Z Epileptol 22:43–48 (2009)
DOI 10.1007/s10309-009-0024-2

STIFTUNG MICHAEL

Korrespondenzadresse

STIFTUNG MICHAEL
Münzkamp 5
22339 Hamburg
Tel.: +49-(0)40 5388540
Fax: +49-(0)40 5381559
E-Mail: stiftungmichael@t-online.de

Homepage: www.stiftungmichael.de

Michael-Forum 2008
18.–20. September 2008 in Dresden

Bericht

Michael, der Namensvetter der Stiftung Michael, ist kein Heiliger, sondern eine Person, die heute noch lebt. Michael hatte epileptische Anfälle seit seiner frühen Kindheit bis zum Alter von 15 Jahren. Sein Vater, Dr. phil. Fritz Harzendorff, gründete die Stiftung nach dem Namen seines Sohnes, deren Zweck es sein sollte, „die Erforschung der Anfallserkrankungen und adäquater therapeutischer Methoden voranzutreiben und deren individuelle und soziale Folgen zu bekämpfen".

Der *Michael-Preis* ist wahrscheinlich das bekannteste Produkt der Stiftung, der mittlerweile von UCB gesponsert wird. Ursprünglich in der Absicht deutsche Forschungsinitiativen alle 2 Jahre zu prämieren, wurde der Preis erstmals 1963 an Hermann Doose aus Kiel vergeben; seit 1975 wird der Preis international ausgeschrieben und ist bereits an mehr als 60 Wissenschaftler aus zwölf Nationen vergeben worden. Eine vollständige Liste kann von der Webseite der Michael-Stiftung, http://www.stiftung-michael.de heruntergeladen werden.

Seit 1987 hat die Stiftung Michael alle zwei Jahre regelmäßige Workshops für die jetzigen sowie früheren Preisträger veranstaltet, um sich zu intensiven Diskussionen zu treffen. Das letzte *Michael-Forum*, wie diese Workshops genannt wurden, fand 2008 in Dresden statt. Der folgende Kurzbericht fasst die Vorträge zu Anfallsentstehung, Anfallsausbreitung, Entwicklung neuer Therapien sowie translationale Aspekte der Epilepsieforschung zusammen.

Erwin Speckmann (Münster) präsentierte Daten von lebenden humanen Hirnschnitten der Amygdala. Um die synaptische Netzwerkaktivität zu untersuchen, registrierte er mit Hilfe konventioneller elektrophysiologischer und optischer Methoden die elektrische Aktivität von Hirnschnitten der lateralen Amygdala, die aus epilepsiechirurgischen Eingriffen gewonnen wurden. Innerhalb der lateralen Amygdala wurden Feldpotenziale evoziert, die vom Ort der Stimulation sich nach distal ausbreiteten. Sowohl Feldpotenziale als auch optische Signale zeigten eine Beschränkung der Ausbreitung von ventromedial nach dorsolateral. Um diese zielgerichtete Hemmung näher zu untersuchen, wurde eine Stimulationselektrode kreisförmig bewegt, wodurch ein „inhibitorischer Fokus" erkennbar wurde, der benachbarte Feldpotenziale beeinflusste. Mit Hilfe eines Doppelpulsprotokolls wurde der gleiche Effekt sowohl bei 25 ms als auch bei 100 ms beobachtet, abhängig von der Richtung der Ausbreitung. Die Reduktion war von einem weiten Anstieg neuronaler Aktivität begleitet, welcher mit optischen Methoden aufgezeichnet und möglicherweise durch GABAerge Mechanismen innerhalb der lateralen Amygdala verursacht wurde. Die Ausbreitung dieser Aktivität hatte eine streng lokalisierte Begrenzung, innerhalb derer GABAA-Rezeptoren stärker vorkommen. Diese Befunde zeigen die Bedeutung inhibitorischer Netzwerke innerhalb der menschlichen Amygdala.

Marco de Curtis (Mailand) widmete sich dem Konzept der „fokalen Iktogenese". Die Kontrolle der Anfallsentstehung (Iktogenese) ist das letztendliche Ziel jeder Behandlung bei Epilepsie. Ein Beitrag zu unserem Verständnis der Ikto-

genese stammt aus intrakraniellen Ableitungen, die während der prächirurgischen Untersuchungen bei pharmakoresistenten Patienten mit fokaler Epilepsie durchgeführt werden. Diese Untersuchungen haben gezeigt, dass der iktale Beginn im Allgemeinen mit dem Auftreten schneller Aktivität im Beta-Gamma-Bereich vergesellschaftet ist. Iktale Übergangsmuster, die beim Menschen beobachtet werden, können in experimentellen Modellen reproduziert werden, um Netzwerkveränderungen sowie zelluläre und molekulare Abweichungen zu verstehen, die bei der Anfallsentstehung beteiligt sind. Mit prokonvulsiven Substanzen lassen sich anfallsartige Ereignisse generieren, die mit einer schnellen Aktivität um 20–30 Hz im entorhinalen Kortex und Hippokampus ihren Ursprung haben. Dieses Muster ähnelt den iktalen Entladungen bei menschlicher Temporallappenepilepsie.

Bei einem akuten Modell der Iktogenese im Temporallappen, der isolierten Hirnpräparation des Meerschweinchens, korrelierte die schnelle Aktivität, welche im entorhinalen Kortex bei Beginn der anfallsartigen Ereignisse aufgezeichnet wurde, mit der Aktivierung von Interneuronen und schnellen inhibitorischen Potenzialen in Hauptneuronen. Die interneuronale Netzwerkaktivität stieg, während das Netzwerk der Hauptneurone stumm blieb. Aktionspotenziale in Hauptneuronen wurden bei Anfallsbeginn nicht beobachtet, erschienen aber innerhalb von 5–10 Sekunden. Die Untersuchung der schnellen Aktivität bei Anfallsbeginn kann dazu beitragen, die Mechanismen des interiktal-iktalen Übergangs bei humaner Temporallappenepilepsie zu verstehen. Diese Daten deuten daraufhin, dass inhibitorische Netzwerke eine tragende Rolle in der Entstehung fokaler Anfälle spielen.

Charles E. Ribak (Irvine) berichtete über schnelle gliale Veränderungen nach Pilokarpin-induzierten Anfällen. Nach Anfällen kommt es zu einer Aktivierung von Astrozyten und Mikrogliazellen, welche eine Rolle bei der Epileptogenese spielt. Der genaue zeitliche und räumliche Verlauf ist jedoch nicht gut untersucht. Um die glialen Veränderungen nach Anfällen zu studieren, wurde das Pilokarpinmodell der Temporallappenepilepsie ausgewählt, da die morphologischen Veränderungen im Hippokampus die menschliche Pathologie sehr gut nachbilden. Während der ersten fünf Tage nach Pilokarpin-induzierten Anfällen wurden astrozytäre und mikrogliale Veränderungen mit Hilfe einer Immunfärbung gegen GFAP, Iba1 und S100B in CA1, CA3 und im Hilus analysiert. Außerdem wurden dreidimensionale Rekonstruktionen von Mikrogliazellen im Hilus und in der Körnerzellschicht angefertigt. Zuletzt wurde die astrozytäre Hypertrophie im Hilus elektronenmikroskopisch untersucht. Am Tag 1 nach den Anfällen und den folgenden fünf Tagen, die untersucht wurden, konnten hypertrophierte Iba1-markierte Mikrogliazellen und GFAP-markierte Astrozyten beobachtet werden. Ein und zwei Tage nach den Anfällen zeigte sich eine signifikant stärkere Immunfärbung gegen Iba1 in CA1, CA3 und im Hilus. Außerdem war mit Beginn des ersten Tages nach den Anfällen sowohl die Fläche der Iba1-markierten Fortsätze als auch die Anzahl deren Endigungen im Hilus erhöht. Die Immunfärbung gegen S100B war am Tag 1 in CA3 erhöht, am Tag 2 in CA3 und CA1, und in allen drei hippokampalen Regionen am Tag 3 nach den Anfällen. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen bestätigten die astrozytäre Hypertrophie und wiesen astrozytäre Zellkörper an der Stelle nach, wo normalerweise gliale Endfüße an Kapillaren erscheinen. Die unterschiedlichen Antwortmuster von Astrozyten und Mikrogliazellen nach Pilokarpin-induzierten Anfällen könnten auf ihre schädliche Rolle bei der Neuroinflammation nach epileptischen Anfällen hinweisen.

Istvan Mody (Los Angeles) erforschte die Möglichkeit, dass gesteigerte GABAerge Hemmung im Neokortex ebenfalls proepileptogen sein könnte, indem er sich auf die epileptische Synchronisation durch GABAerge Hemmung fokussierte. Während Epilepsie eine heterogene Ansammlung von Syndromen beschreibt, ist die übliche Sichtweise, dass es ein allgemeines Versagen der GABAergen Inhibition gibt, die exzessive synaptische Erregung zu überwinden. Kürzlich wurden zwei Mausmutanten mit spontanen epileptischen Anfällen beschrieben, die veränderte Allele der α4-Untereinheit des nikotinischen Azetylcholinrezeptors (nAChR) tragen, welche mit der autosomal-dominanten nächtlichen Frontallappenepilepsie (ADNFLE) assoziiert sind. Ableitungen von neokortikalen Pyramidenzellen in vitro zeigen, dass ADNFLE-Mutationen mit einer starken, selektiven Erhöhung der Nikotin-evozierten GABAergen Hemmung vergesellschaftet sind, welche möglicherweise einen Schlüsselfaktor in der Epileptogenese darstellt, da die Anfälle in vivo mit subkonvulsiven Dosen des GABAA-Rezeptorantagonisten, Pikrotoxin, blockiert werden können. Die genaue Verbindung zwischen dem beobachteten Anstieg neokortikaler Hemmung und der Entwicklung von Anfällen in den ADNFLE-Mäusen bleibt unklar. Neuere Erkenntnisse über die funktionellen Eigenschaften kortikaler GABAerger Schaltkreise haben jedoch mehrere mögliche Wege aufgezeigt, deren eingehende Erforschung zielgerichtete therapeutische Ansätze ermöglichen könnte.

Massimo Avoli (Montreal, Rom) stellte Befunde zur Hemmung in einem Modell des Fragilen-X-Syndroms vor, einer häufigen Form mentaler Retardierung, die

mit einem Aufmerksamkeitsdefizit, autistischem Verhalten und epileptischen Anfällen assoziiert ist. Das Fragile-X-Syndrom (FXS) resultiert aus dem Fehlen eines Proteins, des „fragile X mental retardation protein" (FMRP). Der Phänotyp des FXS wird in fmr1-defizienten Mäusen reproduziert, die eine regionenspezifisch veränderte Expression einiger GABAA-Rezeptoren aufweisen. Über die Eigenschaften GABAerger Hemmung im Subikulum dieser Tiere ist jedoch wenig bekannt. Mit Hilfe von Patch-Clamp-Ableitungen von subikulären Pyramidenzellen in einer In-vitro-Präparation analysierte Massimo Avoli die Funktion GABAA-Rezeptor-vermittelter Ströme und fand, dass tonische GABAA-Ströme in fmr1-defizienten Mäusen im Vergleich zu Wildtyp-Neuronen herunterreguliert waren, während bei phasischen GABAA-Strömen keine signifikanten Unterschiede bestanden. Außerdem entdeckten sie mit semiquantitativer PCR und Western-Blot-Technik, dass die tonischen GABAA-Rezeptor-Untereinheiten α5 und δ im Subikulum der fmr1-defizienten Mäuse weniger exprimiert waren. Da das Subikulum bei sowohl kognitiven Funktionen als auch bei epileptischen Erkrankungen eine Rolle spielt, deuten diese Daten darauf hin, dass eine veränderte tonische Inhibition in dieser Struktur zu den Verhaltensauffälligkeiten und der epileptischen Aktivität bei FXS-Patienten beiträgt. Diese Schlussfolgerung ist in Übereinstimmung mit Hinweisen, die eine Rolle der tonischen GABAA-Hemmung bei Lernen und Gedächtnis andeuten.

Christophe Bernard (Marseille) stellte die herausfordernde Frage, ob kognitive Defizite bei Epilepsie losgelöst von der Epilepsie selbst sind. Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE), der häufigsten Form der Epilepsie bei Erwachsenen, zeigen oft kognitive Defizite. Der Zeitverlauf und die zugrunde liegenden Mechanismen der kognitiven Einbußen während der Epileptogenese sind noch unbekannt. Unter Zuhilfenahme des Pilokarpinmodells der TLE führten Bernard und seine Kollegen eine Längsschnittstudie durch, um räumliche und nichträumliche kognitive Leistungsfähigkeit während der Epileptogenese zu überprüfen. Parallel zeichneten sie interiktal-ähnliche Spike-and-wave-Aktivität (ILA) in der hippokampalen CA1-Region auf, ebenso Theta-Oszillationen, ein zentraler Hirnrhythmus bei zahlreichen kognitiven Prozessen. Räumliches Gedächtnis wurde früh nach dem Pilokarpin-induziertem Status epilepticus verändert, d.h. bereits während der anfallsfreien, latenten Phase. Räumliche Defizite korrelierten mit einer Abnahme der Power von Theta-Oszillationen, aber nicht mit der Frequenz der ILA. Die räumlichen Defizite bestanden fort, wenn die Tiere ohne weitere experimentelle Modifikation spontane Anfälle bekamen (chronisch-epileptische Phase). Im Gegensatz dazu blieb die nichträumliche Gedächtnisleistung während der ganzen Zeit unbeeinträchtigt. Sie schließen daraus, dass die Reorganisation des hippokampalen Netzwerkes, welche unverzüglich dem initialen Insult folgt, die Mechanismen der Theta-Oszillationen beeinflusst, woraus wiederum Defizite bei Hippokampus-abhängigen Gedächtnisaufgaben resultieren. Diese Defekte sind möglicherweise losgelöst von dem Prozess, der zur Epilepsie selbst führt, könnten jedoch stattdessen frühe Marker von Risiko-Patienten oder therapeutische Angriffspunkte darstellen.

Wolfgang Löscher (Hannover) gab eine kritische Übersicht über die Erwartungen, die Zellersatz und Gentherapien gegenüber in der Behandlung der Epilepsie gehegt werden. Zellersatz und Gentherapien sind als mögliche Ansätze zur Therapieverbesserung vorgeschlagen worden. Zell- und Gentherapien sollen in akuten und chronischen Epilepsiemodellen antikonvulsiv wirken, seien möglicherweise antiepileptogen, und könnten eine Neuroprotektion oder Nervenzellreparatur leisten. Bevor man sich jedoch von der präklinischen Forschung in die klinische Arena bewegt, müssen einige Bedenken erwogen werden. Obwohl mit Zelltransplantation eine substanzielle Anfallsunterdrückung erreicht werden kann, war der antikonvulsive Effekt in den meisten Studien an Nagetieren, in denen Wirkungen über einen längeren Zeitraum beobachtet wurden, auf wenige Wochen beschränkt. Dies könnte eine Folge eingeschränkter Zellvitalität sein, aber auch einer Abnahme an Transmitterfreisetzung durch die implantierten Zellen oder einer Desensitivierung der Zielrezeptoren. Das Problem des eingeschränkten Transplantatüberlebens kann jedoch durch Präinkubation von Zellen mit wachstumsfördernden und Apoptose-hemmenden Faktoren gelöst werden. Die Stimulation der Nervenzellbildung aus Stammzellen des Gehirns selbst, d.h. Neurogenese, könnte eine Alternative zur Zelltransplantation darstellen, obwohl neugebildete Neurone nicht notwendigerweise die normale Funktion in einem epileptischen Gehirn stärken müssen. Verglichen mit zellbasierten Therapien könnte der Gentransfer in vivo mit Hilfe Adeno-assoziierter Virusvektoren länger anhaltende Effekte in Epilepsiemodellen bewirken, aber dies muss in chronischen Epilepsiemodellen erst noch bewiesen werden, da wie auch in zellbasierten Ansätzen Rezeptor-Desensitivierung vorkommen kann, in Abhängigkeit vom therapeutischen Gen. Kürzliche Experimente mit Transplantation GAD67-transfizierter Neurone in gekindelte Ratten ließen jedoch erkennen, dass Veränderungen im epileptischen Gewebe vor der intrazerebralen Zell- oder Genapplikation den Effekt solcher Ansätze

dramatisch beeinflussen kann. Diese Probleme werden gegenwärtig in Tiermodellen untersucht, daher sollte es möglich sein, wirksame Zell- oder Gentherapien für Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie zu entwickeln, und vielleicht auch um symptomatische Epilepsien zu verhindern. Nur klinische Studien werden letztendlich zeigen, ob Zell- oder Gentherapien in der Behandlung der Epilepsie mehr versprechen als neue pharmakologische Strategien.

Heidrun Potschka (München) präsentierte Daten zur Regulation des P-Glykoproteins, um Pharmakoresistenz zu überwinden. Eine Hochregulation des Multidrugtransporters P-Glykoprotein in der Blut-Hirn-Schranke wurde in einer Vielzahl chronischer Epilepsiemodelle bei Nagetieren als auch bei humanem Epilepsiegewebe von pharmakoresistenten Patienten berichtet. Aufgrund ihrer auswärtsgerichteten Funktion zum Lumen kapillarer Hirngefäße kann P-Glykoprotein die Hirngängigkeit antiepileptischer Substanzen limitieren. Deshalb wird die Überexpression von P-Glykoprotein als ein putativer Mechanismus bei pharmakoresistenter Epilepsie diskutiert. Die Kenntnis der Regulation von Auswärtstransportern der Blut-Hirn-Schranke ist von besonderem Interesse, da sie die Grundlage für die Entwicklung von Strategien bildet, die Blut-Hirn-Schranken-Funktion zur Verbesserung der Pharmakotherapie spezifisch zu manipulieren. Basierend auf Untersuchungen an isolierten Hirnkapillaren von Nagern als auch im Status-epilepticus-Modell war es möglich zu zeigen, dass extrazelluläres Glutamat an den NMDA-Rezeptor bindet, und dass COX-2 die Expression des P-Glykoprotein in der Blut-Hirn-Schranke nach Anfällen steigert. Die Behandlung isolierter Nager-Hirnkapillaren mit Glutamat steigerte die Expression und Transportaktivität von P-Glykoprotein. Dieser Anstieg wurde durch den NMDA-Rezeptor-Antagonisten MK-801 und durch den selektiven COX-2-Hemmer Celecoxib blockiert. Die intrazerebrale Mikroinjektion von Glutamat in Ratten rief eine lokal gesteigerte Expression von P-Glykoprotein in Hirnkapillaren hervor. Darüber hinaus gelang im Status-epilepticus-Modell mit Pilokarpin eine Abschwächung des Anfalls-induzierten Anstiegs der kapillaren P-Glykoprotein-Expression durch Verabreichung des nichtselektiven COX-Hemmers Indomethacin oder der COX-2-Inhibitoren Celecoxib und NS-398. Diese Daten lassen vermuten, dass die Aufnahme antiepileptischer Substanzen in das Gehirn durch COX-Inhibition gesteigert werden könnte. Eine wesentliche offene Frage bleibt im Hinblick auf die klinische Relevanz der Überexpression von P-Glykoprotein, die durch die NMDA/COX-2-Signalkaskade vermittelt wird, insbesondere weil die Multidrug-Pharmakoresistenz bei Epilepsie als ein multifaktorielles Phänomen angesehen werden muss. Weitere Validierung mit PET-Bildgebung als einer Technik zur Darstellung der Transporterfunktion in Patienten kann eine Grundlage sein, um die klinische Relevanz der Transporter-Überexpression zu bestimmen.

Alon Friedman (Beersheva) warf ein Licht auf die Folgeerscheinungen von allgemeinen, mit neuronaler Dysfunktion und Epilepsie einhergehenden Hirninsulten, die möglicherweise zu neuartigen therapeutischen Ansätzen führen. Epileptische Anfälle kommen häufig vor nach Hirninsulten wie Trauma, Ischämie und Infektion. Die Mechanismen jedoch, die der fokalen neokortikalen Epileptogenese zugrunde liegen, sind unklar. Kürzlich durchgeführte Untersuchungen wiesen auf eine eingeschränkte Integrität der Blut-Hirn-Schranke während der Epileptogenese hin. Das Ziel dieser Arbeit war, die Häufigkeit, das Ausmaß und die funktionellen Korrelate von Permeabilitätsveränderungen der Blut-Hirn-Schranke bei Epilepsiepatienten zu evaluieren und die Mechanismen zu erforschen, die an der Epileptogenese unter den Bedingungen gestörter Blut-Hirn-Kommunikation beteiligt sind. Bei Patienten wurden neue semiquantitative und dynamische bildgebende Verfahren entwickelt, um das Ausmaß und die räumlichen Charakteristika des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke zu bestimmen. Die Bildgebung wurde mit Ableitungen des Oberflächen-EEG unter Verwendung von Quellenlokalisationsmethoden korreliert. Bis zu 70% der posttraumatischen Epilepsiepatienten zeigten eine Schädigung der Blut-Hirn-Schranke. Dieser Anteil war signifikant höher als bei denjenigen Traumapatienten, welche keine Epilepsie entwickelten. Bei den meisten Patienten korrelierte die Blut-Hirn-Schranken-Störung mit fokalen EEG-Abnormalitäten. In Tierversuchen wurde ein Modell für die prolongierte Blut-Hirn-Schranken-Störung im Neokortex der Ratte etabliert. Dabei kam es zum Auftreten einer regionalen Hyperexzitabilität, die sich innerhalb weniger Tage entwickelte, für Wochen anhielt sowie eventuell zu Neuronenverlust führte. Eine Epileptogenese wurde ebenfalls beobachtet, wenn der Neokortex direkt Serumalbumin ausgesetzt wurde. Mit Hilfe von Fluoresceinmarkiertem Albumin wurde eine schnelle und spezifische Aufnahme dieses Serumproteins in Hirnastrozyten nachgewiesen. Die Albuminaufnahme wird durch den TGF-β-Rezeptor vermittelt, führt zur Aktivierung der TGF-β-Signalkaskade und ist mit einer dauerhaften Veränderung der Genexpression und der Funktion von Astrozyten assoziiert. Albuminaufnahme, Genexpression und Epileptogenese konnten durch Blockade der Aktivierung des TGF-β-Rezeptors verhindert werden. Diese Resultate heben die

Bedeutung der Blut-Hirn-Schranken-Störung in der Pathogenese der neokortikalen Epilepsie nach einer Hirnverletzung hervor.

Jeff Noebels (Houston) stellte die Bedeutung des Amyloid-Vorläuferproteins (APP) als einen möglichen neuen genetischen Mechanismus für die Epileptogenese heraus. Die Inzidenz von Epilepsie ist bei der Alzheimerschen Erkrankung um mehr als das dreifache erhöht, aber die relevanten Mechanismen der Netzwerkerregbarkeit sind kaum verstanden. Die genetischen und biochemischen Signalwege, die zu abnormem Abbau und Akkumulation des Aβ-Fragmentes von APP führen, und welche sowohl intra- als auch extrazelluläre Effekte dieses Peptids regulieren, sind aufgeklärt worden. Vor kurzem zeigte die Analyse eines Aβ-überexprimierenden Mausmodells der Alzheimer-Demenz klare Hinweise auf eine axonale Aussprossung der Körnerzellen des Gyrus dentatus, einen Verlust an Calbindin und ektope NPY-Expression, analog zu den Veränderungen, die im epileptischen Hippokampus gefunden werden. Das Video-EEG-Monitoring mit Oberflächen- und Tiefenelektroden zeigte bei diesen Mäusen sehr häufige kortikale und hippokampale interiktale Entladungen sowie spontane generalisierte nicht-konvulsive Anfälle mit gelegentliche klaren Anzeichen eines fokalen Beginns innerhalb des Hippokampus. Mehrere Studien deuten an, dass Aβ-Protein mitunter Membranströme verändert, die direkt mit nicht-konvulsiven Anfallsphänotypen bei Mausmodellen in Verbindung stehen, welche eine gezielte Deletion von Ionenkanaluntereinheiten wie Calcium-aktivierten BK-Kaliumströmen (Kenmb4), P/Q-Typ-Calciumkanälen (Cacna1a, Cacnb4), und verzögerten gleichrichtenden Kaliumströmen (Kcna1) aufweisen. Noebels stellte die Hypothese auf, dass die Aβ-induzierte Blockade dieser und anderer Zielproteine, welche die intrinsische neuronale Membranerregbarkeit und Neurotransmitterfreisetzung kontrollieren, zu abnormer Netzwerksynchronisation und Anfällen führen könne, wodurch wiederum die Aβ-Akkumulation verstärkt und der Krankheitsverlauf beschleunigt werde. Prolongierte subklinische Anfallsaktivität in hippokampalen Netzwerken kann ebenfalls zu dynamischen und lang anhaltenden Veränderungen des kognitiven Zustandes beitragen. Da nicht-konvulsive Anfallsaktivität in humanen subkortikalen Strukturen durch klinische Standard-EEG-Untersuchungen schwierig festzustellen ist, werden neue diagnostische Strategien erforderlich sein, um den Beitrag abnormer Synchronisation zur Manifestation klinischer Demenz bei der Alzheimerschen Erkrankung verifizieren zu können, und um diese Hypothese auf die menschliche Situation zu übertragen.

Gregory L. Holmes (Lebanon New Hampshire) warf die Frage auf, warum Kinder mit epileptischer Enzephalopathie enzephalopathisch sind. Die epileptischen Enzephalopathien sind Erkrankungen, bei denen die neurologische Verschlechterung teilweise oder vollständig auf die epileptische Aktivität zurückzuführen ist, und die durch sehr häufige oder schwere Anfälle oder ein schwerwiegend verändertes EEG oder beides verursacht werden. Der Beweis für das Konzept, dass die Anfälle oder das abnorme EEG verantwortlich für die kognitive Verschlechterung sind, ist die Beobachtung, dass Patienten sich dramatisch verbessern können, wenn die Therapie die Anfälle eliminiert oder ihre Häufigkeit reduziert und das EEG verbessert oder saniert. Kinder mit dem Syndrom kontinuierlicher Spike-Wave-Entladungen im Schlaf (CSWS) beispielsweise zeigen einen elektrischen Status epilepticus während des Schlafs und eine kognitive Regression. Während Anfälle bei dieser Erkrankung häufig auftreten, gibt es Hinweise darauf, dass die EEG-Abnormalitäten verantwortlich für den kognitiven Abbau sind. Interiktale Spitzen, die einer ausgedehnten intrazellulären Depolarisation mit ausgelösten Aktionspotenzialen entsprechen, imitieren in vielerlei Hinsicht einen „Minianfall". Interiktale Spitzen können in eine vorübergehende kognitive Beeinträchtigung münden, wobei der Typ des Defizits davon abhängt, wo im Kortex die Spitzen auftreten. Holmes fand, dass bei Ratten interiktale Spitzen mit verminderter Wahrscheinlichkeit mit Aktionspotenzialen assoziiert sind, was bis zu zwei Sekunden nach der Spitze anhielt. Wenn sie schnell und unregelmäßig auftreten, sind die interiktalen Spitzen mit einer ausgeprägten Abnahme von Aktionspotenzialen vergesellschaftet. Die Daten deuten an, dass interiktale Spitzen, insbesondere wenn sie häufig und ausgedehnt sind, die kognitive Leistungsfähigkeit einschränken können, indem sie mit Lernen und Gedächtnis im Wachen sowie mit der Gedächtniskonsolidierung während des Schlafs interferieren. Darüber hinaus wird die zeitliche Kodierung der Informationen durch ein im Theta-Rhythmus moduliertes Feuern von Aktionspotenzialen erreicht. Gestörte oszillatorische Rhythmen, die bei epileptischen Enzephalopathien auftreten, können das Entladungsverhalten einzelner Zellen empfindlich stören. Sowohl interiktale Spitzen als auch abnorme EEG-Rhythmen können deshalb die Aktionspotenzialmuster verändern. Es besteht eine starke Assoziation zwischen aberranten Entladungen einzelner Zellen und kognitiver Beeinträchtigung. EEG-Abnormalitäten spielen eine kritische Rolle bei der Enzephalopathie, an der Kinder mit epileptischer Enzephalopathie leiden.

Michael Segal (Chestnut Hill) hinterfragte das Konzept der Aufmerksamkeitsdefizit-Störung (ADS), die für gewöhnlich als eine Störung

der Amin-Neurotransmission angesehen wird. Der Beweis für diese Annahme ist jedoch indirekt und fußt im Wesentlichen auf der Pharmakologie der Substanzen, die zur Behandlung dieser Störung eingesetzt werden. Er schlug einen anderen Mechanismus vor, welcher darauf basierte, dass Verschlechterungen bei Patienten mit ADS, in der gleichen Weise wie bei der Muskelkanalerkrankung Hypokaliämische periodische Paralyse getriggert oder vermieden werden können. Die Patienten sind ebenfalls resistent gegen das Lokalanästhetikum Lidocain, in der Peripherie angewendet. Die Ähnlichkeit zu einer bekannten Kanalerkrankung und die Resistenz gegen einen peripher angewendeten Natriumkanal-Antagonisten deuten an, dass eine Kanalerkrankung im peripheren Nervensystem zum klinischen Bild einer ADS durch einen Mechanismus mit sensorischer Überstimulation führen kann. Ein solches mechanistisches Verständnis mag einige Fälle von ADS erklären und neue Wege der Diagnose, Prävention und Behandlung eröffnen.

Friedrich Woermann (Bethel) diskutierte, ob die haufig beobachtete atypische Sprachdominanz die Konsequenz struktureller Veranderungen ist, oder ob die epileptische Aktivitat eine entscheidende Rolle dabei spielt Eine Verlagerung der Sprachdominanz bei Patienten mit linksseitiger Temporallappen-Epilepsie und Hippocampus-Sklerose war assoziiert mit haufigen interiktalen epileptiformen Entladungen mit Maximum tiber dem linksseitigen Temporallappen.

Diese von den Vortragenden kurz gefassten und von uns zusammengestellten Beiträge aus der experimentellen und klinischen Epileptologie dienten den Teilnehmern des Forum untereinander zu Mitteilungen und Austausch ihrer Erfahrungen und als eine optimale Gelegenheit zu interdisziplinärer Anregung für ihre weitere Forschungsarbeit.

Matthias Koepp
Department of Clinical and Experimental Epilepsy
UCL Institute of Neurology
National Hospital for Neurolgy & Neurosurgery
London, UK

Solomon L. Moshé
The Saul R. Korey Department of Neurology
The Dominick P. Purpura Department of Neuroscience
and Department of Pediatrics
Albert Einstein College of Medicine
New York, USA

Michael Preis 2009

Zwischenbericht

Bis Ende 2008 sind 115 Arbeiten von 32 Bewerbern aus 14 Ländern (9 aus USA, 7 aus Deutschland, 4 aus Italien, 2 aus der Türkei, und je einer aus Australien, Belgien, Brasilien, England, Frankreich, Indien, Kanada, Kamerun, Singapur und Spanien) eingegangen.

Die Preisverleihung findet während der Eröffnung des 28. Internationalen Epilepsie-Kongresses am 26 Juni 2009 in Budapest statt.