauser, S. Perrig

Hôpitaux Universitaires de Genève

Depuis 1997, nous avons observé, à Genève, 30 patients présentant un syndrome confusionnel sévère, accompagné, dans de rares cas, de myoclonies distales, survenant à la suite d'un traitement par le Cefepime, une céphalosporine de quatrième génération.

Tous les patients – âgés de 57 à 91 ans – présentaient une *insuffisance rénale* plus ou moins sévère.

Vingt-neuf cas ont été rapportés dans la littérature et sont présentés par la majorité des auteurs comme un état de mal non convulsif, ce qui ne nous paraît pas justifié.

En effet, l'aspect EEG, pendant l'épisode confusionnel, *similaire dans tous les cas*, était représenté par une activité rythmique abondante d'ondes triphasiques, *aréactives*. L'injection d'une benzodiazépine (Clobazam) est toujours restée sans effet notable sur le tableau électro-clinique. En revanche, toute la symptomatologie – clinique et EEG – a disparu spontanément 24 à 48 heures après l'arrêt de l'antibiotique.

L'administration du Cefepime chez des patients insuffisants rénaux nécessite une grande prudence et/ou pour le moins une adaptation de la posologie.

MEG improves EEG localisation in frontal lobe epilepsy

L. F. Quesney^{a, b}, C. Amo^b, T. Ortiz^b, F. Maestú^b, A. Fernández^b

Montreal^a, Madrid^b

Introduction: We performed MEG studies in 20 patients with frontal lobe epilepsy (FLE) which previously underwent extensive EEG investiga-

tions and MRI. We compared the localising effectiveness of MEG, EEG and MRI.

Materials and methods: 20 patients, mean age 21.5 years, underwent simultaneous MEG (148 channels) and 32 channels EEG recordings.

Results: MEG detected epileptic activity in 20 patients and EEG only in 16. In all 4 patients with normal EEG, MEG localised epileptic abnormality in one frontal lobe. Bifrontal EEG spiking alone or with some temporal lobe involvement was seen in 13 patients. MEG achieved localisation or lateralisation of the interictal spiking in 12 of them. In cases with widespread fronto-temporal spikes ($n = 2$), MEG invariably localised the epileptic abnormality in one frontal lobe.

MRI lesions were found in 8 patients of this series and MEG findings co-localised with the MRI lesion (100% agreement) whereas EEG results agreed with MRI in only one patient (12.5%).

Conclusions: MEG provides accurate localisation or lateralisation of the interictal epileptic abnormality in 19 patients with FLE (95%). MEG results agreed 100% with the MRI findings. MEG can detect frontal lobe spikes that EEG fails to record.

«Subtle motor» status epilepticus in comatose patients: aetiologies, clinical courses, treatment and prognosis

S. Perrig, P. Jallon

Unité d'épileptologie & EEG, HCU Genève

According to the literature, 8% of all comatose patients, whatever their aetiologies, are in non convulsive status epilepticus (NCSE). Some may present "subtle" manifestations such as twitching of the limbs, or facial muscles or nystagmoid eye jerking, collectively referred to as "subtle motor" SE. Differential diagnosis is either

- previous convulsive SE with the typical clinical evolution already described by A. Trousseau in 1868, with CNS "exhaustion" leading to electrico-clinical dissociation, or
- previous diffuse anoxo-ischaemic brain insult with myoclonic activities that often can be "subtle", with or without EEG correlation.

Treatment should be aggressive in the first case with deep anaesthesia although prognosis can be poor. Treatment should be discussed in the second case as anaesthetic agent can lead to secondary effects and the prognosis is always poor.

A distinction between those two entities is important and can explain the epidemiological differences in SE among North American studies (incidence of 20–40/100.000/year, mortality 20%) and European studies (incidence 10/100.000/year, mortality 10%).

Kopfschmerzen und thalamische Raumforderung: Neoplasie, Entzündung oder Thrombose?

K. P. Weber^a, A. Mironov^b, H. Hungerbühler^a

Neurologische Klinik^a, Neuroradiologie^b, Kantonsspital Aarau

Einleitung: Intrazerebrale Thrombosen des tiefen venösen Systems sind relativ selten. Die Diagnostik kann schwierig sein.

Kasuistik: Nach kurzem Husten verspürte ein 53jähriger Mann plötzlich massive Kopfschmerzen von bisher ungekannter Intensität. Die Familie bemerkte eine Wesensveränderung und Schläfrigkeit. Der Patient musste erbrechen und sein Gang wurde unsicher. Ein initiales Schädel-CT war normal. Die klinische Untersuchung nach vier Tagen zeigte eine diskrete Hemisymptomatik mit einer mimischen Fazialisparese links bei einem verlangsamten, unbeteiligt wirkenden Patienten. Der Liquor wies eine vorwiegend polynukleäre Pleozytose (455/mm³) und eine Eiweisserhöhung (1,9 g/l) auf. Im Schädel-MRI fand sich eine unklare Raumforderung im linken Thalamus, die erst in der Angiographie als venöse Infarzierung bei Thrombose des Sinus rectus und der V. cerebri interna rechts diagnostiziert werden konnte. Als Thrombophiliefaktor wurde in der Gerinnungsabklärung eine heterozygote Prothrombin-Mutation festgestellt. Unter oraler Antikoagulation bildete sich die Symptomatik bereits im Spital weitgehend zurück und das Verlaufs-MRI nach drei Monaten zeigte eine fast vollständige Regredienz des Befundes bei rekanalisiertem Sinus rectus.

Schlussfolgerung: Die Kasuistik zeigt, dass eine tiefe intrazerebrale Thrombose im Schädel-CT verpasst werden kann und das MRI die Diagnose nicht zu sichern vermag. Eine Pleozytose (bei thalamischen Venenthrombosen häufig) darf nicht dazu verleiten, zu früh einen primär entzündlichen Prozess zu postulieren. Erst die zerebrale Angiographie schafft Klarheit. Sie kann auch eine potentiell gefährliche Hirnbiopsie verhindern.

Dopamine inhibition and the adaptation of behaviour to ongoing reality

H. Pihan^a, K. Gutbrod^a, U. Baas^a, A. Schnider^b

^a Department of Neurology, Division of Neuropsychological Rehabilitation, University Hospital, Berne

^b Clinique de Rééducation, University Hospital, Geneva

Spontaneous confabulation is a peculiar disorder of memory and orientation resulting from lesions or disconnection of the orbitofrontal cortex. The patients act on the basis of previous habits rather than true ongoing reality and produce confabulations, which are typically composed of elements of past true events. Spontaneous confabulation is based on a failure to suppress activated memories that do not pertain to current reality (Schnider and Ptak, *Nat Neurosci* 1999). Recovery is associated with restoration of this capacity and usually takes up to one year after basal forebrain lesions. No medical treatment is known. Studies with healthy subjects indicated that suppression of currently irrelevant memories is mediated via subcortical connections involving the dopamine system (Treyer et al., *J Cogn Neurosci* 2003).

We present a patient with basal forebrain damage from bleeding of an anterior communicating artery aneurysm. He presented a severe syndrome of spontaneous confabulation with consistent disorientation and confusion of ongoing reality with his habitual occupations. Given the lack of improvement after 4 months, we administered risperidone, a blocker of D₂ receptors. Ten days after medication onset, a complete halt of spontaneous confabulation and normal orientation were documented. Performance in a picture recognition test, which reliably parallels the clinical course of spontaneous confabulation, improved accordingly. When risperidone was temporarily stopped, spontaneous confabulation re-appeared. This case demonstrates that inhibition of the dopaminergic system can improve the ability of spontaneous confabulators to adapt thought and behaviour to ongoing reality.

Primäres ZNS-Lymphom vom T-Zelltyp mit ungewöhnlichem Verlauf

A. Schiller, J. Pahnke, H. H. Jung (Zürich)

Wir präsentieren eine Patientin mit einem primären ZNS-Lymphom vom T-Zelltyp mit einem

ungewöhnlichen klinischen und radiologischen Verlauf.

Mit 51 Jahren entwickelte die Patientin ein fluktuierendes linksseitiges zerebelläres Syndrom. Im MRI fand sich eine solide Gadolinium-aufnehmende Läsion der linken zerebellären Hemisphäre, welche sich im Verlauf von einigen Monaten in eine Zyste transformierte. Nach 11 Jahren klinischer Stabilität trat mit 62 Jahren eine schwere Depression sowie ein progressives bilaterales zerebelläres Syndrom auf. Das Verlaufs-MRI zeigte eine infiltrative, diffuse Gadolinium-aufnehmende Läsion der rechten zerebellären Hemisphäre, die Zyste links zerebellär war unverändert. Ausgedehnte Abklärungen waren negativ. In den folgenden Wochen verschlechterte sich der Zustand der Patientin. Bei progredienten neuro-radiologischen Befunden wurde eine Hirnbiopsie durchgeführt, welche die Diagnose eines primären ZNS-Lymphoms vom T-Zelltyp ergab. Nach Radiotherapie besserte sich das zerebelläre Syndrom, nicht aber die Depression.

Nur 3–5% aller primären ZNS-Lymphome sind vom T-Zelltyp. Die infratentorielle Lokalisation ist ein wichtiges topographisches Charakteristikum. Bemerkenswert ist die zystische Transformation, welche bisher nur bei B-Zell-Lymphomen beschrieben worden war. Unser Fall demonstriert zudem, dass primäre ZNS-Lymphome vom T-Zelltyp bei immunkompetenten Patienten einen ausserordentlich langen Verlauf zeigen können.

Evidence for cortical grey matter dysfunction in multiple sclerosis: MEG findings

L. F. Quesney^{a, b}, T. Ortiz^b, C. Amo^b, A. Fernández^b, F. Maestú^b, S. Fernández^b

Montreal^a, Madrid^b

Introduction: Although MRI can identify cortical grey matter lesions in multiple sclerosis (MS) patients, this seldom occurs and therefore further confirmation of this finding by other neuroimaging techniques, such as MEG, seems advisable.

Methods: We performed simultaneous MEG-EEG recording with a 148 channel MEG device on 22 patients with relapsing remitting MS and at least 2 relapses within the past 2 years. Average age (32 years), mean disease duration 3.26 years and EDSS score 1.77. All patients had typical MRI lesions.

Results: Spikes were recorded in MEG tracings in 13/22 patients and in 4 of them they were par-

oxysmal. Spikes were localised in the ascendant parietal gyrus and other parietal areas (16 cases), as well as in temporal and frontal regions (10 cases). MEG tracings showed widespread theta slow waves in 19/22 patients, specially in parieto-temporal areas.

There was a close spatial correlation between the MEG findings and MRI structural lesions.

Conclusions: We propose that the paroxysmal MEG activity recorded in patients with MS represents an intrinsic cortical grey matter dysfunction which could help us to further understand the relationship between MS paroxysmal symptomatology and epilepsy. The slow wave activity is the cortical expression of underlying white matter lesion.

Immunologische und klinische/radiologische Reaktion auf Glatirameracetat-Therapie bei MS-Patienten korrelieren

C. Weder, G. M. Baltariu, K. A. Wyler, H.-J. Gober, C. Lienert, M. Schluep, E. W. Radü, G. De Libero, L. Kappos, P. W. Duda (Basel)

Glatirameracetat (GA) ist zur Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose anerkannt, es sprechen jedoch nicht alle Patienten gleich gut auf die Behandlung an. Wir haben untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen dem klinischen Ansprechen auf die Therapie und immunologischen Parametern gibt. Wir haben 9 behandelte (20 mg GA s.c./d) und 5 unbehandelte Patienten während eines Jahres beobachtet und nach klinischen (EDSS, Schubrate) und MRI (T₂-, Gd⁺⁺- und T₁-Läsionen) Gesichtspunkten in erfolgreich und erfolglos therapierte eingeteilt. Dann wurden die GA-spezifischen Immunantworten vor Therapiebeginn und nach 2, 4, 6 und 12 Monaten verglichen.

Wie erwartet nahm bei den behandelten Patienten nach einem Jahr die GA-spezifische proliferative Antwort signifikant ab ($p < 0,01$). Die Fluktuation der GA-spezifischen proliferativen Antwort während des Beobachtungszeitraumes (definiert als Summe der Differenzbeträge zwischen den Messwerten der einzelnen Zeitpunkte) war bei den erfolgreich behandelten signifikant tiefer als bei den erfolglos behandelten und unbehandelten Patienten ($p < 0,05$). Die proliferative Antwort vor der ersten Injektion war bei den 2 erfolglos behandelten Patienten signifikant höher als bei den erfolgreich behandelten ($p < 0,05$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen der klinischen

und immunologischen Reaktion auf die Glatirameracetat-Therapie gibt und dass eine hohe GA-spezifische Reaktivität vor Behandlungsbeginn die immunmodulierende Wirkung von GA verzögern könnte.

McLeod neuroacanthocytosis syndrome: an XK missense mutation without systemic involvement

H. H. Jung, M. Hergersberg, M. Vogt, J. Pahnke, V. Treyer, B. Röthlisberger, S. S. Kollias, D. Russo, B. M. Frey (Zürich)

Background: The X-linked McLeod syndrome is a multi-system disorder with haematological, neuromuscular, and central nervous system (CNS) manifestations. All carriers of the McLeod blood group phenotype examined so far had at least sub-clinical signs of systemic involvement.

Subjects and methods: Evaluation of two brothers carrying the McLeod blood group phenotype with neurological examination, immunohaematology, erythrocyte membrane protein Western blotting, analysis of XK DNA sequence and RNA levels, muscle histology including XK/Kell immunohistochemistry, cerebral magnetic resonance imaging (MRI), and quantified positron emission tomography (PET).

Results: Immunohaematology and Western blotting confirmed presence of the McLeod blood group phenotype. No acanthocytosis or other haematological anomalies were found. XK gene sequence analysis revealed a missense mutation in exon 3 (E327K). XK RNA levels were not decreased. There were no neuromuscular and CNS signs or symptoms. In addition, no subclinical involvement was discovered on the basis of normal muscle histology with a physiological pattern of XK and Kell immunohistochemistry, normal cerebral MRI, and quantified PET.

Conclusion: Known disease-causing XK gene mutations comprise deletions, nonsense or splice-site mutations predicting absent or truncated XK protein devoid of the Kell-protein binding site. While the E327K missense mutation was associated with the immunohaematological characteristics of McLeod syndrome, the mutated XK protein seemed to be largely functional. These findings contribute to the understanding of the physiology of XK and Kell proteins, and the pathogenetic mechanisms of acanthocytosis, myopathy, and striatal neurodegeneration in McLeod syndrome.

Neuroprotection strategies in acute ischaemic stroke: TAT-fusion proteins as innovative treatment options

D. M. Hermann, E. Kilic

Department of Neurology, University Hospital Zurich

Purpose: Ischaemic stroke treatment has recently attracted increased attention after thrombolytic therapies have become available. Thrombolysis allows the reperfusion of the ischaemic brain tissue, which is a major requirement for tissue survival. Unfortunately, secondary injury cascades are activated after ischaemia, leading to delayed ischaemic tissue loss. Until now, no neuroprotective treatments are available, which prevent this secondary kind of injury.

A major reason for this fact is that the delivery of protective proteins across the blood-brain barrier is severely limited, i.e. by the proteins' size and biochemical properties. 11-amino-acid HIV TAT protein is able to cross cell membranes even when coupled with larger peptides. The present study was done to evaluate whether TAT-Bcl-X_L fusion protein is protective in focal brain ischaemia.¹

Methods: Adult male C57bl/6j mice (20–25 g) were submitted to 30 or 90 minutes of intraluminal middle cerebral artery thread occlusion. TAT-Bcl-X_L, TAT-β-galactosidase or TAT-GFP (0.6 mmol each) were intravenously applied over 10 minutes either one hour before or immediately after ischaemia. Additional animals received no TAT protein infusions.

Results: Our results demonstrate that the brain tissue is progressively transduced with TAT proteins within 3 to 4 hours after intravenous delivery. We provide evidence that TAT-Bcl-X_L treatment reduces infarct volume and neurological deficits after long ischaemic insults lasting 90 minutes, both when applied before and after ischaemia. After short insults, lasting only 30 minutes, TAT-Bcl-X_L further diminishes the number of caspase-3 reactive and DNA-fragmented cells and increases the number of viable neurons in the striatum.

Conclusions: Our results indicate that TAT fusion proteins are elegant and powerful tools which might be of clinical interest for stroke treatment, since factors may be intravenously applied. Thus, fusion proteins may open fascinating perspectives for future research.

1 Kilic E. et al., Ann Neurol 2002;52:617–22.

Ataxie cérébelleuse, «apraxie» oculaire et neuropathie axonale (AOA1): une ataxie cérébelleuse récessive avec polyneuropathie sensitivo-motrice et troubles du métabolisme

F. Ochsner^a, T. Kuntzer^b

La Chaux-de-Fonds^a, CHUV Lausanne^b

L'ataxie cérébelleuse (AC) récessive est une entité hétérogène, caractérisée par une ataxie progressive avec des déficits neurologiques variés. De récentes découvertes génétiques ont permis de reconnaître des formes hétérogènes. Nous rapportons ici les observations de 2 frères qui ont développé une AC sévère les confinant dès l'adolescence au fauteuil roulant.

En plus de l'ataxie sévère et progressive, l'examen démontre des troubles oculomoteurs cérébelleux mais surtout un phénotype *CMT-like*, avec une amyotrophie distale évidente des mains et des pieds. L'enmg est caractéristique d'une polyneuropathie sensitivo-motrice axonale, la biopsie surale reconnaît une déperdition des fibres de tous calibres à l'exception des fibres non myélinisées, et le bilan biologique une hypercholestérolémie avec une hypoalbuminémie; les analyses moléculaires ont mis en évidence une mutation non sens W279X du gène de l'aprataxine (*APTX*).

Le diagnostic différentiel des AC avec polyneuropathie axonale sensitivo-motrice comprend l'ataxie avec mutation du gène *TDPI* (*SCAN1*), l'*infantile onset spinocerebellar ataxia* (*IOSCA*), l'ataxie japonaise avec mutation du gène 9q33–34 et l'*AOA1* retrouvée chez nos patients. Les rôles de l'aprataxine ne sont pas actuellement connus.

En conclusion, une AC récessive d'évolution progressive implique la recherche de différentes mutations, en particulier celle de l'aprataxine quel que soit l'origine géographique du patient.

Amyloidmyopathie, seltene Ursache eines belastungsabhängigen Myalgiesyndromes

G. Schwegler^a, I. A. Heijnen^b, M. Tolnay^c

^a Neurologie, Kantonsspital Aarau

^b Zentrum für Labormedizin KSA

^c Pathologie, Kantonsspital Basel

Wir berichten über den aussergewöhnlichen Fall eines 45-jährigen Patienten, der seit einem Jahr über brennende Myalgien nach zunehmend kürzeren physischen Belastungen klagte. Der neurologische

und internistische Status sowie die Muskelenzyme waren normal. Die Muskelbiopsie ergab den Nachweis zahlreicher, teils knotiger Leichtketten-Amyloidablagerungen vom kappa-Typ sowohl endo- als auch perimysial, zum Teil auch in vaskulärer Lokalisation. Daraufhin durchgeführte Immunfixation und Knochenmarkbiopsie ergaben als Ursache dieser Amyloidmyopathie ein Multiples Myelom vom «light-chain»-kappa-Typ, Stadium I A nach Durie/Salmon.

Bemerkenswert an diesem Fall sind vor allem zwei Gesichtspunkte: (1.) die aussergewöhnliche Primärmanifestation eines Multiplen Myelomes als isoliertes Myopathiesyndrom aufgrund einer Amyloidose ohne weitere Organmanifestationen. (2.) Das ungewöhnliche klinische Erscheinungsbild der Amyloidmyopathie als belastungsabhängiges Myalgiesyndrom, welches ätiologisch am ehesten an eine metabolische oder allenfalls inflammatorische Myopathie denken liess.

The true neurogenic thoracic outlet syndrome (TOS) due to fibrous band, a case report

D. Bron^a, A. Czaplinski^a, H. R. Stöckli^b, L. Gürke^c, A. Steck^a

^a *Neurological Department, University of Basel*

^b *Neurologist, Liestal*

^c *Vascular Surgery Department, University of Basel*

A 40-year-old woman complained about fine motor disabilities and intermittent paresthesias in the right hand beginning 12 years ago. Clinical examination showed at that time only an isolated thenar atrophy on the right hand. Carpal tunnel decompression did not relieve the symptoms. Two years later in 1993, electrophysiological studies showed no evidence of median nerve compression. Subsequently, clinical symptoms increased with worsening of thenar atrophy, shoulder pain and paresthesias during arm elevation. Later on, she developed a dull feeling on the ulnar hand side. Neurophysiological examinations showed evidence of the presence of a neurogenic TOS with acute as well as chronic denervation of the muscles

abd. pollicis brevis and abd. digiti minimi. Cervical X-ray showed a bilateral cervical rib. Cervical MRI images excluded compression of the right plexus and vessels through the cervical rib. The diagnosis of a TOS and a decision for the operative removal of the rib was made. During the operation in February 2003, a compression of the medial fascicle of the plexus by the rib and a fibrous band was found. Following surgery, there was marked decrease in symptoms. It is well known that neurogenic TOS can occur from cervical band, cervical ribs and enlarged C7 transverse processes. However, the true neurogenic TOS is rare.

Reversible lesion in the corpus callosum: a rare finding in epileptic patients

O. Prilipko, J. Delavelle, F. Lazeyras, A. Pegna, M. Seeck (Geneva)

Clinically silent abnormalities localised in the splenium of the corpus callosum (SCC) are a rare and usually a fortuitous finding on the brain imagery in epileptic patients. So far 16 cases were described in the literature, and different aetiologic hypotheses were discussed such as a rapid change of antiepileptic drugs (AED), AED toxicity or changes due to seizure manifestations. Another hypothesis suggested a vasogenic oedema in the context of AED change and possible interaction with arginine-vasoressin system and a vitamin deficiency. We discuss the case of 26-year-old male patient referred to us for a presurgical evaluation of epilepsy during which his antiepileptic medication of carbamazepine and topiramate was rapidly reduced. MR imaging performed after complete AED withdrawal showed a new lesion in the SCC compatible with cytotoxic oedema, which almost resolved 8 days later. Neuropsychological testing did not show altered interhemispheric transfer. No seizures occurred during his hospitalisation and we did not find evidence of vitamin B deficiency. We conclude that these SCC lesions are due to rapid AED changes and/or withdrawal and are of transient, i.e. benign character. Possible aetiologic mechanisms are discussed.