

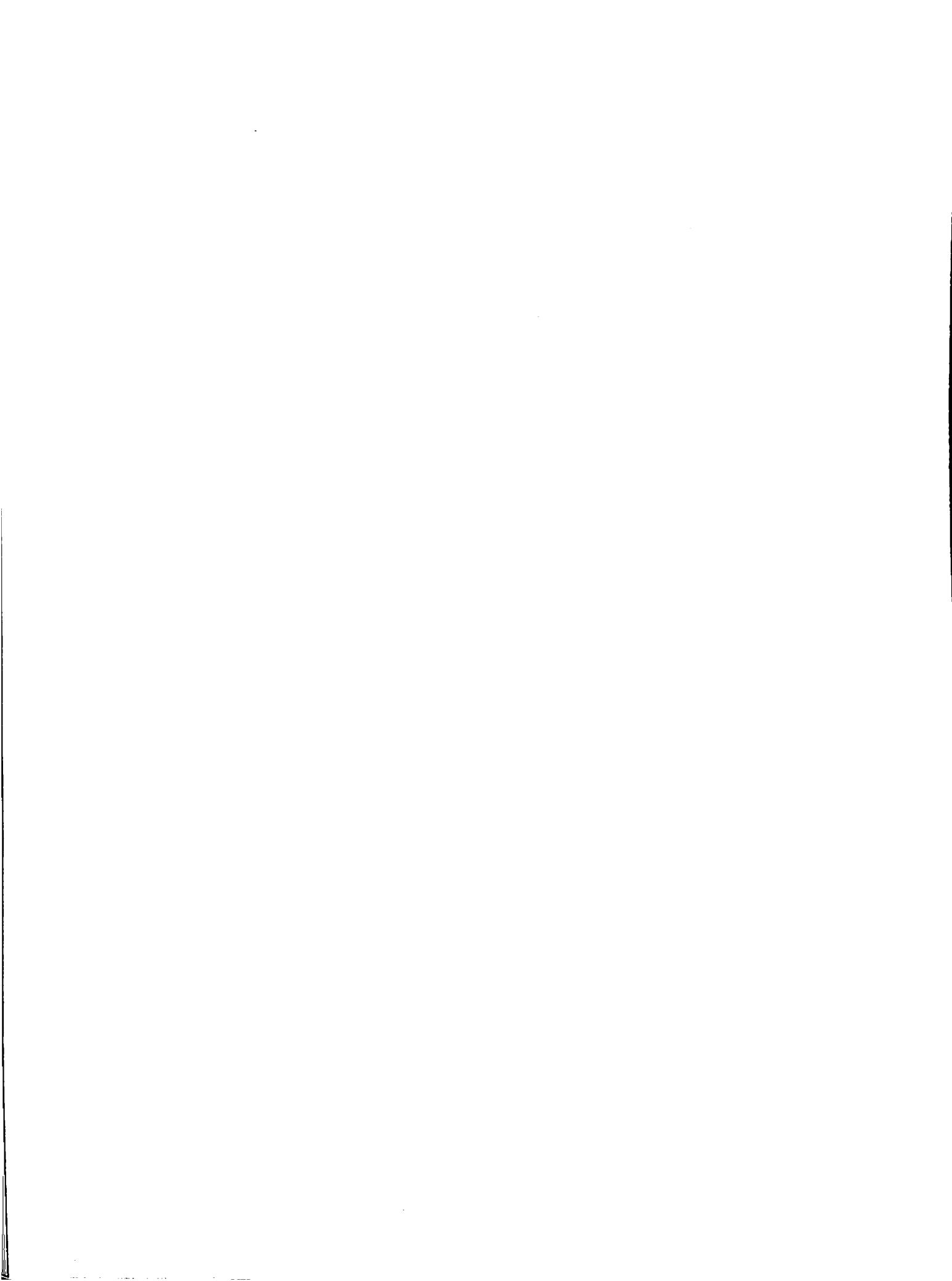
BULLETIN de la

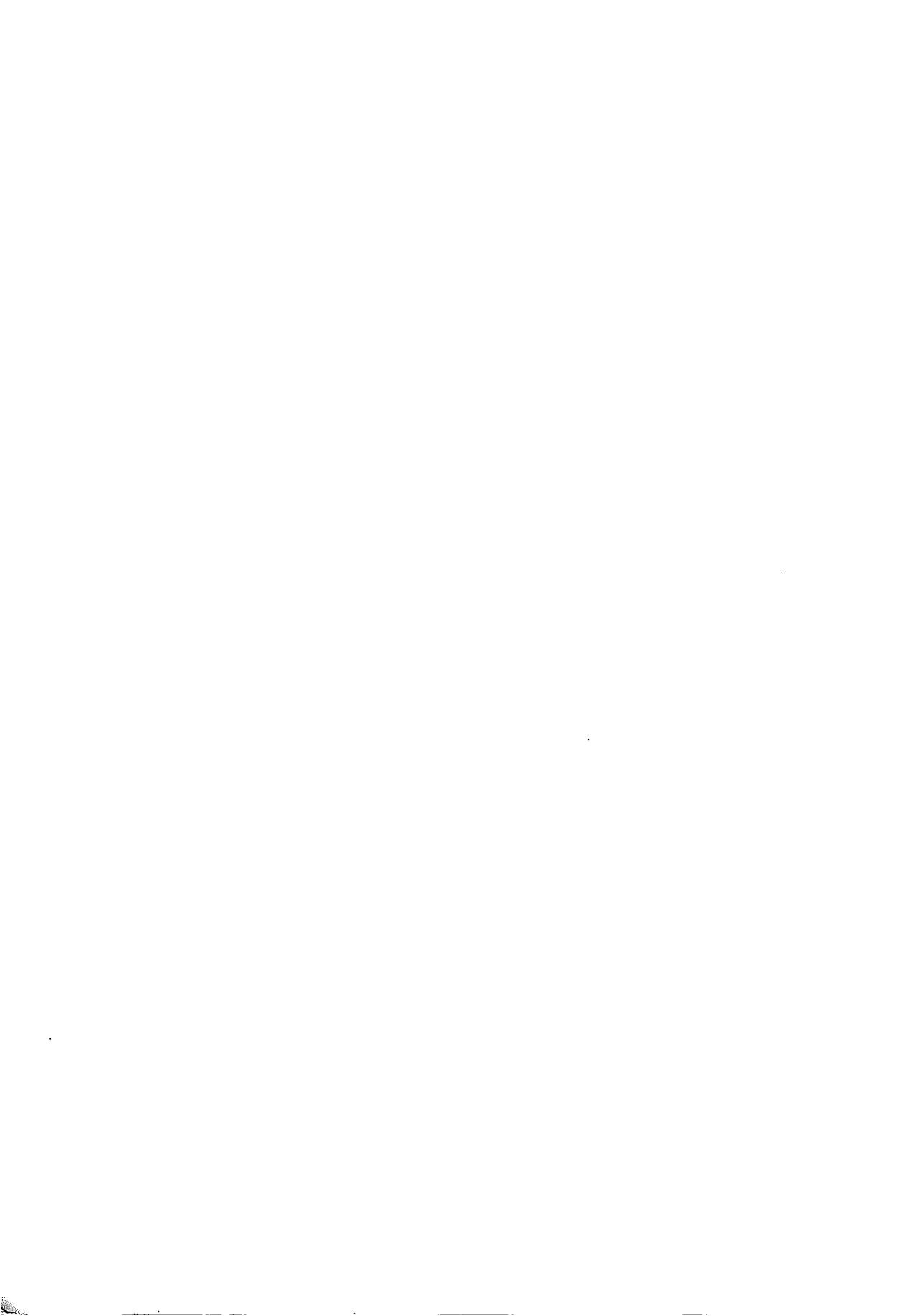


SOCIÉTÉ DES SCIENCES MÉDICALES
DU GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Fondé en 1864

3/05





BULLETIN
de la
**Société des Sciences Médicales
du Grand-Duché de Luxembourg**

3

2005



Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

www.ssm.lu

Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:

Président: Prof. H. Metz FRCP (Edin.)
Vice-président: Prof. R. Wennig
Secrétaire général: Dr M. Keipes
Trésorier: Dr M. Schroeder;
Membres: Dr G. Berchem; Prof. M. Dicato FRCP (Edin.);
Jacqueline Genoux-Hames (pharmacienne);
Prof. Cl. Muller; Prof. Ch. Pull;
Dr R. Stein; Dr G. Theves; Dr R. Welter.
Dr R. Blum; Dr P. Burg.

Bulletin de la Société des Sciences Médicales:

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général
Dr P. Burg, assistant au secrétaire
Clinique Ste-Thérèse,
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg
Tél: ++352 48 41 31 – Fax: ++352 26 31 03 93
GSM: ++352 091 199 733
E-mail: mkeipes@hotmail.com
Compte en banque:
Dexia LU14 0024 1014 1150 0000

Rédaction: Dr G. Theves et Dr G. Berchem
63, rue de Luxembourg, L-8140 Bridel
Tél: ++352 33 99 69 – Fax: ++352 26 330 781
E-mail: georges.theves@pt.lu et berchem.guy@chl.lu

Copyright 2005 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg.

Impression: saint-paul luxembourg



Sommaire

• Aktuelle Aspekte der medikamentösen Therapie von Epilepsien im Erwachsenenalter	263
<i>S. Beyenburg</i>	
• Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien	283
<i>S. Beyenburg und Cr. Damsa</i>	
• Interventions de crise: une réponse pour les urgences psychiatriques?	293
<i>C. Bressi, Cr. Damsa, R. Pirrotta, C. Lazignac, G. Invernizzi</i>	
• La magnétocardiographie optique	303
<i>A. Heisbourg</i>	
• Amaurose fugace d'origine cardiaque	307
<i>S. Michaux, F. Lebrun, J. Beissel</i>	
• HPLC analysis of generic antiretroviral drugs purchased in Rwanda	317
<i>M. Schuman, S. Schneider, Chr. Omes, R. Wennig, L. Fundira, J.-Cl. Tayari, V. Arendt</i>	
• Paratuberkulose beim Rind, Heutiger Stand der Dinge. Überlegungen zu einer Interaktion mit Morbus Crohn beim Menschen, Eine Literaturstudie	327
<i>J. Schoos</i>	
• Vignette historique: Histoire des vascularites	341
<i>R. L. Humbel</i>	
• A propos des 150 ans du CHNP: Le Dr Pierre Schmit: un aliéniste malgré lui?	359
<i>Y. De Smet, J.-M. Spautz</i>	
• Meeting report: 9. SarLorLux-Tagung für klinische und experimentelle Virologie	369
• Les publications des médecins à l'étranger	385
• A l'occasion du 40^e anniversaire de la découverte du syndrome d'Aicardi	401
<i>H. Metz</i>	
• Habilitation du Dr Nico Diederich	402
<i>H. Metz</i>	
• Distinction honorifique	405
• Revue de livres	407
<i>M. Lorang</i>	
• Nécrologie Dr Robert Kraus	409
<i>N. Haas, H. Metz</i>	



Aktuelle Aspekte der medikamentösen Therapie von Epilepsien im Erwachsenenalter

Stefan Beyenburg

Englischer Titel: Current pharmacotherapy of epilepsy in adults

Kolumnentitel: Neue Antiepileptika

Running title: New antiepileptic drugs

Abstract

The availability of new antiepileptic drugs (AEDs) has expanded the spectrum of medical treatment options in epilepsy. However, the development of ten new compounds (vigabatrin, felbamate, gabapentin, lamotrigine, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, levetiracetam, zonisamide, and pregabalin) has not changed the basic principles of epilepsy treatment. The choice of an AED depends upon seizure type or seizure syndrome, efficacy, safety, tolerability, patient age and gender, concomitant medication, and comorbid conditions. In general, most of the newer AEDs are not necessarily more effective but usually better tolerated than the traditional agents mainly because of their favorable pharmacokinetic profiles and fewer drug interactions. Because treatment options have been widened with the introduction of these new compounds, drug therapy can now be tailored to the requirements of the individual patient. Nevertheless, significant safety and efficacy issues continue to exist and there is a strong need for the development of even better agents. This clinical review focuses on current aspects of drug therapy in epilepsy.

Key words: epilepsy, pharmacotherapy, new antiepileptic drugs, teratogenicity, side effects, focal epilepsy, primary generalized seizures.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Stefan Beyenburg, Département des Neurosciences, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg, Phone: +352 - 44 11 66 27, Fax: +352 - 44 1289
E-mail: beyenburg.stefan@chl.lu

Zusammenfassung

Die Möglichkeiten der medikamentösen Behandlung fokaler und generalisierter Epilepsien werden durch die neuen Antiepileptika (AE) erheblich erweitert. Die Entwicklung und Zulassung von 10 neuen Substanzen (Vigabatrin, Felbamat, Gabapentin, Lamotrigin, Topiramat, Tiagabin, Oxcarbazepin, Levetiracetam, Zonisamid und Pregabalin) hat die Grundprinzipien der Therapie jedoch nicht verändert. Die Auswahl eines bestimmten Medikamentes hängt von verschiedenen Faktoren ab: Anfallstyp und Epilepsiesyndrom, antikonvulsive Wirksamkeit der Substanz, Nebenwirkungsprofil, Alter und Geschlecht des Patienten, Begleitmedikation und Komorbidität. Im Allgemeinen sind die neuen Substanzen nicht wesentlich wirksamer als traditionelle AE, wohl aber ist das Nebenwirkungsspektrum einiger der neueren Medikamente als günstiger einzustufen, was ein entscheidender Vorteil in der häufig notwendigen Langzeittherapie sein kann. Das vielfach günstigere Nebenwirkungsprofil ergibt sich vor allem auch aus der bei den meisten Präparaten günstigeren Pharmakokinetik mit häufig im Vergleich zu den traditionellen AE geringer ausgeprägten oder sogar fehlenden Medikamenteninteraktionen. Aufgrund dieser Erweiterung der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten kann den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten besser entsprochen werden. Allerdings existieren auch weiterhin Effizienzprobleme und bei einigen Substanzen relevante Nebenwirkungen, so dass die Entwicklung weiterer antikonvulsiv wirksamer Moleküle geboten ist. Die vorliegende Arbeit gibt aus klinisch-praktischer Sicht einen Überblick über aktuelle Therapieaspekte der Epilepsien unter Berücksichtigung der wichtigsten neuen AE.

Schlüsselwörter: Epilepsie, neue Antiepileptika, medikamentöse Therapie, Teratogenität, Nebenwirkungen, fokale Epilepsie, primär generalisierte Anfälle.

Allgemeine Therapieprinzipien

Epileptische Anfälle treten schätzungsweise bei mehr als 50 Millionen Menschen weltweit auf. Epilepsien gehören somit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Prävalenz der Erkrankung ist somit ähnlich hoch wie diejenige von Diabetes mellitus Typ I (1). Im Großherzogtum Luxemburg leiden mindestens 4000 Menschen an einer aktiven Epilepsie. Trotz Einführung und Weiterentwicklung moderner epilepsiechirurgischer Methoden bleibt die medikamentöse Behandlung der Grundpfeiler der Therapie. Bei etwa 70% der Patienten kann mit einer rationalen Pharmakotherapie Anfallsfreiheit erzielt werden, bei 30% ist mit medikamentös schwer behandelbaren Verläufen oder Pharmakotherapieresistenz zu rechnen (2, 3, 4). Entscheidend für die Auswahl eines Antiepileptikums ist die Charakterisierung des vorliegenden Anfallstyps. Von therapierelevanter Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen *fokalen (partiellen)* und *sekundär generalisierten Anfällen* einerseits und *(primär) generalisierten Anfällen* andererseits. Fokal entstehende Anfälle sind meist symptomatischer oder kryptogener (d.h. vermutet

symptomatischer) Ätiologie, primär generalisierte Anfälle treten vornehmlich im Rahmen idiopathischer (d.h. meist genetisch determinierter) Epilepsien auf (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: *Klinische Charakteristika fokaler und primär generalisierter Epilepsien.*

Fokale (partielle) Epilepsie	Primär generalisierte Epilepsie
<ul style="list-style-type: none"> • Erstmanifestation jedes Lebensalter (meist im ersten Lebensjahr oder > 65 Jahre) • Häufig ursächliche ZNS Pathologie (Hirntrauma, Tumore, Infektion, Hirninfarkt, Demenz etc.) • Ätiologie meist symptomatisch oder kryptogen (d.h. vermutet symptomatisch) • Charakteristische Anfallsformen (Beispiele): <ul style="list-style-type: none"> – Fokale Anfälle ohne Bewusstseinstörung (=einfach partielle Anfälle) – Fokale Anfälle mit Bewusstseinsstörung (=komplex partielle Anfälle) – Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (mit fokalem Beginn) 	<ul style="list-style-type: none"> • Erstmanifestation meist in der Kindheit-Pubertät, selten > 30 Jahre • Keine assoziierte ZNS Pathologie • Ätiologie meist idiopathisch • Charakteristische Anfallsformen (Beispiele): <ul style="list-style-type: none"> – Absencen – Tonische Anfälle – Klonische Anfälle – Atonische Anfälle – Myoklonische Anfälle – Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Dabei ist die Ätiologie der Epilepsie entscheidend für die Behandlungsprognose, die im Falle einer idiopathischen Genese als günstiger anzusehen ist (2, 3, 4). Das Ziel einer medikamentösen Therapie ist das Erreichen von Anfallsfreiheit über eine möglichst lange Zeit. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass die Lebensqualität der Betroffenen elementar davon bestimmt wird, in welchem Ausmaß dieses primäre Therapieziel erreicht werden kann (5). Allerdings ist allein das Erreichen von Anfallsfreiheit ein zu vereinfachendes Ziel einer komplexen Behandlungsstrategie, da auch andere Lebensbereiche durch Krankheit und häufig notwendige Dauermedikation beeinträchtigt werden: Insbesondere die Einflüsse der Medikation – aber auch die Effekte der Epilepsie – auf kognitive und endokrine Funktionen, Stimmung und Verhalten spielen eine erhebliche Rolle für die Auswahl des geeigneten Antiepileptikums (1, 6, 7). Die eigentliche Definition des Behandlungszieles ist also wesentlich schwieriger: Idealziel jeder medikamentösen

Epilepsietherapie ist das Erreichen von „*Anfallsfreiheit mit einem verträglichen Medikament ohne Beeinträchtigung der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit*“. Letztlich wird die medikamentöse Therapie zu einer Behandlung, die nicht nur allein auf der antikonvulsiven Potenz einer Substanz beruht. Nebenwirkungsprofil, medikamentöse Interaktionen, Beeinflussung endokriner und neuropsychologischer Funktionen, teratogenes Potential, Alter und Geschlecht des Patienten und viele weitere Aspekte müssen bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Viele Untersuchungen zeigen, dass sich das Ziel „*Anfallsfreiheit mit einem verträglichen Medikament ohne Beeinträchtigung der körperlichen und psychischen Leistungsfähigkeit*“ zwar bei mehr als der Hälfte der Patienten erreichen lässt, allerdings bieten viele der vorliegenden Studien sicher keinen genügenden Aufschluss über Langzeitverläufe von Epilepsien und beschränken sich auf eine zu „anfalls-lastige“ Datenanalyse (8). Anfallsfreiheit kann mit einer Monotherapie bei bis zu etwa 60% der Patienten mit *fokalen und sekundär generalisierten Anfällen* erzielt werden. Generalisierte Anfälle im Rahmen idiopathischer Epilepsien haben im Allgemeinen eine günstigere Prognose, 75% bis 80% der Patienten werden durch die erste Monotherapie anfallsfrei (2, 3, 9). Bei einer dem Anfallstyp angemessenen Auswahl der AE bedeuten diese Ergebnisse, dass sich bei idiopathischen Epilepsien Anfälle besser verhindern lassen und der Erfolg bei Epilepsien mit fokalen Anfällen insbesondere zu Beginn der Erkrankung (in Studien meist mit kurzem Follow-up) günstig ist oder zunächst günstig erscheint. Dabei haben – soweit dies bisher beurteilt werden kann – die neuen AE die Behandlungseffizienz in Bezug auf die reine antiepileptische Wirksamkeit nicht gesteigert. Sie bieten aber vor allem Vorteile hinsichtlich Verträglichkeit und pharmakokinetischen Eigenschaften (2, 3, 8, 10, 15).

Wesentlich komplexer wird die Beurteilung einer erfolgreichen Therapie nach Versagen einer ersten Monotherapie (siehe auch Tabelle 2). In der klinischen Praxis bestätigt sich die Regel, dass die verbliebenen, nicht anfallsfreien Patienten an Epilepsien leiden, deren Behandlung sich als schwierig erweisen wird (8). Zwangsläufig befindet man sich hier an einer Grenzlinie zwischen therapie-sensitiven und therapie-resistanten Epilepsien. Wie viele Patienten nach Versagen einer initialen Monotherapie oder einer alternativen Monotherapie mit Medikamenten der ersten Wahl dauerhaft anfallsfrei werden ist bisher ungenügend untersucht. Man schätzt, dass mit einer alternativen Monotherapie bei maximal bis zu 45% der Patienten eine vollständige Anfallskontrolle erreicht werden kann und bei noch einmal etwa der Hälfte eine mehr als 50% Anfallsreduktion, meist aber nur dann, wenn das zuvor gegebene AE nicht ausreichend vertragen wurde (9). Möglicherweise profitieren durchschnittlich noch etwa 10% der durch eine Monotherapie nicht ausreichend effizient behandelbaren Patienten von einer Kombinationsbehandlung, andere Autoren nennen noch niedrigere Prozentsätze (8). Die Frage, welche Therapiestrategie nach dem Versagen der ersten Monotherapie zu wählen ist – alternative Monotherapie oder Kombinationsbehandlung mit zwei sich sinnvoll ergänzenden Substanzen – ist aus wissenschaftlicher Sicht aktuell

nicht ausreichend zu beantworten, da entsprechende Daten fehlen (3, 8, 9, 11). Die verlockende und verwirrende Vielfalt möglicher Kombinationen zweier oder mehrerer AE ergibt jedoch sehr wahrscheinlich einen kaum messbaren Zugewinn an antikonvulsiver Potenz im Vergleich zur ersten alternativen Monotherapie (8). Ob es im Rahmen einer Polytherapie sogenannte synergistisch wirkende Kombinationen von AE mit unterschiedlichem Wirkmechanismus gibt, ist bisher nur ungenügend untersucht (2, 3). Für die klinische Praxis gilt aber, dass insbesondere die hochpotenten AE wie Topiramat (TPM) und Levetiracetam (LEV) die Effizienz der Therapie gesteigert haben, ohne dass ihr Erfolg substantiell in den vorliegenden allgemeineren Studien erfasst ist. Kwan und Brodie (8, 11) haben in ihren Effizienzstudien vorgeschlagen, AE miteinander zu kombinieren, deren antikonvulsiver Wirkmechanismus nicht identisch ist. Dennoch ist es schwierig, daraus klinische Empfehlungen abzuleiten, nicht zuletzt deshalb, weil die Wirkmechanismen gerade der neuen AE nicht immer bekannt sind oder vielfältigen Ansatzpunkten folgen (3, 9, 4, 15).

Tabelle 2: *Effizienz der Monotherapie oder einer Kombinationsbehandlung (nach 8, 11)*

Behandlungsstrategie	Prozentuale Anfallsfreiheit
<i>Studie I: 525 Patienten (Alter 9-93 Jahre)</i>	
Anfallsfrei	63%
Monotherapie mit Standard AE	67%
Monotherapie mit neuem AE	69%
Erstes AE in Monotherapie	47%
Zweites oder drittes AE in Monotherapie	14%
Komedikation	3%
Nach Monotherapiewchsel	
• Allgemein	11%
• Nach fehlender Verträglichkeit des 1. AE	41%
• Nach idiosynkratischer Reaktion des 1. AE	55%
<i>Studie II: 248 Patienten mit unzureichender 1. Monotherapie</i>	
Monotherapiewchsel	17%
Komedikation	26%
Natriumkanal blockierendes AE + AE mit anderem Wirkmechanismus	36%
Andere Komedikation	7%
Komedikation nach Versagen der 1. Monotherapie	26%
Komedikation nach 2. Monotherapie	0

Für die therapeutische Entscheidung ist es daher wesentlich einfacher, das Prinzip der Auswahl einer Komedikation dahingehend zu modifizieren, nur AE miteinander zu verabreichen, deren pharmakologische Interaktion gering oder fehlend ist. Letztlich kommt man damit zu ähnlichen Kombinationsbehandlungen, da die stark enzyminduzierenden AE – wie etwa Carbamazepin (CBZ) und Phenytoin (PHT) – als Wirkmechanismus vorrangig eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle aufweisen, die rein renal eliminierten AE – wie etwa Gabapentin (GBP), Vigabatrin (VGB) oder LEV – hingegen deutlich andere oder unbekannte Wirkprinzipien haben. Eine Zwischenstellung nehmen die leicht enzyminduzierenden AE – wie etwa Lamotrigin (LTG), Oxcarbazepin (OXC), Tiagabin (TGB) und TPM – sowie Valproat (VPA) als enzymhemmendes AE ein. Diese Überlegungen führen beispielsweise zur Empfehlung einer CBZ-LEV-Komedikation zur Therapie fokaler Anfälle, da sich Wirkpotenzen ergänzen und die Verträglichkeit beider AE durch die Komedikation nicht gestört wird, ganz anders, als etwa im Falle einer Komedikation aus CBZ und PHT, die aus pharmakokinetischer Sicht ungünstig ist (2, 3, 15). Durch die neu zugelassenen Antiepileptika erfährt die medikamentöse Therapie der Epilepsien also insgesamt eine erhebliche Erweiterung, die vor allem die Optionen therapeutischen Handelns modifiziert.

Monotherapie mit neuen Antiepileptika in der Behandlung neu diagnostizierter, zuvor unbehandelter Epilepsien bei Erwachsenen

Im Allgemeinen ergibt sich nach dem Auftreten von mindestens zwei nicht-provozierten epileptischen Anfällen im Erwachsenenalter die Indikation zum Beginn einer Pharmakotherapie. Da die Mehrzahl der Patienten mit einer Monotherapie erfolgreich behandelt werden kann (8), besteht Übereinkunft, die Therapie mit der Gabe nur eines Antikonvulsivums der ersten Wahl zu beginnen. Die Vorteile einer solchen Behandlung gegenüber einer Polytherapie sind offensichtlich: bessere Steuerbarkeit, keine Interaktionen und somit weniger Nebenwirkungen. Eine Monotherapie ist zudem kostengünstiger, weniger toxisch, hat geringere teratogene Effekte und ist oft mit einer besseren Compliance verbunden (2, 3, 4). Behandelt wird mit einem für den Anfallstyp angemessen AE, wobei dasjenige gewählt wird, welches für den individuellen Patienten die günstigste Bedingung in Verträglichkeit und Effizienz darstellt. Die Behandlungsstrategie orientiert sich also nicht ausschließlich an der potentiellen Effizienz des Medikamentes zur Anfallsprophylaxe, sondern auch an anderen der oben genannten Faktoren, vorrangig an der zu erwartenden Verträglichkeit, zunehmend aber auch an den Kosten. Während CBZ das klassische Medikament zur Behandlung fokaler Epilepsien ist und VPA nach wie vor den Goldstandard in der Behandlung (idiopathisch) generalisierter Anfälle darstellt, mehren sich die Studienhinweise dafür, dass LTG, GBP, OXC sowie niedrig dosiertes TPM eine bessere Verträglichkeit aufweisen (2, 3, 4, 12-15, 18, 19). GBP, LTG, OXC und TPM besitzen derzeit in Deutschland eine Zulassung für die Monotherapie *neu diagnostizierter Epilepsien*, andere Substanzen – wie z. B. LEV – sind derzeit Gegenstand von Monotherapiestudien (3, 15).

LTG, TPM und LEV haben – wie auch VPA – ein breites Wirkungsspektrum und wirken auch gegen generalisierte Anfälle, z. B. im Rahmen idiopathischer Epilepsien (15-19).

Tabelle 3: Neue Antiepileptika (Zulassungsjahr und Zulassung zu Mono- oder Kombinationstherapie beziehen sich auf Deutschland).

Substanz	Zulassungsjahr	Add-on Therapie	Monotherapie
Vigabatrin (VGB)	1991	Ja	West-Syndrom
Lamotrigin (LTG)	1993	Ja	Ja
Felbamat (FBM)	1995	Ja	Nein
Gabapentin (GBP)	1995	Ja	Ja
Tiagabin (TGB)	1997	Ja	Nein
Topiramat (TPM)	1998	Ja	Ja
Oxcarbazepin (OXC)	2000	Ja	Ja
Levetiracetam (LEV)	2000	Ja	Nein
Pregabalin (PGB)	2004	Ja	Nein

Tabelle 4: Indikation und Wirkungsspektrum der „alten“ und neuen Antiepileptika
VPA, LTG, TPM und LEV haben ein breites Wirkungsspektrum.

Fokale (partielle) Epilepsie	Primär generalisierte Epilepsie
<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepin (CBZ) • Phenytoin (PHT) • Gabapentin (GBP) • Tiagabin (TGB) • Vigabatrin (VGB) • Pregabalin (PGB) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ethosuximid (wirkt nur bei Absencen, kein Grand mal Schutz!)
	<ul style="list-style-type: none"> • Valproat (VPA) • Lamotrigin (LTG) • Topiramat (TPM) • Levetiracetam (LEV)

Obwohl für keine der neuen Substanzen bisher eine evidenzbasierte stärkere antikonvulsive Wirksamkeit im Vergleich mit den traditionellen Antiepileptika bewiesen werden konnte (2, 3, 4, 12-15, 19), so bieten die im Folgenden besprochenen Präparate in bestimmten Behandlungssituationen doch erhebliche Vorteile, insbesondere was Verträglichkeit und pharmakokinetische Gesichtspunkte angeht. Phenobarbital (PB) und Primidon zeigten bereits in früheren kontrollierten Studien eine schlechtere Effektivität als CBZ und PHT (13). Nach den bisher vorliegenden Evidenzdaten waren die Studienabbruchraten bei Monotherapie mit den neuen AE GBP, LTG, OXC und TPM bei vorher unbehandelten Patienten im Allgemeinen geringer als unter CBZ, VPA und PHT (13). Die genannten neuen AE sind weniger enzyminduzierend als CBZ, PB oder PHT oder weniger enzymhemmend als VPA. Teilweise werden die hepatischen Enzymsysteme gar nicht beeinflusst (GBP, LEV, PGB) (3, 15), so dass es bei Einsatz dieser neuen Medikamente generell zu weniger Arzneimittelinteraktionen kommt. Dies spielt beispielsweise eine zentrale Rolle beim gleichzeitigen Einsatz oraler Kontrazeptiva (siehe Tabelle 5) oder anderer gleichzeitig notwendiger Pharmaka (2, 3, 4, 13, 15).

Tabelle 5: Antiepileptika und hormonelle Empfänisverhütung (3)

AE ohne wesentliche Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva
<ul style="list-style-type: none"> • Ethosuximid • Gabapentin • Lamotrigin • Tiagabin • Valproinsäure • Vigabatrin • Levetiracetam • Zonisamid • Benzodiazepine
AE, die die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva vermindern
<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepin • Felbamat • Oxcarbazepin • Phenytoin • Phenobarbital • Primidon • Topiramat (bei Dosierungen > 200 mg/d)

Ein weiterer wichtiger Aspekt, den man vor Beginn einer medikamentösen Therapie beachten sollte, betrifft mögliche komorbide Erkrankungen (6, 7). Angesichts der Häufigkeit von psychiatrischen Störungen (insbesondere Depressionen), affek-

tiven Erkrankungen und kognitiven Problemen sind AE zu bevorzugen, die diese Erkrankungen nicht noch verstärken (6, 7). LTG und GBP und auch Pregabalin (PGB) (siehe weiter unten) haben antidepressive und stimmungsstabilisierende Eigenschaften. Während unter den traditionellen Substanzen CBZ und VPA hier vorteilhaft sein können, können PB und PHT nicht empfohlen werden, da letztere psychiatrische Symptome verstärken können (6). Für die meisten „alten“ AE wurden unterschiedlich stark ausgeprägte negative Effekte auf kognitive Funktionen beschrieben (3, 15, 20, 21). Für einige der neuen Substanzen (insbesondere LTG, GBP, OXC) liegen nunmehr Daten vor, die keine relevante Beeinträchtigung unterschiedlicher neuropsychologischer Funktionen zeigen (3, 15, 20, 21). Das kognitive Nebenwirkungsprofil von TPM ist problematisch, ist aber bei niedrig dosierter Monotherapie günstiger als bei Einsatz von TPM im Rahmen einer Kombinationsbehandlung (3, 13, 15, 20, 21). Viele der älteren enzyminduzierenden Substanzen wie z.B. CBZ oder PHT können zu Störungen der Sexualhormone führen (22). VPA kann insbesondere bei jungen Frauen in der Pubertät zu einer massiven Gewichtszunahme führen (23). Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von VPA und der Entwicklung eines polyzystischen Ovarien-Syndroms mit den Kardinalsymptomen Menstruationsstörung, Hyperandrogenämie und polyzystische Ovarien wird derzeit kontrovers diskutiert (22). LTG, GBP und TPM haben dagegen keinen Einfluss auf Geschlechtshormone (13). Auch das Osteoporoserisiko ist bei vielen der neuen AE unter anderem aufgrund ihrer zumeist fehlenden oder zumindest geringeren enzyminduzierenden Wirkung wahrscheinlich geringer als bei vielen Standardmedikamenten (24).

Im Folgenden werden die für den Kliniker wichtigsten Fakten zu den einzelnen für die Monotherapie zugelassenen neuen Antiepileptika dargestellt:

Gabapentin (Neurontin)

GBP gilt als sehr gut verträgliches, wenn auch eher niedrigpotentes AE zur Behandlung fokaler Epilepsien [Übersicht bei (3, 12-15, 17-19, 25)]. Die Substanz soll in der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierten Epilepsien in den untersuchten Dosierungen vergleichbar gut wirksam sein wie CBZ oder LTG (3, 12, 14, 18, 25). Andere Autoren beschreiben eine geringere Effektivität von GBP im Vergleich zu CBZ bei der Behandlung neu aufgetretener fokaler Epilepsien (19). GBP ist nicht indiziert bei generalisierten Epilepsiesyndromen (insbesondere Absence-Epilepsien). Seine Vorteile sind die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften (fehlende Interaktionen, keine hepatische Metabolisierung), die gute Verträglichkeit sowie die Möglichkeit einer raschen Aufdosierung. Vor allem aufgrund der günstigen Pharmakokinetik und der fehlenden hepatischen Metabolisierung ist die Substanz bei multimorbidien und polytherapierten Patienten sowie bei Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen gut einsetzbar. Die insgesamt gute Verträglichkeit ist auch vorteilhaft bei der Behandlung von älteren Menschen mit Epilepsie, wobei gerade bei dieser Patientengruppe die Verträglichkeit durch eine langsamere Aufdosierung mit initial niedrigen Dosen gesteigert

werden kann. Es bestehen keine Interaktionen zwischen GBP und hormonellen Kontrazeptiva (3, 12-15, 18, 25, 26).

Lamotrigin (Lamictal)

In randomisierten Monotherapiestudien war LTG in der Behandlung fokaler Epilepsien vergleichbar wirksam wie CBZ oder PHT aber besser verträglich, dies zeigt sich auch in einer bei den mit Lamotrigin behandelten Patienten niedrigeren Studienabbruchrate. Auch im Vergleich zu VPA ist LTG, insbesondere aufgrund fehlender Gewichtszunahme und geringerer Beeinflussung kognitiver und hormoneller Funktionen verträglicher, bei ähnlich guter Wirksamkeit (2, 3, 12-15, 17-19, 25). Nach mehr als zehnjähriger Erfahrung mit LTG hat sich (sieht man von dem Risiko einer allergisch-toxischen Reaktion in der Eindosierungsphase ab) die Substanz als im Allgemeinen sehr gut verträgliches AE bewährt (2, 3, 12-15, 17-19, 25). Weitere Vorteile liegen in den positiv psychotropen Effekten, dem breiten Wirkungsspektrum, der guten Anwendbarkeit bei jungen Frauen und im höheren Lebensalter. Insbesondere bei Erstbehandlung in der Pubertät ist LTG eine gute Alternative zu VPA, da endokrine Effekte fehlen und LTG die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva nicht mindert. Umgekehrt steigern orale Kontrazeptiva allerdings die Metabolisierung von LTG in einem relevanten Maß (27). Ein Nachteil ist, dass die Aufdosierung wegen des Risikos einer allergisch-toxischen Reaktion langsam erfolgen muss, so dass einige Zeit bis zum Erreichen eines ausreichenden antikonvulsiven Schutzes vergeht.

Oxcarbazepin (Trileptal)

Die Wirksamkeit von OXC in der Monotherapie fokaler Epilepsien ist in zahlreichen Studien (neu diagnostizierte Epilepsie bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sowie schwer behandelbare fokale Epilepsien) gut belegt (3, 12-15, 18, 25, 28). In vergleichenden Monotherapiestudien bei Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie war OXC besser verträglich als CBZ und PHT sowie ähnlich gut verträglich wie VPA, die Wirksamkeit war vergleichbar (18). OXC ist eine strukturelle Variation des CBZ-Moleküls und besitzt eine vergleichbare Wirksamkeit bei geringer ausgeprägten und selteneren Nebenwirkungen, sieht man von der Hyponatriämie ab (28). Medikamenteninteraktionen sind bei OXC im Vergleich zu CBZ in geringerem Maße zu erwarten, so dass die Substanz insgesamt als besser verträglich angesehen werden kann. Die Allergierate ist niedriger als bei CBZ, allerdings besteht eine Kreuzallergie von 25%. Bei bis zu 2,7% der Patienten kommen Hyponatriämien vor, die klinisch in der Mehrzahl der Fälle nicht relevant sind; Verläufe bis hin zum Coma sind extrem selten (3, 12-15, 18, 25, 28). Allerdings kann die Hyponatriämie insbesondere bei der Behandlung älterer, multimorbider Patienten ein durchaus relevanter Faktor sein und eine sorgfältige Anamnese hinsichtlich möglicher Nieren- und Herzerkrankungen sowie regelmäßige Laborkontrollen sind notwendig (29). OXC ist ein potentes und gut

verträgliches Medikament zur Behandlung fokaler Epilepsien. In Monotherapie kann eine relativ rasche Aufdosierung (Cave: ältere, multimorbide Patienten) erfolgen. Bei idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndromen (insbesondere bei Absencen) ist die Substanz **nicht** indiziert und kann zur Anfallsfrequenzerhöhung führen (30). Regelmäßige Kontrollen der Natriumwerte sollten bei bekannter Hyponatriämie, älteren und multimorbidien Patienten, bei Einnahme von natriumsenkenden Medikamenten sowie klinischen Beschwerden, die auf eine Hyponatriämie hindeuten könnten, erfolgen (3, 15).

Topiramat (Topamax)

TPM besitzt die Zulassung zur Therapie neu diagnostizierter Epilepsien bei Erwachsenen und Kindern ab dem 2. Lebensjahr. Im Allgemeinen ist die Verträglichkeit von TPM im Rahmen einer Monotherapie deutlich besser als bei Kombinationsbehandlung, wo vor allem negative kognitive Effekte den Einsatz dieser an sich hochpotenten Substanz begrenzen (3, 15, 20, 21). Zusammenfassend zeigt die aktuelle Datenlage, dass TPM in Dosierungen von 100 bis 200 mg/d genauso wirksam ist wie relativ niedrige Dosierungen von CBZ (600 mg/d) und VPA (1250 mg/d) bei Kindern und Erwachsenen, unabhängig vom Anfallstyp (3, 13, 15, 18). Bisher liegen aber keine Daten vor, die eine Überlegenheit einer TPM Monotherapie gegenüber einer konventionellen Therapie mit Standardantiepileptika abschließend belegen. TPM ist ein in Monotherapie potentes und möglicherweise (zumindest in Dosierungen bis 100 mg/d) sogar besser als CBZ und VPA verträgliches AE mit einem breiten Wirkungsspektrum (3, 13, 15). Die in der Kombinationstherapie beobachteten kognitiven Nebenerscheinungen bedürfen noch der detaillierten Untersuchung bei mit TPM Monotherapie behandelten Patienten. Parästhesien (in Monotherapie relativ häufig) und Gewichtsabnahme sind spezifische TPM Nebenwirkungen, das Risiko von Nierensteinen aufgrund der Carboanhydrase Hemmung muss – insbesondere bei familiärer Belastung – mit dem Patienten besprochen werden (15). Bei Dosierungen unter 200 mg/d finden sich keine relevanten Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva. Bei höheren Dosierungen sollte der Östrogenanteil der hormonellen Kontrazeptiva über 50 µg liegen (3, 26).

Levetiracetam (Keppra)

Ergebnisse prospektiver klinischer Studien zur Monotherapie mit LEV liegen bisher noch nicht in ausreichend validen Originalpublikationen vor. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt aber, dass LEV ein wirksames und gut verträgliches Medikament für die Monotherapie fokaler Epilepsien – und wahrscheinlich auch primär generalisierter Anfälle – ist (3, 15, 25, 31). Vergleichende Studien mit Standardantiepileptika vs. LEV oder „head-to-head“ Studien mit anderen neuen Antiepileptika liegen derzeit nicht vor. Aufgrund der nahezu idealen Pharmakokinetik (keine Interaktionen, keine hepatische Metabolisierung), der im Allge-

meinen guten Verträglichkeit und des breiten Wirkungsspektrums ist LEV eine interessante Substanz zur Monotherapie (und selbstverständlich auch zur Kombinationsbehandlung) unterschiedlichster Anfallsarten und Epilepsiesyndrome. Es bestehen keine Interaktionen mit hormonellen Kontrazeptiva (3, 15, 26, 32).

Vigabatrin (Sabril)

Unter den neuen AE ist Vigabatrin (VGB) die einzige Substanz, welche der Behandlung mit konventionellen Substanzen bei Kindern mit West-Syndrom überlegen ist (33). In dieser Indikation ist es als Monotherapeutikum Mittel der ersten Wahl. Bei anderen Indikationen (pharmakoresistente fokale Epilepsien) wird es nur noch als Mittel der letzten Wahl (d.h. nach Versagen anderer Mono- und Kombinationsbehandlungen) eingesetzt. Grund hierfür sind durch VGB induzierte irreversible Gesichtsfelddefekte, die bei bis zu 30 bis 40% der Patienten beobachtet wurden und die vermutlich durch die toxische Schädigung von Amacrin-Zellen der Retina durch die GABAerge Substanz zustande kommen (34).

Die anderen, oben nicht im Detail besprochenen neueren AE können selbstverständlich im Rahmen von Kombinationstherapien schwer zu behandelnder Patienten mit fokalen Epilepsien eingesetzt werden (siehe Tabelle 4). Felbamat spielt in der klinischen Praxis aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils mit potentiell fatalen Nebeneffekten kaum noch eine Rolle (siehe Tabelle 6). Ebenso wird Tiagabin zunehmend seltener eingesetzt, da es nur langsam eindosiert werden kann und in den zum Erreichen einer ausreichenden Effektivität notwendigen höheren Dosierungen häufig zentralnervöse Nebenwirkungen verursacht (Schwindel, Ataxie, Müdigkeit) (2, 3, 4, 15, 18). Zonisamid wird in der vorliegenden Arbeit nicht besprochen, da es erst seit wenigen Wochen auf dem deutschen Markt erhältlich ist. Seit kurzem steht ein weiteres neues Medikament zur add-on Therapie partieller Anfälle zur Verfügung:

Pregabalin (Lyrica)

Pregabalin (PGB) ist ein in Deutschland seit September 2004 zugelassenes Antiepileptikum mit Wirksamkeit bei partiellen und sekundär generalisierten Anfällen (25, 35, 36). Wie bei allen kürzlich zugelassenen AE beschränkt sich der Einsatz zunächst auf die Kombinationsbehandlung medikamentös schwer therapierbarer fokaler Epilepsien. Monotherapiestudien liegen bisher nicht vor. Darüber hinaus können generalisierte Angsterkrankungen (7, 35) und neuropathische Schmerzen mit dem Medikament behandelt werden (25, 35). PGB zeigt Interaktionen mit einer Untereinheit von spannungsabhängigen Kalziumkanälen im zentralen Nervensystem, dies führt letztlich zu einer Reduktion der Ausschüttung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutamat, Noradrenalin und Substanz P (36). Aufgrund seiner linearen Pharmakokinetik, der hohen Bioverfügbarkeit und der fehlenden Beinflussung des hepatischen Cytochrom P450-Enzymsystems sollte es ein in der klinischen Praxis einfach anzuwendendes Präparat sein (36). Die häu-

figsten Nebenwirkungen in den klinischen Studien waren Schwindel, Müdigkeit und Ataxie. Einige Patienten berichteten über eine Gewichtszunahme. Im Allgemeinen war PGB gut verträglich, klinische Erfahrungen in der Langzeitanwendung bleiben abzuwarten (25, 35, 36).

Neue Antiepileptika zur Behandlung primär generalisierter (idiopathischer) Epilepsien

Daten aus prospektiven randomisierten Studien zum Einsatz verschiedener neuer AE in der Behandlung primär generalisierter (idiopathischer) Epilepsien in Mono- und Kombinationstherapie sind spärlich. Aufgrund klinischer Erfahrungen, offener Studien und weniger kontrollierter Untersuchungen sind LTG, TPM, FBM und LEV (3, 15-17, 31, 37, 38) prinzipiell für eine solche Therapie geeignet, zumindest für die Behandlung von primär generalisierten Grand mal. Für LTG und TPM liegt eine Behandlungszulassung für diese Therapieindikation vor. Erfahrungen bei Absence-Epilepsien oder juvenilen myoklonischen Epilepsien sind uneinheitlich, hier ist – bezogen auf die Wirksamkeit – nach wie vor VPA das Mittel der ersten Wahl (16, 37). Der Einsatz von LTG zur Behandlung myoklonisch-impulsiver Anfälle wird kontrovers bewertet (3, 15). Im Falle der Unverträglichkeit von VPA oder anderer Gründe, die gegen den Einsatz von VPA sprechen (wie zum Beispiel reproduktive Störungen, Gewichtszunahme etc. bei jungen Frauen) ist ein Versuch mit LTG angezeigt. Einige Experten empfehlen LTG als ein Mittel der ersten Wahl bei der Behandlung junger Frauen mit idiopathischer generalisierter Epilepsie (2, 3, 4, 13, 15). Obwohl tierexperimentelle Arbeiten das breite Wirkungsspektrum von TPM belegen (39), ist die Erfahrung in der klinischen Behandlung primär generalisierter Epilepsien noch nicht ausreichend, wenn auch eine Behandlungszulassung besteht. Auch LEV zeigt tierexperimentell ein breites Wirkungsspektrum, so dass sein Einsatz bei der Therapie generalisierter Epilepsien (auch außerhalb der Zulassung) von Vorteil sein könnte (32, 38). Zusammenfassend kann man festhalten, dass LTG und TPM im Vergleich zu VPA bei primär generalisierten Anfällen möglicherweise ähnlich wirksam zu sein scheinen, soweit dies bisher aufgrund weniger Studienergebnisse zu beurteilen ist, während VPA für Patienten mit Absencen oder juveniler myoklonischer Epilepsie effektiver zu sein scheint (37).

Aktuelle Aspekte der Nebenwirkungen neuer Antiepileptika

Bezüglich einiger wesentlicher Nebenwirkungen der neuen AE sei auf Tabelle 6 verwiesen. Es sollen an dieser Stelle nur einige spezielle Nebeneffekte erwähnt werden: Die bei TPM in jüngster Zeit beschriebenen Sehstörungen im Sinne eines akut auftretenden okulären Syndroms mit schmerzhafter Visusminderung, Myopie und Erhöhung des intraokulären Drucks sind insgesamt sehr selten und nach Absetzen der Substanz reversibel (40). Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass TPM in Kombination mit VPA und möglicherweise auch anderen in der Leber

metabolisierten Substanzen hepatotoxisch wirken kann (41). Auf die Problematik von durch VGB induzierten Gesichtsfelddefekten wurde bereits oben hingewiesen (34). Während LEV in den klinischen Studien – auch hinsichtlich psychiatrisch relevanter Nebenwirkungen (42) – auffällig gut verträglich war, ist der zunehmende Einsatz dieses Medikamentes in der klinischen Praxis bezogen auf das Nebenwirkungsspektrum nicht ganz so unproblematisch: Neben Berichten über Anfallsfrequenz erhöhung (43) finden sich (überwiegend bei Patienten mit einer psychiatrisch auffälligen Anamnese) auch Nebenerscheinungen in psychopathologischer Hinsicht (organische Psychosyndrome mit Reizbarkeit, Irritierbarkeit, Aggressivität bis hin zu reversiblen Psychosen) (38, eigene Beobachtungen). Schließlich kann es unter LEV zu einer erheblichen Sedierung kommen, die sich nicht immer verliert und oft bereits bei geringer Dosierung manifest wird (15).

Tabelle 6: *Idiosynkratische Reaktionen und wichtige Nebenwirkungen der neuen Antiepileptika (keine vollständige Aufzählung, lediglich Angabe der aus klinischer Sicht wichtigsten Nebenwirkungen der einzelnen Präparate).*

AE	Schwerwiegende Nebenwirkungen	Nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen
VGB	Irreversible Gesichtsfelddefekte	Depression, Psychosen, Gewichtszunahme, Tremor
LTG	Allergisch-toxische Reaktion, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose, Leber- und Nierenversagen (sehr selten), DIC-disseminierte intravasale Koagulation (sehr selten), Arthritis	Kopfschmerzen, Tremor, Schlafstörungen
GBP	Keine bekannt	Gewichtszunahme, Sedation, bei älteren Menschen und Kindern selten Verhaltensauffälligkeiten
FBM	Aplastische Anämie, Hepatotoxizität	Gewichtsabnahme, gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen
TGB	Status epilepticus (sehr selten)	Müdigkeit
TPM	Kognitive Störungen, Nierensteine, Okuläres Syndrom, Hypohidrose	Gewichtsverlust, Parästhesien
OXC	Allergie, Hyponaträmie	
LEV	Keine bekannt	Verhaltensstörungen, Psychosen, Tremor, Allergie, Sedation
PGB	Keine bekannt	Müdigkeit, Ataxie, Gewichtszunahme

Teratogenität neuer Antiepileptika

Für nahezu alle neu zugelassenen AE liegen verbindliche Angaben zur Teratogenität beim Menschen derzeit nicht vor. Somit stehen für die Beratung der Patientin bei einer Behandlung mit diesen Substanzen während der Schwangerschaft keine ausreichenden Informationen zur Verfügung (44). Allein das LTG Schwangerschaftsregister liefert zunehmend Aufklärungs-relevante Daten. Im Nordamerikanischen Monotherapieregister zeigte LTG ein Risiko von 1,8% (vs. 8,6% bei VPA und 12% bei PB) (44, 45). Im Internationalen Register betrug die Fehlbildungsrate bei LTG Monotherapie 3% (44). Das prospektive englische Schwangerschaftsregister beziffert das Monotherapierisiko von LTG ebenfalls mit 3% (95% CI-Intervall 1,5-5,7%) vs. 7,2% bei VPA (95% CI-Intervall: 5,2-10,0%) (45). Die Komedikation von LTG mit VPA erhöht das Fehlbildungsrisiko auf 11,9% bzw 10,4% (45), die Komedikation von LTG mit einem anderen AE verursacht Fehlbildungen bei 3,4% der Kinder (45). Dennoch sollte LTG auch weiterhin nur nach sorgfältiger Abwägung zwischen Risiko und Nutzen in der Schwangerschaft eingesetzt werden (44). Aktuelle Daten zur Teratogenität von Antiepileptika werden prospektiv in verschiedenen internationalen Datenbanken gesammelt (46-50).

Schlussfolgerung

Trotz Verfügbarkeit der neuen Antiepileptika gelten ein Drittel aller Epilepsien auch weiterhin als schwer behandelbar (1, 3, 8). Diese Patienten leiden unter immer wiederkehrenden Anfällen, Nebenwirkungen der Medikation oder an gänzlich pharmakotherapieresisten Epilepsien (3, 9, 10, 13, 51). Für die klinische Praxis bedeutet dies, dass trotz der Einführung der modernen Antiepileptika noch immer einer von drei neu erkrankten Patienten mit Epilepsie nicht anfallsfrei wird (8), so dass die Entwicklung noch effizienterer Substanzen geboten ist. Allerdings haben die neuen AE die Optionen in der medikamentösen Behandlung fokaler und generalisierter Epilepsien erheblich erweitert. Hervorzuheben ist das bei vielen der neueren Medikamente als günstiger zu bewertende Nebenwirkungsprofil, was ein entscheidender Vorteil in der häufig notwendigen Langzeittherapie epilesekranker Menschen sein kann. Ob dieser Vorteil die wesentlich höheren Kosten, die mit einer „modernen“ antiepileptischen Therapie verbunden sind, aufwiegt, bleibt abzuwarten. Ebenso wird sich zeigen müssen, ob sich bei der Langzeitanwendung andere potentiell schwerwiegende Nebenwirkungen ergeben (Beispiel: irreversible Gesichtsfelddefekte induziert durch VGB). Der behandelnde Arzt hat mit der Wahlmöglichkeit zwischen vielen verschiedenen Substanzen die Option, den individuellen Bedürfnissen des einzelnen Patienten besser zu entsprechen. Vorteile ergeben sich auch aus der bei den meisten Präparaten günstigeren Pharmakokinetik mit häufig im Vergleich zu den traditionellen Antiepileptika geringer ausgeprägten oder sogar fehlenden Medikamenteninteraktionen, dies favorisiert sie in ihrem Einsatz bei einer Komedikation zweier oder mehrerer AE. Präparate wie LTG, LEV und mit Einschränkungen auch TPM haben keinen Einfluss auf

orale Kontrazeptiva, was einen Vorteil in der Behandlung von Frauen mit Epilepsie darstellt. Andererseits fehlen für die meisten neuen Substanzen ausreichende Daten zur Teratogenität (mit Ausnahme von LTG), so dass eine Beratung hinsichtlich des Fehlbildungsrisikos im Falle eines Schwangerschaftswunsches sehr schwierig ist. Einige der neuen AE (insbesondere LTG und GBP) haben weniger negative kognitive Effekte als Standardantiepileptika. Einige können – zumindest in Monotherapie relativ rasch aufdosiert werden, was einen schnellen antikonvulsiven Schutz ermöglicht (GBP, OXC), oder sie lassen sich aufgrund ihres breiten Wirkungsspektrums sowohl bei fokalen wie auch bei idiopathisch generalisierten Epilepsien anwenden (LTG, TPM, LEV). Ohne Zweifel erweitern die neuen Substanzen den Handlungsspielraum für den Arzt. Wissenschaftlich gesehen fehlen aber für viele Behandlungssituationen Daten aus prospektiven Studien mit ausreichenden Patientenzahlen, auch im Wirksamkeitsvergleich von traditionellen und neuen AE (52).

Literatur:

1. Browne TR, Holmes GL. Epilepsy. N Engl J Med 2001; 344: 1145-1151.
2. Bauer J, Reuber M. Medical treatment in epilepsy. Expert Opin Emerg Drugs 2003; 8: 457-467.
3. Beyenburg S, Bauer J, Reuber M. New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach. Postgrad Med J 2004; 80: 581-587.
4. McCorry D, Chadwick D, Marson A. Current drug treatment of epilepsy in adults. Lancet Neurol 2004; 3: 729-735.
5. Gilliam FG. The impact of epilepsy on subjective health status. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3: 357-362.
6. Beyenburg S, Schmidt D. Komorbidität bei Epilepsien. Nervenheilkunde 2004; 23: 21-30.
7. Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen: Erkennen und Behandeln. Nervenarzt 2005 (im Druck)
8. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314-319.
9. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. Epilepsy Res 2003; 53:1-17.
10. Schmidt D. The clinical impact of new antiepileptic drugs after a decade of use in epilepsy. Epilepsy Res 2002;50: 21-32
11. Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? Seizure 2000; 9: 464-468.
12. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Ther-

apeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62:1252-1260.

13. Schmidt D, Elger CE, Steinhoff BJ, et al. Einsatz neuer Antiepileptika bei vorher unbehandelten Jugendlichen und Erwachsenen mit Epilepsie. Therapie-Empfehlungen. *Nervenheikunde* 2004; 23: 354-362.
14. Vazquez B. Monotherapy in epilepsy: role of the newer antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 2004; 61: 1361-1365.
15. Beyenburg S, Bauer J. Neuere klinische Aspekte der neuen Antiepileptika. *Z Epileptol* 2004; 17: 30-41.
16. Bourgeois BF. Chronic management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 2): S27-32.
17. Choi H, Morrell MJ. Review of lamotrigine and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 243-251.
18. Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 4): S2-S12.
19. Tomson T. Drug selection for the newly diagnosed patient: when is a new generation antiepileptic drug indicated? *J Neurol* 2004; 251: 1043-1049.
20. Aldenkamp AP, Krom MD, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl 4): 21-29.
21. Brunbeck L, Sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy. *Drugs* 2002; 62: 593-604.
22. Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 121-125.
23. Isojärvi JIT, Rättyä J, Myllylä V, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998; 43: 446-451.
24. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5 (Suppl 2): S36-40.
25. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res.* 2004 Sep-Oct; 61 (1-3): 1-48.
26. Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16: 263-272.
27. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61: 570-571.

28. Schmidt D, Elger CE. What is the evidence that oxcarbazepine and carbamazepine are distinctly different antiepileptic drugs? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 627-635.
29. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 175-180.
30. Gelisse P, Genton P, Kuate C, Pesenti A, Baldy-Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2004; 45: 1282-1286.
31. Cohen J (2003) Levetiracetam monotherapy for primary generalized epilepsy. *Seizure* 12: 150-153
32. Beyenburg S, Bauer J. Levetiracetam (Keppra). Ein neues Antiepileptikum. *Z Epileptol* 2001; 14: 18-22.
33. Appleton RE, Peters AC, Mumford JP, Shaw DE . Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 40: 1627-1633.
34. Kälviäinen R, Nousiainen I. Visual field defects with vigabatrin: epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; 15: 217-230.
35. Brodie MJ. Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 6): 19-27.
36. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 6):13-18.
37. Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 75-79.
38. Nicolson A, Lewis SA, Smith DF. A prospective analysis of the outcome of levetiracetam in clinical practice. *Neurology* 2004; 63: 568-570.
39. Rigoulot MA, Boehrer A, Nehlig A. Effects of topiramate in two models of genetically determined generalized epilepsy, the GAERS and the audiogenic wistar AS. *Epilepsia* 2003; 44: 14-19.
40. Medeiros FA, Zhang XY, Bernd AS, Weinreb RN. Angle-closure glaucoma associated with ciliary body detachment in patients using topiramate. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 282-285.
41. Bumb A, Diederich N, Beyenburg S. Adding topiramate to valproate therapy may cause reversible hepatic failure. *Epileptic Disord* 2003; 5: 157-159.
42. Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy,

cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 124-132.

43. Nakken KO, Eriksson AS, Lossius R, Johannessen SI. A paradoxical effect of levetiracetam may be seen in both children and adults with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 42-46.
44. Beyenburg S, Schmutzler AG. Kinderwunsch und Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie. *Zentralbl Gynäkol* 2004; 126: 112-118.
45. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Res* 2003; 52: 147-187.
46. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia* 2004; 45: 1463-1464.
47. Holmes LB, Wyszynski DF. North American antiepileptic drug pregnancy registry. *Epilepsia* 2004; 45: 1465.
48. Vajda F, Lander C, O'Brien T, Hitchcock A, et al. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1466.
49. Russell AJC, Craig JJ, Morrison P, et al. U.K. Epilepsy and pregnancy group. *Epilepsia* 2004; 45: 1467.
50. Cunningham MC. The international lamotrigine pregnancy registry update for the epilepsy foundation. *Epilepsia* 2004; 45: 1468.
51. French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004; 62: 1261-1273.
52. Marson AG, Chadwick DW. New drug treatments for epilepsy. *J Neurol Neuropathol Psychiatry* 2001; 70: 143-148.



Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien

Stefan Beyenburg^a und Cristian Damsa^b

Abstract

Psychiatric comorbidity in epilepsy

Patients with epilepsy have a high prevalence of psychiatric comorbid disorders. Many comorbidities have a significant impact on the medical management and quality of life of these patients. The main psychiatric complications in epilepsy include depression, anxiety disorders, and psychosis. Depression in epilepsy is very common, particularly among patients with partial seizures of temporal lobe origin. Despite its high prevalence, depression and other psychiatric complications remain often unrecognized and untreated in patients with epilepsy, and differential diagnosis may be difficult. Comorbidity of epilepsy may be due to a shared pathophysiological mechanism, however, coincidence or selection bias cannot always be excluded. In addition, genetic, psychosocial and iatrogenic factors may also contribute to the comorbidity. In this review, we discuss the clinical impact of main psychiatric comorbidities and demonstrate that treatment of epilepsy extends far beyond seizure control.

Key Words: Comorbidity, epilepsy, depression, anxiety disorders, antiepileptic drugs, therapy.

^a Département des Neurosciences, Centre Hospitalier de Luxembourg,
4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg, Luxembourg

^b Département de Psychiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève,
24, rue Micheli-du-Crest, CH-1211 Genève, Suisse

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Beyenburg,
Service de Neurologie, Centre Hospitalier de Luxembourg,
4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg,
Phone: +352-44 11 66 27,
Fax: +352-44 12 89,
E-mail: beyenburg.stefan@chl.lu

Zusammenfassung

Psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien

Neben der Anfallskontrolle ist die psychiatrische Komorbidität von Epilepsiepatienten ein wesentlicher Faktor, der die Lebensqualität von Menschen mit einer chronischen Epilepsie erheblich beeinflusst. Die wichtigsten psychiatrischen Komplikationen bei solchen Patienten sind Depressionen, Angsterkrankungen und Psychosen. Affektive Erkrankungen finden sich vor allem bei Patienten mit Temporallappenepilepsien, werden aber oft aufgrund ihrer teilweise atypischen Symptome nicht erkannt und daher unzureichend behandelt. Angsterkrankungen bereiten oft differentialdiagnostische Schwierigkeiten und Psychosen finden sich häufig bei therapiereistenten Frontal- und Temporallappenepilepsien. Komorbide Störungen sind multifaktoriell bedingt. Ursächlich sind u.a. genetische, medikamentöse, epilepsiebezogene sowie psychosoziale Faktoren. In der vorliegenden Arbeit werden die häufigsten für den Neurologen relevanten psychiatrischen Komplikationen bei Epilepsiepatienten aus klinischer Sicht dargestellt. Die Komorbidität bei Epilepsien bedarf besonderer Beachtung, da man durch eine den assoziierten Erkrankungen gerecht werdende therapeutische Strategie die Lebensqualität von Epilepsiepatienten wesentlich erhöhen kann.

Schlüsselwörter: Komorbidität, Epilepsie, Depression, Angsterkrankungen, Antiepileptika, Therapie

Einleitung

Unter Komorbidität versteht man das Vorhandensein einer zusätzlichen Krankheit bei einem Patienten mit einer bestimmten Index-Erkrankung [1]. Epilepsien treten schätzungsweise bei mehr als 50 Millionen Menschen weltweit auf und gehören somit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Chronizität und Häufigkeit von Anfallsleiden bedingen neben ätiologischen Faktoren und iatrogenen Einflüssen, dass viele Patienten im Laufe ihres Lebens eine erhöhte Komorbidität entwickeln. Psychiatrische Komplikationen (insbesondere Depressionen und Angsterkrankungen, aber auch Psychosen) stellen die häufigste Komorbidität bei Epilepsiepatienten dar [2, 3, 4]. Die unterschiedlichen psychiatrischen Komplikationen einer Epilepsie sind das Ergebnis vielfältiger Interaktionen endogener (genetischer), therapeutischer und äußerer Faktoren. Zahlreiche weitere biologische Faktoren wie hirnorganische Störungen, strukturelle Hirnveränderungen, medikamentöse Einflüsse, Effekte epileptischer Anfälle auf Stimmung und Verhalten, neuroendokrine und neurochemische Faktoren sowie psychoreaktive und psychosoziale Momente bedingen die hohe psychiatrische Komorbidität von Epilepsiepatienten [2, 3, 4].

Depression und Epilepsie

Bei bis zu 60% der an einer chronischen Epilepsie erkrankten Menschen findet man psychiatrische Komplikationen, überwiegend aus dem Formenkreis der

affektiven Störungen [2, 4, 5, 6, 7]. Die durchschnittliche Lebenszeitprävalenz für Achse I Diagnosen des DSM IV (affektive Störungen, Psychosen, Angststörungen etc.) beträgt ebenfalls durchschnittlich 60% [7]. Es ist bisher nicht genau untersucht worden, wie häufig solche Erkrankungen bei Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind, allerdings sind sie häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen wie etwa Diabetes oder Asthma [3]. Bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien (insbesondere temporalen Ursprungs) beeinträchtigt eine Depression die Lebensqualität oft mehr als die Anfälle selbst [2, 3, 4, 5, 6]. Das Selbstmordrisiko ist bei Patienten, deren Epilepsie sich in der Jugend manifestierte auf das 16-fache erhöht [8]. Man geht davon aus, dass mindestens 5-7% der Todesfälle bei Epilepsiepatienten auf Selbsttötungen zurückzuführen sind (verglichen mit 1,4% Suizidrate in der Allgemeinbevölkerung der U.S.A.) [8]. Aus klinischer Sicht unterscheidet man die (seltenen) *iktalen Depressionen* (unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang mit einem Anfall) von den (häufigeren) *interiktalen Depressionen*, die unabhängig vom Auftreten epileptischer Anfälle vorkommen. Prinzipiell kann die depressive Symptomatik allen Formen der im DSM-IV beschriebenen affektiven Erkrankungen entsprechen (z.B.: „major depression“, Dysthymie, bipolare Störungen). Oftmals ist die klinische Symptomatik aber atypisch [2, 4, 5, 6, 7]: Episoden mit dysphorischer Stimmung von unterschiedlicher Dauer können von kurzen euphorischen Phasen unterbrochen werden. Reizbarkeit, Angstsymptome und somatoforme Störungen sind weitere Symptome. In schweren Fällen führt die Depression zu einer suizidalen Entwicklung, welche mitverantwortlich ist für die erhöhte Mortalitätsrate der Epilepsiepatienten [2, 4, 5, 6, 7, 8]. *Iktale Depressionen*, die charakterisiert sind von kurzdauernden Phänomenen wie Suizidgeanken, Anhedonie, etc. können im Rahmen einfach partieller Anfälle auftreten und bereiten oft differentialdiagnostische Schwierigkeiten [2, 4, 5, 6, 7]. Im Rahmen einer *periiktalen Depression* finden sich depressive Symptome vor allem während der präiktalen Phase in Form einer Dysphorie. Die Beschwerden können dem Anfall Stunden bis Tage vorausgehen und verstärken sich oft in den letzten 24 Stunden vor dem Anfall [2, 4, 5, 6, 7]. *Postiktale depressive Zustände* sind besonders häufig bei Patienten mit schwer behandelbaren fokalen Epilepsien und können bis zu 14 Tage nach einem epileptischen Anfall bestehen bleiben [2, 4, 5, 6, 7].

Depressive Menschen haben ein bis zu sechsfach erhöhtes Risiko, später an einer Epilepsie zu erkranken [9], ein Hinweis auf mögliche ätiopathogenetische Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen [10]. Darüber hinaus kann auch die Wirksamkeit einiger Antiepileptika bei affektiven Erkrankungen (z.B. im Rahmen der Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen) als indirekter Beleg für eine gemeinsame pathogenetische Wegstrecke von Epilepsie und Depression aufgefasst werden. Experimentell existieren Hinweise für Beeinträchtigungen ähnlicher Neurotransmittersysteme bei beiden Erkrankungen: Funktionsstörungen serotonerger, noradrenerger, dopaminerger und GABAerger Systeme werden sowohl bei Depressionen und als auch bei Epilepsien gefunden [2, 10]. Eine ge-

netische Disposition zur Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen findet sich bei mindestens 50% der Epilepsiepatienten [2, 10]. Es existieren auch Befunde, die – ähnlich wie bei fokalen Epilepsien – von temporalen Funktionsstörungen bei depressiven Patienten ausgehen [10] und nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im Bereich frontaler oder temporaler Strukturen kann bei bis zu 30% der Patienten eine Depression auftreten [2, 10].

Viele Epilepsiepatienten mit einer klinisch relevanten Depression werden nicht ausreichend anti-depressiv therapiert [2, 4, 5, 6, 7]. Erster Schritt der Behandlungsstrategie ist die Optimierung der Antiepileptika. Wenn die aktuelle klinische Situation es zulässt, sollte auf Antiepileptika mit einem möglichen negativ psychotropen Effekt (z. B. Phenobarbital, Vigabatrin, Phenytoin, Topiramat) verzichtet werden und auf Substanzen mit geringerer negativer Beeinflussung affektiver und kognitiver Funktionen (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproat, Gabapentin) oder gar möglichen positiven Effekten (Lamotrigin) zurückgegriffen werden [2, 11, 12]. Entgegen gängiger Annahmen sind die meisten modernen Antidepressiva in den üblichen Dosierungen als sicher in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie und Depression anzusehen [2, 4, 5, 6, 11, 13]. Bei therapeutischen Dosierungen beträgt die Inzidenz epileptischer Anfälle für die meisten Antidepressiva weniger als 0,5% [13]. Für den klinischen Alltag gilt, dass das Risiko einer Verschlechterung der Anfallssituation durch die Gabe von Antidepressiva sehr gering ist und bei manchen Substanzen erst für hohe Dosierungen relevant wird. Trizyklische Antidepressiva (insbesondere Clomipramin) und einige Tetrazyklica (z.B. Maprotilin) haben im Vergleich zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Antidepressiva mit kombinierten serotonergen und noradrenergen Eigenschaften (z.B. Venlafaxin) eine potentiell etwas stärkere prokonvulsive Wirkung, weshalb letzteren der Vorzug gegeben werden sollte [2, 4, 5, 6, 11, 13]. Eine antidepressive medikamentöse Therapie sollte stets mit niedrigen Dosierungen begonnen werden und eine Steigerung der Dosis sollte langsam erfolgen („start low, go slow“). Ebenso ist ein abruptes Absetzen der Medikamente zu vermeiden [13]. Depressionen lassen sich bei Epilepsiepatienten meist mit einer geringen Dosis eines Antidepressivums gut kontrollieren. Während der Therapie muss auf mögliche medikamentöse Interaktionen geachtet werden, vor allem dann, wenn Substanzen über das gleiche hepatische Enzymsystem (z. B. Cytochrom P450) metabolisiert werden. Niedrige Dosierungen von Sertraline, Venlafaxin oder Citalopram haben einen sehr geringen Enzym-inhibierenden Effekt und klinisch relevante Interaktionen sind bei ihrem Einsatz nicht zu erwarten [5, 11, 13].

Angsterkrankungen und Epilepsie

Nach DSM-IV werden 11 Angststörungen unterschieden, wobei aus epileptologischer Sicht vor allem Panikerkrankungen und generalisierte Angststörungen von besonderem Interesse sind [3, 4, 11]. Die Prävalenz von Angststörungen bei Epilepsiepatienten wird im Allgemeinen mit 15 bis 25% angegeben [3, 7, 11], wäh-

rend die Lebenszeitprävalenz z.B. für die generalisierte Angsterkrankung in der Allgemeinbevölkerung etwa 5-6% beträgt [14]. Vergleichbare Daten finden sich auch in Studien, die gezielt die Prävalenz von Panikstörungen bei Epilepsiepatienten untersuchen [3, 11]. Angstsyndrome sind häufiger bei fokalen, insbesondere temporalen Epilepsien [3, 4, 11], kommen aber auch bei Patienten mit primär generalisierten Anfällen vor [3, 11]. Die höchsten Raten psychiatrischer Komorbidität und somit auch von Angststörungen finden sich bei Patienten mit chronischen, medikamentös schwer behandelbaren Anfallsleiden [3, 4, 5, 6, 7, 11]. Wie bei der Depression kann man im Rahmen eines klinischen Klassifizierungsversuchs ausgehend von der zeitlichen Beziehung zwischen dem Auftreten von Angst oder Panik und epileptischen Anfällen periiktale, iktale und interiktale Angst unterscheiden. Angst als *iktales* Phänomen kommt vor als isolierte Angstaura im Sinne eines einfach-partiellen Anfalls oder als semiologische Komponente eines komplex-partiellen Anfalls, vornehmlich bei amygdalären Temporallappenepilepsien. *Periiktale Angst* findet man z.B. als unspezifische Angst vor einem Anfall, als Prodromalphase mit Übergang in eine Angstaura oder postiktal als sekundäre psychiatrische Komplikation. Angst als *interiktales* Phänomen bezeichnet die eigentliche komorbide Störung im Sinne einer persistierenden oder paroxysmal auftretenden Angststörung mit möglichen pathophysiologischen Beziehungen zur Ätiologie der Epilepsie [3, 11].

Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass eine gesteigerte Erregungsbildung in limbischen Strukturen das Korrelat anfallsartig auftretender Angst und Panik ist, und somit ähnliche Pathomechanismen wie bei (mesio)temporalen Epilepsien eine Rolle spielen können. Die Amygdala ist nach heutiger neurobiologischer Vorstellung die zentrale anatomische Struktur für die Genese von Angst und epileptischer Erregung [3, 11, 15]. Stimulations- und Läsionsstudien belegen die Bedeutung der Amygdala für die Angstantwort [3, 11, 15]. Beispielsweise führt die elektrische Stimulation der amygdalären Region beim Menschen zu Angstzuständen, *déjà vu*-Erlebnissen, Halluzinationen und autonomen Funktionsstörungen [16]. Epileptische Anfälle, insbesondere solche mit mesiotemporalem Beginn, stellen eine klinisch relevante Funktionsstörung dieses komplexen Regelkreises dar. Die epileptische Erregung kann zur Generierung von Angst als iktalem und interiktalem Phänomen beitragen [3, 11, 15]. Eine weitere pathophysiologische Gemeinsamkeit zwischen Angst und Epilepsie ergibt sich auch aus der zentralen Bedeutung der GABA_A-Rezeptoren für beide Erkrankungen [17, 18]. GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Unterstützt wird die pathophysiologische Schlüsselrolle der GABA-Rezeptoren unter anderem auch dadurch, dass bestimmte Substanzen, wie die GABAergen Antiepileptika Gabapentin, Vigabatrin, Tiagabin, Valproat und Pregabalin [3, 11, 19] sowie Barbiturate, Benzodiazepine und neuroaktive Steroide sowohl über antiepileptische als auch anxiolytische Eigenschaften verfügen [3, 11, 18, 20].

Die wichtigsten Substanzen für die medikamentöse Therapie von Angststörungen sind Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs),

Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva und Benzodiazepine [3, 11]. Aus epileptologischer Sicht sind SSRIs wegen ihres günstigen Nebenwirkungsprofils, der geringen Beeinflussung neuronaler Erregbarkeit sowie der günstigen Pharmakokinetik mit geringem Interaktionspotenzial zu bevorzugen [3, 4, 11, 13]. Bei therapeutischen Dosierungen liegt das Risiko zur Induktion epileptischer Anfälle bei den meisten Antidepressiva bei < 0,1% und somit im Bereich des Risikos für einen ersten epileptischen Anfall in der gesunden Allgemeinbevölkerung. Bei sehr hohen Dosierungen oder Intoxikationen kann das Risiko aber deutlich ansteigen [13, 21]. Ferner kommen auch Antidepressiva vom Typ der Trizyklika (z. B. Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin) sowie Substanzen mit einem „Multirezeptorprofil“ (z.B. Venlafaxin) und Benzodiazepine (z.B. Clonazepam, Alprazolam) zum Einsatz [3, 4, 11]. Eine weitere Behandlungsoption, die vor allem für Epilepsiepatienten attraktiv ist, besteht in der gezielten Auswahl von Antiepileptika mit anxiolytischen Eigenschaften. Insbesondere die so genannten „GABAergen Antikonvulsiva“ können sowohl experimentell als auch klinisch mit anxiolytischen Wirkungen einhergehen, ein „Nebeneffekt“, den man sich in der Therapie von Angststörungen bei Epilepsiepatienten durchaus zunutze machen kann [3, 11, 19, 22]. Beispielsweise sind die aufgrund ihrer chemischen Struktur als GABA-Analoga zu bezeichnenden Substanzen Gabapentin und Pregabalin bei Angsterkrankungen *und* fokalen Epilepsien wirksam [11, 19]. Beide Moleküle interagieren nicht mit GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren, erhöhen aber in bestimmten Hirnregionen die Konzentration und Syntheserate von GABA und erniedrigen so indirekt auch die Glutamatkonzentration [19]. Auch andere Neurotransmittersysteme wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin werden moduliert [11, 19]. Auch Vigabatrin, ein GABA-Transaminase-Hemmer, und Tiagabin, ein GABA-Wiederaufnahmehemmer [11, 18], sowie Valproat [11] besitzen anxiolytische Eigenschaften. Der positive Effekt anderer Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin auf Angstsymptome wurde bisher nur anekdotisch berichtet [11]. Neben den pharmakotherapeutischen Behandlungsoptionen existieren auch nicht medikamentöse Therapieverfahren. Verschiedene psychotherapeutische Strategien lassen sich mit der Pharmakotherapie kombinieren und auch sind prinzipiell auch bei Epilepsiepatienten anwendbar. Systematische Studien hierzu liegen jedoch nicht vor.

Psychosen und Epilepsie

Mit dem Auftreten von interiktalen psychotischen Symptomen (unabhängig von episodischen iktalen oder postiktalen Dämmerzuständen) muss bei etwa 2% bis 7% aller Epilepsiekranken gerechnet werden, bei von Epilepsiezentren betreuten, oftmals medikamentös schwer behandelbaren Patienten steigt dieser Prozentsatz auf bis zu 27% [2, 4, 23, 24]. Psychotische Störungen sind häufiger bei Patienten mit Temporallappenanfällen [2, 4, 25]. Die zentrale Rolle temporolimbischer Strukturen für die Genese psychotischer Symptome ist Gegenstand der Diskussion [26], aber auch eine „Hyperaktivierung“ frontaler Hirnanteile scheint

eine Rolle zu spielen [27]. *Iktale Psychosen* sind kurzdauernd und klinischer Ausdruck eines Status meist komplex-partieller, seltener einfach-partieller Anfälle mit vielfältiger Symptomatik wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Angst und depressiven Symptomen. Entscheidender differentialdiagnostischer Hinweis ist das Auffinden epilepsietypischer Aktivität (meist frontal oder temporal) im EEG oder Video-EEG [4, 24]. Die Symptomatologie der *interiktalen Psychosen* wird oft als „schizophrenieartig“ beschrieben, wobei aber nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie erfüllen [2, 4, 24]. *Postiktale Psychosen* verlaufen gewöhnlich gutartig und außer einer vorübergehenden Sedierung mit Benzodiazepinen ist meist keine weitere Therapie erforderlich [2, 4, 27, 28]. Sie unterscheiden sich von *periiktalen Psychosen* (psychotische Symptome im Rahmen vermehrter Anfälle, Therapie: Optimierung der antiepileptischen Medikation) durch ein symptomfreies Intervall zwischen dem Anfall und dem Beginn der Psychose (bis zu 7 Tage) und sind klinisch meist durch paranoide und affektive Symptome gekennzeichnet [24]. Differentialdiagnosen wie ein Delir, ein nicht-konvulsiver Status epilepticus oder etwa eine limbische Enzepalitis müssen bedacht werden. Im psychotischen Zustand kann die Anfallsfrequenz zurückgehen und das EEG kann sich normalisieren („*forcierte Normalisierung*“) [29]. Das Sistieren epileptischer Anfälle und die dann im Vordergrund stehenden psychotischen Phänomene bezeichnet man auch als *Alternativpsychose*. Solche insgesamt seltenen Alternativpsychosen sind auch als Nebenwirkungen einiger Antiepileptika beschrieben (z.B. bei Ethosuximid und GABAergen Substanzen wie Vigabatrin, Tiagabin, Topiramat). Prädisponierende Faktoren sind mesiotemporale Epilepsien und psychiatrische Symptome in der Anamnese [2, 29].

Die Behandlung psychotischer Epilepsiepatienten erfolgt mit Neuroleptika und Benzodiazepinen bzw. im Falle iktaler und periiktaler Psychosen mittels Optimierung der antiepileptischen Medikation [2, 4, 24, 28]. Medikamentöse Interaktionen von Antipsychotika mit den Antiepileptika müssen dabei beachtet werden [2, 4, 13]. Viele Antiepileptika werden ebenso wie Neuroleptika über das hepatische Cytochrom P450 (CYP) Enzymsystem metabolisiert. Einerseits führt die Antiepileptika-assoziierte Induktion dieses Enzymsystems zu niedrigeren Neuroleptikakonzentrationen im Blut, andererseits steigen die Serumspiegel einiger Antikonvulsiva durch Hinzugabe von Neuroleptika oder Antidepressiva bestimmter Substanzgruppen an [30]. Butyrophenone (z.B. Haloperidol) wirken gegenüber Phenothiazinen (z.B. Fluphenazin) weniger prokonvulsiv. Unter den sogenannten atypischen Neuroleptika besitzt Clozapin die größte anfallsauslösende Wirkung, während andere Atypika als relativ sicher gelten, wobei die aktuelle Datenlage für ein abschließendes Urteil nicht ausreicht [13].

Fazit

Die Genese der psychiatrischen Komorbidität bei Epilepsien ist vielfältig. Bei einigen Erkrankungen (z.B. Depressionen und Angsterkrankungen) lassen sich

gemeinsame pathophysiologische bzw. ätiopathogenetische Faktoren diskutieren. Ferner führen Umwelteinflüsse und genetische Mechanismen möglicherweise zu einer individuellen Prädisposition, bestimmte dann gemeinsam oder nebeneinander bestehende Erkrankungen des Gehirns zu entwickeln. Auch eine zufällige Konzidenz von insgesamt häufigen Krankheitsbildern muss im Einzelfall erwogen werden. Andere Zusammenhänge ergeben sich aus iatrogenen Komplikationen (z.B. Nebenwirkungen der Antiepileptika, Epilepsiechirurgie) und psychosozialen Komponenten. Die psychiatrische Komorbidität hat unmittelbare klinische Konsequenzen für die Beratung und die Behandlung der Patienten und übt einen erheblichen Einfluss auf deren Lebensqualität aus. Idealerweise erfolgt bei diesen oft chronisch erkrankten Menschen eine enge Zusammenarbeit von Neurologen, Epileptologen und Psychiatern [31]. Im klinischen Alltag werden psychiatrische Erkrankungen bei Epilepsiepatienten häufig zu wenig beachtet und vor allem viel zu selten konsequent therapiert [32], obwohl der Einsatz von modernen Antidepressiva und Neuroleptika in adäquaten Dosierungen auch bei Epilepsiepatienten meist als sicher gelten darf [2, 11, 13]. Aber auch eine Optimierung der medikamentösen antiepileptischen Behandlung, die zu weniger Nebenwirkungen und zur verbesserten Anfallskontrolle führt, leistet einen wichtigen Beitrag zur Verringerung der Komorbidität epilepsiekranker Menschen.

Literatur

1. Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23: 455-468
2. Beyenburg S, Schmidt D. Komorbidität bei Epilepsien. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 21-30
3. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161-171
4. Marsh L, Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Res* 2002; 49: 11-33
5. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S48-55
6. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-398
7. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 2): S31-41
8. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Asberg M, et al. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 2002; 43: 644-651

9. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-249
10. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S27-39
11. Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen: Erkennen und Behandeln. *Nervenarzt* 2005; 76: 1077-1091
12. Beyenburg S, Bauer J, Reuber M. New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach. *Postgrad Med J* 2004; 80: 581-587
13. Lee KC, Finley PR, Alldredge BK. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new drugs and new findings. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 233-247
14. Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D, Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 315-325
15. Gallinat J, Hegerl U. Gesteigerte limbische Erregungsbildung bei Angstattacken. *Nervenarzt* 1999; 70: 206-215
16. Halgren E, Walter RD, Cherlow DG, Crandall PH. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 1978; 101: 83-117
17. Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (Suppl 3): 21-27
18. Rupprecht R, Zwanzger P. Die Bedeutung von GABA_A-Rezeptoren für Pathophysiologie und Therapie der Panikstörung. *Nervenarzt* 2003; 74: 543-531
19. Ashton H, Young AH. GABA-ergic drugs: exit stage left, enter stage right. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 174-178
20. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2001; 44: 141-153
21. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): S48-S56
22. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S53-67
23. Adachi N, Matsuura M, Hara T, Oana Y, et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002; 43: 1574-1582

24. Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 219-227
25. Umbricht D, Degreef G, Barr WB, Lieberman JA, et al. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 224-31
26. Tebartz van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, Woermann FG, et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: A magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002; 125: 140-149
27. Leutmezer F, Podreka I, Asenbaum S, Pietrzik U, Lucht H, Back C, Benda N, Baumgartner C. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 582-590
28. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-220
29. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): S57-64
30. Mula M, Monaco F. Antiepileptic-antipsychotic drug interactions: a critical review of the evidence. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 280-289
31. Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav* 2003; 4: 597-601
32. Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 37-51

Interventions de crise: une réponse pour les urgences psychiatriques?

**Bressi Cinzia¹, Damsa Cristian², Pirrotta Roberto², Lazignac Coralie²,
Invernizzi Giordano¹**

Crisis interventions: a psychotherapeutical challenge for psychiatric emergencies?

Abstract

Taking care of patients consulting the emergency psychiatric unit, raises nosological, legal, ethical and even logistic questions for the emergency departments. The need for emergency psychiatric interventions has grown constantly during the last twenty years and clinicians were challenged to find a new psychotherapeutic approach, more focused on the actual symptoms presented by the patients than the ‘classic’ psychiatric interventions. The goal of this article is to discuss the possibility of a psychotherapeutic approach in an emergency department, departing from a treatment model that has been developed at the psychiatric emergency of the University of Milan. In this approach, the psychotherapeutic treatment is divided in four different stages: preparation, incubation, transformation and verification. The “psychiatric crisis” becomes an opportunity to change for the patient, being a passage rite towards a new and better psychological functioning.

Key words: Crisis intervention, psychological crisis, psychotherapy, emergency psychiatry.

¹. Clinique Psychiatrique, Université des Etudes de Milan, IRCCS – Ospedale Maggiore Policlinico, Via F. Sforza, 35 20122 Milano, Italie

². Service d'accueil et d'urgences psychiatrique, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève, 24, rue Micheli-du-Crest, 1211 Genève, Suisse

Auteur correspondant:

Dr Cristian Damsa

Médecin adjoint responsable d'Unité Service d'accueil et d'urgences psychiatrique, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève, 24, rue Micheli-du-Crest, 1211 Genève, Suisse,
E-mail: c.damsa@bluewin.ch

Interventions de crise: une réponse pour les urgences psychiatriques?

Résumé

La prise en charge des patients nécessitant ou demandant une intervention psychiatrique urgente pose des questions nosologiques, diagnostiques, médico-légales, éthiques et même logistiques pour un service d'urgences. La fréquence de ces situations, en constante augmentation depuis une vingtaine d'années, et les questionnements suscités par la prise en charge de ces patients apparaissent comme étant en décalage avec le modèle "classique de soins psychiatriques". Le but de cet article est de situer la rencontre psychothérapeutique qui pourrait se faire dans un service d'urgences, à partir du modèle développé dans l'Unité de Crise de la Clinique Psychiatrique de l'Université de Milan. Les outils thérapeutiques proposés nous invitent à identifier quatre phases durant l'accompagnement psychothérapeutique des individus: préparation, incubation, transformation et vérification. La crise est prise en compte comme une opportunité de changement, en tant que véritable rite de passage vers un nouvel équilibre psychique.

Mots Clés: intervention de crise, crise psychologique, psychothérapie, urgences psychiatriques.

I. Introduction

Nous assistons actuellement à une augmentation des demandes de soins psychiatriques urgentes, ainsi qu'à une modification de la nature de ces demandes. Des contextes de crise de vie révélant certaines fragilités de la personnalité et des désordres affectifs caractérisent ces nouvelles demandes [1, 5, 9]. Dans ce cadre, les réponses traditionnelles des services d'urgences psychiatriques impliquant soit une orientation ambulatoire directe soit une hospitalisation psychiatrique sont remises en cause. En effet, l'orientation ambulatoire directe, pose la question du relais thérapeutique avec un nombre important de patients qui ne se rendent pas dans les structures de post-urgences proposées [8]. Par ailleurs, les hospitalisations dans ces situations de crise de vie sont perçues par les cliniciens et les patients comme des réponses insatisfaisantes, trop figées, pour le patient et sa problématique avec les mêmes difficultés pour le relais thérapeutique et l'écueil de la répétition des hospitalisations [5].

Afin de repositionner les services d'urgences psychiatriques au sein de ces nouvelles demandes et pour éviter les hospitalisations inutiles et leur surcoût plusieurs dispositifs ont été mis en place au cours des vingt dernières années centrant le projet de soins sur le concept de crise [1, 2, 9, 10, 15]. Ces dispositifs ont montré leur efficacité pour permettre à la fois l'amorce d'un travail psychothérapeutique, ainsi que leur impact sur le nombre d'hospitalisations [4, 5] et sur le coût des soins [6, 7].

D'un point de vue pratique, l'intérêt du concept de crise réside dans son adaptabilité aux modèles théoriques de référence des cliniciens et aux contextes institutionnels dans lesquels il est appliqué. Sur le plan théorique, le concept d'intervention de crise n'est pas un modèle figé et nécessite pour sa pérennité et son évolution des échanges entre cliniciens quant à leurs observations cliniques et aux applications thérapeutiques en lien avec leurs références théoriques.

Dans ce contexte, nous proposons de développer le modèle d'intervention de crise appliquée à l'université de Milan en détaillant les quatre phases évolutives de ce modèle théorique.

II. Définitions et origines de la crise

II.1 Définition de la crise

Le terme de crise s'est introduit en psychiatrie par similitude avec le sens médical pour signifier «période de crise». Il peut s'agir d'un changement subit dans l'évolution d'une maladie ou de l'apparition de manifestations pathologiques chez un sujet considéré comme sain. Elle correspond à un moment d'échappement, où le patient présente un état d'insuffisance de ses moyens de défense, le mettant à la fois en situation de souffrance et de rupture avec un équilibre antérieur [9].

La crise a comme conséquence la perturbation du système de régulation assurant la continuité et l'intégrité d'un individu. On peut la considérer comme un phénomène où une tension dynamique s'exerce entre un individu et son système socio-familial durant une période bien déterminée.

II.2 Origine de la crise

La crise survient quand l'individu doit faire face à un problème, pour lequel il est particulièrement impliqué émotionnellement, qui le bouleverse entièrement et pour lequel les ressources personnelles utilisées habituellement pour la résolution des problèmes s'avèrent inopérantes. Face à l'impasse de cette situation intrapsychique et existentielle, l'individu doit élaborer de nouveaux moyens pour faire face aux spectres conflictuels et douloureux que la crise comporte. C'est dans ce contexte que surviennent des demandes d'aide soit spontanées et directes, soit indirectes, avec des passages à l'acte suicidaires ou hétéro-agressifs.

II.3 Les différentes catégories de crise

La crise est un phénomène qui recouvre des situations très variables. Cependant, il nous semble possible de regrouper la grande partie des situations de crise en trois domaines spécifiques qui concernent:

1. les violences extérieures, au cours desquelles l'individu est confronté à l'effroi [11], à des craintes pour son intégrité et pour son existence.

2. les situations reliées au problème de la perte d'auto-estime (question du narcissisme);
3. les situations qui concernent la perte d'amour ou des objets d'amour.

II.4 Perspectives évolutives de la crise

Une crise psychologique contient toujours des éléments et des demandes inconscientes de changement [1]. C'est dans ce contexte qu'elle comporte de nombreuses potentialités créatrices pour l'individu, qui se trouve alors à une bifurcation: soit il pourra aller à la recherche du sens de l'expérience, soit il pourra chercher à éliminer le plus rapidement possible cette situation de souffrance. La possibilité d'une transformation créative de cette expérience est plus importante lorsque se noue une bonne alliance avec le thérapeute. La psychothérapie est alors une forme idéale d'intervention pour la résolution favorable de ces situations de crise.

III. Fonctionnement de l'Unité des Interventions de Crise de Milan

C'est en tenant compte de l'augmentation et de la modification récente des demandes d'interventions psychiatriques urgentes qu'il a été créé, auprès de l'Université de Milan, une unité spécifique pour la prise en charge de ces patients [13]. Le but de cette unité, indépendante du service d'Urgences Psychiatriques, est de permettre un approfondissement diagnostique et de fournir un programme de traitement spécifique, adapté et immédiat pour tous les patients qui se trouvent dans une situation de crise psychologique aiguë [13].

Afin de réduire les temps d'attente d'une prise en charge, un service de «colloques d'orientations» a été créé, en s'appuyant sur la présence quotidienne d'un psychiatre. Celui-ci reçoit les patients qui nécessitent une intervention de crise, adressés par le service d'urgences psychiatriques, par les autres services de l'hôpital général ou par des médecins généralistes.

Après une évaluation psychiatrique classique permettant d'exclure le diagnostic de décompensation psychotique aiguë ou de trouble dépressif majeur avec des symptômes psychotiques, nous essayons d'explorer avec le patient ses motivations et ses attentes quant à une intervention psychothérapeutique brève, ainsi que les facteurs de crise ayant précipité la demande d'intervention «urgente». Cette phase préliminaire est suivie par la proposition d'une psychothérapie brève d'inspiration analytique [12], ainsi qu'une prise en charge pharmacologique si le patient rempli les critères diagnostiques de trouble dépressif majeur. Notre expérience clinique reliée à nos références théoriques nous ont permis d'élaborer un modèle d'intervention de crise [13] (Figure 1).

Les interventions de crise s'étendent sur une période d'environ trois mois, avec des séances de psychothérapie hebdomadaires (12 séances de 45 minutes). A la fin de cette prise en charge, une psychothérapie à plus long court est proposée aux patients qui souhaitent continuer une exploration psychothérapeutique au-delà de la problématique ayant motivé l'intervention de crise.

IV. Modèle psychothérapeutique des interventions de crise

Notre modèle théorique s'inscrit parmi les psychothérapies brèves d'inspiration analytique. La prise en compte des aspects inconscients des demandes de changement formulées par les patients qui se retrouvent dans une situation de crise, occupe une place importante dans le travail psychothérapeutique proposé.

Le début du processus psychothérapeutique passe par une véritable rencontre entre le patient, qui vit une situation émotionnelle très intense, en rapport avec la situation de crise, et le thérapeute. L'alliance thérapeutique [14] prend des dimensions spécifiques suite à la situation de crise et permet l'amorce du travail psychothérapeutique, en catalysant des changements possibles, porteurs d'espoir. Il s'agit de ne pas enfermer rapidement le patient dans une pathologie psychiatrique «naissante» et supprimer le plus rapidement possible la souffrance inhérente à la situation de crise. Nous tentons d'ouvrir le questionnement autour du sens de la crise et des bénéfices potentiels d'un changement éventuel. La situation de crise est utilisée par le thérapeute pour permettre au patient de s'interroger sur son fonctionnement et ultérieurement accepter une opportunité positive de changement.

IV.1 Les quatre phases de l'intervention de crise

Au cours d'un processus psychothérapeutique de crise réussi (qui permet aux individus d'aboutir à un état d'équilibre plus stable), nous avons identifié quatre étapes successives. L'accompagnement psychothérapeutique que nous proposons aux patients en situation de crise suit ces quatre phases évolutives.

La première phase est une phase de **PREPARATION**. Elle est vécue comme chaotique par les patients, qui cherchent désespérément des solutions, sans entrevoir une sortie de la situation de crise, qui est perçue comme négative et sans issue favorable possible. Le sujet n'arrive pas à élaborer de nouveaux outils pour s'adapter à la douleur psychique et aux conflits inhérents à la situation de crise. Les moments de confusion et de doute alternent avec des temps, où les patients pensent avoir trouvé la bonne solution à leur problème et le moyen d'éviter la situation de crise. A la fin de cette phase, la tension psychique prend le dessus et le sujet n'entrevoit plus de solutions positives pour sortir de la crise. Lors de cette phase, le rôle du thérapeute sera de soutenir le patient face à l'importance de l'angoisse, tout en adoptant une position tierce entre l'illusion quant à une solution magique et immédiate et l'effondrement du patient.

La deuxième phase est une phase **D'INCUBATION**. Au début de cette phase, l'angoisse est au premier plan, provoquée par la remise en question des repères et des modalités de raisonnement habituels. Le thérapeute poursuit alors son rôle de soutien du patient contre l'effondrement et pour faire face à la sidération anxieuse qui s'en suit. Le thérapeute souligne ensuite l'intérêt de la démarche psychothérapeutique, en fournissant les premières hypothèses de liens entre la situation actuelle et des situations antérieures de la vie du patient. Le facteur déclenchant

est recherché et analysé comme un élément clé de reviviscence traumatique, dans la perspective de l'histoire singulière du patient. Le sujet perçoit alors progressivement l'importance du processus de crise, en tant que rite de passage d'un processus de transformation psychique qui ne doit pas être évité. On observe la mise en place progressive d'un nouvel équilibre psychique. Dans un premier temps de nouvelles significations sont données à la situation de crise et dans un second temps des repères intersubjectifs plus stables sont acquis. Cette stabilisation des domaines interpersonnels permet alors au patient de s'approcher des aspects inconscients de la situation de crise et d'entamer la troisième phase du traitement.

La troisième phase de l'**INSIGHT** ou de **TRANSFORMATION** se caractérise par la possibilité pour le patient d'approcher plus sereinement son monde intra-psychique. Le patient arrive progressivement à envisager des aspects de son fonctionnement, sans se sentir menacé par certains aspects inconscients qui agissaient auparavant à son insu. L'introjection progressive des qualités du thérapeute et de la méthode psychothérapeutique introspective proposée invite le patient à acquérir lentement son autonomie. Il s'agit d'une véritable phase de «transformation», avec l'acquisition de nouvelles capacités d'introspection. Parvenu à de nouvelles connaissances de lui-même (démarche socratique), le patient découvre la possibilité d'envisager et de vivre les événements extérieurs et intérieurs différemment. Cliniquement cette phase se caractérise par un véritable soulagement, avec une diminution de l'anxiété et une amélioration de la symptomatologie dépressive lorsqu'elle était présente au début du traitement.

Finalement la phase de **VERIFICATION** vient clôturer les étapes précédentes, en permettant au sujet de vérifier ses capacités à utiliser les découvertes créatives apparues dans les phases précédentes, pour poursuivre sa «croissance psychologique». Le rôle du thérapeute est alors d'encourager le patient à clarifier et synthétiser ce qu'il a découvert durant la crise, expérience vécue comme un véritable processus de maturation psychique. L'amélioration des capacités d'adaptation permet au patient de mobiliser ses ressources personnelles, afin de mieux faire face à de nouvelles situations potentiellement traumatisantes.

IV.2 Technique psychothérapeutique

Ce modèle d'intervention de crise a comme principal objectif la résolution de la situation de crise par le rétablissement de l'équilibre émotionnel et relationnel troublé, et par la prise de conscience par le patient de la signification de ses difficultés.

Au commencement de ce type d'intervention il est important de s'interroger sur les ressources intra-psychiques et interpersonnelles encore présentes et disponibles pour le patient au moment de l'apparition de la situation de crise. En ce qui concerne la technique de la relation psychothérapeutique, le thérapeute assure trois éléments fondamentaux tout au long du déroulement de l'intervention de crise:

1. Il a un rôle de contenant des émergences émotionnelles (holding).
2. Il aide le patient à l'acquisition de nouvelles capacités d'introspection par la prise de conscience de ses modalités de fonctionnement. Nous envisageons le rôle du thérapeute dans la continuité de Bion [3], comme celui qui met à la disposition du patient son "appareil à penser" pour remettre en marche un système psychique bloqué et figé.
3. Il restitue au patient les hypothèses relatives à la situation de crise et vérifie avec lui le sens de ces hypothèses. Cette démarche doit permettre au thérapeute de conduire progressivement le patient à prendre conscience du ou des noyaux conflictuels inconscients qui sont à la base de ses difficultés.

Dans une première phase de l'intervention de crise, le thérapeute accueille la demande d'aide et la souffrance psychique et dans un second temps, il s'agit d'un travail beaucoup plus actif qui va permettre de mettre en évidence les dynamiques relationnelles, les modes de défenses utilisés habituellement par le patient et d'ouvrir un questionnement sur le pourquoi de l'impasse dans la situation actuelle de crise.

A l'issue du processus thérapeutique, le patient doit avoir atteint la conscience du conflit déguisé dans la crise et arriver à comprendre les modalités non adaptées qu'il a utilisé précédemment pour faire face aux difficultés rencontrées. De plus, le patient devrait pouvoir bénéficier des nouvelles modalités qu'il a développées au cours de la thérapie pour faire face à de futures situations conflictuelles.

V. Conclusion

L'intérêt du développement de nouvelles approches psychothérapeutiques dans les services d'urgences, s'inscrit dans l'évolution du type de demandes de consultations psychiatriques urgentes, qui ciblent actuellement davantage de situations de «crises de vie», que de symptômes correspondant à des entités nosologiques psychiatriques clairement définies. La description du modèle d'intervention de crise utilisé à l'Université de Milan, qui identifie quatre temps au processus psychothérapeutique (préparation, incubation, transformation et vérification) invite les psychiatres urgentistes à interroger leur pratique quotidienne. Ce travail ouvre également des pistes de réflexion pour des études de validation de ce modèle d'intervention de crise dans la réalité d'un service d'urgences psychiatriques.

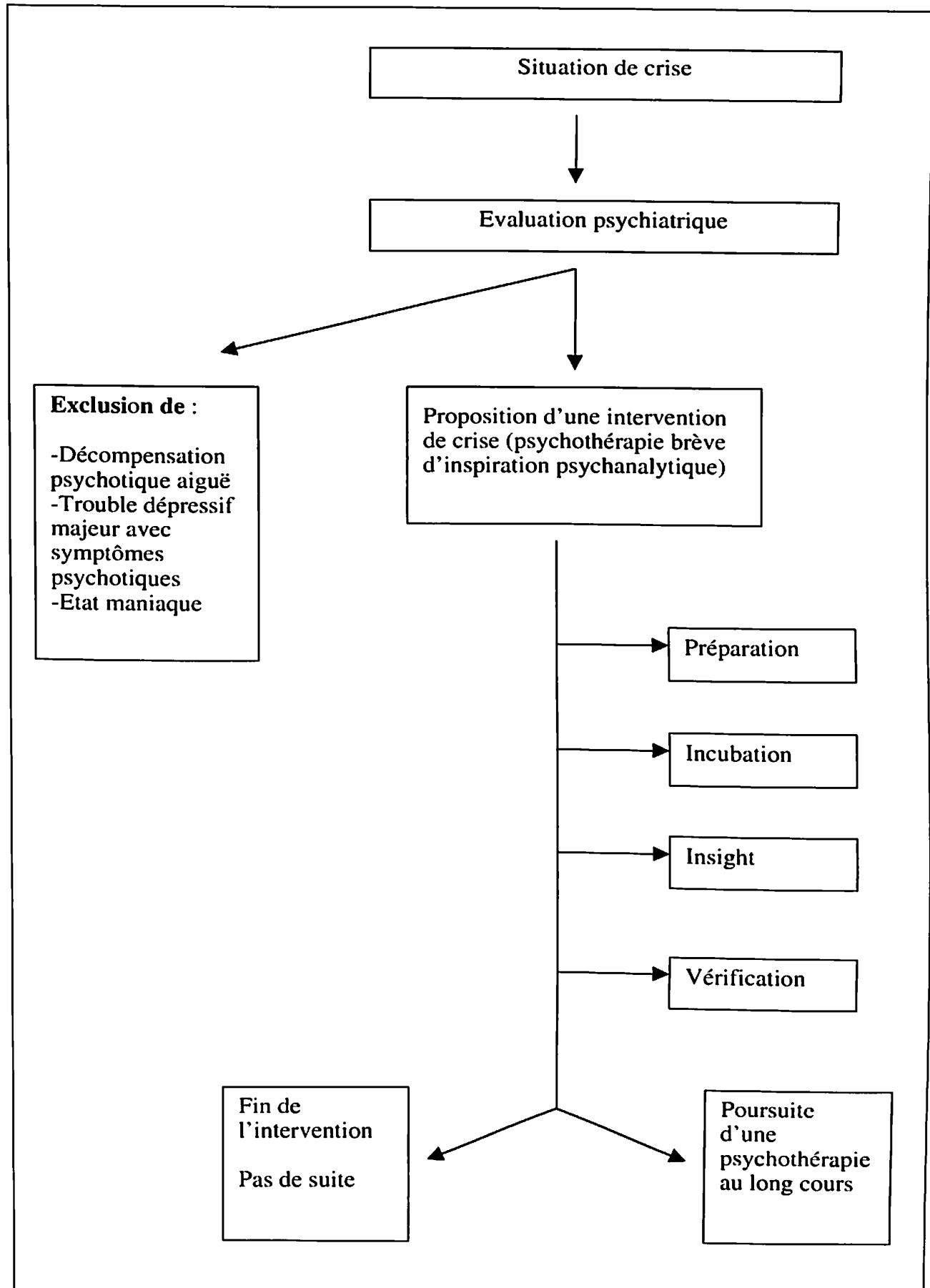
BIBLIOGRAPHIE:

1. Andreoli A, Lalive J, Garrone G(eds): *Crise et intervention de crise en psychiatrie*, Paris, Simep, 1986.
2. Baillon G: Accueil, urgence, crise, que choisir?, *Inf. Psychiatr*, 1988; 64: 1087-1101.
3. Bion WR: *Learning from Experience*, William Heinemann, London (1962). Trad It.: *Apprendere dall'esperienza*, Armando, Roma, 1972.

4. Damsa C, Di Clemente T, Massarczyk O, Haupert J, Pull C: L'impact de l'intervention de crise sur la prise en charge des patients présentant un trouble de personnalité. *Bull Soc Sci Med*, 2003; 2: 87-96.
5. Damsa C, Di Clemente T, Massarczyk O, Haupert J, Vasilescu M-C, Predescu A, Calvisi V, Pull C: L'intervention de crise dans un service d'urgences psychiatriques diminue le nombre d'hospitalisations volontaires en psychiatrie. *Ann Méd Psychol*, 2003; 161: 693 – 699.
6. Damsa C, Lazignac C, Cailhol L, Di Clemente T, Haupert J, Pull C: Major depression and psychiatric emergencies: a naturalistic study concerning the place of crisis interventions. *Can J Psychiatry*, 2005 (in press).
7. Damsa C, Hummel C, Sar V, Di Clemente T, Maris S, Lazignac C, Massarczyk O, Pull C: Economic impact of crisis intervention in emergency psychiatry: a naturalistic study. *Eur Psychiatry*, 2005, (in press).
8. De Clercq M et Cassiers L: Le travail de la crise à l'épreuve de l'urgence. *Acta Psychiatr Belg*, 1990; 90 (2): 81-99.
9. De Clercq M: Urgences psychiatriques et interventions de crise. Eds. De Boeck & Larcier Paris, Bruxelles, 1997.
10. De Clercq M, Dubois V: Crisis intervention models in the French-speaking countries. *Crisis*, 2001; 22 (1): 32-38.
11. De Clercq M, Lebigot F: Les traumatismes psychiques. Masson Paris 2001.
12. Invernizzi G, Bressi C: The problem of emergency psychiatry in Italy. In: De Clercq M, Lamarre S, Vergouwen H Eds. Emergency psychiatry and mental health policy: an international point of view. New York, Elsevier 1998; 186-192.
13. Invernizzi G. Emergency psychiatry. *N Tren Exp Clin Psychiatry*, 1994; 10(1): 7.
14. Lazignac C, Damsa C, Cailhol L, Andreoli A, Pichene C, Moro MR: Facteurs socio-démographiques et construction de l'alliance thérapeutique aux urgences psychiatriques. *Ann Méd Psychol*, 2005; 163: 53-57.
15. Oldham JM, DeMasi ME: An integrated approach to emergency psychiatric care. *New Dir Ment Health Serv*, 1995; 67: 33-42.

Remerciements: Madame Susane Maris et Madame Antonella Perino pour les travaux de secrétariat et commentaires du texte.

Figure 1: Interventions de crise à l'Université de Milan





Compte rendu de conférence

La magnétocardiographie optique

Texte paru dans «La Semaine Médicale Luxembourgeoise»

André Heisbourg*

Pour la dernière conférence du cycle «*Les Chercheurs Luxembourgeois à l'étranger*», qui s'est tenue le 30 mai dernier, la Section des Sciences de l'Institut Grand-Ducal et la Société des Sciences Médicales du Luxembourg avaient invité un physicien, le Professeur Antoine Weis, pour parler d'un procédé qui pourrait devenir un apport majeur pour la cardiologie de demain. L'orateur avait intitulé son exposé «La magnétocardiographie optique, une révolution dans le diagnostic des troubles cardiaques?», en insistant sur le point d'interrogation...

Le Prof. Weis est président du Département de Physique de l'Université de Fribourg (Suisse). Avec son équipe de quatre jeunes chercheurs, il est à l'origine du procédé présenté.

En vertu d'un principe fondamental de la physique, toute activité électrique est accompagnée d'une activité magnétique. Le cœur battant produit donc un champ magnétique, extrêmement faible certes (1 million de fois moins intense que le champ magnétique terrestre, inférieur à 100 pico-Tesla ou 1 µG) mais qui peut être mesuré par des magnétomètres ultrasensibles. Contrairement aux signaux électriques recueillis par un enregistrement ECG, le champ magnétique cardiaque n'est pas influencé par les tissus vivants interposés entre le cœur et le capteur. Ce que l'on veut déterminer pour déceler des troubles cardiaques, ce sont les variations permanentes dans le temps et dans l'espace du champ magnétique du cœur, variations qui elles-mêmes ne sont que de l'ordre du 1000^e de la force du champ cardiaque! Cette technique appelée magnétocardiographie existe depuis trente ans. Elle repose sur l'utilisation de capteurs dénommés SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) qui nécessitent un refroidissement extrême, proche du zéro absolu, ce qui rend l'appareillage très encombrant, coûteux à acquérir (1,5 mio \$ US) et à utiliser (30.000 € / année pour l'hélium liquide), donc difficile à mettre en œuvre en clinique. Jusqu'aux années 1998-2000, un système lourd et dispendieux de blindage anti-magnétique était nécessaire. Très peu de ces appareils sont opérationnels dans le monde (1).

En 2002, le groupe de travail du Prof. Weis à Fribourg a mis au point une nouvelle technique de magnétocardiographie dite optique (MCGO) qui combine des mé-

* Dr méd. André Heisbourg, 19, rue Pierre Anen, L-5813 Fentange



Fig. 1: La nouvelle technique de magnétocardiographie dite optique (MCGO) mise au point par le Prof. Weis, combine des méthodes de physique atomique, de spectroscopie laser et de résonance magnétique

(source: www.unifr.ch/physics/frap)

thodes de physique atomique, de spectroscopie laser et de résonance magnétique. Un peu moins performante pour le moment que les appareils SQUID, la MCGO a toutefois une résolution spatiale et temporelle suffisante pour permettre des diagnostics précis, notamment en matière de cardiopathie ischémique (même à un stade précoce) et de troubles de la conduction. Rappelons qu'il s'agit d'une méthode non invasive, ne comportant ni contact direct avec le patient (intérêt chez les grands brûlés) ni irradiation. L'avantage fondamental de la MCGO est son fonctionnement à la température ambiante; sans la servitude du refroidissement extrême, l'appareillage devient beaucoup moins encombrant et moins coûteux. Un blindage magnétique minimal est suffisant.

Le «cœur» du capteur est une petite cellule cylindrique en pyrex de 2 cm de long qui contient une vapeur d'atomes de césum (métal paramagnétique, qui en plus a l'avantage de produire de la vapeur à la température ambiante). Chacun des mille milliards de ces atomes contenus dans la cellule agit comme un minuscule aimant, une «toupie magnétique» qui, placée dans un champ magnétique est animé d'un double mouvement de rotation (rotation autour de son axe propre, et rotation autour d'un 2^{ème} axe incliné, rotation que les physiciens appellent mouvement de précession.). La fréquence de ce mouvement de précession est proportionnelle à la force du champ magnétique émis par le cœur; c'est cette fréquence que l'on va

mesurer grâce à une détection optique par spectroscopie laser dont la raie de résonance doit être parfaitement adaptée à celle du césium (principe du «pompage optique»). Le champ magnétique terrestre doit être «neutralisé» par soustraction électronique. Un logiciel traduira la fréquence mesurée en une cartographie magnétique du cœur sous forme d'un graphique coloré, actuellement seulement en 2 dimensions.

La mesure est répétée au dessus du thorax en 36 points disposés en grille, le patient étant couché sur une table mobile qui se déplace sous le capteur fixe. La force et la direction du champ magnétique sont mesurées successivement en chaque point pour la fraction de cycle cardiaque correspondant au complexe QRS, puis à l'onde T de l'ECG. Des aspects cartographiques tout à fait caractéristiques du myocarde sain ou ischémique ont ainsi été individualisés par les cardiologues. En reliant virtuellement le point le plus positif au point le plus négatif du champ on obtient une ligne droite qui pour un cœur normal possède des caractéristiques bien définies: pendant la durée du complexe QRS cette ligne à l'état physiologique bascule et tourne, alors que pour la durée de l'onde T, l'orientation de cette ligne ne bouge pratiquement pas. Si elle le fait, on est avec une très forte probabilité en présence d'une ischémie myocardique. Les altérations magnétiques dues à l'ischémie peuvent précéder les anomalies décelables par l'ECG (3), expliquant la possibilité d'un diagnostic plus précoce. C'est donc dans les situations d'urgence que la MCGO, après les perfectionnements attendus au cours des 2 prochaines années, est appelée à rendre les plus grands services.

A l'heure actuelle, il n'y a pas encore d'études cliniques pour la MCGO. Par contre, plusieurs études utilisant la technologie SQUID ont comparé la magnétocardio-graphie aux méthodes diagnostiques conventionnelles en situation d'urgence. Un travail récemment réalisé au Klinikum Hoyerswerda (Allemagne du Nord-Est) qui dépend de la Faculté de Médecine de Dresden (2) a ainsi comparé chez 290 patients vus en urgence pour des douleurs thoraciques la fiabilité diagnostique de l'ECG, de l'échocardiographie, du dosage de la Troponine I et de la cartographie magnétique. (Une coronarographie servait de test décisif). Il s'est avéré que la sensibilité et surtout la valeur prédictive négative de la magnétocardio-graphie étaient près de deux fois et demi supérieures à celles des trois autres méthodes! Indice supplémentaire de la fiabilité de cette méthode: elle a reçu l'agrément de la sévère Food & Drugs Administration aux USA en 2004.

Un autre champ d'application de la MCGO est l'exploration du cœur fœtal (4). Le département dirigé par le Prof. Weis travaille sur un projet de MCGO fœtale dans un environnement non blindé en collaboration avec le CHUV de Lausanne. Les défis à relever sont entre autres la faiblesse du champ magnétique à détecter, et le parasitage par le champ du cœur maternel. Dix équipes européennes de chercheurs (CH, D, I, GR) travaillent en commun sur un projet soumis à la Commission de Bruxelles.

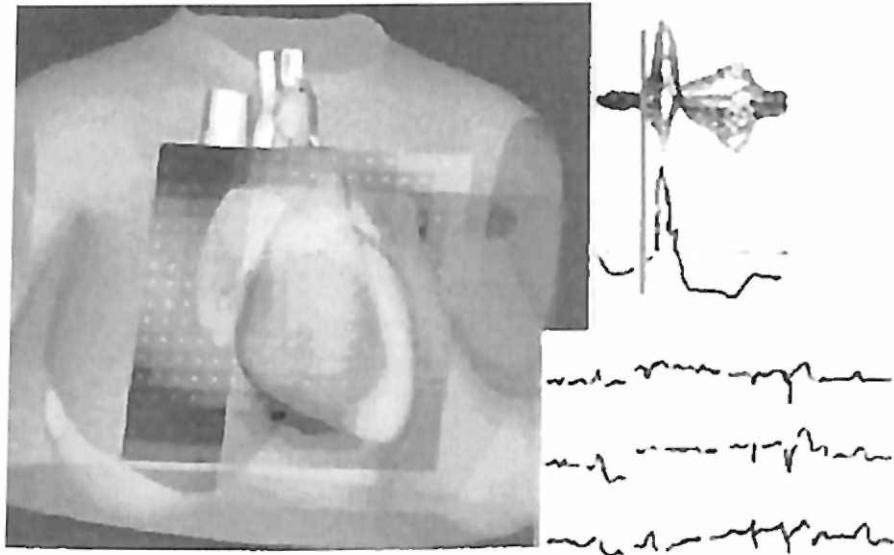


Fig.2: La MCGO: pas de radiation, pas d'injections, examen rapide
(source: www.cardiomag.com)

L'avenir de la MCGO passe en effet par une recherche intensive pour mettre au point des appareillages multicanaux, réduire le temps de mesure de 1-2 heures à 2 minutes, miniaturiser l'électronique, concevoir de nouvelles bobines magnétiques permettant de réaliser des cartographies en trois dimensions, régler de façon automatique la fréquence du laser, etc. Perfectionnée de la sorte, la MCGO pourrait révolutionner (après-demain?) la cardiologie de tous les jours. Encore faudra-t-il donner aux chercheurs les moyens financiers indispensables. Et c'est là que le bât blesse, du moins pour le moment. En terminant son exposé, le Prof. Weis a décrit avec humour mais non sans une certaine amertume son parcours du combattant de chercheur obligé de quémander auprès des instances politiques (suisses autant qu'européennes) des crédits de recherche trop souvent rognés voire refusés tout court... Verra-t-on une fois de plus l'Europe abandonner à des groupes industriels nippons ou américains les futures retombées financières d'une recherche fondamentale de pointe réalisée sur notre continent?

Références:

- 1) www.cardiomag.com.
- 2) www.klinikumhoerswerda.de/sites/wissenschaft/kooperationen.php3?ue.
- 3) Steinberg B.A. et al. (Johns Hopkins Med. Inst., Baltimore) Ann. Noninvasive Electrocadiol. 2005 Apr.; 10(2): 152-60.
- 4) Schiermeier S. et al. Z. Geburtshilfe Neonatol. 2005 Feb.; 209(1): 38-41.

Avec l'aimable autorisation de la Semaine Médicale Luxembourgeoise.

Amaurose fugace d'origine cardiaque

Michaux S., Lebrun F. et Beissel J.*

Amaurosis fugax of cardiac origin.

Abstract:

We present the case of a 49 year old woman who was admitted to the emergency department for dyspnoea, transient amaurosis and limbs oedema. During hospitalisation a full workup revealed multisystemic thrombosis and dilated cardiomyopathy in relation with viral myocarditis due to Coxackie B infection. Diagnosis and treatment will be discussed in light of the litterature.

Keywords: myocarditis, cardiomyopathy, embolism.

Résumé:

Nous rapportons le cas d'une femme de 49 ans hospitalisée en urgence pour dyspnée paroxystique nocturne, amaurose transitoire et oedèmes des membres inférieurs. Au cours de l'hospitalisation, les différents examens complémentaires réalisés nous évoquent un tableau de pathologie systémique thrombotique et de cardiomyopathie dilatée décompensée en relation avec une myocardite virale à Coxsackie B. C'est dans ce contexte que nous abordons la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la myocardite et plus spécifiquement celle d'origine virale.

Mots clés: myocardite, cardiomyopathie, embolisme.

* Service de Cardiologie,
Centre Hospitalier de Luxembourg,
4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg

Introduction

La myocardite se définit comme une atteinte inflammatoire du muscle cardiaque.

Au début du 19^{ème} siècle, le terme «myocardite» était utilisé pour décrire les pathologies du muscle cardiaque non associées aux valvulopathies. A la fin du XX^e siècle une multitude d'observations cliniques relance l'intérêt des recherches et de la compréhension de la physiopathologie du processus inflammatoire au niveau du muscle cardiaque (1).

Les principales causes de myocardites sont représentées dans le tableau (**tableau 1**).

Le cas rapporté nous rappelle que la présentation clinique d'une myocardite peut être très variable allant du patient asymptomatique au tableau de d'insuffisance cardiaque fulminante en passant par une multitude de tableaux cliniques différents aboutissant fréquemment à un diagnostic tardif de CMD.

Cas clinique

Madame B., âgée de 49 ans se présente aux urgences pour orthopnée et dyspnée d'effort d'aggravation progressive, associée à des oedèmes des membres inférieurs évoluant depuis quelques semaines.

La patiente signale également une cécité quasi complète de l'œil gauche apparue quelques jours auparavant. Dans les antécédents on note essentiellement un tabagisme important. La patiente ne prend aucune médication.

A l'**examen clinique** d'entrée, on relève une pression artérielle de 120/70 mmHg, un pouls tachycarde à 110/minute, l'absence de pyrexie et la présence d'œdèmes des membres inférieurs prenant le godet.

L'auscultation cardiaque révèle un bruit de galop, l'auscultation pulmonaire quant à elle met en évidence un murmure vésiculaire discrètement diminué aux deux bases. L'examen des axes vasculaires ne révèle ni souffle carotidien ni souffle fémoral. La propédeutique abdominale est sans particularité. L'examen neurologique confirme le déficit du champ visuel G de type hémianopsie homolatérale.

L'**ECG** est variable dans le temps, en rythme sinusal, de temps à autres avec des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), puis des signes d'ischémie sous-épicardique étendue et enfin un bloc de branche gauche (BBG).

La **radiographie thoracique** à l'admission ne montre qu'une accentuation discrète de la trame broncho-vasculaire surtout à la base droite

La **prise de sang** réalisée aux urgences met en évidence une hyperleucocytose à 12.7 G/l, un syndrome inflammatoire avec une CRP à 209 mg/l, une vitesse de sédimentation à 100 mm à la première heure, une perturbation du bilan hépatique de type mixte, choléstase et cytolysé, en relation avec une stase hépatique. On

Tableau 1
Causes de Myocardite

Infectieuses	Immunologiques	Toxiques
Virus: Coxsackies Echovirus HIV, EBV, CMV Hépatite A et C Parvovirus Poliovirus Herpes simplex Influenza A, B ...	Allergiques: Amitriptyline Cephaclor Colchicine Furosemide Lidocaïne Pénicilline Phénitoïne Tétracycline ...	Médicaments: Anthracyclines Ethanol Cyclophosphamide Catécholamines ...
Bactéries: Corynebactéries Haemophilus influenzae Mycoplasme pneumoniae Serratia M. Strepto. pneumoniae Treponème pâle ...	Alloantigènes: Rejet de greffe	Métaux lourds: Cuivre Plomb Mercure Fer ...
Spirochètes: Borrelia burgdorferii Leptospira ...	Autoantigènes: Maladie de Chagas Chlamydia pneumoniae Sarcoïdose Sclérodermie LED ...	Agents physiques: Choc électrique Hyperthermie Rayons ionisants ...
Mycoses: Actinomyces Aspergillus Candida ...		Divers: Arsenic CO Piqûres d'insectes ...
Protozoaires: Toxoplasma gondii Trypanosoma cruzi ...		
Parasites: Echinococcus granulosus Taenia solium ...		
Rickettsies: Coxiella burnetii Rickettsia rickettsii ...		

note aussi une élévation des D-dimères à 2320 ng/ml. Les CPK sont normales et la troponine T est augmentée à 0.18 ng/ml.

L'avis **ophtalmologique** suspecte une neuropathie optique rétrobulbaire gauche, voire une maladie de Horton.

L'**échographie cardiaque** initiale met en évidence un tableau de cardiopathie dilatée avec une altération sévère de la fonction systolique globale du ventricule gauche (VG) avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) mesurée à 20%, des signes d'élévation des pressions de remplissage du VG, une insuffisance mitrale importante, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) modérée à sévère et un épanchement péricardique circonférentiel discret sans répercussion hémodynamique.

Au **scanner thoraco-abdominal** on observe un épanchement pleural bi-latéral, une image compatible avec un thrombus apical au niveau du VG, et la présence de petits caillots au sein des artères lobaires inférieures droites et gauches compatibles avec des emboles pulmonaires. A l'étage abdominal on objective par la suite un infarctus splénique trifocal et une zone d'ischémie rénale bilatérale.

L'**écho-doppler** des vaisseaux du cou montre une thrombose de la carotide interne gauche avec un thrombus occlusif. Par ailleurs, les parois carotidiennes sont saines et les flux au niveau des artères vertébrales et sous-claviaires sont présents.

Le **scanner cérébral** est sans particularité.

Devant ce tableau de pathologie systémique thrombotique, on réalise un **bilan biologique** exhaustif comprenant un bilan de coagulation normal (PT, APTT, fibrinogène, Protéine C, Protéine S, Antithrombine III, anticoagulant lupique, homocystéine à jeun et mutation pour le facteur V Leiden et PT), une analyse immunopathologique avec un facteur rhumatoïde négatif, ANCA négatifs, Ac. anti-béta-2 glycoprotéine négatif et Ac. anti-muscle strié négatif.

Le bilan sérologique montre une serologie positive pour Coxackies B1, B3, B4 et B6.

Le reste du bilan est négatif (VDRL, TPHA, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae, Cytomégalovirus, réaction de Paul-Bunnel-Davidsohn, HIV, sérologies hépatite A, B, C et Parvovirus B19). Les tests thyroïdiens sont normaux.

Les hémocultures réalisées à blanc sont stériles.

L'**analyse chimique des urines** de 24 heures met en évidence en protéinurie importante à 3 g/ 24 h, par ailleurs, la culture des urines est négative.

Dans ces conditions, une **biopsie rénale** est réalisée et l'**analyse anatomopathologique** met en évidence une glonérulonéphrite extramembraneuse de type I.

La **biopsie de l'artère temporaire** est négative.

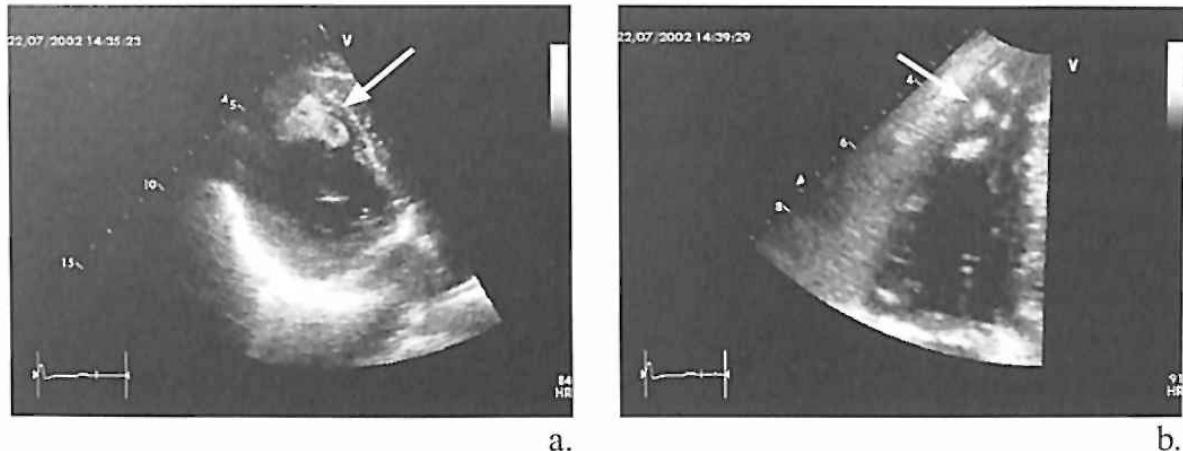


Fig. 1: a. Thrombus au niveau de l'apex du VG; b. Thrombus au niveau de l'apex du VD.

La coronarographie réalisée dans le cadre d'un bilan diagnostic d'une CMD ne met en évidence aucune lésion coronaire significative.

Au cours de l'hospitalisation, les échographies cardiaques de contrôle ont montré la présence de thrombi multiples accolés à l'endocarde de l'apex du ventricule gauche, du septum et de la paroi inférieure ainsi que l'apex du ventricule droit (Fig. 1).

Le traitement instauré comporte essentiellement un traitement classique d'insuffisance cardiaque (furosémide, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et bêta-bloquants), une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) relayée par anti-vitamine K (AVK) et une corticothérapie débutée de façon empirique.

L'évolution, en cours d'hospitalisation, est marquée par une amélioration clinique nette des signes d'insuffisance cardiaque avec amendement de la dyspnée, perte de poids d'environ 10 kg, amélioration de la FEVG objectivée à l'échocardiographie avec une fraction d'éjection aux environs de 40 % en fin d'hospitalisation, normalisation des pressions de remplissage du VG, régression de l'HTAP et disparition des thrombi endocavitaire. D'un point de vue néphrologique, on assiste à une régression de la protéinurie/24 hrs, laissant penser que les signes de glomérulopathie pouvaient être en relation avec la virose initiale.

Un contrôle évolutif de l'écho-doppler des vaisseaux du cou réalisé après quelques mois montre l'apparition d'un petit chenal au sein du thrombus en voie d'organisation au niveau de la carotide interne gauche.

Dans notre cas, l'étiologie retenue et la plus probable face à ce tableau de pathologie systémique thrombotique et de CMD est la suivante: la patiente a souffert d'une myocardite à priori virale responsable d'un effondrement de la fonction cardiaque. Cette hypokinésie globale a favorisé la formation de nombreux thrombi

intracavitaire droite et gauche, embolisés dans plusieurs territoires systémiques (carotide interne gauche, cerveau, reins, rate et poumons).

Discussion

Épidémiologie

L'incidence de la myocardite virale dans la population générale est difficile à évaluer et peu connue. Pour la prévalence, selon des séries autopsiques elle varierait de 0.38 à 5%.

Les virus constituent une cause importante de myocardites en Amérique du Nord et en Europe. Parmi les différentes causes de myocardites virales, les entérovirus cardiotropes, notamment les virus Coxackies du groupe B et les Echovirus ont été plus largement étudiés. Cependant de récentes informations suggèrent que les adénovirus peuvent également être responsables.

Des séquences virales ont été identifiées dans les biopsies endomyocardiques de patients présentant des signes cliniques de myocardite ou porteur d'une cardiomyopathie dilatée idiopathique, suggérant une étiologie virale plus fréquente pour la CMD (1).

Dans nos contrées, certaines infections, véhiculées par les tiques, par *Borrelia burgdorferi* responsable de la maladie de Lyme et pouvant évoluer en myocardite, péricardite et troubles du rythme cardiaque doivent être prises en compte (2).

Les cardiomyopathies dilatées virales représenteraient moins de 10% des CMD non ischémiques, mais leur diagnostic demeure difficile. Elles évoluent en trois phases successives au moins dans les modèles animaux. La première phase est contemporaine de l'infection virale et l'atteinte myocardique est probablement la conséquence directe de la destruction myocytaire par le virus. Au cours de la deuxième phase, un phénomène auto-immun, déclenché par l'atteinte virale, est dirigé contre le myocarde. Pendant la troisième phase, la CMD continue à se développer indépendamment de tout processus immunitaire. Ce remodelage peut être accéléré par la présence du virus (3).

Classification

Depuis 1991, il existe une classification pour les myocardites post virales selon les critères suivants: La présentation clinique de départ, la taille du VG et la FEVG, les résultats de la biopsie endomyocardique, l'évolution clinique et l'évolution histologique. Selon ces critères on distingue quatre entités réparties en myocardite fulminante, subaiguë, chronique active et chronique persistante (4).

Tableau clinique

Les modes de présentation de la myocardite sont variables (5). A côté des patients asymptomatiques ne présentant que des anomalies électrocardiographiques, certains patients présentent des symptômes d'insuffisance cardiaque gauche (dyspnée

pour un effort minimum, orthopnée et dyspnée paroxystique nocturne) et droite (distension hépatique, gènes abdominales et oedèmes des membres inférieures) avec dilatation ventriculaire. Parfois une myocardite aiguë peut se présenter en quelques heures voire quelques jours avec un tableau fulminant caractérisé par de la fièvre et une altération des fonctions rénales, hépatiques et cardiaques conduisant jusqu'au choc cardiogénique, défaillance organique multiple voire le décès. La douleur thoracique est présente chez un tiers des malades malgré des artères coronaires normales, elle peut être due à une hypertension artérielle pulmonaire, à une atteinte du péricarde, à une ischémie des micros vaisseaux ou d'origine indéterminée.

L'examen clinique permet de détecter une tachycardie voire un trouble du rythme, un bruit de galop (B3), un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle, des râles de stase aux bases pulmonaires et un oedème périphérique prenant le godet.

Les embolies systémiques constituent parfois le premier signe. Elles naissent des ventricules dilatés ou des oreillettes et s'accompagnent fréquemment d'une fibrillation auriculaire (6, 7).

De plus d'autres signes suggérant une infection peuvent être présents (fièvre, toux, rash cutané, myalgies, arthralgies, ...)

Cependant, malgré une histoire de symptômes récents, il est difficile de démontrer la cause primaire car la plupart des infections virales systémiques peuvent déprimer la fonction myocardique, au moins transitoirement, en induisant la production de cytokines. De nombreux cas attribués à une myocardite aiguë peuvent représenter une myocardite chronique asymptomatique exacerbée par une maladie virale aigüe.

Diagnostic et examens complémentaires

Les analyses de laboratoire mettent généralement en évidence une leucocytose, une élévation de la vitesse de sédimentation et une élévation fréquente de la CPK témoignant d'une myosite des muscles cardiaques et squelettiques. La mesure du taux sérique des troponines cardiaques T et /ou I chez les patients chez qui une myocardite est suspectée sur base clinique, peut fournir la preuve évidente d'une destruction des cellules myocardiques avec un taux de sensibilité qui excède ceux des autres mesures enzymatiques (8, 9). L'augmentation significative du **taux sérique des Ac. viraux** peut être utile pour affiner le diagnostic en cas de myocardite virale suspectée. Cependant, un taux de dilution hautement significatif est rarement obtenu.

L'électrocardiogramme peut montrer une tachycardie sinusale, un trouble du rythme (arythmie ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire...), une diminution de l'amplitude du QRS et un sous-décalage non spécifique du segment ST avec hypovoltage ou inversion des ondes T. Le BBG est fréquent.

La radiographie thoracique montre une cardiomégalie et / ou un épanchement pleural, souvent droit, associés aux signes d'hypertension veineuse pulmonaire et d'œdème interstitiel.

Les anomalies échographiques observées au cours des myocardites aiguës sont polymorphes et peu spécifiques: altération de la fonction contractile du VG (69%) souvent sans ou avec une dilatation cavitaire mineure, dysfonction systolique du ventricule droit (VD) (23%), trouble de la fonction diastolique du VG et/ou du VD, HVG (20%), hyperéchogénicité pariétale localisée (25%), thrombus intra-ventriculaires (15%), dilatation bi-auriculaire et épanchement péricardique peu abondant (10).

La scintigraphie au Gallium 67 est une technique peu spécifique qui permet de visualiser l'infiltration leucocytaire, quant à la **scintigraphie aux Ac. Anti-myosine** marqués à l'Indium 111, cet examen n'est plus disponible dans la pratique courante (5).

La résonance magnétique nucléaire (RMN) permet, de façon non invasive, de localiser et d'évaluer l'étendue des anomalies tissulaires, tant pour le diagnostic que pour le suivi des lésions myocardiques (5, 11).

Le cathétérisme cardiaque qui est réservé aux patients dont le diagnostic reste incertain après les explorations non invasives, en particulier lorsqu'il existe une douleur thoracique, permet d'exclure toute coronoropathie.

La myocardite, si l'on s'en tient à la définition stricte qui nécessite une infiltration lymphocytaire extensive avec une nécrose des myocytes adjacents sur la biopsie endomyocardique, est retrouvée chez moins de 20% des malades biopsiés dans les premières semaines qui suivent la survenue des signes typiques et moins souvent après (5%) (12).

Des études récentes suggèrent que la détection, par PCR, de la présence de gé nome viral dans **les biopsies endomyocardiques** peut fournir des informations diagnostiques et pronostiques, permettant d'une part de faire la différence entre myocardite virale et inflammatoire et d'autre part de détecter la persistance de sé quences virales chez les patients porteur d'une CMD, en relation avec une grande valeur prédictive de mauvais pronostic. Le gé nome viral a été identifié dans moins de 20 % des patients avec myocardite présumée et dans 10 à 34 % des patients avec CMD (13).

De plus, la biopsie endomyocardique n'est pas dénuée de risques puisqu'il existe un taux de complications d'environ 6 % dépendant de l'accès veineux pour la moitié des cas et de la procédure elle-même pour l'autre moitié des cas (4).

Pronostic et traitement

Le pronostic général de l'insuffisance cardiaque de survenue récente dû à une myocardite virale est variable: amélioration majeure de la FEVG chez 50 % des malades, stabilisation à un niveau fonctionnel inférieur dans 25 % des cas et

évolution vers une détérioration suffisamment sévère pour imposer une transplantation cardiaque voire une assistance ventriculaire en urgence chez 25 % des patients (12).

Sur le plan thérapeutique, éradiquer le virus est la thérapeutique logique pendant la phase précoce, mais pourrait être utile dans la phase secondaire ou même à la phase tertiaire si l'infection participe au processus de remodelage. Interrrompre la réaction immunitaire peut être bénéfique dans la phase secondaire, lors de laquelle elle est dirigée contre les cellules myocardiques et non contre l'organisme causal, mais il faut au contraire renforcer la réaction immunitaire au cours de la phase primaire.

Quoiqu'il en soit, le bénéfice des thérapeutiques anti-virales n'a été démontré que chez les animaux, et les études randomisées d'immunosuppresseurs avec cyclosporine et azathioprine associés ou non à la prednisone n'ont pas montré de bénéfice à ce jour (3). Néanmoins, le traitement de première ligne à instaurer en cas de myocardite est un traitement symptomatique visant à lutter contre les symptômes de l'insuffisance cardiaque comprenant: diurétiques, IEC et bêta-bloquants associé ou non à un contrôle agressif de la HTA. L'utilisation de la digoxine doit se faire avec prudence et à faible dose car elle augmenterait le relargage des cytokines proinflammatoires et la mortalité dans le modèle animal (14). Les spasmes micro-vasculaires sont une composante de la myocardite, c'est pourquoi il est recommandé d'utiliser avec prudence voire d'éviter les agents précipitant ou exacerbant ces spasmes (4).

Chez les patients avec symptomatologie sévère, les «soins supportifs» doivent inclure un traitement intraveineux d'agents inotropes ou l'implantation d'une assistance ventriculaire. La formation de thrombus pariétal étant fréquente dès que la dilatation des cavités est importante, l'anticoagulation par HBPM ou héparine non fractionnée, relayée par AVK est utilisée pour prévenir les embolies systémiques ou pulmonaires.

Les arythmies cardiaques qui compliquent souvent la phase aiguë à type de myocardite et la phase chronique dilatée de la myocardiopathie seront traitées par les médicaments antiarythmiques tout en évitant les agents inotropes négatifs (dysopiramide, procaïnamide). Le bloc auriculo-ventriculaire associé à la myocardite aiguë tend souvent à disparaître et l'électrostimulation permanente n'est habituellement pas nécessaire.

Le repos, le sommeil et l'élimination du stress sont des éléments à prendre en considération dans le traitement de la myocardite, comme en témoigne un taux de décès plus important chez les jeunes athlètes.

Conclusion

La myocardite virale, entité aux facettes multiples, peut être responsable de CMD et de morts subites inexplicées, elle est difficile à reconnaître en raison de moyens diagnostiques pauvres et son traitement reste actuellement controversé.

Cependant, l'instauration d'un traitement contre l'insuffisance cardiaque permet d'obtenir une guérison dans 50 % des cas.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med. 2000, **343**, 1388-98.
2. Bergler-Klein J, Stanek G. Myocarditis. N Engl J Med. 2001, **344**, 857.
3. Jondeau G. Cardiomyopathies dilatées virales. C138 Arch Mal Coeur Vaiss. 2005, **98**, 23-32.
4. Zipes D, Libby P, Bonow R, Braunwald E. Braunwald's heart disease, a textbook of cardiovascular medicine. Septième édition, volume deux. Elsevier Saunders, USA, 2005, 1700-1704.
5. Lemaitre F, Close L, Plein D et al. Acute myocarditis: from chest pain to cardiogenic shock. Ann Cardiol Angeiol. 2005, **54**, 97-102.
6. Owen G, Bajaj BP, Sheers R. Acute viral myocarditis causing systemic embolization. Hosp Med. 1998, **59**, 734.
7. Kojima J, Miyazaki S, Fujiwara H et al. Recurrent left ventricular mural thrombi in a patient with acute myocarditis. Heart Vessels. 1988, **4**, 120-2.
8. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW et al. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation. 1997, **95**, 163-8.
9. Lauer B, Niederau C, Kuhl U et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. J Am Coll Cardiol. 1997, **30**, 1354-9.
10. Klimeczak Ch. Echocardiographie clinique. Quatrième édition. Masson, Paris, 2001, 125.
11. Laissy JP, Messin B, Varenne O et al. MRI of acute myocarditis: a comprehensive approach based on various imaging sequences. Chest. 2002, **122**, 1638-48.
12. Bennet JC, Plum F et al. CECIL, traité de médecine interne. Première édition française. Flammarion, Paris, 1997, 327-329.
13. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with «idiopathic» left ventricular dysfunction. Circulation. 2005, **111**, 887-93.
14. Matsumori A, Igata H, Ono K et al. High doses of digitalis increase the myocardial production of proinflammatory cytokines and worsen myocardial injury in viral myocarditis: a possible mechanism of digitalis toxicity. Jpn Circ J. 1999, **63**, 934-40.

HPLC analysis of generic antiretroviral drugs purchased in Rwanda

Marc Schuman ^{a,*}, Serge Schneider ^a, Christine Omes ^b, Robert Wennig ^a,
Léon Fundira ^c, Jean-Claude Tayari ^d, Vic Arendt ^c

Abstract

A reversed phase HPLC method using photo diode array detection for the simultaneous quantification of lamivudine, stavudine, nevirapine, zidovudine, methyl paraben and propyl paraben in solid and liquid drug formulations was developed and validated. The separation was achieved using a Waters Symmetry C8 column, using a mobile phase gradient comprising 50 mM NaH₂PO₄ (pH 3.8) and acetonitrile (95:5 to 45:55, v/v) and a flow gradient (0.5 to 1.0 ml/min). The limits of detection and quantification were below 19 ng/ml and 55 ng/ml respectively. The intra- and inter-day assay precisions were within 4.4% relative standard deviations. The developed method was applied to 12 different generic antiretroviral medications, consisting of tablets, capsules and solutions, produced by two Indian manufacturers and purchased by the Central Agency of Essential Drug Procurement of Rwanda for the ESTHER project in Rwanda. The average content of the antiretroviral agent(s) compared to the labeled amount(s) was 101.4%. Methyl paraben and propyl paraben, added to solutions as preservatives, were within the FDA recommended limits.

Keywords: Lamivudine, Stavudine, Nevirapine, Zidovudine, Methyl paraben, Propyl paraben, High-performance liquid chromatography, Pharmaceutical analysis, Generic drugs.

* Corresponding author:

Dr Marc Schuman

Laboratoire National de Santé – Division de Toxicologie
Université du Luxembourg
162a Avenue de la Faïencerie – L-1511 Luxembourg
Tel.: +352 46 66 44-6729 – Fax: +352 22 13 31
E-mail: marc.schuman@uni.lu

^a Laboratoire National de Santé, Université du Luxembourg, 162a Avenue de la Faïencerie, L-1511 Luxembourg, ^b Lux-Development, Programme ESTHER, CHU, Kigali, Rwanda, ^c Centrale d'Achat des Médicaments Essentiels du Rwanda (Camerwa), Kigali, Rwanda, ^d Centre Hospitalier Universitaire de Kigali, Rwanda, ^e Centre Hospitalier de Luxembourg, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg.

1. Introduction

Combination antiretroviral therapy (CART) has resulted in a significant improvement of the health condition of HIV infected people, foremost in the western world. However, only about 1% of HIV-infected people in sub-saharan Africa have access to any HIV treatment [1]. This number is slowly rising due to the availability of generic antiretroviral drugs which have lowered the price for treatment from an estimated 10.000 dollars/patient/year to below 300 dollars/patient/year. However, the steep demand for cheap medicines has created a large market of counterfeit and/or substandard drugs. WHO estimates that around 25% of the developing countries' drug trade consists of counterfeits or of medicines of substandard quality [2]. Although antibiotic, anti-malarial or anti-tuberculosis preparations seem to be most affected [3], some cases on substandard anti-HIV medication have surfaced [4-6].

The aim of the present study was to quantify the antiretroviral agents lamivudine, stavudine, nevirapine and zidovudine and the preservatives methyl paraben and propyl paraben contained in 12 different generic antiretroviral medications. The medicines were bought by Lux-Development and the Central Agency for Essential Drug Procurement of Rwanda for the ESTHER project and were used at the University Hospital of Kigali for treatment of hospitalised patients in HIV stadium IV or in HIV stadium III and having a CD₄ cell count < 200/mm³. To our knowledge, no HPLC-based method for the simultaneous and quantitative determination of lamivudine, stavudine, nevirapine, zidovudine, methyl paraben and propyl paraben in pharmaceutical dosage forms has yet been reported. However, Penzak and co-workers published a report on the quality of generic nevirapine formulations using HPLC [7]. The average accuracy of nevirapine content in Triomune 30, Triomune 40, Nevimune and Nevirex versus the labeled amount was 99%. Furthermore, a comparison of generic zidovudine and lamivudine and the GlaxoSmithKline brand tablets was published by Henry et al. [8]. Otherwise, a number of reports are available for the determination of antiretroviral drugs in biological matrices [9-12].

2. Experimental

2.1. Materials

Lamivudine was obtained from Glaxo Smith Kline (Middlesex, UK). Stavudine, zidovudine, methyl paraben and propyl paraben were purchased from Sigma-Aldrich (Bornem, Belgium). Nevirapine was a gift from Boehringer Ingelheim (Germany). Sodium dihydrogen phosphate monohydrate (ACS grade) and orthophosphoric acid (Pro Analysis) were from Merck (Darmstadt, Germany). Solvents used for assay development and HPLC analysis were of HPLC grade and purchased from C2M (Florange, France).

2.2. Stock Solutions

Stock solutions of lamivudine, stavudine, nevirapine, zidovudine at a concentration of 2.1 mg/ml, 1.0 mg/ml, 2.7 mg/ml 3.9 mg/ml respectively were prepared in water or methanol. Internal standard (caffeine), propyl paraben and methyl paraben stock solutions were prepared at a concentration of 1.0 mg/ml, 1.0 mg/ml and 1.0 mg/ml respectively in methanol.

2.3. Chromatographic Equipment and Conditions

The HPLC system consisted of a Dionex ASI-100 Automated Sample Injector, a Dionex P580 Pump, a Dionex PDA-100 Photo Diode Array Detector and a Dionex STH-585 Column Oven. The column used was a Symmetry C8, 5 µm bead size, 3.9 x 150 mm from Waters protected with a Waters Sentry (Symmetry C8) guard column. The column was maintained at a temperature of $30 \pm 1^\circ\text{C}$. Analytical runs were processed by the Chromeleon Client software (version 6.11) from Dionex. The chromatographic separation was performed with gradient elution. The mobile phase components were acetonitrile and sodium dihydrogen phosphate buffer (pH 3.8 adjusted with diluted orthophosphoric acid, 50 mM). Before each sample injection, the column was equilibrated at an acetonitrile concentration of 5%. After sample injection, the acetonitrile concentration was kept stable at 5% for 15 min followed by a linear increase from 5% to 55% over 25 min. The acetonitrile concentration was kept at 55% for 10 min before returning to 5% over 5 min. The mobile phase flow was set to 0.5 ml/min for 40 min followed by a flow gradient to 1.0 ml/min over 0.5 min. The flow was kept at 1.0 ml/min over a period of 9.5 min before returning to 0.5 ml/min over 5 min. Lamivudine, stavudine, nevirapine, zidovudine, methyl paraben, propyl paraben and internal standard were detected at 275 nm. The injection volume was 100 µl.

2.4. Calibration Curves

Standard solutions for HPLC were prepared by dilution with mobile phase by varying the concentration of lamivudine in the range 0.2-20 µg/ml (7 calibration points), stavudine and nevirapine in the range 0.5-50 µg/ml (5 calibration points), zidovudine in the range 0.1-20 µg/ml (11 calibration points), methyl paraben and propyl paraben 0.05-20 µg/ml (8 calibration points) and maintaining the concentration of internal standard at 1.0 µg/ml. The calibration curve was obtained by plotting the ratio of the peak area of the drug to that of internal standard against the drug concentration.

2.5. Sample Preparation

The following formulations of antiretroviral drugs were analysed:

- a) Triviro LNS 30 (lamivudine, stavudine, nevirapine), Coviro LS 30 (lamivudine and stavudine), Coviro LS 40 (lamivudine and stavudine), Avolam 150 (lamivudine), Avacomb (lamivudine and zidovudine), AviroZ-300 (zidovudine) produced by Ranbaxy Laboratories Limited (Jejuri, India).

- b) Zidovir (zidovudine), Zidovir 100 (zidovudine), Zidovir 300 (zidovudine), Lamivir (lamivudine), Nevimune (nevirapine), Triomune 40 (lamivudine, stavudine, nevirapine) produced by Cipla Limited (Mumbai, India).

For the quantitative analysis of solid formulations, twenty tablets of each medication were weighed, crushed and combined. In the case of capsules (Zidovir 100) only the contents were considered. An accurately weighed amount of powder was dissolved in 25.0 ml of HPLC grade water and sonicated for 10 min. Appropriate analytical solutions with concentrations in the calibration range were prepared by 100 fold dilution of the previously prepared stock solution with mobile phase, and addition of ISTD (final concentration = 1.0 µg/ml). An aliquot of 100 µl was used for injection in the HPLC system. For the liquid formulations, 8 different samples (1.0 ml) from each drug were taken. These samples were diluted 1000 times before HPLC analysis, the final concentration of ISTD being 1.0 µg/ml. Concentration of antiretroviral drugs were obtained by multiplication of the crude HPLC results with the dilution factor.

3. Results and discussion

The UV-spectra of the drugs show absorption bands at 275 nm and 200 nm for lamivudine, 267 nm and 210 nm for stavudine, 282 nm and 215 nm for nevirapine, 267 nm and 209 nm for zidovudine, 256 nm for methyl- and propyl paraben (Fig. 1). The wavelength of the photodiode array detector was set to 275 nm, which presents the best possible compromise between low background noise, good detection sensitivity and reproducibility.

In the selected experimental conditions, lamivudine, stavudine, internal standard, zidovudine, nevirapine, methyl paraben and propyl paraben were cleanly separated and exhibited a well-defined chromatogram with retention times of 6.5 min, 13.8 min, 27.5 min, 29.8 min, 35.4 min, 37.1 min and 42.4 min, respectively. No interfering peaks, due to tablet excipients, absorbing in the range of 200–400 nm were found in the chromatogram (Fig. 2).

Regression data for lamivudine, stavudine, nevirapine, zidovudine, methyl paraben and propylparaben are shown in Table 1. Regression curves were forced through the origin. Linearity was established over the entire calibration range for all compounds (correlation coefficients > 99.9%). Method validation included determination of LOD (signal to noise ratio = 3) and LOQ (signal to noise ratio = 6) and of intra-day and inter-day precision (5 injections of a mixture containing all investigated compounds on the same day and on three separate days) (Table 2). LOD values ranged from 5 ng/ml for nevirapine to 18 ng/ml for lamivudine and zidovudine. LOQ values were 2-4 times lower than the lowest calibration point. Intra-day and inter-day precision gave satisfying results (RSD < 5%).

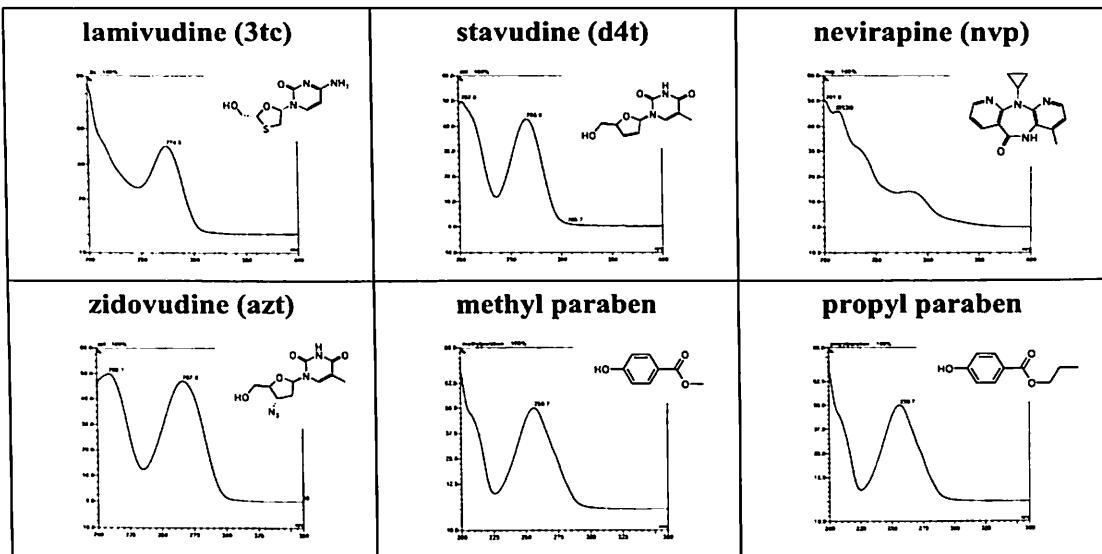


Fig. 1. Formulas and UV spectra of antiretroviral drugs lamuvidine, stavudine, nevirapine, zidovudine and of preservatives methyl paraben and propyl paraben.

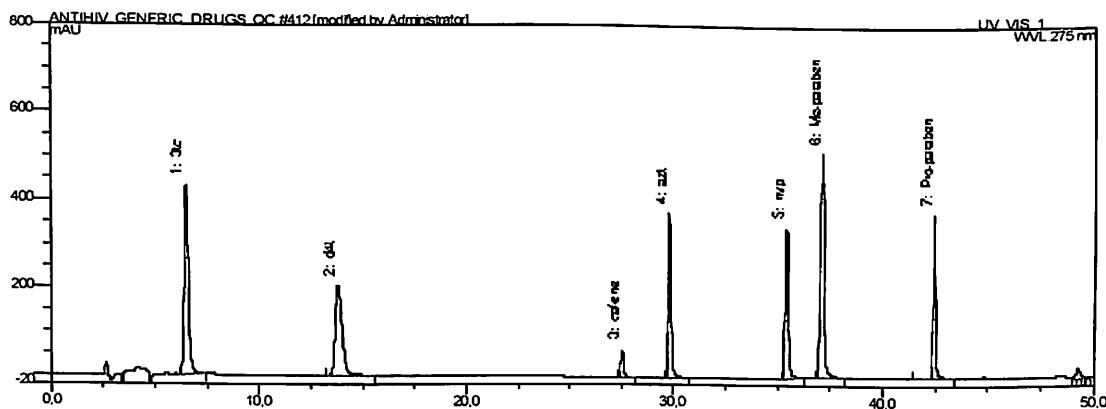


Fig. 2. Chromatogram of lamivudine, stavudine, ISTD (caffeine), zidovudine, nevirapine, methylparaben and propylparaben obtained at 275 nm.

Table 1 Regression data of the different antiretroviral and preservative agents assayed.

Compound	Slope \pm SD	Calibration Points	Linearity Range ($\mu\text{g/ml}$)	Correlation Coefficient (%)
lamivudine	80935.4 ± 6.4	19	0.2-20.0	99.99
stavudine	68239.4 ± 15.3	15	0.5-50.0	99.99
nevirapine	51539.5 ± 27.6	15	0.5-50.0	99.97
zidovudine	56197.4 ± 4.2	11	0.1-20.0	99.99
methyl paraben	87356.4 ± 16.3	23	0.05-20.0	99.96
propyl paraben	36566.2 ± 2.9	23	0.05-20.0	99.99

Table 2 Validation data.

Compound	LOD (ng/ml)	LOQ (ng/ml)	Intra-day precision (RSD, n=5, %)	Inter-day precision (RSD, n=15, %)
lamivudine	18	54	0.37	2.27
stavudine	11	32	0.44	2.13
nevirapine	5	16	0.28	0.73
zidovudine	18	53	0.33	0.86
methyl paraben	10	30	0.31	4.35
propyl paraben	13	40	0.37	1.15

Before analysing the contents of the generic antiretroviral medicines, the weight variation between 20 tablets/capsules of each drug was determined. For the tablets the RSD was inferior to 1.3%, whereas for capsules a RSD of 3.5% has been calculated.

The quantification results of the generic drugs are listed in Table 3. The maximum content observed was 110.0% of zidovudine as compared to the label claim in the case of Zidovir 300 tablets. The minimum content was 88.0% of nevirapine in the Nevimune tablets. The mean drug content in the analysed generic formulations was 101.4 % (range 88.0–110.0 %) of the claimed label content.

Table 3 Quantification results of generic drugs available in Kigali. (tab = tablet, cap = capsule, sol = solution).

Proprietary Name	Drug Analysed	Label Claim	Mean Amount Found	% of Label Claim
Triviro LNS30(tab)	lamivudine	150 mg/tab	151.9 mg	101.2
	stavudine	30 mg/tab	28.0 mg	93.5
	nevirapine	200 mg/tab	183.2 mg	91.6
Coviro LS 30 (tab)	lamivudine	150 mg/tab	157.2 mg	104.8
	stavudine	30 mg/tab	29.5 mg	98.3
Coviro LS 40 (tab)	lamivudine	150 mg/tab	158.2 mg	105.5
	stavudine	40 mg/tab	39.8 mg	99.5
Avolam 150 (tab)	lamivudine	150 mg/tab	158.9 mg	105.9
Triomune 40 (tab)	lamivudine	150 mg/tab	165.8 mg	110.5
	stavudine	40 mg/tab	38.0 mg	95.0
	nevirapine	200 mg/tab	182.3 mg	91.2
Avacomb (tab)	lamivudine	150 mg/tab	159.9 mg	106.6
	zidovudine	300 mg/tab	328.5 mg	109.5
Nevimune (tab)	nevirapine	200 mg/tab	176.0 mg	88.0
AviroZ-300 (tab)	zidovudine	300 mg/tab	324.4 mg	108.1
Zidovir 100 (cap)	zidovudine	100 mg/cap	107.6 mg	107.6
Zidovir 300 (tab)	zidovudine	300 mg/tab	330.0 mg	110.0
Zidovir (sol)	zidovudine	10 mg/ml	9.4 mg/ml	93.9
Lamivir (sol)	lamivudine	10 mg/ml	10.5 mg/ml	105.4

Furthermore, in the liquid formulations two substances, methyl paraben (methyl-*p*-hydroxybenzoate) and propyl paraben (*n*-propyl-*p*-hydroxybenzoate), not mentioned on the notice nor on the label of the three liquid formulations, were identified and quantified. These two substances are generally used as preservatives to protect the liquid formulations from microbial contamination [13]. Methyl- and propyl paraben have been classified as inactive ingredients in food, cosmetic and pharmaceutical preparations. The maximum concentrations in oral solutions as

recommended by the FDA are 0.4 % for methyl paraben and 0.02 % for propyl paraben [14]. Quantification results are listed in Table 4. The amount of methyl paraben and propyl paraben determined here were all within the recommended FDA concentrations.

Table 4 *Quantification results of methyl paraben and propyl paraben in liquid formulations (sol = solution).*

Proprietary Name	Preservatives	Label Claim	Amount Found (%, w/w)
Zidovir (sol)	methyl paraben propyl paraben	none	0.18 0.02
Lamivir (sol)	methyl paraben propyl paraben	none	0.20 0.02

4. Conclusion

The investigated medicines have an average content of active compound(s) of 101.4%, compared to the labeled amounts. Methyl paraben and propyl paraben content found in the liquid formulations were below FDA recommendations. Thus, good quality generic antiretroviral drugs are available to AIDS patients in Rwanda. These results complement a recent study carried out on the combination pill Triomune (lamivudine 150 mg, stavudine 40 mg, nevirapine 200 mg) which has been shown to be bioequivalent to the branded HIV drugs given separately to healthy volunteers [15]. Moreover, the combination of several antiretrovirals necessary for an HIV treatment regimen in one pill could help patients to better adherence.

Acknowledgements

The authors would like to thank Boehringer Ingelheim for their gift of nevirapine and the “Fond de Lutte contre le Traffic des Stupéfiants” for their generous financial support.

REFERENCES

1. World Health Organization says failure to deliver AIDS medicines is a global health emergency. WHO Press Release 2003; September.
2. Pincock S. WHO tries to tackle problem of counterfeit medicines in Asia. Brit. Med. J. 2003; 327: 1126.
3. Newton PN, White NJ, Rozendaal J, A., Green MD. Murder by fake drugs.

Brit. Med. J. 2002; 324: 800-801.

4. Apoola A, Sriskandabalan PS, Wade AAH. Self-medication with zidovudine that was not. Lancet 2001; 357 (9265): 1370.
5. Counterfeit Antiretroviral Drugs. 2003 <http://www.medscape.com/viewarticle/465033> [accessed 2005 May 29th].
6. Counterfeit triple antiretroviral combination product (Ginovir 3D) detected in Côte d'Ivoire. Analysis Bulletin No 2003/U/NX/20391/M/NC, 11.07.2003, Direction des Laboratoires et des Contrôles, AFSSAPS.
7. Penzak SR, Acosta EP, Tavel JA, Masur H. Analysis of generic nevirapine products in developing countries. J. Am. Med. Assoc. 2003; 289 (20): 2648-2649.
8. Henry K, Brundage R, Weller D, Akinsete O, Shet A. A Comparison of Generic Zidovudine + Lamivudine (Cipla, Duovir) and the GlaxoSmithKline Brand (Combivir) Tablets. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2004; 35 (5): 537.
9. Simon V, Thiam M, Lipford L. Determination of serum levels of thirteen human immunodeficiency virus-suppressing drugs by high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr. A 2001; 913 (1-2): 447-453.
10. Volosov A, Alexander C, Ting L, Soldin S. Simple rapid method for quantification of antiretrovirals by liquid chromatography-tandem mass-spectrometry. Clin. Biochem. 2002; 35 (2): 99-103.
11. Ghoshal A, Soldin S. Improved method for concurrent quantification of antiretrovirals by liquid chromatography-tandem mass spectroscopy. Ther. Drug Monit. 2003; 25 (5): 541-543.
12. Poirier J-M, Rebidou P, Jailon P. Simple and Simultaneous Determination of the HIV-Protease Inhibitors Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir and Saquinavir Plus M8 Nelfinavir Metabolite and the Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Efavirenz and Nevirapine in Human Plasma by Reversed-Phase Liquid Chromatography. Ther. Drug Monit. 2005; 27 (2): 186-192.
13. Soni MG, Carabin IG, Burdock GA. Safety assessment of esters of p-hydroxybenzoic acid (parabens). Food Chem. Toxicol. 2005; 43 (7): 985-1015.
14. Inactive Ingredient Guide. Rockville (MD): Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration; 1996.
15. Narang VS, Lulla A, Malhorta G, Purandare S. A combined-formulation tablet of lamivudine/nevirapine/stavudine: bioequivalence compared with concurrent administration of lamivudine, nevirapine and stavudine in healthy Indian subjects. J. Clin. Pharmacol. 2005; 45 (3): 265-274.



Paratuberkulose beim Rind

Heutiger Stand der Dinge

Überlegungen zu einer Interaktion mit Morbus Crohn beim Menschen

Eine Literaturstudie

Jean Schoos*

Zusammenfassung:

Der Autor versucht anhand von rund 30 Quellen, das Phänomen Paratuberkulose beim Rind zu definieren, einzugrenzen und Ausblicke auf die Bekämpfung dieser Krankheit zu geben. In einem zweiten kürzeren Teil geht er auf eine mögliche Interaktion mit Morbus Crohn beim Menschen ein. Die Schlussfolgerung ist, dass kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Paratuberkulose beim Rind und Morbus Crohn beim Mensch bis heute validiert ist.

Schlüsselwörter: Paratuberkulose, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, Morbus Crohn, Rind, Mensch, Bekämpfung von Paratuberkulose

Abstract:

Based on more than 30 literature references, the author tries to explain the phenomena of paratuberculosis in cattle. He gives a short description of the origin of the infection, the disease categories, the diagnostic problems and eradication. Also the human infection with the *Mycobacterium* known as *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) – a recognized pathogen in animals causing some or possibly all cases of Crohn's disease will be discussed. The conclusion is that until now no study gives evidence that MAP may be transmitted to humans through foods derived from cattle with MAP infection.

Keywords: Paratuberculosis, *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis*, Crohn's disease, cattle, human, eradication of paratuberculosis

* Dr.med.vet. Jean Schoos, L-6552 Berdorf

In diesem Winter wird erstmals in Luxemburg eine flächendeckende Untersuchung auf Paratuberkulose beim Rind durchgeführt. Diese Untersuchung hatte vor zwei Jahren schon einen bescheidenen Vorläufer gefunden in Form einer Feldstudie auf Sammelmilchproben bei Tieren die der Milchkontrolle der Fédérations des Herdbooks Luxembourgeois unterlagen. Da diese Untersuchung damals zu 100% von den betroffenen Tierhaltern bezahlt wurde konnte sie, bedingt durch die hohen Kosten für den Einzelnen, nicht in 2004 fortgesetzt werden. Nun im Herbst 2005 führt die Administration des Services Vétérinaires de l'Etat ein landesweites Programm ein, wo alle Milchvieh- und Fleischrinderbestände erfasst werden sollen. Im Folgenden wird nun anhand von Literaturstellen der heutige Stand der Forschung im Bereich der Paratuberkulose und seine mögliche Interaktion mit der beim Mensch auftretenden Krankheit Morbus Crohn beleuchtet werden.

Seit der Mitte des 19. Jahrhunderts werden klinische und pathologisch-anatomische Bilder beschrieben, die eine chronische Enteritis mit starken Veränderungen der Darmschleimhaut erwähnen. Säurefeste Stäbchenbakterien wurden von Johne und Forthingham Ende des 19. Jahrhunderts nachgewiesen und beschrieben. 1895 hielt man diese Krankheit für eine spezielle Form der Tuberkulose. Unter dem Einfluss von Bang, aufgrund von Beobachtungen der unterschiedlichen Manifestationen beider Krankheiten, wurde 1906 die Krankheit von der Tuberkulose abgetrennt und zu einer spezifischen Krankheit der Wiederkäuer anerkannt. Twort gelang 1910/1912 erstmalig nachweisbar eine Isolierung und Anzüchtung des Erregers. Aber erst 1933 gelang es experimentell eine Herde Tiere mit isolierten und gezüchteten Erregern zu infizieren (Henle-Koch'schen Postulate). Das Bakterium *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP) war somit als monokausale Ursache der Paratuberkulose beim Rind und anderen Wiederkäuern festgelegt.

Bei der Gruppe der Erreger (Mykobakterien) handelt es sich um Gram positive Mikroorganismen, die weit über 100 Subspezies beinhalten. Lipidhaltige Zellwand, säurestabil und sich intrazellulär vermehrend sind Charakteristika dieser Gruppe. Als opportunistische Keime beim Menschen mit Infektionen der Atemwege kennen wir *Mycobacterium avium* ssp.*avium* (MAV) und *Mycobacterium intracellulare*. Bei immunsupprimierten Patienten (z.B. AIDS Patienten) wurden diese Erreger in letzter Zeit gehäuft beschrieben. *Mycobacterium tuberculosis* und *M. leprae* sind deutlich abgrenzbar von *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* (MAP). MAP hat von allen bisher bekannten Subspezies die langsamste Vermehrungsrate und somit die längste Generationszeit (> 20 Stunden).

Mycobacterium avium subspecies *paratuberculosis* (MAP) gehört zu den Erregern, die eine hohe Widerstandsfähigkeit dank Ihrer Zellwandstruktur aufweisen. Im Boden überlebt der Erreger bei geeigneten sauren Böden bis zu 11 Monaten. Im fließenden Gewässer 163 Tage, im stehenden Gewässer ist er noch nach 270 Tagen nachweisbar. Es ist thermostabil und experimentell ist auch nach einer Lagerung von 12 Monaten bei -14°C die kulturelle Anzucht gelungen. Ebenso

gelang es experimentell vermehrungsfähige Mykobakterien nach einer Pasteurisierung nachzuweisen.

Das Genom von MAP, (38Mb) wurde kürzlich in USA sequenziert (Accession No. AEO1958), es stammt von einem typischen Stamm, dem bovinen Typ II, ein Isolat von einer Kuh welche an Paratuberkulose erkrankt war. Der Homologiegrad zwischen MAV und MAP überschreitet 97 %. Man kennt bei der MAP ein Hauptantigen, das Lipoarabino-Mannan (LAM), das die Basis für viele serologische Testverfahren zum Nachweis von MAP-Antikörpern ist. Den Virulenzfaktoren von MAP wurde bisher in der Literatur nur sehr wenig Platz eingeräumt. Ein Fibronectin bindendes Protein scheint für Haftung und Internalisierung von MAP an der Darmwand verantwortlich zu sein. Ebenfalls eine Rolle spielt ein aus der Membran von MAP isoliertes Protein (35kDa) im Bereich der bovinen Epithelzellen.

Der Erreger wird fäkal-oral, oral über Kolostrum und höchst wahrscheinlich auch intrauterin übertragen. Im Sperma war es möglich MAP nachzuweisen. Die höchste Gefährdung einer Infektion besteht in den ersten Lebenswochen (85% aller Fälle), intrauterin glaubt man von ungefähr 10% aller Neuinfektionen ausgehen zu können und indirekt über kontaminierte Umwelt (Futter, Tränke, etc...) etwa 5 % im ersten Lebensjahr. Vom 30. Lebenstag an entwickelt sich eine so genannte Altersresistenz. Auch im späteren Alter ist eine Infektion immer noch möglich,



Fig. 1: Hochgradige Abmagerung eines von Paratuberkulose befallenen Rindes

(mit freundlicher Genehmigung der Veterinärverwaltung)

verläuft dann aber im Allgemeinen weniger schlimm, hier kommt nur eine fäkal-orale Infektion als Ursache noch in Betracht. Eine Inkubationszeit von 2-10 Jahren wird beschrieben. Die Krankheit verläuft dann schließlich chronisch als untherapierbare Durchfallerkrankung, die im finalen Stadium immer zu Kachexie und Tod führt. Infizierte Tiere zeigen lange keine Symptome und sind somit schwer als solche zu erkennen. Erreger werden aber schon vor jeder klinischen Erscheinung durch die infizierten Tiere ausgeschieden. Besonders Tiere im fortgeschrittenen subklinischen Stadium spielen als Überträger eine primordiale Rolle. Die Erregerausscheidung ist intermittierend. Buergelt und Whitlock gehen in einer Studie von 1996 davon aus, dass sich hinter einem klinisch erkrankten Tier ungefähr 16-25 infizierte Tiere im Bestand befinden müssen. Die oben erwähnte intermittierende Ausscheidung der Erreger durch die subklinisch infizierten Trägertiere ist einer der Hauptgründe für ein Persistieren der Krankheit in einem Bestand. Formal kann man davon ausgehen, dass ein Tier mit klinischen Symptomen 100 Millionen Erreger/Gramm Kot verliert. Subklinische Tiere scheiden hingegen nur 101-102 KbE (Kolonien bildende Einheiten) pro Gramm Kot aus. Allgemein geht man in der Literatur von einer infektiösen Gesamtdosis für ein Kalb von 104 KbE aus.

In der Literatur werden im Allgemeinen vier Stadien des zeitlichen Ablaufs von Paratuberkulose beschrieben:

1. Stille Infektion
2. Subklinische Infektion
3. Klinische Infektion
4. Finales Stadium

Zu 1. Über die Aufnahme mit kontaminiertem Futter gelangt MAP in den Magen und von dort in den Darm. M-Zellen transportieren den Erreger ins Darmepithel, wo der Erreger sich in den Peyerschen Platten festsetzt. Hier, von Makrophagen aufgenommen, verbleibt der Erreger in den Phagosomen und ist somit intrazellulär dem Zugriff der humoralen Immunität entzogen und somit auch der Nachweisbarkeit. Natürlich weisen die so infizierten Tiere keine klinischen Anzeichen der Infektion. Frühestens 4 Wochen später könnte man mikroskopisch Zellinfiltrationen nachweisen. Typische Epitheloidzellen bzw. Langhans' Riesenzellen findet man nach 4-5 Monaten post infectionem. Säurefeste Bakterien sind nachzuweisen und MAP ist anzüchtbar.

Zu 2. Nach einer intrazellulären Vermehrung der aufgenommenen Bakterien mit anschließendem Zelltod der Wirtszelle kommt es zu einer Freisetzung der Erreger, was ein Einschalten der humoralen Abwehr herbeiführt. Immer noch zeigen die infizierten Tiere keine Klinik. Eine mittelgradige Schleimhauthypertrophie einhergehend mit einer starken Vergrößerung der Mesenteriallymphknoten und der weiteren Infiltration von Epitheloidzellen bzw. Langhans' Riesenzellen und

Macrophagen mit phagocytierten säurefesten Stäbchen ist festzuhalten. Eine leichte intermittierende Ausscheidung des Erregers ist möglich.

Zu 3. Wie oben beschrieben kann die Inkubationszeit bis zu 10 Jahren andauern, in der Regel aber nur 3-6 Jahre. Erste klinische Symptome werden oft von Perioden scheinbarer Besserung begleitet. Die Milchleistung sinkt signifikant um bis zu 20% ab. Trotz zum Teil sehr guter Futteraufnahme magern die Tiere ungewöhnlich ab und es werden untergewichtige Kälber geboren. Oft sieht man einen Geburtsstress als auslösenden Faktor an. Die Krankheit verläuft ohne Fieberschübe und die intermittierenden Durchfälle sind therapiereistent. Eine hochgradige Schleimhauthypertrophie einhergehend mit einer sehr starken Vergrößerung der Mesenteriallymphknoten und eine hirnwindungs-ähnliche Darmstruktur charakterisieren das pathologisch-anatomische Bild. Eine granulomatöse Entzündung der Darmwand bis zur Submucosa liegt vor. Ein Antikörper Nachweis ist möglich.

Zu 4. In der Endphase, die man heute nur noch sehr selten in Europa findet, da die Tiere vorher abgehen, tritt ein lang anhaltender, stinkender schaumiger Durchfall auf und die Milchleistung kommt zum erliegen. Tuberkel sind in der Schleimhaut und Lymphknoten zu finden. Betroffen ist der hintere Teil des Dünndarms mit Ileum und Jejunum, etwas auch das Kolon. Oft sind in dieser Endstufe auch Leber und Lunge verändert. Die Lamina propria ist sehr entzündet. Da im finalen Stadium die humorale Immunantwort stark abnimmt bis hin zur Anergie, ist ein serologischer Nachweis oft unmöglich. Der Erreger wird massiv ausgeschieden.

Chacon et al. (2004) beschreiben die Darmschädigung einer ulzerativen Kolitis, die Johne'sche Krankheit des Rindes und Morbus Crohn(MC). Sie kommen zum Schluss, dass sich die Darmveränderungen von MC und Johne'scher Krankheit des Rindes in starker Weise ähneln.

Grundsätzlich unterscheidet man in der Mikrobiologie den direkten und den indirekten Erreger nachweis. Der letzte genannte stützt sich in seiner Verfahrensweise immer auf eine spezifische Immunreaktion, wie sie nach einer Exposition mit einem Erreger normalerweise auftritt. Alle international anerkannten Tests haben eine definierte Sensitivität (Empfindlichkeit des Tests; Probabilität der Diagnose eines infizierten Tieres als positiv) und eine definierte Spezifität (Treffsicherheit; Probabilität der Diagnose eines nicht infizierten Tieres als negativ).

Bedingt durch die großen Generationsintervalle der MAP, ist ein kultureller Erreger nachweis nicht die einfachste und sicher nicht die schnellste Technik der Diagnose (12-16 Wochen). Dennoch ist diese Technik international als Goldstandard angesehen da sie 100% spezifisch aber nur ca. 35% sensitiv ist. Im positiven Fall kann die eindeutige Diagnose des Vorhandenseins vermehrungsfähiger MAP gemacht werden.

Schneller erscheint hingegen die Möglichkeit des Antigen-Nachweises. Bedingt durch die kreuzreaktiven Antigene der Mykobakterien ist es aber bis zu diesem

Zeitpunkt noch nicht gelungen, trotz monoklonaler Tests, routinemäßig nutzbare und stabile Antigenfänger Tests zu etablieren.

Die Polymerase Kettenreaktion (PCR) ist heute eine weltweit etablierte Technik zum Genomnachweis eines Erregers. Sie kann aber keine Aussage über die Vermehrungsfähigkeit eines Erregers machen, spielt für sich aber den Vorteil eines schnellen Ergebnisses (24-48 Stunden) aus. In der MAP-Diagnostik wird meist der Genomabschnitt IS900 (Genombereich der allgemein als einzigartig für die MAP angesehen wird) benutzt, aus dem im Labor mittels nested PCR-Protokollen Fragmente amplifiziert werden. Da der Erreger nur intermittierend ausgeschieden wird, außer im Endstadium, und somit die Proben (Kot, Milch) meist einen hohen Verdünnungsgrad an Erregern aufweisen, hat sich heute in den Labors eine Technik etabliert, die auf so genannten „Beads“ (antikörperbeschichtete, supermagnetische Fängerpartikel) beruht, die in Folge eines Anreicherungsverfahrens es erlauben in der hochsensitiven real-time PCR ein Resultat zu erbringen. Einige Autoren gehen davon aus, dass somit die Nachweisgrenze in der Milch bis auf eine Kolonie bildende Einheit (KbE) pro 50 ml gesunken ist.

Nach dieser kurzen Betrachtung der direkten Infektionsnachweise kommen nun logischerweise die indirekten Infektionsnachweise. Da in einer Reihe von Ländern Europas ein Impfstoff nie zugelassen war und die wenigen auf dem weltweiten Markt vorhandenen Produkte auch nicht den zu erwartenden Erfolg zeigten, kommen sowohl die humorale als auch die zelluläre Immunantwort als Antikörperforschweis in Frage.

In Analogie zu dem intradermalen Tuberkulintest hatte man den Intrakutantest „Johnintest“ entwickelt. Es sollte sich aber bald zeigen, dass dieser Test eine so geringe Spezifität hatte, dass er als alleinige Methode nicht nutzbar war. Man entwickelte zusätzlich einen *in vitro* Test mit spezifisch restimulierten Leukozyten die Interferon-gamma sekretieren. Die Kombination aus Hauttest und Interferon-gamma Nachweis ergibt eine Spezifität von 97,6%.

Routinemässig setzt man heute in Labors zur Erstdiagnose (Verdachtsdiagnose) ELISA-Tests (Enzyme-linked Immunosorbent Assays) ein. Der Nachteil dieses Verfahrens ist das praktisch alle im Augenblick kommerziell verfügbaren Tests eine eingeschränkte Sensitivität aufweisen. So wurden in Bayern im Rahmen einer Studie 3 Tests pro Probe eingesetzt um die Sensitivität zu erhöhen. In einer Schweizer Studie bei Rindern von 2004 wurden mit Hilfe eines kommerziellen ELISA auf der Basis von MAP Lipoarabinomannan Antigen rund 17 % serologisch positive Tiere gefunden.

Sowohl der Agrigel-Immundiffusionstest als auch die Komplementbindungsreaktion können nicht in Betracht gezogen werden. Letztere ist nicht standardisierbar und erstere erreicht nur eine Sensitivität von knapp unter 50%.

Eine Heilung infizierter oder sogar schon erkrankter Tiere ist nicht möglich. Symptomatisch scheinen die Gabe von Antibiotika und Antihistaminika einen Erfolg

zu versprechen, die Erregerausscheidung wird hiervon aber nicht beeinflusst. Eine Impfung ist grundsätzlich möglich, sie schützt aber nicht vor Neuinfektionen sondern verhindert oder mildert nur die klinischen Erscheinungen. Solchermaßen geimpfte Tiere sind in einem Sanierungsverfahren mit serologischen Proben immer positiv und daher nicht auswertbar.

Die Epidemiologie stellt Forscher weltweit vor neue Herausforderungen. Je nach Suchportal im Internet kann man zwischen 20 und 250 Studien zu diesem Thema finden, wobei die USA deutlich die meisten Publikationen auflisten.

Eine gute Zusammenfassung der Epidemiologie der MAP findet sich auf der Internetseite der II. Medizinischen Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät München (<http://www.vetmed.uni-muenchen.de/med2/skripten/wInfo/b5-21WI.html>) die im Folgenden zitiert sei:

„Die Krankheit kommt weltweit vor und befällt vor allem Wiederkäuer (einschließlich Alt- und Neuweltkameliden), gelegentlich auch andere Tierarten. Sowohl bei Rindern als auch bei Schafen scheint es Unterschiede zwischen Rassen hinsichtlich der Empfänglichkeit zu geben. So sollen Rinder der Kanalinselrassen (Jersey, Guernsey) besonders empfänglich sein. Rinder sollen sich von Schafen infizieren können, aber nicht umgekehrt. In jüngster Zeit wurde der Keim (in GB) auch in Wildkaninchen, Füchsen und Hermelinen (*Mustela erminea*) sowie Raben- und Greifvögeln nachgewiesen. Im Darm dieser Tiere wurden auch entsprechende Veränderungen (s.u.) gefunden. Ein spontaner Ausbruch wurde auch in einer Kolonie von Makaken beschrieben.... Die Einschleppung in einen bis dahin freien Bestand geschieht in aller Regel durch Zukauf eines infizierten, aber unauffälligen Rindes. Über die Übertragung durch infektiöse Larven von Magen-Darm-Würmern (LLOYD et al., Vet. Rec. 148, 2001, 261-263) wird spekuliert. MAP wurde auch aus Insekten isoliert, die auf Rinderweiden oder in Schlachthöfen gefangen wurden (Fischer et al. Med. Vet. Entomol. 15, 2001, 208-211).“

In seiner Doktorarbeit aus dem Jahr 2000 über die MAP schreibt von Schloss über die geschätzte Prävalenz in Herden in Europa:

- Niederlande: 25% in Rinderherden und 90% in Ziegenherden.
- Südwestengland: eine Herdenprävalenz bei Rindern von 2,6% (kulturelles Nachweisverfahren) bis 3,5% (PCR)
- Italien: je nach Gegend 10 bis 15% aller Herden infiziert
- Österreich: Einzeltierprävalenz von 6,96% (11.028 untersuchte Rinder aus 2757 Beständen)
- Schweiz/Plateau de Diesse: Einzeltierprävalenz von 5,99%
- Deutschland / Mecklenburg-Vorpommern: 2997 Proben in 59 vorselektierten Herden ergaben eine Herdenprävalenz von 84,7% und eine Einzeltierprävalenz von 12,2% (Hacker 2004)

- USA: Durchschnittliche Prävalenz 1,6% (kulturelles Nachweisverfahren) (Milchrinder 2,9%, Fleischrinder 0,8%), in Neuengland wurde anhand von kulturellen Untersuchungen an Schlachttierorganen eine Prävalenz von 18 % festgestellt. Im Bundesstaat Michigan wurden eine Herdenprävalenz von 54% und eine Einzeltierprävalenz von 6,9% erhoben (serologische Untersuchung).

Eigene Untersuchungen ergaben in Luxemburg: 416 Herden über Sammelmilchproben ergaben eine Herdenprävalenz von 16% (serologische Untersuchung)

Vergleichbar sind diese Daten leider nicht da sowohl Testverfahren, Sensitivität und Spezifität von Land zu Land und Untersuchung zu Untersuchung stark schwanken.

In einem infizierten Modellbetrieb mit 100 Milchkühen hat man in Holland auf Basis eines Zeitraumes von 20 Jahren den errechneten Schaden pro Jahr auf rund 7000 Euro festgelegt. Durch die eigentlichen Tierverluste durch verminderte Milchleistung, höhere Krankheitsanfälligkeit, Tierarztkosten und verminderter Schlachterlös entstehen so diese nicht unerheblichen Schäden. Bei klinisch kranken Tieren kann der Schaden auf 900 Euro pro Tier geschätzt werden. In den USA gehen Berechnungen in infizierten Herden mit Verlusten je Kuh von durchschnittlich 100 US \$ einher. Die O.I.E. (Office International des Epizooties) hat die Paratuberkulose der Wiederkäuer in die Liste B der Erkrankungen mit sozioökonomischer Bedeutung und/oder Bedeutung als Zoonose aufgenommen. Diese Aufnahme ermöglicht es Drittländern im Rahmen eines Importes von Lebendtieren, Sperma und Embryonen einen Nachweis der Paratuberkulose Unverdächtigkeit zu verlangen.

Seit Anbeginn der Krankheit werden Maßnahmen zur Sanierung ergriffen. Die Niederlande haben 1970 begonnen Sanierungsmaßnahmen durchzuführen. Bis heute sind die Niederlande noch nicht frei von Paratuberkulose. Schweden gilt seit 2000 als Paratuberkulose frei. Bestände mit Reagenteren in der kulturellen und/oder serologischen Untersuchung wurden hier in Schweden komplett der Schlachtung zugeführt. Von Sanierungsprogrammen wird auch in den USA, Tschechien, Luxemburg(freiwillig) und Italien berichtet. Es wird deutlich, dass die Bekämpfung der Paratuberkulose ein sehr komplexes und lang dauerndes Vorgehen erfordert (Köhler, 2003). Über zehn Jahre können notwendig sein, um in einem infizierten Bestand einen Paratuberkulose-freien Status zu erreichen. Bei unserem östlichen Nachbarn Deutschland werden in mehreren Bundesländern freiwillige Bekämpfungsprogramme (Niedersachsen, Nordrhein Westfalen, Rheinland-Pfalz, Thüringen) durchgeführt, dies mit unterschiedlichen Erfolgen. Im Januar 2005 wurde mit der Veröffentlichung der Paratuberkuloseleitlinien des BMVEL die Grundlage für ein einheitliches Vorgehen in Deutschland geschaffen. Hier wird auf ein striktes Hygienemanagement und auf die Eliminierung MAP positiver Tiere Wert gelegt. Ein Bestand wird erst als Paratuberkulose unverdächtig beurteilt, wenn dieser mindestens fünf Jahre mit negativem Ergebnis auf Paratuberkulose untersucht wurde.

Wie aber nun kommt es zu einer eventuellen Übertragung und somit zu einer potentiellen Gefährdung des Menschen?

MAP kann z.B. in die Rohmilch über die Milchdrüse gelangen (nur bei klinisch kranken Tieren, vermutete Keimzahl 2-8 Keime/50 ml Milch). Ein anderer Weg ist die indirekte oder fäkale Kontamination über die Rohmilch. Im Vergleich zur sekretorischen Kontamination ist der Weg der fäkalen der gefährlichere, da hier erhebliche Keimmengen eingetragen werden und auch subklinische Tiere Ausscheider sind. In der Milchwirtschaft werden unterschiedliche Erhitzungsverfahren zum Konservieren der Milch eingesetzt. Die bedeutendsten mit einem Marktanteil von ca. 40 % sind die Pasteurisierung und das UHT-Verfahren mit ca. 60 %. Milchprodukte werden überwiegend aus pasteurisierter Milch hergestellt. Zur Untersuchung der Thermoresistenz von MAP in der Milch wurden zahlreiche experimentelle Untersuchungen durchgeführt. An der Bundesanstalt für Milchforschung in Kiel sind mehrere Studien publiziert, die in der UHT-Milch ein Überleben vermehrungsfähiger MAP nach dem Erhitzungsprozess ausschließen. Nach experimenteller Kontamination von Milch mit 10²-10³ Kolonien bildenden Einheiten (KbE/ml Milch) MAP konnte allerdings nach Pasteurisierung noch vermehrungsfähige MAP nachgewiesen werden. Es findet jedoch eine starke Keimzahlreduktion statt (99.999 %). MAP in Trinkmilchpackungen pasteurisierter Milch aus dem Handel wurden in den USA, Großbritannien (GB) und Irland in Feldstudien nachgewiesen. Die Milch in den USA und GB enthielt MAP in geringer Keimzahl (GB: 1,8 % von 567 getesteten Packungen; USA 2,8 % von 702 getesteten Packungen). In einer irischen Untersuchung, aus dem September 2004 wurden in keiner der 357 untersuchten Milchpackungen vermehrungsfähiges MAP nachgewiesen.

Zum MAP Vorkommen in Rohmilchkäse liegen nur wenige Arbeiten vor. Bei der experimentellen Herstellung von Käse aus kontaminiertem Rohmilch wurde MAP während des Reifeprozesses ebenfalls stark reduziert, aber nicht vollständig abgetötet.

Morbus Crohn (MC) ist eine chronische Entzündung beim Menschen im Bereich des Verdauungsapparates und im Prinzip kann diese Erkrankung an jeder Stelle zwischen Mund und Anus vorkommen. Meist wird sie aber im terminalen Ileum oder dem proximalen Colon beschrieben. Nach einer Publikation von Th.K. Dalziel im Jahr 1913 (British Medical Journal) begann die Diskussion über einen eventuellen Zusammenhang, vielleicht sogar ursächlicher Natur, zwischen MAP und MC. Im Gegensatz zu Wiederkäuern erkranken Menschen nicht an der Johne'schen Krankheit. MAP wird aber bei MC-Patienten in manchen Studien häufiger nachgewiesen als bei Gesunden. Eine kausale Beteiligung von MAP an der Ätiologie des MC konnte jedoch trotz zahlreicher Studien nie bewiesen werden. Unter Einbeziehung von Multiplex-PCR auf dem Loci IS900 wurden Isolate von Tier und Mensch verglichen. Isolate vom Rind hatten hier eine hohe geneti-

sche Ähnlichkeit, wogegen Isolate von anderen Wiederkäuern und vom Menschen eine höhere Variabilität zeigten.

Die Ätiologie der Erkrankung ist bisher unbekannt. Autoimmunvermittelte Prozesse, genetische Disposition und infektiöse Ursachen werden diskutiert. Das Krankheitsbild ist dadurch gekennzeichnet, dass sich in den befallenen Darmabschnitten alle Schichten der Darmwand entzünden, wobei zwischen den Entzündungsherden nicht betroffene Stellen liegen können. Die Inzidenz des MC liegt in Europa bei 5,6/100.000 Einwohner dies bei einem 95 %-igen Konfidenzintervall: 2,8-8,3.

Einige Hypothesen zur Pathogenese des MC gehen davon aus, dass durch einen „first hit“ die Darmbarriere beschädigt wird und dass sich eine perpetuierende Entzündung entwickelt. Die Frage, was dieser „first hit“ sein könnte, ist bisher ungeklärt. Rein spekulativ kommt unter anderem auch MAP in Betracht. Ebenso offen ist es, ob MAP eine kausale Rolle spielt oder ob es sich beim Nachweis dieses Erregers aus MC Patientenmaterial lediglich um eine zufällige Koinzidenz handelt. Bezuglich der eventuellen Annahme einer kausalen Verbindung zwischen MAP und MC existieren widersprüchliche Untersuchungen auf sehr niedrigen Evidenzniveaus. Dies ist eine Schlussfolgerung einer anderen Literaturstudie des RKI in Zusammenarbeit mit dem BfR (Schrauder, 2003). Bei der Suche nach Fallberichten wurden von Schrauder et al. (2003) 14 Studien ausgewertet. Zu diesen gehörten sechs Fallberichte, eine in vitro-Untersuchung und drei unsystematische Reviews. Es lies sich keine Fall-Kontroll-Studie finden. In nur drei der Studien wird ein Nachweis von MAP bei Menschen beschrieben. Weiterhin fanden Schrauder et al. (2003), dass sich die Studien untereinander durch die Art der untersuchten Proben und durch die Nachweismethoden stark unterschieden. Selbst bei gleich angewandter Untersuchungsmethodik waren die Ergebnisse dieser Untersuchungen widersprüchlich und teils sehr differenziert. In einer aktuellen Studie von Bernstein et al. (2004) wurden 283 Patienten mit MC, 144 mit anderen entzündlichen Darmerkrankungen und 540 gesunde Kontrollen, einschließlich 138 Geschwister von Erkrankten, serologisch auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen MAP untersucht. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der MAP Antikörperprävalenz zwischen den drei Untersuchungsgruppen, auch nicht zwischen Geschwistern mit und ohne MC festgestellt. Auch ergaben die demographische Analyse mittels Fragebogen keine sichtbaren gemeinsamen Risikofaktoren. Eine umfassende Literaturstudie vom Dezember 2003 des Robert Koch-Instituts und des Bundesinstituts für Risikobewertung fand ebenfalls keine wissenschaftlichen Gründe für eine ursächliche Verbindung zwischen MAP und MC.

Nach Lektüre zahlreicher epidemiologischer Untersuchungen, auf die sich diese Literaturstudie stützt, konnte dem Autor kein Beweis einer kausalen Rolle von MAP in der Ätiologie von MC gelingen. Vielmehr scheint es so dass mit einer sekundären Darmbesiedelung mit MAP aufgrund der Vorschädigung durch die MC-Erkrankung gerechnet werden muss. Auf die Fragestellung „Wie aber nun

kommt es zu einer eventuellen Übertragung und somit zu einer potentiellen Gefährdung des Menschen?“ gibt es keine gesicherten wissenschaftlichen Erkenntnisse. Auch Schrauder et al. (2003) kommen zu dem Schluss, dass die in Ihrer Studie ausgewerteten Arbeiten aufgrund ihrer Anfälligkeit für systematische Fehler methodisch dazu nicht geeignet sind. Wenn der Nachweis von MAP bei Patienten mit MC zur Unterstützung der Hypothese verlockend sein muss, so ist es wissenschaftlich sicher inkorrekt, hieraus allein eine kausale Beziehung herzustellen.

Unbestritten ist die Gefährlichkeit der MAP beim Wiederkäuer, hier besonders in unseren Gegenden beim Rind. Hier muss und sollte aus ökonomischen wie auch aus gesundheitlichen Gründen sofort gehandelt werden. Sollte die unsägliche Verknüpfung von MAP und MC hierbei eine Hilfe in politischen Kreisen sein, so sei ihr dies gewährt, eine wissenschaftlich validierbare Ursache aber ist sie mit dem Kenntnisstand von heute nicht.

Literatur:

1. Al-Shamali M, Khan I, Al-Nakib B, Al-Hassan F, Mustafa AS. A multiplex polymerase chain reaction assay for the detection of *Mycobacterium paratuberculosis* DNA in Crohn's disease tissue. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32:819-823.
2. Bang, B. Chronische pseudotuberkulöse Darmentzündung beim Rind. *Berl. Tierärztl. Wochenschrift* 1906,42: 759-763.
3. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Collins MT. Population-based case control study of seroprevalence of *Mycobacterium paratuberculosis* in patients with Crohn's Disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1129-1135.
4. Bormann J, Ergebnisse der ParaTB-,IBR/IPV(BHV-1) und BVD Untersuchung. Ziichter 2003;5: 6-9.
5. Böttcher J., Gangl A. *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*-combined serological testing and classification of individual animals and herds. *J. Vet. B. Infect. Dis.Vet Public Health.* 2004;51 (10):443-448.
6. BgVV. Protokoll des Sachverständigengesprächs zur mikrobiologischen Risikoabschätzung einer Verbindung zwischen *Mycobacterium paratuberculosis* und Morbus Crohn. Broschüre des BgW, 2001.
7. Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, El-Zimaity HM, Schwartz MR, Naser S, et al. Review article: *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:337-346.
8. Chiodini RJ, Rossiter CA. Paratuberculosis: a potential zoonosis? *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1996; 12:457-467.

9. Clarkston WK, Presti ME, Petersen PF, Zachary PEJ, Fan WX, Leonardi CL, et al. Role of *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease: a prospective, controlled study using polymerase chain reaction. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:195-199.
10. Engstrand L. *Mycobacterium paratuberculosis* and Crohn's disease. *Scand. J. Inf. Dis. Suppl.* 1995; 98:27-29.
11. Franken P. Wie machen es die Nachbarn? Paratuberkulose-Sanierung und Zertifizierung in den Niederlanden, Vortragsband Schwein Rind Praxisführung, bpt-Kongress 2005 Bremen.
12. Glanemann, B, Hoelzle, LE, Bogli-Stuber, K, Jemmi, T., Wittenbrink, MM. Detection of *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* in Swiss dairy cattle by culture and serology. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2004; 46:409-415.
13. Grant IR, Ball HJ, Rowe MT. Incidence of *Mycobacterium paratuberculosis* in bulk raw and commercially pasteurized cows' milk from approved dairy processing establishments in the United Kingdom. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68:2428-2435.
14. Hacker, U, Hüttner, K., Konow, M. Untersuchung zur serologischen Prävalenz und zu Risikofaktoren der Paratuberkulose in Milchviehbetrieben in Mecklenburg-Vorpommern. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 2004; 117, 140-144.
15. Harris, NB, Barletta, RG. *Mycobacterium avium* subsp. *Paratuberculosis* in veterinary medicine. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 14:489-512.
16. Hammer P., Knappstein K. *Mycobacterium paratuberculosis* als Zoonoserreger. Tagung der Fachgruppe Tierseuchen der DVG in Hannover, 18.-19.6.1998: 12-21.
17. Hammer P, Kiesner C, Walte HG, Knappstein K, Teufel P. Heat resistance of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* in raw milk tested in a pilot plant pasteurizer. *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte* 2003, 54:275-303.
18. Hermon-Taylor J. Protagonist. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* is a cause of Crohn's disease. *Gut* 2001; 49:755-756.
19. Johne, HA und L. Frothingham Ein eigenthümlicher Fall von Tuberkulose beim Rind. *Deutsche Zeitschrift für Thiermedizin* 1895; 21: 438-453.
20. Köhler H., Geue L., Conraths F.J. Zur Paratuberkulose-Situation in Deutschland. *Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle* 2003; 1/2003: 40-44.
21. Naser SA, Hulten K, Shafran I, Graham DY, El-Zaatari FA. Specific seroreactivity of Crohn's disease patients against p35 and p36 antigens of *M. avium* subsp. *paratuberculosis*. *Vet Microbiol* 2000; 77:497-504.

22. Naser SA, Schwartz D, Shafran I. Isolation of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* from breast milk of Crohn's disease patients. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1094-1095.
23. Richter E, Wessling J, Lugering N, Domschke W, Rusch-Gerdes S. *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection in a patient with HIV, Germany. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:729-731.
24. Saleh AN, et al. Culture of *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* from the blood patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004; 364: 1039-1044.
25. Schrauder A, Ammon A, Stark K, Euler U, Bräunig J, Weise E. Morbus Crohn und *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* – eine Literaturstudie. Broschüre des RKI, 2003.
26. Selby W. Pathogenesis and therapeutic aspects of Crohn's disease. *Vet Microbiol* 2000; 77:505-511.
27. Stabel JR. Johne's disease: a hidden threat. *J Dairy Sci* 1998; 81:283-288.
28. Stabel JR. Johne's disease and milk: do consumers need to worry? *J Dairy Sci* 2000;83:1659-1663.
29. Stoll J, Schoos J. Paratuberkulose, IBR/IPV (Bvh-1) und BVD: Ein Problem in Luxemburg? *Ziichter* 2003; 5: 4-5.
30. Stratmann J. Paratuberkulose: Epidemiologie und Diagnostik, reichen die diagnostischen Möglichkeiten für eine Sanierung aus? Gibt es einen Zusammenhang zum M.Crohn beim Menschen? Vortragsband Schwein Rind Praxisführung, bpt-Kongress 2005 Bremen.
31. Van Kruiningen HJ. Lack of support for a common etiology in Johne's disease of animals and Crohn's disease in humans. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:183-191.
32. Von Schloss, A. Auswertung eines Sanierungsverfahrens zur Bekämpfung der Paratuberkulose in Rinderbeständen in Nordrhein-Westfalen, *Vet. Med. Diss.*, Hannover, 2000.
33. Walmsley RS, Ibbotson JP, Chahal H, Allan RN. Antibodies against *Mycobacterium paratuberculosis* in Crohn's disease. *QJM* 1996; 89:217-221.
34. Weber A, Schäfer-Schmidt R, Fuchs D, Weigl U. Nachweis von *Mycobacterium paratuberculosis* in Kotproben von Rindern aus bayerischen Beständen. *Tierärztl. Umschau* 2000; 55:97-99.
35. Zentis H.-J. Erfahrungsbericht zur Paratuberkulose – Sanierung aus einer Praxis in Nordrhein-Westfalen, Vortragsband Schwein Rind Praxisführung, bpt-Kongress 2005 Bremen.



Histoire des vascularites

René Louis Humbel *

Résumé:

Cet article résume l'histoire des vascularites d'après les descriptions les plus anciennes. Connues dès la plus haute antiquité, ces maladies sont de nature très diverse, en fonction de la localisation et du type de vaisseaux atteints. Ce n'est qu'à la fin du XX^{ième} siècle que des critères de classification des vascularites ont été établis donnant une nouvelle impulsion tant à la recherche et à l'identification de marqueurs biologiques, que de traitements à appliquer.

Mots clés: vascularites, histoire, classification, ANCA.

Abstract:

This article gives a summary of the history of vasculitis through early and past descriptions. Known, reported and depicted since time immemorial those diseases are quite polymorphous, depending on type and localization of the affected vessels. Clear classification criteria were finally laid down at the end of the XXth century giving a new impulse as well to the detection and the identification of specific biological markers as to the way to treat effectively those severe diseases.

Key words: vasculitis, historical overview, classification, ANCA.

Introduction

Les troubles vasculaires sont connus depuis la plus haute antiquité. On trouve déjà dans le plus ancien papyrus d'Egypte, celui d'Ebers, datant de la XVIII^e dynastie (1500 av. J.C.) la description de l'anévrisme artériel et des varices¹. Hippocrate², vers 460-370 av. J.C. et plus tard Galien³, entre 131 et 201 av. J.C., décrivent le purpura. La première description clinique de l'artériopathie est faite en 1554 par Antoine Saporta⁴, alors professeur à l'université de Montpellier. A la fin du XVI^e siècle, les connaissances sur les vasculopathies s'élargissent. C'est la conséquence

* Prof. René Louis Humbel
Laboratoire Luxembourgeois d'Immunopathologie,
Laboratoire Ketterthill
Esch/Alzette, Luxembourg

directe de la levée de l’interdit papal des autopsies. Joseph Hodgson⁵ décrit les vascularites dans son traité des maladies et des veines, paru en 1815. Quelques années après, Karl Rokitansky⁶, contemporain de Rudolph Virchow, évoque la nature inflammatoire des troubles vasculaires. Il existe de nombreuses formes de vascularites suivant le type de vaisseau qui est touché et de la nature de l’atteinte. P.M. Zeek⁷ propose en 1952 la première classification des vascularites en 5 types: les vascularites par hypersensibilité, les vascularites granulomateuses allergiques, la périartérite noueuse et, enfin, l’artérite temporale. Par la suite d’autres types de classification ont été proposées. Plus développés, ceux-ci tiennent compte de la taille des vaisseaux atteints, de la nature de l’atteinte, des critères histologiques et la localisation préférentielle des lésions (P. Copeman⁸, 1970;

A. Faucy⁹, 1978; R.D. De Shazo¹⁰, 1997; A. Alarçon-Segovia¹¹, 1980; J.T. Lie¹², 1989). En 1990, le collège Américain de Rhumatologie (ACR) fixe les critères de diagnostic des principales vascularites primaires. La conférence de consensus, qui s’est tenue en 1994 à Chapel Hill¹⁴ a eu le grand mérite de clarifier la terminologie. Basée sur des données anatomo-pathologiques et cliniques, cette classification distingue trois groupes principaux selon la taille des vaisseaux atteints.

L’artérite temporelle

Observateurs indiscrets, les artistes sont les témoins de leur temps¹⁵. Outre la valeur esthétique des œuvres, il faut en souligner l’intérêt documentaire. La «Vierge du chanoine Van der Paele» (musée de Bruges) est une œuvre de Jan van Eyck. Exécutée en 1436 par le maître flamand, elle témoigne de l’artérite temporelle dont souffrait l’ecclésiastique. Les signes visibles de la même maladie sont également présents dans le portrait de Francesco Gambetti peint par Piero di Cosimo en 1505. Malgré ces observations minutieuses, il faut attendre la fin du XIX^{ème} siècle pour enfin lire une description clinique de l’affection. Le chirurgien anglais Jonathan Hutchinson¹⁶, auteur d’une série d’articles sur les maladies des artères, décrit l’artérite temporelle thrombotique chez le sujet âgé. Il va même jusqu’à associer quelques fois l’artérite à la gangrène. En 1932, B.T. Horton et T.B. Magath¹⁷ rapportent deux autres observations chez deux patients présentant de la fièvre, une faiblesse, une anorexie, une perte de poids et une anémie; une zone douloureuse longe les vaisseaux de la tempe et le scalp. Une biopsie des vaisseaux

atteste les lésions typiques d’artérite et de périartérite chroniques avec granulome ainsi que des cellules géantes, à l’origine du nom d’artérite giganto-cellulaire qui lui sera attribuée par certains auteurs. En 1941, J.R. Gilmour¹⁸ montre que les lésions artérielles peuvent diffuser dans l’organisme. Longtemps considérée comme une maladie rare, cette vascularite est bien plus fréquente aujourd’hui, avec une prévalence de 30 nouveaux cas par an sur 100.000 personnes âgées de 50 ans, d’où sa dénomination de périartérite subaiguë des vieillards. L’étiologie est connue, mais 50-70 % des patients ont une polymyalgia rheumatica.

- Début de la maladie après 50 ans
- Céphalées récentes
- Sensibilité ou diminution des battements d'une artère temporale
- VS > 50 mm
- Biopsie d'artère temporale montrant des lésions de vascularite avec infiltrats lymphocytaires ou à polynucléaires et habituellement présence de cellules géantes

Critères de diagnostic de la maladie de Horton d'après l'ACR, 1990



Fig.1: Jan van Eyck (1390-1441)
le **chanoine Van der Paele**
avec artérite temporale



Fig.2: Piero di Cosimo (1462-1521)
Francesco Giamberti
avec artérite temporale

L'aorto-artérite

En 1761, Giovanni Battista Morgagni¹⁹, professeur d'anatomie à l'université de Padoue, décrit le cas d'une femme de 40 ans, hospitalisée à plusieurs reprises au cours des six dernières années pour insuffisance respiratoire et dont le pouls radial n'est pas perceptible. La malade décède et Morgagni s'empresse de l'autopsier. Il découvrira des lésions aortiques avec un anévrisme de la partie inférieure de l'aorte thoracique. En revanche, les artères radiales ne présentent aucune anomalie visible. Le chirurgien anglais W.S. Savory²⁰ rapporte en 1856 une observation clinique et anatomopathologique analogue qui est publiée dans les Annales de Médecine et de Chirurgie de Londres sous le nom de maladie de la crosse aortique.

En 1908 lors du 12^{ème} Congrès Annuel de la Société Japonaise d'Ophtalmologie, Mikito Takayasu²¹ décrit le cas d'une patiente de 21 ans qui présente une rétinopathie ischémique avec anastomose artérioveineuse. Deux autres ophtalmologistes S. Onishi et R. Kagoshima²² rapportent également à ce congrès des observations de 2 femmes ayant les mêmes atteintes oculaires et qui de plus n'avaient pas de pouls radiaux. C'est en 1948 que K. Schimuzu et K. Sano²³ donnent une description clinique détaillée de la maladie qu'ils proposent de nommer «Pulseless Disease». En 1954, W.C. Caccamise et K. Okuda²⁴ tentent d'imposer le nom de «Maladie de Takayasu». Mais ils ne font pas l'unanimité au Japon où subsistent aussi les noms de «Truncoartérite oblitérante» et «Thromboartériopathie occlusive». Par la suite, il a été démontré que l'aorte abdominale et ses branches étaient souvent atteintes et que la maladie pouvait aussi toucher les artères pulmonaires.

- Début de la maladie avant 40 ans
- Claudication des extrémités
- Absence de pouls radial
- Différence de la tension artérielle entre les 2 membres supérieurs
- Souffle sous-claviculaire
- Occlusion ou rétrécissement de l'aorte à l'artériographie

Critères de diagnostic de la maladie de Takayasu d'après l'ACR, 1990



Fig. 3: Description de l'Aorto-Artérite par G.B. MORGAGNI in: «*De Sedibus et Causis Morborum per Anatomen Indagatis*», 1761

La périartérite noueuse

En 1755, Antonio Matani²⁵ décrit à Florence l'observation d'un jeune homme présentant de nombreux anévrismes dispersés dans plusieurs vaisseaux. A Vienne, en 1852, Karl Rokitansky donne la première description détaillée d'une vasculopathie identique qui affecte les artères, dont les artères cérébrales, mais sans pour autant toucher l'aorte et ses branches. L'étude des coupes histologiques de Rokitansky⁶ par Eppinger²⁶ vers 1887 (35 années plus tard!), permet de confirmer l'existence de nombreux petits anévrismes dans les artères de moyen calibre. Dans son traité publié en 1863, Rudolf Virchow²⁷ décrit la maladie sous le nom «d'Endoartérite Nodosa Deformans». Il souligne notamment la présence de nombreux nodules visibles microscopiquement le long des artères musculaires. Mais c'est à Adolf Kussmaul et à son pathologiste Rudolf Maier²⁸ de l'Université de Freiburg im Breisgau que revient le mérite d'avoir fait la description la plus détaillée de la maladie qu'ils appellent «Périartérite noueuse» en 1866.

XXIII.

Ueber eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterien- erkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid forschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht.

Von

Prof. A. Kussmaul und R. Maier
in Freiburg i. Br.
Hierzu Taf. III—V.

Krankengeschichte.

Carl Seufarth von Gernsbach, 27 J. alt, Schneidergeselle, kam 4. Mai 1865 Morgens 10 Uhr in die medicinische Klinik zu Freiburg. An dem ziemlich mageren Menschen fiel die angemessin blasse Farbe von Haut, Lippen, Mundschleimhaut und Bindehaut auf; der Puls ging sehr rasch und der Kranke fühlte sich so hinsüllig, dass er sich sofort zu Bett legen musste. Er hatte übrigens den Weg ins Hospital noch zu Fuß zurückgelegt und war die zwei hohen Treppen zur inneren Klinik herauf ohne Beihilfe gestiegen. Patient war einer von jenen Kranken, denen man die Prognose schon vor der Diagnose stellen kann; er machte auf den ersten Blick den Eindruck eines verlorenen Menschen, dessen wenige Tage gezählt sind. Sein Aussehen erinnerte zuweist an chlorotische Personen, die einer rapid verlaufenden Tuberkulose erliegen.

Fig. 4: *Description détaillée de la périartérite noueuse par Kussmaul et Maier en 1866*

Comme c'est souvent le cas pour l'époque, l'article de Kussmaul et Maier est long et détaillé. Sur 35 pages les auteurs décrivent l'observation de deux patients. Le premier, un tailleur de 27 ans, présente: une myalgie, des douleurs abdominales, une neuropathie et une protéinurie. Moins d'un mois après son admission à l'hôpital, le malade décède. L'autopsie révèle des trajets artériels indurés et nodulaires. L'examen microscopique met au jour des lésions du glomérule rénal et des artères musculaires. Le deuxième patient est un homme de 28 ans qui présente des manifestations cliniques identiques à celles du tailleur. Mais pour lui l'étude

histologique est réalisée sur une biopsie musculaire du mollet réalisée du vivant du malade, ce qui était un exploit vu les conditions d'asepsie de l'époque. L'histologie confirme l'atteinte de la paroi artérielle accompagnée d'une réaction inflammatoire périartérielle. Dans les années qui suivent, plusieurs observations sont publiées. Paul Meyer²⁹ (1878) utilise le terme de «Multiple Aneurysm». Quant à T. Fletcher³⁰ (1892), il parle d'«Arteritis Nodosa Proliferans». Pour signifier l'atteinte de plusieurs segments du système artériel, les histologues utilisent le terme de «polyartérite» (E. Ferrari³¹, 1903; W.E. Dickson³², 1908) et pour signifier l'atteinte des trois tuniques artérielles, ils parlent de «panartérite» (H. Beitzke³³, 1910). D'abord considérée comme une maladie exclusivement artérielle, la «PAN» (périartérite noueuse), s'est révélée être également une pathologie touchant le système veineux (H. Beitzke, 1910; G. van Haun³⁴, 1920; W. Ophüls³⁵, 1923). En 1958, J. Duverne et R. Mounier³⁶ de Lyon rapportent deux observations de PAN nécrosante affectant uniquement les artères de l'hypoderme et du derme, sans extension viscérale, réalisant ainsi un nouveau tableau: la PAN cutanée.

- Amaigrissement de plus de 4 kg
- Livedo reticularis
- Douleur testiculaire
- Myalgies diffuses ou faiblesse musculaire
- Mono ou polyneuropathie
- Hypertension artérielle
- Elévation de l'urée ou créatinine
- Présence d'antigène ou anticorps HBS
- Anévrismes ou occlusions d'artères viscérales sur l'artériopathie
- Présence de polynucléaires avec ou sans lymphocytes dans la paroi des artères de petit ou moyen calibre

Critères de diagnostic de la PAN d'après l'ACR, 1990

La granulomatose de Wegener

Hans Klinger³⁷, étudiant en médecine à l'Institut de Pathologie de l'Université de Berlin, décrit en 1931 sous le terme de «forme frontière de la PAN», l'association de cette dernière avec une atteinte des voies aériennes supérieures, dominée par une sinusite purulente. Mais c'est Friedrich Wegener³⁸ qui, de 1936 à 1939, réalise l'étude détaillée de la maladie qui depuis lors porte son nom. Il s'agit une entité autonome comportant une granulomatose avec rhinite et néphropathie. Les lésions intéressent les branches de l'artère rénale d'un diamètre supérieur à 70 micromè-

III.

Über eine eigenartige rhinogene Granulomatose mit besonderer Beteiligung des Arterien- systems und der Nieren.

Von

Dr. F. Wegener,

Ausländ. am Path. Institut.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Breslau.

(Direktor: Prof. Dr. M. Stiemller.)

Mit 27 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 23. Juni 1938.)

Auf der 29. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft in Breslau hat Verfasser kurz über ein eigenartiges Krankheitsbild, das an 3 Fällen beobachtet wurde, berichtet. Weitere Untersuchungen, Durchsicht des Schrifttums und fortgesetzte Musterung des laufenden Sektionsmaterials nach ähnlichen Fällen, haben die Auffassung über die Sonderstellung des geschilderten Krankheitsbildes bestärkt. Eine eingehende Darstellung der damals nur grob und knapp herausgestellten Beobachtungen erscheint somit gerechtfertigt.

Fig. 5: Description de la maladie de Wegener en 1938

tre: artère interlobulaire, artère arquée, petites artères interlobulaires. Une forme limitée au système respiratoire (appelée maladie de Wegener limitée) est isolée en 1966 par C.B. Carrington et A.A. Liebow³⁹. En 1985 l'étude de la maladie de Wegener connaît un regain d'intérêt lorsque Hall van der Woude⁴⁰ découvre dans le sérum des malades des autoanticorps réagissant avec le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles, les ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies). Ces anticorps sont dirigés contre la protéinase-3, un constituant essentiel des granules alpha du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Niles⁴¹, 1989).

- Inflammations ORL
- Anomalies radiographiques thoraciques
- Microhématurie
- Granulome inflammatoire de topographie artérielle périphérique, ou périvasculaire ou extravasculaire

Critères de diagnostic de la granulomatose de Wegener d'après l'ACR, 1990

La polyangéite microscopique

Über die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteriitis nodosa.

Von

Privatdozent Dr. Friedrich Wohelwill.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. Juni 1923.)

Trotzdem seit Erscheinen des bekannten Sammelreferats von Gruber über die *Periarteriitis nodosa* (P. n.), die in der Literatur (nawentlich der deutsch) niedergelegte Kasuistik dieser Affektion einen nicht unerheblichen Zuwachs erfahren hat, gilt bei der großen Manigfaltigkeit, unter der dieses Leiden sowohl dem Kliniker als auch dem pathologischen Anatomen sich präsentiert, auch heute noch der Satz, daß fast jeder Fall wieder etwas bringt, was dem Gesamtbild einen oder den anderen neuen Zug hinzufügt und evtl. auch auf die ja immer noch strittige Pathogenese und Ätiologie des Leidens ein Licht zu werfen geeignet ist. Das trifft, denke ich, auch für die beiden untereinander ziemlich ähnlichen Fälle zu, die ich im folgenden mitzuteilen beabsichtige. Ich werde dabei die Befunde, welche schon vielfachen Beobachtungen entsprechen, möglichst kurz bringen, d. h. nur soweit, als notwendig ist, um die Zugehörigkeit der beiden Fälle zu dem in Rede stehenden Krankheitsbild darzutun.

Fig. 6: Première publication en 1923 décrivant la forme microscopique de la PAN

Il s'agit d'une forme particulière de PAN dans laquelle les lésions sont microscopiques. Elle a été distinguée pour la première fois en 1878 à Berlin par le clinicien P.S. Meyer²⁹. Le terme de «PAN microscopique» n'apparaît dans la littérature médicale qu'en 1923 avec la publication de Friedrich Wohelwill⁴², puis celle d'Arkin⁴³ en 1930. Cette microvascularite se manifeste essentiellement par une glomérulonéphrite segmentaire nécrosante d'évolution très rapide (Wainwright et Dawson⁴⁴, 1950), histologiquement une glomérulonéphrite extra-capillaire, pauci-immune à croissants épithéliaux. Il existe aussi des formes insidieuses, marquées sur plusieurs mois, accompagnées d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie modérée. Elle est quelques fois associée à des hémorragies pulmonaires (P.M. Zeek⁴⁵, 1948). La démonstration que la polyangéite microscopique constitue une entité différente de la PAN classique a été obtenue par la découverte dans le sérum des patients d'autoanticorps particuliers: les pANCA (Davies⁴⁶, 1982) que R.J. Falk et C.J. Jennette⁴⁷ ont identifiés en 1988 comme anticorps réagissant avec la myéloperoxidase (MPO) des granulocytes neutrophiles.

L'angéite granulomateuse allergique

L'implication des artères pulmonaires dans la PAN est décrite pour la première fois en 1905. En 1914 J.G. Monckenberg⁴⁸ et A.R. Lamb⁴⁹ décrivent le premier cas de PAN associé à l'asthme et à une hyperéosinophilie importante (51%). D'autres

Critères de diagnostic de la maladie de Churg-Strauss d'après l'ACR, 1990

- Asthme
- Eosinophilie ($> 10\%$)
- Manifestations allergiques
- Mono-Polyneuropathie
- Anomalies des sinus
- Accumulation d'eosinophiles dans les espaces des artères, artérioles ou veines

Observations sont publiées par la suite par W. Oppenheimer en 1923, M.B. Cohen⁵⁰ en 1936, F.M. Rackemann en 1939 et K.S. Wilson⁵² en 1945. C'est à Rackemann⁵¹ que l'on doit la description clinique la plus détaillée, mais l'établissement définitif de l'entité est due à Jakob Churg et Lotte Strauss⁵³ en 1950. Les manifestations cliniques de la maladie sont : l'asthme, l'hypereosinophilie, des infiltrats pulmonaires, une sinusite paranasale et une mononucléose multiple. On y observe souvent la présence de CANCA, qui, étonnamment, réagissons avec la myéloperoxydase des neutrophiles alors que cet aspect est habituellement du à la présence d'anti-PR3 (Humbel⁵⁴). Ces observations sont publiées par la suite par W. Oppenheimer (maladie de Churg-Strauss) et R. Rackemann (maladie de l'asthme) en 1939.

Fig. 7: Description, en 1939, par Rackemann de l'affection associant la PAN et l'asthme (maladie de Churg-Strauss)

SARAH M. was a young Jewish woman, aged thirty-six years. She had bad operations on tonsils, appendix, gall bladder, uterus, and kidney stone but between times had worked effectively as a bookkeeper and appeared outwardly to be in good general health. For three years, since aged thirty-three years, she had a chronic nasal stuffiness, a vasomotor rhinitis, and for six months had bad fits; in addition, a cough and wheeze in mild attacks.

(From the Medical Service of the Massachusetts General Hospital.)

Doctors, 1939.

J. EVARTS GREENE, M.D.

and (By invitation)

By FRANCIS M. RACKEMANN, M.D.

PERIARTERITIS NODOSA AND ASTHMA

LES ANCA

ANCA est le terme universellement utilisé pour nommer des anticorps qui réagissent avec le cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies). La découverte des ANCA (D.J. Davies, 1982) a amorcé une période décisive dans l'exploration des vascularites nécrosantes. Il existe deux types d'ANCA. Le type cANCA (cytoplasmic ou classical ANCA) et le type pANCA (perinuclear ANCA). Le type cANCA réagissant avec la protéinase 3 (PR3) est observé dans la maladie de Wegener (F.J. van der Woude, 1985). Le type pANCA réagissant avec la myéloperoxidase (MPO) se rencontre dans la micropolyangéite avec glomérulonéphrite nécrosante avec ou sans hémorragies pulmonaires (R.J. Falk et C.J. Jennette, 1988). Des cANCA reconnaissant la myéloperoxidase sont présents dans la maladie de Churg-Strauss (J.W. Cohen Tervaert, 1991).

La thromboangéite oblitérante

En 1879, le chirurgien viennois Felix von Winiwarter⁵⁵ étudie le cas d'un patient de 57 ans qui souffre depuis 12 ans de lésions ischémiques des membres inférieurs ayant abouti à une gangrène spontanée. L'amputation d'un pied est inévitable. L'étude histologique de la pièce d'amputation révèle la présence de nombreuses thromboses dans les artères et les veines. Cependant la structure de l'intima n'est pas touchée, ce qui pousse Winiwarter à qualifier l'atteinte «d'endoarteritis obliterans».

BUERGER: THROMBO-ANGIITIS OBLITERANS

THROMBO-ANGIITIS OBLITERANS: A STUDY OF THE VASCULAR
LESSONS LEADING TO PRESENILE SPONTANEOUS
GANGRENE!

BY LEO BUERGER, M.D.,

ASSISTANT ADJUNCT SURGEON AND ASSOCIATE IN SURGICAL PATHOLOGY, MT. SINAI
HOSPITAL, NEW YORK.

THERE is an interesting group of cases characterized by typical symptoms which the Germans have described under the name "Spontan-gangrän." In 1879 von Winiwarter published the results of the pathological findings in one case, and reported an obliteration of practically all of the arteries of the leg by reason of a chronic proliferative process, due, in his opinion, to a new growth of tissue from the intima. He, therefore, proposed a new name for this condition, namely, "endarteritis obliterans." Patients afflicted with this so-called endarteritis obliterans present symptoms which are so characteristic that the diagnosis is not difficult. I have had occasion to observe some thirty cases of this disease, and have made pathological studies on the vessels obtained from eleven amputated limbs.

Fig. 8: *La thromboangéite oblitérante décrite en 1908 par Leo Burger*

rans». Plusieurs cas analogues sont décrits par Leo Buerger⁵⁶ à New York en 1908. Ce dernier propose le nom de «thromboangéite oblitérante» qui sera employé par la suite dans la littérature médicale.

Les purpuras

Le terme de purpura est un dérivé du mot grec porphyra. Le porphyre est le nom d'un mollusque marin duquel on extrait un pigment rouge. Les lésions purpuriques associées aux fièvres pestilentielles sont reconnues dès l'antiquité. L'italien Girolamo Fracastorius⁵⁷ (1555) décrit chez des malades avec fièvre et infection des spots rouges à la surface de la peau qu'il appelle «lenticulae», «puncticulae»

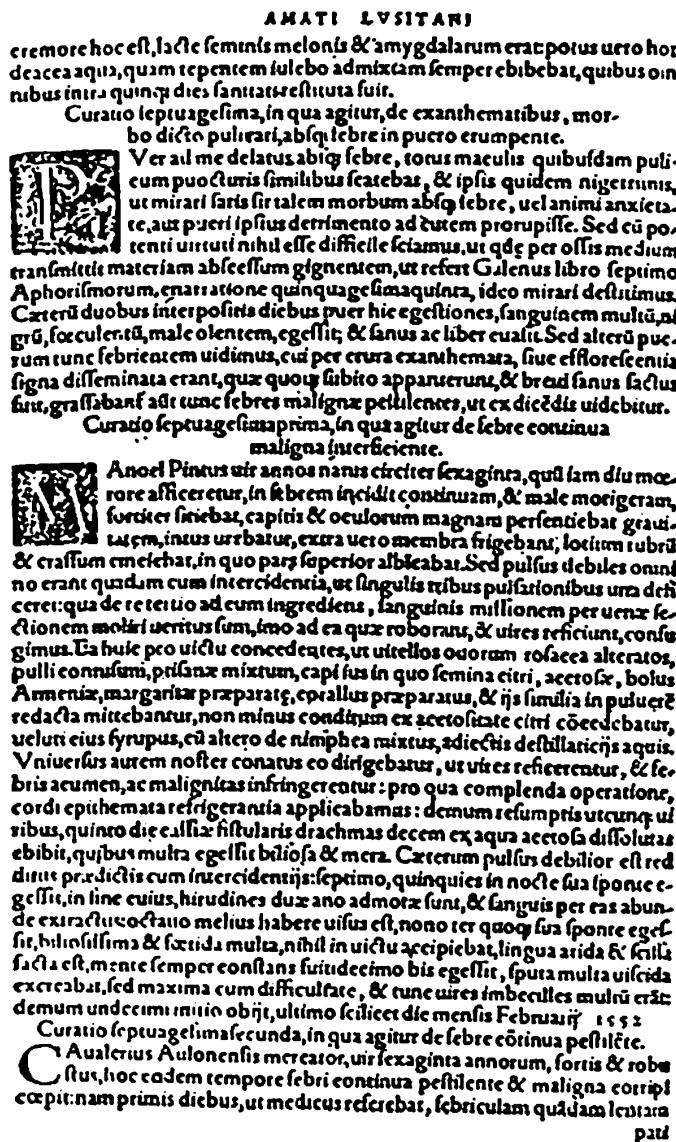


Fig. 9: Ouvrage de *Curatium Medicinalum* décrivant le purpura; *Amatus Lusitanus* 1557.

ou «peticulae», c'est-à-dire des pétéchies. En 1557, le médecin portugais Amatus Lusitanus⁵⁸, de son vrai nom John Rod de Castelbranco, précise que ces atteintes cutanées peuvent également se manifester en dehors des fièvres: «Morbus Pularis absque Febre». En France Daniel Sennert parle du «pourpre», terme retenu ensuite par L. de Galtier⁵⁹ (1645) et A. Porchon⁶⁰ (1688) dans leurs traités sur les éruptions cutanées. La première description clinique détaillée du purpura est faite en 1658 par Ewgalemus⁶¹ qui utilise le terme de «scurvey». C'est également en 1658 que Lazare de la Rivière⁶², médecin du Roi de France, énonce l'idée selon laquelle le purpura («macula puerpereas») est dû à un épaississement du sang sortant des veines capillaires de la peau. En 1734, Alf Hornung⁶³ propose une première subdivision du purpura en trois groupes: le purpura simple, le purpura fébrile et le purpura scorbutique. Une année plus tard Paul Gottlieb Werlhof⁶⁴ isole le purpura hémorragique («morbus maculosus haemorrhagicus»).

Le purpura de Henloch-Schönlein

Dans son traité sur les maladies de la peau (1802) Robert Willan présente une nouvelle classification des purpuras. Il distingue 4 types de purpura: simple, hémorragique, urticarien et contagieux. En 1801, William Heberden⁶⁶ rapporte le cas d'un enfant de 5 ans dont les jambes sont recouvertes de pétéchies hémorragiques et qui présente en plus des douleurs abdominales avec vomissements, diarrhée sanguinolente, douleurs articulaires et hématurie. En 1837, Johann Schönlein⁶⁷ décrit à Berlin plusieurs cas associant éruption purpurique et arthrite qu'il dénomma «purpura rubra», puis «purpura rheumatica». Sir William Osler⁶⁸ publie entre 1895 et 1914 plusieurs observations analogues sous le nom de «purpura anaphylactoïde» qu'il considérait lié à des phénomènes allergiques. L'image clinique du purpura rhumatoïde est complétée par Edouard H. Henoch⁶⁹ en 1887 qui y ajoute une néphropathie. Il faudra attendre 1973 pour connaître la nature de cette atteinte rénale grâce à Baart de la Faille⁷⁰ qui va montrer la présence de dépôts mésangiaux d'IgA.

- Purpura vasculaire
- Début de la maladie avant 20 ans
- Atteinte abdominale (douleur diffuse aggravée par les repas; ischémie du grêle avec diarrhée hémorragique)
- Arthralgies
- Hématurie – Protéinurie
- Présence de granulocytes dans la paroi des artéries et veinules

Critères de diagnostic du purpura de Henoch-Schönlein d'après l'ACR, 1990

Autres purpuras

L'association d'un purpura et de cryoglobulinémie est signalée pour la première fois en 1923 par Maxwell Wintrobe⁷¹. En 1943, Jan Gosta Waldenström⁷² décrit le purpura associé à l'hyper gammaglobulinémie. Enfin, en 1974, Frederic McDuffie⁷³ définit un autre type particulier de purpura urticarien lié à une réponse immunologique contre le complément C1q, le «purpura hypocomplémentémique».

- Urticaire chronique
- Purpura des Membres Inférieurs
- Arthralgies
- Arthrite
- Glomérulonéphrite
- Hypocomplémentémie

Critères de diagnostic du purpura urticarien de McDuffie

Conclusion

L'histoire de la Médecine est riche de ses observations, certes, de ses conquêtes, certainement, des hommes qui l'illustrent assurément. Celle des vascularites cristallise les facultés des plus subtils d'entre-eux: don inné de l'observation, esprit de la méthode, sens aigu de l'investigation. Elle rassemble aussi, parmi les disciplines les plus variées, ce qui semblait épars: chirurgie, rhumatologie, dermatologie, histologie, biologie...

Enfin, elle illustre parfaitement cet «Esprit» issu du Siècle des Lumières qui sut allier au regard porté sur les hommes l'exploration des mécanismes qui l'animent... et le minent, l'entraînant inéluctablement vers la mort. Rarement la pathologie aura fait appel à autant de clairvoyance, de nuances, trouvant sous le pinceau des peintres et le ciseau des sculpteurs, les reflets des tourments qu'elle tente d'appréhender.

BIBLIOGRAPHIE:

1. SCHOLL R. Der Papyrus Ebers: Die groesste Buchrolle zur Heilkunde Altaegyptens. Leipzig, Univ.Presse, 2002.
2. HIPOCRATES: De intern. affectionibus. Sect.V, p.558.
3. GALENUS C.: De tumoribus praeter naturam, chap.11.16, in Kuehn: Opera omnia, Cnobloch, Leipzig 1821.

4. SAPORTA A.: *De tumoribus praeter naturam*, Ravaud, Lyons, 1624 (manuscrit de 1554)
5. HODGON J.A.: *Treatise on the diseases of arteries and veins*, Underwood, London, 1815.
6. ROKITANSKY K.: *Ueber einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien*. Denkschr.Akad.Wiss.Wien, math.nat.Kl, 1852; Kl.4: 1-72.
7. ZEEK P.M.: *Periarteritis nodosa and other forms of necrotizing angiitis*. N.Engl.J Med.1953; 248: 764-772.
8. COPEMAN PWM., RYAN TJ.: The problems of classification of cutaneous angiitis with reference in: histopathology and pathogenesis. Br.J.Dermatol. 1970; (suppl.5) 82: 2-14.
9. FAUCIAS., HAYNE BF., KATZ P.: The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic, and therapeutic considerations. Ann.Intern.Med.1978; 89: 660-676.
10. DE SHAZO RD.: The spectrum of systemic vasculitis: a classification to aid diagnosis. Postgraduad.Med.1975; 58: 78-82.
11. ALARCON-SEGOVIA D.: Classification of the necrotizing vasculitides in man. Clin.Rheum.Dis 1980; 6: 223-31.
12. LIE JT.: Systemic and isolated vasculitis: a rational approach of classification and pathologic diagnosis. Pathol. Ann.1989; 24: 25-114.
13. HUNDER CG., AREND WP., BLOCH DA. & al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Arthritis Rheum. 1990; 33: 1065-1129.
14. JENNETTE JC., FALK RJ., ANDRASSY K.: Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum.1994; 37: 187-192.
15. APPELBOOM T.: *Les affections rhumatismales dans l'art et dans l'histoire*. Malherbe Ed., Bruxelles 1988.
16. HUTCHINSON J.: Diseases of the arteries. I. on a peculiar form of thrombotic arteritis of the aged which is sometimes productive of gangrene. Arch. Surg. (London) 1889; I: 323.
17. HORTON BT., MAGATH TB., BROWN GE.: An undescribed form of arteritis of the temporal vessels. Mayo Clin.Proc., 1932; 7: 1.
18. GILMOUR JR.: Giant cell chronic arteritis. J.Pathol.Bact. 1941; 53: 263-277.
19. MORGAGNI JB.: *De sedibus et causis morborum par anatomen indagatis*. Remondi, Venicia 1761.

20. SAVORY WS.: Case of a young woman in whom the main arteries of both upper extremities and of the left side of the neck were throughout completely obliterated. *Med.Chir.Trans.Lod* 1856; 29: 205-211.
21. TAKAYASU M.: A case with unusual changes of the central vessels in the retina. *Acta Soc.Ophthalmol.Jpn.* 1908; 12: 554-563.
22. ONISHI S., KAGOSHIMA R.: Discussion, Communication Tarayasu. *Acta Soc.Ophthal.* 1908; 12: 554.
23. SCHIMUZU K., SANO K.: Pulseless disease. *J.Neuropathol.Clin.Neurol.* 1951; 1: 37-47.
24. CACCAMISE WC., OKUDA K.: Takayasu's or pulseless disease. An unusual syndrome with ocular manifestations. *Am.J.Ophthalmol.* 1954; 37: 748.
25. MATANI AM.: De aneurysmaticis praecordiorum morbis animadversionis juxta exemplar liburnium recusal. *Fantechi, Livorno* 1761.
26. EPPINGER H.: Pathogenesis (Histogenesis und Aetiologie) der Aneurysmen einschliesslich des Aneurysma equiverminosum. *Pathol.-anatom.Studien. Arch.Klin.Chir.* 1887; 35: 1-553.
27. VIRCHOW R.: Die krankhaften Geschwuelste. *Hirschwald, Berlin* 1863.
28. KUSSMAUL A., MAIER R.: Ueber eine eigentuemliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellaehmung einhergeht. *Dtsch.Arch.Klin.Med.* 1866; 1: 484-517.
29. MEYER P.: Ueber Periarteritis nodosa oder multiple Aneurysmen der mittleren und Kleineren Arterien. *Virchows Arch.Pathol.Anat.Allg.Pathol.* 1878; 74: 277-319.
30. FLETCHER HM.: Ueber die sogenannte Periarteritis nodosa. *Beitr. Pathol. Anat. Allg. Pathol.* 1892; 11: 323-343.
31. FERRARI E.: Ueber Polyarteritis acuta nodosa (sogenannte Periarteritis nodos) und ihre Beziehungen zur Polymyositis und Polyneuritis acuta. *Beitr.Pathol.Anat.* 1903; 34: 350-386.
32. DICKSON WEC.: Polyarteritis acuta nodosa and Periarteritis nodosa. *J.Pathol.Bact.* 1908; 12: 31-37.
33. BEITZKE: Ueber einen Fall von arteritis nodosa. *Virchow Arch.Pathol.Anat.* 1910; 199: 214-237
34. VON HAUN: Pathohistologische und experimentelle Untersuchungen ueber Periarteritis nodosa. *Virchows Arch.f.path.Anat.* 1920; 227: 90.

35. OPHUELS W.: Periarteritis acuta nodosa. Beitr.Intern.Med. 1923; 32: 870-898.
36. DUVERNE J., MOUNIER R.: Formes chroniques et essentiellement dermatologiques de la périartérite noueuse d'après deux observations personnelles. Revue Lyonnaise Médecine, 1958; 7: 423-426.
37. KLINGER H.: Grenzformen der Periarteritis Nodosa. Frankf.Z.Pathol. 1931; 42: 455-480.
38. WEGENER F.: Ueber generalisierte, septische Gefässerkrankungen. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 1936; 29: 202-210.
39. CARRINGTON CB; LIEBOV AA.: Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. Am.J.Med. 1966; 41: 497-527.
40. VAN DER WOUDE FJ., RASMUSSEN N., LOBATTO S.: Auto-Antibodies against neutrophils and monocytes: tool for the diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985; 1: 425-429.
41. NILES JL., Mc CLUSKEY RT., AHMAD MF., ARNAOUT MA.: Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. Blood 1989; 74: 1888-1893.
42. WOHELWILL F.: Ueber die nur mikroskopisch erkennbare Form der Periarteritis Nodosa. Arch.Pathol.Anat. 1923; 246: 371-411.
43. ARKIN A.: A clinical and pathological study of periarteritis nodosa: a report of five cases, one histologically headed. Am.J.Pathol. 1930; 6: 401-426.
44. WAINWRIGHT J., DAVSON J.: The renal appearances in microscopic form of Polyarteritis nodosa. J.Pathol.Bacterol. 1950; 62: 189-196.
45. ZEEK PM., SMITH CC., WEETER JC.: Studies on Periarteritis nodosa. Am.J.Pathol. 1948; 24: 889-917.
46. DAVIES DJ., MORAN JE., NIALL JF., RYAN GB.: Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology. Brit.Med.J. 1982; 285: 606.
47. FALK RJ., JENNETTE JC.: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. N Engl.J.Med. 1988; 318: 1651-1657.
48. MOENCKENBERG JG.: Ueber periarteritis nodosa. Beitr.Pathol.Anat. 1905; 38: 101-134.
49. LAMB AR.: Periarteritis nodosa: A clinical and pathological review. Arch. Intern.Med. 1914; 14: 481-516.
50. COHEN MB., KLINE BS., YOUNG AM.: The clinical diagnosis of periarteritis nodosa. Jama 1936; 107: 1555-1558.

51. RACKEMAN FM., GREENE JE.: Periarteritis nodosa and asthma. Tr.A.Am. Physicians 1939; 54: 112-118.
52. WILSON KS., ALEXANDER HL.: The relation of periarteritis nodosa to bronchial Asthma and other forms of human hypersensitivity. J.Lab-Clin. Med. 1945; 30: 195-203.
53. CHURG J., STRAUSS L.: Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa. Am.J.Pathol. 1951; 27: 277-301.
54. HUMBEL R.L.: observation personnelle, non publiée.
55. VON WINIWARTER F.: Ueber eine eigentuemliche Form von Endarteritis und Endophlebitis mit Gangraen des Fusses. Arch.Klin.Chir. 1879; 23: 202-226.
56. BUERGER L.: Thrombo-angiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to the presinile spontaneous gangrene. Am.J.Med.Sci. 1908; 136: 567-580.
57. FRASCATORIUS H.: De Morbis contagiosis. Lib.II, Opera Omnia, Venezia 1555.
58. AMATUS LUSITANUS: Curationum medicinalum centuriae quator. Basileae 1556.
59. de GALTIER L.: Enchiridion thérapeutique et prophylactique du pourpre. Paris 1645.
60. PORCHON A.: Nouveau traité du pourpre, de la rougeole et petite vérole, de leur nature et leurs remèdes. Paris 1688.
61. EUGALEMUS S.: De morbo scorbuto Liber. Hagae 1658.
62. RIVIERUS L.: Praxis medica or the compleat Practice of Physic. Streaton, London 1668.
63. HORNUNG ALF.: De purpura sine febre miliari. Jeane 1734.
64. WERLHOF PG: Opera Omnia. Helwing, Hannover 775.
65. WILLAN R.: On cutaneous diseases, Barnard JB, London 1808.
66. HEBERDEN W.: Commentarii de Marlbaun – Historia et curatione. Payne T., London 1801.
67. SCHOENLEIN J.L.: Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie. Herisau, St.Gallen, 1837.
68. OSLER W.: Visceral lesions of purpura and allied conditions. Brit.Med.J. 1914; 1: 517-525.
69. HENOCH EH.: Ueber eine eigentuemliche Form von Purpura. Berl. Klin. Wochenschr. 1874; 11: 641-643.

70. BAART DE LA FAILLE – KUYPER EH., KATER L., KOOIKER CJ.: IgA deposits in cutaneous blood vessel walls and mesanginus in Henoch-Schoenlein syndrom. Lancet 1973; 892-894.
71. WINTROBE M., BLUELL M.: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. Bull.John Hopkins Hosp. 1933; 52: 156-165.
72. WALDENSTROEM JG.: Kliniska metoder foer pavisande av hyperproteinemi och deras praktiska waerde for diagnostiken. Nordisk Med. 1943; 20: 2288-2295.
73. McDUFFIE FC, SAMS VM Jr., MALDANO ME et al: Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: Possible immune complex Syndrom. Mayo Clin.Proc. 1973; 48: 340-348.

Le Dr Pierre Schmit: un aliéniste malgré lui?

Yves De Smet, Jean-Marie Spautz

Résumé: dans le cadre des 150 ans du Centre Hospitalier Neuropsychiatrique d'Ettelbruck, l'auteur commente une «observation d'hystérie traditionnelle» du Dr Schmit, premier médecin de l'Hospice Central fondé en 1855, rapportée dans les comptes-rendus du 25^{ème} Congrès de Neurologie et de Psychiatrie de Langue Française qui s'est tenu en partie à Ettelbruck en 1921. Le Dr Schmit rapproche sa patiente de Louise Lateau, une célèbre stigmatisée belge du XIX^e siècle. Sont discutés les traitements de l'hystérie d'alors: saignée, électrothérapie, clitoridectomie...

Mots-clés: psychiatrie, histoire, hystérie, Louise Lateau, électrothérapie.

Summary: the author discusses a «case of traditional hysteria» reported by Pierre Schmit, the first physician (1855-1866) of the “Centre Hospitalier Neuropsychiatrique” of Ettelbruck (Luxemburg), founded in 1855. Like Louise Lateau, a celebrated Belgian mystic living in the second half of the XIXth century, the patient suffered from ecstasy and stigma. The therapies of hysteria in this time are discussed: blood-letting, electrotherapy, clitoridectomy...

Key-words: psychiatry, history, hysteria, Louise Lateau, electrotherapy.

* * *

Du 1^{er} au 6 août 1921, la 25^e session du *Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes de France et des Pays de Langue Française*, aujourd’hui «Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française», se réunit conjointement à Luxembourg et à Metz. Le 3 août, les congressistes se voient offrir une *Visite Réception* à la Maison de Santé d’Ettelbruck. La photo qui illustre en frontispice les comptes-rendus dudit Congrès représente les participants sur le perron du *Bâtiment de l'Administration*. Au centre, au premier rang, tout en majesté, le Dr Lucien Buffet, médecin directeur de 1904 à 1929. Au-dessus de tout ce beau monde, la devise de la Maison, à jamais scellée dans la pierre: *Salus Aegrorum Suprema Lex*, quoiqu'on en dise, quoiqu'on en pense...

Dr Yves De Smet et Dr Jean-Marie Spautz
Centre Hospitalier Neuropsychiatrique, Ettelbruck

A l'occasion, la Maison de Santé publie un album souvenir orné de 21 photos: on y voit ainsi une *salle d'observation*, une *cure d'air*, *l'heure de la popote*, la *salle des machines*, une *partie de quilles* – enfin, un pavillon de l'*ancien asile* (l'actuel pavillon Edmond Dune) et deux pavillons du *nouvel asile* (les actuelles «Villa Sonnenblumm» et «Homme 4» du parc). On a vu ailleurs [3-7] les péripéties qui ont finalement conduit à la construction, entre 1902 et 1910, et grâce à l'opiniâtreté sans relâche du Dr Adolphe Buffet (le frère aîné de Lucien), médecin directeur de 1883 à 1904, d'un *refuge d'aliénés* (le «nouvel asile», ouvert – l'actuel parc) à droite de la route de Luxembourg à Diekirch, en face de l'Hospice Central (l'*ancien asile*), fermé) [1], refuge pourtant prévu dès la création de l'Hospice Central, en août 1855. Il n'y a qu'à relire la préface à cet album souvenir du Dr Lucien Buffet pour s'en convaincre:

Enfin, en 1902, le regretté médecin directeur d'alors, qui avait consacré toute sa vie à la cause des aliénés, épuisant en brochures et rapports éclairés, respirant un esprit de charité large et digne d'une cause aussi intéressante, eut ses revendications en faveur de ses protégés écoutées, la satisfaction de voir ses efforts couronnés de succès.

La Chambre des Députés, dans un élan des plus généreux, dans un geste imposant la reconnaissance unanime, décréta la construction d'un nouvel asile à côté de l'ancien, ainsi que l'appropriation et l'aménagement, selon les conceptions modernes, des bâtiments existants. Il ne fut hélas! plus donné au chef vénétré de voir sur pied l'œuvre à laquelle il avait consacré le meilleur de sa vie et telle que nous la possédons aujourd'hui.

La Loi du 25 mars 1902 concerne, en effet, tant l'*agrandissement* que l'*appropriation* des bâtiments existants de l'Hospice Central, devenu Maison de Santé par la Loi du 21 juin 1901. Le 1^{er} crédit est voté en 1902, aucun en 1903, le 2^{ème} en 1904, le 3^{ème} en 1905. Le Dr Adolphe Buffet, nommé directeur honoraire de la Maison de Santé et admis à la retraite le 11 novembre 1904, décède à Ettelbruck le 25 août 1905.

Dans son discours inaugural du Congrès de 1921, Emile Reuter, Ministre d'Etat de l'époque, précise en fait que:

Le Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de langue française que nous avons l'honneur d'héberger en nos murs, renoue aujourd'hui pour le Luxembourg, entre le passé et le présent, un lien qui fut brusquement et douloureusement tranché au mois d'août 1914.

Vous aviez, en effet, choisi, Messieurs, notre petite capitale pour y tenir vos assises solennelles en 1914. La ville s'apprêtait à recevoir les congressistes, lorsque la guerre mondiale éclata et que l'occupation ennemie, s'étant abattue sur le pays comme un coup de foudre, vint mettre à néant ce projet comme tant d'autres.

Nous vous sommes d'autant plus reconnaissant, Messieurs, d'être revenus en 1921 pour organiser chez nous votre Congrès jubilaire, le 25^e dans la série des réunions inaugurées en 1890, à Rouen.

Au chapitre des *Communications*, on relève deux participations grand-ducales. La première est due au Dr Eloi Welter, médecin chef de service à la Maison de Santé d'Ettelbruck de 1921 à 1927:

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ETAT MYSTIQUE. Considérations psycho-métaphysiques.

Les mystiques se sont résolus à tenter cette expérience médicale: vider complètement la conscience de toutes ses formes, ne tolérer aucun acte de l'intelligence ou de la volonté, devenir indifférents à tous les désirs. Par un exercice contenu, ils ont essayé de créer en eux un état de conscience paisible, à se fixer dans une unité intratemporelle.

Le mystique, en tendant vers une unification complète de toutes ses fonctions psychiques, doit procéder à un groupement nouveau de tous les éléments. Il y arrive en faisant relâcher la tension associative qui avait constitué sa conscience en organe convertisseur de potentialités spirituelles en activités psychomotrices et, en libérant ainsi ses énergies psychiques, enfermées dans les formes, il les rajeunit et les centuple, et alors, par une introversion lente et continue, il cherche à se saisir dans la source même de son être qui est aussi la source de tous les êtres.

M. HESNARD (de Bordeaux) se demande s'il ne vaudrait pas mieux laisser les études psycho-métaphysiques à la Sorbonne, et si, à ce Congrès, il ne serait pas préférable de rester dans des dimensions plus pratiques (même chez des mystiques), comme tests humoraux, enquêtes héréditaires, etc.

Chacun appréciera à sa façon, et à la lumière de l'histoire de la psychiatrie, la communication du Dr Welter, la remarque du Dr Hesnard... La seconde contribution grand-ducale, présentée par le Dr Knaff, de Luxembourg, nous intéresse à plus d'un titre:

UNE ANCIENNE OBSERVATION D'HYSERIE TRADITIONNELLE (Communication trouvée dans les notes de feu M. le docteur Schmit, médecin à Ettelbruck).

La malade de M. le docteur Schmit a joui d'une santé satisfaisante jusqu'à l'âge de 19 ans, où elle vit apparaître de fréquents accès hystériques.

Les accès hystériques, qui se bornaient, durant les premières années, à des manifestations d'hystérie ordinaire, prirent en 1849, à l'âge de 27 ans, des formes plus graves: ce sont des convulsions et des contorsions les plus bizarres et les plus variées, durant lesquelles l'on voit entrer en scène la plupart des muscles de la vie animale.

Les accès commencent le plus fréquemment par des mouvements convulsifs des muscles de la respiration. Cette fonction devient précipitée et bruyante; la langue se rétracte et obstrue le gosier; le cou se gonfle, la face s'inflète, la bouche est béante.

De la poitrine les convulsions passent aux muscles du cou, pour imprimer à la tête, soit des mouvements latéraux, soit des mouvements de rotation; ou bien aux



Dr Pierre Schmit (1806-1878)
(in: Karl Arendt, *Portrait-Galerie*, Neuauflage, Luxemburg 1972, p. 136)

muscles de l'abdomen, qui se ballonnent et s'affaissent toujours avec la même rapidité.

Tantôt ce sont les extrémités supérieures qui sont prises et se mettent à frapper la poitrine avec une telle violence qu'il en résulte parfois des hémoptysies; tantôt les coups partent des extrémités inférieures dont les cuisses, par des contractions rapides et violentes, viennent frapper le thorax.

Un des mouvements convulsifs les plus remarquables est produit par le corps tout entier: la patiente est couchée sur le dos. Les jambes et le tronc se raidissent et se soulèvent, pour décrire dans un sens perpendiculaire des demi-cercles, dont la tête forme le centre. Dans ces mouvements, les extrémités inférieures, ainsi que le tronc, frappent alternativement le haut et le bas du lit avec une violence telle qu'ils devraient se briser si on ne prenait pas la précaution d'amortir les coups en les recevant sur les matelas.

Dans les premiers temps, l'accès a quelques fois débuté par des mouvements choréiques irrésistibles: la malade, étant debout, tournait avec une rapidité vertigineuse dans un cercle très restreint de un à deux mètres de diamètre. Cette espèce

de danse, que rien ne pouvait arrêter, durait ordinairement dix à vingt minutes, pour passer à des symptômes d'un autre ordre.

Tous ces phénomènes que nous venons de décrire s'exécutaient avec une rapidité étonnante et dans un rythme régulier.

Pendant ces accès, la malade est privée de la parole, mais elle entend et elle a conscience de ce qui se passe, car, dans certains mouvements, elle a soin de s'envelopper dans son drap de lit, pour éviter la nudité. L'aphonie se prolonge quelquefois des journées entières; une fois elle a duré six semaines.

La malade passe souvent plusieurs journées sans manger.

Mais là ne se bornent pas les manifestations morbides de Mlle X...; elle a eu, comme Louise Lateau, sa période d'extase et de stigmates.

C'est dans le Carême de 1849 qu'elle a eu des visions de la sainte Vierge, avec laquelle elle s'entretenait, et tous les vendredis du Carême apparaissait, sur le dos de ses mains, une irritation de la peau d'une forme arrondie de quatre ou cinq centimètres de diamètre, caractérisée par un suintement sérieux, suivi de quelques gouttelettes de sang. Ces légères ulcérations guérissaient au bout de quelques jours pour reparaitre régulièrement tous les vendredis. Le vendredi saint, elle a eu la dernière, en même temps qu'un accès des plus intenses.

Ayant demandé à la patiente à quoi elle attribuait ses ulcères, elle m'a répondu qu'ayant été prier dans une chapelle où se trouve une Madone, celle-ci avait laissé tomber sur ses mains une goutte de sang et que depuis, cette goutte reprenaissait tous les vendredis à la même place.

Quoi qu'il en soit de cette interprétation, qui repose sur une illusion des sens, je n'ai jamais douté de la réalité des visions et des stigmates.

Mlle X... et peut-être sa famille ont d'abord cru à une intervention surnaturelle et se sont adressés aux autorités ecclésiastiques du pays et même à l'évêque de Trèves, pour leur faire part de ce qui se passait.

Les autorités n'ont pas cru y voir un miracle, mais ils ont considéré l'affection de Mlle X... comme un état morbide fort singulier, il est vrai, mais dont la science ne manque pas d'exemples. Quoi d'étonnant, en effet, qu'un trouble aussi profond de presque toutes les fonctions se propage également à celle du cerveau. Au commencement, j'ai réussi quelquefois à arrêter les convulsions par des courants électriques. Plus tard, ce moyen n'ayant plus réussi, j'ai eu recours à la saignée du bras qui a été d'une efficacité constante, à condition d'être assez abondante pour amener le calme musculaire.

J'ai pris rarement moins d'un kilo de sang, et si, effrayé par cette quantité, j'ai voulu arrêter l'écoulement avant la sédation complète, j'ai chaque fois dû recommencer.

Si j'ai été absent pendant qu'un accès survenait, il se prolongeait jusqu'à mon retour, souvent dix à douze heures.

En 1852 et 1853, j'ai pratiqué chaque année quinze de ces fortes saignées sans que la patiente s'en trouvât affaiblie. Le lendemain, elle reprenait ses occupations, la couture, comme si rien ne s'était passé; seulement après chaque saignée, elle mangeait avec voracité une masse de fèves de café torréfié. Cette quantité s'élevait quelquefois à une livre.

A partir de 1853, les accès ont diminué de fréquence d'année en année. Elle a eu le dernier, il y a deux ans, à la mort de son père. Elle a aujourd'hui 52 ans et jouit d'une santé satisfaisante. Sa consolation pour tout ce qu'elle a souffert, dit-elle, est le souvenir de ses visions.

Le Dr Pierre Schmit, l'auteur de cette communication, fut le premier médecin de l'Hospice Central d'Ettelbruck, de 1855 à 1866, année de la grande épidémie de choléra dont il jugula les méfaits: 27 morts seulement pour l'ensemble de la commune d'Ettelbruck (11 pour la seule localité), contre plus de 200 à Diekirch par exemple:

Mémorial 1867, 43, II, 429-445 (6 septembre).

(Localité d'Ettelbruck). Commune d'Ettelbruck.

Personnes indigentes décédées

qui ont délaissé des personnes à secourir (5). 11

qui n'ont pas délaissé des personnes à secourir (6). 16

Personnes indigentes malades

soutiens de famille (7). 29

qui n'ont pas été soutiens de famille (8). 37

*Nombre des personnes qui sont à secourir par suite de décès
de leurs soutiens.*

Enfants âgés de moins de 15 ans qui ont perdu leur père ou leur mère (10). 17

Orphelins de père et mère, âgés de moins de 15 ans (11). 6

Veuves (12). 4

*Personnes à secourir par suite du décès de leur fils, fille, gendre,
père ou sœur soutiens (13).*

Deux des 11 victimes de la localité sont décédées à l'Hospice Central. Un enfant abandonné (Registre n° 507) de 10 ans, admis pour cette raison à l'Hospice Central le 17 juillet 1863, et y décédé du choléra le 16 octobre 1866. Et un tailleur de pierre (Registre n° 692) de 63 ans, originaire d'Arquennes, en Belgique, province de Hainaut, «amené dans une voiture de la gare à l'Hospice Central» le 06 mars 1866 à midi souffrant du choléra, et y décédé de cette maladie le même jour à 21 heures. Après 1866, le Dr Schmit s'installa à Luxembourg ville. Le Dr Schmit ne passe pas, dans l'historiographie du CHNP, pour un médecin particulièrement au faîte de la psychiatrie. Selon le Dr Ernest Stumper, médecin directeur de 1946 à 1958:

Le premier en date des médecins fut probablement un homme assez bourru qui ne mâchait pas ses mots et n'était pas très fort ni pour les subtilités de langage, ni pour les nuances de l'étiquette administrative [10].

Le Dr Schmit compare sa patiente à une certaine Louise Lateau [9]. Celle-ci, née le 29 janvier 1850, était une «visionnaire stigmatisée» du village belge de Bois-d'Haine, situé à une douzaine de kilomètres au sud d'Arquennes, le village de notre tailleur de pierre décédé en 1866 du choléra à l'Hospice Central... Louise Lateau consacra également toute son énergie en 1866 à contenir l'épidémie de choléra dans son village. L'existence de Louise Lateau allait être bouleversée, elle aussi, comme Melle X..., un vendredi, très exactement le 24 avril 1868. A l'âge de 18 ans donc, lorsque pour la première fois, à l'imitation des plaies de Jésus, le sang suinta de ses mains, de son côté gauche et de ses pieds. Louise Lateau présenta ensuite ses stigmates pendant quinze ans chaque vendredi, ou presque, et uniquement les vendredis. A l'endroit des stigmates, la peau était rosée, sèche, entièrement fermée et un peu plus lisse que la peau environnante. La quantité de sang perdue fut évaluée à 250 grammes. A partir du vendredi 17 juillet 1868, l'apparition des stigmates s'accompagna de phénomènes d'extase. Louise Lateau était alors totalement insensible. Médecins, prélats, théologiens, personnalités civiles et journalistes de tous les pays ne cessèrent de se présenter à sa porte pendant ses quinze ans de vie extatique. Le 04 septembre 1868, une première commission d'enquête ecclésiastique se rend à Bois-d'Haine. Le 08 janvier 1869, une première enquête médicale a lieu. Le 23 avril 1873, le pape Léon XIII déclare: «le fait de Bois-d'Haine est un fait merveilleux. Vous pouvez dire pour ma part que jamais les médecins n'expliqueront ce fait-là». Le cas de Louise Lateau sera même discuté en 1876 dans un congrès à Breslau réunissant 3.000 médecins, dont le rapport final sera signé du célèbre Professeur Virchow lui-même. Camille Lemonnier, le «maréchal des lettres belges» du XIX^e siècle, inspiré par l'histoire extraordinaire de Louise Lateau, publia en 1885, sous le titre *L'hystérique*, un des plus spectaculaires romans naturalistes sur la question de l'hystérie [8].

Rien de tout cela, vingt ans plus tôt, ne fut offert à la patiente du Dr Schmit, qui ne bénéficia même pas de l'intérêt de l'évêque de Trèves, dont l'Eglise luxembourgeoise relevait alors. Contrairement au pape Léon XIII, le Dr Schmit et les autorités locales ont, eux, «considéré l'affection de Melle X... comme un état morbide fort singulier, il est vrai, mais dont la science ne manque pas d'exemples»... On n'ose imaginer ce qu'il serait advenu de Melle X..., du Dr Schmit et de la région ettelbruckoise si notre stigmatisée luxembourgeoise avait bénéficié des mêmes sollicitudes que Louise Lateau... La malade du Dr Schmit a 27 ans en 1849. Elle souffre d'hystérie depuis l'âge de 19 ans. La patiente a 52 ans en fin d'observation. Le Dr Schmit a donc suivi la patiente de 1841 à 1874. Soit bien avant, et bien après, ses activités de médecin, de chirurgien et d'accoucheur à l'Hospice Central d'Ettelbruck [3-7]. La patiente du Dr Schmit se calme «d'année en année» à partir de 1853. Pourquoi dès lors cet intérêt tardif pour une banale

«*observation d'hystérie traditionnelle*», au point d'en colliger minutieusement l'observation après plus de 30 ans d'une évolution pourtant *decrecendo* les 20 dernières années? En 1869, un certain Delboeuf a été nommé professeur ordinaire de philologie à l'Université de Liège. S'intéressant depuis longtemps à l'hypnose, il a fait insérer le 22 décembre 1869 dans le *Journal de Liège* un long article où il discute dans le détail le cas de Louise Lateau [9]. Or, le Dr Schmit est diplômé de l'Université de Liège...

Plus surprenant encore, «*au commencement, j'ai réussi quelquefois à arrêter les convulsions par des courants électriques*». Difficile de savoir de quel type de courant électrique il s'agissait. On distinguait alors subtilement l'électricité positive, «contre aux personnes attaquées de maladies de nerfs et de tremblements» ou de convulsions, de l'électricité négative qui probablement «pourrait leur être utile» [11]. On ne sait pas en fait à quel moment et par qui précisément ont été réalisées les premières tentatives de traitement des maladies mentales par l'électricité. L'acte de naissance «officiel» est la publication, en 1804, par Aldini, le neveu de Galvani, d'un *Essai théorique et expérimental sur le galvanisme*, dont une section est plus particulièrement consacrée aux «applications du galvanisme dans la folie». Mais ce n'est pas avant la fin du XIX^e siècle que l'hystérie deviendra la grande consommatrice de l'électricité, plus spécialement du «courant galvanique continu appliqué pendant la période d'état de mal hystéro-épileptique» [11]. Bref, si, en 1849, le Dr Schmit semble bien être un médecin précurseur «électrologue» avant la lettre, toujours est-il qu'il ne semble par contre n'avoir jamais pratiqué la moindre forme d'*électrothérapie* à l'Hospice Central d'Ettelbruck.

Fort heureusement également, malgré son grand art chirurgical [2], il ne semble pas avoir non plus pratiqué l'excision. C'est que les mutilations dont on parle aujourd'hui pratiquées par certaines tribus africaines ne sont point spécifiques à l'Afrique. Ici même, en Europe, au XIX^e siècle, et jusque vers les années 1930, on pratiquait l'excision, convaincu que dans cette insignifiante partie de l'anatomie féminine que constituent le clitoris et les petites lèvres résidait la source de l'hystérie, de l'épilepsie, de la migraine, de la propension à l'adultère et de la stérilité. Cette intervention chirurgicale est très précisément répertoriée dans la nomenclature des actes médicaux de l'époque. On peut ainsi lire au Mémorial de 1861, qui modifie les honoraires de 1854 et 1848:

Mémorial 1861, 13, I, 61-72.

Arrêté du 10 juillet 1861, portant modification du tarif d'honoraires des personnes autorisées à exercer une branche quelconque de l'art de guérir.

LE DIRECTEUR-GÉNÉRAL DE L'INTÉRIEUR ET DE LA JUSTICE;

Vu l'art. 36 de l'Ordonnance royale grand-ducale du 12 octobre 1841, portant organisation du Service médical;

Vu l'arrêté [N° 508 – 161 de 1853] de l'Administrateur-Général de l'Intérieur du 28 janvier 1854 [*Mémorial 1854, 24, 169-180*] [Vu l'arrêté du Conseil de

Gouvernement du 28 décembre 1847 (Mém. lég. et adm. de 1848, page 9)], déterminant les honoraires des personnes autorisées à exercer une branche quelconque de l'art de guérir;

Vu les propositions du Collège médical du Grand-Duché concernant la révision des tarifs prescrits [par l'arrêté] par l'article 36 de l'ordonnance prévisée;

Vu l'avis du Conseil d'État sur le principe du tarif différentiel qui sert de base aux propositions du Collège médical;

Arrête:

Art. 1^{er}.

A partir du 1^{er} août 1861 [1^{er} janvier 1854], les honoraires pour visites, rapports, opérations, frais de route et de séjour des personnes autorisées à exercer une branche quelconque de l'art de guérir ou l'art vétérinaire seront calculés conformément aux tarifs ci-après:

B. TARIF DES OPÉRATIONS CHIRURGICALES.

64. Pour l'excision du clitoris et des nymphes, 20 fr. à 30 fr. [30 fr. en 1854]

Le Directeur-Général de l'Intérieur et de la Justice, JONAS [JURION en 1854].

Bien que l'histoire ait retenu surtout le nom du docteur Isaac Baker-Brown (1812-1873), nombreux furent les médecins qui soignèrent par l'excision des cas d'hystérie, de migraines et d'épilepsie [11]. En 1854, Baker-Brown réussit pour la première fois à opérer une patiente – sa propre soeur – en lui enlevant les ovaires, devenant ainsi une célébrité dans le monde médical. Au sommet de sa carrière, il publia l'ouvrage *On the Curability of certain Forms of Insanity, Epilepsy, Catælepsy and Hysteria in Females* (1865), où il recommandait la clitoridectomie comme intervention chirurgicale afin de soigner les maladies mentionnées dans son essai – «surtout chez les veuves». Baker-Brown était convaincu que l'origine de toutes les maladies nerveuses prenait sa source dans la masturbation. Afin d'enrayer cette pratique, il enlevait aux fillettes et aux femmes le clitoris et dans certains cas les petites lèvres. Dans une lettre adressée à l'éditeur du *British Medical Journal* le 19 mai 1866, il dévoile les «sources» où il a puisé la pratique de la clitoridectomie: 1) chez Paul d'Egine, un médecin grec du VII^e siècle, et Aetius d'Amide, un médecin byzantin du VI^e siècle, qui décrivent dans leurs traités respectifs la clitoridectomie telle qu'elle aurait été pratiquée en Egypte pharaonique et dans le monde antique gréco-romain; 2) chez Pierre Dionis, un médecin français du XVIII^e siècle, qui présente dans son *Cours d'Opérations de Chirurgie* publié en 1707 les instruments utilisés pour la clitoridectomie (un couteau et une pince); chez Nagrodzki, un étudiant allemand en médecine qui, en 1827, défendit sa thèse à Berlin sur le traitement des nymphomanes en s'appuyant sur la clitoridectomie comme traitement possible pour combattre les maladies mentales... L'excision fut ainsi une pratique médicale fréquente en Europe jusqu'au début du XX^e siècle – «opération peu douloureuse d'ailleurs» [11]...

Le Dr Schmit pratiqua par contre abondamment la saignée sur sa patiente. L'hystérie étant le résultat d'un trouble des hémorragies menstruelles chez la femme, hémorroïdaires chez l'homme, elle devait en toute logique être traitée par de telles saignées, afin, dit Esquirol, de «rappeler les évacuations sanguines supprimées» [11]. Lorsque la névrose est due à un arrêt du flux menstrual, il faut saigner au pied; s'il y a pléthora sanguine, il faut saigner au bras, comme le fit «l'éminent et vénérable docteur Pierre Schmit» [1]...

Références:

- 1.- Buffet A. Hospice Central d'Ettelbruck. *Imprimerie Bück*. Luxembourg. 1889.
- 2.- Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg. N° 1. 1995. Numéro spécial.
- 3.- De Smet Y. De l'Hospice Central d'Ettelbruck. Tenants et Aboutissants d'une «Appropriation».... Centre Hospitalier Neuropsychiatrique. 1855-2005. Brochure jubilaire.
- 4.- De Smet Y. A propos des 150 ans du Centre Hospitalier Neuropsychiatrique (CHNP). Cette année là (1855)... *De Reider*. Ettelbruck. N° 36. 2005.
- 5.- De Smet Y, Spautz JM. Création de l'Hospice Central d'Ettelbruck. Acte I: le dépôt de mendicité. Luxemburger Wort, *Die Warte*, Donnerstag, 21. April 2005. N° 13/2111, pp. 4-5.
- 6.- De Smet Y, Spautz JM. Création de l'Hospice Central d'Ettelbruck. Acte II: le refuge des aliénés. Luxemburger Wort, *Die Warte*, Donnerstag, 28. April 2005. N° 14/2112, pp. 4-5.
- 7.- De Smet Y, Spautz JM. Les 150 ans du Centre Hospitalier Neuropsychiatrique d'Ettelbruck. Forclusions et réclusions... *Le Jeudi*, 21 juillet 2005, page 36.
- 8.- Lemonnier C. L'hystérique. G. Charpentier. Paris. 1885.
- 9.- Louise Lateau. *Google Toolbar*. 797 références.
- 10.- Maison de Santé Ettelbruck. 1855-1955. *Imprimerie Bourg-Bourger*. Luxembourg. 1955.
- 11.- Morel P, Quétel C. Les médecines de la folie. *Pluriel*. Hachette. 1985.

Meeting report

9. SarLorLux-Tagung für klinische und experimentelle Virologie

Am 21.09.2005 lud das **Institut für Immunologie** (Laboratoire National de Santé/CRP-Santé) unter der Leitung von Prof. Dr. Claude P. Muller zum diesjährigen SarLorLux Symposium über Virusforschung ein. Zum neunten Mal trafen sich rund 60 Wissenschaftler aus Homburg, Luxemburg und Nancy, um auf diese Weise ihre Forschungsergebnisse in Form von Vorträgen und Diskussionen auszutauschen. Lange Jahre wurden Infektionskrankheiten in Europa kaum noch als Bedrohung wahrgenommen, nicht zuletzt auch dank der erfolgreichen Impfungen gegen Tetanus, Diphtherie, Kinderlähmung, Masern, Röteln und Mumps. Auf dem Hintergrund der neuen Virusepidemien, wie Hühnergrippe, SARS u.a. gewinnt das Symposium immer wieder an Aktualität.



Die Teilnehmer am 9. SaarLorLux Symposium

Die Arbeitsgruppe um Prof. Muller am Institut für Immunologie, der diesen Sommer von der chinesischen Regierung als internationaler Experte zur Aufarbeitung der SARS-Epidemie eingeladen wurde, stellte mehrere Vorträge zur molekularen

Epidemiologie verschiedener Viren vor. So wies Mariette Ducatez (Doktorandin, LNS-DI und Universität Nancy) zum ersten Mal das Hühner-Anaemia-Virus in West-Afrika nach. Besonders in Ländern der Dritten Welt, wo Geflügel eine wichtige Eiweissquelle darstellt, werden die Bestände immer wieder durch Virusinfektionen bedroht. Das Institut für Immunologie in Luxemburg ist eines der ersten Forschungsinstitute, das sich systematisch mit diesem Problem in Afrika beschäftigt. Viren sind intelligente Wesen, die sich ihrer Umwelt anpassen und sich verändern, wenn die Lebensbedingungen es erfordern. Jacques Kremer (Doktorand, LNS-DI und Universität Nancy) hat im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation diese genetischen Veränderungen beim Masernvirus in Vietnam, Kongo, Nigeria und Europa verglichen und gezeigt, dass das Virus sich besonders schnell verändert, wenn die Impfrate gering ist. Das Institut für Immunologie in Luxembourg ist eines von weltweit 4 „Collaborating Centers for Measles“ und Europäisches Referenzzentrum der WHO und trägt mit seinen Forschungsergebnissen zum Ziel der WHO bei, Masern weltweit auszurotten. Christophe Olinger (Doktorand, LNS-DI und Universität des Saarlandes) beschäftigt sich mit den zunehmenden genetischen Veränderungen der Hepatitis B und C Viren. Gegen Hepatitis B gibt es einen wirkungsvollen Impfstoff, der bereits für Säuglinge empfohlen wird. Gegen die sehr gefährliche Hepatitis C gibt es noch keinen Impfstoff.

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Mueller-Lantzsch, Direktor des Virologischen Instituts in Homburg/Saar beschäftigte sich mit dem Wachstum des humanen Retrovirus (HERV-k) und seinem Zusammenspiel mit dem Erreger der Mononukleose. Der Beitrag der Arbeitsgruppe von Dr. K. Römer (Homburg) stellte neue Ergebnisse bezüglich des Tumorsuppressorprotein P53 vor. Prof. Dr. A Meyerhans hat sich zum Ziel gesetzt Varianten von HIV-Viren in Einzelzellen zu untersuchen.

Die Beiträge der Forschungsgruppen aus Nancy stellten Arbeiten über Viren im Trinkwasser vor (Dr. C. Gantzer, Faculté de Pharmacie) und die antiviralen Eigenschaften von Ribavirin/Cyclodextrinkomplexen gegenüber Masernviren in vitro (Prof. Le Faou, Prof. Finance, Dekan der Faculté de Pharmacie). Arbeiten zur Immunokontrazeption mittels Impfung von Füchsen wurden von der Gruppe um Frank Boué (AFSSA) vorgetragen.

Solche internationalen Begegnungen, die den Austausch und die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaftlern in der Grossregion fördern, sind besonders für die Doktoranden der teilnehmenden Institute sehr wichtig. Diese neunte Ausgabe der SarLorLux Symposien, die reihum in Luxemburg, Nancy und Homburg stattfinden, wurde vom luxemburgischen Gesundheitsministerium unterstützt.

REC and NP9, proteins of the human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2), interact with the tumor suppressor PLZF

Miriam Denne¹, Vivienne Armbruester¹, Marlies Sauter¹, Anja Mueller², Klaus Roemer¹, Nikolaus Mueller-Lantzsch¹

¹ Institute für Infektionsmedizin, Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Haus 47, D-66421 Homburg/Saar.

² School of Chemical Sciences and Pharmacy, University of East Anglia, Norwich, UK

The accessory proteins REC and NP9 are encoded by the env reading frame of human endogenous retrovirus HERV-K (HML-2) type 1 and type 2, respectively. The 14kda Rec protein is a functional homolog to the Rev/Rex proteins of HIV/HTLV. Recently we were able to show that rec expressing transgenic mice develop, by 19 month of age, focal intratubular germ cell neoplasia reminiscent of carcinoma in situ (CIS), the predecessor lesion of human seminoma. Further we described an interaction between Rec and the promyelocytic leukemia zinc finger protein (PLZF) which is a transcriptional repressor and is crucial for spermatogenesis and the renewal of the stem cells. In addition, NP9, the newly identified gene is expressed in tumor tissue and transformed cells, and as we described recently, NP9 affects tumorigenesis through the LNX/Numb/Notch pathway. Here we demonstrate, by GST pulldown assays, an interaction between NP9 and PLZF. Moreover we show a subcellular colocalisation of both proteins in the nucleus by fluorescence based cell localisation analyses. Rec and NP9 bind the last 4 zinc-fingers of PLZF. Combined, these findings point to possibility that in addition to Rec, NP9 may also affect tumorigenesis through PLZF.

This work was supported by the DFG Mu 452/5-1.

NIR, a novel protein that controls the p53 tumor suppressor

Nicole Dubois, Kristina Heyne and Klaus Roemer

Institut of Virology, Bldg. 47, University of Saarland Medical School, D-66421 Homburg/Saar, Germany, email: vikroe@uniklinik-saarland.de

The transcription factor and tumor suppressor p53 controls proper cell function and is activated upon various stresses including DNA damage, hypoxia, oncogene expression and viral infection. The result is the transcriptional stimulation of p53-controlled genes, among them sequences that regulate the cell cycle and apoptosis. What prevents p53 from activating its target genes in the absence of stress? In a collaborative effort with Roland Schüle and colleagues at the Center for Clinical Research, University of Freiburg, we have identified and characterized a new p53-interacting protein, termed NIR ("novel INHAT repressor"), which—upon binding to p53—can inhibit another p53-associated protein, histone acetyltransferase (HAT), that is critical for p53-mediated transactivation. We document that NIR is a ubiquitously expressed major inhibitor of p53-regulated gene expression, and that knockdown of NIR through RNA interference can activate p53 pathways, including the cell cycle arrest and apoptotic pathway. Our current work addresses whether NIR regulates all or merely a subset of the major p53-controlled genes, and whether other, p53-independent genes are also controlled by this factor.

Cooperation of exogenous and endogenous viruses: human endogenous retrovirus K (HERV-K) Np9 protein down-regulates Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA2) activated promoters

Pfuhl, T., Sterlikova, A., Spurk A., Armbruester V., Nord R., Sauter,
M., Mueller-Lantzsch N., Grässer F.A.

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Abteilung Virologie, Universitäts-
kliniken, 66421 Homburg/Saar, Germany

The Epstein-Barr virus (EBV) is involved in induction of a variety of human tumours of lymphoid and epithelial origin. EBNA2, a key mediator of B-cell transformation by EBV, regulates viral and cellular gene expression by binding to the transcriptional repressor RBPJκ bound to EBNA2-responsible promoter elements. EBNA2 is the viral homologue of Notch, which also interferes in gene expression through RBPJκ. A complete copy of the human endogenous retroviral element HERV-K (HML.2-HOM) is localized on chromosome 7. HERV-K probably plays a role in the induction of germ cell tumours. It was shown to express a spliced env-derived mRNA encoding a novel protein of approx. 9 kDa. This protein which was called Np9 interacts with NUMB, an antagonist of RBPJκ. In our luciferase reporter gene assays Np9 down-regulated the EBNA2 mediated activation of the viral C- and the LMP2A-promoters and an artificial promoter containing 12 RBPJκ binding sites. In contrast, the Notch-IC-mediated activation of the cellular Hes1 promoter was not down-regulated by Np9. Using a nuclear transport-deficient mutant of Np9, the down-regulation was not observed. In order to elucidate the mechanism of regulation, we investigated the binding of EBNA2 to Np9. By GST pull-down experiments, we show a direct binding of Np9 to the Arginine-Glycine repeat of EBNA2. By Western Blot analysis, we could show that the expression of Np9 did not interfere with the protein levels of either EBNA2, RBPJκ or Notch.

Supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

Experiments towards analyzing transcriptionally active HIV-1 variants within single cells *in vivo*

Anke Schultz¹, Tanja Tänzer¹, Jochen Reiter¹, Tanja Breinig¹, Gennady Bocharov², Simon Wain-Hobson³ and Andreas Meyerhans¹

¹ Department of Virology, University of the Saarland, D-66421 Homburg

² Institute of Numerical Mathematics, Russian Academy of Sciences, Moscow

³ Unité de Rétrovirologie Moléculaire, Institut Pasteur, F-75724 Paris cedex 15

From *a posteriori* analyses of genetic variation, recombination can only be identified when the parental genomes are distinct. For viruses like HIV-1, this requires the producer cell to harbor more than 1 transcriptionally active provirus. Upon co-packaging of the produced viral RNA genomes and subsequent infection of new target cells, recombination during the following reverse transcription step will then lead to a novel, mosaic genome.

Previously we have demonstrated by DNA fluorescence *in situ* hybridization that splenocytes of HIV-1 patients can carry multiple, variant proviruses in their chromosomes. To now analyze whether these proviruses are also transcriptionally active, we started to establish an HIV RNA-specific fluorescence *in situ* hybridization to identify HIV-producing cells from patient material. Such a screening procedure is necessary because the frequency of infected cells *in vivo* is very low. Initial experiments will be presented and the options for the subsequent variant amplification by PCR and sequence analysis will be discussed. Together these results should help to quantitatively describe the effects of recombination for the evolution of HIV and will have important conceptional consequences to our understanding in the development drug resistance.

Molecular Epidemiology of Chicken Anemia Virus in Nigeria

M.F. Ducatez¹, A.A. Owoade², J.O. Abiola² and C.P. Muller¹

- ¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière,
L-1950 Luxembourg, Grand-Duchy of Luxembourg
- ² Department of Veterinary Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria

Between February 2002 and May 2004, chicken anemia virus (CAV) was detected by PCR in organ samples from 14 flocks of poultry farms in Lagos, Ogun and Oyo States in Southwestern Nigeria. The farms reported low (<5%) to high mortalities (up to 100%) with various lesions at necropsy. The complete VP1 gene of 30 of these positive strains was sequenced. Strains that diverged by up to 4.4% on a nucleotide level differed only by up to 2.5% at the amino acid level (7 aa) as a result of clustered silent mutations. No amino acid substitutions specific for Nigerian strains were observed. Some birds had a CAV mixed infection. Genetic clustering of the VP1 gene did not correlate with differences in flock mortality but the co-infection of CAV with IBDV may be particularly lethal. This first molecular epidemiological study of CAV in Africa shows that the Nigerian strains cluster with viruses from very diverse geographic origins and were almost as diverse (4.4%) as all other strains combined (5.8%).

Genetic Variability of endemic Measles Virus strains from Europe, Nigeria and Democratic Republic of Congo

Jacques R. Kremer, Bola Oyefolu, Elisabeth Pukhuta, Sergey Shulga,
Claude P. Muller

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière,
L-1950 Luxembourg, Grand-Duchy of Luxembourg.

The genetic variability of Measles Virus wild-type strains is a good correlate of measles endemicity. In regions with low wt virus circulation intra-outbreak variability is in general very low (about 0.2% in the HVR of N-gene). Within single chains of transmission, the same MV strain can be detected for several years. As an example we found that several viral isolates from Russia (2003-2004) had the same sequence than an earlier isolate from Berlin (2000). In regions with endemic MV circulation genetic variability can be considerably higher. Nucleotide divergence was as high as 4.5 % (HVR of the N-gene) among MV strains circulating in Nigeria during 1997-1998 and belonged to two different clusters of genotype B3 (B3.1 and B3.2). We have recently determined the N-gene (HVR) sequence of 60 MV strains circulating in Nigeria during 2004-2005. Although all sequences clustered with subtype 1 of genotype B3, nucleotide divergence was still high (about 3 %). None of the sequences was identical to one of those from 1997/1998. Sequence divergence between MV strains collected in Kinshasa (DRC) during 2004-2005 was somewhat lower (<1%). All strains belonged to genotype B2 which was considered to be inactive before. Surprisingly, some sequences were very closely related (only 1 mutation over 450 nucleotides) to the B2 strains from 1984, further indicating that the mutation rate of MV strains may be very low in some circumstances. These data therefore suggest that multiple chains of transmission of MV must have persisted in Nigeria until today.

Genotype E: frequent co-infections with genotype A in West-Africa

CM. Olinger¹, S. Mahot¹, V. Vénard², B. Oyefolu³, M. Njayou⁴,
SA. Omilabu³, I. Maïga⁵, A. le Faou², CP. Muller¹.

- ¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, Luxembourg;
² Unité Mixte de Recherche 7565 UHP-CNRS, Laboratoire de Bactériologie-Virologie, Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy, France;
³ Department of Medical Microbiology and Parasitology and Department of Medicine, College of Medicine of the University of Lagos, Nigeria;
⁴ Laboratoire de Microbiologie Microbienne, Centre de Biotechnologie – Nkolbisson, Yaoundé, Cameroon;
⁵ Laboratoire de Biologie Médicale, Hôpital du Point G, Bamako, Mali.

We have recently reported that genotype E as determined by preS1/preS2/S gene sequencing is predominant in 12 locations in 7 West-African countries. However, among HIV positives from different regions in Cameroon genotype A was predominant (Mulders *et al.*, J. Infect. Dis. 190:400, 2004). Here, we analysed 123 pre-Core/Core gene sequences most of which belonged to genotype E: Nigeria (n= 50 sequences) 90% genotype E, 10% genotype A; Cameroon (n=53 sequences) 56% E, 44% A and Mali (n=20 sequences) 85%E and 15% A. In contrast to genotype E, genotype A strains contain a 6-mer insert at the end of the C gene which was used to detect mixed infections. In a total of 110 samples 13 (11.8%) showed a co-infection of genotypes A and E: 8 of 18 HIV positive children from Cameroon, 4 of 23 adult HIV positives from the same country and one of 49 Nigerian. Thus in the Cameroon where both genotypes co-exist 30% of all individuals tested have mixed infections. This may be an indication of multiple infections or the simultaneous co-infection with two viruses. Interestingly, the co-infected sample from Nigeria contained a genotype A sequence with a genotype G-specific recombination at the N-terminal C gene. While the diversity of all A sequences (n=31) was 5,1%, the diversity of the 95 genotype E sequences was only 1,5%. The low genetic variability in C gene of genotype E confirms our previous findings in the preS/S gene of a surprisingly low diversity among genotype E strains. This suggests a relatively short evolution of this genotype which is also in line with the virtual absence of HBV/E from most other parts of the world.

Molecular Phylogeny of Hepatitis B and C in Belarus

CM. Olinger¹, N. Lazouskaya², V. Eemin², CP. Muller¹

¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, Luxembourg

² Institute for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

In the Republic of Belarus, the reported seroprevalences is 4.83% for HBV and 1,26% for HCV. A study of the genotype distribution has been done for HCV in 1997 (Viazov S. et al, 1997) but a similar phylogenetic study for HBV is still lacking. Here, we have analysed 57 HBV+ and 122 HCV+ patients attending a hospital in Minsk. Among the HCV patients, mostly intravenous drug abusers, 70% were co-infected with. Sequencing results could be obtained for a total of 41 HBV+ samples and 40 HCV+ samples. The phylogenetic analysis was based on the complete preS/S gene for HBV and a part of the 5'UTR/E1 genes for HCV. The results show a shift in the genotype distribution of hepatitis C during the last decade: The most prevalent genotypes detected are 1b (47%) and 3a (45%) compared to 75% and 20% for the same genotypes in 1997. The prevalence of genotype 1a increased from 2,5 to 5%. One patient was infected by genotype 4a which is very rare in this part of the world. No significant differences between the HIV positive and negative cohorts could be detected. For hepatitis B the dominant genotype found was HBV/D (88%) followed by HBV/Aa (12%) common genotypes in Europe and Russia. The average diversity of genotype D sequences was 2%. This study represents the first report of genotype distribution of hepatitis B in Belarus.

Bat rabies surveillance in France

E. Picard, J. Barrat, F. Boué, M.J. Barrat, E. Tissot, A. Verdot, MJ Barrat, C. Patron, F. Cliquet

AFSSA Nancy, Laboratoire d'études et de recherches sur la rage et la pathologie des animaux sauvages, BP 9, 54220 Malzéville, France

In 2000, a bat rabies surveillance network has been developed in France on the basis of the one used to follow fox rabies. The objectives of this network are to improve bat rabies surveillance by increasing the number of specimens and to provide an estimation of rabies incidence in French bats populations. The surveillance network is principally constituted by the network of local Veterinary Services and by the bat conservationists network (French Society for the Study and Protection of Mammals).

Since 1989, 17 rabies cases have been diagnosed out of 826 found dead French bats. The laboratory techniques used for diagnosis are the ones recommended by WHO and OIE, i.e. fluorescent antibody test (FAT), rabies tissue culture infection test (RTCIT) on murine neuroblastoma cells and mouse inoculation test (MIT). All these 17 cases have been diagnosed on serotine bats (*Eptesicus serotinus*) and they are due to EBLV-1 virus infection (European Bat LyssaVirus type 1, genotype 5).

Since 2002, 555 bats have been received and examined by FAT, RTCIT and MIT. Five of them were found rabid. EBLV-1a was first identified in a serotine bat found in Gueret (centre of France) in August 2002. the same virus was then found in January 2003 in Chemellier (North-West of France), in October 2003 in Carmaux (South of France) and in July 2004 in Gueret again.

The functioning of the bat rabies surveillance network as well as the retrospective molecular epidemiology of bat rabies in France will be presented and discussed.

Use of fox spermatozoa testis specific protein sequences in a DNA expression vector for the development of an immunocontraceptive vaccine.

Rolland-Turner Magali, Farré Guillaume, Boué Franck

AFSSA Nancy, Emerging diseases and rabies research Unit, BP9, F-54220 Malzéville, France.
Tel: 33 3 83 29 89 50, Fax: 33 3 83 29 89 59, Email: f.boue@afssa.fr

To manage wild animals population, immunocontraceptive vaccine have been proposed. To be efficient, this vaccine has to induce a species specific, immune response in both male and female preferably eliciting a strong mucosal immune response.

Spermatozoa antigens represent good candidates. In this objective we have identified two proteins on the fox spermatozoa. One, fSP13 (97 kDa) is express only in the testis and the other fSP8 (14.7 kDa) show a NH₂ peptide sequence of 34 AA that is testis specific.

The cDNA coding for the open reading frame of these two proteins were used to construct a DNA vaccine. The sequences have been inserted into the pVAX1® vector (Invitrogen) under CMV promoter control. We have constructed one pVAXfSP8 vector and three pVAX1fSP13 vectors with either presence of translation enhancer (Kozak sequence), an optimal Kozak sequence or no enhancer.

To ensure the functionality of this DNA vaccine, we have transfected MDCK cells using lipofectamin. After 24 to 96 h of cell culture the mRNA has been purified and using RT-PCR experiment with specific primers, we have observed the subsequent expression of the mRNA coding for the different fox sperm proteins expressed by the DNA vaccine constructions.

Afterwards, the different pVAX-foxSperm constructions were produced to test the efficiency *in vivo* on mice. Female Balb/c (7-8 weeks old) were inoculated by intradermal route with 50µg of DNA vaccine 3 times every three weeks, using the Medi-jector Vision® injection system (Antares Pharma). pVAX1® was used as control.

This experiment is in course and the blood sample will be tested to analyse the production of antibodies against the fSP13 and the fSP8 fox protein by western blot and ELISA. Then, the impact on the reproduction levels will be tested.

Further work, using the fox as canine model to study the humoral and cellular immune responses, should be performed to measure the effect of our DNA vaccine on canine reproduction.

Degradation of MS2 phages by UV irradiation

Julien Simonet and Christophe Gantzer.

Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour l'Environnement (LCPME), UMR 7564 CNRS/Université Henri Poincaré Nancy I, Equipe Microbiologie et Physique, Faculté de Pharmacie, BP 403, 54001 Nancy, France.

It has not been possible up to now to routinely apply virological controls to drinking water because of the time-consuming nature of the gold standard technique (cell culture) and its lack of ability to detect all serotypes (e.g. *Norovirus*). Molecular techniques (e.g. real-time RT-PCR) constitute a solution to the rapid and specific detection of all the serotypes. However, ignorance of the mechanisms of viral degradation prevents the validation of PCR for the measurement of the risk of infection to humans following disinfection treatment.

This work was undertaken to gain an understanding of viral RNA degradation induced by ultraviolets (UV), which will be very useful in helping to define the significance of the presence of the viral genome in disinfected water. We focused our investigation on the influence of UV on naked RNA, encapsidated RNA and on infectivity. Our first results show that RNA damage (encapsidated or not) and viral inactivation are dose-dependent. The genome degradation seems related to the size and location of the detected fragment. Moreover, no capsid effect is observed since UV damage between naked RNA and encapsidated RNA. Our results also reveal a linear and rapid decrease in the infectious virus quantified by plaque forming units method. Comparison between plaque forming units method and real-time PCR (whatever the size and location of detected RNA is) for viral detection reveals disagreement following disinfection treatment.

In conclusion, detection of genome fragments is insufficient to confirm the presence of the infectious virus, since each targeted fragment shows a different sensitivity.

Improvement of the efficacy of ribavirin complexed with alpha-cyclodextrin on measles virus in a mouse encephalitis model

Jeulin Hélène (1), Grancher Nicolas (1,3), Kremer Jacques (4),
Kedzierewicz Francine (2), Finance Chantal (2), Muller Claude P. (4),
Le Faou Alain (5), Venard Véronique(1).

Unité Mixte de Recherche UHP-CNRS 7565: (1) Laboratoire de Bactériologie-virologie, Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy, (2) Laboratoire de Microbiologie Moléculaire, Faculté de Pharmacie, Nancy (3) Université catholique de Louvain Unité de pharmacie galénique industrielle et officinale, Bruxelles, Belgique (4) Département d'Immunobiologie, Laboratoire National de Santé, Luxembourg, Luxembourg (5) Laboratoire de Virologie, Institut Pasteur, Bangui, République Centrafricaine

Despite vaccination, measles remains a burden with a mortality of about one million per year, mostly in the developing countries. Severe complications like acute encephalitis may necessitate an efficient therapy. Measles virus (MV) is susceptible to ribavirin (RBV) but the use of this drug is limited by its toxicity. In order to limit these drawbacks, vectors able to carry antiviral molecules have been studied: the cyclodextrins (CDs). They are cyclic oligosaccharides with a hydrophobic central cavity. CDs can form complexes with numerous molecules, improving their bioavailability and their biological properties. It has been proved that CD can form complexes with RBV and can increase the antiviral efficacy of RBV against MV *in vitro* [Grancher *et al.*, 2004 Antiviral Research; Grancher *et al.*, 2005 J. Inclusion Phenomena]. The aim of this work was to evaluate the benefit of such a complexation *in vivo*. Thus a model of encephalitis to MV has been developed in CBA/ca mice with a neurovirulent strain CAM/RB (LD_{50} was found to be 212.7 PFU). Mice are treated with either RBV alone (40 μ g/g), either the complex RBV/ α -CD at ratio 1:3 or the complex RBV/ β -CD at ratio 1:1, both administered daily (day-1 at day+6) at 40 μ g/g by intraperitoneal route. Mice were then challenged intracranially with 1000 PFU with the neurovirulent CAMR/B MV strain at day 0. A reverse transcription polymerase reaction (RT-PCR) was established in order to evaluate the viral load of MV in the brain of inoculated mice. After several assays of optimization, we have found that the TaqMan RT-PCR two steps was the most efficient. TaqMan RT-PCR standards were generated by cloning the N gene specific PCR products into a vector using TOPO TA Cloning system. Plasmids containing the PCR inserts where *in vitro* transcribed into cRNA then in cDNA. Several dilutions of this cDNA were used as reference for titration of virus in brain. The results show a significant ($p<0.05$) reduction of viral load of MV in the brain during the treatment with the complex RBV/ α -CD (1:3) of about 0.6 log equivalent copy/ml at day 6. The complex RBV/ β -CD (1:1)

leads a slight decrease of the virus load which is not significant. The benefit of the RBV complexation with α -CD should be confirmed by pharmacokinetics studies of the RBV through the brain barrier of CBA/ca mice.

Molecular characterization of African Bunyaviruses

E. Nakouné, B. Rihn, A. Le Faou

INSTITUT PASTEUR de Bangui (CAR), UMR UHP CNRS 7565-GEVSM, Laboratoire de Virologie, CHU BRABOIS

Many viruses that belong to Bunyamwera and California serogroups are recognized as important human pathogens worldwide. The Bunyamwera serogroup of the genus *Bunyavirus*, family *Bunyaviridae* includes 24 species. African *Bunyavirus* classifications rely mainly on serological relationships. One of the largest serogroup within the genus is the Bunyamwera serogroup, named after the prototype member of the *Bunyaviridae*, initially isolated from mosquitoes collected in Uganda in 1943 (1946, *Am J Trop Med Hyg*, 26: 189-208). Most of the Bunyamwera serogroup viruses have been isolated from arthropods such as mosquitoes and culicoid midges, as well as from vertebrate hosts. Classification of Bunyamwera serogroup is based upon antigenic relationships as determined by plaque reduction neutralization, haemagglutination inhibition, complement fixation and radial immunodiffusion tests (1979, *Am J Trop Med Hyg*, 28: 740-749). Although serological immunoassays are available for antigen detection of few viruses, cross-reactions are common and may impair their identification (1984, *J Clin Microbiol* 20: 276-280; 1982, *J Clin Microbiol* 15: 879-884). On the other hand, the traditional approach by neutralization tests is time consuming and cumbersome, particularly when a large number of field specimens (such as mosquito sample) must be tested. Thus, the development of a reliable and more efficient procedure of virus detection and identification by molecular methods is essential for improving virologic surveillance in arthropod populations in endemic areas as well as for clinical diagnosis. A total of 133 strains of *Bunyavirus* genus have been isolated in Central African Republic from mosquitoes and from blood of symptomatic forest workers, identified by serological methods at *Institut Pasteur de Bangui*. To date, no information was available about genomic sequence of these isolates. For this reason, 10 strains belonging to 6 serogroups were analyzed and comparison of S-RNA sequences to the one of the prototype strain has shown a great variability among them. The homology with the prototype strain was of 87% to 95% corresponding to an identity of the deduced amino acid sequence varying from 97% to 100%.



**Les publications des médecins, médecins dentistes,
médecins vétérinaires, pharmaciens et
biologistes-chimistes luxembourgeois dans les revues
scientifiques à l'étranger**

**Abstracts of recent publications in peer-reviewed
journals of the Institute of Immunology, LNS/CRP-S**

**Evaluation of commercial assay detecting specific
immunoglobulin in oral fluid for determining measles
immunity in vaccinees.**

Kremer JR, Muller CP.

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A, rue Auguste Lumière,
L-1011 Luxembourg.

A commercial assay for detection of measles IgG in oral fluid was evaluated in a highly vaccinated cohort using serum IgG as gold standard. In contrast to previous studies from cohorts protected by natural immunity, antibody prevalence was significantly underestimated (-7.4%, CI: -1.5 to -13.2%, p=0.01) due to a reduced sensitivity when antibody levels were low.

Published in **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology 12, 668-670, 2005.**

Modulation of the metabolism and adverse effects of benzo[a]pyrene1 by a specific antibody: a novel host factor in environmental carcinogenesis

Stefan S. De Buck¹, Fabienne B. Bouche¹, Annick Brandenburger²,
Claude P. Muller¹

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, Rue Auguste Lumière 20A,
L-1011 Luxembourg, Luxembourg,

² IRIBHM-IBMM, Université Libre de Bruxelles, Rue des Professeurs Jeener et Brachet 12,
B-6041 Gosselies, Belgium.

To explore the potential of an immunoprophylactic strategy against carcinogens, the influence of specific antibodies on molecular and cellular mechanisms of activation, detoxification and biological activities of the ubiquitous carcinogen benzo[a]pyrene (B[a]P) was investigated. Our data indicate that antibodies directed against B[a]P interfere at various levels of B[a]P metabolism and may protect the cell in different ways against chemical carcinogenesis. The antibody was shown to decrease cellular uptake and metabolic activation of B[a]P as demonstrated by higher recovery of unmetabolized B[a]P and decreased formation of end-point phenol metabolites in two types of target cells. Furthermore, strong antibody reactivity with 7,8-diol-B[a]P provided a second chance for interrupting metabolic activation by sequestration of this intermediate metabolite in the extracellular space. The biological relevance of B[a]P and 7,8-diol-B[a]P redistribution by antibodies was demonstrated by reversion of immunosuppression induced in PBMC and by inhibition of CYP 1A1 induction in HepG2 cells. Remarkably, antibodies were still protective against B[a]P-induced immunosuppression even after delayed addition, suggesting a more important role for metabolites in immunosuppression than was appreciated so far. Although B[a]P is activated to 7,8-diol-B[a]P in the same cells that are immunosuppressed by this metabolite, antibodies completely restored T cell proliferation indicating that extracellular trapping of the 7,8-diol-B[a]P is biologically highly efficacious. Repartitioning of B[a]P and its metabolites, reducing the effective concentration in susceptible target organs could be beneficial in a number of ways including reduced bioavailability of 7,8-diol-B[a]P, the precursor of the ultimate carcinogen, favoring metabolism towards non-mutagenic metabolites and inhibition of CYP 1A1 induction.

Published in **Carcinogenesis 26, 835-844, 2005.**

Induction of broadly neutralizing antibodies against measles virus mutants using a polyepitope vaccine strategy

Fabienne B. Bouche¹, André Steinmetz², Yusuke Yanagi³, Claude P. Muller^{1*}

¹ Institute of Immunology and WHO Collaborative Center for Measles, Laboratoire National de Santé, 20 A rue Auguste Lumière, L-1950, Luxembourg, Luxembourg,

² Institut de Biologie Moléculaire des Plantes-CNRS, Strasbourg Cedex, France,

³ Department of Virology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

Chimeric molecules expressing multiple copies of the loop-forming hemagglutinin noose epitope (designated as “L”; aa386-400), a protective B cell epitope of the measles virus were generated by recombinant technology. The recombinant polyepitope [L4T4]2 combining 2 sets of four repeats of the L epitope and with 2 sets of 4 repeats of the human promiscuous T cell epitope of tetanus toxoid (“T”, tt830-844) was produced in transgenic carrot plants. After intraperitoneal immunization of mice with plant membrane extract, sera neutralized all wild-type viruses. In a modified plaque reduction neutralization assay based on CD150-transfected Vero cells anti-[L4T4]2 sera neutralized all field isolates, irrespective of mutations in the L epitope. Even viruses with a mutation in the contact residues of a neutralizing L-specific monoclonal antibody or 2 mutations in other positions of the epitope were equally sensitive to neutralization. These results suggest that the multiple copies of the L epitope fold into different conformations that induce a repertoire of B cells diverse enough to overcome the genetic diversity of field viruses.

Published in **Vaccine 23, 2074-2077, 2005.**

Immunoprophylactic approaches against chemical carcinogenesis

Stefan S. De Buck, Claude P. Muller

Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A Rue Auguste Lumière, L-1011 Luxembourg, Luxembourg

Immunoprophylactic strategies using carcinogen-specific antibodies have so far received little attention. This may be due to experimental difficulties of in vivo chemical carcinogenesis models, which conveniently use excessive doses of carcinogen, which do not reflect environmental exposure and which cannot be matched by molar equivalents of antibodies. However, more recent studies have now demonstrated that both mucosal and systemic antibodies may afford protection against low doses of environmental carcinogens, at least when stoichiometry between carcinogen and antibody is respected. Mucosal antibodies could decrease both systemic uptake and metabolic activation at the site of entry. Systemic antibodies may change the kinetics of carcinogen metabolism and redistribute carcinogens within the organism. Antibody-mediated redistribution may favor metabolism in less sensitive distal organs and thus result in lower concentrations of adduct-forming species at mucosal surfaces and other sensitive cells. This may be accomplished by avoiding threshold concentrations of carcinogens required for triggering carcinogen-mediated cytochrome P450 induction and tumor promotion. Studies at immunoprophylactic intervention in carcinogenicity are discussed.

Published in **Vaccine 23, 2403-2406, 2005.**

Unexpected high prevalence of Hepatitis B and Human Immunodeficiency virus infections in Malian medical students

I. Maïga I.^{1,2}, A. Le Faou A.², C.P. Muller³ and V. Venard²

¹ Faculté de Médecine et de Pharmacie, Laboratoire de Microbiologie de l'hôpital du point G, Bamako, Mali,

² UMR 7565 UHP-CNRS, Laboratoire de Bactériologie-Virologie, Faculté de Médecine, et Laboratoire de Virologie, Hôpital Adultes Nancy Brabois, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy cedex, France,

³ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, PO Box 1102, L-1011 Luxembourg.

Hepatitis B virus (HBV) persistently infects 350 million people worldwide. In particular, sub-Saharan Africa and South-East Asia sustain a high level of endemicity. One hundred fifty two sera were obtained on a voluntary basis from 152 healthy students of the Faculty of Medicine of the University of Bamako, Mali for hepatitis B diagnosis and HIV serology. One hundred twenty eight students (84%) had contact with HBV as determined by total antibodies to HBV core antigen (anti-HBc) of whom 84 (55%) were also positive for HBsAg (AXSYM coreTM, AXSYM HBs Ag V2, ABBOTT Laboratories, Rungis, France). Thirty-eight among these 152 sera (25%) were DNA positive (> 200 copies/ml, Cobas amplicor HBV MonitorTM test, Roche Diagnostics, Meylan, France). Two sera with low copy numbers of DNA (222 and 270 copies/ml) were HBsAg negative adding up to 86 (57%) chronically infected individuals. Phylogenetic analysis based on the partial sequence (1016 nt) of 33 strains corresponding to part of PreS1 and the complete PreS2/S gene was performed [1]. This analysis showed that all viruses belonged to genotype E, except for 4 sequences (Mali36, 38, 42 and 134) that differed from the “classical strains” and were outliers to genotype E (figure). Further studies will reveal either the latter strains are the result of mixed infections recombination events, or represent a new genotype [2]. Personal data were obtained from 110 students (57% HBsAg and/or DNA positive) including of 75 males and 35 females (mean age of 25.3 years; range 20-34). Most of these students (90%) were enrolled in their second year of medical studies. One hundred and three students originated from Mali (Bamako 33, Kayes 2, Gao 3, Koulikoro 12, Mopti 12, Segou 18, Sikasso 23), and 7 from neighbouring countries (Ivory Coast 4, Burkina Faso 2 and Senegal 1). There was no significant correlation between HBV infection, sex, age or geographic origin of the infected students.

Ninety-one of the latter students gave their written consent for HIV serology (HIV Ag/Ab Combo and HIV 1/2 go, AXSYM, ABBOTT Laboratories, Rungis, France). Five males and three females (9%), all from Mali were seropositive for HIV; six of these students were also infected with HBV.

The high prevalence of HBV and HIV infections among Malian medical students was unexpected. In a recent national survey throughout Mali, HIV prevalence was only 1.7% [3]. In pregnant women, HBsAg seroprevalence was previously reported to be 15.5%, although it was thought to be lower in the general population [4]. The high prevalence of both infections among these students is difficult to understand. The 0.5% genetic variability found among the 29 strains of genotype E HBV is far lower than the 1.67% variability of the genotype E reported in a previous study [2]. This may be indicative of a high rate of transmission among coed students in a crowded and isolated campus. However adult infection is associated with a relatively low rate of chronic disease and this would not explain the presence of 56% HBsAg which remains puzzling and together with the high HIV prevalence this may represent a considerable threat to the national health system. A comprehensive survey of Malian medical and pharmaceutical students and health care providers is warranted to explain this puzzling observation and to implement proper preventive measures.

Published in **European Journal Clinical Microbiology Infectious Diseases** 24, 501-502, 2005.

Behaviour modulation and expression of N-methyl D-aspartate receptor genes in adult female mice after a chronic administration of Benzo(a)pyrene

Nathalie Grova¹, Henri Schroeder², Anne Valley², Jonathan Turner¹,
Claude Muller¹

- ¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A Rue Auguste Lumière,
L-1011 Luxembourg, Grand Duché du Luxembourg,
² Equipe de Neurosciences Comportementales, Faculté des sciences, URAPA, ENSAIA, Institut
National Polytechnique de Lorraine, BP 126, 2 rue de la forêt de Haye, Nancy, France.

Environmental neurotoxins such as benzo(a)pyrene produce a variety of behavioural deficits specific to the nervous system, including decreased motor activity, neuromuscular, physiological and autonomic abnormalities. While the carcinogenicity of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon including B(a)P is well established, the neurotoxic effect of B(a)P has not received much attention. Recently, some authors predicted the neurotoxic potential of PAH particles deposited in the Central Nervous System, and their subsequent adverse effects on development. Currently, the relationship between B(a)P and the neurotransmitter receptors has received little attention. Among these receptors, it is accepted that the glutamate receptors (the major excitatory neurotransmitter in mammalian central nervous system) in particular the N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors play a fundamental part in the cerebral development and synaptic plasticity. An excessive activation of these receptors can lead to excitotoxic damage, which has been implicated in a number of neurodegenerative disorders.

In situ hybridization experiments in rats revealed that the two sub-units of the NMDA receptor (NR1 and NR2) have been shown to have different expression profiles. The expression of NR1 has been shown to be widespread, whereas the 4 possible NR2 (NR2a, NR2b, NR2c, NR2d) shown various temporal expression profiles. Mice devoid of normal cellular prion protein, overexpressing the NR2b sub-unit are able to memorize actions more effectively. The Morris water maze test reveals that these animals overexpressing the NR2b sub-unit also present better cognition results than controls. NMDA receptors seem to have a direct link with the synaptic plasticity of the hippocampus. Indeed, the high quantity of NR2a and NR2b mRNA reveals an overexpression of the glutamate receptors in hippocampus of mice. Thus, the glutamate transfer would be facilitated and would allow a better plasticity. Glutamate is an excitatory amino acid, in case of deregulation (eg cerebral ischaemia or epilepsy), it has been shown to play a role at the cerebral level in apoptosis and neuronal loss. We hypothesis that the cerebral toxicity of B(a)P, subsequent modifications in the organisation and the working of glutamatergic system are linked. This hypothesis may be partially confirmed by the work

of Wormley et al. who showed that the NR2a and NR2b sub-unit mRNA decrease when the rats are exposed with B(a)P (100 µg/m³) during an antenatal period. The level NR1 sub-unit mRNA was remained unchanged between the control and the groups exposed to B(a)P.

To our knowledge, there is no information concerning B(a)P exposure and the effect on NMDA genes expression in adult mammals. We have focused our work on the modulation of neurotoxic behaviour and expression of N-methyl D-aspartate receptors genes in adult female mice after chronic B(a)P administration. Initially, we studied the effect of an increasing amount of B(a)P on the expression of NMDA receptors (NR1 sub-unit), and subsequently, we have evaluated the relationship between the expression of NMDA receptors genes, the behaviour and B(a)P exposure.

Published in Toronto, Dioxin 2005. 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs. 418-420, 2005.

Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification, and tissue distribution of multiple new human exon 1.

Jonathan D. Turner¹ and Claude P. Muller^{1,2}

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A rue Auguste Lumière, L-1011, Luxembourg.

² Department of Immunology, Graduate School of Psychobiology, University of Trier, D-54290, Germany.

The 5' UTR of the glucocorticoid receptor plays a key role in determining tissue specific expression, and protein isoforms. Analysis of the 5' UTR of the hGR has revealed 11 splice variants of the hGR exon 1, based on 7 exon 1s, 4 of which (1-D to 1-F and 1-H) were previously unknown. All of the exon 1 variants have unique splice donor sites and share a common exon 2 splice acceptor site. Due to an upstream in-frame TGA stop codon the predicted translation from all splice variants is identical. The four new exon 1s show remarkable similarity with their rat homologues. Exon 1-D starts and finishes 17- and 36 bp upstream of the corresponding ends of the rat exon 1₄. Exon 1-E is only 6 bp longer than its homologue 1₅. Exon 1-F contains two short inserts of 11- and 6 bp when compared to the rat 1₇. 1-H is 18 bp longer than the corresponding rat 1₁₁. In addition to these new exons, we found that the human exon 1-C occurs as 3 distinct splice variants, covering the region homologous to the rat exons 1₉ and 1₁₀. All of the alternative hGR exons 1s presented here were found to be transcribed in human tissue. The human hippocampus expresses mRNA of all the exon 1 variants, whilst the expression of the other exon 1s seems to be tissue-specific. While exon 1-D is only in the hippocampus, exons 1-E and 1-F are also detected in the immune system, and exon 1-H additionally in the liver, lung and smooth muscle. The 5' region of the hGR is more complex than previously thought, and we suggest that each of these untranslated first exons have a distinct proximal promoter region, providing additional depth to the mechanisms available for tissue specific expression of the hGR isoforms.

Published in **Journal of Molecular Endocrinology 35, 283-292, 2005.**

Specific antibody modulates absorptive transport and metabolic activation of benzo[a]pyrene across Caco-2 monolayers

Stefan De Buck¹, Patrick Augustijns² and Claude P. Muller^{1*}

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, Rue Auguste Lumière 20A, L-1011 Luxembourg, Luxembourg,

² Laboratory for Pharmacotechnology and Biopharmacy, Katholieke Universiteit Leuven, O&N, Gasthuisberg, 3000 Leuven, Belgium.

It has been shown that oral anti-carcinogen antibodies can decrease intestinal absorption of procarcinogens. So far, no attempts have been made to understand the potential modulatory effect of such antibodies on metabolic activation at mucosal surfaces. Moreover, the influence of naturally induced serosal specific antibodies on absorptive transport of carcinogens remains unknown. In this study, the prototype food carcinogen benzo[a]pyrene (B[a]P) and a specific monoclonal antibody were used to address these questions in a bicompartmental model of polarized intestinal cells (Caco-2). Apical (i.e. luminal) administration of a 30-fold molar excess antibodies increased about 25-fold recovery of unmetabolized B[a]P, concomitantly with a decrease of 80% in both absorptive transport and formation of phenol metabolites. Interestingly, when metabolism was slowed down by antibodies, crossreactive antibodies also increased at least 5-fold the extracellular levels of the 7,8-diol-B[a]P, interrupting subsequent activation steps. On the other hand, basolateral antibodies changed by 8-fold the rate of carcinogen appearance in the basolateral compartment, albeit without interfering with the apical cellular uptake or sequestration of either B[a]P or 7,8-diol-B[a]P by apical antibodies. Furthermore, basolateral antibodies reduced exposure of Caco-2 monolayers to B[a]P as demonstrated by a 50% decrease in apical efflux of 3-OH-B[a]P. These data show for the first time that both luminal and serosal antibodies may reduce the carcinogenic process by preventing high local concentrations, which would overload DNA repair mechanisms. This study also sheds light on the relevance of both naturally induced and immunoprophylactic antibodies against PAH carcinogens.

Published in **J Pharmacol Exp Ther** 313, 640-46, 2005.

Serological evidence of Infectious Bronchitis Virus in commercial chicken flocks in Nigeria.

Ducatez M.F.¹, Owoade A.A.², Ammerlaan W.¹, and Muller C.P.¹

¹ Institute of Immunology, National Public Health Laboratory, 20A rue Auguste Lumière, L-1950 Luxembourg.

² Department of Veterinary Medicine, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria.

Serum samples of 52 flocks from poultry farms in Nigeria were tested for the presence of Infectious Bronchitis Virus (IBV) antibodies using a commercial ELISA kit. Samples were collected between 1999 and 2004 from 1 to 7 days old baby chicks from 9 different breeders, 11 broiler, 19 pullet, 3 layer, 8 broiler breeder, 1 pullet breeder and 1 cockerel flocks. Forty seven out of the fifty two tested flocks (90%) were positive for IBV antibodies. All flocks of more than eight weeks of age had a seroprevalence above 94%. Seroprevalence of maternally derived antibodies in baby chicks ranged from 67 to 100%. The older chickens became infected as soon as they became susceptible after waning of maternal antibodies, suggesting an internal source of infection on most farms. This is the first seroprevalence study of IBV in West-Africa. Further studies are necessary to assess economic losses due to IBV and the cost-benefit of countermeasures.

Published in **Proceedings of the IV Symposium on Avian Corona-& Pneumovirus Infections. 87-91, 2004.**

Synthetic and recombinant vaccines based on peptides, mimotopes and permutational polyepitopes

Mike M. Pütz^{1,2}, Günther Jung³ and Claude P. Muller¹

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 1950 Luxembourg, Luxembourg,

² Fakultät für Chemie und Pharmazie, Universität Tübingen, 72076 Tübingen, Germany,

³ Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen, 72076 Tübingen, Germany

The current life-attenuated measles vaccine recommended for every child of at least 9 months of age is one of the safest and most effective vaccines. However, the vaccine has a few draw backs which may be felt only during later stages of the WHO measles programme. There is a consensus that the development of new measles vaccines cannot wait until their availability becomes obvious and urgent. However, the lack of animal models to assess the risk of atypical measles (a severe syndrome that developed after immunization with a killed vaccine) has been a major obstacle that has only recently been overcome. Numerous experimental vaccines for immunization during early infancy, revaccination of adults or for mass vaccination by non-invasive routes have been proposed [1]. The strategies developed in our laboratory include peptides, conjugate and recombinant polyepitope vaccines based on sequential epitopes. The rational of this approach has been previously discussed [2]. The biological and structural characteristics of these epitopes have been carefully evaluated to assess their usefulness. Although the conformation of peptides is in general very unstable, studies of antigenicity and immunogenicity paired with molecular modeling iteratively shape the understanding of peptide-antibody interactions. Here we describe such an approach for two sequential, neutralizing epitopes of the measles virus (MV) hemagglutinin (H) protein.

Published in **Innovations and perspectives in Solid Phase Synthesis & Combinatorial Libraries; Editor Roger Epton, Mayflower Worldwide Limited, Kingswinford, England, 55-62, 2004.**

Humoral immune responses to a protective peptide-conjugate against measles after different prime-boost regimens

Mike M. Pütz^{1,2}, Wim Ammerlaan¹, François Schneider³, Günther Jung^b, Claude P. Muller^{1,4,*}

¹ Institute of Immunology, Laboratoire National de Santé, 20A Rue Auguste Lumière, 1950 Luxembourg, Luxembourg.

² Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen, 18 Auf der Morgenstelle, 72076 Tübingen, Germany.

³ Division de Microbiologie, Laboratoire National de Santé, 42 Rue du Laboratoire, 1911 Luxembourg, Luxembourg. ⁴ Medizinische Fakultät, Universitätskliniken des Saarlandes, Kirrberger Strasse, 66421 Homburg/Saar, Germany.

The current live-attenuated measles vaccine leaves many children unprotected until they reach the recommended age of vaccination. We have previously shown that the short peptide corresponding to the hemagglutinin noose epitope (HNE) of the measles virus hemagglutinin protein induced virus neutralizing antibodies even in the presence of protective levels of anti-whole virus specific antibodies. Here we investigate the immunogenicity of HNE peptide conjugates of diphtheria or tetanus toxoid in mice after active and passive priming with antibodies against the peptide, toxoids and conjugates. Both conjugates induced high titers of peptide antibodies which crossreacted with the virus and protected against a lethal intracranial challenge with a rodent-adapted measles virus, even after active priming with homologous or heterologous toxoid or conjugate. Peptide specific epitopic suppression was stronger after passive priming with carrier or conjugate antibodies, but diphtheria toxoid as a carrier was less susceptible to suppression than tetanus toxoid and suppression was overcome by an additional boost. Furthermore, prior immunization with peptide-conjugate did not interfere with the development of a complete response to a subsequent injection of MV, suggesting that the benefits of a follow-up vaccination with the current live-attenuated vaccine would not be lost. These results underline the potential of these peptide-based conjugates as vaccine candidates for use in early infancy to close the window of susceptibility before the live attenuated vaccine can be administered.

Published in **Vaccine 22, 4173-82, 2004.**

Estimating population size by genotyping remotely plucked hair: the Eurasian badger

Alain C. Frantz^{1,2}, Michel Schaul², Lisa C. Pope³, Fred Fack⁴,
Laurent Schley⁵, Timothy J. Roper¹

¹ Department of Biology and Environmental Science, University of Sussex, Brighton BN1 9QG, UK;

² Musée National d'Histoire Naturelle, 25 rue Münster, L-2160 Luxembourg, Luxembourg,

³ Department of Animal and Plant Sciences, University of Sheffield, Western Bank, Sheffield S10 2TN, UK,

⁴ Laboratoire National de Santé, Institute of Immunology, PO Box 1102, L-1011 Luxembourg, Luxembourg,

⁵ Service de la Conservation de la Nature, Direction des Eaux et Forêts, 16 rue Eugène Ruppert, L-2453 Luxembourg, Luxembourg.

Size is a basic attribute of any population but it is often difficult to estimate, especially if the species under investigation is rare or cryptic. For example, there is currently no cheap and robust way of estimating the abundance of the European badger *Meles meles*, despite the species' role as an agricultural pest and carrier of bovine tuberculosis.

We tested the reliability and accuracy of estimating badger abundance by genotyping DNA extracted from remotely plucked hair. We assessed the accuracy of our methodology by estimating local abundance by direct observation. Hair samples were collected near five target setts using a baited barbed wire enclosure or (at one sett) barbed wire suspended over a clearly visible badger run. All the hairs found on a barb were included in the extraction.

Of the 113 samples collected over a 6-month period, 105 gave rise to amplifiable DNA and originated from single animals. Through comparison with reliable reference genotypes of captured badgers, we showed that amplifiable DNA, including extracts obtained from single guard hairs, produced accurate profiles in a single round of amplifications.

Direct observation of the target setts suggested that a minimum of 13 badgers was present in the study area. Analysis of the 105 usable samples provided a baseline estimate of 15 animals.

To test the practical use of hair trapping to estimate population size, hair samples were collected daily during a 3-week period. The 66 usable samples obtained originated from 14 of the 15 known badgers. Estimates of true abundance were generated using rarefaction analyses, the least biased of which produced an abundance estimate of 14·23, corresponding well with the number of genetic profiles obtained over the 6-month period. The results allowed comparisons of theoretical predictions and empirical data relating to rarefaction analyses.

Synthesis and applications. DNA extracted from remotely plucked badger hair could form the basis of a potentially cost-effective, reliable and widely applicable method of estimating badger abundance. Hair trapping may offer a feasible method of estimating population size in a range of species even when the species are rare or patchily distributed.

Published in **Journal of Applied Ecology** 41, 985-995, 2004.



A l'occasion du 40^e anniversaire de la découverte du syndrome d'Aicardi

Nancy le 24 septembre 2005

Cher Professeur Metz,

Merci du fond du cœur de vous être joint à nous pour cette journée dédiée à votre ami Monsieur Le Professeur Aicardi, cela a été un honneur pour nous et un gage d'une très grande reconnaissante pour cet homme à la fois si grand, si gentil, si généreux et si humble.

Merci aussi pour vos compliments sur cette manifestation que notre humble association a organisée.

Nous espérons pouvoir refaire de tels colloques en présence de ce puits de sciences qu'est Monsieur le Professeur Aicardi.

Nous vous prions de croire, Cher Professeur Metz, à l'assurance de notre parfaite considération.

Annick Perroux, maman d'Anne-Lorène, 15 ans
Pour le groupe AAL-Syndrome d'Aicardi
www.aicardi.info



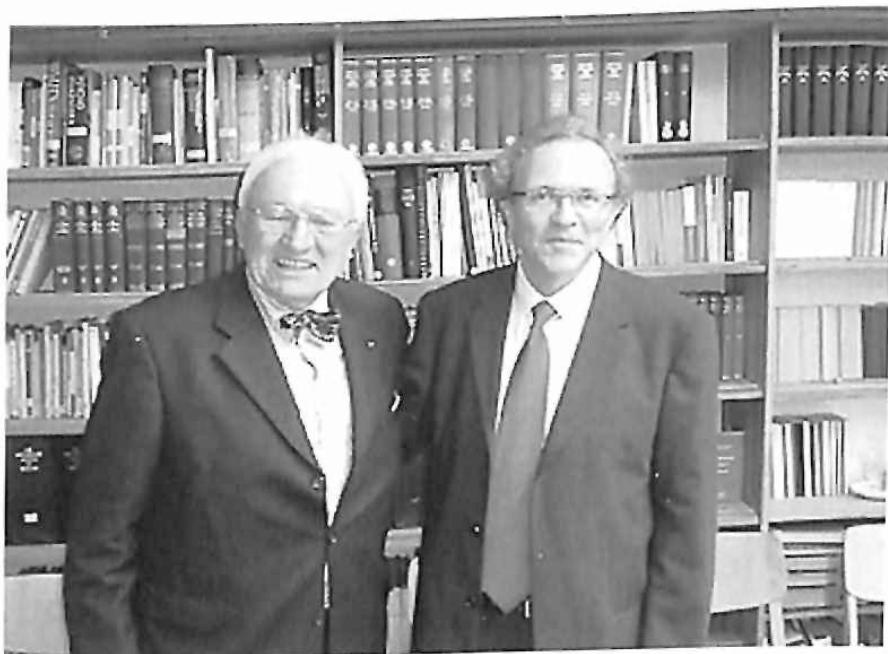
Le professeur Jean Aicardi au milieu d'une assistance nombreuse et intéressée.

Habilitation du Dr Nico Diederich

Nous avons accepté avec beaucoup de plaisir l'invitation du doyen de la faculté de médecine de l'Université Albertus Magnus de Cologne pour le 21 octobre 2005 à la leçon inaugurale:

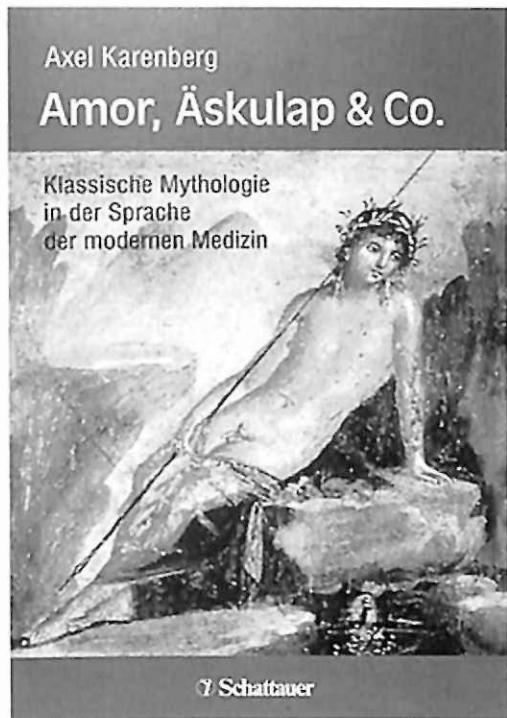
*Einführungsvorlesung
des Privatdozenten für Neurologie
Herrn Dr. med Nico J. Diederich

über das Thema
„zur Neurologie des Traumschlafs“*



*Henri Metz félicite au nom de la Société des Sciences Médicales
Nico Diederich*

Nous allons revenir sur cette conférence remarquable traitant la pathologie du sommeil que le Dr Diederich répétera prochainement à l'Université de Luxembourg sous les auspices de l'Institut Grand-Ducal, sections des sciences médicales et naturelles.



Cette leçon inaugurale fut suivie d'une visite guidée des principaux monuments de Cologne qui ont marqués l'histoire de la médecine, présentés d'une manière fascinante par le professeur Dr med. Axel Karenberg, Institut für Geschichte und Ethik der Medizin, Universität zu Köln. Cet éminent collègue et ami, chargé du cours de terminologie médicale à l'Université de Luxembourg, est d'ailleurs l'auteur d'un livre impressionnant «*Amor, Äskulap & Co. Klassische Mythologie in der Sprache der modernen Medizin*» paru cette année à Tübingen aux éditions Schattauer déjà en 2^e reproduction, ISBN 3-7945-2343-1.

Voici ce qui attend le lecteur de cette étude remarquable:

„Seit Jahrhunderten hausen Götter und Heroen der griechischen Sagenwelt nicht nur in unseren Museen und Bibliotheken, sondern auch in unserer Alltagssprache. Gelegentlich erleiden wir Tantalusqualen oder müssen uns einer Sisyphusarbeit stellen, suchen den roten Faden der Ariadne oder geraten in die sprichwörtliche ‚Panik‘. Weniger bekannt ist, dass auch die Heilkunde sich seit mehr als 2000 Jahren gerne der antiken Musterexemplare bedient: Der Kriegsheld Achilles lebt in einer Sehne am Fuß, der unglückliche Ödipus in einem seelischen ‚Komplex‘ weiter. Nymphen und Sirenen, Satyrn und Zyklopen bevölkern die vermeintlich hochexakte Fachsprache in ungeahnter Vielfalt. Ein Traditionsgewebe von literarischem Vorbild, bildnerisch-künstlerischer Fortführung und endlicher medizinischer ‚Nutzung‘ erschließt sich denjenigen, die sich auf eine viele Grenzen überschreitende Reise durch Zeiten, Sprachen, Wissenschaften und Künste einlassen.“ Der Autor führt mit Hilfe von Bildern und Schlüsselzitaten gleichermaßen in die Geschichte der alten Welt ein wie in Geschichten um die Wörter aus der heutigen Heilkunst. Kurzum: Ein ebenso vergnüglicher wie anregender Abstecher für alle die an Mythologie, Medizin und Mehrsprachigkeit interessiert sind.“ (Axel Karenberg)

Henri Metz



Distinction honorifique

Le prix scientifique Alan Curry 2005 vient d'être décerné à Robert Wennig, vice-président de la Société des sciences médicales du Grand-duché de Luxembourg, au cours d'une cérémonie à l'occasion du 43^{ème} Congrès mondial de l'Association Internationale des Toxicologues médico-légaux (TIAFT) qui s'est tenu début septembre à Séoul en Corée.

Le Pr Robert Wennig est un des anciens présidents de la TIAFT(1996-2002) et actuellement président de la Société belgo-luxembourgeoise de toxicologie (BLT), membre du Comité scientifique de l'Observatoire de la drogue et des toxicomanies à Lisbonne. Il est auteur ou co-auteur de plus de 150 publications



*Remise du prix Alan Curry au professeur Robert Wennig
par le Dr Pascal Kintz (à droite) de Strasbourg*

scientifiques et de plus de 300 conférences invitées à travers le monde. Le prix Curry a été attribué jusqu'à présent pour la dixième fois seulement à un toxicologue forensique de notoriété internationale pour ses travaux de recherche en toxicologie clinique et/ou en toxicologie médico-légale. Ce geste de reconnaissance par ses pairs (lifetime achievement award) a été initié par le Dr Alan Stewart Curry, toxicologue britannique émérite éminent, lui même membre fondateur de la TIAFT en 1963. Alan Curry est un des plus grands pionniers de la toxicologie médico-légale moderne. Au cours de sa vie professionnelle il a été commis expert pour élucider de nombreux cas d'empoisonnement criminels en Grande Bretagne. Il faisait partie des «Harrogate People» et il a dirigé le célèbre laboratoire de recherche à Aldermaston avant d'occuper un important poste dirigeant au Home Office à Londres.

Le comité de rédaction

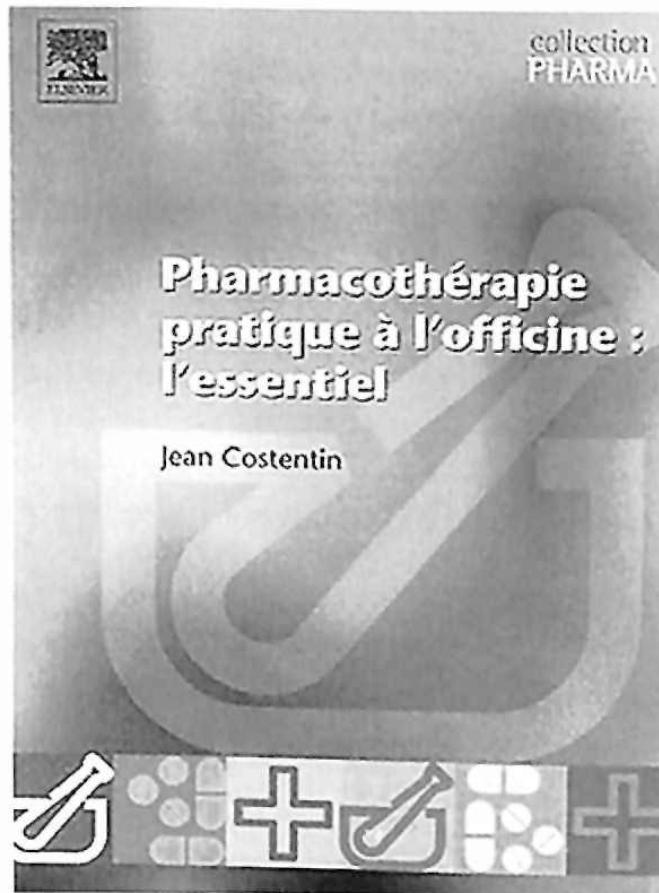
Revue de livres

Pharmacothérapie pratique à l'officine: l'essentiel
par Jean Costentin
aux éditions Elsevier, collection
Pharma, 2004, broché,
ISBN: 2-84299-321-7, 40 €.

Le livre de Jean Costentin reprend de manière didactique certains points de la pharmacologie comme les nouvelles classes thérapeutiques venues s'ajouter aux choix déjà existants. Ces nouvelles classes sont expliquées de façon synoptique quant à leurs caractéristiques pharmaco-thérapeutiques.

Est repris également l'explication détaillée d'analyse d'une ordonnance médicale préalable à la délivrance. En effet, il est important que le pharmacien vérifie la date, le prescripteur, le patient, mais surtout l'heure de prise, l'interaction aliments/boissons avec le médicament prescrit. Le pharmacien doit pouvoir exclure la présence de deux médicaments à effet opposé ou la présence de médicaments qui peuvent inhiber ou potentialiser l'effet recherché d'un autre médicament prescrit.

M. Costentin explique dans son ouvrage les éléments de pharmacocinétique tel que le métabolisme via le cytochrome P450, les substrats, les inducteurs et les inhibiteurs. Un élément important est également le lexique de pharmacocinétique pratique.



Dans cet ouvrage sont repris également:

Un lexique des interactions médicamenteuses d'un point de vue pharmacodynamique, pharmacocinétique et physicochimique a été inclus avec les conséquences possibles des interactions.

Après les informations d'ordre général, Jean Costentin explique les nouveaux médicaments tels que:

- les nouveaux médicaments de certaines affections psychiatriques
- les nouveaux médicaments de différentes affections neurologiques
- les nouveaux médicaments andro/gynécologiques
- les nouveaux médicaments contre l'hypertension artérielle
- les nouveaux médicaments contre la dyslipidémie et les nouveaux hypolipidémiants
- les nouveaux médicaments de l'appareil digestif.

Pour clôturer l'ouvrage, Jean Costenin reprend l'analyse d'ordonnances et en fait le commentaire en relation avec les développements antérieurs.

Monique Lorang
pharmacienne en chef au CHL

Nécrologie

En mémoire du

Dr Robert Kraus

né le 21 octobre 1950 – décédé le 10 septembre 2005



On m'a demandé d'écrire un épilogue pour toi Robert. Comme je te connais tu m'expliquerais en deux, trois mots que «épilogue» n'est pas le mot adéquat, qu'on devrait parler d'oraison funèbre, de nécrologie. Tu sais, je n'aime pas ces expressions.

Assis dans ma véranda, que tu connais bien, je me creuse, je me rue, je cherche et parfois j'ai l'impression que tu es quelque part, me regardant d'un air souriant, accomplir cette tâche difficile.

On a parcouru une vingtaine d'années ensemble. Résumer en quelques mots ces années, me semble difficile. Mais je sais que tu ne flottais pas tranquille sur l'eau.

Tu étais exemplaire dans ton combat pour la profession de médecin généraliste comme médecin scientifiquement étayé, respecté et admiré, comme secrétaire du cercle des médecins généralistes, comme membre du conseil de la société scientifique de médecine générale, comme enseignant dans le troisième cycle de la formation pour médecin de famille, comme expert médical

Je t'en remercie de tout cœur.

Malgré ta maladie impitoyable, tu as enseigné jusqu'à ta fin de l'année académique 2004/2005 à l'université de Luxembourg. Tu nous as quittés un samedi de septembre, juste avant la reprise des cours. Ton nom figurait, comme dans le passé, sur la liste des enseignants.

Ton départ dans l'au-delà a laissé un vide, un vide difficile à combler. Mais je reste optimiste. En effet, je pense qu'en lisant ces quelques lignes, l'un ou l'autre des nombreux assistants que tu as formés, saisi par ton dynamisme, tes compétences, ta volonté de réussir, prendra le courage pour suivre tes traces.

Au revoir Dr Robert Kraus, au revoir Robert, salut l'ami.

Nico Haas

P.S. J'ai appris avec beaucoup de tristesse la mort inopinée de notre confrère Robert Kraus dont j'ai pu apprécier les compétences et les qualités au sein de la commission d'homologation où nous avons siégés ensemble pendant de longues années.

Pour illustrer son extraordinaire capacité de travail, ci-joint la listes de ses principaux titres et fonctions.

Titres et fonctions:

Maître de Stage au Centre Universitaire de Médecine Générale de l'Université de Louvain depuis 1984 et auprès du Ministère de la Santé Publique et de l'environnement en Belgique (1995). Depuis 2004, maître de stage agréé auprès de l'Université de Luxembourg.

Membre du comité exécutif de la formation du 3^e cycle de médecine générale à l'Université de Luxembourg.

Membre de l'équipe pédagogique des stages au centre universitaire de médecine générale à l'U.C.L.

Vice-président de l'association internationale scientifique et pédagogique franco-phone de médecine générale.

Médecin conseil à l'office de Placement et de Rééducation Professionnelle des travailleurs handicapés (de 1984 à janvier 1992) puis médecin expert auprès de la commission spéciale de réexamen des décisions de l'administration de l'emploi en matière de travailleurs handicapés.

Médecin expert assermenté auprès du Ministère de la Justice.

Membre fondateur de la Société Scientifique Luxembourgeoise de médecine générale et responsable des relations avec l'étranger et de la formation spécifique en médecine générale en son sein.

Membre fondateur et président de la section médicale de la Chambre des experts Luxembourgeois. Président d'honneur depuis mars 2004.

Médecin expert et médecin de confiance de plusieurs sociétés d'assurances (Winterthur, La Luxembourgeoise, La Bâloise...).

Membre suppléant au Collège médical depuis 2001.

Fonctions exercées dans le passé:

Médecin vacataire (8 h/semaine) au Service Médical de la Commission des Communautés Européennes (1977-1981).

Médecin de confiance chargé procéder à l'examen des candidats à la Fonction Publique (jusqu'en décembre 2003, date à laquelle ce poste a été fonctionnarisé).

Membre du Conseil d'administration et du Comité Exécutif de l'Association des Médecins et Médecins-Dentistes. (1976-2000).

Responsable au niveau national du service de remplacement (1978-1987).

Médecin conseil chargé des embauches auprès de la banque U.C.L. (jusqu'au 1.1.95).

Secrétaire du Cercle des Médecins omnipraticiens de Luxembourg (1978-octobre 1992).

Membre fondateur et membre du Comité de l'Alformec (Association Luxembourgeoise de formation médicale continue) jusqu'en octobre 1994.

Membre effectif de la Commission d'experts chargée de donner son avis sur les demandes d'autorisation de mise sur le marché des spécialités pharmaceutiques et des médicaments préfabriqués (jusqu'en décembre 2003).

Membre de la Commission chargée de l'élaboration des critères et conditions à exiger pour l'agrégation au Luxembourg de terrains de stage et de maîtres de stage. (Ancienne commission ministérielle, ne fonctionnant plus)

Membre de la Commission de Surveillance prévue par la convention passée entre l'Association des médecins et l'Union des caisses de maladies (1978-1992) puis délégué des médecins auprès du Conseil Arbitral des Assurances Sociales (loi du 27.7.92).

Médecin représentant le Grand Duché dans «Europe contre le cancer» et dans l'«European network of teaching cancer in general practice».

Pratique médicale:

Depuis le mois de juillet 1976, exercice de la médecine en tant que médecin omnipraticien à Luxembourg ville.

Cette pratique comporte des consultations de médecine, des visites à domicile et une assistance aux patients à l'hôpital; y compris les premiers secours, la petite chirurgie et la médecine préventive.

Depuis le 1^{er} janvier 1999, la pratique de la médecine se fait dans le cadre d'une association de cinq médecins généralistes au Centre Médical Belair.

A cette occupation s'ajoutent les diverses activités en médecine du travail, en enseignement, et en travaux au sein des commissions et associations déjà énumérées ainsi que celle de médecin conseil et de médecin expert.

Interruption de l'activité au cabinet médical par suite de maladie aigue le 26 janvier 2004.

Henri Metz



