

Z Epileptol 2013 · 26:57–62
DOI 10.1007/s10309-012-0301-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

STIFTUNG
MICHAEL

Korrespondenzadresse
STIFTUNG MICHAEL
Alsstraße 12, 53227 Bonn
Tel.: +49-(0)228-94554540
Fax: +49-(0)228-94554542
E-Mail: post@stiftung-michael.de
Homepage: www.stiftung-michael.de



25. Praxisseminar über Epilepsie

12. – 15. Mai 2013
in Gargnano / Gardasee

Auch 2013 laden wir Sie wieder herzlich zu unserem Praxisseminar nach Gargnano am Gardasee ein. Direkt am Ufer des Sees liegt unser historisches Tagungsgebäude, der geschichtsträchtige Palazzo Feltrinelli. Wer schon einmal dort war, weiß die kollegiale Atmosphäre und die anregenden Diskussionen im Anschluss an die Vorträge oder in den Gruppenseminaren am Nachmittag zu schätzen.

Programm

Vorträge

- Mentale Retardierung und Epilepsie
Ulrich Stephani
- Epilepsie in der Literatur
Peter Wolf
- Schwangerschaft und Epilepsie
Bettina Schmitz
- Pharmakologische Grundlagen der Therapieresistenz
Heidrun Potschka
- Neuropathologie für Kliniker
Ingmar Blümcke
- Epilepsiegenetik und die dunkle Seite des Genoms
Bernd Neubauer

- Berufsgenossenschaftliche Empfehlungen zur Beurteilung der Eignung von Epilepsiekranken für bestimmte Arbeitsplätze
Rupprecht Thorbecke
- Mobilität und Führerschein
Walter Christe
- MRT für Neurologen
Jörg Wellmer
- Die supplementär-motorische Zone
Hans Holthausen
- 50 Jahre Stiftung Michael
Heinz Bühler
- Leitbilder der Epilepsie bei Hippokrates und Paracelsus (Abendvortrag)
Dieter Janz

Seminare

- Akutmedikation in Behandlungsstrategien bei Epilepsie
Peter Wolf
- Wirkmechanismen von Antiepileptika
Heidrun Potschka
- Transition
Ulrich Stephani
- Fallseminar
Peter Wolf
- Nicht-epileptische Anfälle
Bettina Schmitz
- Praktische EEG-Übungen
Walter Christe
- Kinder-EEG
Bernd Neubauer
- Differentialdiagnose im Video-EEG (Erwachsene)
Jörg Wellmer
- Epilepsiechirurgische Diagnostik bei Kindern
Hans Holthausen
- Fallseminar zu Fragen der Berufseignung
Rupprecht Thorbecke

Wissenschaftliche Leitung

Bettina Schmitz (Berlin)
Ulrich Stephani (Kiel)

Für die Teilnahme an dieser Veranstaltung werden **10 Fortbildungspunkte** für das Epileptologie-Zertifikat der DGfE vergeben.

Weitere Informationen und Anmeldung unter:
www.seminargargnano.de

Michael-Debatte

beim Europäischen Epilepsiekongress
in London 2012

Pro- und Contra-Debatten bei wissenschaftlichen Tagungen waren einmal innovative und pfiffige Programmbeiträge, sind inzwischen aber ziemlich abgedroschen. Sie haben oft etwas Künstliches, weil die meisten Themen zu komplex sind, um auf eine einfache Alternative gebracht zu werden. Auch Plattformdiskussionen lassen das Publikum oft unzufrieden, wenn sie sich auf einen bloßen Meinungs-austausch beschränken und zu sehr an der Oberfläche bleiben.

Die STIFTUNG MICHAEL hatte deshalb für den Londoner Kongress mit der „Michael-Debatte“ ein anderes Format vorgeschlagen, bei dem ein komplexes Thema aus verschiedenen Aspekten in wissenschaftlich fundierten Kurzbeiträgen beleuchtet wird, gefolgt von einer Diskussion zunächst zwischen den Vortragenden, dann mit allen Anwesenden. Nach Überwindung anfänglicher Skepsis der wissenschaftlichen Leitung des Kongresses war eine Debatte nach diesem Muster zum Thema **Present views of generalized ictogenesis** akzeptiert worden mit den folgenden 10-minütigen Beiträgen, bei prominenter Beteiligung von Michael-Preisträgern (*) und Stiftungsratsmitgliedern:

- Friederike Möller (Kiel/Montreal): Spontaneous absences in EEG-triggered fMRI

- Matthias Koepf* (London): Cortical and subcortical areas involved in IGEs
- Peter Wolf (Dianalund): Lessons from reflex epileptic traits in IGE
- Bettina Schmitz (Berlin): “Generalized” seizures are really focal seizures
- Marco de Curtis* (Milan): Animal data about generalized ictogenesis
- Ortrud Steinlein* (Munich): How can mutations determine ictogenesis in idiopathic epilepsies?

Das anspruchsvolle Thema war offensichtlich gut gewählt, denn der Vortragssaal war gestrichen voll und vor den Diskussionsmikrofonen bildeten sich lange Schlangen. Unter der erfahrenen Diskussionsleitung von ILAE-Präsident und Michaelpreisträger Nico Moshé (New York)* sowie José Lopes Lima (Oporto) kam es zu einem lebhaften und vielschichtigen Gedankenaustausch, der die Erwartungen voll einlöste. Wir hoffen, dass sich die Michael-Debatte nach diesem Erfolg als fester Bestandteil der europäischen Kongresse etablieren lassen wird.

Peter Wolf
Dianalund

Michael-Preis 2011 / 2012

Bis zum Einsendeschluss sind 45 Bewerbungen aus folgenden Ländern eingegangen: Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Indien, Iran, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kuba, Schweiz, Spanien, Taiwan, USA.

Nachdem der Vorschlag der Jury erfolgt und die Entscheidung des Stiftungsrates getroffen ist, wird der Preis Ende September 2013 auf dem 30. Internationalen Epilepsiekongress in Montreal / Kanada vergeben.

Sibylle Ried-Preis 2011 / 2012

Bis zum Einsendeschluss sind 3 Bewerbungen aus Deutschland und eine Bewerbung aus der Schweiz eingegangen. Nachdem der Vorschlag der Jury erfolgt und die Entscheidung des Stiftungsrates getroffen ist, wird der

Preis im Mai 2013 während der 8. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie und der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie in Interlaken / Schweiz vergeben.

Michael-Forum 2012

Berlin

Vom 4.-6. Oktober 2012 fand in Berlin das 11. Forum Michael statt. Die besondere Gelegenheit des 50-jährigen Bestehens der STIFTUNG MICHAEL brachte 24 Michael-Preisträger zusammen, um die neuesten Fortschritte in der Epilepsieforschung zu diskutieren. Der alle zwei Jahre vergebene angesehene Preis der STIFTUNG MICHAEL, der 1963 gegründet worden ist, »um die wissenschaftliche Erforschung der wirksamsten Behandlungsmethoden sowie der Ursachen aller Anfallserkrankungen zu unterstützen, und die individuellen wie sozialen Konsequenzen der Epilepsien zu bekämpfen«, würdigt junge Wissenschaftler für ihre innovativen Beiträge zur klinischen und experimentellen Epilepsieforschung. Das Forum ist eine ideale Arena für den offenen wissenschaftlichen Austausch und die Diskussion zwischen klinischen Forschern und Grundlagenwissenschaftlern über die neuesten Ergebnisse in der Epilepsiefor-

schung. Das Michael-Forum 2012 wurde von UCB gesponsert.

Die erste Sitzung des Forums konzentrierte sich auf die Epilepsieforschung im sich entwickelnden, unreifen Gehirn. Epileptogenese und das wiederholte Auftreten von Anfällen im unreifen Gehirn ist mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden. **Eli Mizrahi** argumentierte, dass die gegenwärtig verfügbaren Tiermodelle der Epilepsie nicht der Lage sein mögen, die Bedingungen im neonatalen menschlichen Gehirn hinsichtlich der Muster und der Generatoren von Anfällen sowie die Belastung durch die Anfälle wiederzugeben. Auch wenn potenzielle neue Therapien und das Verständnis der Dynamik der Epilepsieerkrankung im Labor entstanden sind, können die dadurch vorgeschlagenen neuen klinischen Strategien nicht direkt in das neonatale menschliche Gehirn übertragen werden und bedürfen einer validen Überprüfung. **Solomon Moshé** präsen-

tierte ein Rattenmodell der symptomatischen BNS-Krämpfe (infantile spasms), die durch intrazerebrale Applikation von Doxorubicin und LPS am postnatalen (PN) Tag 3 induziert wurden. Die Krämpfe erschienen am Tag PN4-13 (die durch Gabe von p-Chlorophenylalanin am Tag PN5 noch akzentuiert wurden), gefolgt von anderen Anfallstypen am Tag PN9 und assoziiert mit einem Defizit in der neuronalen Entwicklung sowie im Lernen. Die Krämpfe waren ACTH-refraktär (wie bei humanen symptomatischen BNS-Krämpfen), vorübergehend beeinflussbar durch Vigabatrin und resistent gegen Phenytoin (ebenfalls unwirksam bei humanen BNS-Krämpfen). Dieses Modell hat antiepileptische Substanzen identifiziert, die humane Krämpfe akut unterdrücken und den Verlauf der Erkrankung modifizieren (Carisbammat, Rapamycin), und es ist sehr gut für die präklinische Suche nach neuen krankheitsmodifizierenden und antiepileptogenen Therapien geeignet, die ebenfalls in der Lage wären, die mit diesen Krämpfen verbundene Komorbidität neuronaler Entwicklung zu beeinflussen. Die progrediente kognitive Beeinträchtigung durch die zugrunde liegende Ursache der Epilepsie, epileptiforme Entladungen und die Antiepileptika können eine katastrophale Komorbidität einer sich früh manifestierenden Epilepsie darstellen.

Gregory Holmes diskutiert, wie ein Förder-Training helfen kann, die Gedächtnisfunktion nach früh im Leben aufgetretenen Anfällen wieder herzustellen. Tiere, die Anfällen ausgesetzt waren, zeigten initiale Schwierigkeiten bei Gedächtnisaufgaben, verhielten sich aber ähnlich zu Kontrollratten, wenn das Training ausgedehnt wurde. Bei der Gedächtnisaufgabe stieg die oszillatorische Theta-Aktivität im präfrontalen Kortex während des frühen Gedächtnistrainings und blieb während des Extra-Trainings auf dem gleichen Niveau. Die Theta-Kohä-

renz zwischen CA1 und präfrontalem Kortex war bei korrekten (verzögerten) Durchläufen – verglichen mit inkorrekten (frühen) Durchläufen – gesteigert, was eine erhöhte Synchronie bei hoher Gedächtnisanforderung bedeuten könnte. Diese Daten stützen die Idee, dass der geeignete Einbezug hippokampalpräfrontaler Bahnen nach frühkindlichen Anfällen die kognitive Rehabilitation nach neurologischen Insulten stärken.

Kardiale Arrhythmie und respiratorische Insuffizienz werden seit langem verdächtig, zum plötzlichen, unerwarteten Tod (SUDEP) nach epileptischen Anfällen sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beizutragen. **Jeffrey Noebels** berichtete, dass humane Mutationen von KCNQ1, einem Gen, welches für einen Kaliumkanal kodiert, der im Herz und im Gehirn exprimiert wird und für eine letale kardiale Arrhythmie verantwortlich ist, einen kombinierten Phänotyp aus Epilepsie, kardialem Long-QT-Syndrom (LQTS) und plötzlichem Tod hervorrufen. LQT-Gene verändern kardiorespiratorische Kontrollzentren, die einen Einfluss auf das SUDEP-Risiko haben mögen. Klinische und wissenschaftliche Forschungsprogramme wurden mit dem Ziel, eine weltweite Sammlung von SUDEP-Fällen und Fast-SUDEP-Fällen und ihren Familien aufzubauen, etabliert, um klinisch wertvolle Gene, Biomarker und Therapien zu entdecken und um das Leben von Epilepsiepatienten zu verlängern.

George Kostopoulos diskutierte, welchen Einfluss thalamokortikale Schleifen auf eine veränderte kortikale Erregbarkeit in Form von generalisierten Spike-and-Wave-Entladungen (GSWD), die typischerweise bei der Absenceepilepsie des Kindesalters und bei juveniler myoklonischer Epilepsie beobachtet werden, ausüben. Bistabilität wurde im Thalamus (tonische und phasische Aktivität) und im Kortex («down»- und «up»-Zu-

stände) im zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus und während der Non-REM-Phasen als zyklisch alternierendes Muster (cyclic alternating pattern, CAP) gezeigt. Bei Patienten erscheinen generalisierte Spike-and-Wave-Entladungen hauptsächlich im kortikalen «up»-Zustand des zyklisch alternierenden Musters und zeigen eine unterschiedliche topographische Verteilung – verglichen mit interiktalen und fokalen Spike-and-Wave-Entladungen vor der Generalisierung, die im «down»-Zustand auftreten und eine multifokale nicht-lokalisierende instabile kortikale Aktivierung reflektieren. Während der Übergänge der Schlafstadien wird die kortikothalamische Antwort stark genug, um autonome generalisierte Spike-and-Wave-Entladungen auszulösen, die aus einem voreingestellten System bilateral verteilter kortikaler und subkortikaler Netzwerke heraus entstehen.

Die JME ist eine Form von Epilepsie, welche durch Antiepileptika leicht zu kontrollieren ist, aber dazu neigt, nach Stress und Schlafentzug zu rezidivieren. **Dieter Janz** beleuchtete kritisch die Datenlage, dass eine komplette Remission bei Anfallsrezidiv nach Absetzen der Antiepileptika unwahrscheinlich sei. Vier longitudinale Langzeitstudien zeigten eine relativ niedrige Rezidivrate nach Absetzen der Antiepileptika und entsprechend eine hohe Rate geheilter Patienten, wenn lange Beobachtungszeiträume (20-30 Jahre) evaluiert werden. Die Langzeitprognose bei JME ohne Antiepileptika-Behandlung ist somit besser als bislang angenommen. Die Kombination aus Absencen oder Polytherapie wurden als signifikante Prädiktoren einer ungünstigen Langzeitprognose identifiziert. Daraus kann man den Schluss ziehen, dass eine lebenslange antiepileptische Therapie nicht notwendigerweise erforderlich ist, um die Anfallsfreiheit dieser Patienten zu erhalten.

Während der zweiten Sitzung des Forums wurde die Verwen-

dung menschlicher biologischer Daten/Proben zum Studium von Epilepsie diskutiert. Der temporale Kortex pharmakoresistenter Epilepsiepatienten, die sich einer epilepsiechirurgischen Behandlung unterziehen, könnte für die Erforschung der Pharmakoresistenz und die Suche nach neuen potenziellen antikonvulsiven Substanzen nützlich sein. **Uwe Heinemann** untersuchte die Pharmakoresistenz in humanen resezierten neokortikalen Hirnschnitten, in denen anfallsartige Ereignisse durch pharmakologische Manipulationen ausgelöst wurden. Nach Gabe antiepileptischer Substanzen persistierten die anfallsartigen Ereignisse in 82,7% der Fälle, wurden in 10,7% der Fälle durch rekurrente epileptiforme Transienten ersetzt, und in 6,7% der Fälle komplett unterdrückt. Nach Koapplikation von Inhibitoren der Multidrug-Transporter und Antiepileptika blieben die anfallsartigen Ereignisse in 60% der Fälle, konvertierten zu rekurrenten epileptiformen Transienten in 36% der Fälle, und wurden in 4% der Fälle unterdrückt. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Hemmung von Multipharmakoresistenz-assoziierten Proteinen das Ansprechen auf Antiepileptika verändert, nicht aber die Pharmakoresistenz im resezierten neokortikalen Gewebe aufhebt. Darüber hinaus hemmten Adenosin und SK-Kanal-Antagonisten die anfallsartigen Ereignisse im humanen Gewebe.

Matthias Koepp präsentierte weitere Daten, die die Hypothese der Überexpression von Multidrug-Transportern als einen wichtigen Mechanismus für eine sich entwickelnde Pharmakoresistenz unterstützen. In der Positronenemissionstomografie (PET) mit [¹¹C]-Verapamil an gesunden Probanden zeigte sich, dass die Tariquidar-induzierte Hemmung des P-Glykoproteins (Pgp) an der menschlichen Blut-Hirn-Schranke transient und proportional zur Serumkonzentration war. Bei der menschlichen Temporallappen-

epilepsie (TLE) wurde bei therapierefraktären im Vergleich zu responsiven Patienten eine effizientere Funktion von Pgp gefunden; dadurch kam es zu einer geringeren Antiepileptika-Konzentration im Gehirn. Die Gabe von Tariquidar bewies die Überexpression der Pgp-Funktion im epileptogenen Hippokampus. Die Verapamil-Aufnahme nach Tariquidar korrelierte mit der Pgp-Immunoreaktivität im resezierten Gewebe pharmakoresistenter Patienten. Die Verfügbarkeit der Bildgebung von Biomarkern, wie das Verapamil-PET, unterstützt die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien mit Multidrug-Transportern als Angriffsziel, um der Pharmakoresistenz zu begegnen.

Die Regulationsmechanismen der Antiepileptika-Transporter bei Epilepsie wurden anschließend von **Heidrun Potschka** diskutiert. Sowohl in Nagetier-Epilepsiemodellen als auch im menschlichen epileptischen Gehirn gibt es wiederholte Berichte über eine Überexpression von Auswärtstransportern an der Blut-Hirn-Schranke, die möglicherweise an der Pharmakoresistenz beteiligt sind. Als Ursache der anfallsassoziierten Induktion dieser Auswärtstransporter wurde im Nagetiermodell eine endotheliale NMDA-Rezeptor/Cyclooxygenase-2/EP1-Rezeptor-Kaskade identifiziert, die eine erhöhte funktionelle Pgp-Expression hervorruft. Der erste Beweis wurde bereits geliefert, dass diese Signalkaskade in menschlichen Kapillaren aus epilepsiechirurgisch gewonnenem Gewebe aktiv zu sein scheint. Diese Daten könnten Anlass für eine translationale Forschung geben, die den Ansatz verfolgt, Pgp zu kontrollieren.

Eleonora Aronica diskutierte die Rolle der Astrozyten in der Regulation der Immun- bzw. inflammatorischen Antwort im menschlichen epileptischen Hirngewebe. Zunehmende experimentelle Hinweise legen nahe, dass proinflammatorische Moleküle die glioneuro-

nale Kommunikation verändern können und zur Anfallsentstehung sowie zur anfallsbezogenen neuronalen Schädigung beitragen. In diesem Kontext können das Verständnis der astroglialen inflammatorischen Antwort im epileptischen Gehirn sowie der zugrunde liegenden Regulationsmechanismen neue Strategien hervorbringen, um die astrozytenvermittelte Epileptogenese anzugreifen.

Im lateralen Nucleus der Amygdala (LA), der Haupteingangsstation der Amygdala, beginnen die meisten Projektionen von der Amygdala zur Hippokampusregion. **Erwin Josef Speckmann** gab einen aktuellen Überblick über die funktionellen amygdalären Verbindungen im humanen postoperativen Gewebe, um Beobachtungen, die im Tierversuch erhoben wurden, zu komplettieren und zu integrieren. Kombinierte Experimente mit neurophysiologischen und bildgebenden Methoden an In-vitro-Präparaten der Amygdala, die aus mesialen Temporallappenresektionen von therapierefraktären Patienten mit Temporallappenepilepsie stammten, ergaben ein auffälliges Muster der Aktivitätspropagation, die anatomisch-funktionelle longitudinale Interaktionen innerhalb der lateralen Amygdala aufrecht erhielten.

Die dritte Sitzung war Untersuchungen zur Epileptogenese und der Entwicklung antiepileptogener Strategien gewidmet. **Alon Friedman** stellte in einem Übersichtsvortrag die physiologischen Experimente im Nagetiermodell in vitro und in vivo vor, in denen das Hirn »serumartigen« Lösungen ausgesetzt war. Der Schutz vor Extravasation von Serumproteinen durch die Blut-Hirn-Schranke (BHS) ist essenziell, um neuronale Erregbarkeit, Gliafunktionen, die Immunantwort des Gehirns sowie die normale vaskuläre Antwort auf neuronale Aktivierung zu kontrollieren. Die BHS-Funktion ist der Schlüssel zur Pharmakotherapie sowohl

peripher, als auch zentral wirksamer Substanzen, und die Öffnung der Blut-Hirn-Schranke kann das Übertreten peripher wirksamer Substanzen in das Zentralnervensystem erlauben, und somit unerwünschte neurologische Zeichen und Symptome, einschließlich Anfälle, hervorrufen. Die BHS-Dysfunktion kann ebenfalls den Effekt hirngängiger Substanzen verändern und zur Pharmakoresistenz beitragen. Diese neuen Einsichten verdeutlichen die Bedeutung von bildgebenden Methoden für die verlässliche Diagnose einer BHS-Dysfunktion bei Epilepsie.

Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) sind Proteasen der extrazellulären Matrix, die an Gewebsreparatur, Zelltod und Morphogenese beteiligt sind. Studien belegen die Rolle der MMPs bei Epilepsie und Epileptogenese. **Chrysanthy Ikonomidou** stellte Daten zur Beteiligung von MMP9 bei trauma- und anfallsbezogener Zellschädigung nach Pilokarpin-induzierten Anfällen im sich entwickelnden Gehirn vor.

Verschiedene proepileptogene Hirninsulte führen zu einer verringerten Expression des K⁺-Cl⁻-Kotransporters (KCC2) sowie zu einer Hochregulation des Na⁺-K⁺-2Cl⁻-Kotransporters (NKCC1), die zu einer Zunahme des intrazellulären Chlorids, und somit zur Entwicklung einer neuronalen Übererregbarkeit führen. **Wolfgang Löscher** zeigte, dass der selektive NKCC1-Inhibitor, Bumetanid, der Hochregulation während der Epileptogenese entgegenwirken kann. In der Tat übt diese Substanz einen krankheitsmodifizierenden Effekt nach einem Pilokarpin-induzierten Status epilepticus bei Ratten aus, wenn sie zusammen mit Phenobarbital gegeben wird. Da Bumetanid die Blut-Hirn-Schranke nicht sehr effektiv passiert und eine Halbwertszeit von rund 10 Minuten hat, wurden Abkömmlinge mit erhöhter Hirngängigkeit und verlängerter Wirksamkeit entwickelt. Es wurden Vorstufen, in denen die Säu-

regruppe, die die Hirngängigkeit verhindert, maskiert wurde, entwickelt und an Mäusen und Ratten getestet. Die aussichtsreichste Vorstufe (BUM5) hatte einen antikonvulsiven und krankheitsmodifizierenden Effekt in Maus- und Rattenmodellen der Epilepsie.

Istvan Mody untersuchte die Hypothese, dass Körnerzellen des Gyrus dentatus, die durch einen erlittenen epileptogenen Insult im Alter von etwa vier Wochen »gefangen« worden sind, die Schlüsselemente für die Epileptogenese im Temporallappen sind. In diesem postnatalen Alter zeigen diese Zellen die größten Anzeichen neuronaler Plastizität (neue synaptische Kontakte, Veränderungen Ca²⁺-bindender Proteine, Formation des basalen Dendriten etc.). Zwei Wochen alte Zellen sind zu jung und sieben Wochen alte Zellen sind bereits zu reif, um durch diese Schädigung beeinflusst zu werden. Neurone, die vier Wochen vor einem Pilokarpin- oder Kainat-induzierten Status epilepticus geboren wurden, verändern sich während der Phase der Epileptogenese und zeigen Doppelaktionspotenziale, die einen gewaltigen »Zünder« für die Moosfaser-CA₃-Pyramidenzell-Synapse bedeuten könnten. Diese Befunde deuten darauf hin, dass vier Wochen alte Körnerzellen die wahre Zentrale der epileptogenen hippocampalen Formation darstellen.

Die letzte Sitzung thematisierte das Verständnis der Mechanismen der Anfallsentstehung (Iktogenese) und der Kontrolle durch Antiepileptika. Jedes »normale« Gehirn kann zu Anfällen provoziert werden, beispielsweise nach einem konvulsiven Elektroschock beim Menschen, oder nach einer Injektion verschiedener chemischer Substanzen in experimentellen Modellen der Epilepsie. **Christophe Bernard** schlug vor, dass Anfälle zum dynamischen Repertoire der möglichen Hirnaktivitäten gehören. Deren relative Stereotypie über unterschiedliche Hirn-

regionen und unterschiedliche neuronale Architekturen hinweg weist auf die Existenz allgemeiner gültiger Gesetze hin, die die Anfallsdynamik steuern. Allgemein gültige Gesetze wurden in der Physik sehr erfolgreich durch die Formulierung kanonischer Modelle diverser Phänomene bewiesen. Ein Anfall kann durch fünf Zustandsvariablen vollständig beschrieben werden, deren Beitrag zur Vorhersage des Beginns, der Entwicklung sowie der Beendigung eines Anfalls konnte experimentell bestätigt werden. Das Konzept, dass diverse Anfallsmuster in spezifischen Hirnregionen möglicherweise durch unterschiedliche Netzwerkmechanismen unterhalten werden, wurde von **Marco de Curtis** diskutiert. Pharmakologische Experimente an der isolierten In-vitro-Hirnpräparation des Meerschweinchens zeigten, dass die Behandlung mit entweder GABAA-Rezeptorantagonisten oder einem Kaliumkanalblocker (4-Aminopyridin, 4AP) unabhängige Netzwerk-spezifische epileptiforme Muster in olfaktorischen Arealen und in der hippocampal-parahippokampalen Region induzierte. Interiktale und iktale Entladungen wurden durch verschiedene Ereignisse aufrecht erhalten, die sich als regionspezifisch herausstellten. In beiden Systemen war der Anfallsbeginn mit einer Reduktion der Aktivität von Hauptneuronen assoziiert. Während sich die neuronalen Erregungen und die synaptische Aktivität in den limbischen Arealen innerhalb von einigen Sekunden erholte, wurde in olfaktorischen Kortizes eine prolongierte Phase synaptischer Depression beobachtet.

Massimo Avoli diskutierte ferner die Zusammenhänge zwischen interiktal- und iktalartigen Entladungen in limbischen Arealen des In-vitro-Hirnschnitts während der 4AP-Applikation. Feldpotenzialableitungen im entorhinalen Kortex der Ratte zeigen, dass interiktale Ereignisse eine große Band-

breite hinsichtlich der Dauer und des Auftrittsintervalls haben, und dass iktalen Entladungen entweder kurz eine isolierte »langsame« interiktale Entladung vorausgeht oder sie plötzlich aus einem Muster interiktaler Polyspike-Entladungen hervorgehen. Hochfrequenz-Oszillationen (HFOs, 80-500 Hz) werden häufiger während langsamer interiktaler Entladungen als während Polyspike-Mustern aufgezeichnet, und werden meistens bei Anfallsbeginn beobachtet. Deshalb könnten die HFOs während der interiktalen Periode die Charakteristika des iktalen Beginns definieren, die jenen in vivo ähnlich sind, wenn der Anfallsbeginn durch eine niedergedrückte schnelle Aktivität charakterisiert ist.

Es ist kürzlich möglich geworden, spezifische Untergruppen von Neuronen zu kontrollieren, indem licht-sensitive Kanäle oder Pumpen (Opsine) verwendet werden, die eine noch nie dagewesene, spezifische und direkte Kontrolle der interessierenden Zellpopulationen in einem sich frei bewegenden Tier erlauben. Die breite Anwendung dieser neuen Optogenetik-Technologien war jedoch schwierig auf die Epilepsie zu übertragen, teilweise auf Grund der unvorhersagbaren Natur der Anfälle. **Ivan Soltesz** beschrieb die Entwicklung und Verwendung eines geschlossenen Systems zur Erkennung spontaner elektrografischer und behavioraler Anfälle bei Mäusen und die Anwendung optogenetischer Methoden, darauf zu reagieren. Die diskutierten Ergebnisse deuten an, dass optogenetische Strategien bei Bedarf wirksam bei der Kontrolle der Anfallsaktivität sein können.

Rüdiger Köhling beleuchtete die Rolle der Nachhyperpolarisationen (AHP) bei der Kontrolle neuronaler epileptischer Erregbarkeit. In hippocampalen Hirnschnitten der Ratte wurde mit intrazellulären Ableitungen von CA1-Neuronen der Einfluss der GABAA-Rezeptor-Blocker-(Gabazine)-induzierten epileptifor-

men Aktivität auf das AHP nach einer Serie von Aktionspotentialen untersucht. Spontane epileptiforme Entladungen bewirkten eine Depolarisation des Ruhemembranpotenzials und eine Reduktion des AHP. Diese Veränderungen wurden durch Glutamatrezeptorantagonisten sowie durch die Proteinkinaseblocker H-9 und H-89 verhindert. Dies lässt den Schluss zu, dass die Unterdrückung des AHP durch die akut induzierte epileptiforme Aktivität durch einen Phosphorylierungsprozess – vermutlich durch Proteinkinase A – vermittelt wurde.

Die Verwendung von GABAA-Rezeptor-modulierenden Substanzen, einschließlich Benzodiazepinen (BZD), ist durch das psychopharmakologische Profil, Toleranzentwicklung und Abhängigkeitspotenzial dieser Stoffe limitiert. **Chris Rundfeldt** untersuchte die Anfallskontrolle durch niederaffine partielle Agonisten des BZD-Rezeptors (Imepitoin und AWD 131-139), und es zeigte sich eine potente antikonvulsive und anxiolytische Aktivität ohne sedierende, hypnotische oder muskelrelaxierende Effekte. In Versuchen zur Substanzdiskrimination erkannten Affen, die darauf trainiert waren, volle BZD-Agonisten zu unterscheiden, Imepitoin nicht als BZD-ähnliche Substanz, und Imepitoin konnte Kokain in Selbstapplikationsversuchen nicht ersetzen. Phase-I-Studien ergaben eine exzellente Verträglichkeit für die Substanzklasse. Im Falle von AWD 131-139 wurde die dosisabhängige ZNS-Modulation mittels Pharmako-EEG gezeigt. Unglücklicherweise wurde die Imepitoin-Entwicklung aus pharmakokinetischen Gründen gestoppt, und wird jetzt für die Anwendung bei Hundeepilepsie weiter entwickelt.

Les Turski berichtete über die Geschichte des selektiven und nichtkompetitiven Antagonisten des AMPA-Glutamatrezeptors, Perampanel, welcher 1998 entwickelt wurde. Es gab große Bedenken gegen die Arbeit mit AMPA-

Rezeptoren als Angriffsziel, da AMPA-Rezeptoren beim Schlaganfall die Erwartungen nicht erfüllt hatten. Trotz der Zögerung, Glutamatrezeptor-Antagonisten nach dem ausbleibenden Erfolg der NMDA-Rezeptorantagonisten in klinischen Studien weiter zu entwickeln, wurde Perampanel bei Epilepsie getestet. Klinische Studien belegten, dass Perampanel sicher und gut verträglich ist, und es die Anfallsfrequenz über mindestens ein Jahr bei Patienten mit refraktären fokalen Anfällen senkt.

Danksagung

Die Teilnehmer des Forums danken sich bei der STIFTUNG MICHAEL für die Gelegenheit, sich alle zwei Jahre zu treffen, die eine einzigartige Plattform bietet, um die neuesten Befunde in der Epilepsieforschung zu diskutieren. UCB hat dieses Forum unterstützt, ohne jedoch das Programm der Tagung oder den Inhalt dieses Berichtes zu beeinflussen.

Ich bestätige, dass wir die Position des Journals bezüglich ethischer Maßstäbe zur Publikation gelesen haben, und dass dieser Bericht mit diesen Richtlinien vereinbar ist.

Der Autor hat keinen Interessenskonflikt.

Marco de Curtis,

Abteilung für Experimentelle Epileptologie und Neurophysiologie, Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Mailand, Italien

Rückblick auf das 50-jährige Jubiläum



▲ Dr. Agathe Bühler, geb. Harzendorf, Tochter des Stifters der Stiftung Michael



▲ Schirmherrin des Jubiläums: Dr. Martina Münch, Ministerin für Bildung, Jugend und Sport des Landes Brandenburg; Prof. Dr. Bettina Schmitz, Vorsitzende des Stiftungsrates



▲ Prof. Dr. Christian Elger, Preisträger des Michael-Preises 1983



▲ Prof. Schmitz, Dr. Münch, Prof. Dieter Janz, Dr. Heinz Bühler (Vorstand der Stiftung), Prof. Wolf



▲ Michael-Preisträger, in der Mitte: Prof. Dr. Solomon Moshé, New York, Präsident der Internationalen Liga gegen Epilepsie



▲ Prof. Dr. Martin Holtkamp, med. Direktor des Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg



▲ Prof. Dr. Holger Lerche, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie



▲ Prof. Dr. Peter Wolf, stellv. Vorsitzender des Stiftungsrates