

Seltene Epilepsien

Seltene Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

In der Europäischen Union (EU) gilt eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als fünf von 10.000 Menschen in der EU von ihr betroffen sind. Das „Bayerische Ärzteblatt“ greift in der Serie „Seltene Erkrankungen“ sowohl methodische und systematische Aspekte auf und berichtet auch über einzelne seltene Erkrankungen (SE). Ziel ist es, durch die verschiedenen Beiträge, die Befassung mit diesem heterogenen Thema anzuregen und eine Sensibilisierung zu erreichen.

Im dritten Teil der Serie schreiben Professorin Dr. Regina Trollmann und Professor Dr. Hajo Hamer über seltene Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen.

Hintergrund

Epilepsien stellen die häufigste chronisch-neurologische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter mit einer Prävalenz von etwa ein Prozent dar. Hingegen betreffen „Seltene Pädiatrische Epilepsien“ nicht mehr als fünf Individuen pro 10.000 Einwohner und sind als pädiatrische Epilepsie-Syndrome, Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien oder als Epilepsien und Anfälle im Rahmen einer spezifischen Grunderkrankung definiert. Heute haben wir durch die enormen diagnostischen Fortschritte in den Bereichen der Bildgebung, der Metabolik und Genetik erweiterte Kenntnisse zur Ätiologie zahlreicher niedrig prävalenter Epilepsien und Enzephalopathien gewinnen können. Zwischenzeitlich wurden mehr als 137 Formen seltener Epilepsien beschrieben (ORPHANET, portal for rare diseases and orphan drugs). In manchen Fällen ergaben sich diagnosespezifische oder auch genomorientierte Therapieansätze im Sinne der Präzisionsmedizin. Beispielsweise sind bei therapieschwerem Verlauf einer kindlichen Absencen-Epilepsie oder einer myoklonisch atonischen Epilepsie metabolische Ursachen wie ein Glukosetransporterdefekt (SLC2A1-Gen-Mutationen) zu bedenken, die spezifische Therapiekonsequenzen (unter anderem ketogene Diät) nach sich ziehen können. Für einen Teil der Kinder und Jugendlichen mit seltenen refraktären Epilepsien



© Andrea Haase/
mauritiu-images.com

ergibt sich die Option einer erfolgreichen epilepsiechirurgischen Behandlung [ERN e-epilepsy consortium; 10, 17].

Zudem konnten in den vergangenen Jahren das Bewusstsein für komplexe Komorbiditäten seltener pädiatrischer Epilepsien sowie interdisziplinäre Versorgungskonzepte für betroffene Kinder und deren Familien erheblich verbessert werden [5, 11, 12]. Um für betroffene Jugendliche mit seltenen und komplexen Epilepsien (zum Beispiel Dravet-Syndrom, Rett-Syndrom, Tuberöse Sklerose) gerade am Übergang in die Erwachsenenmedizin (Transition) Strukturen für die Aufrechterhaltung der Behandlungskontinuität, Adhärenz, Ausbildungs- und Berufsziele und Lebensqualität zu unterstützen, wurden vielerorts spezifische Transitionssprechstunden implementiert. Antikonvulsive Therapien

für Kinder mit seltenen Epilepsien erfolgen weiterhin überwiegend im Off-Label-Einsatz [1]. Für deren Weiterentwicklung mit dem Ziel präzisionsmedizinischer Ansätze unter bestmöglicher Verträglichkeit und Patientensicherheit sind geeignete Infrastrukturen für unter anderem pädiatrische Arzneimittelstudien, Patientenregister, internationale IT-gestützte Vernetzungen und Biobanken wesentliche Voraussetzungen, die allerdings mit individuellen, pädiatriespezifischen und gesellschaftlichen Herausforderungen sowie (neuen) ethischen Aspekten verbunden sind.

Zahlreiche offene, komplexe Fragestellungen zu pädiatrischen seltenen Epilepsien sind zunehmend im Fokus internationaler (ILAE) und europäischer Konsortien (EpiCARE). Während aus umfassenden Studien Konsens über die zentrale Bedeutung

genetischer Faktoren für die Epileptogenese, komplexe neuronale Netzwerkstörungen sowie Dysregulation früher Gehirnentwicklungsprozesse herrscht [16], bleibt eine relevante Zahl von seltenen Epilepsien trotz enormer Fortschritte der diagnostischen Technologien ätiologisch ungeklärt. Das heterogene Spektrum pädiatrischer seltener Epilepsien mit vielen extrem seltenen oder bisher ungeklärten Ätiologien erfordert eine koordinierte und internationale Zusammenarbeit von Grundlagenwissenschaftlern, Klinikern, Experten und Epilepsiezentren unter Implementierung komplexer und innovativer diagnostischer und therapeutischer Interventionen.

Auf europäischer Ebene verfolgt diese Aufgaben und Ziele das EpiCARE-Netzwerk – ein europäisches Research Netzwerk (ERN) für Epilepsie – zur Verbesserung der Diagnostik, Behandlung und Prognose von Menschen mit seltenen und komplexen Epilepsien. Das ERN verfolgt unter anderem neben Patientenregistern die Entwicklung und Implementierung innovativer Studiendesigns für seltene Erkrankungen mit dem Ziel des Kenntnisergebnisses zur Pathophysiologie und Epileptogenese seltener Epilepsien und deren spezifischen Behandlungsmöglichkeiten unter Nutzung potenzieller Synergien europäischer Wissenschafts- und Expertennetzwerke (<https://www.epicureproject.eu>, <http://epi-care.eu>). Im besonderen Fokus des Projektes „Funktionelle Genomik und Neurobiologie von Epilepsien“ stehen Studien zu Ionenkanalerkrankungen und deren spezifische Auswirkungen auf die Funktion komplexer neuronaler Netzwerke sowie Mechanismen der Pharmakoresistenz (<http://epi-care.eu>). Das „eNeuropathology reference centre“ bietet eine webbasierte europäische Kollaboration für moderne bildgebende Analysetechnologien der Neuropathologie, diagnostische Netzwerkinitiativen und Weiterbildung [7]. Das EU-geförderte Projekt EpiPGX (Epilepsy pharmacogenomics: Delivering biomarkers for clinical use) unterstützt einerseits genomweite Analysen zur Identifikation Genombasierter Biomarker, die für die Prädiktion des Therapieerfolges und der Verträglichkeit antikonvulsiver Medikamente geeignet sein können, andererseits aber auch die Entwicklung neuer Targets für zukünftige präzisionsmedizinische Optionen in der Behandlung seltener und sehr seltener Epilepsien (<http://www.epipgx.eu>).

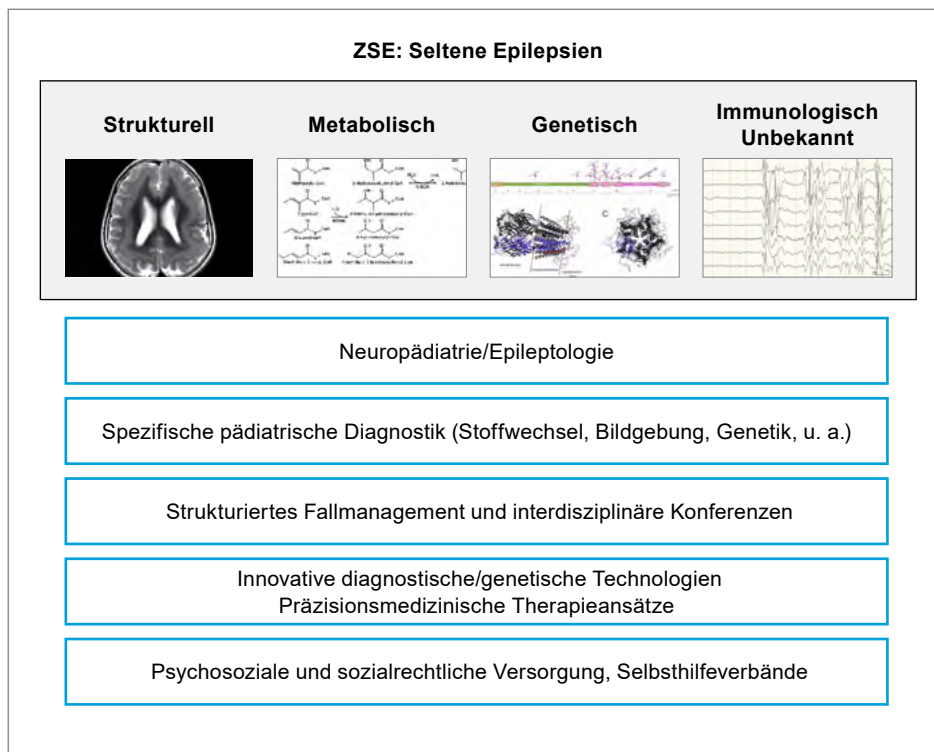


Abbildung: NAMSE-B-Zentrum für Seltene Epilepsien

Darüber hinaus sind deutschlandweit Initiativen im Bereich seltener Epilepsien in den nationalen (NAMSE), lokalen (ZSE) und überregionalen (BASE) Zentren für seltene Erkrankungen vertreten. Das 2010 gegründete Nationale Aktionsbündnis für Menschen mit Seltene Erkrankungen (NAMSE) zur Verbesserung der Patientenversorgung ist ein übergeordnetes Koordinierungs- und Kommunikationsgremium zur Bündelung bestehender grundlagenwissenschaftlicher, präklinischer und klinischer Studienprojekte sowie der Initiativen von Patientenselbsthilfeverbänden und der Industrie unter Vertretung der Bundesministerien für Gesundheit und für Bildung und Forschung sowie der ACHSE e. V. (Allianz Chronischer Seltene Erkrankungen) und vieler anderer. Das Bündnis aus insgesamt 28 Gremien und Organisationen des nationalen Gesundheitswesens setzt sich für die Realisierung translationaler Forschung für real verbesserte Lebensbedingungen der Patienten ein und hat diesbezüglich in ihrem Nationalen Aktionsplan Handlungsfelder, Empfehlun-

gen und Maßnahmenvorschläge konkretisiert. Dieser beinhaltet insbesondere die Etablierung von lokalen sogenannter A-Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE), interoperablen digitalen Strukturen, die Implementierung des Orphacode, die Anbindung an europäische Register (European Rare Disease Registry Infrastructure, ERDRI) und eine (zukünftige) leistungsorientierte Vergütung. Mit der durch den Innovationsfond geförderten Initiative TRANSLATE-NAMSE soll für Patienten mit unklaren Diagnosen eine beschleunigte und präzise Diagnosestellung durch Zugang zu überregionaler, interdisziplinärer Kompetenz sowie innovativer genetischer Diagnostik implementiert werden (<https://innovationsfonds.g-ba.de>). Die Bayerische Allianz für Seltene Erkrankungen (BASE) ist eine Kooperation der ZSE der Universitätsklinik München, Regensburg, Erlangen, Augsburg und Würzburg mit Unterstützung durch die Bayerische Staatsregierung zur Förderung von erforderlichen Infrastrukturen für die Verbesserung von Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen.

Am Universitätsklinikum Erlangen ist für Patienten mit seltenen Epilepsien das „NAMSE-Typ B-Zentrum für Tuberöse Sklerose und seltene Epilepsien“ etabliert, vertreten durch die Abteilung Neuropädiatrie, das Sozialpädiatrische Zentrum und das Epilepsiezentrum Erlangen sowie interdisziplinäre Kooperationen am Universitätsklinikum. Zur gezielten Diagnostik und Versorgung von Kindern mit seltenen und oft ungeklärten Epilepsien stehen Infrastrukturen für den Einsatz moderner diagnostischer Technologien, für ein strukturiertes Fallmanagement und interdisziplinäre Fallkonferenzen, für standardisierte Behandlungspfade sowie innovative Therapien und für eine strukturierte Transition zur Verfügung (Abbildung). Ebenso ist der weitere Ausbau der multizentrischen Vernetzung auf nationaler und europäischer Ebene einschließlich Etablierung sektorenübergreifender, IT-gestützter Kommunikationsplattformen Gegenstand aktueller Initiativen.

Seltene genetische pädiatrische Epilepsien

Entwicklungs- und epileptische Enzephalopathien (EE), die sich bevorzugt bereits im Säuglings- und frühen Kleinkindesalter manifestieren, lassen sich dadurch definieren, dass eine hochaktive, meist pharmakorefraktäre epileptische Aktivität mit der Entwicklung des Kindes interferiert und in progressiven Störungen der kognitiven, sensorischen und motorischen Funktionen sowie des Verhaltens resultiert [8]. Mit den modernen molekulargenetischen Technologien verstehen wir frühkindliche genetische EE heute als Ionenkanalerkrankungen, Synaptopathien, Neurotransmitterstörungen, mTOR (mechanistic target of rapamycin)-pathien oder mitochondriale Erkrankungen [16]. Eine Vielzahl

elektroklischer Entitäten wie die BNS-Epilepsie des Säuglings (ORPHA:3451), das Dravet-Syndrom (ORPHA:33069) oder das Lennox-Gastaut-Syndrom (ORPHA:2382) können somit auf der Basis ihres Genotyps und der erweiterten Kenntnisse zur Epileptogenese als spezifische Enzephalopathien klassifiziert werden. Exemplarisch sei dies für die BNS-Epilepsie und das Dravet-Syndrom dargestellt.

Mittels (Trio-)Exomsequenzierung ließen sich in den vergangenen Jahren sehr seltene genetische Ätiologien der BNS-Epilepsie, einer der sowohl hinsichtlich des Therapieansprechens sowie der Entwicklung in der Mehrheit prognostisch ungünstigsten Epilepsien des Säuglingsalters, aufklären und neue pathophysiologische Konzepte entwickeln. Neben Synaptopathien (unter anderem STXBP1-, DMN1-Mutationen) und Ionenkanalerkrankungen (u. a. SCN2A) erklären Störungen der transkriptionellen Regulation (u. a. FOXG1), des RNA processing (u. a. CDKL5) oder second messenger potenzielle Mechanismen tiefgreifender neuronaler Netzwerkstörungen, assoziierter globaler Entwicklungsstörungen und der Pharmakoresistenz. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind dabei die Identifikation neuer phänotypischer Assoziationen und die Weiterentwicklung präzisionsmedizinischer Ansätze [13, 20, 22] (Tabelle).

Mit der Aufklärung des Genotyps und dessen funktionellen Konsequenzen eröffneten sich für Kinder mit Dravet-Syndrom (DS), der schweren myoklonischen Epilepsie des Kindesalters (SMEI), neue therapeutische Perspektiven. Pathogenetisch liegen Störungen der Kanal-Porus-Funktion des neuronalen spannungsabhängigen Natriumkanals (SCN1A) zugrunde, die durch trunkierende (loss-of-function) oder seltener durch Missense-Mutationen in der alpha1-Untereinheit des NaV1.1 bedingt sind. Die Folgen einer SCN1A-Mutation

ließen sich tierexperimentell am SCN1A knock-out Mausmodell (SCN1a +/-) auf molekularer, zellulärer und Netzwerkebene im Sinne einer Ionenkanalerkrankung, Interneuronopathie und Neurotransmitterdysfunktion charakterisieren [18]. Neben eines besseren Verständnisses der Epileptogenese ergeben sich daraus pathomechanistische Implikationen für die Genese der zahlreichen Komorbiditäten (Motorik, Kognition, Kommunikation, Verhalten, Hirnstammfunktion) sowie spezifische Therapieoptionen (Tabelle). Kontraindizierte Natriumkanalblocker wie Lamotrigin, Carbamazepin und Phenytoin konnten identifiziert werden. Zudem wurden in den vergangenen Jahren mehrere Orphan-Drug-Zulassungen für das DS erreicht (Stiripentol, Cannabidiol) oder werden in Kürze erwartet (Fenfluramin). Daten tierexperimenteller Studien zu genterapeutischen Optionen und Antisense-Oligonukleotiden zur Behandlung der Ionenkanalerkrankung, die neben antikonvulsiven Effekten auch eine Milderung der Komorbiditäten erwarten lassen, sind vielversprechend [21].

Fallbeispiele zu seltenen Epilepsiesyndromen bei Neugeborenen

Fall 1:

Frühkindliche Epilepsien infolge von Genvarianten der spannungsabhängigen Natriumkanal-Genfamilie (SCN) sind phänotypisch sehr variabel. In der Regel handelt es sich um missense oder trunkierende Mutationen und Deletionen. Bei einem weiblichen Frühgeborenen mit ab dem ersten Lebenstag manifesten, therapieschwierigen zerebralen Anfällen wies ein Therapieansprechen auf den Na-Kanal-Blocker Phenytoin auf eine mögliche Mutation im SCN2A-Gen hin, die sich in der Routinediagnostik nicht bestätigen ließ. Mit Hilfe der Next-Generation-Sequenzierung (Trio-Exom)

Mutation	Protein/Funktion	Epilepsie	Individualisierte Behandlungsoptionen
SCN1A	Spannungsabh. Na-Kanal 1a SU	Dravet-Syndrom GEFS+	Stiripentol/Clobazam/Valproat Vermeidung von Na-Kanalblockern (LTG, PHT, CBZ)
SCN2A	Na-Kanal 2a SU NaV1.2	BFNS, EIMFS	< 3 Mo (Gain of function): Na-Kanalblocker (PHT)
SCN8A	Glutamtransport	BFNS, EOEE, LGS	Na-Kanalblocker (CBZ, PHT)
KCNQ2	K-Kanal SU Kv7.2	BFNE, EOEE	Na-Kanalblocker (CBZ, PHT, 73 % > NG-Periode)
KCNT1	K-Kanal, subfamily T, member 1	EIMFS, BNS	Gain-of-function: K-Kanalblocker (Quinidin)
GRIN2A	NMDAR SU (GluN2A)	BPE, EOEE	Gain-of-function: NMDAR-Antagonist (Memantin)
TSC1/TSC2	Tumorsuppressorproteine	TS	Rapamycin-Analoga (Everolimus), mTOR-Inhibitoren
SCL2A1	GLUT1	GLUT-1-Defizienz	Ketogene Diäten
POLG1	mt DNA-Polymerase-γ1	Alpers-Syndrom	Vermeidung Valproat

Abk: GEFS+ = generalisierte Epilepsie mit Fieberkrämpfen plus; BFNS = Benigne familiäre Neugeborenenanfälle; EIMFS = infantile Epilepsie mit migrierenden fokalen Anfällen; EOEE = frühinfantile epileptische Enzephalopathie; BNS = Blitz-Nick-Salaam-Epilepsie; LGS = Lennox-Gastaut-Syndrom; BPE = benigne Partialepilepsie; TS = Tuberöse Sklerose.

Tabelle: Personalisierte Behandlungsoptionen bei pädiatrischen epileptischen Enzephalopathien (Auswahl, modif. nach [13, 20, 23]).

konnten wir den seltenen Fall einer refraktären neonatalen epileptischen Enzephalopathie infolge einer Duplikation des Natriumkanal-Genclusters auf Chromosom 2q24 ätiologisch klären. Diese umfasste 34 Gene, die in Duplikation vorlagen, unter anderem SCN1A, SCN3A, SCN9A, einschließlich einer Triplikation des SCN2A-Gens. Unter hochdosierter Therapie mit Phenytoin p.o. besteht im Alter von fünf Monaten Anfallsfreiheit. Die Klärung der extrem seltenen Ätiologie erbrachte therapeutische und prognostische Implikationen.

Fall 2:

Bei einem weiblichen Säugling mit frühinfantilen zerebralen Anfällen bei komplexem ZNS-Fehlbildungssyndrom aus dem Pachygyrie-Polymikrogyrie-Spektrum blieb die genetische (Panel-)Diagnostik negativ. In einer im Rahmen des NAMSE-B-Zentrums veranlassten Trio-Exom-Sequenzierung ergab sich der Nachweis einer 22q11.2-Deletion ohne phänotypisch kardiale oder immunologische Manifestationen. Wenngleich das klinische Spektrum des 22q11.2-Syndroms (syn. Velo-Cardio-Faziales-Syndrom) bei einer Inzidenz von 1:3.000 Kindern sehr variabel ist, sind isolierte zerebrale Manifestationen selten (Erstbeschreibung 1996, derzeit etwa 30 Fälle in der Literatur bekannt). In der Folge konnten wir bei zwei weiteren Patienten mit isolierter fokaler Pachygyrie-Polymikrogyrie 22q11.2-Deletionen detektieren. Die ätiologische Klärung und Sicherung der Diagnose haben sowohl hinsichtlich Therapie als auch Prävention von Komplikationen klinische Bedeutung.

Strategien für innovative Studiendesigns und Therapieentwicklungen für seltene pädiatrische Epilepsien

Für die Weiterentwicklung spezifischer antiepileptischer Therapien sind pädiatrische Arzneimittelstudien mit an die Häufigkeit der Erkrankung und an das Patientenalter angepassten Designs nicht selten durch individuelle, infrastrukturelle, ethische, rechtliche und gesellschaftliche Spannungsfelder und Herausforderungen limitiert [14]. Häufig werden daher die modernen Antikonvulsiva angesichts der hohen Rate an therapieschwierigen Verläufen bei Kindern mit seltenen Epilepsien im Off-Label-Gebrauch eingesetzt [1]. Um die Sicherheit für pädiatrische Patienten zu erhöhen, ist die pharmazeutische Industrie seit 2006 durch die Kinderarzneimittelverordnung der EU (Nr. 1901/2006) verpflichtet, für alle Medikamentenentwicklungen einen pädiatrischen Studienplan (pediatric investigation plan, PIP) bei der EMA (European Medicine Agency) vorzulegen. Seit 2010 erlauben die EMA-Richtlinien zu klinischen Studien zur Behandlung von Epilepsien bei Vorliegen von pädiatrischen Pharmakokinetik- und Sicherheitsdaten eine Extrapolation der

Effektivität von den Erwachsenenstudien auf Kinder ab vier Jahren (European Union – Drug development, <https://ec.europa.eu>). Die mögliche Zulassung eines Antiepileptikums als Arzneimittel für eine seltene Erkrankung (Orphan-Drug) basiert auf den Ausweiskriterien der EU-Verordnung aus dem Jahr 2000. Die Zahl der über PIP oder Orphan-Drug-Status zugelassenen Antikonvulsiva für seltene pädiatrische Epilepsien ist zunehmend, allerdings weit entfernt vom letztendlichen klinischen Bedarf, insbesondere in der Altersgruppe < vier Jahre [14, 24, 25]. Der zukünftigen weiteren Aufklärung von molekularen Mechanismen der Epileptogenese und der Pharmakoresistenz, aber auch der Etablierung adäquater Studiendesigns [1] wird ein zentraler Stellenwert für die Entwicklung spezifischer Therapien für Kinder mit seltenen Erkrankungen beigemessen, die durch eine nationale und europäische Bündelung von Kapazitäten und Kompetenzen gelingen kann.

Exemplarisch ist in der Tabelle eine Auswahl spezifischer Therapieentwicklungen dargestellt. Eine multisystemische, genetische Erkrankung, die mit einer im frühen Kindesalter beginnenden und oft refraktären epileptischen Enzephalopathie assoziiert ist, ist die Tuberöse Sklerose (TS, Inzidenz von 1:5.800 Einwohner). Mäßige (15,1 Prozent) bis schwere kognitive Störungen (12,5 Prozent) sowie auch neuropsychiatrische Störungen (Autismus, ADHS, Verhaltensstörungen, Depression und andere) sind nicht selten assoziiert [2, 4]. Die erforderliche strukturierte interdisziplinäre Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit der facettenreichen Erkrankung einer TS wird über die sozialpädiatrischen Zentren, die Zentren für Tuberöse Sklerose (ZTS) und die Zentren für seltene Erkrankungen (ZSE) realisiert. Die nationale und europäische Vernetzung und Kooperation der Zentren hat sich für Patienten, Versorgungszentren sowie Forschung gewinnbringend bewährt (Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.; www.tsdev.org).

Ätiologisch basiert die TS auf einer Überaktivität des mTOR-Signalweges, die aus dem Verlust der Expression der Tumorsuppressorproteine Hamartin (TSC1-Gen) und Tuberin (TSC2-Gen) resultiert. Durch mTOR-Inhibitoren gelang es, antiproliferative und antiangiogene Effekte zu erreichen, die sich in translationalen Studien bestätigten. Everolimus, als Rapamycin-Analogon mit mTORC1-blockierender Wirkung, verringert signifikant die Bildung TS-assoziiierter hamartomatöser Tumore, insbesondere im ZNS (kortikale und subkortikale Tubera, subependymale Riesenzellastrozytome), in der Niere (Angiomyolipome) sowie an der Haut (Angiomyofibrome). Zudem verbessert die Substanz durch antiepileptische Wirkmechanismen signifikant den Verlauf der TS-assoziierten Epilepsie, sodass Everolimus seit 2017 auch eine Zulassung für refraktäre Epilepsien ab dem Alter von zwei Jahren erhielt [3]. Derzeitige For-

schungsschwerpunkte zielen auf die Entwicklung neuer mechanistischer Therapiestrategien, die mit hoher Spezifität und Sicherheit eingesetzt werden können [6, 19]. Aktuelle Publikationen weisen auf vielversprechende, positive Effekte von mTOR-Inhibitoren im Sinne einer präventiven und krankheitsmodifizierenden Epilepsiebehandlung bei der TS hin [19]. Zudem hat das Konzept der mTOR-Dysregulation als Mechanismus der Epileptogenese inzwischen Modellcharakter auch für andere genetische Epilepsien erlangt, wie beispielsweise bei der Hemimegalenzephalie, der FCD (fokale kortikale Dysplasie) Typ II, oder bei PTEN-assoziierten Erkrankungen [9].

Mit diesem erweiterten Einblick in neue molekulare Mechanismen der Epileptogenese sind aktuelle und zukünftige Konzepte darauf fokussiert, spezifische „small molecules“, Antisense-Oligonukleotid- und Gentherapien zu entwickeln, die die spezifischen pathogenetischen Defekte der Epilepsiesyndrome bzw. EE-funktionell korrigieren [15]. Für einzelne seltene Epilepsien könnte somit in Zukunft ein Paradigmenwechsel in der Behandlung eingeleitet werden. Vor diesem Hintergrund stehen wissenschaftliche Projekte zur Epileptogenese seltener elektroklinischer Epilepsiesyndrome unter Implementierung innovativer Diagnostikprogramme im Fokus aktueller translationaler Initiativen.

Das Literaturverzeichnis kann im Internet unter www.bayerisches-aerzteblatt.de (Aktuelles Heft) abgerufen werden.

Autoren

Professorin Dr. Regina Trollmann¹
Professor Dr. Hajo Hamer²

¹ Leiterin der Abteilung Neuropädiatrie und des Sozialpädiatrischen Zentrums Kinder- und Jugendklinik am Universitätsklinikum

² Leiter des Erlanger Epilepsiezentrums (EZE), Neurologische Universitätsklinik

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER), Sprecherin: Professorin Dr. Beate Winner

Korrespondenzadresse:

Professorin Dr. Regina Trollmann
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Loschgestr. 15, 91054 Erlangen
E-Mail: Regina.Trollmann@uk-erlangen.de