Z Epileptol 2010 · 23:283–286
DOI 10.1007/s10309-010-0141-y
© Springer-Verlag 2010

**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

# 2. Michael Foundation Symposium

## „Pharmacoresistance and blood-brain-barrier. Assessment of P-gp function from bench to bedside"

**Übersetzung der am 28 Juni 2010 auf dem 9. Europäischen Kongress für Epileptologie auf Rhodos (Griechenland) unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Peter Wolf (Kopenhagen) gehaltenen Vorträge:**

### Entzündung als Schlüssel zwischen Blut-Hirn-Schranken-Störung und P-Glykoprotein-Hochregulation im epileptischen Gehirn: Implikationen für die Pharmakoresistenz

**Annamaria Vezzani, PhD**
Institut für Neurowissenschaften, Mario-Negri-Institut für Pharmakologische Forschung, Via G. La Masa 19, 20156 Mailand, Italien

Sowohl experimentelle Studien als auch klinische Evidenz deuten darauf hin, dass die Überexpression von Multidrugtransportern wie das P-Glykoprotein in Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke, aber auch in perivaskulären Astrozyten zu den Mechanismen der Pharmakoresistenz gegenüber verschiedenen Antiepileptika, welche Substrate dieses Transporters sind, beitragen.

Befunde in experimentellen Anfallsmodellen zeigen, dass die Hochregulation von P-Glykoprotein durch wiederkehrende Anfälle induziert wird, und auch dann unter pathologischen Bedingungen induziert werden kann, wenn in Abwesenheit von epileptischer Aktivität die Blut-Hirn-Schranke zerstört wird. Die Daten in einem Malformationsmodell kortikaler Entwicklung zeigten, dass P-Glykoprotein in Hirnregionen mit neuronaler Heterotopie und Blut-Hirn-Schranken-Störung hochreguliert war, und zwar sogar in Abwesenheit von Anfällen, wenn auch Anfallsaktivität sowohl die Blut-Hirn-Schranken-Störung als auch die P-Glykoprotein-Hochregulation verschlimmern konnte. Dieser Effekt ist als eine homöostatische Antwort auf den Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke verstehbar, wenn man in Betracht zieht, dass es der physiologischen Funktion von P-Glykoprotein entspricht, das Gehirn vor Xenobiotika oder solchen Molekülen, die aus dem Hirnparenchym ausgeschleust werden sollten, zu schützen.

Anfälle und Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke sind mit einer Entzündung des Gehirns vergesellschaftet, welche aus einer Bildung inflammatorischer Signalstoffe aus Gliazellen besteht, und die sich auf Neurone und Endothelzellen der Mikrozirkulation ausdehnen könnte sowie periphere Immunzellen einbezieht. Es ist daher möglich, dass die Entzündung, entweder durch die zugrunde liegende Hirnpathologie, die Anfälle oder auch durch beides, sowohl zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke als auch zur Hochregulation von P-Glykoprotein beiträgt. Wie diese drei miteinander einhergehenden Phänomene die Penetration von Antiepileptika in das Gehirn und deren Wirkung auf die relevanten Zielstrukturen beeinflussen, ist eine spannende und noch offene Frage.

Die verfügbaren Daten in experimentellen Modellen zeigen in der Tat, dass verschiedene Entzündungsmediatoren, wie beispielsweise Zytokine und Prostaglandine, die im epileptischen Gehirn gebildet werden, wirksame Trigger sowohl des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke als auch der P-Glykoprotein-Hochregulation sind.

Wir könnten deshalb die folgende Kaskade von Ereignissen betrachten: eine primäre Hirnschädigung triggert die Hirnentzündung, welche wiederum die Permeabilitätseigenschaften der Blut-Hirn-Schranke verändert. Dieses Phänomen sowie die direkte Wirkung von inflammatorischen Molekülen, freigesetzt durch perivaskuläre Astrozyten, auf Endothelzellen, induzieren die Hochregulation von P-Glykoprotein.

Das Erreichen therapeutischer Konzentrationen der Antiepileptika im Hirngewebe würde mit einer eingeschränkten Blut-Hirn-Schranke und einer P-Glykoprotein-Hochregulation signifikant verändert, abhängig vom relativen Beitrag dieser beiden entgegen gesetzten Faktoren. Kürzlich erhobene Daten haben gezeigt, dass die Störung der Blut-Hirn-Schranke ein Ödem im umgebenden Gewebe verursacht, welches die Fähigkeit der Antiepileptika, ihre neuronalen Ziele zu erreichen, einschränkt, obwohl es das Eindringen von mehr Substanz in das Hirngewebe erlaubt.

Weitere Aufklärung dieser Interaktionen im epileptischen Gehirn würde wertvoll sein, um mögliche anti-inflammatorische Strategien zur Überwindung der Pharmakoresistenz bei Patienten mit Hirnentzündung zu beleuchten. Bildgebende Verfahren im experimentellen und im klinischen Setting befinden sich in der Entwicklung, um die Patientenpopulation zu identifizieren, für welche dieser Ansatz zutrifft.

### Störung der Blut-Hirn-Schranke als ein therapeutisches Ziel in der Epileptogenese

**Alon Friedman**
Institut für Physiologie und Neurobiologie & Institut für Biomedizinische Technik; Zlotowski-Zentrum für Neurowissenschaften, Ben-Gurion-Universität des Negev, Beer-Sheva 84105, Israel

Verschiedene Verletzungen des Gehirns führen häufig zu Epilepsie. Die Behandlung des Schädel-Hirn-Traumas in der akuten Phase hat sich beachtlich gebessert, Prävention und Management der Langzeitkomplikationen, inklusive der Epilepsie, bleiben jedoch eine Herausforderung. Die Störung der Blut-Hirn-Schranke ist ein grundlegendes Merkmal von Hirnverletzungen, aber die Rolle einer solchen Gefäßpathologie bei neurologischer Dysfunktion und bei Epileptogenese wird erst seit kurzem erforscht. Tier-

versuche haben gezeigt, dass die Störung der Blut-Hirn-Schranke bei der Initiierung von Transkriptionsveränderungen im neurovaskulären Netzwerk beteiligt ist, die letztendlich in eine verzögerte neuronale Dysfunktion, epileptische Anfälle und neuronale Degeneration münden. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Signalkaskade des transformierenden Wachstumsfaktors TGF und der inflammatorischen Antwort als Schlüsselmechanismen im epileptogenen Prozess geschenkt. Die kraniale Bildgebung hat die hohe Inzidenz der Öffnung der Blut-Hirn-Schranke bei Patienten mit Hirnverletzungen bestätigt und deutet darauf hin, dass eine solche Pathologie als Biomarker in der Klinik und bei Substanztestungen verwendet werden könnte. Ich werde demnächst einen Überblick über die neurologischen Konsequenzen traumatischer und ischämischer Hirnverletzungen geben, indem ich mich auf die Langzeitkomplikationen solcher Verletzungen und die mögliche Rolle der Blut-Hirn-Schrankenstörung sowie die möglichen Mechanismen, die eine vaskuläre Pathologie mit einer neuronalen Störung verbinden, konzentriere.

Die Studie wurde gefördert durch den Sonderforschungsbereich TR3, die Israelische Wissenschaftsstiftung, die CURE-Stiftung, die binationale US-Israelische Wissenschaftsstiftung und das Nationalinstitut für Neurologische Erkrankungen und Schlaganfall.

## Hemmung des P-Glykoproteins: Ein neues therapeutisches Konzept?

**Wolfgang Löscher**
Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover, Zentrum für systemische Neurowissenschaften, Hannover

Es ist nicht bekannt, warum und wie Epilepsie bei etwa 30% der Patienten therapierefraktär wird, während andere Patienten mit offenbar identischen Anfallstypen eine Anfallskontrolle mit Antiepileptika (AED) erzielen können. Gegenwärtig werden in diesem Zusammenhang zwei Hypothesen diskutiert. Die eine besagt, dass Epilepsie die zellulären Zielstrukturen der Antiepileptika verändert (sog. „target hypothesis"). Die andere ist, dass Epilepsie die Konzentration der Antiepileptika im Gehirn verändert, z.B. durch Überexpression von Multidrugtransportern in der Blut-Hirn-Schranke. Es gibt zunehmend Belege, die zeigen, dass Multidrugtransporter wie P-Glykoprotein (Pgp) sowie Mitglieder der Familie des Multidrug-resistance-associated-protein (MRPs) in kapillären Endothelzellen, Astrozyten und Neuronen im epileptischen Hirngewebe, welches von Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie chirurgisch entfernt wurde, überexprimiert werden. Darüber hinaus wurde eine gesteigerte Expression dieser Ausscheidungstransporter auch in der Blut-Hirn-Schranke und im Hirngewebe von Rattenmodellen der Temporallappenepilepsie (TLE) gefunden. Man nimmt an, dass P-Glykoprotein und MRPs in der Blut-Hirn-Schranke als ein aktiver Verteidigungsmechanismus fungieren, um die Penetration lipophiler Substanzen in das Gehirn zu beschränken. Sehr viele Substanzen – inklusive vieler lipophiler Medikamente – sind Substrate von P-Glykoprotein oder MRPs oder beiden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass auch einige Antiepileptika, die lipophil sind, um in das Gehirn zu gelangen, Substrate von P-Glykoprotein in der Blut-Hirn-Schranke sind. Überexpression solcher Transporter im epileptogenen Gewebe reduziert wahrscheinlich die Konzentration des Medikaments, die die epileptischen Neurone erreicht; dies könnte eine Erklärung für Pharmakoresistenz sein. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung zeigen neue Daten von Rattenmodellen der TLE, dass pharmakoresistente Ratten eine signifikant höhere Expression von P-Glykoprotein in ihrer Blut-Hirn-Schranke als pharmakorespontane Ratten aufweisen, und dass die Pharmakoresistenz mit dem Pgp-Inhibitor Tariquidar aufgehoben werden kann. Damit ergibt sich die Option, solche Inhibitoren als eine zusätzliche Behandlung für therapierefraktäre Epilepsie zu verwenden. Für diese Behandlung können Patienten mit P-Glykoprotein-Überexpression in epileptogenen Hirnregionen durch eine Positronenemissionstomografie (PET) ausgewählt werden, indem Pgp-Liganden wie [11C]-Verapamil or [11C]-Tariquidar verwendet werden, um die Chance für pharmakoresistente Patienten zu vergrößern, von der Komedikation mit Pgp-Inhibitoren zu profitieren. Obwohl jedoch die Überexpression von Multidrugtarnsportern eine neue und begründete Hypothese ist, um Pharmakoresistenz bei Epilepsie zu erklären, sind weitere Studien erforderlich, um dieses Konzept zu etablieren.

## In-vivo Bildgebung der P-gp Funktion

**Matthias Koepp**
Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, London

"Multidrug-Transporter" transportieren aktiv Substrate (einschliesslich verschiedenster ZNS-Medikamente) durch die Bluthirnschranke entgegen einem Konzentrationsgradienten. Überaktivität dieser Transporter verhindert, dass Medikamente ihr Ziel im ZNS erreichen, und resultiert in reduzierten Gewebespiegeln dieser Medikament im Gehirn, was verminderte therapeutische Wirkung zur Folge hat. Konsequenterweise ist es wichtig, neue und effektivere Behandlungsstrategien zu entwickeln, wie zum Beispiel die Inhibition dieser Multidrug-Transporter, aber der Nachweis veränderter Transporterfunktion ist der erste essentielle Schritt.

Vor diesem Hintergrund bekommt die in-vivo-Darstellung der Verteilung und Funktion von Multidrug-Transportern im Gehirn eine besondere Bedeutung. Verschiedenste Radioliganden, basierend auf P-gp-Substraten (wie 11C-Verapamil) wurden für in-vivo-Untersuchungen der Multidrug-Transporter-Funktion mittels Positronen Emissions Tomography (PET) entwickelt, aber keiner dieser Liganden ist ideal für die PET-Bildgebung auf Grund der geringen Auflösung und Möglichkeit, erhöhte Transporterfunktion zu beobachten. Diese würde zu einem erhöhten Washout des Liganden führen, der ohnehin bereits effektiv aus dem Gehirn transportiert wird.

Eine vielversprechende Alternative ist die gleichzeitige Gabe eines radiomarkierten P-gp-Substrats und eines P-gp-Inhibitors (wie zum Beispiel elacridar oder tariquidar). Vollständige Inhibition an der Bluthirnschranke durch maximale Inhibitor-Dosis erlaubt nicht, regionale Unterschiede in der P-gp-Funktionalität aufzudecken. Hochdosierte Inhibitorgabe führt zur kompletten Blockade von P-gp und somit P-gp-unabhängigem Transport an der Bluthirnschranke. Unsere Befunde bei halb-vollständiger Inhibition einer verminderten P-gp-Inhibition bei Epilepsiepatienten stimmen mit der Hypothese überein, dass P-gp überaktiv ist bei Patienten mit aktiver Epilepsie.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der direkten Radiomarkierung des P-gp-Inhibitors, der mit nanomolarer Affinität an P-gp bindet ohne selbst transportiert zu warden. Solche Pgp-PET-Liganden würden zu einem Signalanstieg führen, anstatt einer Signalverminderung wie beim Substrat in Hirnregionen erhöhter P-gp-Aktivität. PET-Bildgebung dieser radiomarkierten Inhibitoren ist jedoch sehr kompliziert, da das Signal selbst nur sehr gering ist.

Die "conditio sine qua non" für eine durch Multidrug-Tran-

porter-vermittelte Therapieresistenz besteht in einer entsprechenden anatomischen Verteilung im humanen Gehirngewebe. Chrirugisches Resektionsmaterial steht zum in-vivo- (11C-Verapamil PET)/ex-vivo-Vergleich (Immunhistochemie) im gleichen Patienten zur Verfügung. Der ultimative Beweis ist der Nachweis einer Transporter Überexpression bei therapie-resistenten Patienten im Vergleich zu "Therapierespondern".

**Michael Forum 2010**

Vom 2.–5. September 2010 haben sich die Preisträger des Michael-Preises wie alle zwei Jahre zur Diskussion ihrer aktuellen Forschung getroffen. Die Beiträge zu diesem Forum, das in Regenburg stattfand, können ab sofort auf der Homepage der Stiftung eingesehen werden.

**www.stiftungmichael.de**

**Erinnerung:**

Am 31. Dezember 2010 endet die Einreichungsfrist für unsere Ausschreibungen

**Michael Preis 2011 und Sibylle-Ried-Preis 2011!**



▲ **Professor Janz gratuliert Frau Schüler**

# Ehrenbrief der STIFTUNG MICHAEL an Gisela Schüler, Berlin

**In Anerkennung ihrer Lebensleistung für die Entwicklung und die Ausbreitung einer auf die besonderen Bedürfnisse von Menschen mit Epilepsie und ihrer Angehörigen eingehenden Sozialarbeit in Deutschland hat die STIFTUNG MICHAEL *Frau Gisela Schüler aus Berlin* anlässlich der 11. Fachtagung „Sozialarbeit bei Epilepsie" am 24. September 2010 in Ravensburg den Ehrenbrief der Stiftung überreicht.**

Gisela Schüler hat seit Beginn der 70er Jahre, als im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin ein Lehrstuhl für Neurologie eingerichtet und mit Prof. Dieter Janz besetzt wurde, die sozialarbeiterische Beratung von Menschen mit Epilepsie als einen ihrer Arbeitsschwerpunkte bestimmt.

Zu diesem Zeitpunkt war sie schon 15 Jahre im Klinikum als Leiterin des Kliniksozialdienstes tätig und in der „Deutschen Vereinigung für den Sozialdienst im Krankenhaus e.V." aktiv.

In der Klinik von Professor Janz sollte die Sozialarbeit einen gleichwertigen Rang neben der Medizin, der Psychologie und später auch der Theologie haben.

Gisela Schüler übernahm den sozialarbeiterischen Part. Bald schälten sich einige Prinzipien heraus, die die Sozialarbeit bei Epilepsie von der des allgemeinen Kliniksozialdienstes unterscheiden:

- Sie muss im Gegensatz zu Hilfen des Sozialdienstes bei akuten Erkrankungen auf Dauer angelegt sein, weil es häufig darauf ankommt eine ganze Lebenssituation zu verändern. Dies setzt hohe persönliche Verlässlichkeit und ein Verhältnis, in dem man sich aufeinander einstellt und respektiert voraus. Es bedeutet auch, sich Zeit für die Patienten zu nehmen, um sie so gut kennen zu lernen, dass Ansatzpunkte für Veränderungen erkennbar werden.
- Sie muss auf Teamarbeit eingestellt sein, um mehrere Aspekte der Betreuung berücksichtigen zu können.
- Sie muss über die Betreuung des oder der Einzelnen hinausgehende Aktivitäten unterstützen. Frau Schüler arbeitete von Beginn an in der Berliner Selbsthilfegruppe mit, ohne dabei ihre professionelle Identität aufzugeben, was zu einer klaren Abgrenzung von dem, was Selbsthilfe kann, und wo professionelle Hilfe erforderlich ist, beigetragen hat.
- Sie muss an Fortbildungsveranstaltungen mitwirken, bei denen Mitarbeiter von Institutionen, die an der beruflichen und sozialen Eingliederung von Epilepsiekranken beteiligt sind – Arbeitsagenturen, überbetriebliche Ausbildungs- und Umschulungseinrichtungen, Werkstätten für behinderte Menschen, Fachdienste für die berufliche Eingliederung, Unterstützungsdienste und Einrichtungen für betreutes Wohnen, sowie über die modernen Diagnose- und Behandlungsmethoden, psychologische und soziale Aspekte der Epilepsien informiert sein. Gisela Schüler hat das in vorbildlicher Weise über sorgfältige Falldarstellungen, aus denen unschwer die allgemeinen Schwierigkeiten und Mängel bei der Betreuung von Epilepsiekranken zu erkennen waren, getan. Sie hat zahlreiche ihrer Vorträge zu Veröffentlichungen ausgearbeitet und zusammen mit der Ärztin Dr. Sibylle Ried das Buch „Epilepsie – vom Anfall bis zur Zusammenarbeit", das in mehreren Auflagen erschienen ist, verfasst.

Gisela Schüler hatte dann nach etwa 10 Jahren praktischer Sozialarbeit in der Betreuung Epilepsiekranker Anfang der 80iger Jahre die Idee, ihre Erfahrungen an Kolleginnen und Kollegen, die an Fragen der Betreuung von Epilepsiekranken interessiert sind, weiterzugeben und sich mit ihnen auszutauschen. 1982 kam es auf Initiative von Gisela Schüler und Rupprecht Thor-

becke zum ersten Mal zu einer Fachtagung über „Sozialarbeit bei Epilepsie“ in der Abteilung für Neurologie des Klinikum Westend. Daraus entstand eine Tradition: Die Tagungen finden seither regelmäßig, im Abstand von zwei Jahren statt – die letzte vor wenigen Wochen im Epilepsie-Zentrum Oberschwaben – Bodensee in Weissenau/Ravensburg. Zu allen Tagungen ist ein Berichtsband erschienen. Gisela Schüler war weit über ihre Berentung hinaus an der inhaltlichen Gestaltung der Tagungen und an der Herausgabe der Tagungsbände beteiligt. Eine Folge dieser Aktivitäten war die Entstehung des Vereins „Sozialarbeit bei Epilepsie gem. e. V.“, dessen Vorsitzende sie über viele Jahre war, der jetzt für die Ausrichtung der Fachtagungen verantwortlich ist.

Gisela Schüler hatte schon in den 80er Jahren Kontakte zu Kolleginnen und Kollegen aus Einrichtungen zur Betreuung von Epilepsiekranken in der DDR geknüpft. Nach der Wende hat sie diese Beziehungen intensiviert. Die vierte Tagung fand 1996 im Carl Thiem Klinikum Cottbus und die fünfte im Sächsischen Epilepsie-Zentrum Klein Wachau bei Dresden statt.

Über den Verein „Sozialarbeit bei Epilepsie“ und die Fachtagungen hat sich ein deutschlandweites Netz von Sozialarbeiterinnen und Sozialarbeitern, die an den speziellen Fragen bei der Betreuung und Beratung von Epilepsiekranken interessiert sind, gebildet. Dies ist eine wesentliche Verbesserung im Vergleich zu den 70er Jahren, als Gisela Schüler begonnen hatte, sich dieser Herausforderung anzunehmen.

Die „STIFTUNG MICHAEL zur Bekämpfung der Anfallskrankheiten und ihrer individuellen und sozialen Folgen“ hat von Anfang an die Entwicklung der Sozialarbeit bei Epilepsie als einen wesentlichen Beitrag zur Verbesserung der sozialen Lebensbedingungen von Epilepsiekranken angesehen und die beschriebenen Initiativen deshalb tatkräftig unterstützt.

**R. Thorbecke**




**23. Praxisseminar über Epilepsie**

**14. – 17. September 2011**

**Programm und Anmeldung ab sofort**
**www.stiftungmichael.de**