

Stephan Rüegg

Epileptologie und Neurointensivmedizin, Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Abkürzungen:

ARAS:	aktivierendes retikuläres aufsteigendes System
ATP:	Adenosin-Triphosphat
BDI:	Beck Depression Inventory
BHS:	Blut-Hirn-Schranke
CoA:	Coenzym A
DBS:	tiefe Hirnstimulation
ECT:	Elektrokonvulsive Therapie
EEG:	Elektroenzephalographie
GABA:	-amino-Buttersäure
GLUT-1:	Glucose-Transporter-1
Hz:	Hertz
KD:	ketogene Diät
LGIT:	low-glycemic index therapy
LTP:	Langzeit-Potenzierung
MAD:	modifizierte Atkins-Diät
MCT:	mittelkettige Fettsäuren-Therapie
mTOR:	mammalian target-of-rapamycin
PNS:	periphere Nervenstimulation
RNS:	responsiver Neurostimulator
SANTE:	stimulation of the anterior nucleus of thalamus for epilepsy therapy
VNS:	Vagusnerv-Stimulator
VPM:	ventro-posteriorer medialer (Thalamuskern)

Zusammenfassung

Warum hören eigentlich epileptische Anfälle in den allermeisten Fällen spontan auf? Ist dies nicht eine phänomenale Einrichtung der Natur? Umgekehrt: was funktioniert nicht richtig, was ist die Ursache bei denjenigen Menschen, bei denen dieser Mechanismus versagt, und die in einen Status epilepticus geraten? Es ist also von grundlegendem Interesse, die körpereigenen (intrinsic) Anfallsbeendigungsmöglichkeiten genauer zu verstehen. Dies ist jedoch extrem schwierig, so dass fast alle Erkenntnisse dazu über tierexperimentelle Wege oder die Erforschung von aussen kommender (extrinsic) Massnahmen gewonnen werden müssen. Dabei stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Mechanismen im Vordergrund.

Bei letzteren handelt es sich hauptsächlich um diätetische und Stimulationsverfahren. Während bei den diätetischen Verfahren (ketogene Diät, mittelkettige Fettsäuren-Therapie, „low-glycemic index“-Therapie, modifizierte Atkins-Diät) die anfallsunterbindenden Effekte vor allem auf molekularer und biochemischer Ebene beruhen, stehen bei den Stimulationsverfahren bis anhin noch schlecht verstandene Effekte mehr auf Netzwerkebene im Vordergrund, auch wenn Stimulationen auch biochemische Prozesse beeinflussen können. Auch wenn den beiden nicht-medikamentösen Therapieverfahrensgruppen weit verschiedene Mechanismen zugrundeliegen, so ist doch interessant und wertvoll, dass sie gerade bei medikamentös therapierefraktären PatientInnen ermutigende Resultate zeigen und eine willkommene Ergänzung zu den medikamentösen Therapien darstellen. Im speziellen Falle einer genetischen Epilepsie aufgrund eines Glucose-Transporter-1-Mangels kann selbst bei absoluter Pharmakoresistenz meist eine deutliche Anfallsreduktion und sehr häufig sogar Anfallsfreiheit erwartet werden.

Epileptologie 2013; 30: 218 – 231

Schlüsselwörter: Anfallsbeendigung, ketogene Diät, Vagusnerv-Stimulation, tiefe Hirnstimulation, repetitive transkranielle Magnetstimulation, periphere Nervenstimulation

Pourquoi les crises d'épilepsie s'arrêtent-elles ? Les mécanismes non médicamenteux

Pourquoi les crises d'épilepsie s'arrêtent-elles au juste spontanément dans la plupart des cas ? Ceci n'est-il pas un dispositif phénoménal de la nature ? Inversement : qu'est-ce qui ne fonctionne pas correctement, quelle est la cause menant à la défaillance de ce mécanisme chez un sujet et qui conduit à un statut épileptique (Status epilepticus ou état de mal épileptique) ? Il est donc essentiel de comprendre précisément les possibilités intrinsèques du corps, c'est-à-dire celles qu'il développe lui-même pour mettre fin à la crise. Ceci est toutefois extrêmement difficile et il faut rassembler pratiquement toutes les connaissances à ce sujet

en empruntant des voies expérimentales chez l'animal ou en menant des recherches sur des mesures extrinsèques, c'est-à-dire venant de l'extérieur. À cet égard, les mécanismes médicamenteux et non médicamenteux sont au premier plan. Pour ces derniers, il s'agit principalement de procédures diététiques (régimes alimentaires) et de stimulation. Dans les procédures diététiques (régime cétogène, traitement par les acides gras à chaîne moyenne, traitement par un index glycémique faible, régime modifié d'Atkins), les effets bloquant la crise reposent principalement sur des plans moléculaires et biochimiques ; mais en ce qui concerne les procédures de stimulation, les effets encore mal compris actuellement mettent davantage au premier plan les réseaux neuronaux, même lorsque les stimulations peuvent également influencer des processus biochimiques. Les deux groupes de procédures thérapeutiques non médicamenteuses ayant des mécanismes de base largement différents, il est aussi intéressant et utile qu'ils montrent des résultats encourageants chez des patientes et des patients réfractaires au traitement médicamenteux et représentent des compléments thérapeutiques bienvenus de ces traitements médicamenteux. Dans un cas spécial d'épilepsie génétique par déficit en transporteur de glucose de type 1, en cas de pharmacorésistance, on peut même noter le plus souvent une nette diminution des crises et s'attendre aussi à leur disparition.

Mots clés : Terminaison d'une crise, régime cétogène, stimulation du nerf vague, stimulation cérébrale profonde, stimulation magnétique transcrânienne répétitive, stimulation nerveuse périphérique

Why Do Seizures Stop – Non-Pharmacological Mechanisms

Why do seizures stop spontaneously in almost all cases? Is this not a phenomenal invention of nature? On the other hand, what is going wrong in those patients in whom these mechanisms fail and who experience status epilepticus? Thus, it is of great importance to better understand the intrinsic mechanisms underlying the spontaneous stopping of seizures. However, this goal is hard to accomplish in living humans, so most of the data on spontaneous seizure ending stems from animal experimentation or from results of extrinsically induced measures. These include pharmacological and non-pharmacological mechanisms, the latter being mainly dietetic therapies and stimulations. While the seizure terminating effects of the different kinds of diets (ketogenic diet, mid-chain triglycerides diet, low-glycemic index therapy, modified Atkins Diet) are based on changes at the molecular and biochemical levels, the yet poorly understood effects of the various stimulation modes rely on influencing cortical and subcortical local and regional networks, but stimula-

tions may also exert effects on molecular or biochemical targets. Although both these non-pharmacological treatments are based on substantially different mechanisms, they are interesting, welcome and highly valuable and effective therapeutic options in patients with pharmacoresistant epilepsies. Notably, a marked reduction of the number of seizures and very often complete seizure freedom can be expected in the particular case of patients with pharmacoresistant genetic epilepsies because of glucose transporter-1 deficiency.

Key words: Seizure termination, ketogenic diet, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, peripheral nerve stimulation

Einführung

Epileptische Anfälle sind das prominenteste Symptom der Krankheit Epilepsie. Sie entstehen ausserordentlich vereinfachend gesagt durch ein vorübergehendes Ungleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Einflüssen im Gehirn [1]. Während erstaunlicherweise der Beginn eines epileptischen Anfalles bis anhin trotz grosser Forschungsanstrengungen immer noch nicht mit genügender Sicherheit und zeitlichem Vorlauf vorausgesagt werden kann [2], ist es genauso schwierig zu entziffern, warum fast alle (> 99 %) epileptischen Anfälle von selbst aufhören [3]. Es ist eine gut belegte Tatsache, dass bei Erwachsenen 80 % der Anfälle (vor allem frontale) innerhalb einer Minute aufhören, 90 % (hier vor allem temporale Anfälle) bevor 2 Minuten abgelaufen sind [4 - 7]. Während nach 11 Minuten Dauer Anfälle in einer dieser Arbeiten nicht mehr spontan sistierten [6], zeigte eine andere Arbeit auf, dass selbst bei einer Dauer von 10 - 29 Minuten noch fast die Hälfte (43 %) der Anfälle von selbst aufhörten [8]. Bei Kindern dauern die Anfälle gemäss einer Studie deutlich länger, wobei bei 50 % eine Dauer von über 5 Minuten registriert worden war, und selbst nach 10 Minuten noch immer 29 % der Anfälle andauerten. Aber selbst bei diesen Anfällen stoppten 72 % noch selbständig [9]. Nur gerade 8 % der dort beobachteten Anfälle hielten über 30 Minuten an und erfüllten damit auch die frühere Definition eines Status epilepticus als ein nicht spontan sistierender Anfall von über 30 Minuten Dauer [10].

Während in den vorangehenden Artikeln in diesem Heft Prof. Köhling versucht, intrinsische, körpereigene, molekulare Anfallsbeendigungs-Mechanismen aufzuzeigen, erläutert PD Dr. Schindler autochthone zerebrale systemische Netzwerk-Effekte, die zur Anfalls-Beendigung beitragen können. Medikation, und somit extrinsische Mechanismen, können ebenfalls mithelfen, Anfälle zu beenden, auch wenn die meisten Medikamente eher in einem prophylaktischen Sinne darauf ausgerichtet sind, Anfälle schon gar nicht ent-

stehen zu lassen. Neben den pharmakologischen Massnahmen zur Anfallsbeendigung stehen weitere extrinsische, nicht-medikamentöse Verfahren zur Verfügung, epileptische Anfälle zu unterbrechen und zu beenden; dabei handelt es sich hauptsächlich um diätetische Therapien sowie Stimulations-Verfahren. Nachfolgend werden diese beiden therapeutischen Möglichkeiten etwas genauer vorgestellt.

Grundsätzlich ist eine Anfallsunterbrechung auf verschiedenen Ebenen möglich: auf molekularer Stufe kommt die hemmende oder aktivierende Interaktion mit Rezeptoren, Ionen-Kanälen, Transportern und von anderen Proteinen im Bereich auch ihrer Synthese (Proteomics) in Frage. Auf dieser Ebene dürfte auch am ehesten die ketogene Diät (KD) wirken und vor allem den bei Epilepsie entstehenden fehlerhaften Energiemetabolismus korrigieren [11]. Die Beeinflussung von zellulären, kompartimentalen Komponenten wie den Adhäsionsmolekülen, „gap junctions“ und der Blut-Hirn-Schranke (BHS) dürfte zum Beispiel immunmodulatorischen Massnahmen zur Anfallsbeendigung zugrunde liegen [12]. Stimulationsverfahren üben ihren Effekt am ehesten durch die Modulation von lokalen und regionalen Netzwerken aus [13]. Eine Übersicht zu den intra-, extrazellulären und lokal-regionalen Faktoren, die zur Anfallsbeendigung beitragen, findet sich in **Tabelle 1**.

Die ketogene Diät

Eine ketogene Stoffwechsellage entsteht im Körper entweder durch Fasten oder durch eine besonders fettreiche und eher kohlenhydratarme Ernährung. Der heilende Effekt des Fastens ist nicht erst jetzt aktuell geworden, sondern lässt sich bis ins Altertum zurückverfolgen. Hinsichtlich der Behandlung epileptischer Anfälle finden sich beispielsweise bereits bei Hippokrates oder in der Bibel Hinweise auf die heilende Kraft des Fastens. Diätetische Massnahmen wurden auch während des gesamten Altertums, Mittelalters und bis weit hinein in die Neuzeit hin empfohlen. Systematisch untersucht wurde das Fasten bei EpileptikerInnen erstmals um 1911 durch Guelpa und Marie [21], und Wilder legte 1921 das 4:1-kalorische Verhältnis von Fett zu Proteinen und Kohlehydraten fest [22]. Ein Beispiel eines Tages-Menüs ist in **Tabelle 2** angegeben.

Fast ein halbes Jahrhundert später stellte Huttenlocher die mittellangkettige Fettsäuren-Diät als Alternative zu der (vor allem von Erwachsenen) schwierig zu tolerierenden und längerfristig kaum durchzuhaltenden KD vor [24]. Ein weiterer Schritt zu besserer Akzeptanz ohne eindeutigen Wirksamkeitsverlust stellte die Einführung der Diät mit niederem glykämischem Index (LGIT) und vor allem der modifizierten Atkins-Diät (MAD) dar, einer Diät, die sich allgemein auch in der Bevölkerung grosser Beliebtheit erfreut [25]. **Tabelle 3** gibt einen groben Überblick über das Verhältnis der

drei Hauptnahrungskomponenten Fette, Proteine und Kohlenhydrate dieser Diäten.

Das unmittelbare Ziel jeder ketogenen Diät und ihrer Varianten ist eine hohe Konzentration von 3 verschiedenen Ketokörpern im Blut:

- β -hydroxy-Buttersäure
- Aceto-Acetat, welches spontan zerfällt in:
- Aceton

Vermutete Wirkmechanismen

Während im Normalfall das Gehirn seinen Energiebedarf fast ausschliesslich mit Glucose deckt, sinkt unter einer KD die verfügbare Glucose dramatisch ab, nimmt dafür der Gehalt von Ketokörpern rasch zu, und diese gelangen ins Hirngewebe proportional zu ihrer Plasma-konzentration. Dort angelangt werden die drei Ketokörper-Typen durch ihre entsprechenden drei Enzyme D-Hydroxybuttersäure-Dehydrogenase, Acetoacetat-Succinyl-CoA-Transferase und Acetoacetyl-CoA-Thiolase in die erforderlichen Substrate für den mitochondrialen Krebs-Zyklus umgewandelt, worauf in diesem letztlich Adenosin-Triphosphat (ATP) als Energielieferant fürs Gehirn entsteht [27].

Wie es durch diese Weise der ATP-Gewinnung zu einer Hemmung der Anfallsbereitschaft im Gehirn von EpilepsiepatientInnen kommt, bleibt noch reichlich unklar. Nachfolgend werden einige Mechanismen diskutiert.

Direkter Effekt

β -hydroxy-Buttersäure per se scheint weder im Tierversuch, geschweige denn im Menschen eine eindeutige antikonvulsive Wirkung aufzuweisen [28, 29]. Hingegen weisen Aceto-Acetat und Aceton zumindest antikonvulsive Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen auf [30, 31]. Dennoch sind die Aceton-Tiermodelle nicht vergleichbar mit der (biochemisch komplexeren) Situation bei der KD, und viele mit dieser Substanz isoliert gewonnenen Daten liessen sich mit der KD nicht reproduzieren [32, 33]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass das Erreichen der Nachweisgrenze (schwierige Messung!) des leicht flüchtigen Aceton nach Beginn einer KD mit deren antikonvulsiver Wirkung korrelierte [34].

Verstärkte γ -Amino-Buttersäure-(GABA)-erge Inhibition

Ein erheblicher Teil der aktuellen Forschung über den Wirkmechanismus der KD befasst sich mit deren positiver Beeinflussung der GABAerg vermittelten

Tabelle 1: Intra-, extrazelluläre und lokoregionale Mechanismen der Anfallsbeendigung

intra-/extrazelluläre Faktoren [3,14]:

- K⁺-Hyperpolarisation
- durch höhere extrazelluläre K⁺-Konzentration induzierte Depolarisation
- Abnahme extrazelluläres Ca²⁺
- Beeinflussung Cl⁻-Homöostase
- Energie-Mangel (?):
 - ATP
 - Glucose
- aber: Hypoxie und Hypoglykämie (vor allem im Menschen): pro-convulsiv (siehe zum Beispiel postanoxische Enzephalopathie)
- Veränderung des pH:
 - leichte Azidose anti-iktal wirksam: zum Beispiel Carbo-Anhydrase-Hemmung
- Modulation spannungsabhängiger Na⁺- und Ca-Kanäle:
 - verminderte Freisetzung exzitatorischer Transmitter
- Verstärkung GABA-vermittelter Inhibition (inkl. Re-uptake/ Metabolismus)
- Hemmung synaptischer durch ionotrope Glutamat-Rezeptoren-vermittelte Exzitation
- Modulation der synaptischen Transmitter-Freisetzung (zum Beispiel: SV2A, α 2 δ -Ca-Kanal-Untereinheit)
- Aktivierung spannungsabhängiger K⁺-Kanäle
- verstärkte Aktivierung dendritischer hyperpolarisationsaktivierter Kation-Kanäle (HCN)

Zelluläre Mechanismen mit Beeinflussung lokaler Netzwerke [3]:

- Fortleitungsunterbruch von Entladungen und Desynchronisierung normaler Neuronen von solchen der Anfallsursprungszone
- Hemmung vesikulärer synaptischer Glutamat-Freisetzung (Ca²⁺-Abnahme/
 - Austausch durch Cs²⁺ oder Sr²⁺)
- gliale Glutamat-Pufferung
- „Gap junctions“:
 - Leitfähigkeit abhängig von Connexin-Koppelung:
 - pH-abhängig (Azidose: vermindert/Alkalose: verstärkt)
 - abhängig von zyklischen Nukleotiden (cAMP und cGMP)
 - inhibitorische Neurone stark miteinander gekoppelt (jeweils die schnell-schnell und langsam-langsam feuernenden): SYNCHRONISATION
 - Blockade: Octanol, Carbenoxolon (unspezifisch), Chinin (spezif. Cx-36)
- GABAerge Inhibition:
 - postsynaptisches GABA_A-Rezeptor-System (Heteropentamer):
 - ionotrop (öffnet Cl⁻-Kanal)
 - synaptisch: phasische Inhibition (gezielte Freisetzung)
 - extrasynaptisch: tonische Inhibition (per Diffusion)
 - prä- und postsynaptisches GABA_B-Rezeptor-System (Heterodimer):
 - metabotrop (G-Protein-gekoppelt)
 - sowohl anti-, als auch proconvulsive Effekte
- Neuromodulatoren:
 - Endocannabinoide [15], via CB1-Rezeptoren:
 - 3-facher Anstieg während Anfällen («activity-dependent»)
 - gezielte Hemmfunktion im Kortex (und ev. Hippokampus)
 - hochkomplexe Regelkreise auf Ebene Hippokampus
 - Adenosin [16], via A1-Rezeptoren:
 - 6 - 31-facher Anstieg während Anfällen («activity-dependent»)
 - reguliert bei Adenosinkinase
 - hemmt extrazelluläre Exzitation und Anfallspropagation
 - Neuropeptid Y [17], via Y₂- und Y₁-Rezeptoren
 - 6 - 10-facher Anstieg unter Anfällen (mRNA) in inhibitorischen Interneuronen
 - hemmt präsynaptische Ca²⁺-Freisetzung
 - hypothalamische Funktionen
 - Galanin [18], via G_{1,2}-Rezeptoren:
 - stärkstes hirneigenes antikonvulsives Protein
 - Agonisten in klinischer Testung
 - Dynorphin [19] via Opioidk-Rezeptoren:
 - stärkstes inhibitorisches Endorphin
 - hemmt auch NMDA-Rezeptoren
 - Somatostatin [20], via SST_{2,4}-Rezeptoren:
 - modulieren GABA-Freisetzung in inhibitorischen Interneuronen

Tabelle 2: Beispiel einer „echten“ ketogenen Diät (1100 kcal; 4:1 Fett-zu Protein und Kohlenhydrat-Verhältnis) für ein 4-jähriges Kind (modifiziert nach [23])

Frühstück:

90 g eines „ketogenen Puddings“:
 44 g Doppelrahm-Frischkäse
 13 g Ei
 29 g Vollfett-Schlagrahm
 10 g Erdbeeren

Mittagessen:

40 g 36 %-Vollfett-Schlagrahm
 8 g mittelkettiges Triglycerid-Öl (in den Schlagrahm gemischt)
 „dunkler“ Geflügel-Salat:
 20 g dunkles Geflügelfleisch (zum Beispiel Ente)
 8 g Mayonnaise
 20 g Avocado

Abendessen:

35 g 36 %-Vollfett-Schlagrahm
 Rindsgehacktes und Käse:
 11 g Rindsgehacktes
 10 g Käse
 8 g Butter
 26 g gekochter Broccoli
 11 g Butter

Zwischenmahlzeit:

ketogenes Schoko-„Guetzli“:
 3 g Kakaopulver
 6 g Butter
 6 g Kokosnuss-Öl

Tabelle 3: Varianten einer ketogenen Diät (modifiziert nach [26])

LGIT	„klassische“ (4:1) KD	MCT	modifizierte AD
Fett [gr (% Kalorien)] 60 (45 %)	100 (90 %)	78 (70 %)	70 (70 %)
Protein [gr (%)] 40 (28 %)	17 (7 %)	25 (10 %)	60 (25 %)
Kohlenhydrate [gr (%)] 40 (27 %)	8 (3 %)	50 (20 %)	10 (5 %)

KD: ketogene Diät; MCT: mittelkettige Fettsäuren-Therapie; AD: Atkins-Diät; LGIT: Therapie mit niedrigem glykämischen Index

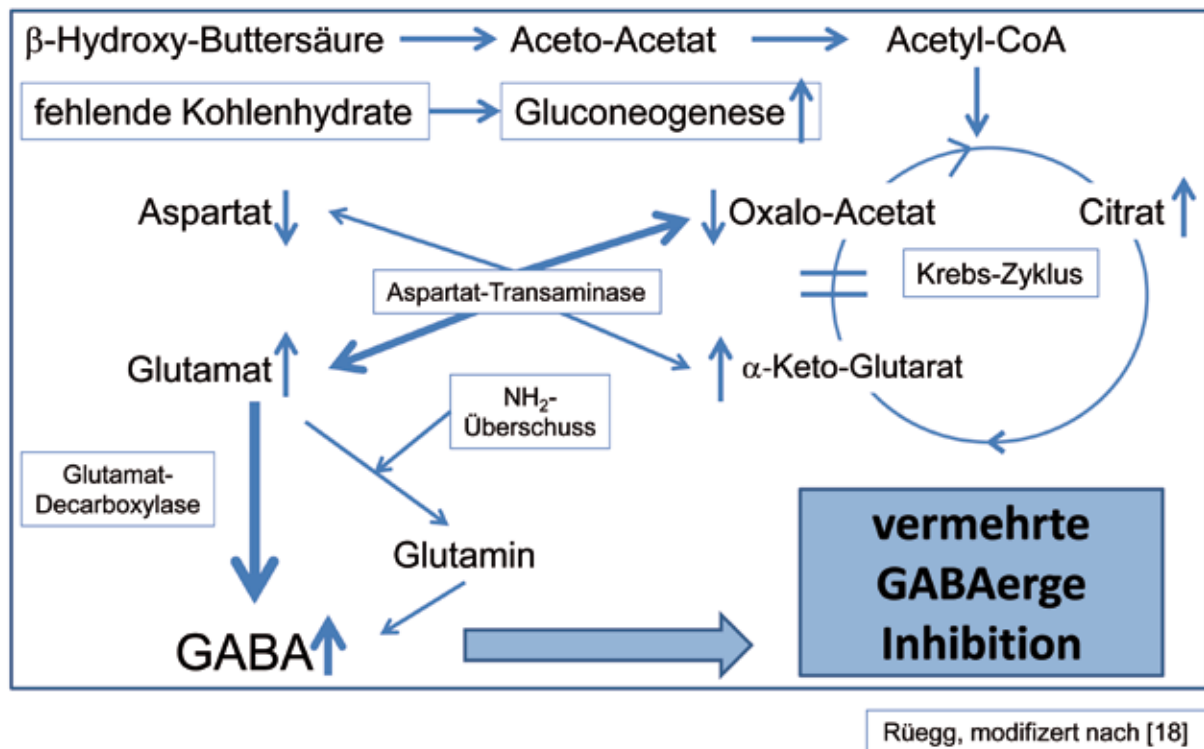


Abbildung 1: Schematische Darstellung der biochemischen Mechanismen der Verstärkung der GABAergen Inhibition aufgrund einer ketogenen Diät (modifiziert nach [27], Erläuterungen im Text).

Inhibition. Generell wird vermutet, dass es unter einer KD via einen komplexen biochemischen Weg zu einem erhöhten Gehalt an GABA im Gehirn kommt. Dieser Weg ist schematisch in **Abbildung 1** dargestellt. Kurz zusammengefasst fällt einerseits unter einer KD massiv vermehrt Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) an, welches im Krebs-Zyklus über mehrere Schritte zu α -Ketoglutarat verstoffwechselt wird. Andererseits stimulieren die fehlenden Kohlenhydrate unter der KD die Gluconeogenese, wobei dem Krebs-Zyklus praktisch alles Oxalo-Acetat entzogen wird, welches der nächste Metabolit des α -Ketoglutarates wäre. Da es nicht genügend vorhanden ist, kommt es zu einem Überhang an α -Ketoglutarat. Dieses wird nun über einen Nebenstoffwechselweg durch die Aspartat-Transaminase in Glutamat umgewandelt, gleichzeitig wird Aspartat verbraucht, da es als Aminogruppendonor dienen muss. Somit entstehen grosse Mengen des eigentlich exzitatorischen Glutamats sowie (bei Aspartat-Überschuss und überzähligen -Amino-Gruppen) auch von Glutamin, welche aber vor allem durch die hochregulierte Glutamat-Decarboxylase sofort in GABA umgewandelt werden.

Im Tiermodell konnten zwar unter einer KD kein generell erhöhter Gehalt von GABA, hingegen regionale erhebliche Anstiege beobachtet werden [35]. Messungen von GABA im Liquor während einer KD zeigten erhöhte Werte und schienen mit dem Ansprechen der Therapie zu korrelieren [36]. Andere Experimente ergaben, dass die drei Ketokörperarten keine direkten Agonisten am GABA_A-Rezeptor sind [37]. Ein neurophysiologisch-experimentelles Mass für eine vermehrte Hemmung im Gehirn auf Ebene der synaptischen Übertragung stellt die sog. „paired-pulse inhibition“ (PPI) dar. Sie war bei Tieren unter KD verstärkt, jedoch auch bei unspezifischem Fasten, was die Frage aufwirft, wie weit dieser Effekt allein durch einfache Kalorienreduktion und damit unabhängig von einer spezifischen KD erzielt wird [38]. Weitere, die Rolle von GABA bei der Wirkung der KD unterstreichende Experimente zeigten, dass der GABA-Gehalt in den synaptischen Vesikeln erhöht war [39], und dass dieser Effekt demjenigen von Vigabatrin, einem selektiven und irreversiblen Hemmer der GABA-Transaminase, gleich [40].

Weitere vermutete Effektor-Mechanismen

Weitere, nicht GABAerge Mechanismen, die in die Wirkungsweise der KD involviert sind, umfassen:

- anti-glutamaterge Effekte [41, 42]
- ein funktionierendes Adenosin-System [43]
- ein intaktes noradrenerges System [44, 45]
- funktionstüchtige Mitochondrien [46 - 48]
- eine unterstützende Wirkung hyperpolarisierender Massnahmen durch ATP-abhängige Kalium-Kanäle [49]
- Beeinflussung der Zellmembran durch die sie kon-

stituierenden langkettigen Fettsäuren [11, 50 - 52]

- Hemmung des „mammalian target of rapamycin“- (mTOR-)Stoffwechselweges [42]

Bisher konnte noch kein Effekt der KD via Neurosteroidoide nachgewiesen werden, obwohl dies längere Zeit aufgrund ihrer Synthese aus CoA vermutet worden war [27].

Ketogene Diät und genetische Epilepsien aufgrund eines Glucose-Transporter-1-Mangels

Eine ganz besondere Situation besteht bei den PatientInnen mit einem genetischen Glucose-1-Transporter-(GLUT-1-)Mangel aufgrund einer Mutation des SCL2A1-Gens (OMIM- #606777). Glucose ist der hauptsächlichste Energielieferant fürs Gehirn, das, obwohl nur ca. 1/60 des Körpergewichts wiegend, ungefähr 20 % des gesamten Glucosemetabolismus beansprucht. Das stark polare Molekül Glucose benötigt einen Transporter, um durch die BHS in die Nervenzellen zu gelangen. Bei einer genetisch bedingten verringerten Transporter-Expression entsteht ein deutlicher Energie-Mangel, der sich in einem pleomorphen neurologischen Bild äussern kann. Dazu gehören vor allem genetische Epilepsien im frühen Kindesalter, mit Absencen sowie (komplexen) Fieberkrämpfen, aber auch andere Formen [53, 54]. Daneben kommt es in selteneren Fällen bei etwas älteren Kindern oder gar Erwachsenen zu den paroxysmalen Anstrengungs-induzierten Dyskinesien [55]. Während eine medikamentöse antiepileptische Therapie häufig bei diesen Patienten nicht zur Anfallsfreiheit führt, scheint eine KD mit allen ihren Untergruppen eine deutliche Anfallsreduktion und in einem beträchtlichen Anteil der Fälle (60 - 95 %!) innert weniger Wochen gar zur Anfallsfreiheit (ohne Medikation!) zu führen [54, 56]. Der rationale Mechanismus dahinter scheint die „Umprogrammierung“ des Gehirns durch die KD von einem Glucose- auf einen Ketokörper-Metabolismus-basierten Energiehaushalt zu sein [57].

Stimulationsverfahren

Erste Stimulationen des Nervensystems wurden bereits vor über 150 Jahren, zuerst an Tieren, später an Menschen vorgenommen [58]. Im 20. Jahrhundert wurde vor allem bei Tieren untersucht, wie sich die Stimulation auf deren Verhalten auswirkte. Dabei wurde wohl bemerkt, dass gewisse Stimulationsparameter unwillkürliche Entäusserungen hervorriefen, die durchaus epileptischen Anfällen glichen. Mit der Entdeckung des Kindlings entstand spezifisch bei der Epilepsie eine Dichotomie, zeigte sich doch hier, dass vorübergehende repetitive, unterschwellige Stimulation im limbischen System über eine gewisse Zeit einen später permanenten epileptischen Focus induziert [59]. Andererseits

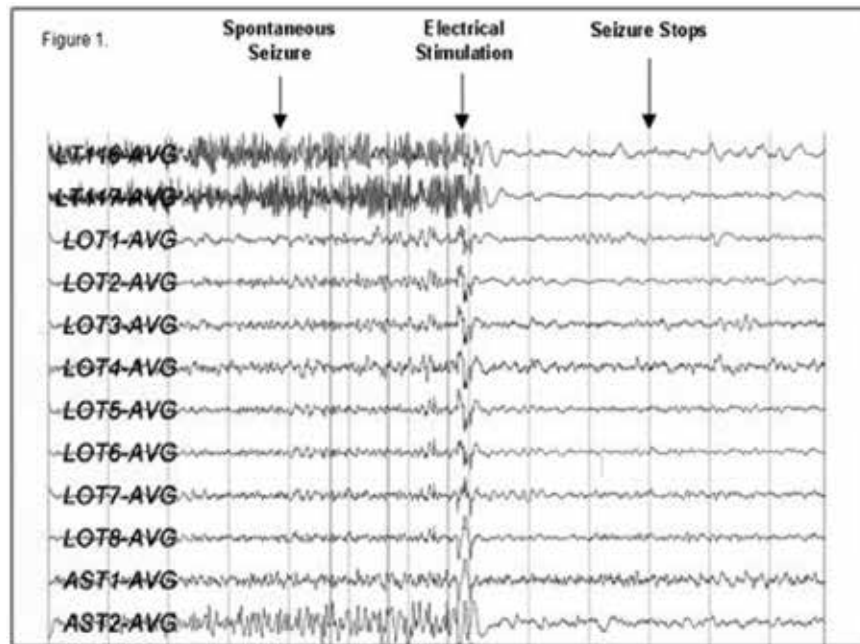


Abbildung 2: Paradigmatische Darstellung einer Anfallsbeendigung durch Applikation eines externen elektrischen Stimulus während einer prächirurgischen intra-kraniellen Ableitung eines Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie [61] (mit freundlicher Genehmigung, ILAE & Wiley Inc.).

erhofft man sich, durch geeignete Paradigmen eine Anfallsunterbrechung zu erzeugen – in einem gewissen Sinne schon fast nach dem homöopathischen Gleichheits-Prinzip „similia similibus curentur“ (**Abbildung 2**).

Vor allem in den letzten 30 Jahren ist dies den Stimulationen zunehmend gelungen und heutzutage erleben diese Verfahren ausserordentliche Beachtung und technologische Verfeinerungen [60].

Aktuell sind folgende fünf Verfahren beim Menschen evaluiert und ihre Wirksamkeit mit unterschiedlicher Evidenz nachgewiesen:

- Vagusnerv-Stimulator (VNS)
- tiefe Hirnstimulation (DBS)
- periphere Nervenstimulation (PNS)
- (repetitive) transkranielle Magnetstimulation (rTMS)
- [- elektrokonvulsive Therapie (ECT; nur bei super-refraktärem Status epilepticus)]

Während früher fast schon axiomatisch die sog. „Hypersynchronisierung“ neuronaler Netzwerke als Grundlage epileptischer Anfälle betrachtet wurden, häuften sich in den letzten Jahren die Hinweise, dass die bei epileptischen Anfällen beobachtete Zunahme der Synchronisierung nicht etwas bei Anfallsbeginn, sondern kurz vor dem Anfallsende auftritt. Dies legt die Vermutung nahe, dass die vermehrte Synchronisierung nicht anfallsauslösend ist, sondern im Gegenteil ein

Mittel darstellt, den Anfall zu beenden [62]. Bereits zuvor hatten Steriade et al. gezeigt, dass die intrakortikale Synchronisation in einem räumlichen lokalen Netzwerk exponentiell zur Distanz abnimmt [63]. Somit kommt dem Applikations- bzw. Wirkort der Stimulation entscheidende Bedeutung zu. Auf molekularer Ebene wurde nachgewiesen, dass gezielte Stimulationen ähnlich wie epileptische Anfälle über eine interhemisphärische Synchronisation mit massivem Einstrom von Natrium- und Calcium-Ionen und nachfolgend erheblich gesteigerten Na- und Ca-abhängigen Leitfähigkeiten zu einer stabilen Hyperpolarisation führt, die die Neuronen refraktär für erneute Depolarisationen und somit für die Entstehung oder Fortsetzung von epileptischen Anfällen macht [63].

Bisher wurden die folgenden Hirnregionen identifiziert, welche antikonvulsiv, das heisst anfallsbeendigend wirken:

- nucleus subthalamicus
- tiefere Schichten der colliculi superiores
- tractus mamillothalamicus
- nucleus anterior thalami
- nucleus centromedianus thalami
- tiefe Kleinhirnerne
- substantia nigra pars reticulata

Alle regulieren sie – unterschiedlich ausgeprägt je nach Alter beim Auftreten der Anfälle – die exzitatorische und inhibitorische kortikale Anfallsaktivität

durch Vermindern des exzitatorischen Feedbacks und der Anfallspropagation sowie durch die Erhöhung des inhibitorischen (synaptischen) Tonus [3]. Während die Effektstärke der Stimulation vor allem durch die Stromstärke bestimmt wird, entscheidet die Stimulationsfrequenz und die Puls-Weite des Stimulus über die Effekttart. Interessanterweise führt die einseitige Stimulation zu bihemisphärischen Effekten.

Vagusnerv-Stimulation (VNS)

Beim Vagusnerv-Stimulator (VNS) wird eine Stimulationselektrode an den zervikalen Teil des linken N. vagus angelegt (der rechte ist stärker an der Steuerung der Herztätigkeit beteiligt). Die sensorischen Afferenzen werden in den Zellkernen in den Ganglia nodosum und jugulare umgeschaltet und projizieren via nucl. tracti solitarii zu Thalamus und Amygdala und von dort aus zu verschiedenen neokortikalen Regionen. Andererseits stehen sie auch in Verbindung zu Hirnstammstrukturen wie den serotoninerger Raphe-Kernen und dem noradrenergen locus coeruleus [64]. Stimulations-Frequenzen über 70 Hz (erregt unmyelinisierte C-Fasern) und zwischen 20 bis 50 Hz führen zu einer Desynchronisation, solche zwischen 50 - 70 Hz (aktiviert A- und B-Fasern) und 1 - 17 Hz zu einer Synchronisation. Als klinisch am besten hat sich eine Stimulationsfrequenz von (20-)30 Hz erwiesen.

Als Mechanismen werden diskutiert:

- Serien von VNS-Stimuli führen zu einer langsamen Hyperpolarisation von Pyramidalzellen, vor allem im parietalen Kortex, und sorgen für deren reduzierte Erregbarkeit [65, 66].
- Die Stimulation zeitigt einen Durchblutungsanstieg im Thalamus, Zingulum und Kleinhirn [67, 68], wobei eine Hyperperfusion in beiden Thalami [69] sowie im Gyrus fusiformis [70] am besten mit der Anfallsreduktion korreliert.
- Die VNS ist auf ein funktionstüchtiges noradrenerges System und einen intakten locus coeruleus angewiesen. Bei noradrenerger Depletion oder einer Läsion des locus coeruleus erzeugt die VNS keine Wirkung mehr [71].
- Eine Stimulation des GABAergen Systems [72]: ein Jahr nach VNS war die GABA_A-Rezeptordichte im Hippokampus stark erhöht [73].
- Unspezifische Aktivierung des aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) durch die Vagus-Afferenzen? („Aufmerksamkeit ist das beste Antiepileptikum“....) [74].

Weitere Effekte umfassen interiktale EEG-Veränderungen in Tierstudien, die aber nicht im Menschen reproduziert werden konnten [54]. Mittels quantitativem EEG von Kortikographien konnten hingegen Verände-

rungen in den γ -, β - und δ -Bändern festgestellt werden [75]. Weiter zeigten sich über die Zeit in den EEGs eine zunehmende Bündelung („clustering“) der Spike-Wave-Aktivität und folglich zunehmend längere Intervalle frei von epileptischer Aktivität [76]. Insgesamt scheinen sowohl Desynchronisation und Synchronisation eine wichtige Rolle bei den VNS-vermittelten Mechanismen zu spielen [77 - 79].

Interessanterweise verliert die VNS nicht an Wirkung über die Zeit, sondern sie zeichnet sich durch eine Zunahme der Anfallsunterdrückung während Jahren aus [80, 81], und dies auch über die Stimulationszeit hinaus [82]. Dieser Effekt könnte auf Effekten, die die neurogiale Plastizität fördern, beruhen [83]; als molekularer Marker dafür wurde schon früh das neuronale Aktivierung anzeigende nukleär exprimierte Protein c-fos identifiziert [84].

Tiefe Hirnstimulation (DBS)

Bei der tiefen Hirnstimulation (DBS) werden Hirnareale durch hochpräzise neuronavigiert eingebrachte Elektroden stimuliert. Grundsätzlich sind in der DBS der Epilepsie zwei Verfahren validiert, einerseits das „open-loop“-System, bei dem in einem fixierten Zyklus unabhängig von der Anfallsaktivität stimuliert wird [85, 86]. Dem gegenüber steht das „closed loop“-System, das – ähnlich einem modernen Herz-Schrittmacher – am epileptischen Fokus permanent die Aktivität registriert und bei drohendem epileptischem Anfall aufgrund eines spezifischen Algorithmus gezielt eine Stimulation am Fokus auslöst („sense-and-fire“) [87].

Cerebellum:

„Open loop“-Stimulationen wurden zuerst im Cerebellum durchgeführt, da davon ausgegangen wurde, dass eine Stimulation der dort prädominanten GABAergen Purkinje-Zellen anfallsunterdrückend wirken könnten [88]. Dichte Projektionen verlaufen auch vom Cerebellum in den Thalamus, von wo aus theoretisch ein ähnlicher Effekt auf die kortikalen Areale zu erwarten wäre wie bei einer direkten Stimulation im Thalamus selbst (Nucleus anterior und centromedianus, s. unten). Dennoch, die Resultate in Tieren und Menschen waren sehr widersprüchlich [85, 89 - 93].

Basalganglien und Hirnstamm:

Stimulationen an verschiedensten Orten (Caudatum, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra, pars reticulata, Locus coeruleus, Raphekerne, Nucleus tracti solitarii) zeigten sowohl tierversuchlich, als auch im Menschen meist widersprüchliche Resultate mit anti- als auch prokonvulsiven Effekten, je nach gewähltem

Stimulationsparadigma und spezifischer Lokalisation [3, 94].

Thalamus:

Aufgrund seiner zentralen Stellung im Gehirn als Umschaltstelle aller endo- und exterozeptiven Afferenzen sowie den immensen Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen bietet sich der Thalamus als Modulationsort zur Epilepsitherapie an. Dabei stehen zwei Kerngebiete im Vordergrund:

Der Nucleus anterior stellt einen eher unspezifischen Proketions- und Modulationskern dar und ist Teil des (limbischen) Papez'schen Regelkreises. Im Falle epileptischer Aktivität in ihm korreliert diese sehr gut mit parallel gemessener neokortikaler epileptischer Aktivität [95]. Wichtige Neurotransmitter dabei sind Serotonin [96] und Histamin [97]. Auch wenn Tier-experimentell stark divergierende Resultate vorlagen [3, 94], konnte eine grosse, doppel-blinde, randomisierte Multizenter-Studie (SANTE-Trial) beim Menschen durchgeführt werden: 110 Patienten mit absolut therapierefraktärer Epilepsie wurde ein „open loop“- Stimulator implantiert. Alle Patienten erfuhren eine Anfallsreduktion zwischen 19 % und > 90 %; letzteres war bei immerhin 20 % der Patienten der Fall und die mediane Reduktion bei einem Follow-up von 1 - 4 Jahren betrug 63 %. Schwere Nebenwirkungen bei Implantation als auch im Verlauf traten nicht auf. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Wirkung der Stimulation im Verlauf der Zeit sogar noch weiter zunimmt [86].

Velsasco et al. stellten schon 1987 eine Pilotstudie im Menschen (n=5) mit Stimulation des Nucleus centromedianus zur Behandlung refraktärer primär generalisierter Anfälle vor, obwohl präliminäre Tierversuche fehlten [98]. Die Methode wurde aber eigentlich nur von dieser Gruppe weiterverfolgt, und es bestätigte sich in der Folge die Wirksamkeit vor allem bei generalisierten Anfällen [99, 100], auch über längere Zeit [101]. Erst vor kurzem konnte an einem Patienten mit fokaler kortikaler Dysplasie unter Stimulation des Kerns auch wirklich eine unmittelbare Beeinflussung der paroxysmalen epileptischen Aktivität beobachtet werden [102].

Hypothalamus:

Der Hypothalamus als ebenfalls in den Papez'schen Regelkreis involvierte Struktur wurde auch bezüglich Stimulation zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien untersucht. Tierexperimentell ergaben sich wiederum widersprüchliche Resultate [94]. Eingriffe beim Menschen in diesem Bereich sind nach den Erfahrungen beim refraktären Cluster-Kopfschmerz als sehr riskant anzusehen [103].

Hippokampus:

Trotz des experimentell sehr gut belegten Kindling-Effekts im Tiermodell mit Erzeugung eines epileptischen Fokus wagten Vonck und Mitarbeiter die einseitige amygdalo-hippo-kampale Langzeit-Stimulation in drei nicht-läsionellen therapierefraktären Temporallappenepilepsiepatienten mit teilweise ansprechendem bis gutem Erfolg [104], später wurden die längeren Verläufe von 7 Patienten über median 14 Monate bzw. 9 Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 30 Monaten berichtet [105, 106]. Pathophysiologisch konnten Genfer ForscherInnen zeigen, dass bei ihren 8 Patienten die Abnahme der epileptischen Aktivität nicht direkt mit der Elektrodenlage möglichst nahe am Fokus korrelierte, sondern eher mit der Stimulation in einer Nähe von < 3 mm des benachbarten Subikulums [107]. In neuester Zeit wurde neben der üblichen hochfrequenten (130 Hz)-Stimulation nach tierexperimentell ermutigenden Resultaten [108] auch mit Niederfrequenzstimulation (5 Hz) im Menschen begonnen, wobei eine solche nicht direkt im Hippokampus, sondern am benachbarten Fornix erste positive Resultate erbrachte [109].

Fokus-Stimulation:

In Analogie zu modernen Herzschrittmachern wurde ein „closed loop“-Stimulationsverfahren entwickelt, bei dem eine über dem Fokus intrakraniell („epizerebral“) angebrachte Streifen-Elektrode permanent die Hirnaktivität ermittelt und anhand eines im Stimulationsgerät miteingebauten, individuell optimierten Algorithmus-Sets von Anfallsmustern diese abgeglichen wird. Sobald die fokale Aktivität auf einen beginnenden Anfall hindeutet, erfolgt eine kurze Hochfrequenz-Stimulation am Fokus, um das Ausbrechen eines realen elektroenzephalographisch-klinischen epileptischen Anfalls zu verhindern. Dieses System wurde in einer prospektiven, randomisierten „sham“-kontrollierten Studie mit 191 Patienten evaluiert, wobei sich auch hier ein gutes, signifikant ($p=.012$) besseres Ansprechen gegenüber der „sham“-Stimulation bei den höchst refraktären Epilepsien ergab (38 vs. 17 %) [87]. Über die Zeit scheint sich die Wirkung wie bei den anderen Stimulationsverfahren zu verbessern, ebenso signifikant ($p=.02$) die Lebensqualität; die durchschnittliche Stimulationszeit bei den Patienten betrug bisher 5 Minuten/Tag (persönliche Mitteilung M.M.), so dass von einem echten „closed loop“-Verfahren auszugehen ist. Die Blutungsrate betrug doch beträchtliche 4,5 %, wobei zusätzlich zu bedenken ist, dass bei einem Batterie-Wechsel des Systems wiederum eine Kraniotomie notwendig ist.

Periphere Nervenstimulation (PNS)

Bei der peripheren Nervenstimulation (PNS) wird transkutan über einem Innervationsareal des betreffenden sensiblen Nerven (astes) oder einer seiner Austrittspunkte aus dem Schädel eine intermittierende Stimulation angebracht. Der zugrunde liegende Mechanismus bleibt letztlich unklar, hat aber sicher Gemeinsamkeiten sowohl mit denjenigen der Vagusnerv-Stimulation, als auch mit derjenigen der tiefen Hirnstimulation. Durch die sensorischen Stimuli kommt es zur Reizung eines peripheren (Hirn-)Nerven, welcher diese weiterleitet zum Hirnstamm, wo er unter anderem das aktivierende retikuläre aufsteigende System (ARAS) stimuliert, was schon primär zu einer antikonvulsiv wirksamen Vigilanzsteigerung führt. Der fortgeleitete sensible Impuls wird weiter im Nucleus ventroposteromedialis des Thalamus (VPM) umgeschaltet und dürfte von dort aus über interthalamische nukleäre und thalamo-kortikale Schleifen die Hirnerregbarkeit modulieren (ähnlich auch der DBS) [85].

Trigeminusnerv-Stimulation:

Am meisten Erfahrung besteht hierbei bei der bilateralen Trigeminus-Stimulation (vor allem an der Austrittsstelle des N. supraorbitalis). Nach tierexperimentellen Resultaten [110] und einem klinischen früheren Pilotversuch [111], wurde kürzlich eine randomisierte kontrollierte (120 vs. 2 Hz) Studie veröffentlicht, welche unter je 30 Sekunden on-off-Stimulation abends sowie nachts über 12 h einen guten Erfolg nach 18 Wochen (41 % responders) bei ausgeprägt therapierefraktären Patienten sowie eine signifikante ($p=0.02$) Verbesserung der Stimmung (im Beck Depression Inventory (BDI)) zeigte. Unglücklich war, dass bezüglich der Ausgangsanfallshäufigkeit die aktive und Scheinstimulationsgruppen signifikant unterschiedlich waren (8,7 Anfälle vs. 4,8), was die Resultate abschwächt [112, 113].

Periphere Vagusnerv-Stimulation:

Andere Stimulationsorte mit erster klinischer Erfahrung umfassen die periphere Vagusnerv-Stimulation, wo an der Concha superior (dem sensiblen Hautareal des Nerven) niederfrequent (10 Hz) dreimal eine Stunde lang stimuliert wird. Eine Pilotstudie zeigte vielversprechende Resultate, wobei diese Methode aufgrund der Ähnlichkeit zu den In-Ohr-Kopfhörern zum Musikhören sozial sehr verträglich ist und auch tagsüber ohne aufzufallen anzuwenden ist [114].

Kardial getriggerte Vagusnerv-Stimulation:

Eine physiologisch interessante Methode ist auch die kardial getriggerte Vagusnerv-Stimulation, wo bei einem überschwelligem Herzfrequenzanstieg (der mit einem Anfallsbeginn einhergehen kann [115]) eine VNS-Stimulation begonnen wird [116]; eine erste Studie ist mit dem Herzschrittmacher-ähnlichen Gerät (Activa®) unterwegs [117]. Auch dieses System würde einer „closed loop“-Stimulation entsprechen, allerdings einer peripheren.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS):

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) unterscheidet sich von den bisher besprochenen Verfahren vor allem durch die extrem niedrige Stimulationsfrequenz von ≤ 1 Hz mit einer Stimulationsstärke von 70-120 % der motorischen Schwelle. Während 5 Tagen wird täglich zwischen 20 und 100 Minuten lang stimuliert. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass solch niedrige Stimulationsfrequenzen die kortikale „silent period“ verlängern, das heißt die Nervenzellen bleiben länger refraktär für erneute Aktionspotenziale, was die Entstehung epileptischer Aktivität behindert [118]. Weiter konnte gezeigt werden, dass durch rTMS eine synaptische Hemmung induziert wird, ähnlich wie bei der Langzeit-Potenzierung (LTP) [119], ebenso eine Verstärkung GABAerger Effektormechanismen [120]. Bei Anwendung der rTMS muss beachtet werden, dass Stimulation mit höheren Frequenzen die Krampfschwelle erniedrigt und epileptische Anfälle auslösen kann [121]. Mehrfach konnte nachgewiesen werden, dass der Effekt der rTMS weit über die eigentliche Stimulationszeit hinaus anhält, jedoch zeigte sich eine ausgeprägte Variabilität bezüglich Anfallsreduktion [122 - 126] und Kognition [123]. Elektroenzephalographisch konnte in Subgruppen eine Abnahme der interiktalen Spike-Frequenz beobachtet werden, jedoch ohne signifikante Korrelation mit der Anfallshäufigkeit [124 - 126].

Schlussfolgerungen

Nach wie vor ist recht ungenau erforscht, warum fast alle epileptischen Anfälle spontan ohne externe Einwirkung im weitesten Sinne aufhören und sich glücklicherweise so nur wenige zu einem lebensgefährlichen Status epilepticus entwickeln. Auf molekularer Ebene konnten in den letzten Jahrzehnten viele Erkenntnisse durch die Entdeckung und den Gebrauch von antikonvulsiven Medikamenten gewonnen werden. Fast gleich lange schon bekannt ist, dass diätetische oder Stimulationsverfahren epileptische Anfälle beenden oder auch gar nicht erst entstehen lassen kön-

nen. Während bei den diätetischen Verfahren, vor allem der ketogenen Diät, eine grosse Anzahl molekularer und biochemischer Mechanismen genauer beschrieben werden konnten und dadurch eine gewisse Nachvollziehbarkeit der beobachteten Phänomene erreicht wurde, so ist das genauere Verständnis der anfallsunterdrückenden Mechanismen bei den Stimulationsverfahren erschwert dadurch, dass diese Therapien nicht oder nur teilweise auf molekular-biochemischer Ebene eingreifen und vielmehr ihre Wirksamkeit über eine Beeinflussung von Netzwerken entfalten. Einer verwirrenden Vielfalt sich oft widersprechender oder zumindest nicht reproduzierbarer tierexperimenteller Daten steht bereits eine beträchtliche Anzahl von mehr oder weniger gut kontrollierten Behandlungsstudien gegenüber. Viele davon zeigen ein erfreulich gutes Ansprechen, oft unabhängig davon, welches Verfahren angewendet und wo stimuliert wurde, so dass vermutet werden könnte, dass grundsätzlich Stimulationsverfahren eine intrinsische Wirksamkeit aufweisen und somit der vereinfachende Ausspruch „it's not important where and what you stimulate, but stimulate!“ nicht ganz der Wahrheit entbehrt.

In den kommenden Jahren wird sich zeigen müssen, bei welchen PatientInnen welche Verfahren wann, in welcher Reihenfolge ihre optimale Wirkung entfalten können. Gleichzeitig muss die Suche nach den Gründen und Mechanismen der spontanen, hirneigenen Anfallsbeendigung intensiviert werden, damit diese Erkenntnisse möglichst bald den PatientInnen, die bisher an unbehandelbaren Anfällen litten, zu Gute kommen können.

Referenzen

- Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 337-349
- Aarabi A, Fezal-Rezai R, Aghakhani Y. EEG seizure prediction: measures and challenges. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 1864-1867
- Lado F, Moshe SL. How do seizures stop? *Epilepsia* 2008; 49: 1651-1664
- Theodore WH, Porter RJ, Penry JK. Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 1983; 33: 1115-1121
- Theodore WH, Porter RJ, Albert P et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-1407
- Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006; 47: 1499-1503
- Afra P, Jouny CC, Bergey GK. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia* 2008; 49: 677-684
- DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-169
- Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; 49: 659-664
- American Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859
- Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol* 2012; 9: 3: 59
- Kim SY, Buckwalter M, Soreq H et al. Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl 6): 537-44
- Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Exp Neurol* 2013; 244: 87-95
- Rho JM, Stafstrom CE. The ketogenic diet: what has science taught us? *Epilepsy Res* 2012; 100: 210-217
- Piet R, Garenne A, Farrugia F et al. State-dependent, bidirectional modulation of neural network activity by endocannabinoids. *J Neurosci* 2011; 31: 16591-16596
- Boisson D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia* 2012; 60: 1234-1243
- Benarroch EE. Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance. *Neurology* 2009; 72: 1016-1020
- Lu X, Roberts E, Xia F et al. GalR2-positive allosteric modulator exhibits anticonvulsant effects in animal models. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010; 107: 15229-15234
- Loacker S, Sayyah M, Wittmann W et al. Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors. *Brain* 2007; 130: 1017-1028
- Tallent M, Qiu C. Somatostatin: an endogenous antiepileptic. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 96-103
- Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire [The fight against epilepsy by detoxification and by food reduction]. *Rev Ther Med Chir (Paris)* 1911; 78: 8-13
- Wilder RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2: 307-308
- Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009; 24: 979-988
- Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21: 1097-1103
- Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 8): S37-41
- Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 173-178
- Hartman AL, Gasior M, Vining EPG et al. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 281-292
- Bough KJ, Chen RS, Eagles DA. Path analysis shows that increasing ketogenic ratio, but not β -hydroxybutyrate, elevates seizure threshold in the rat. *Dev Neurosci* 1999; 21: 400-406
- Rho JM, Anderson GD, Donevan SD, White HS. Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in L- β -hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia* 2002; 43: 358-361
- Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, et al. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2003; 54: 219-226
- Gasior M, French A, Joy M et al. The anticonvulsant activity of acetone, the major ketone body in the ketogenic diet, is not dependent on its metabolites acetol, 1,2-propanediol, methylglyoxal or pyruvic acid. *Epilepsia* 2007; 48: 793-800
- Hori A, Tandon P, Holmes GL et al. Ketogenic diet: effects on expression of kindled seizures and behavior in adult rats. *Epilepsia* 1997; 38: 750-758

33. Nylen K, Likhodii SS, Hum KM et al. A ketogenic diet and diallyl sulfide do not elevate afterdischarge thresholds in adult kindled rats. *Epilepsy Res* 2006; 71: 23-31
34. Seymour KJ, Bluml S, Sutherland J et al. Identification of cerebral acetone by 1H-MRS in patients with epilepsy controlled by ketogenic diet. *MAGMA* 1999; 8: 33-42
35. Nordli DR, de Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997; 38: 743-749
36. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U et al. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 64: 115-125
37. Thio LL, Wong M, Yamada KA. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54: 325-331
38. Bough KJ, Schwartzkroin PA, Rho JM. Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus in vivo. *Epilepsia* 2003; 44: 752-760
39. Erecinska M, Nelson D, Daikhin Y et al. Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *J Neurochem* 1996; 67: 2325-2334
40. Abdul-Ghani AS, Norris PJ, Smith CC et al. Effects of gamma-acetylenic GABA and gamma-vinyl GABA on synaptosomal release and uptake of GABA. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 1203-1209
41. Juge N, Gray JA, Omote H et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron* 2010; 68: 99-112
42. Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE et al. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms. *J Child Neurology* 2013; 28: 1027-1033
43. Masino SA, Li T, Theofilas P et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors. *J Clin Invest* 2011; 121: 2679-2683
44. Szot P, Weinshenker D, Rho JM et al. Norepinephrine is required for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Brain Res Dev Brain Res* 2001; 129: 211-214
45. Martillotti J, Weinshenker D, Liles LC et al. A ketogenic diet and knockout of the norepinephrine transporter both reduce seizure severity in mice. *Epilepsy Res* 2006; 68: 207-211
46. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 43-58
47. Ahola-Erkkilä S, Carroll CJ, Peltola-Mjösund K et al. Ketogenic diet slows down mitochondrial myopathy progression in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 1974-1984
48. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 238-244
49. Tanner GR, Lutas A, Martinez-François JR et al. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci* 2011; 31: 8689-8696
50. Voskuyl RA, Vreugdenhil M. Effects of essential fatty acids on voltage-regulated ionic channels and seizure thresholds in animals. In: Mostofsky DI, Yehuda S, Salem N (eds): *Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions*. Totowa, N.J.: Humana Press 2001: 63-78
51. Jeong EA, Jeon BT, Shin HJ et al. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures. *Exp Neurol* 2011; 232: 195-202
52. Kim do Y, Rho JM. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 113-120
53. Arsov T, Mullen SA, Rogers S et al. Glucose transporter 1 deficiency in idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012; 72: 807-815
54. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; 53: 1503-1510
55. Suis A, Dedeken P, Groffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844
56. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol* 2013; Band 55: 440-447
57. Klepper J, Leidencker B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013; 28: 1045-1048
58. Fritsch G, Hitzig E. *International Classics in Epilepsy and Behavior: 1870. Electric excitability of the cerebrum [Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns]*. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 123-130
59. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967; 214: 1020-1021
60. Famm K. A jump-start for electroceuticals. *Comment Nature* 2013; 496: 159-161
61. Bergey GK, Britton JW, Cascino GD et al. Implementation of an external responsive neurostimulator system in patients with intractable epilepsy undergoing intracranial seizure monitoring. (Poster 2.182). *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 7): S191
62. Schindler K, Elger CE, Lehnertz K. Increasing synchronization may promote seizure termination: evidence from status epilepticus. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1955-1968
63. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004; 123: 299-336
64. Vonck K, Van Laere K, Dedeurwardere S et al. The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: the current status. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 394-401
65. Zagon A, Kemeny AA. Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia* 2000; 41: 1382-1389
66. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibres does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001; 42: 586-589
67. Ko D, Heck C, Grafton S et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H215O blood flow imaging. *Neurosurgery* 1996; 39: 426-430
68. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1166-1173
69. Ko D, Grafton ST, Gott P et al. PET 15O cerebral blood flow study of vagus nerve stimulation: progressive changes over time and correlation with efficacy. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 6): S101
70. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983-990
71. Krahl SE, Clark KB, Smith DC et al. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714
72. Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA et al. Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients.

- Biol Psychiatry* 2004; 56: 418-426
73. Marrossu F, Serra A, Maleci A et al. Correlation between GABAA receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 55: 59-70
 74. Fought E, Tatum W. Trigeminal stimulation: a superhighway to the brain? (Editorial) *Neurology* 2013; 80: 780-781
 75. Thompson JL, Zaveri HP, McCarthy K et al. Vagus nerve stimulation effects on intracranial EEG spectra recorded from cortex and thalamus. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 7): S138
 76. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 434-441
 77. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999; 134: 563-566
 78. Lundgren J, Amark P, Blennow G et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 809-813
 79. Vonck K, Boon P, D'Havé M et al. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure* 1999; 8: 328-334
 80. Boon P, Vonck K, de Reuck J et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Seizure* 2002; 11(Suppl A): A448-455
 81. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 57-63
 82. Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 1996; 37: 1111-1116
 83. Biggio F, Gorini G, Utzeri C et al. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1209-1221
 84. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995; 22: 53-62
 85. Nagel SJ, Najm IM. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neuromodulation* 2009; 12: 270-280
 86. Fisher R, Salanova V, Witt T et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908
 87. Morrell MJ. RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295-1304
 88. Cooper IS, Upton AR. Use of chronic cerebellar stimulation for disorders of disinhibition. *Lancet* 1978; 311: 595-600
 89. Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98: 192-196
 90. Krauss GL, Fisher RS. Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. *Adv Neurol* 1993; 63: 231-245
 91. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J et al. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 407-416
 92. Wright CD, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769-774
 93. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071-1081
 94. Graber KD, Fisher RS. Deep brain stimulation for epilepsy: animal models. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds): *Jaspers Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition. Oxford: Oxford Press, 2013: 1025-1040
 95. Mirski MA, Tsai YC, Rossell LA et al. Anterior thalamic mediation of experimental seizures: selective EEG spectral coherence. *Epilepsia* 2003; 44: 355-365
 96. Mirski MA, Ziai WC, Chiang J et al. Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. *Seizure* 2009; 18: 64-70
 97. Nishida N, Huang ZL, Mikuni Y et al. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamus activates the histaminergic system to exert antiepileptic effect in rat pentylenetetrazol model. *Exp Neurol* 2007; 205: 132-144
 98. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28: 421-430
 99. Velasco F, Velasco M, Velasco AL et al. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. *Epilepsia* 1993; 34: 1052-1064
 100. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203-1212
 101. Velasco F, Velasco M, Velasco AL et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia* 1995; 36: 63-71
 102. Pasmicu A, Denoyer Y, Haegelen C et al. Modulation of paroxysmal activity in focal cortical dysplasia by centromedian thalamic nucleus stimulation. *Epilepsy Res* 2013; 104: 264-268
 103. Pedersen JL, Barloese M, Jensen RH. Neurostimulation in cluster headache: a Review of current progress. *Cephalalgia* 2013; 33: 1179-1193
 104. Vonck K, Boon P, Achten E et al. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 556-565
 105. Vonck K, Boon P, Claeys P et al. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 5): S98-S99
 106. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA et al. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2013; epub ahead of print August 16. doi:pil: S1059-1311(13)00228-8 10.1016/j.seizure.2013.08.005.
 107. Bondallaz P, Boex C, Rossetti AO et al. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2013; 22: 390-395
 108. Wyckhuys T, Raedt R, Vonck K et al. Comparison of hippocampal deep brain stimulation with high (130 Hz) and low frequency (5 Hz) on afterdischarges in kindled rats. *Epilepsy Res* 2010; 88: 239-246
 109. Koubeissi MZ, Kahrman E, Syed TU et al. Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013; epub ahead of print April 24. doi: 10.1002/ana.23915
 110. Fanselow EE, Reid AP, Nicoletis MA. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation. *J Neurosci* 2000; 20: 8160-8168
 111. Pop J, Murray D, Markovic D et al. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 574-576
 112. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013; 80: 786-791
 113. Pack AM. Trigeminal nerve stimulation may not be effective for the

treatment of refractory partial seizures. *Epilepsy Curr* 2013; 13: 164-165

114. Stefan H, Kreiselmeyer G, Kerling F et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53: e115-118
115. Di Genaro G, Quarato PP, Sebastiano F et al. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1169-1177
116. Harreby KR, Sevencu C, Strujik JJ. Early seizure detection in rats based on vagus nerve activity. *Med Biol Eng Comput* 2011; 49: 143-151
117. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01325623>
118. Cincotta M, Borgheresi A, Gambetti C et al. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1827-1833
119. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858
120. Chen R, Classen J, Gerloff C et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1405
121. Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M et al. Spread of electrical activity at cortical level after repetitive stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res* 2002; 147: 186-192
122. Theodore WH, Hunter K, Chen R et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59: 560-562
123. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 60: 447-455
124. Cantello R, Rossi S, Varrasi C et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 366-374
125. Joo EY, Han SJ, Chung SH et al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 702-708
126. Sun W, Mao W, Meng X et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia* 2012; 53: 1782-1789

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Stephan Rüegg
Leiter EEG, Epileptologie
und Neurointensivmedizin
Abteilung für Klinische Neurophysiologie
Neurologische Klinik
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH 4031 Basel
Tel. 0041 61 265 41 66
Fax 0041 61 265 56 38
Stephan.Rueegg@usb.ch