

## Zusammenfassung Online-update ATP1A3 Krankheiten 19.09.2020

Der erste Vortrag wurde gehalten von **Simon Frost**, der bereits in den vergangenen Jahren die Geschichte seiner Tochter Anabell vorstellte und seine These erläuterte, wie die AHC mittels Gentherapie durch Adenoassoziierte Viren (AVV) als Vektoren für das intakte menschliche Gen geheilt werden könne. Die Forschungen auf diesem Gebiet haben jetzt den Stand erreicht, daß man AHC-Mäusen (Models) diese Vektoren appliziert hat. Die Ergebnisse können noch nicht bewertet werden. Es gab Mäuse, denen es besser gegangen sei, aber es gab viele Mäuse, die nach dem Experiment verstorben sind. Ob dieser Effekt auf Begleitumstände (Transport) zurückzuführen sein könnte, ist bisher nicht aufgeklärt. Es bedarf weiterer Tests, um eine Aussage zu treffen.

**Dr. Mikati** schloss an diesen Vortrag an und erklärte an anderen Krankheitsbildern den prinzipiellen Ablauf der Entwicklung von erfolgreichen Gentherapien und zeigte den langen Prozess der Entwicklung auf (Jahrzehnte).

Er erwähnte die These, daß der Pathomechanismus der Spreading Depression den Hemiplegien bei seinen AHC-Mäusen mit der D801N-Mutation zugrunde liegen könnte und stellte Mausexperimente vor, bei denen verschiedene Trigger reproduziert wurden und im Model der Effekt einer Substanz (Dextromethorphan) auf Dystonien dargestellt wurde.

Weiterhin berichtete er über sehr unterschiedliche Reaktionen von Betroffenen auf Flunarizin und stellte die große individuelle Breite an wirksamen Medikamentenspiegeln, Abbaugeschwindigkeiten und Langzeiteffekten vor.

Außerdem wurden Manifestationen bei AHC am Magendarmtrakt (Schluckstörungen, Durchfälle, Bauchschmerzen, Reflux...), der neuropsychologischen Entwicklung (Verhaltensauffälligkeiten, ADS, Autismus) und am Herzen aufgeführt und Übersichten zu probierten Medikamenten zur Behandlung der Dystonien, der Verhaltensstörungen und der Herzprobleme visualisiert (siehe Anhang).

Neu waren die Empfehlungen für Narkoseärzte, welche Anästhesieverfahren zu bevorzugen seien und auf welche möglichen Schwierigkeiten im Rahmen einer Anästhesie besonders zu achten sei (siehe Anhang).

Die Therapie häufig auftretender Schlafstörungen und epileptischer Anfälle wurde zusammengefasst (siehe Anhang).

Die wenigen Erfahrungen mit ketogener Diät (3 von 9 Patienten mit Attackenreduktion) und Vagusnervstimulatoren bei Epilepsie wurden nochmals erwähnt.

Es wurde die Wichtigkeit der Förderung in verschiedenen Entwicklungsphasen und der Physiotherapie dargestellt und Programme zur Anleitung von Eltern, Lehrern, Therapeuten von AHC-Patienten angesprochen.

**Dr. Rosewich** gab eine Übersicht über den historischen Verlauf der AHC-Forschung und legte die Hoffnung dar, die sich aus dem steigenden Interesse an diesen Krankheiten durch exponentiellen Publikationszuwachs ableiten läßt.

Er bezog sich beispielhaft auf Artikel zu Bewegungsstörungen bei AHC und weiterhin auf Artikel zu „neuen“ AHC-Mutationen (nicht auf dem ATP1A3-Gen gelegene Mutationen, welche ganz ähnliche Symptome wie AHC hervorrufen und neue Differentialdiagnosen eröffnen). Er hob Publikationen zur ausführlichen Beschäftigungen mit Epilepsie bei AHC hervor, speziell neue Beobachtungen zur positiven statusunterbrechenden Wirkung von Ketanestinfusionen bei AHC-Patienten, die superrefraktäre Satus epilepticus bei AHC erleiden mußten (die Artikel sind auf unserer Website unter „Für Ärzte“, „Publikationen“ verlinkt).

**Dr. Alfred L. George** berichtet über die Fortschritte in der Grundlagenforschung, insbesondere bei Untersuchungen an pluripotenten Stammzellen von AHC-Patienten (niedrige Natrium-Kalium-Pumpen-Aktivität) und die Untersuchungsergebnisse bei Tests an AHC-Nervenzellen mit Flunarizin, um das Geheimnis der Wirksamkeit dieser Substanz aufzuklären.

Anschließend hieran wurde noch eine Studie vorgestellt, die die Bemühungen unterstützen soll, das Medikament auch in den USA zuzulassen und herzustellen (Abbie Burney).

**Sinjay Sisodiya** stellte die Erkenntnisse zur Herzbeteiligung bei AHC zusammen. Das Auftreten von plötzlichen Todesfällen war im Vorfeld bei AHC vereinzelt berichtet worden und könnte hierdurch eventuell erklärt werden. Es wurden bei 3% der in der vorgelegten Studie untersuchten Patienten mit ATP1A3-Mutation Ereignisse dokumentiert, die zur Empfehlung des Einsatzes eines Eventrecordes, Schrittmachers oder Defis führten.

Daraus wurden Empfehlungen zur kardiologischen Beobachtung der Patienten abgeleitet und auf eventuell nutzbare Eigenschaften der Smartwatches verwiesen.

Ein letzter Beitrag widmete sich ausführlich den EEG-Veränderungen bei Schlafstörungen bei AHC und wurde von **Simona Balestrini** gehalten (gestörte Schlafmuster, Einschlafschwierigkeiten, Schlafapnoe). Eine gestörte Schlafarchitektur war deutlich zu machen, jedoch gab es kein Korrelat zum Anfallsaufkommen.

Eine neue Schlafstudie bei AHC-Patienten (24-h-EEG's, Polysomnographie) wird für wichtig erachtet und ist geplant.

## Weitere Manifestationen von AHC (in Anlehnung Mikati-Vortrag 2020)

### am Magen-Darm-Trakt

Verstopfung bei 66%, Schluckprobleme bei 63%, Erbrechen bei 63%, Untergewicht 46%, Durchfälle 44%, Übelkeit 37%, Bauchschmerzen 22%

Gastroösophagealer Reflux 63%

### mit Dystonien

als regelmäßigen Medikamente wurden versucht: Gabapentin, Trihexphenyldil, Tizanidin, Sinemet, Benzodiazepine, Baclofen, Dextromethorphan

als intermittierende Medikation wurden versucht: Benzodiazepine, Clonidin, Diphenhydramin-Benadryl,

unklarer Effekt: CBD

### am Herzen

Berichte von Synkopen bei normalen Routine-EKG's mit Asystolie bis 5 Sekunden im Langzeit-EKG -> Schrittmacher (ggf. auch durch Eventrecorder zu detektieren)

Kurzes QT-Intervall ( mögliche Auslösung von VTs ->Antiarrhythmika oder ICD)

J-Punkt -Veränderungen oder T-Wellen-Veränderungen, Variationen des Brugada-Syndroms -> Vermeiden von Procain, Procainamid, Propofol (Beachte bei Anästhesie!), Lithium, tricyclische Antidepressiva, Oxcarbazepin, Cannabis, Acetylcholin - sonst mgl. Verschlechterung!

### mit Schlafstörungen

nächtliches Erwachen -> Verhaltenstherapien, Gabapentin

Schnarchen, OSAS -> intranasale Steroide für allergische Rhinitis

Durchschlafschwierigkeiten -> Verhaltenstherapie, Gabapentin, Doxepin

Einschlafschwierigkeiten -> Verhaltenstherapien, Melatonin, Clonidin, Gabapentin, Eisen (wenn Ferritin < 50%) bei RLS (restless legs syndrom)

Obstruktive Apnoen: intranasale Steroide, CPAP

Zentrale Apnoen: Sauerstoff während des Schlafes, BIPAP, Azetazolamid ggf.

Parasomnie: Schlafhygiene, Sicherheitsmanagement, evtl. Eisen, geplantes Wecken

## **Psychische Auffälligkeiten, Beeinträchtigungen im Sozialverhalten, Autismus**

Etwa 2/3 haben schwere Beeinträchtigungen des Sozialverhaltens und Verhaltensstörungen, oft assoziiert mit Autismusspektrumstörungen und Epilepsie – frühe Diagnostik und angemessene Therapie sind wichtig !

Auslösende Trigger: oft geringe Frustrationstoleranz, von Anderen gesetzte Grenzen, Schlafunterbrechungen, Gruppendynamik

Über die Hälfte der Betroffenen zeigen ADHS, wenige auch Angststörungen

Verhaltenstherapie und ggf. Medikation empfohlen: in etwa der Hälfte wirkten günstig: Alpha-Agonisten wie Clonidin, Guanfacine

oder selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Sertralin – cave NW!!!)

Nebenwirkungen wie Dystonieverstärkung oder Agitation wurden beobachtet bei Therapieversuchen mit Aripiprazole, Sertraline und Guanfacine

## **Empfehlungen zu Anästhesien bei AHC**

Keine definitiven Kontraindikationen für Regionalanästhesien, aber stressbedingt möglicherweise Triggern von Attacken – keine Literaturhinweise hierzu

Aufmerksame Prämedikation zur Vermeidung von Triggern und Detektion individueller Risikofaktoren

Beachtung der antiepileptischen Medikation

Flunarizin nicht absetzen, Gefahr der Regression oder katastrophaler Attacken mit prolongierten Anfällen

Bei Prädisposition zu Rhythmusstörungen besonders aufmerksames Monitoring!

Risiko von Apnoen beachten, zentrale oder obstruktive Apnoen gehäuft , Schlafpathologie in der Anamnese?

Häufig Schluckstörungen, oropharyngeale Steuerung oft gestört, Reflux gehäuft -> möglicherweise Atemwegsprobleme oder Aspirationsrisiko erhöht

Temperatur! Normothermie wichtig, Kälte kann Attacken triggern (Patient vor Auskühlung schützen, Flüssigkeiten erwärmen)

Fallberichte über bessere Verträglichkeit von TIVAs gegenüber Inhalationsanästhetika

Midazolam in der Regel gut vertragen

## **Epilepsie bei AHC**

Multiple Anfallsformen (fokal, multifokal, generalisiert, Absencen)

Keine klar zu preferierenden Medikamente! Versuche mit Gabapentin, Levetiracetam, Phenobarbital, Carbamazepin, Lacosamid, Lamotrigin, Phenytoin, Valproat, Oxcarbazepin, Clonazepam, Zonisamid, ..., sehr häufig drugresistente Anfälle!

Vereinzelte Effekte von ketogener Diät, Steroidtherapie, Vagusnervstimulator, differente Effekte bei CBD

Sehr häufig Status epilepticus, davon häufig drugrefraktäre SE oder superrefraktär!!!

((autorfremder Querverweis zu den auf der Website verlinkten Publikationen

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737175.2020.1757433>

Und

D Samanta – Neuropediatrics, 2020 – thieme-connect.com, Ketamine infusion for super refractory status epilepticus in alternating hemiplegia of childhood))

## **Weitere Therapieversuche bei AHC (In Anlehnung an Mikati-Vortrag 2020) mit**

### ***Ketogene Diät*** (Ergebnisse von 9 Patienten)

Effektiv: Reduktion der AHC-Attacken und der Anfallsfrequenz bei 3

Partieller Effekt: Anfälle nicht besser, aber Patienten waren aufmerksamer bei 2

Diät nicht toleriert bei 2

Diät ineffektiv bei 2

### ***Vagusnervstimulator (VNS)*** – Ergebnisse von 6 Patienten

Anfallsreduktion in 5 von 6 Patienten um >50%

Plegien nur wenig beeinflusst, Dystonien nicht verändert