



Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Christian Damsa / Genève
Thomas Dorn / Zürich
Jürgen Drewe / Basel
Jean-Marc Fritschy / Zürich
Hennric Jokeit / Zürich
Günter Krämer / Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer / Tschugg
Margitta Seeck / Genève
Gabriele Wohlrab / Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori / Aarau
Paul-André Despland / Lausanne
Giovanni B. Foletti / Lavigny
Jean-Marc Fritschy / Zürich
Regina Henggeler-Dimmler / Unterägeri
Christian W. Hess / Bern
Kazimierz Karbowski / Muri b. Bern
Max Kaufmann / Basel
Günter Krämer / Zürich
Theodor Landis / Genève
Klaus Meyer / Tschugg
Christoph Pachlatko / Zürich
Markus Schmutz / Basel
Franco Vassella / Bremgarten
Jean-Guy Villemure / Lausanne
Heinz-Gregor Wieser / Zürich

Inhalt

Editorial	169
Importance des canaux ioniques dans les épilepsies et leur transmission génétique <i>Daniel Bertrand</i>	170 – 173
Bedeutung von „Multidrug“-Transportern der Blut-Hirn-Schranke bei therapie-refraktärer Temporallappen-Epilepsie <i>Hisashi Kubota, Thomas Langmann, Gerd Schmitz, Heinz-Gregor Wieser, Yasuhiro Yonekawa und Karl Frei</i>	174 – 177
Die Bedeutung der Neurogenese bei der Temporallappenepilepsie <i>Debora Ledergerber und Jean-Marc Fritschy</i>	178 – 186
GABA_A Receptors in Human Temporal Lobe Epilepsy <i>Fabienne Loup</i>	187 – 194
Functional Imaging in Different Epileptic Syndromes <i>Mary Kurian, Laurent Spinelli, Margitta Seeck and Christoph M. Michel</i>	195 – 203
Bericht der Klassifikations-Kerngruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie <i>Jerome Engel, Jr., Vorsitz</i>	204 – 218
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	219 – 223
Kongresskalender	224 – 226



Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: **Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.**

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
3. **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.
4. **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren

arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- **Zusammenfassung, Résumé und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (je maximal 250 Wörter).
- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).

Prof. Dr. J.-M. Fritschy



Diese Ausgabe von „Epileptologie“ gibt einen Überblick über die Vielfalt der aktuellen Epilepsieforschung in der Schweiz. Die fünf Beiträge decken ein breites Spektrum von Methoden und Ansätzen ab. Sie reichen von der Darstellung genetischer und molekularer Forschung von Ionenkanälen über die Untersuchung der Neurogenese bis zur Entwicklung von multimodalen bildgebenden Verfahren für die Diagnose und Lokalisation epileptischer Anfälle. Trotz ihrer thematischen Breite haben alle Forschungsansätze das gemeinsame Ziel, die der Epilepsie-bedingten Anpassungen des Gehirns zu Grunde liegenden Mechanismen aufzuklären und deren Bedeutung für die Pathophysiologie von Epilepsien zu ermitteln. Der Fachbegriff „Plastizität“ beinhaltet die Fähigkeit von Nervenzellen und neuronalen Netzwerken des Gehirns, ihre Struktur und Funktion während ihres Bestehens zu verändern. So werden die Schaltkreise des Gehirns während des ganzen Lebens an innere Bedürfnisse und externe Ereignisse angepasst. Somit ist neuronale Plastizität eng mit Lernen und Gedächtnis verknüpft und erlaubt zum Beispiel Epilepsie-Patienten die Erhaltung der Hirnfunktionen zwischen epileptischen Anfällen. Neuronale Plastizität ist jedoch auch beteiligt an der Epileptogenese, denn sie ist die Grundlage für die Bildung abnormer neuronaler Schaltkreise, welche die Erregbarkeit bestimmter Hirnregionen erhöhen und so Anfälle überhaupt erst ermöglichen. Die Aufklärung der molekularen und zellulären Grundlagen neuronaler Plastizität im Tiermodell und die Untersuchung struktureller Änderungen in Hirngewebe von Epilepsiepatienten sind unerlässlich, um diese Mechanismen zu verstehen.

Neben der Suche nach Ursachen von Epilepsien und der Aufklärung pathophysiologischer Mechanismen bleibt die Verbesserung der Diagnostik ein besonders wichtiges Ziel der Epilepsieforschung. Der letzte Beitrag zeigt eindrucksvoll, wie die Fortschritte der Diagnostik von technologischen Entwicklungen, in diesem Beispiel im Bereich der bildgebenden Verfahren, abhängig sind.

Im Namen der Autoren dieses Heftes hoffe ich, trotz der vielen Fachbegriffe und der komplexen Semantik der Wissenschaft, das Interesse der Leserschaft von „Epileptologie“ für die Hirnforschung geweckt zu haben.

A handwritten signature in blue ink that reads "Fritschy".

Jean-Marc Fritschy

Résumé

L'électroencéphalogramme est, aujourd'hui, l'un des outils les plus importants dans le diagnostic de l'épilepsie. L'étude du fonctionnement du système nerveux a permis de comprendre que les signaux observés au niveau de l'électroencéphalogramme reflètent l'activité des cellules nerveuses qui le composent. Ces études ont en outre mis en évidence l'importance des phénomènes électriques et chimiques qui permettent la transmission de l'information entre cellules nerveuses ou encore la propagation de l'influx nerveux le long des nerfs. Grâce aux progrès réalisés dans les domaines de la génétique, de la biologie moléculaire et de l'électrophysiologie, il est apparu que le fonctionnement des neurones est conditionné par les protéines qui sont exprimées à la surface de leur membrane. Ceci explique que des modifications même minimales du code génétique peuvent avoir des répercussions majeures sur le fonctionnement des neurones et que cela peut engendrer des dysfonctionnements comme l'épilepsie. Ce travail illustre, aux vues des données les plus récentes, la contribution des origines génétiques dans l'épilepsie.

Epileptologie 2006; 23: 170 – 173

Mots clés: Epilepsie, génétique, canaux ioniques, activité électrique

The Importance of Ion Channels in Epilepsies and their Genetic Transmission

Electroencephalography is one of the best tools available for the clinician in the diagnosis of epilepsy. Studies of the central nervous system allowed understanding of the origin of the electric signal captured at the scalp in electroencephalography and showed that it reflects the activity of the nervous cells from the brain. These studies further revealed the determinant contribution of electrical and chemical properties that govern transmission of information between neurons or the propagation of the nervous flux along the nerves. Progresses in genetics, molecular biology and electrophysiology later unveiled the determinant role of membrane proteins in the neuronal function. This explains why very small modifications of the genetic code may engender major modifications of the nervous function and can be at the origin of brain disorders such as epilepsy. In this work, we review, in the light of these latest findings our understanding of the genetic contribution in epilepsy.

*Daniel Bertrand,
Département de Neurosciences, Centre médical Uni-
versitaire, Genève*

Key words: Epilepsy, genetics, ion channels, electrical activity

Die Bedeutung der Ionenkanäle bei Epilepsien und ihrer genetischen Übertragung

Die Elektroenzephalographie ist eine der besten Methoden zur klinischen Diagnose der Epilepsie. Dank zahlreichen Untersuchungen im Nervensystem ist heutzutage gut bekannt, wie die elektrischen Signale, die im Elektroenzephalogramm registriert werden, entstehen, und wie sie die Aktivität der Nervenzellen widerspiegeln. Diese Studien haben auch gezeigt, dass die Weiterleitung elektrischer Signale entlang der Nervenbahnen sowie die Freisetzung von chemischen Botenstoffen an Kontaktstellen zwischen Nervenzellen den Informationsfluss im Gehirn generieren. Fortschritte der Genetik, der Molekularbiologie und der Elektrophysiologie haben dann enthüllt, wie die funktionellen Eigenschaften von Nervenzellen durch eine Vielfalt von Proteinen in ihrer Zellmembran abgestimmt werden. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass Mutationen in den Genen, welche für diese Proteine kodieren, erhebliche Störungen im Nervensystem auslösen können und neurologische Krankheiten wie Epilepsien verursachen. In dieser Arbeit werden die neusten Befunde der molekularen Genetik zum Verständnis der genetisch bedingten Epilepsien dargestellt.

Schlüsselwörter: Epilepsie, Genetik, Ionenkanäle, elektrische Aktivität

Introduction

L'enregistrement électroencéphalographique (EEG) est l'un des outils les plus importants pour le neurologue lorsqu'il souhaite diagnostiquer une épilepsie. Pour comprendre l'importance de cet élément dans le diagnostic, il faut savoir que le tracé de l'EEG, qui est, dans les conditions normales, une fluctuation rapide de quelques microvolts présente, lors d'une crise épileptique une signature typique avec des ondes lentes de plus grande amplitude [1]. Les mesures électriques de l'EEG, qui est réalisé à l'aide d'électrodes placées sur le scalp, donnent un reflet de l'activité électrique des cellules qui composent notre cerveau et, par conséquent, pour comprendre les origines de l'épilepsie, il est indispensable de comprendre les mécanismes sous-jacents de cette activité électrique [2].

Les cellules nerveuses de notre cerveau, aussi appelés neurones, présentent des propriétés électriques uniques qui sont à la base de toute activité nerveuse. Une première propriété de ces cellules est qu'au repos, c'est-à-dire en absence d'activité, elles sont chargées négativement et présentent une différence de potentiel d'environ moins soixante millivolts. La stimulation d'un neurone, par une dépolarisation jusqu'au seuil d'excitabilité, déclenche une activité électrique transitoire rapide qui dure environ une milliseconde, soit un millième de seconde. La dépolarisation et inversion du potentiel transmembranaire jusqu'à environ plus trente millivolts est suivie d'une repolarisation qui ramène la cellule à son potentiel de repos. Cette activité électrique transitoire, dont l'amplitude totale n'excède guère le dixième de volt, est communément appelée potentiel d'action et c'est elle qui se propage le long des prolongements cellulaires des neurones, ou axones, qui forment les nerfs. Ainsi, toute activité nerveuse comme, par exemple, le contrôle d'une contraction musculaire ou la transmission d'une perception sensitive met en jeu la décharge de potentiels d'action dans les fibres nerveuses. L'amplitude des potentiels d'action est relativement constante et c'est la différence de fréquence qui permet le codage de l'information nerveuse. Une fréquence élevée correspond à une stimulation intense et une fréquence basse à une stimulation faible. Ce bref rappel de l'activité nerveuse met en évidence l'importance des phénomènes électriques dans la propagation du signal le long d'un nerf ou entre des neurones à l'intérieur même de notre cerveau. Une deuxième propriété fondamentale des neurones réside dans leur capacité de communiquer entre eux par l'intermédiaire de synapses chimiques. Les éléments principaux d'une synapse sont illustrés dans la **figure 1**.

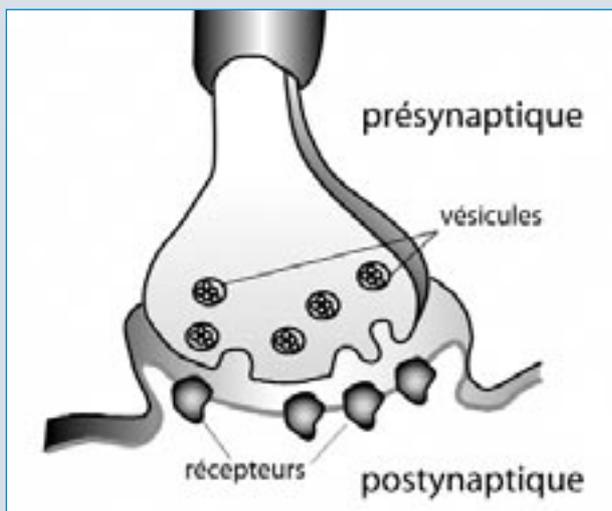


Figure 1: Schéma simplifié d'une synapse dans le système nerveux central, illustrant le stockage du neurotransmetteur dans les vésicules de la terminaison présynaptique et la présence de récepteurs dans la membrane du neurone postsynaptique.

Chaque synapse comprend une terminaison présynaptique, formée par un premier neurone, qui est séparée de la zone postsynaptique d'un autre neurone avec lequel il communique. Cette séparation physique des neurones pré- et post-synaptique implique qu'il n'existe pas de continuité électrique entre les deux cellules nerveuses et que leur communication dépend d'un mécanisme qui met en jeu des molécules chimiques, aussi appelées neurotransmetteurs. Le neurotransmetteur est synthétisé dans la partie présynaptique, ou bouton synaptique, et il est stocké dans les vésicules synaptiques. Lorsqu'un potentiel d'action envahit le bouton synaptique, il déclenche une série d'événements qui aboutissent à la libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Le neurotransmetteur diffuse rapidement dans la fente synaptique qui sépare les deux neurones et se lie sur les récepteurs qui sont présents dans la membrane du neurone postsynaptique. La liaison du neurotransmetteur sur les récepteurs entraîne à son tour des modifications des propriétés membranaires du neurone postsynaptique qui se traduisent par des modifications de faible amplitude du potentiel transmembranaire du neurone. Pour bien s'imaginer la complexité des mécanismes synaptiques il est important de se rappeler qu'une synapse mesure environ un millionième de mètre et qu'un seul neurone reçoit entre cent mille et un million de contacts synaptiques provenant d'autres neurones. Il faut en outre souligner que la transmission synaptique engendre en fonction des récepteurs qui sont activés, soit une dépolarisation ou une hyperpolarisation. La dépolarisation du neurone réduit le potentiel de repos, par exemple de moins soixante à moins cinquante cinq millivolts, alors qu'une hyperpolarisation est une augmentation du potentiel de repos. Un exemple type de neurotransmission qui est bien connu est le neurotransmetteur GABA (acide-gamma-amino-butérique) provoque l'activation de récepteurs de type GABA_A qui conduisent à une hyperpolarisation de la membrane postsynaptique [3]. A l'opposé, le neurotransmetteur glutamate active des récepteurs glutamatergiques qui induisent une dépolarisation du neurone postsynaptique. L'intégration des signaux électriques provenant d'un grand nombre de synapses peut conduire à la dépolarisation du neurone jusqu'au seuil d'excitabilité et déclencher ainsi la génération d'un ou plusieurs potentiels d'action.

Les découvertes progressives de ces éléments ont jeté une lumière nouvelle sur notre compréhension du système nerveux central et illustrent l'importance des mécanismes électriques qui sont à l'origine de toute activité neuronale. De plus, ils ont démontré sans équivoque que la communication entre cellules nerveuses s'effectue essentiellement par l'intermédiaire de molécules chimiques et permettent de comprendre pourquoi des médicaments, comme, par exemple les benzodiazépines (ex. valium) qui agissent sur les récepteurs de type GABA_A ont une action importante sur le fonctionnement du cerveau et peuvent, dans certains cas, réduire les crises épileptiques [4].

Aux vues de ces éléments, il devient clair que l'activité électrique des neurones engendre de faibles variations de potentiel qui peuvent être détectées par des électrodes placées sur le scalp et donne un premier élément sur l'importance de l'EEG dans le diagnostic de l'épilepsie [5]. Toutefois, pour progresser ultérieurement dans notre compréhension de cette affection neurologique nous devons nous pencher sur les mécanismes de base des propriétés électriques des neurones ainsi que sur le fonctionnement des récepteurs postsynaptiques.

Bien que les premiers éléments concernant le potentiel d'action aient été découverts durant la première moitié du vingtième siècle, ce n'est que dans les dix dernières années que l'on a commencé à en élucider les bases moléculaires et leur relation à la génétique. En effet, le potentiel d'action trouve son origine dans l'activité de protéines spécialisées qui sont synthétisées par les neurones et insérées dans la membrane. Ces protéines forment des canaux membranaires qui ont la particularité d'être sensible à la différence de potentiel entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Une modification du potentiel d'une vingtaine de millivolts suffit pour engendrer un changement de conformation de ces protéines et de provoquer leur ouverture ou leur fermeture. Le potentiel d'action d'un neurone dépend de l'activité de plusieurs canaux sensibles au voltage dont certains vont induire la dépolarisation cellulaire alors que d'autres vont, au contraire, provoquer la repolarisation du neurone. L'activité du neurone est donc étroitement liée aux types de protéines qui sont exprimées dans sa membrane et, évidemment, à leur bon fonctionnement.

Une protéine est une formée par une chaîne polypeptidique. Les peptides qui la constituent sont, à l'exemple d'un collier de perles, rattachés les uns aux autres par des ponts chimiques. C'est le repliement de la chaîne polypeptidique dans une structure tridimensionnelle qui confère à la protéine ses propriétés fonctionnelles. Toutes les informations nécessaires à la synthèse des protéines sont contenues dans le noyau de la cellule et plus précisément dans la séquence des acides désoxy-ribonucléiques (ADN) qui constitue le code génétique. La synthèse d'une protéine se décompose en deux étapes principales avec : a) la lecture de l'ADN et production d'un ARNm (acide ribonucléique messenger) qui est transporté en dehors du noyau jusqu'au site d'assemblage de la protéine et b) l'assemblage des peptides selon la séquence définie par l'ARNm. Le repliement de la protéine s'effectue par différents mécanismes dont certains prennent place pendant la synthèse alors que d'autres nécessitent des fonctionnements enzymatiques plus complexes. Les protéines membranaires, comme les canaux dépendants du voltage, sont insérées dans la membrane cellulaire. On notera que la durée de vie d'une protéine dans la membrane d'un neurone est de l'ordre de quelques jours. Ainsi, le bon fonctionnement d'un neurone dépend de sa capacité de synthèse de nouvelles protéines et du recyclage des anciennes protéines membranaires [2]. Cette description

succincte des processus cellulaires qui permettent la synthèse des protéines illustre l'importance de l'ADN dans le fonctionnement cellulaire. En effet, les variations mêmes mineures de la séquence génétique peuvent conduire à des variations des protéines synthétisées. Par exemple, la couleur des yeux illustre particulièrement bien les variations interindividuelles dans la synthèse des protéines et il est largement accepté que la couleur des yeux se transmet de manière génétique. Il est donc facilement imaginable de concevoir que les fonctionnements précis des neurones présentent des différences entre individus qui sont comparables à celles que l'on peut détecter chez les personnes qui nous entourent, par simple observation visuelle.

Bien que très précis, l'enregistrement de l'EEG ne représente qu'une mesure globale de l'activité neuronale et ne permet pas de déterminer les variations fines qui peuvent exister au niveau des potentiels d'action. Pour comprendre l'origine des ondes lentes et de grande amplitude observées pendant une crise d'épilepsie, il faut se pencher sur le fonctionnement d'un ensemble de neurones ou, autrement dit, d'un réseau neuronal. Lorsque les neurones fonctionnent normalement, leur activité est dite asynchrone, car ils ne déchargent pas des potentiels d'action tous au même instant. Ceci explique que le tracé de l'EEG est de faible amplitude et de fréquence rapide, car il reflète fidèlement les décharges de milliers de neurones qui ont chacun une activité relativement indépendante. L'observation d'ondes lentes de grande amplitude indique, en revanche, une synchronisation de l'activité neuronale [5-8]. C'est-à-dire que pour différentes raisons, les décharges des neurones s'effectuent de manière simultanée. Ceci engendre un dysfonctionnement du réseau neuronal qui est l'origine de la crise d'épilepsie [9].

En se basant sur les éléments énoncés précédemment il est aisé de comprendre que l'activité des neurones dépend d'une part des transmissions synaptiques et d'autre part de la propagation de l'influx nerveux par l'intermédiaire du potentiel d'action. Dès lors, il est évident qu'une perturbation soit des processus synaptiques, soit du déclenchement ou de la propagation du potentiel d'action peut engendrer des conséquences majeures dans le fonctionnement nerveux. A l'image d'autres affections génétiques, on peut supposer que les affections graves qui conduisent à un dysfonctionnement profond comme, par exemple, l'impossibilité de générer un potentiel d'action, ont des conséquences létales et, par conséquent, ne sont pas observées dans la population. En revanche des mutations moins importantes qui n'affectent pas les propriétés fondamentales de l'activité neuronale seront soit silencieuses ou ne seront observées que dans des situations particulières.

L'évaluation clinique d'un grand nombre d'épilepsies à progressivement mis en lumière que certaines formes d'épilepsies sont génétiquement transmissibles. L'origine génétique de ces épilepsies a ensuite pu être déter-

minée et l'on connaît aujourd'hui un répertoire grandissant de mutations qui peuvent amener à ces maladies neurologiques [10-16]. Les mutations répertoriées à ce jour comprennent de nombreuses formes, les plus simples étant la permutation d'une seule base dans le code génétique jusqu'aux modifications complexes dans lesquelles un segment entier du code est modifié. A l'échelle des protéines, ceci se répercute soit par une modification ponctuelle avec, par exemple, la substitution d'un seul acide aminé ou, dans les cas extrêmes par l'absence totale de la protéine correspondant au gène affecté. Toutefois, dans la plupart des cas, l'ensemble des individus porteurs d'une mutation, ou d'une modification du code génétique, ne sont pas nécessairement affectés. Cette observation s'explique par plusieurs phénomènes. Tout d'abord il est important de rappeler que notre code génétique provient du père et de la mère et que nos cellules comprennent deux copies correspondantes, ou allèles, qui fonctionnent principalement en parallèle. On peut donc considérer qu'il existe en parallèle deux synthèses pour une même protéine et que les effets délétères d'une mutation peuvent être contrebalancés par l'expression d'une protéine non altérée [17]. De plus, le bon fonctionnement cellulaire est garanti par une redondance importante et, par exemple, il existe des familles entières de gènes codants pour des canaux dépendant du voltage d'un type déterminé. Ceci explique que, dans la plupart des cas, les variations interindividuelles n'engendrent pas de dysfonctionnements significatifs et ne donnent lieu à des conséquences pathologiques que dans une minorité de la population.

Les connaissances acquises au cours de ces dernières années ont permis des progrès substantiels dans notre compréhension des mécanismes sous-jacents de l'épilepsie. Aussi, bien que le tracé EEG reste l'outil de base qui permette au clinicien de mesurer de manière objective la présence de crises épileptiques, les apports de la génétique et de la recherche fondamentale permettent d'éclairer d'une lumière nouvelle ces affections neurologiques.

L'augmentation des capacités de séquençages et de leur rapidité représente un atout indispensable pour confirmer les bases héréditaires qui sont parfois suspectées. Une meilleure compréhension des gènes impliqués et de leur fonctionnement permettra à terme d'ouvrir de nouvelles stratégies thérapeutiques qui seront adaptées à chaque patient. Un traitement plus adapté et, parfois même développé avant l'apparition des symptômes cliniques, peut être espéré et illustre l'importance d'une compréhension des mécanismes intimes qui sont à l'origine d'une maladie aussi invalidante que l'épilepsie.

Références

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
2. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience Exploring the Brain*. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams Wilkins, 2001
3. Mohler H, Malherbe P, Draquhn A et al. GABA_A-receptor subunits: functional expression and gene localisation. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1990; 46: 23-34
4. Butler T. Central and peripheral benzodiazepine receptors. *Epilepsia* 2006; 47: 450-451
5. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004; 123: 299-336
6. Gavaret M, Badier JM, Marquis P et al. Electric source imaging in frontal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 358-370
7. Mosher JC, Baillet S, Leahy RM. EEG source localization and imaging using multiple signal classification approaches. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 225-238
8. Steriade M, Amzica F, Timofeev I. Cellular basis of transition between sleep and electrographic seizures. *Med Sci (Paris)* 2003; 19: 999-1002
9. Avoli M, Louvel J, Pumain R et al. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Prog Neurobiol* 2005; 77: 166-200
10. Steinlein OK. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 400-408
11. Audenaert D, Schwartz E, Claes KG et al. A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology* 2006; 67: 687-690
12. Fedi M, Berkovic SF, Marini C et al. A GABA_A receptor mutation causing generalized epilepsy reduces benzodiazepine receptor binding. *Neuroimage* 2006; 32: 995-1000
13. Moulard B, Picard F, le Hellard S et al. Ion channel variation causes epilepsies. *Brain Res Rev* 2001; 36: 275-284
14. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 421-430
15. Mulley JC, Scheffer IE, Harkin LA et al. Susceptibility genes for complex epilepsy. *Hum Mol Genet* 2005; 14(Spec No. 2): R243-249
16. Mulley JC, Scheffer IE, Petrou S et al. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum Mutat* 2005; 25: 535-542
17. Bertrand D. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors and epilepsy. *Epilepsy Curr* 2002; 2: 191-193

Adresse de correspondance :

Prof. Daniel Bertrand

Dept of Neuroscience

Centre Médical Universitaire

1, rue Michel Servet

CH 1211 Genève 4

Tel. 0041 22 379 5356

Fax 0041 22 379 5402

daniel.bertrand@medecine.unige.ch

Hisashi Kubota¹, Thomas Langmann², Gerd Schmitz², Heinz-Gregor Wieser³, Yasuhiro Yonekawa⁴ und Karl Frei⁴

¹ Department of Neurosurgery, Yamaguchi University, Japan

² Institut für Klinische Chemie, Universität Regensburg, Deutschland

³ Neurologische Klinik, Universitätsspital Zürich

⁴ Neurochirurgische Klinik, Universitätsspital Zürich

Zusammenfassung

In der letzten Dekade hat sich das Wissen um die Mechanismen, welche zur Epileptogenese und zur Entwicklung der Pharmakoresistenz beitragen könnten, wesentlich vertieft. Bei Letzterem standen die Untersuchung von Transportproteinen, so genannten Efflux-transportern wie das P-Glykoprotein (P-gp) oder die „Multi-drug resistance associated proteins“ (MRP) im Vordergrund.

Unsere Untersuchungen an epileptogenen humanen Gewebe nach selektiver Amygdalohippokampektomie (sAHE) zeigten eine Expression von Pgp, MRP1, und MRP2 im Hippokampus. Dabei war P-gp and MRP1 nicht nur auf Endothelien, sondern auch auf Parenchymzellen exprimiert. Die Isolation und Kultivierung von mikrovaskulären Endothelzellen (MVEC) aus Resektaten von Temporallappenepilepsie (TLE)-Patienten als auch Kontrollgewebe ermöglichten deren molekulare und funktionelle Charakterisierung. Eine Überexpression auf der mRNA-Ebene wurde für Pgp als auch MRP1 gefunden, währenddem die Transportfunktion nur für MRP signifikant erhöht war.

Epileptologie 2006; 23: 174 – 177

Schlüsselwörter: „Multidrug“-Transporter, Pharmakoresistenz, Temporallappen-Epilepsie

Potential role of multi-drug transporters at the blood-brain barrier in medically intractable temporal lobe epilepsy

The last decade has seen a vast increase in the understanding of cellular mechanisms which may contribute to epileptogenesis and the development of pharmacoresistance. Multi-drug transporters (MDT) such as multi-drug resistance protein (MDR), also referred as P-glycoprotein (Pgp), and multi-drug resistance-associated proteins (MRP), are candidates to cause medically intractable epilepsy. Investigations of human epilepto-

genic tissue from selective amygdalohippocampectomy (sAHE) revealed expression of Pgp, MRP1, and MRP2. Pgp and MRP1 were expressed not only on endothelium of the hippocampus but also by parenchymal cells. Isolated and cultured microvascular endothelial cells (MVEC) from epileptic patients and controls were investigated on the mRNA and activity level of the transporters. Both, Pgp and MRP1 mRNA were up-regulated, whereas MRP activity was only found in MVEC from epileptic patients.

Key words: Multi-drug transporter, pharmacoresistance, temporal lobe epilepsy

Le rôle des “multi-drug transporters” de la barrière hémato-encéphalique dans l'épilepsie du lobe temporal réfractaire aux traitements

Depuis une dizaine d'années, on connaît beaucoup mieux les mécanismes susceptibles de contribuer à l'épileptogenèse et au développement de la pharmacorésistance. Pour ce dernier phénomène, les recherches se sont surtout concentrées sur les protéines transporteuses, dites transporteurs d'efflux comme la glycoprotéine P (P-gp), ou les « protéines associées à la résistance multiple aux médicaments » (MRP).

Nos examens de tissu épiléptogène humain après une amygdalo-hippocampectomie sélective (sAHE) ont montré une expression de Pgp, MRP1 et MRP2 dans l'hippocampe. La P-gp et les MRP1 étaient exprimées non seulement sur les cellules endothéliales, mais aussi sur les cellules parenchymes. L'isolation et la culture de cellules endothéliales microvasculaires (CEMVC) de résectats de patients avec une épilepsie du lobe temporal (ELT) et de tissu de contrôle a permis leur caractérisation moléculaire et fonctionnelle. Une surexpression au niveau mRNA a été constatée pour la Pgp aussi bien que pour les MRP1, tandis que la fonction de transport n'était significativement élevée que pour les MRP.

Mots clés : Epilepsie, résistance de pharmacologie, multi-drug transporter

Einleitung

Patienten mit Temporallappen-Epilepsie (TLE) und mesialer temporaler Sklerose (MTS) repräsentieren den grössten Anteil an medikamentös therapieresistenten Epilepsien. Dabei kommt es im Hippokampus von Epilepsiepatienten mit Ammonshornsklerose zu einem Verlust von Neuronen mit einer Vermehrung von Astrozyten, einer so genannten Gliose. Da nach einer selektiven Amygdalohippokampektomie (sAHE) mehr als 80% der Patienten anfallsfrei [1] werden, stellt sich die Frage nach den Ursachen der Pharmakoresistenz. In das Zentrum des Interesses gelangten dabei die Effluxtransporter an der Blut-Hirn- sowie an der Blut-Liquor-Schranke, die dafür verantwortlich sein könnten, dass die für eine pharmakologische Wirkung notwendigen Konzentrationen der Antiepileptika nicht erreicht werden können. Mittlerweile wurde schon eine grosse Anzahl solcher Transporterproteine an den oben erwähnten Barrieren beschrieben [2-4]. Dazu zählen sowohl das P-Glykoprotein (P-gp) als auch die so genannten „Multidrug-resistance-associated“-Proteine (MRPs), welche zur Superfamilie der „ATP-binding cassette (ABC)-Transporter“ gehören, und denen eine Beteiligung bei der pharmakoresistenten Epilepsie in diversen Studien zugeschrieben worden ist [5-9].

Durch die Verwendung P-gp/MRP-spezifischer Inhibitoren, gentechnisch veränderter Mäuse (Knockout-Mäuse) oder -Zellen, konnte für einige Antiepileptika (AED) gezeigt werden, dass sie als Substrate dieser Effluxtransporter dienen können [10, 6, 7, 11]. Von den 48 bekannten ABC-Transportern sind ca. 1/3 mit einer Pharmakoresistenz assoziiert [12-14].

Im Gegensatz zu normalem Hirngewebe findet man bei verschiedenen Pathologien des Zentralnervensystems, wie Tumoren oder Epilepsien, eine Überexpression von „Multidrug“-Transportern [15]. Bei der pharmakoresistenten Epilepsie gelten P-gp, MRP1 und MRP2 als potentielle Kandidaten [16, 5-7, 17, 8, 9]. So konnte in epileptischen Läsionen die Expression von P-gp nicht nur in Endothelzellen sondern auch in Astrozyten und Neuronen gezeigt werden [16, 18, 8]. Auf molekularer Ebene wurde für Endothelzellen, die aus epilepsiechi-

urgischen Resektaten isoliert wurden, gezeigt, dass die mRNAs für P-gp, MRP2 und MRP5 überexprimiert sind [5].

Aufgrund der unklaren Sachlage untersuchten wir die Expression der „Multidrug“-Transporter P-gp, MRP1 und MRP2 an hippokampalen Gewebeschnitten sowie an isolierten und kultivierten Endothelzellen nach selektiver Amygdalohippokampektomie von Patienten mit pharmakoresistenter TLE und entsprechenden Kontrollen [19]. Als Novum bestimmten wir auch die P-gp und MRP-Aktivitäten der isolierten Endothelzellen von Epilepsiepatienten und verglichen diese mit Kontrollen. Dabei verwendeten wir einerseits den klinisch erprobten P-gp-Inhibitor Verapamil [18, 10] als auch die MRP-Inhibitoren Probenecid und Indomethacin [10, 7, 20].

Expression der „Multidrug“-Transporter P-gp, MRP1 und MRP2 im Hippokampus von Patienten mit TLE

Die immunhistochemische Untersuchung der Resektate von 5 Patienten mit TLE zeigte uns, dass P-gp nicht nur im Hippokampus, sondern auch im Gyrus parahippocampalis (Gph) exprimiert ist. Die zelluläre Lokalisierung war vorwiegend auf Endothelien (**Abbildung 1A**) beschränkt neben vereinzelt Hirnparenchymzellen (unter anderem Astrozyten).

Im Gegensatz dazu, fand sich MRP1 nicht nur hauptsächlich auf Hirnparenchymzellen, sondern auch prädominant im Gyrus parahippocampalis (**Abbildung 1B**). Da viele der MRP1-positiven Zellen perivaskulär angeordnet waren, konnten die positiven Signale nicht immer von Perizyten und Endothelzellen unterschieden und eindeutig den Endfüssen von Astrozyten oder Mikrogliazellen zugeordnet werden.

Die MRP2-Expression konnte nur in einem (Patient 1) der fünf untersuchten Resektate nachgewiesen werden. Dabei zeigten sowohl Endothelzellen als auch Astrozyten ein positives Signal im Hippokampus (**Abbildung 1C**).

Interessanterweise zeigte sich nicht nur in allen untersuchten Resektaten eine Expression von P-gp, son-

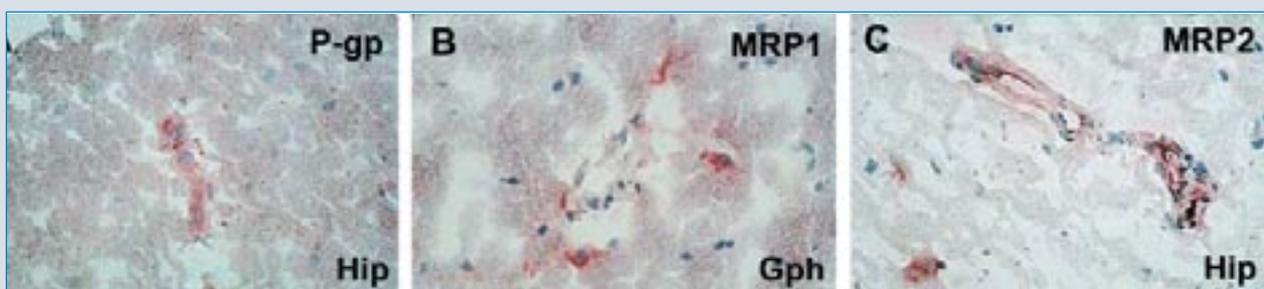


Abbildung 1: Immunhistochemischer Nachweis der P-gp-, MRP1- und MRP2-Expression im Hippokampus eines Patienten mit TLE.

A. P-gp-Expression auf Endothelzellen des Hippokampus (Hip)

B. MRP1-Expression in Hirnparenchymzellen des Gyrus parahippocampalis (Gph)

C. MRP2-Expression auf Endothelzellen und Hirnparenchymzellen des Hippokampus (Hip)

dern diese war über alle Regionen des Hippokampus gleichmässig verteilt (**Abbildung 2**). Ganz anders war das Verteilungsmuster von MRP1, das sich nur im Gyrus parahippocampalis zeigte – ausser bei Patient 2 – der in dieser Region aber auch keine Gliose hatte.

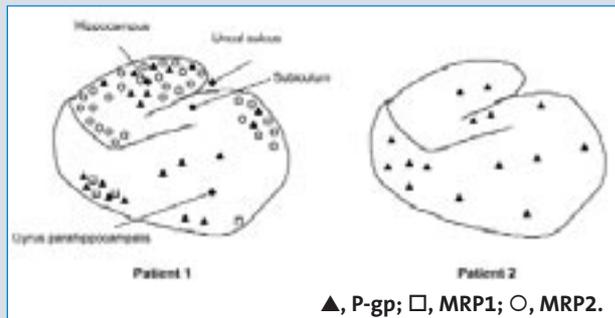


Abbildung 2: Immunhistochemische Lokalisierung der P-gp-, MRP1- und MRP2-Expression im Hippokampus zweier Patienten mit TLE.

Expression von P-gp, MRP1 und MRP2 in mikrovaskulären Endothelzellen

Die quantitative Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)-Analyse zeigte in den Endothelzellen von Epilepsie- als auch Kontrollpatienten eine starke Expression von MRP1, eine mittlere für P-gp und eine schwache für MRP2. Sowohl MRP1 als auch P-gp waren in den Endothelzellen von Epilepsiepatienten erhöht und zwar 2,5- respektive 3,8-fach (**Abbildung 3**).

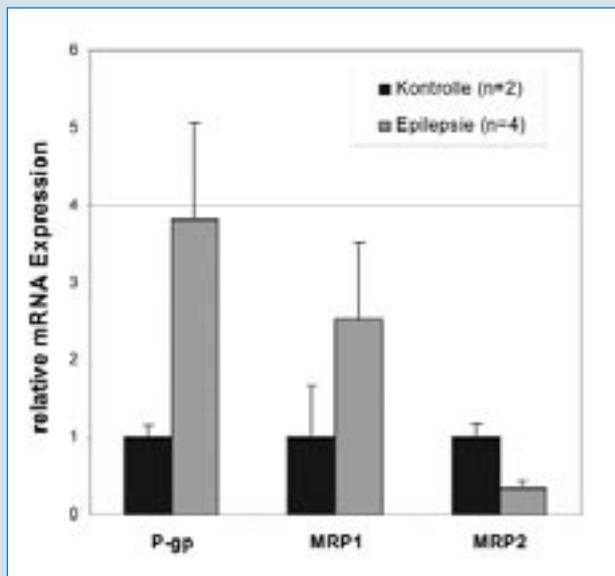


Abbildung 3: Genexpression von P-gp, MRP1 und MRP2 in isolierten Hirnendothelzellen von Epilepsie- und Kontrollpatienten. P-gp und MRP1 sind deutlich erhöht in den Endothelien von TLE-Patienten.

Die Daten der quantitativen Polymerase-Kettenreaktion repräsentieren Mittelwerte sowie deren Standardabweichungen.

Um die molekularen Befunde auch auf der Proteinebene zu überprüfen, wurde von den kultivierten Endothelzellen Lysate angefertigt und diese mittels Western Blot-Analyse untersucht. Dabei zeigte sich, dass P-gp über mehrere Zellkulturpassagen hinweg exprimiert wird und zwar sowohl in Endothelzellen von TLE- als auch Kontrollpatienten. Die MRP1-Expression war erhöht in den TLE-Patienten währenddem sich MRP2 nicht nachweisen liess.

Durch die Verwendung eines Zweikammersystems waren wir in der Lage, ein „In-vitro-Modell“ der Blut-Hirnschranke zu entwickeln. Dabei werden die zu untersuchenden Endothelzellen in entsprechenden Einsätzen, die mit Kollagen-beschichteten Membranen versehen sind, kultiviert. Nach Erreichen eines konfluenten Zellrasens können sowohl Transportstudien als auch die In-situ-Expression von Transportern durchgeführt werden. **Abbildung 4** zeigt, dass in Endothelzellen von Epilepsie-Patienten alle drei Transporter – wenn auch in unterschiedlichem Ausmass - exprimiert sind. Im Gegensatz dazu zeigen Kontroll-Endothelien nur die Expression von P-gp, nicht aber von MRP1 und MRP2. Dank der konfokalen Fluoreszenzmikroskopie („confocal laser scanning microscopy“) konnten wir zeigen, dass P-gp und MRP2 luminal und MRP1 vorwiegend ab-luminal exprimiert sind.

Die P-gp- und MRP-Aktivitäten bestimmten wir in den Endothelzellen mittels Aufnahme von Rhodamin 123 und Fluoreszein in der An- oder Abwesenheit eines P-gp- oder MRP-Inhibitors. Nicht unerwartet führte der P-gp-Inhibitor Verapamil sowohl in Epilepsie- als auch Kontrollendothelien zu einer vergleichbaren Akkumulation von Rhodamin 123. Ganz anders war dies bei der MRP-Aktivität, die nur in Endothelien von Epilepsie-Patienten messbar war.

Schlussfolgerung

Auch wenn die Pharmakoresistenz bei der TLE multifaktoriell bedingt zu sein scheint, deuten unsere Beobachtungen darauf hin, dass sich die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke durch die Überexpression von P-gp und MRP1 als „Rausschmeisser“ der AED betätigen können.

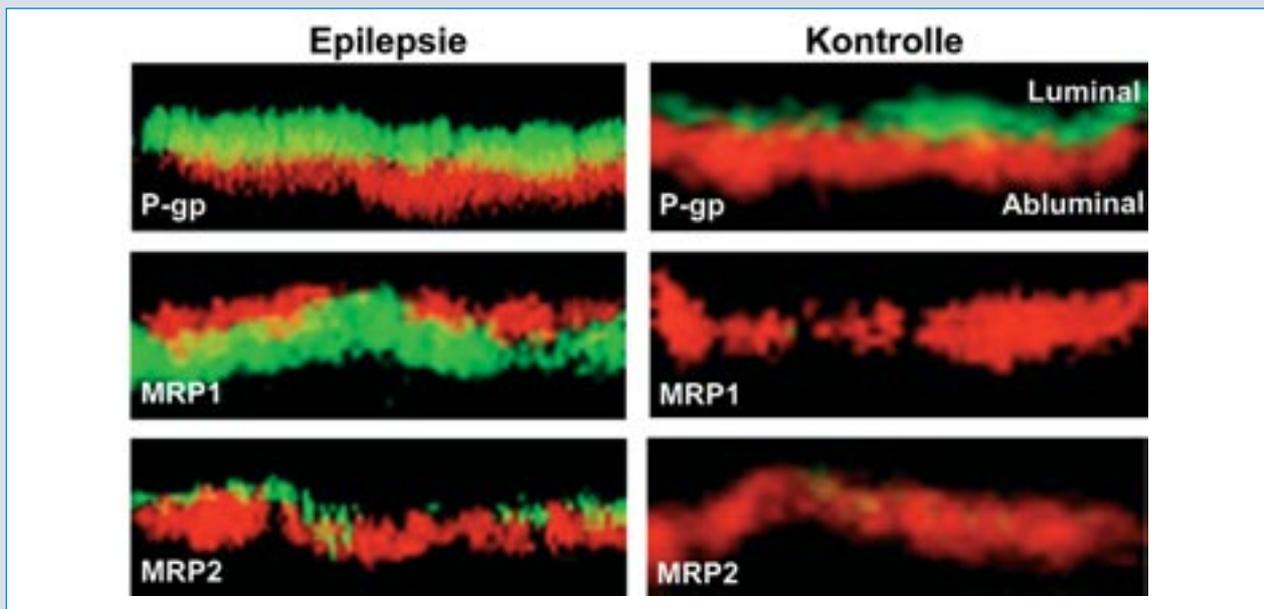


Abbildung 4: Expression und Lokalisierung von P-gp, MRP1, und MRP2 in mikrovaskulären Endothelzellen von Epilepsie- und Kontrollpatienten. Die konfokale Fluoreszenzmikroskopie zeigt eine deutlich höhere Expression von P-gp und MRP1 (beide grüne Fluoreszenz) in den Endothelzellen von Epilepsiepatienten. Die Zellkerne sind mittels Propidiumjodid rot angefärbt.

Referenzen

1. Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampectomy. *J Neurosurg* 2003; 98: 751-763
2. Kusuhara H, Sugiyama Y. Efflux transport systems for drugs at the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier (Part 2). *Drug Discov Today* 2001; 6: 206-212
3. Loscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nature Rev Neurosci* 2005; 6: 591-602
4. Mizuno N, Niwa T, Yotsumoto Y, Sugiyama Y. Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 425-461
5. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 1501-1506
6. Loscher W, Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14
7. Potschka H, Fedorowicz M, Loscher W. Multidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 124-131
8. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN et al. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002; 125: 22-31
9. Tishler DM, Weinberg KT, Hinton DR et al. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 1-6
10. Huai-Yun H, Secrest DT, Mark KS et al. Expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) in brain microvessel endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 243: 816-820
11. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol Caria AAM, van Deemter L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest* 1996; 97: 2517-2524
12. Borst P, Evers R, Kool M, Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1295-1302
13. Gottesman MM, Fojo T, Bates SE. Multidrug resistance in cancer: role of ATP-dependent transporters. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 48-58
14. Langmann T, Mauerer R, Zahn A et al. Real-time reverse transcription-PCR expression profiling of the complete human ATP-binding cassette transporter superfamily in various tissues. *Clin Chem* 2003; 49: 230-238
15. Kwan P, Brodie MJ. Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 224-235
16. Aronica E, Gorter JA, Ramkema M et al. Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 441-451
17. Seegers U, Potschka H, Loscher W. Expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in brain capillary endothelial cells and brain parenchyma of Amygdala-kindled rats. *Epilepsia* 2002; 43: 675-684
18. Hegmann EJ, Bauer HC, Kerbel RS. Expression and functional activity of P-glycoprotein in cultured cerebral capillary endothelial cells. *Cancer Res* 1992; 52: 6969-6975
19. Kubota H, Ishihara H, Langmann T et al. Distribution and functional activity of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated proteins in human brain microvascular endothelial cells in hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2006; 47: 213-228
20. Zhang Y, Han H, Elmquist WF, Miller DW. Expression of various multidrug resistance-associated protein (MRP) homologues in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res* 2000; 876: 148-153

Korrespondenzadresse:
Prof. Karl Frei
 Neurochirurgische Klinik
 Universitätsspital Zürich
 Frauenklinikstr. 10
 CH 8091 Zürich
 Tel. 0041 44 255 2479
 Fax 0041 44 255 4514
 karl.frei@usz.ch

*Debora Ledergerber und Jean-Marc Fritschy,
Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität
Zürich*

Zusammenfassung

Die meisten Neuronen im Gehirn werden während der embryonalen Entwicklung gebildet. Es gibt jedoch zwei Regionen des erwachsenen Gehirns, in denen Neurogenese (das heisst die Entstehung und Differenzierung von Nervenzellen) erhalten bleibt. Bei Temporallappenepilepsie mit hippocampaler Sklerose (TLE-HS) ist eine dieser Regionen, die subgranuläre Zone (SGZ) des Gyrus dentatus im Hippocampus, stark betroffen. Es liegen jedoch widersprüchliche Daten darüber vor, ob Neurogenese zur Entwicklung des epileptischen Fokus beiträgt oder ob sie im Gegenteil infolge der TLE-HS beeinträchtigt ist. Im Folgenden fassen wir unsere Arbeiten zu diesem Thema zusammen und stellen sie in den Kontext aktueller Forschungsergebnisse. Im Unterschied zu akuten epileptischen Anfällen, welche die Zellproliferation im Hippocampus stimulieren, ist Neurogenese in Tiermodellen von chronischer TLE reduziert. Die Beeinträchtigung von Neurogenese infolge der Dispersion der Körnerzellen im Gyrus dentatus zeigt, wie entscheidend die strukturelle Integrität der SGZ ist, um Neurogenese zu erhalten. Die aktuellen Ergebnisse legen nahe, dass in Patienten mit TLE-HS, bei denen eine Dispersion der Körnerzellschicht auftritt, Neurogenese weitgehend unterdrückt ist.

Epileptologie 2006; 23: 178 – 186

Schlüsselwörter: Zellproliferation, BrdU, subgranuläre Zone, Hippocampus, synaptische Plastizität

Significance of Neurogenesis in Temporal Lobe Epilepsy (TLE)

Although most neurons in the brain are born during development, neurogenesis (i.e. the birth and differentiation of new neurons) persists in two sites of the adult brain, including the subgranular zone (SGZ) of the dentate gyrus. This region belongs to the hippocampus and is strongly affected in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (TLE-HS). The question whether neurogenesis contributes to or is influenced by chronic epilepsy remains unsettled, due to controversial results. Here, we review recent data from experimental models of TLE, including our own work, that address this issue. While acute epileptic seizures or status epilepticus stimulate cell proliferation and neurogenesis in the hippocampus, different results are obtained in models of

chronic epilepsy. In particular, dentate gyrus granule cell dispersion in a mouse model of TLE interferes with neurogenesis, suggesting that the structural integrity of the SGZ is essential for maintaining its neurogenic potential. Since granule cell dispersion also occurs in many patients with TLE-HS, a confirmation of these results in human brain tissue would imply that neurogenesis is largely suppressed in this disease.

Key words: Cell proliferation, BrdU, subgranular zone, hippocampus, synaptic plasticity

L'importance de la neurogenèse en cas d'épilepsie du lobe temporal

La plupart des neurones du cerveau sont formés durant le développement embryonnaire. Il existe toutefois deux régions du cerveau où la neurogenèse, (autrement dit, la genèse et la différenciation de cellules nerveuses) est préservée à l'âge adulte. En cas d'épilepsie du lobe temporal avec sclérose de l'hippocampe (ELT-SH), une de ces régions, la zone sous-granulaire (ZSG) du gyrus dentelé dans l'hippocampe est fortement atteinte. Les données disponibles sont cependant contradictoires quant à savoir si la neurogenèse contribue au développement du foyer épileptique ou si au contraire, elle est entravée par la ELT-SH. Ci-après, nous résumons nos travaux à ce sujet et les plaçons dans le contexte des résultats actuels de la recherche. A la différence des crises épileptiques aiguës qui stimulent la prolifération de cellules dans l'hippocampe, la neurogenèse est réduite dans les modélisations animales d'ELT chronique. L'inhibition de la neurogenèse suite à la dispersion des cellules granulaires dans le gyrus dentelé montre à quel point l'intégrité structurelle de la ZSG est déterminante pour la préservation de la neurogenèse. Les résultats actuels suggèrent que chez les patients atteints d'ELT-SH où il se produit une dispersion de la couche de cellules granuleuses, la neurogenèse est en grande partie opprimée.

Mots clés : Prolifération de cellules, zone subgranulaire, hippocampe, plasticité synaptique

*Danksagung

Wir danken A. Zeller und H. Johannssen für die eingehende Überarbeitung des Artikels. Ein Grossteil der in diesem Artikel beschriebenen Experimente wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds (NCCR-Neuro) finanziert.

Im Strudel des Schmerzes... ...endlich Ruhe finden

Neue Indikation
periphere neuropathische
Schmerzen

LYRICA®
PREGABALIN

- *Schnelle Wirkung – ohne Titration¹*
- *Starke Wirkung – auch bei Gabapentin Non-Respondern²*
- *Einfach – 2 x täglich 1 Kapsel³*

Referenzen: 1 Freynhagen H et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-263 2 D'Urso De Cruz E et al. Long-term treatment of painful DPN and PHN with pregabalin in treatment refractory patients. Poster presented at the American Diabetes Association (ADA) 65th Scientific Session, June 10-14, 2005; San Diego, California 3 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)

Indikation: Periphere neuropathische Schmerzen, Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen.

Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, sedativer Effekt bei älteren Patienten, Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Dicyclon, Lorazepam und Ethanol verstärken. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14, 50 mg: 84, 75 mg: 14 und 56, 100 mg: 84, 150 mg: 56 und 168, 200 mg: 84, 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.



Pfizer AG
Schänmossstr. 99
8052 Zürich

LPO 15DE005

UNBESCHWERT und FREI

Als einziges
neueres
Antiepileptikum
bereits bei
Säuglingen
(ab 1 Monat)
zugelassen

Trileptal® – das moderne Antiepileptikum* ab 1 Monat¹

- **hoch wirksam:** effektive Anfallskontrolle²⁻⁴
- **gute Verträglichkeit** schon bei Säuglingen ab 1 Monat^{2, 5-8}
- **einfach anwendbar** bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen⁸⁻¹⁰

* bei partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisation bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

1 Pina-Garza JE, et al. Oxcarbazepine as adjunctive therapy is effective and safe in infants and very young children with inadequately controlled partial seizures

2 Bill PA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 22: 195-204

3 Beydoun A, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial onset seizures. *Neurology* 2000; 54: 2245-2251

4 Zuber A, et al. Long-term retention rates of the newer antiepileptic drugs in childhood-onset epilepsies difficult to treat. *Neuropediatrics* 2004; 35: 60 (abstract)

5 Albani F, et al. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure* 2004; 13: 254-263

6 Ririkainen KJ, et al. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. *Epilepsy Res* 1987; 1: 284-289

7 Dam M, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3: 70-76

8 Guemiro MM, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-213

9 Schmidt D, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001; 104: 167-170

10 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2006, www.kompendium.ch

Z: Oxcarbazepin, Filmtabletten mit Bruchkerbe zu 150 mg, 300 mg und 600 mg. Orale Suspension 60 mg/ml. **I:** Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 1 Monat oder älter. **D:** Mono- oder Kombinationstherapie, Filmtabletten und orale Suspension sind bei gleicher Dosierung austauschbar. Auf 2 Einzeldosen verteilt einnehmen. Erwachsene: 600-2400 mg/d. Kinder ab 1 Monat: 8-10 mg/kg/d. Wenn Nahrung induziert, kann die Tagesdosis bei Kindern in Abständen einer Woche in Schritten von höchstens 10 mg/kg/d bis zu einer max. Tagesdosis von 60 mg/kg/d gesteigert werden. Detaillierte Informationen zur Dos. s. Kompendium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Oxcarbazepin oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin. Über schwere Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (Arzneimittelinduziertes Lyell's Syndrom) und Erythema multiforme wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Multi-Organ Hypersensitivitätsreaktionen treten in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Trileptal auf. Es liegen nur wenige Berichte vor und das Beschwerdebild dieser Störung war sehr variabel. Besonders bei älteren Patienten, bei vorbestehender renal-erkrankung, vorbestehendem niedrigem Natriumspiegel und bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumspiegel senkenden Arzneimitteln oder nichtsteroidalen Antirheumatika, bei Hyponatriämie: Serumnatriumspiegel vor der Behandlung bestimmen, danach nach etwa zwei Wochen und dann während drei Monaten der Behandlung monatlich. Bei Herzinsuffizienz regelmäßige Gewichtskontrolle, um das Auftreten einer Flüssigkeitsretention festzustellen. Vorsicht bei vorbestehender Störung der Reizleitung am Herzen, Leberfunktionsstörung, Abrupter Behandlungsabbruch, Hormonale Kontrazeptiva, Alkohol. **MA:** Hinweis CYP2C19, induziert CYP1A4 und CYP3A5. Hormonale Kontrazeptiva. Andere Antiepileptika. Lithium. **UW:** Sehr häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Doppelsehen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel. Häufig: Asthenie, Körperliche Unruhe, Affektabilität, Gedächtnisstörung, Agitation, Ataxie, Verwirrtheit, Depression, Nyktagnus, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Lethargie, Akne, Alopecia, Exanthem, verschwommenes Sehen, Schilddrüsen, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Hyponatriämie, erhöhte Blutharnsäure. Gelegentlich: Urticaria, Leukopenie, Zunahme der Transaminasen und/oder alkalischen Phosphatase. Sehr selten: Angiodödem, Multi-Organ-Hypersensitivität, schwere allergische Reaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, systemischer Erythematöses Syndrom, Arrhythmie, Thrombozytopenie, Hepatitis, symptomatische Hyponatriämie. Seltene/sehr seltene unerwünschte Wirkungen: s. Kompendium. **PI:** Filmtabletten zu 150 mg: 50°; zu 300 mg: 50° und zu 600 mg: 50°. Orale Suspension zu 60 mg/ml: 100 mP°, 250 mP°, Verkaufskategorie B. ¹kasienzulassung

Einführung

Die Temporallappenepilepsie mit hippocampaler Sklerose (TLE-HS) gehört zu den häufigsten therapieresistenten partiellen Epilepsien. Die hauptsächlich betroffene Hirnregion ist ein Teil des medialen Temporallobens, der Hippokampus. Kennzeichen von TLE-HS sind eine ausgeprägte neuronale Degeneration (Zellverlust) im CA1-Bereich des Hippokampus, begleitet von einer starken Astroglieose (Vermehrung der Astrozyten). In ungefähr 50% der Fälle kommt es zu einer Dispersion der Körnerzellen im Gyrus dentatus [1] (siehe Loup, 2006, in dieser Ausgabe).

Die TLE-HS kann verschiedene Ursachen haben. Wie die oben beschriebenen histopathologischen Veränderungen entstehen, und ob sie zur Epileptogenese und zu chronischen epileptischen Anfällen beitragen, ist aber weitgehend unbekannt. Ebenfalls unklar ist, ob diese Veränderungen der Therapie-Resistenz zugrunde liegen. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden experimentelle Modelle bei Nagern entwickelt, in denen Läsionen des Hippokampus ebenfalls zu chronischen epileptischen Anfällen führen.

Eine der interessantesten Entdeckungen in der Hirnforschung in den letzten Jahren war, dass Nervenzellen nicht nur während der Entwicklung, sondern auch im erwachsenen Gehirn neu gebildet werden. Dieses Phänomen, die so genannte Neurogenese, findet unter anderem im Hippokampus statt (**Abbildung 1**; siehe **Box 1**). Es ist jedoch unklar, ob die Neurogenese im Hippokampus einen negativen oder positiven Einfluss auf den Verlauf von TLE-HS hat [2-5]. Es gibt einerseits Indizien dafür, dass eine fehlerhafte Neurogenese zur Entwicklung des epileptischen Fokus beiträgt. Andererseits könnte Neurogenese aber auch Zellen ersetzen, die infolge der Epilepsie abgestorben sind. In diesem Fall könnte Neurogenese vielleicht sogar therapeutisch genutzt werden. Dieser Artikel geht auf die neuesten For-

schungsergebnisse ein und diskutiert experimentelle Ansätze zur Untersuchung der Neurogenese bei TLE.

Neurogenese und Epilepsie

Unser Gehirn enthält ungefähr 50 Milliarden Nervenzellen (Neurone), die während der fötalen Entwicklung durch wiederholte Teilung von Stammzellen gebildet werden. Nach der letzten Teilung wandern die neugeborenen Zellen zu ihrer endgültigen Position im Gehirn, reifen aus, kontaktieren andere Neuronen durch synaptische Verbindungen, und bilden somit funktionelle Netzwerke. Bis Mitte der Neuziger Jahren herrschte die Meinung vor, dass im adulten Hirn keine neuen Neuronen mehr produziert werden, obwohl Altmann und Das 1965 [6] berichtet hatten, dass sich Zellen im postnatalen Hippokampus teilen. Ihre Beobachtung geriet jedoch in Vergessenheit. Wahrscheinlich weil man sich schwer vorstellen konnte, auf welche Art undifferenzierte Zellen in bestehende komplexe neuronale Netzwerke integriert werden sollten. Vor allem aber konnten Altman und Das nicht nachweisen, ob die proliferierenden Zellen wirklich Neuronen sind; es hätten auch Gliazellen, also Astrozyten oder Mikroglia, sein können. Erst kürzlich konnte durch die Entdeckung von spezifischen Markern nachgewiesen werden, dass neugeborene Zellen zu Neuronen differenzieren, das heißt dass Neuronen im adulten Hirn gebildet werden (siehe auch **Box 1**). Zahlreiche Untersuchungen in verschiedensten Arten von Säugetieren haben in der Folge gezeigt, dass in zwei Regionen des adulten Gehirns neue Neuronen gebildet werden: In der Subventrikulärzone entstehen so genannte Körnerzellen des Riechkolbens [7, 8] und in der Subgranulärzone (SGZ) im Hippokampus (**Abbildung 1**) Körnerzellen des Gyrus dentatus [9].

Die Veränderung neuronaler Netzwerke, so genannte neuronale Plastizität, ist wichtig für die ständige An-

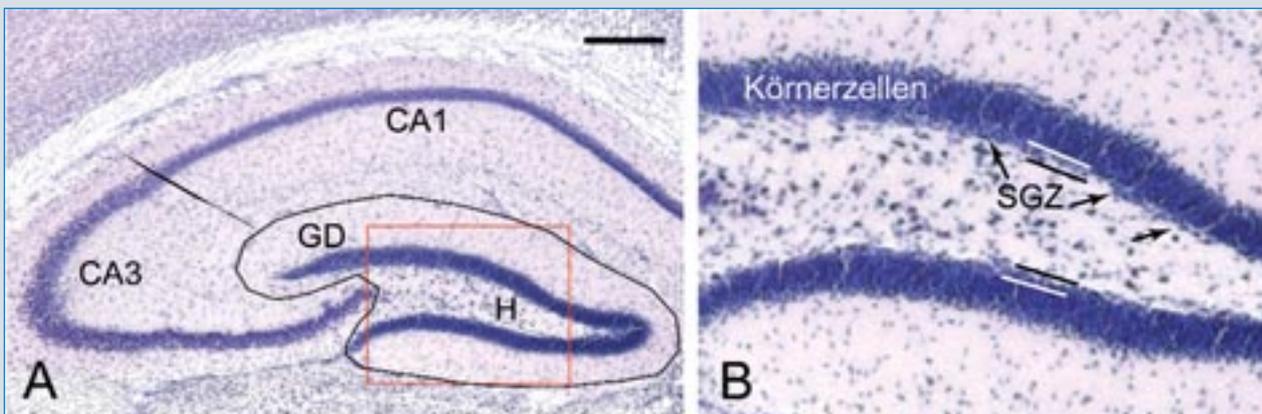


Abbildung 1: A) Fotografie eines Gewebeschnittes durch den Hippokampus der Maus. Die Zellen wurden mit Cresyl-Violet angefärbt (Nissl-Färbung). Der Hippokampus besteht aus drei Regionen: Gyrus dentatus (GD; umrahmt, CA3, und CA1. In jeder Region bilden die Neuronen eine dichte, dunkle Zell-

schicht. Das rote Viereck ist im Bild B vergrößert. Die Subgranulärzone (SGZ) befindet sich direkt unter der Körnerzellschicht und enthält Stamm- und Vorläuferzellen (Pfeile), die sich während des ganzen Lebens des Tieres weiterteilen. H, Hilus des Gyrus dentatus. Balken: 0,1 mm.

passung des Gehirns an eine sich ändernde Umwelt, zum Beispiel bei Lernprozessen. Neurogenese erweitert die Möglichkeiten neuronaler Plastizität. Der Mechanismus der Integration junger Neuronen gibt Hinweise auf deren zukünftige Funktion innerhalb des hippocampalen Netzwerks. Sowohl erhöhte physische Aktivität (Rennen) als auch eine komplexe, abwechslungsreiche Umgebung stimulieren die Neurogenese in Nagern. Man geht davon aus, dass auch im menschlichen Organismus Lernen, soziale Kontakte und Bewegung die Neubildung von Nervenzellen im Hippokampus fördern. Da der Hippokampus an vielen Leistungen des Kurzzeitgedächtnisses beteiligt ist, beeinflussen alle oben genannten Prozesse seine elektrische Aktivität. Stimuliert man den Hippokampus nun direkt mit elektrischen Pulsen, werden Wachstum und Integrationsfähigkeit junger Nervenzellen ebenfalls verändert.

In Tiermodellen wurde beobachtet, dass die Neurogenese im Gyrus dentatus auch nach epileptogener Aktivität des Hirns stimuliert wird. Diese Beobachtung stiess in der Epilepsieforschung auf grosses Interesse, bedarf aber eingehender Untersuchungen, da unklar ist, ob Neurogenese ein relevantes Phänomen für den Prozess der Epileptogenese darstellt. Dabei ist es (1) wichtig herauszufinden, ob Neurogenese in einem epileptischen Fokus positive oder negative Effekte hat; konkret, ob adulte Stammzellen gegen Epilepsie schützen können, oder ob sie epileptische Anfälle begünstigen (siehe oben). Weiter möchte man (2) wissen, ob Neurogenese Ursache oder Konsequenz der morphologischen Änderungen im epileptischen Hippokampus ist. Schliesslich ist (3) wichtig auszumachen, ob das Neuronenwachstum eine klinische Relevanz hat und auch bei Epilepsie-Patienten verändert ist.

Im Tiermodell können Neurogenese direkt beobachtet und die Zahl der neugebildeten Zellen quantifiziert werden. Neurogenese wird in zwei Schritten nachgewiesen: Erst werden sich teilende Zellen mit einer Substanz markiert, dem BrdU (siehe **Box 2**), welches sich während der Zellteilung in den Zellkern integriert und mehrere Wochen später immer noch nachweisbar ist. Damit werden alle Zellen, die sich zu einem bestimmten Zeitpunkt geteilt haben, markiert. Als zweiter Schritt wird mittels Doppel- oder Dreifachfärbungen bestimmt, ob BrdU-positive Zellkerne zu Neuronen oder Astrozyten gehören (siehe **Box 1 und 2**). Beim Menschen sind solche Untersuchungen im Allgemeinen nicht möglich, weil BrdU kanzerogene Wirkungen haben könnte. Um Zellteilungen im Tumorgewebe zu untersuchen, wurde BrdU Krebspatienten im Endstadium verabreicht. Nach ihrem Tod wurde im Hirngewebe nachgewiesen, dass auch beim Menschen bis ins hohe Alter neue Neuronen im Hippokampus generiert werden [2].

Bei Epilepsie-Patienten gibt es hingegen nur indirekte Hinweise zur Neurogenese. Untersuchungen in resektiertem Gewebe zeigten eine deutliche Erhöhung der Zellproliferation [4, 10]. Da nicht alle neuen Zellen

Box 1:

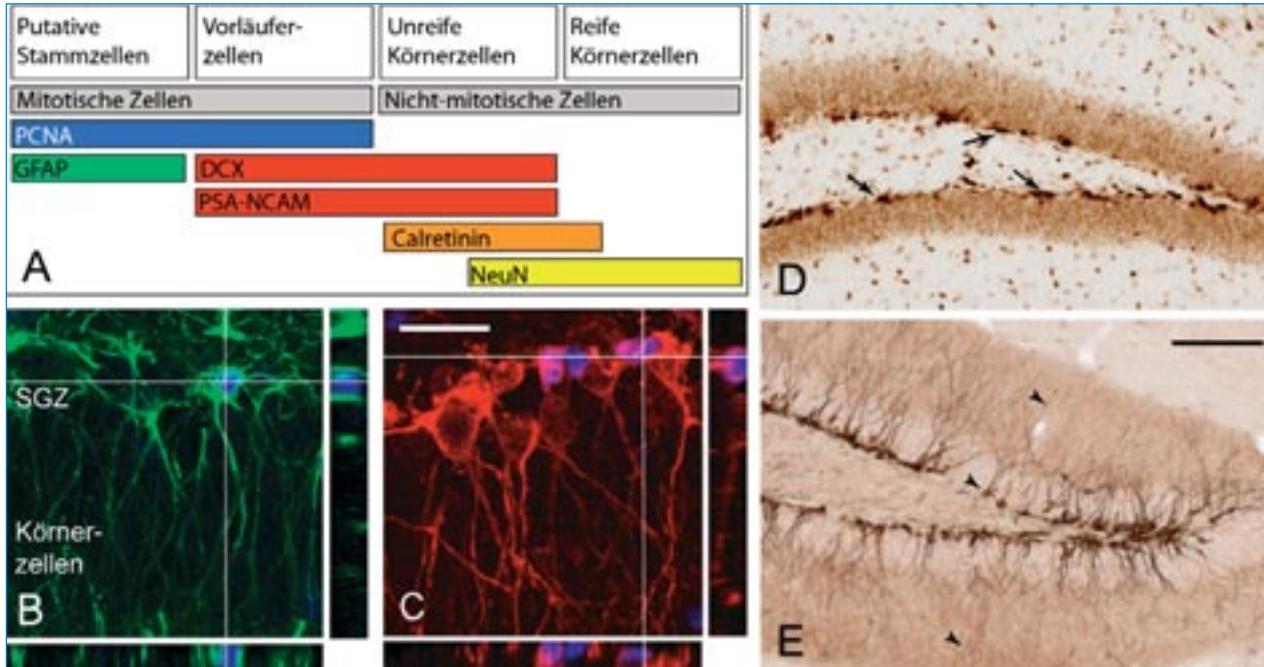
Was ist Neurogenese und wo findet sie statt?

In zwei Regionen des erwachsenen Gehirns, im Riechkolben und im Gyrus dentatus des Hippokampus, werden kontinuierlich neue Neuronen generiert. Das Neuronenwachstum ist kein statischer Prozess, sondern eine adaptive Antwort auf Stimuli aus der Umgebung. Neben der morphologischen, molekularen und synaptischen Veränderung einzelner Neurone stellt Neurogenese somit einen zusätzlichen Mechanismus dar, wie Netzwerke des Gehirns verändert und angepasst werden können. Im Gyrus dentatus teilen sich Stammzellen und neuronale Vorläuferzellen in der subgranulären Zone (SGZ). Stammzellen sind spezielle Astrozyten (Radialglia) die sich asymmetrisch teilen. In dieser Teilung entstehen eine neue Stammzelle und eine neuronale Vorläuferzelle, welche dann vorübergehend in eine Phase hoher Proliferationsrate tritt. In dieser Phase teilen sich die Vorläuferzellen symmetrisch, das heisst sie produzieren viele identische Tochterzellen. Hochrechnungen über die Anzahl der dabei entstehenden Neuronen reichen von etwa 1000 Neuronen pro Tag beim Affen [23] bis zu etwa 9000 Neuronen pro Tag bei der Ratte [24]. Ein Grossteil dieser Neuronen wird jedoch nicht ins Netzwerk integriert und stirbt nach kurzer Zeit wieder ab [25]. Die überlebenden Zellen werden innerhalb von einigen Wochen vollständig funktionell. Während dieser Reifezeit exprimieren die jungen Neuronen spezifische Proteine (**Abbildung A**), welche immunhistochemisch detektierbar sind. Durch das Anfärben dieser Proteine kann man junge Neuronen von Astrozyten unterscheiden, die ebenfalls kontinuierlich im Nervensystem entstehen. Während der Zellteilung produzieren alle Zellen des Nervensystems PCNA und Ki-67. Reifen sie zu Astrozyten, beginnen sie etwa 14 Tage nach ihrer Teilung „glial fibrillary acidic protein“ (GFAP) zu produzieren (**Abbildung B**). Entwickeln sich die Zellen aber zu Neuronen, so beginnen sie noch während sie PCNA-positiv sind, – zu einem frühen Zeitpunkt nach der Teilung also – DCX (Doublecortin) und PSA-NCAM („polycyclic acid“-NCAM) zu exprimieren (**Abbildung C, E**). Etwas später produzieren sie vorübergehend ein Calcium-bindendes Protein, Calretinin und schliesslich NeuN, einen

zu Neuronen differenzieren (siehe **Box 1**), bleibt aber weiterhin unklar, ob diese Zellproliferation die Bildung neuer Neuronen oder neuer Astrozyten zur Folge hat. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass resektiertes Hippokampusgewebe Vorläuferzellen enthält, die sich in Kultur weiter teilen und Neuronen produzieren [5]. Ob diese Proliferation auch in vivo stattfindet, ist weiterhin unklar. Andererseits gibt es Hinweise dafür, dass die Dispersion der Körnerzellen im Gyrus dentatus die Struktur der SGZ und dadurch die Zahl der proliferierenden Zellen beeinträchtigen könnte [11]. Es ist also wei-

Marker adulter Neuronen (**Abbildung A**). Diese Proteine können gleichzeitig mit Antikörpern markiert werden, an die unterschiedliche Fluorochrome gebunden sind. Auf diese Art wird detektiert, ob eine Zelle, die sich in

der SGZ teilt, PCNA-positiv, DCX- oder GFAP-positiv ist, ob sie sich also zu einem Neuron (DCX) oder einem Astrozyten (GFAP) entwickelt (**Abbildung B-C**).



Abbildungen:

A) Schematische Darstellung der zelltypspezifischen Marker, die während verschiedener Phasen der Entwicklung von Zellen der SGZ exprimiert werden. Nach der letzten Teilung beginnt die neuronale Differenzierung, die bei Mausneuronen etwa zwei bis drei Wochen dauert.

B und C)

Beispiele von Doppel-Immunofluoreszenz-Färbungen für PCNA (blau) und GFAP (grün) respektive DCX (rot). PCNA markiert den Kern von Zellen, die sich teilen; GFAP markiert Stammzellen und Astrozyten, und DCX Vorläuferzellen und unreife Körnerzellen. Anhand deren Morphologie erkennt man folglich in B die PCNA/GFAP-positiven Stammzellen und in C die PCNA/DCX-positiven proliferierenden, neuronalen Vorläuferzellen. Entlang der weissen Linien sind die Zellen dreidimensional dargestellt.

D) Übersicht der Verteilung von PCNA-positiven Zellkernen (Pfeile) in der SGZ einer Kontrollmaus. Nach der Teilung wird PCNA nur wenige Tage im Zellkern exprimiert und deshalb sind nur die proliferierenden Zellen dunkel angefärbt.

E) Verteilung der DCX-positiven Zellen im Gyrus dentatus. Im Gegensatz zu PCNA zeigt die Färbung den Zellkörper und die Dendriten (Pfeilköpfe) von Körnerzellen während ihrer Reifung. Da DCX im Gegensatz zu PCNA während der drei Wochen neuronaler Reifezeit in den Zellen erhalten bleibt, ist die Anzahl der abgefärbten Zellen in E wesentlich grösser als in D. Balken: B, C, 20 µm; D-E, 0,1 mm.

terhin zweifelhaft, ob Neurogenese bei chronischer TLE-HS stimuliert wird.

Was haben wir von Tiermodellen gelernt?

Bei Nagetieren können epileptische Anfälle durch zwei grundsätzlich verschiedene Stimuli ausgelöst werden. Wiederholte elektrische Stimulationen im Bereich des Hippokampus und des Mandelkerns induzieren spontane epileptische Anfälle. Chemische Substanzen,

die Nervenzellen stark erregen, lösen einen Status epilepticus aus, auf den in manchen Tiermodellen chronische Anfälle folgen. Neurogenese wird in den verschiedenen Tiermodellen für Epilepsie jedoch unterschiedlich beeinflusst. Im Allgemeinen ist die Teilungsaktivität in der SGZ nach elektrisch ausgelösten, akuten Anfällen und nach einem Status epilepticus erhöht [12-15]. Dabei differenziert ein grosser Teil der proliferierenden Zellen zu Neuronen.

Experimentell ausgelöste, akute Anfälle haben aber nur wenig gemeinsam mit chronischen Anfällen von

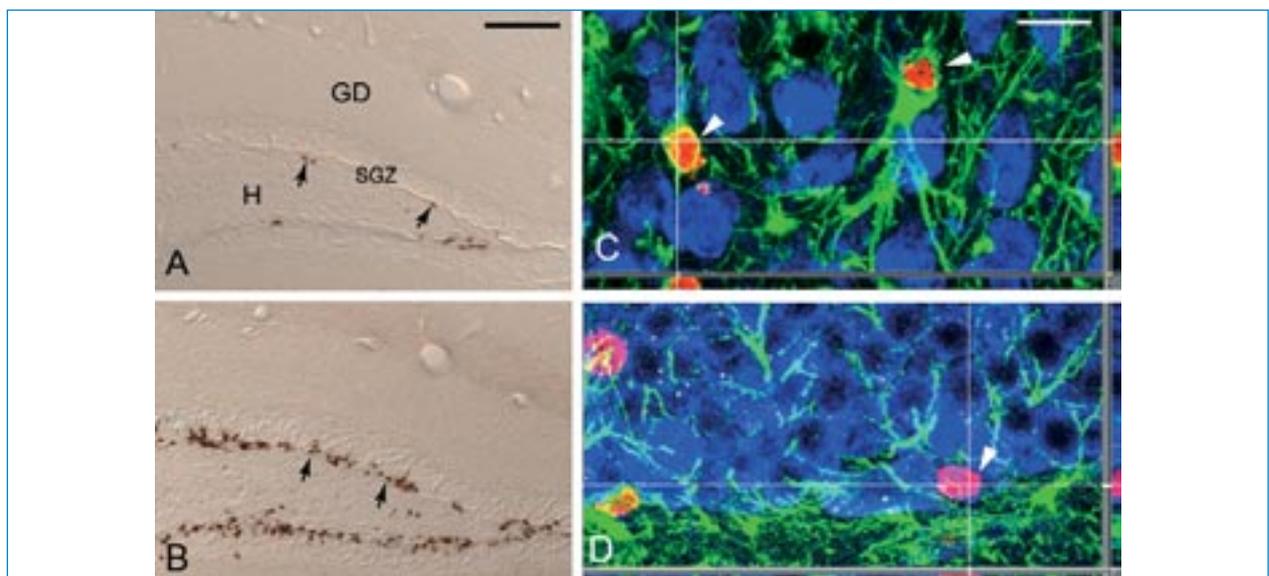
Box 2:

BrdU; die Visualisierung junger Neurone zu unterschiedlichen Zeitpunkten

Bevor sich eine Zelle teilen kann, verdoppelt sie ihr Erbgut, das heißt ihre DNS wird vor der Teilungsphase repliziert. Als erste Markierungsmethode der Zellteilung wurden daher radioaktiv markierte DNS-Bausteine (Basen) verwendet, welche bei der Replikation in die neu entstehende Doppelhelix eingebaut werden, solange sie in ausreichender Konzentration im Organismus vorhanden sind. Zu einem späteren Zeitpunkt kann die Verteilung von Zellen, die radioaktive Basen inkorporiert haben, histologisch untersucht werden. Diese Methode ist aber aufwändig und nicht besonders sensitiv. Heute wird eine prinzipiell ähnliche aber einfachere Methode angewendet: eine mit Brom versehene Base, Bromo-deoxy-Uridin (BrdU), wird dem lebenden Tier verabreicht. Alle Zellen, die sich kurz nach diesem Zeitpunkt teilen, inkorporieren BrdU, und da die DNS sehr stabil ist, bleibt BrdU in den Tochterzellen über längere Zeit nachweisbar. Wird das Gewebe zu einem späteren Zeitpunkt untersucht, können die BrdU-positiven Zellen immunhistochemisch nachgewiesen werden (**Abbildung A**).

Das Besondere an dieser Methode ist, dass nur eine kleine Zellpopulation durch BrdU markiert wird und

dass diese Zellen später zu einem gewählten Zeitpunkt wieder gefunden und untersucht werden können. Damit können drei Parameter bestimmt werden: 1) Die Proliferationsrate; wenn das Gewebe einige Stunden nach der BrdU-Verabreichung untersucht wird, sind die BrdU-positiven Tochterzellen noch nicht differenziert. Die Zahl dieser Zellen gibt aber einen Hinweis über die Kinetik der Zellteilung (Proliferationsrate). 2) Die Differenzierung von Tochterzellen: einige Wochen nach der BrdU-Verabreichung sind die Tochterzellen differenziert. Mit spezifischen Markern kann dann detektiert werden, welcher Zelltyp am Tag der BrdU-Verabreichung gebildet worden war (**Abbildung C, D**). Im Gehirn sind dies entweder Neuronen oder Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikroglia). 3) Das Schicksal der neugeborenen Zellen kann unter pathologischen Umständen, zum Beispiel im epileptischen Gewebe, verändert sein. Der Vergleich von gesundem und krankem Gewebe zeigt, ob die Differenzierung oder das Überleben der Zellen, die am Tag der BrdU-Verabreichung geboren worden sind, durch die Krankheit beeinflusst wurden (**Abbildung A, B**). Mit dieser Methode wurde nachgewiesen, dass die Körnerzelldispersion in der experimentellen TLE die Neurogenese stark beeinträchtigt (siehe **Abbildungen**).



Abbildungen:

- A) BrdU-markierte Zellen (Pfeile) in der SGZ einer Kontrollmaus. BrdU wurde einen Tag zuvor verabreicht und markiert die Zellen, die sich zu diesem Zeitpunkt teilten.
- B) Erhöhte Zellproliferation im intakten Hippokampus 7 Tage nach Status epilepticus, gezeigt durch die grössere Zahl von BrdU-positiven Zellen gegenüber Kontrolle.

C und D)

Dreifach-Immunfluoreszenz-Färbung von BrdU (rot), GFAP (grün; Marker für Astrozyten) und NeuN (blau;

Marker für reife Neuronen) im Gyrus dentatus einer mit Kainat injizierten Maus. BrdU wurde 4 Wochen vor der Analyse des Gewebes verabreicht, sodass nur differenzierte Zellen untersucht werden konnten. Die dreidimensionale Darstellung (entlang der weissen Linien) zeigt auf der Seite der Läsion (Bild C), dass die BrdU-Zellen zu Astrozyten geworden sind (Pfeilköpfe). Die gleiche Färbung in der kontralateralen, unbehandelten Seite zeigt, dass viele BrdU-positiv Zellen zu Neuronen differenziert haben (Pfeilkopf). Balken: A, B, 0,1 mm; C, D, 20 μ m.

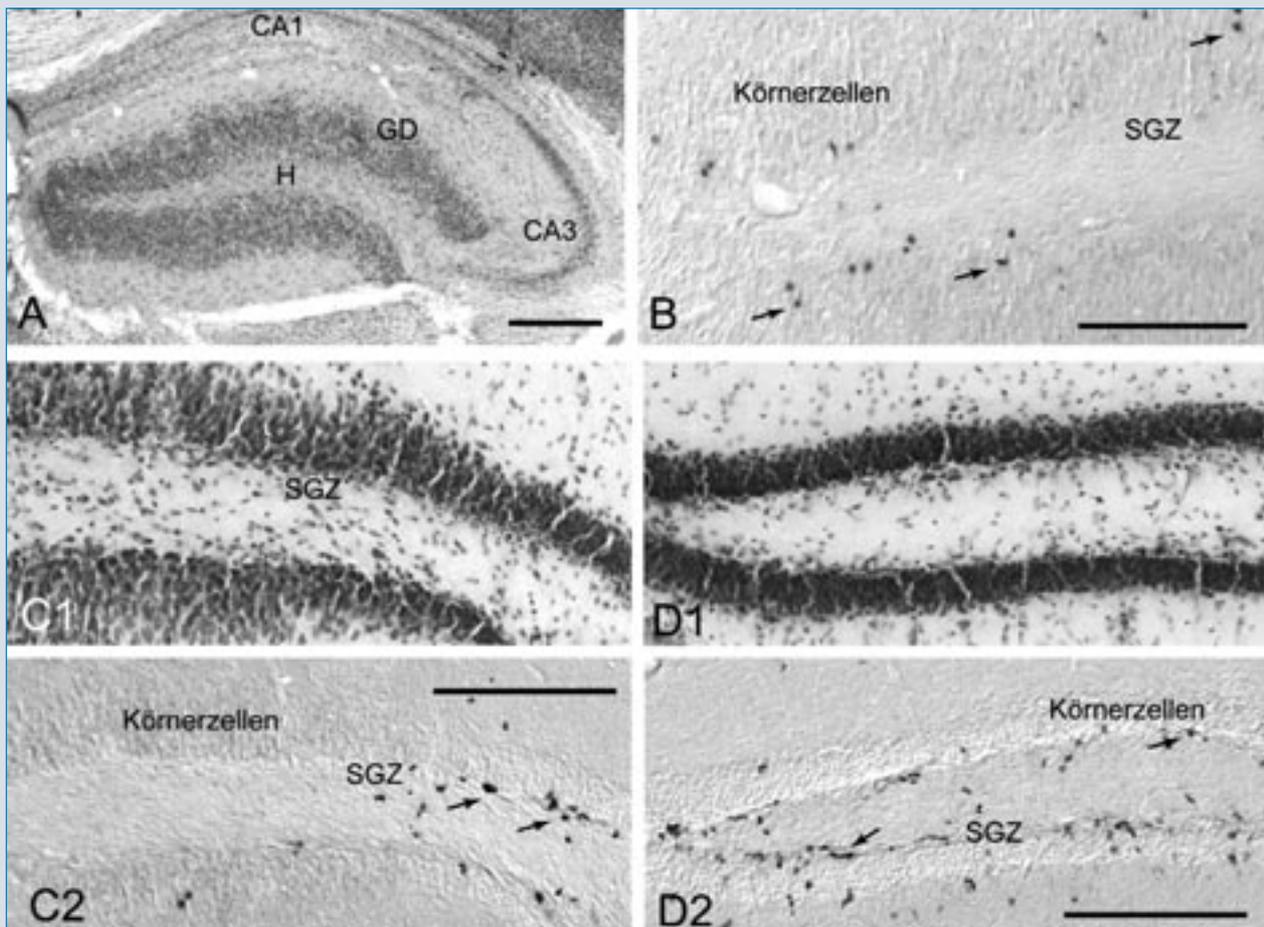


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Körnerzelldispersion und Zellproliferation im Maus-Kainat-Modell der TLE.

A) Fotografie des Hippokampus einer chronisch epileptischen Maus (Nissl-Färbung). Im Vergleich zum normalen Hippokampus (siehe Abbildung 1) sind die meisten Neuronen in CA1 abgestorben und die Körnerzellen im GD sind infolge ihrer Dispersion viel weniger dicht gepackt.

B) Markierung von proliferierenden Zellen mit BrdU nach dem Beginn der Körnerzelldispersion. Nur vereinzelte BrdU-positive

Zellkerne sind im Gyrus dentatus sichtbar (Pfeile) und viele von ihnen sind nicht in der SGZ lokalisiert.

C1-C2 und D1-D2) Zwei Beispiele von Schnittpaaren mit einer unvollständigen beziehungsweise fehlenden Körnerzelldispersion (C1, D1: Nissl-Färbung; C2, D2, Färbung für BrdU). Während in der intakten SGZ viele BrdU-positive Zellkerne sichtbar sind (Pfeile), fehlen sie vollkommen in Bereichen mit ausgeprägter Körnerzelldispersion. Balken: 0,1 mm.

Epilepsie. Untersuchungen von TLE-Modellen in der Ratte zeigen, dass chronische Anfälle zwar die Neurogenese im Hippokampus stimulieren, erstaunlicherweise aber ein Teil der jungen Neuronen nicht regulär in die Körnerzellschicht (**Abbildung 1**) migrieren, sondern in den Hilus des Gyrus dentatus abwandern. Diese neu gebildeten Körnerzellen werden in der Folge in falsche neuronale Netzwerke integriert [16, 17]. Diese falsch gebauten Schaltkreise erhöhen, der aktuellen Hypothese zufolge, die Erregbarkeit des Gyrus dentatus und des Hippokampus und begünstigen somit die epileptische Aktivität des Hippokampus. Die erhöhte Stimulation zur Zellteilung während der Epilepsie kann somit verheerende Auswirkungen auf die Entwicklung des epileptischen Fokus haben. Zusätzlich zeigen diese Beobachtungen, dass adulte Stammzellen nicht in jeder Krankheit fehlende Zellen ersetzen, sondern dass sie sich in gewissen Fällen an der Entwicklung einer Krank-

heit sogar beteiligen können.

In einem anderen Maus-Modell für TLE-HS wurde jedoch gezeigt, dass die Neurogenese infolge der Körnerzelldispersion stark unterdrückt wird. In diesem Modell wird durch lokale Applikation eines Nervengifts, des so genannten Kainats, eine kleine Läsion unilateral im Hippokampus erwachsener Mäuse gesetzt (siehe Fritschy, *Epileptologie* 2004; 21: 21-28). Diese Injektion löst eine Degenerationskaskade aus, und nach 2 bis 3 Wochen entwickeln die Mäuse spontane, fokale Anfälle. Die auffälligsten morphologischen Veränderungen des Kainat-Modells sind (1) der Zellverlust im CA1-Bereich des Hippokampus, (2) der Verlust inhibitorischer Interneurone im Hilus und (3) die Dispersion der Körnerzellen im Gyrus dentatus [18, 19] (**Abbildung 2**). Damit spiegelt dieses Modell drei wichtige Merkmale der TLE-HS wider und ist von besonderer Bedeutung für die Erforschung der Neurogenese.

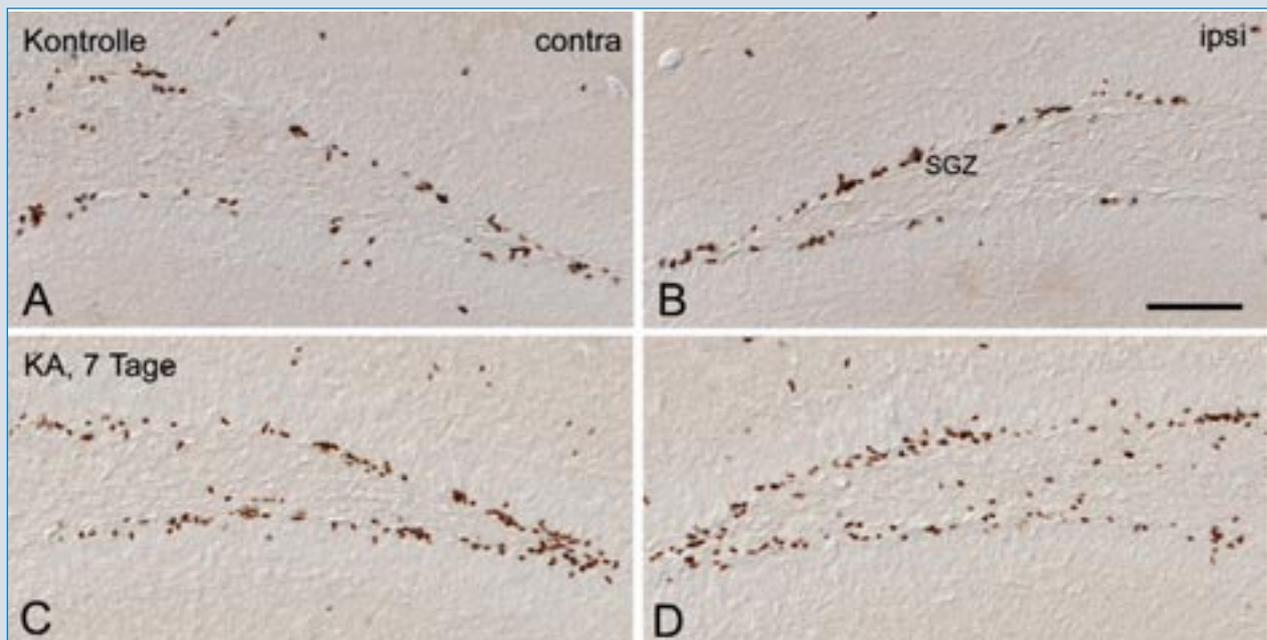


Abbildung 3: Proliferation von BrdU-markierten Zellen induziert durch Kainat-induzierten Status epilepticus. In diesem Experiment wurden Mäuse zuerst mit BrdU behandelt, um proliferierende Zellen in der SGZ zu markieren. Ein Tag danach wurden sie im rechten Hippokampus mit physiologischer Kochsalzlösung (Kontrolle) respektive mit Kainat (KA) injiziert. KA löste einen Status epilepticus aus und stimulierte damit beidseitig die Zellproliferation in der SGZ. A-B) Verteilung von BrdU-positiven Zellen in der SGZ sieben Tage nach der Injektion physiologischer Kochsalzlösung.

Die BrdU-Markierung zeigt ähnliche Zahlen von Zellkernen in beiden Seiten des Gehirns (kontralateral: unbehandelte Seite; ipsilateral: mit Kainat behandelte Seite).

C-D) Erhöhte Zahl von BrdU-markierten Zellen 7 Tage nach Kainatsäureinjektion. Die Erhöhung gegenüber der Kontrolle zeigt, dass die Kainatsäureinjektion die weitere Proliferation von BrdU-markierten Zellen stimulierte. Da der gleiche Effekt auf beiden Hirnseiten zu sehen ist, schliesst man daraus, dass Kainat nicht toxisch auf Vorläuferzellen wirkt.

Balken: 0,1 mm.

Akut löst die Kainatinjektion einen nichtkonvulsiven Status epilepticus aus. Wie in andern Epilepsiemodellen ist die Zellproliferation auf beiden Seiten des Gehirns während 3 bis 7 Tagen stark erhöht, wie die Quantifizierung von BrdU-markierten Zellen durch Kralic et al. [20] zeigte (siehe **Box 2**). Die neu gebildeten Zellen erfahren aber in jeder Hirnhälfte ein unterschiedliches Schicksal. Im gesunden Hippokampus differenzieren sie zu Neuronen, während im läsierten Hippokampus vor allem Astrozyten entstehen (Astrogliose). Ferner ist die Zellproliferation im läsierten Hippokampus nur kurzlebig, denn 7 bis 10 Tage nach Injektion von Kainat werden keine BrdU-positiven Zellen mehr gefunden. Konkret bedeutet dies, dass Neurogenese durch den Status epilepticus zwar stimuliert ist, dass sie aber auf der injizierten Seite infolge der Läsion verhindert wird. Auch in späteren Phasen, wenn die Mäuse chronisch epileptisch werden, sind Zellproliferation und Neurogenese im läsierten Hippokampus nicht mehr nachweisbar [20]. Der Rückgang von sich teilenden Zellen findet in denselben Regionen des Gyrus dentatus statt wie die Körnerzelldispersion (**Abbildung 2**). Dies lässt vermuten, dass die Fähigkeit zur Neurogenese in der SGZ als Folge der Dispersion verloren geht.

Zusammengefasst gibt es im Tiermodell viele Hinweise darauf, dass epileptische Anfälle die Neurogenese

stimulieren. Ein Teil der neugebildeten Zellen wird vermutlich in falsche Netzwerke integriert, was die Epileptogenese begünstigen könnte. Diese Neurogenese findet aber nur statt, solange die SGZ im Gyrus dentatus nicht beeinträchtigt ist.

Die Körnerzelldispersion behindert die Neurogenese

Da die Epilepsie in der Maus durch Injektion einer toxischen Substanz, des Kainats, ausgelöst wird, ist die Ursache der Krankheit ganz anders als beim Menschen. Es wäre also durchaus vorstellbar, dass die Zellproliferation und die Neurogenese in der SGZ verschwinden, weil Vorläuferzellen durch Kainat zerstört werden. Um diese Möglichkeit auszuschliessen und die vermutete Rolle der Körnerzelldispersion bei der Suppression der Neurogenese im epileptischen Hippokampus besser zu verstehen, wurde das Schicksal von Zellen untersucht, welche sich kurz vor der Kainatinjektion geteilt hatten [21]. Zu diesem Zweck wurden Mäuse zuerst drei Tage mit BrdU behandelt, welches eine Population von proliferierenden Zellen in der SGZ markierte. Einen Tag später wurden Kainat intrahippokampal injiziert und die Hippokampi der Mäuse an verschiedenen Tagen nach

der Injektion untersucht. Überraschenderweise fand man einen Tag nach der Kainatinjektion die gleiche Anzahl BrdU-positiver Zellen im injizierten wie im kontralateralen Hippokampus, der als negative Kontrolle diente. Zu späteren Zeitpunkten nahm die Anzahl BrdU-Zellen auf beiden Seiten in gleichem Masse vorübergehend zu, was zeigt, dass Kainat die Vorläuferzellen nicht abtötet, sondern zur Proliferation stimuliert (**Abbildung 3**). Eine genaue Charakterisierung der neugeborenen Zellen 7 und 14 Tage nach der Kainat-Läsion zeigte, dass die Zellen, die sich vor der Kainatinjektion geteilt hatten, mehrheitlich zu Neuronen ausdifferenzierten. Die Läsion hatte also keinen Einfluss auf das Schicksal von Zellen, die eine neuronale Differenzierung bereits begonnen hatten. Im Gegensatz dazu war es für Zellen, die sich nach der Kainatinjektion teilten, unmöglich, zu Neuronen auszuwachsen. Basierend auf dem aktuellen Stand des Wissens geht man davon aus, dass die Neurogenese aufgrund struktureller Veränderungen in der SGZ verhindert wird [21]. Diese Veränderungen beinhalten sowohl die Dispersion der Körnerzellschicht als auch den Verlust inhibitorischer Zellen im Hilus. Die korrekte Anordnung der Körnerzellen ist wichtig für die Interaktion zwischen Stamm- und Vorläuferzellen und für deren Migration, während die Interneuronen des Hilus den für die Reifung essentiellen Botenstoff GABA liefern [22]. Im Mausmodell für TLE-HS sind diese Signalwege ausgeschaltet und die Neurogenese wohl deshalb verunmöglicht.

Schlussfolgerungen

Erkenntnisse aus Tiermodellen dürfen nur mit Vorbehalt auf die menschliche Krankheit übertragen werden. Trotzdem können wir aufgrund unserer Arbeiten schliessen, dass die Hemmung der Neurogenese nicht auf die Toxizität von Kainat zurückzuführen ist, sondern vielmehr auf eine Beeinträchtigung der strukturellen Integrität der SGZ. Neurogenese kann also nur durch epileptische Anfälle stimuliert werden, solange die SGZ intakt ist. Bei Patienten mit TLE-HS ist es jedoch wahrscheinlich, dass die Neurogenese ebenfalls beeinträchtigt ist, insbesondere in Fällen mit einer ausgeprägten Körnerzelldispersion. Dies sollte in weiteren Studien an menschlichem Hirngewebe eingehend untersucht werden.

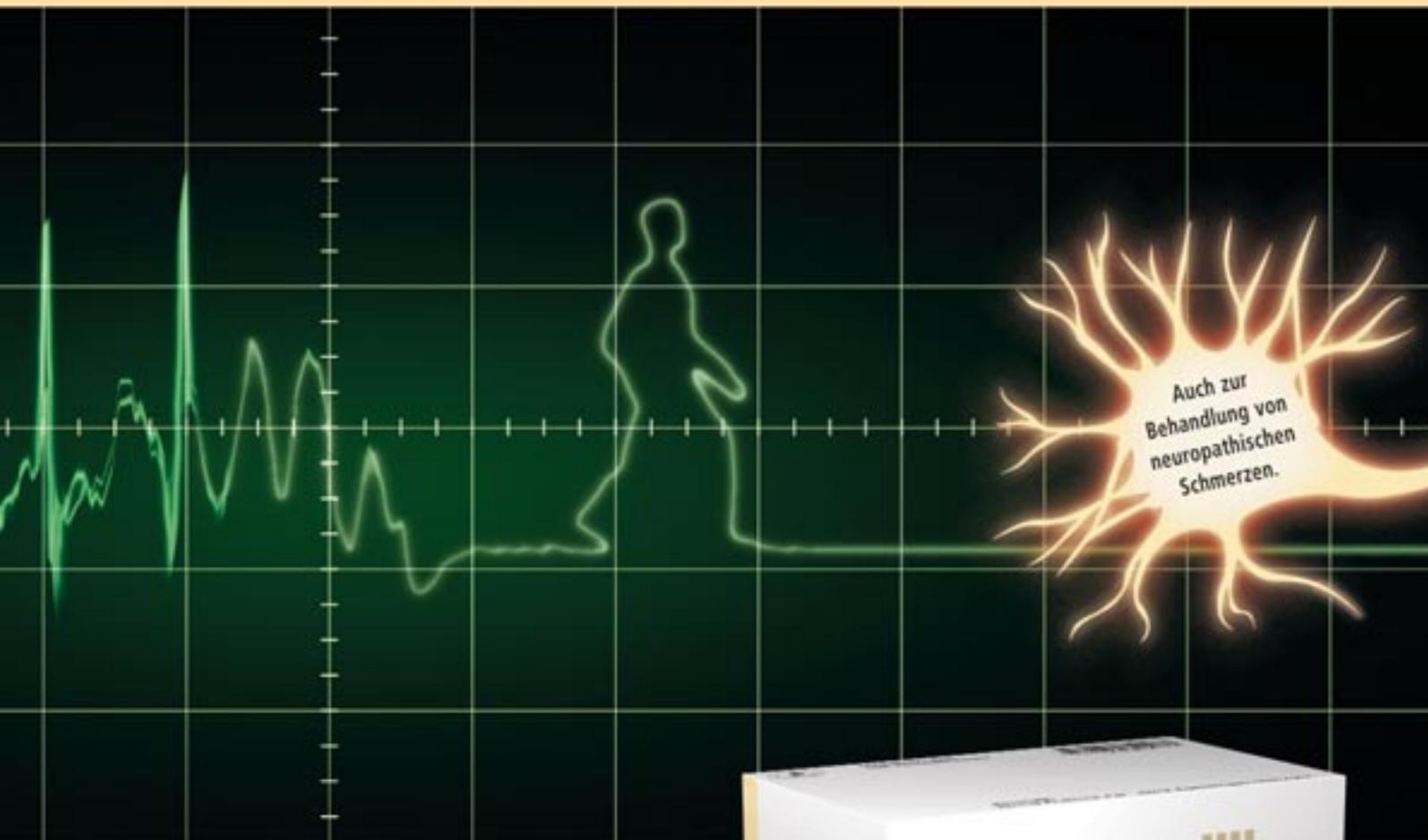
Referenzen

1. Blumcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12: 199-211
2. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313-1317
3. Thom M, Sisodiva SM, Beckett A et al. Cytoarchitectural abnormalities in hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61: 510-519
4. Crespel A, Rigau V, Coubes P et al. Increased number of neural progenitors in human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease* 2005; 19: 436-450
5. Moe MC, Varghese M, Danilov AI et al. Multipotent progenitor cells from the adult human brain: neurophysiological differentiation to mature neurons. *Brain* 2005; 128: 2189-2199
6. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol* 1965; 124: 319-335
7. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 1992; 255: 1707-1710
8. Richards LJ, Kilpatrick TJ, Bartlett PF. De novo generation of neuronal cells from the adult mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8591-8595
9. Cameron HA, Woolley CS, McEwen BS et al. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993; 56: 337-344
10. Blumcke I, Schewe JC, Normann S et al. Increase of nestin-immunoreactive neural precursor cells in the dentate gyrus of pediatric patients with early-onset temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 2001; 11: 311-321
11. Pirttila TJ, Manninen A, Jutila L et al. Cystatin C expression is associated with granule cell dispersion in epilepsy. *Ann Neurol* 2005; 58: 211-223
12. Bengzon J, Kokaia Z, Elmer E et al. Apoptosis and proliferation of dentate gyrus neurons after single and intermittent limbic seizures. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10432-10437
13. Nakagawa E, Aimi Y, Yasuhara O et al. Enhancement of progenitor cell division in the dentate gyrus triggered by initial limbic seizures in rat models of epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 10-18
14. Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT et al. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997; 17: 3727-3738
15. Radley JJ, Jacobs BL. Pilocarpine-induced status epilepticus increases cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via a 5-HT_{1A} receptor-dependent mechanism. *Brain Res* 2003; 966: 1-12
16. Pierce JP, Melton J, Punsoni M et al. Mossy fibers are the primary source of afferent input to ectopic granule cells that are born after pilocarpine-induced seizures. *Exp Neurol* 2005; 196: 316-331
17. Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL. Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci* 2000; 20: 6144-6158
18. Bouilleret V, Ridoux V, Depaulis A et al. Recurrent seizures and hippocampal sclerosis following intrahippocampal kainate injection in adult mice: EEG, histopathology and synaptic reorganization similar to mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1999; 89: 717-729
19. Riban V, Bouilleret V, Pham-Le BT et al. Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 2002; 112: 101-111
20. Kralic J, Ledergerber DA, Fritschy JM. Disruption of the neurogenic potential of the dentate gyrus in a mouse model of temporal lobe epilepsy

- with focal seizures. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1916-1927
21. Ledergerber DA, Fritschy JM, Kralic JE. Impairment of dentate gyrus neuronal progenitor cell differentiation in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2006; 199: 130-142
 22. Tsukada M, Proschka A, Ungewickell E et al. Doublecortin association with actin filaments is regulated by neurabin II. *J Biol Chem* 2005; 280: 11361-11368
 23. Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5768-5773
 24. Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2001; 435: 406-417
 25. Dayer AG, Ford AA, Cleaver KM et al. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J Comp Neurol* 2003; 460: 563-572

Korrespondenzadresse:
Prof. Jean-Marc Fritschy
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Universität Zürich
Winterthurerstrasse 190
CH 8057 Zürich
Tel. 0041 44 41 635 5926
Fax 0041 44 41 635 6874
fritschy@pharma.unizh.ch

Zusätzliche Indikationen



Auch zur
Behandlung von
neuropathischen
Schmerzen.

Gabantin®

Gabapentinum
100/300/400 mg Kapseln
600/800 mg Filmtabletten

Das bewährte
und preisgünstige
Antiepileptikum.

Jetzt in neuen Dosierungen
600 und 800 mg



Gabantin®

Z Gabapentin, Kapseln: 100 mg, 300 mg, 400 mg; Filmtabletten: 600 mg, 800 mg. **I** Partielle Epilepsie ab 3 J. (<12 J. nur als Zusatztherapie), neuropathische (diabetische oder postherpetische) Schmerzen. **D** in 3 Gaben; >12 J.: initial 300-400 mg tgl. und innert 3 Tagen auf 900-1200 mg tgl. steigern, evtl. alle 3-4 Wo. um max. 400 mg tgl. steigern, max. 2400 mg tgl.; 3-12 J.: initial 10 mg/kg tgl. und innert 3 Tagen auf 30 mg/kg tgl. steigern, max. 40 mg/kg tgl.; neuropathische Schmerzen: initial 300 mg tgl. in 1-3 Gaben und innert 3 Tagen auf 900 mg tgl. steigern, Erhalt: 900-3600 mg tgl. **KI** Stillzeit, Schwangerschaft: s. Compendium, Vorsichtmassnahmen. Kinder mit vorbestehenden Aufmerksamkeits- oder Verhaltensstörungen; Absenzen. **UAW** Schläfrigkeit, Schwindel, Ataxie, Müdigkeit. **Liste B, SL***.

* 600 und 800 mg voraussichtlich ab 11.06.

Spirig Pharma AG
CH-4622 Egerkingen

info@spirig.ch
www.spirig.ch

spirig



zonegran[®]
zonisamid

Lebensqualität
durch
Wirksamkeit*



ZONEGRAN[®] (Zonisamid): Zonegran ist indiziert als Zusatztherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit partiellen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung. D: Dosierungen von 300-500 mg/Tag haben sich als wirksam erwiesen, aber einige Patienten können bereits auf geringere Dosierungen ansprechen. Zonegran kann nach der Titrationsphase ein- oder zweimal täglich angewendet werden. Die empfohlene anfängliche Tagesdosis in der Titrationsphase beträgt 50 mg, aufgeteilt in zwei Einzeldosen. Nach einer Woche kann die Dosis auf 100 mg täglich erhöht werden, danach kann die Dosis in wöchentlichen Abständen in Schritten von bis zu 100 mg erhöht werden. **K:** Überempfindlichkeit gegenüber Zonisamid, gegenüber einem der sonstigen Bestandteile oder gegenüber Sulfonamiden. Mittelschwere bis schwere Nieren- und/oder Leberinsuffizienz. Schwangerschaft: Kategorie C. **VM:** Die Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte mit Vorsicht erfolgen. In Übereinstimmung mit der gegenwärtigen klinischen Praxis muss ein Absetzen von Zonegran bei Patienten mit Epilepsie mit einer schrittweisen Reduktion der Dosis erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit vermehrter Anfallsaktivität zu verringern. Zonegran enthält eine Sulfonamidgruppe. Nebenwirkungen, die mit Arzneimitteln, welche eine Sulfonamidgruppe enthalten, im Zusammenhang gebracht wurden, umfassen: Hautausschlag, allergische Reaktion und hämatologische Störungen. Zonegran ist bei Patienten, die gleichzeitig Carboanhydraseinhibitoren wie Topiramate erhalten, mit Vorsicht anzuwenden. **UW:** Die häufigsten Nebenwirkungen in kontrollierten Studien mit Zonegran als Zusatztherapie waren Schläfrigkeit, Schwindel und Anorexie. **IA:** Zonisamid wird teilweise über CYP3A4 (reduktive Spaltung) sowie über N-acetyl-Transferase und Konjugation mit Glucuronsäure metabolisiert. Daher können Substanzen, die diese Enzyme induzieren oder inhibieren können, die Pharmakokinetik von Zonisamid beeinflussen. **Liste B:** Weitere Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

* Marmarou A, Pellock JM. Zonisamide: physician and patient experiences. *Epilepsy Research* 2005;64(1-2):63-69.

Eisai Pharma AG, Schaffhauserstrasse 611, CH-8052 Zürich
Tel. +41 44 306 12 12, Fax +41 44 306 12 80, www.eisai.ch

hhe
human health care

Fabienne Loup,
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Summary

Temporal lobe epilepsy (TLE) associated with hippocampal sclerosis (HS) is a form of focal epilepsy, which is particularly resistant to medical treatment. It is, however, established that patients with TLE and HS respond favorably to surgery. Accumulating evidence indicates that TLE is associated with impairment in synaptic signaling via GABA (γ -aminobutyric acid), the main inhibitory neurotransmitter in the brain. GABA_A receptors, which mediate the fast synaptic inhibitory action of GABA, are also targets for several medications used in treating seizures, including benzodiazepines or barbiturates. Nineteen genes have been identified coding for distinct subunits, which assemble into a functional GABA_A receptor composed of a combination of five of these subunits. This heterogeneity is reflected in the multitude of structurally distinct GABA_A receptor subtypes expressed in various brain regions.

A comparative analysis based on immunohistochemical techniques revealed significant changes in the distribution and expression of three major GABA_A receptor subtypes in hippocampal tissue removed during surgery from TLE patients with HS versus tissue from autopsy controls. In TLE with HS, which is characterized by neuronal loss and gliosis in the hippocampus, we found first that, although GABA_A receptor subunit staining was decreased in areas of extensive cell death, surviving neurons of the dentate gyrus had more GABA_A receptors, in particular the α 2-subtype. Second, we observed changes in numbers and morphology of interneurons expressing the α 1-subtype. These results, demonstrating marked reorganization of specific GABA_A receptor subtypes in surviving hippocampal neurons, provide new insights into the role of inhibitory mechanisms in the pathophysiology of focal epilepsy.

Epileptologie 2006; 23: 187 – 194

Key words: human, temporal lobe epilepsy, GABA, hippocampus, dentate gyrus, interneurons

GABA_A-Rezeptoren bei Patienten mit Temporallappenepilepsie

Temporallappenepilepsie (TLE), die mit einer Hippokampussklerose (HS) einhergeht, ist eine besonders pharmakotherapie resistente Art der fokalen Epilepsie, in der auch pharmakologisch ausgefeilte Kombinationstherapien bei vielen Patienten keine befriedigende Anfallskontrolle ermöglichen. Erfreulicherweise sprechen Patienten mit TLE und HS in der Regel jedoch sehr gut auf epilepsiechirurgische Eingriffe an. TLE scheint mit einer Störung der synaptischen Übertragung mittels GABA (γ -Aminobuttersäure), dem wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter im Gehirn, im Zusammenhang zu stehen. Die GABA_A-Rezeptoren vermitteln die schnelle synaptische inhibitorische Wirkung von GABA und sind zugleich Zielstrukturen von verschiedenen Pharmaka, die zur Therapie epileptischer Anfälle eingesetzt werden, wie unter anderem Benzodiazepine und Barbiturate. GABA_A-Rezeptoren werden aus einer Kombination von fünf Untereinheiten aufgebaut, kodiert von neunzehn Genen. Diese Heterogenität erklärt die Vielfalt von GABA_A-Rezeptor-Subtypen mit unterschiedlichsten Strukturen und Funktionen in den verschiedenen Hirnarealen.

Wir konnten durch eine vergleichende immunhistochemische Analyse im resezierten Hippokampus von Patienten mit TLE und HS signifikante Veränderungen der Verteilung und Expression von drei wichtigen GABA_A-Rezeptor-Subtypen gegenüber Autopsiekontrollgewebe erkennen. Das Hippokampusgewebe der Patienten mit HS, das einen ausgeprägten Nervenzellverlust und eine Gliose aufwies, zeigte erstens, trotz einer verminderten Färbungsintensität der GABA_A-Rezeptor-Untereinheiten in den Regionen mit Nervenzellverlust, eine höhere Dichte an GABA_A-Rezeptoren in der Körnerzellschicht des Gyrus dentatus, insbesondere vom α 2-Subtyp. Zweitens beobachteten wir Unterschiede in der Anzahl und Morphologie der Interneuronen immunreaktiv für den α 1-Subtyp. Unsere Resultate, die eine ausgeprägte Reorganisation von spezifischen GABA_A-Rezeptor-Subtypen in den überlebenden Neuronen des Hippokampus aufzeigen, bieten neue Erkenntnisse zur Rolle von inhibitorischen Mechanismen in der Pathophysiologie fokaler Epilepsie.

Schlüsselwörter: Menschlich, Temporallappenepilepsie, GABA, Hippokampus, Gyrus dentatus, Interneuronen

Les récepteurs GABA_A dans l'épilepsie du lobe temporal chez l'homme

Parmi les différentes formes d'épilepsie focale, l'épilepsie du lobe temporal (ELT) associée à une sclérose de l'hippocampe (SH) est une des plus résistantes au traitement pharmacologique. Les patients souffrant de ce type d'épilepsie répondent cependant favorablement à une intervention chirurgicale dans la majorité des cas. Plusieurs études ont montré que l'ELT s'accompagne d'un dysfonctionnement de la transmission synaptique par l'intermédiaire du GABA (acide γ -aminobutyrique), le neurotransmetteur inhibiteur principal du cerveau. Les récepteurs GABA_A qui transmettent l'action inhibitrice synaptique rapide du GABA sont aussi la cible de plusieurs médicaments utilisés lors du traitement des crises épileptiques, notamment les benzodiazepines et les barbituriques. Ce récepteur est composé d'une combinaison de cinq sous-unités codées par une vingtaine de gènes. Cette hétérogénéité est reflétée par la multitude de sous-types du récepteur GABA_A possédant des structures et des fonctions diverses dans les différentes régions du cerveau.

En comparant par marquage immunohistochimique des pièces de résection de patients souffrant d'ELT associée à une SH avec des pièces d'autopsie contrôle, nous avons observé, au sein de l'hippocampe, des changements importants dans la distribution et l'expression de trois sous-types majeurs du récepteur GABA_A. Chez les patients atteints d'une SH qui est constituée par une perte neuronale sélective associée à une gliose de l'hippocampe, il a été constaté que, si une diminution des différentes sous-unités du récepteur GABA_A est bien observée dans les régions qui subissent une perte cellulaire, les neurones en grain du gyrus denté qui survivent possèdent un nombre plus élevé de récepteurs GABA_A, en particulier du sous-type $\alpha 2$. Nous avons aussi observé des altérations dans le nombre et la morphologie des interneurons qui expriment le sous-type $\alpha 1$. Nos résultats, montrant clairement une réorganisation de certains sous-types du récepteur GABA_A dans les neurones qui survivent au sein de l'hippocampe, contribuent à approfondir nos connaissances du rôle des mécanismes inhibiteurs dans la pathophysiologie de l'épilepsie focale.

Mots clés : humain, épilepsie du lobe temporal, GABA, hippocampe, gyrus denté, interneurons

Introduction

Epilepsy is one of the most prevalent neurological disorders, afflicting approximately one percent of the world population – about 50'000 people in Switzerland. This condition is characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and the occurrence of at least one epileptic seizure [1]. Among the many types of epilepsy, the most common in adults is temporal lobe epilepsy (TLE). This form of epilepsy frequently involves the hippocampus, a brain area important for processing memory and emotions (**Figure 1A**). The associated pathological alterations are referred to as hippocampal sclerosis (HS). TLE with HS is particularly refractory to treatment with available antiepileptic medication, but fortunately in recent years it has been recognized that surgical treatment provides a high success rate of seizure freedom [2, 3]. The examination of brain tissue, which had to be excised during surgery, provides a unique opportunity to study the changes caused by repeated seizures and to probe the mechanisms underlying the generation and maintenance of epilepsy. Ultimately, this approach will afford new treatments that offer lasting relief from seizures.

In this brief overview, I report on an investigation in which we analyzed the changes in neurotransmitter receptors mediating inhibition in hippocampal tissue removed at surgery from patients with medically intractable TLE [4]. The study was performed at the Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, in the laboratory of Prof. J.M. Fritschy and conducted in close collaboration with Profs. H.G. Wieser and Y. Yonekawa of the Departments of Neurology and Neurosurgery, respectively, at the University Hospital Zurich.

Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis

The symptomatic focal epilepsies can be divided into three categories: 1) those associated with HS, 2) those associated with specific lesions such as tumors, scars, vascular malformations, and dysplasias, and 3) those of unknown etiology [5]. First described in 1825 [6], HS is the most common structural alteration in epilepsy and is characterized by neuronal cell loss and gliosis that selectively affect different regions of the hippocampus (**Figure 1B and 1C**). At the macroscopic level, the neuronal cell loss results in hippocampal atrophy, which, when severe, can be seen with high resolution magnetic resonance imaging (MRI). At the microscopic level, pathological analysis reveals that neuronal cell loss is particularly extensive in the CA1 area and less severe in the CA3 area and in the hilus of the dentate gyrus (endfolium) [7]. Moreover, there is a relative preservation of CA2 pyramidal cells and of the granule cells of the dentate gyrus. Another feature of HS encountered in approximately 50% of TLE patients is granule cell dispersion

defined as a widening of the granule cell layer (see Figure 3, first and third columns).

GABAergic synaptic neurotransmission

Epileptic seizures are manifestations of synchronized waves of uncontrolled but transient electrical activity in populations of neurons in the brain. Neurons communicate with each other at specialized contact points termed synapses by releasing neurotransmitters that bind to receptors located on the surface of the receiving neuron. Depending on the neurotransmitter, the type of receptor, and the prevailing ionic gradients, the receiving neuron is either excited or inhibited. In the healthy brain, a delicate balance between excitation and inhibition is maintained that ensures the efficient functioning of neuronal networks. Disease processes that tip the scales in favor of excitation result in agitation or even seizures, while excessive inhibition of large numbers of neurons results in sedation. Accordingly, many antiepileptic drugs act by promoting inhibition in the brain.

In the hippocampus and the cerebral cortex, there are two main types of nerve cells, the pyramidal cells and the interneurons. The pyramidal cells represent approximately 80% of all cortical neurons, are excitatory, and use glutamate as their neurotransmitter. The granule cells of the dentate gyrus, which provide an important input to the hippocampus, are also excitatory and glutamatergic. In contrast, the interneurons, comprising the remaining 20% of neurons, are inhibitory and release γ -aminobutyric acid (GABA). Even though GABAergic neurons are relatively few in number, they often exert control over hundreds of pyramidal cells via strongly divergent and particularly efficacious synaptic connections, and can thereby synchronize activity of neuronal populations.

Fast synaptic inhibition is mediated primarily by the GABA_A class of receptors, which gate the flow of chloride ions across the neuronal membrane. GABA_A receptors belong to the family of ligand-gated ion channels and form heteromeric complexes composed of five subunits. A multitude of subunit variants encoded by at least 19 genes in the mammalian central nervous system have been classified into several families (for example α 1-6, β 1-3, γ 1-3) [8]. Different subunits from these families assemble to form functionally and pharmacologically distinct receptor subtypes, most of which include at least one of each of the α , β and γ subunits [9, 10]. It has been shown that the α -subunit variants are useful markers for the identification of specific subtypes, while the β - and γ -subunits are ubiquitous being present in most receptor subtypes. Furthermore, in animal studies these distinct receptor subtypes were shown to be preferentially expressed in specific regions and neuronal populations [11, 12]. Previous to our study, limited data were available in the human on the

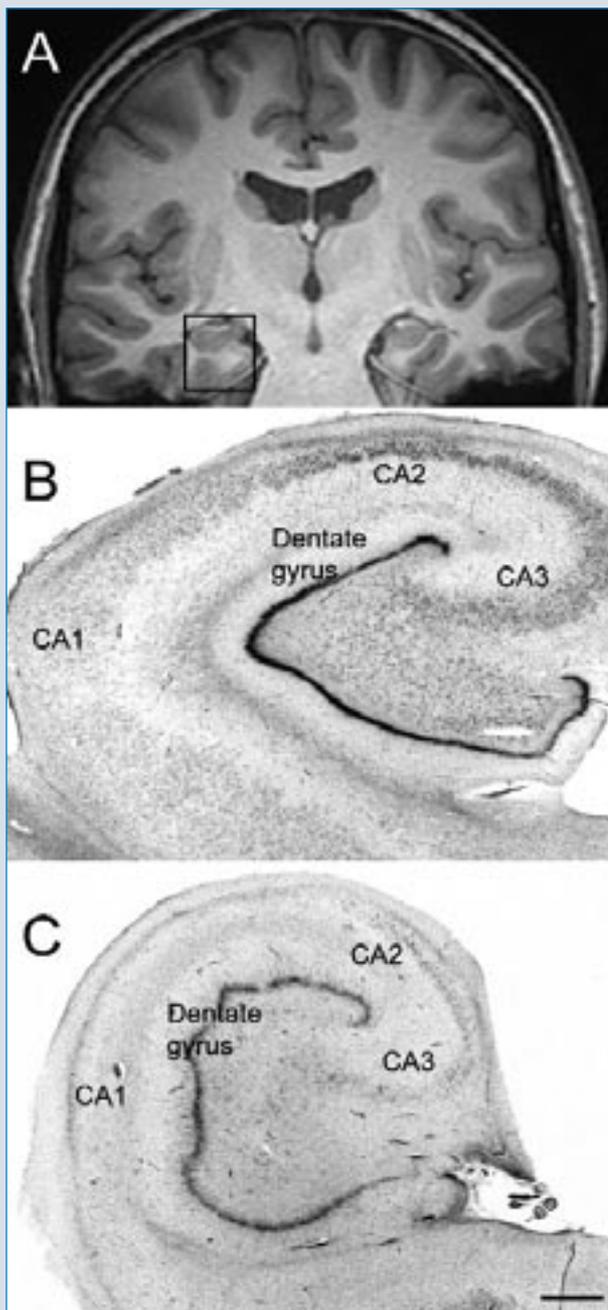


Figure 1: (A) A coronal section of a brain MRI scan showing the position of the hippocampal formation in the mesial part of the temporal lobe (box), which includes the dentate gyrus, the hippocampus proper (Ammon's horn), the subiculum, and the entorhinal cortex. (B, C) Coronal sections of human hippocampal tissue stained with cresyl violet to demonstrate the pattern of neuronal cell loss seen in TLE with HS (C) as compared to a control (B). (B) Normal distribution of neuronal cell bodies in the dentate gyrus and the hippocampus proper, which is divided into three areas and labeled CA1, CA2, and CA3. (C) Marked hippocampal atrophy due to prominent cell loss in CA1, CA3, and the hilus of the dentate gyrus. CA2 pyramidal cells and dentate granule cells are relatively well preserved. Granule cell dispersion, although present, is difficult to see at this low-power magnification. Scale bar, 1 mm. (A) Courtesy of PD Dr. H.J. Huppertz; (B) Modified from Loup et al. [4], with permission of the Society for Neuroscience.

differential expression of GABA_A receptor subtypes in normal or disease states because of methodological limitations. Thus, PET studies using flumazenil, an antagonist at the benzodiazepine/GABA_A receptor complex, although indispensable for tracking changes in living subjects, provide low spatial resolution of GABA_A receptor distribution and do not allow the differentiation between distinct different subtypes.

GABA_A receptors are of particular interest from the medical standpoint in view of their sensitivity to widely used therapeutic agents, such as barbiturates and benzodiazepines. The latter drugs exert powerful antiepileptic, anxiolytic, sedative, and muscle-relaxant actions by potentiating GABA_A receptor function. An interesting direction in recent research has been the attribution of specific subtypes to each of these distinct actions, which will help in the development of more selective medications with less side effects [13]. Blocking GABA_A receptors pharmacologically promotes the generation of seizures in animals and in humans. These findings together with recent studies in animal models of TLE suggest that impairment of GABA_A receptor function contributes to epilepsy [14].

Methodology

For this study we used hippocampal tissue obtained at surgery from patients with pharmacoresistant TLE. Prior to surgery, the patients were subjected to a comprehensive assessment including EEG monitoring, neuropsychological testing and high resolution MRI with special protocols to localize and characterize the epileptogenic foci. Based on the results of these tests, the patients were classified into those with HS and those without sclerosis. Patients from the HS group underwent selective amygdalohippocampectomy in which afflicted parts of amygdala, hippocampal formation, and parahippocampal gyrus were resected [15]. The origin of TLE in the non-HS patients was usually attributed to a tumor or a vascular malformation. In these patients the surgical procedure was adapted to the location and extent of the lesion. For comparison we used hippocampal tissue collected at autopsy from subjects who did not have a history of neurological or psychiatric disorder. All procedures were performed with the informed consent of the patients or legal next of kin and were approved by the Ethics Committee of the University Hospital Zurich in accordance with the Declaration of Helsinki.

The tissue samples obtained at surgery or autopsy were cut into 7 to 12 mm-thick blocks and comprised the anterior and mid levels of the hippocampal formation. They were processed in the laboratory to achieve optimal tissue preservation and frozen. They were cut in very thin slices (thickness of 40 μm, that is 40 x 1/1000 of a 1 mm) perpendicular to the antero-posterior axis of the hippocampal formation, collected in a buffer solu-

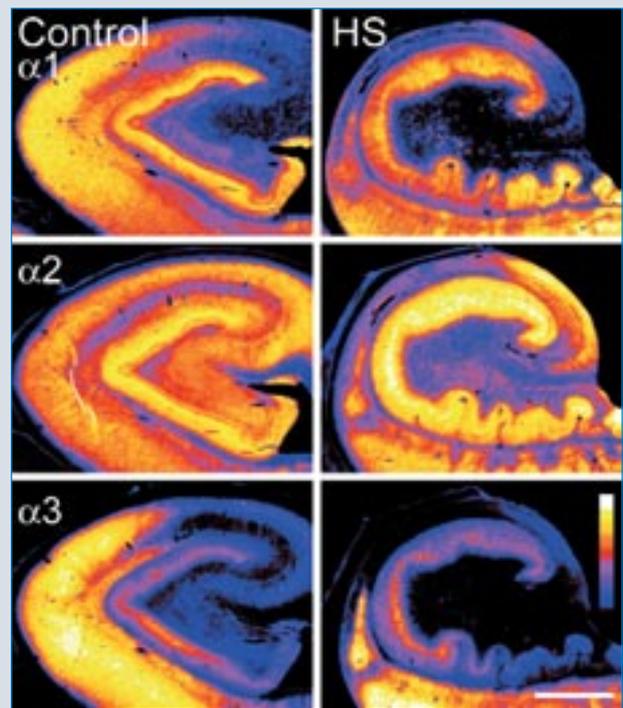


Figure 2: Differential distribution of three major GABA_A receptor subtypes in the hippocampus from a control (left column) and a TLE patient with HS (right column). The color-coding indicates optical density of staining using a normalized scale with the strongest signal in white and no signal (background) in dark blue. In both specimens, adjacent sections were stained for the subunits α1, α2 and α3. In the control, the α-subunit variants demonstrate distinct patterns of immunoreactivity. In TLE with HS, staining is decreased in areas of prominent cell loss (CA1, CA3 and hilus of the dentate gyrus), whereas staining is increased in the dentate gyrus. Scale bar, 2 mm. Modified from Loup et al. [4], with permission of the Society for Neuroscience.

tion and stored at -20°C. This procedure allowed the processing in parallel of 10 to 12 different specimens in one single session, thus minimizing experimental variability.

In a first step we then used a technique called immunoperoxidase staining to visualize the different GABA_A receptor subunits in human brain tissue using light microscopy. This method is based on the specific and selective binding of a high-affinity antibody with the subunit, which acts as the antigen. An amplification procedure followed by an enzymatic reaction catalyzed by peroxidase then leads to the staining of the subunit. We used several specific antibodies directed against the most abundant GABA_A receptor subunits: the subunits α1, α2, α3, β2/3 and γ2. To improve the signal-to-noise ratio of the immunohistochemical staining, an antigen-retrieval method based on microwave irradiation was adapted for human brain tissue [16]. Finally adjacent series of sections were stained with cresyl violet for histopathological examination. The numbers of cells were counted to assess objectively the degree of neuronal

loss in TLE specimens with HS. In addition, the intensity of staining for each subunit in the CA2 area and dentate gyrus was quantified using a computer program for optical density measurements.

Differential distribution of GABA_A receptor subtypes: a comparison between control tissue and TLE specimens with HS

To obtain an initial overview, the subunits α 1, α 2 and α 3, which form distinct GABA_A receptor subtypes, were visualized at low-power magnification in the normal human hippocampus as illustrated in the color-coded images (Figure 2, left column). Differences in staining intensity for each subunit were assessed using a normalized color scale revealing that the α -subunit variants showed distinct patterns of distribution. Thus while all three α -subunits are present in CA1 pyramidal

cells, they are differentially expressed in CA2 pyramidal cells, and only the α 2-subunit was detected in CA3 pyramidal cells.

The distribution of the GABA_A receptor subunits was then analyzed in hippocampal specimens from TLE patients with HS and from TLE patients without HS. While the cytoarchitecture and the staining pattern for GABA_A receptor subunits were largely similar in the autopsy controls and the TLE specimens without HS, prominent changes were observed in TLE specimens with HS (Figure 2, right column). Thus two main alterations in GABA_A receptor subunit expression were observed. First, areas of prominent cell loss, such as CA1, CA3, and the hilus of the dentate gyrus showed marked decreases in GABA_A receptor staining for all subunits. Similar changes have been reported in other studies [17-19]. This finding is not unexpected. Where there are no more cells, there are also no more receptors. What was however unexpected was a second observation in our work,

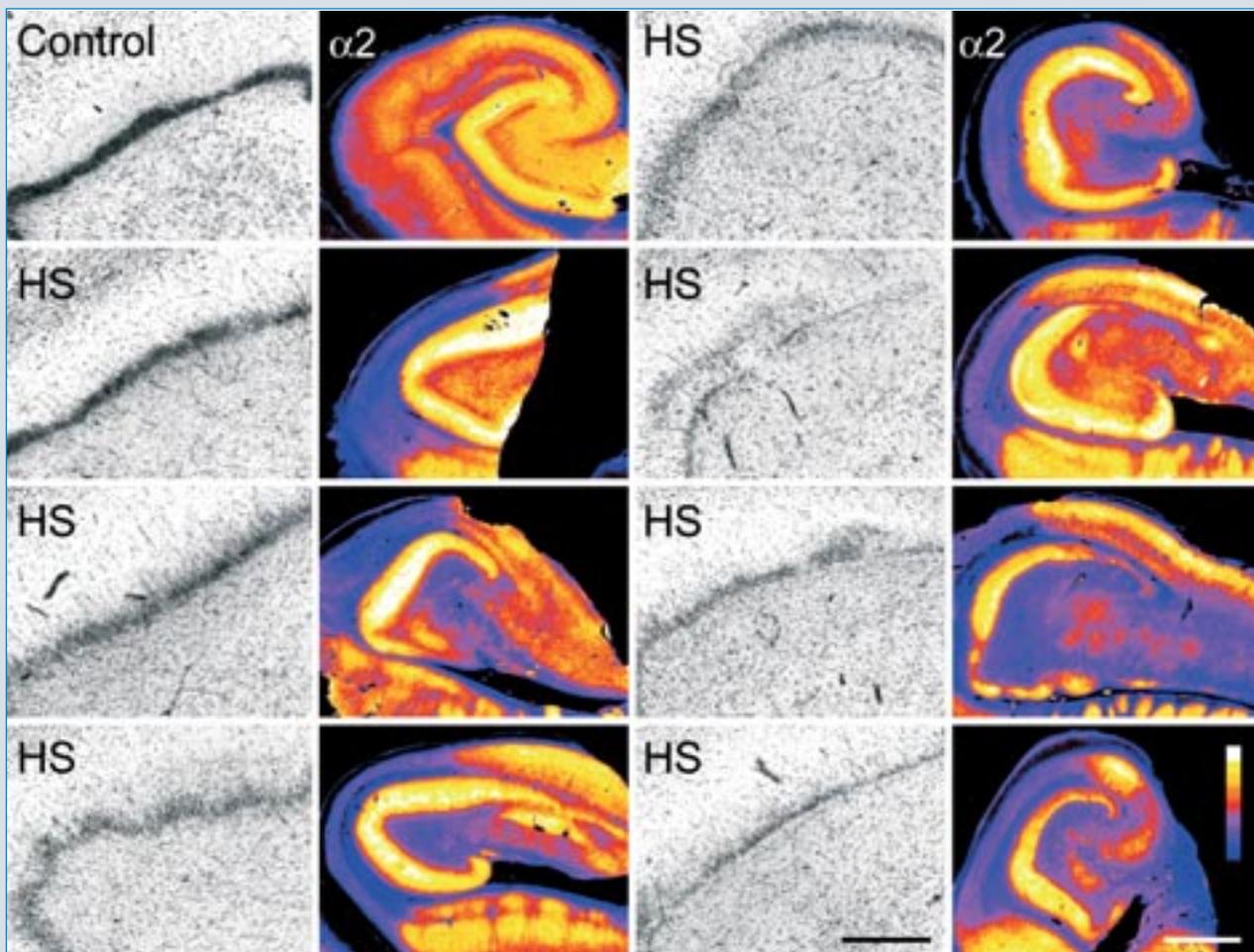


Figure 3: Upregulation of the GABA_A receptor α 2-subunit in the dentate gyrus of seven TLE specimens with HS in comparison to a control specimen. Overviews of the hippocampus are shown in the color-coded images. Adjacent sections stained with cresyl violet are represented in black and white at higher magnification, with the upper blade of the dentate gyrus depicted to illustrate granule cell density. In control hippo-

campus (top left panel), granule cells are tightly packed forming a compact layer. In HS specimens with moderate granule cell loss, staining intensity in the dentate gyrus is higher than in controls. In HS specimens with severe granule cell loss, the apparent intensity is similar to that in controls. Scale bars, cresyl violet 0.5 mm, α 2-subunit 2 mm. Modified from Loup et al. [4], with permission of the Society for Neuroscience.

namely that areas of relative cell loss such as the dentate gyrus exhibited an increase in GABA_A receptor subunit staining.

Upregulation of GABA_A receptor subtypes in the dentate gyrus of TLE specimens with HS

We further analyzed the relationship between the loss of dentate granule cells and the changes in subunit expression in each of the TLE specimens with HS. We first counted the granule cells and found on average a more than 50% loss. As illustrated in **Figure 3** for one control and seven patients, there was not only variability in granule cell loss, but also in the degree of granule cell dispersion (**Figure 3**, first and third columns). We then compared the amount of granule cell loss with the intensity of staining for the different GABA_A receptor subunits in the dentate gyrus. At low-power magnification, the dentate gyrus displayed prominent staining, standing out against the relatively weak staining in the rest of the hippocampus (**Figure 2**, right column, and **Figure 3**, second and fourth columns). Because staining appeared conserved or augmented when compared to control specimens despite a more than 50% loss in granule cells (**Figure 3**), we concluded that there were more GABA_A receptors on the surviving granule cells in TLE specimens with HS than in controls. Of all subunits, the $\alpha 2$ exhibited the largest increase in expression as illustrated in **Figure 2** and **Figure 3**.

To show that there were more receptors on the surviving granule cells, we used immunofluorescence staining, which is based on the detection of the different subunits by linking them to a fluorescent dye. When combined with confocal laser scanning microscopy, this technique allows the precise localization of the

receptor subunit examined at a much higher resolution than with light microscopy, as illustrated in **Figure 4** for the $\alpha 1$ -subunit. This approach demonstrated that surviving granule cells express more GABA_A receptors. At the subcellular level, individual granule cells were outlined by intense staining along the surface of the cell bodies (**Figure 4B**) in contrast to the discrete staining observed in the control (**Figure 4A**). In conclusion, the augmented staining in the dentate gyrus indicates an upregulation of GABA_A receptors in surviving granule cells of TLE patients with HS, despite extensive granule cell loss. Similar results have been obtained in several animal models of TLE [20-23] and our findings have been confirmed in a recent human study [19].

What are the implications of these observations? Receptor upregulation has been proposed to result from hyperactivity at GABAergic synapses onto the surviving dentate granule cells, suggesting the presence of compensatory mechanisms in response to seizures. Thus the surviving neurons appear to cope with the repeated waves of excitation by increasing the number of GABA_A receptors on these neurons, thereby enhancing their sensitivity to inhibitory neurotransmitter signals.

Changes in interneurons immunoreactive for the $\alpha 1$ -containing GABA_A receptors

Our analysis of $\alpha 1$ -subunit staining in the normal hippocampus revealed that in addition to expression in pyramidal cells, the $\alpha 1$ -subunit is also present in numerous hippocampal interneurons, the cells that release GABA and control the activity of dentate granule cells and pyramidal cells. Based on their size and location, several types of interneurons could be distinguished including large and intensely stained multipolar cells lo-

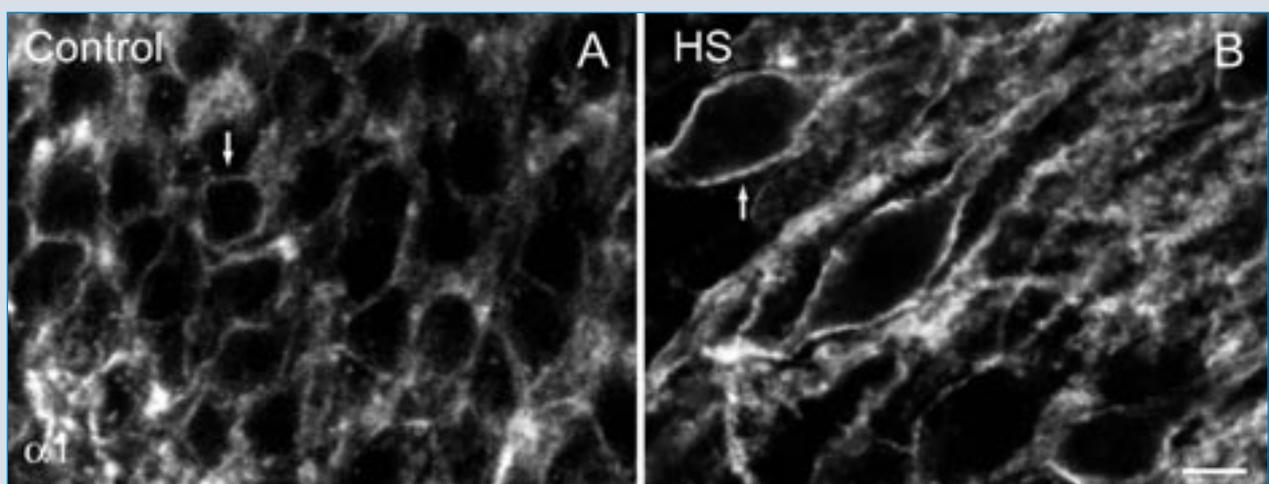


Figure 4: Digital images obtained with immunofluorescence staining and confocal laser scanning microscopy illustrating the increase in GABA_A receptor $\alpha 1$ -subunit staining (white) in the dentate gyrus in TLE with HS specimens (B) versus controls (A). (A) In the control, discrete $\alpha 1$ -subunit immunoreactivity

outlines the cell bodies of individual granule cells (arrow). (B) In TLE with HS, the surviving granule cells are larger and surrounded by intense staining along the surface of the cell bodies (arrow). Scale bar, 10 μ m. Modified from Loup et al. [4], with permission of the Society for Neuroscience.

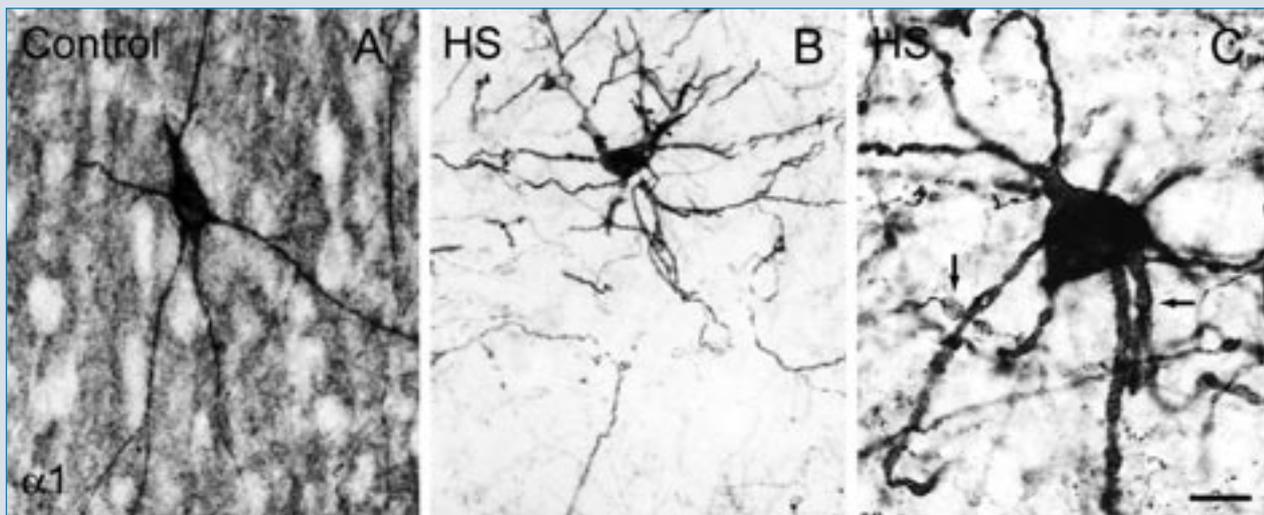


Figure 5: Altered morphology of large multipolar interneurons immunoreactive for the $\alpha 1$ -subunit in the CA1 pyramidal cell layer in TLE with HS. (A) In the autopsy control, the cell body contours are smooth with few, long and straight dendrites. (B, C) In HS specimens, the cell body exhibits an irregular shape and dendrites appear tangled, and increased in number. At

higher magnification (C), dendritic nodulations are visible (arrows). Note the absence of $\alpha 1$ -subunit staining in neuropil reflecting severe pyramidal cell loss in CA1. Scale bar, A and B 50 μm , C 25 μm . Modified from Loup et al. [4], with permission of the Society for Neuroscience.

cated in the pyramidal cell layer. **Figure 5A** shows such an interneuron superimposed on a dense network of immunoreactive dendrites originating from CA1 pyramidal cells. The presence of inhibitory receptors on these interneurons indicates that they not only regulate the activity of the excitatory cells but also that they are themselves kept in check by neighboring interneurons.

In TLE specimens with HS, $\alpha 1$ -subunit staining revealed a population of interneurons readily visible in all hippocampal areas but most conspicuous in CA1, because of the absence of staining reflecting CA1 pyramidal cell degeneration (**Figure 5B** and **5C**). We made two novel observations with respect to these interneurons. The first was that a significant number of these cells had died, while others had survived in only certain layers of the hippocampal areas. Second, a proportion of the surviving interneurons, especially the large and multipolar ones, displayed irregularly shaped cell bodies and dendrites that appeared tangled, nodulated, and increased in number (**Figure 5B** and **5C**).

In summary, the severely altered dendritic morphology of surviving $\alpha 1$ -positive interneurons, which was not present in TLE specimens without HS or controls, indicates pronounced dendritic reorganization in TLE specimens with HS. The layer-specific loss of a subpopulation of interneurons expressing the $\alpha 1$ -subunit, which had not been reported before in human epileptic tissue or animal models of TLE, suggests that inhibitory drive is reduced at specific inputs on surviving pyramidal cells. Earlier studies of human TLE using other markers of GABAergic interneurons such as neuropeptide Y, somatostatin, or calretinin also found loss or preservation of specific subclasses of interneurons [24-29]. The highly differentiated sensitivity to seizure-induced damage

underscores the functional and neurochemical specialization of hippocampal interneurons [30].

Conclusions

This brief review describes important alterations in GABA_A receptors observed in hippocampal tissue from TLE patients with HS. Our analysis reveals a complex and differential reorganization in surviving principal cells and interneurons involving the $\alpha 1$, $\alpha 2$ and $\alpha 3$ -subtypes [4]. In a recent study, we further investigated the distribution and expression of these subtypes in the temporal neocortex of patients with TLE [31]. In contrast to the data in the hippocampus, we found a downregulation of $\alpha 3$ -containing GABA_A receptors in the superficial layers of the temporal neocortex, while there were no changes in the $\alpha 1$ or $\alpha 2$ -subtypes. Taken together these results show a subtype-specific reorganization of GABAergic systems in both the hippocampus and the neocortex of TLE patients with HS. Our studies are unique in that they allow direct insight into diseased tissue from patients with medically refractory TLE, and thus circumvent the potential difficulties involved in the interpretation of data from animal models of this complex disorder. Furthermore, the identification of altered GABA_A receptor subtypes in specific neuronal circuits should facilitate the development of subtype-selective drugs with an improved therapeutic profile as compared to classical benzodiazepines.

References

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
2. Engel J Jr, Williamson PD, Wieser HG. Mesial temporal lobe epilepsy. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds): *Epilepsy: a Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2417-2426
3. Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714
4. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y et al. Selective alterations in GABA_A receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2000; 20: 5401-5419
5. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26:141-150
6. Bouchet C, Cazauvieilh JB. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. Recherche sur la nature et le siège de ces deux maladies. *Arch Gen Med* 1825; 9: 510-542
7. Gloor P. Mesial temporal sclerosis: historical background and an overview from a modern perspective. In: Lüders H (ed): *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1991: 689-703
8. Simon J, Wakimoto H, Fujita N et al. Analysis of the set of GABA_A receptor genes in the human genome. *J Biol Chem* 2004; 279: 41422-41435
9. Fritschy JM, Möhler H. GABA_A-receptor heterogeneity in the adult rat brain: differential regional and cellular distribution of seven major subunits. *J Comp Neurol* 1995; 359: 154-194
10. Pirker S, Schwarzer C, Wieselthaler A et al. GABA_A receptors: immunocytochemical distribution of 13 subunits in the adult rat brain. *Neuroscience* 2000; 101: 815-850
11. Sieghart W, Sperk G. Subunit composition, distribution and function of GABA_A receptor subtypes. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 795-816
12. Fritschy JM, Brünig I. Formation and plasticity of GABAergic synapses: physiological mechanisms and pathophysiological implications. *Pharmacol Ther* 2003; 98: 299-323
13. Rudolph U, Möhler H. Analysis of GABA_A receptor function and dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44: 475-498
14. Sperk G, Furtinger S, Schwarzer C, Pirker S. GABA and its receptors in epilepsy. *Adv Exp Med Biol* 2004; 548: 92-103
15. Wieser HG, Yasargil MG. Selective amygdalohippocampectomy as a surgical treatment of mesiobasal limbic epilepsy. *Surg Neurol* 1982; 17: 445-457
16. Loup F, Weinmann O, Yonekawa Y et al. A highly sensitive immunofluorescence procedure for analyzing the subcellular distribution of GABA_A receptor subunits in the human brain. *J Histochem Cytochem* 1998; 46: 1129-1139
17. Olsen RW, Bureau M, Houser CR et al. GABA/benzodiazepine receptors in human focal epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; Suppl 8: 383-391
18. Koeppe MJ, Richardson MP, Brooks DJ et al. Cerebral benzodiazepine receptors in hippocampal sclerosis. An objective in vivo analysis. *Brain* 1996; 119: 1677-1687
19. Pirker S, Schwarzer C, Czech T et al. Increased expression of GABA_A receptor β -subunits in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62: 820-834
20. Schwarzer C, Tsunashima K, Wanzenböck C et al. GABA_A receptor subunits in the rat hippocampus II: altered distribution in kainic acid-induced temporal lobe epilepsy. *Neuroscience* 1997; 80: 1001-1017
21. Brooks-Kayal AR, Shumate MD, Jin H et al. Selective changes in single cell GABA_A receptor subunit expression and function in temporal lobe epilepsy. *Nat Med* 1998; 4: 1166-1172
22. Nusser Z, Hájos N, Somogyi P, Mody I. Increased number of synaptic GABA_A receptors underlies potentiation at hippocampal inhibitory synapses. *Nature* 1998; 395: 172-177
23. Bouillere V, Loup F, Kiener T et al. Early loss of interneurons and delayed subunit-specific changes in GABA_A-receptor expression in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 2000; 10: 305-324
24. de Lanerolle NC, Kim JH, Robbins RJ, Spencer DD. Hippocampal interneuron loss and plasticity in human temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1989; 495: 387-395
25. Robbins RJ, Brines ML, Kim JH et al. A selective loss of somatostatin in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991; 29: 325-332
26. Sloviter RS, Sollas AL, Barbaro NM, Laxer KD. Calcium-binding protein (calbindin-D28K) and parvalbumin immunocytochemistry in the normal and epileptic human hippocampus. *J Comp Neurol* 1991; 308: 381-396
27. Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Leite JP. Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *J Neurosci* 1995; 15: 3990-4004
28. Blümcke I, Beck H, Nitsch R et al. Preservation of calretinin-immunoreactive neurons in the hippocampus of epilepsy patients with Ammon's horn sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55: 329-341
29. Maglóczy Z, Wittner L, Borhegyi Z et al. Changes in the distribution and connectivity of interneurons in the epileptic human dentate gyrus. *Neuroscience* 2000; 96:7-25
30. Freund TF, Buzsáki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996; 6: 347-470
31. Loup F, Picard F, André VM et al. Altered expression of α 3-containing GABA_A receptors in the neocortex of patients with focal epilepsy. *Brain* 2006; doi: 10.1093/brain/awl287

Address for correspondence:

Dr. med. Fabienne Loup
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 6111
Fax 0041 44 387 6249
loupf@pharma.unizh.ch

Mary Kurian¹, Laurent Spinelli², Margitta Seeck²,
Christoph M. Michel¹

¹ Functional Brain Mapping Laboratory, HUG, Geneva

² Presurgical Epilepsy Evaluation Unit, “Functional Neurology and Neurosurgery” Program of the University Hospitals Lausanne and Geneva

Summary

Epilepsy is diagnosed when persisting cerebral dysfunction causes recurring epileptic seizures. Distinction between different epileptic syndromes requires a comprehensive clinical workup, including functional neuroimaging techniques. The most established techniques are single photon emission computer tomography (SPECT), mainly used to detect local blood flow changes during ictal activity, and positron emission tomography (PET) that detects general or local disturbances in metabolism. More recently, simultaneous recording of EEG and functional MRI (fMRI) has become possible, allowing the detection of blood flow changes due to interictal discharges with very high spatial resolution. An alternative approach to these haemodynamic and metabolic functional imaging procedures represents electric source imaging (ESI) based on the recording of multichannel electroencephalogram (EEG). Source reconstruction algorithms co-registered with the MRI of the patient allows precise localization of the abnormal neuronal activity and to follow the propagation of this activity in the brain in real time. EEG recording with a large number of electrodes is now feasible in clinical practice. The role of the functional neuroimaging techniques (ESI, PET and SPECT, fMRI) for evaluation of the different epileptic syndromes is reviewed in this paper.

Epileptologie 2006; 23: 195 – 203

Key words: Epilepsy syndromes, EEG, functional imaging

Funktionelle Bildgebung bei verschiedenen epileptischen Syndromen

Die Diagnose “Epilepsie” wird gegeben, wenn eine persistierende zerebrale Störung zu wiederholten Anfällen führt. Die Unterscheidung zwischen den verschiedenen Epilepsiesyndromen erfordert umfassende klinische Untersuchungen, einschliesslich der funktionellen Bildgebung des Nervensystems. Die am längsten etablierten Techniken sind das SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography), häufig zur Messung von lokalen Blutflussänderungen während iktaler Aktivität herangezogen, sowie das PET (Positron Emission

Tomography), welches Veränderungen des fokalen oder generalisierten zerebralen Metabolismus misst. Seit kurzem ist auch die gleichzeitige Messung von EEG und funktionellem MRI (fMRI) möglich, was eine exzellente Lokalisation von diskreten Blutflussänderungen durch interiktale Entladungen ermöglicht. Ergänzend zu diesen hämodynamischen und metabolischen funktionellen Bildgebungsverfahren ist die so genannte elektrische Quellenanalyse (Electric Source Imaging [ESI]), welche auf der Ableitung von Multikanal-Elektroenzephalogrammen (EEG) basiert. Algorithmen zur Quellenanalyse erlauben die präzise Lokalisation der initialen abnormen neuronalen Aktivität in dem Patienten-MRI sowie die Propagation dieser Aktivität in Echtzeit. EEG-Ableitungen mit einer sehr hohen Elektrodenzahl sind nun im klinischen Alltag machbar. Die Rolle der funktionellen Bildgebungsverfahren (ESI, PET and SPECT, fMRI) für die Evaluation der verschiedenen Epilepsiesyndrome wird in dem vorliegenden Manuskript diskutiert.

Schlüsselwörter: Epilepsiesyndrome, EEG, funktionelle Bildgebung

Imagerie fonctionnelle de différents syndromes épileptiques

Le diagnostic de l'épilepsie est posé lorsqu'un dysfonctionnement cérébral persistant provoque des crises d'épilepsie. La distinction entre les différents syndromes épileptiques nécessite un bilan clinique complet incluant notamment les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. Les techniques les plus utilisées sont la Tomographie à Emission Mono Photonique (TEMP-SPECT), qui permet principalement de visualiser les variations locales de débit sanguin dues à une activité ictale, et la Tomographie à Emission de Positrons (TEP-PET), qui permet de déceler les perturbations locales du métabolisme cérébral. Plus récemment, les progrès techniques ont permis l'enregistrement simultané de l'EEG et de l'IRM fonctionnelle (IRMf-fMRI). Cette technique permet de localiser avec une grande précision spatiale les variations de débits sanguins associés à la présence d'anomalies épileptiques à l'EEG. La reconstruction des sources électriques (ESI) est une approche complémentaire aux mesures de variation du débit sanguin et du métabolisme. Cette technique est basée sur les enregistrements EEG multicanaux. La reconstruction

de source électrique dans l'IRM des patients permet de localiser de manière précise l'activité neuronale anormale. De plus, la résolution temporelle de l'EEG permet de suivre, en temps réel, la propagation des activités épileptiques. L'enregistrement EEG de haute résolution (128 ou 256 canaux) est maintenant possible dans un environnement clinique. Cet article examine le rôle de ces différentes techniques d'imagerie fonctionnelle (ESI, PET, SPECT et fMRI) dans l'évaluation et le diagnostic des différents syndromes épileptiques.

Mots clés : Syndromes épileptiques, EEG, imagerie fonctionnelle

Introduction

Epilepsy is one of the most common serious brain disorders, which can occur at all ages and has different possible presentations and causes. The two major categories of epilepsies and epilepsy syndromes are referred to as localization related (also: focal or partial epilepsy) or generalized [1]. Seizures that originate from focal brain regions are termed localization related epilepsy whereas generalized epilepsy is characterized by seizures with diffuse bilateral cerebral involvement, either directly at onset (primary generalized) or as endpoint in the evolution of a focal seizure (secondary generalized). In both cases, "generalized" implies the recruitment of bilateral cortical and subcortical structures. While the role of the neuroimaging methods in localization related epilepsies is obvious (to define the epileptic focus with high spatial precision), their application in generalized epilepsies is less frequent. However, recent functional imaging studies in generalized epilepsies indicate the possibility that some of them in fact might have a focal origin, and that location in deep brain structures or very fast propagations might lead to an erroneous classification of these epilepsies.

Magnetic resonance imaging (MRI) is the primary imaging modality that guides clinicians in the determination of the syndrome, treatment and prognosis of epilepsy because of its capability to detect cerebral structural abnormalities [2]. Identifying a structural lesion alone is not always a reliable indicator of identifying the site of seizure onset, and many focal epilepsies do not have visible structural lesions. Therefore, the functional imaging methods like single photon emission computer tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET) have become important tools in the clinical evaluation of epilepsy. These methods allow to localize and measure blood flow changes between ictal and interictal states (SPECT), or to determine the sites of metabolic deficit (PET). In the last decade, functional magnetic resonance imaging (fMRI) has been investigated as a tool for focus localization; as a result of the possibility to record the patient's scalp EEG in the scanner.

Despite these sophisticated modern neuroimaging techniques, the EEG, in conjunction with the seizure semiology assessed with synchronized video recordings, remains the most important tool for the diagnosis of epilepsy and the classification of seizure types and epileptic disorders. EEG alone has the temporal resolution that allows the precise characterization of neuronal activity at the moment of initiation and during different stages of propagation of the epileptic activity. Since the principal characteristic of epileptic activity is the fast (within milliseconds) propagation to different areas in the brain, this feature of EEG is crucial. In recent years, mathematical algorithms became available allowing the localization of the neuronal activity in the brain based on multichannel scalp EEG. These electric source

EPILEPSIE

Der persönliche Leibwächter für Ihre Patienten.



Die neue Retardformulierung

Depakine® Chronosphere®, Granulat mit verlängerter Freisetzung, in Sachets. **Zusammensetzung:** acidum valproicum + natrii valproas, entsprechend folgender Menge an Natriumvalproat: Sachets zu 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg und 1000 mg. **Indikationen:** generalisierte Formen der primären Epilepsie: PetitMal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, GrandMal mit oder ohne Myoklonien; photosensible Epilepsie; Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom; Epileptische Äquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie; Epilepsien mit sekundärer Generalisierung; Migräne; Behandlung manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. Eine günstige Wirkung bei der Prävention manischer Phasen ist nicht belegt. **Dosierung:** Epilepsie: mittlere Tagesdosen bei Monotherapie in einer einzigen Einnahme: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20-25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15-20 mg/kg bei älteren Patienten; Bipolare Störungen: Anfangsdosis ist 1000 mg täglich; Erhaltungsdosis liegt zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. **Kontraindikationen:** akute oder chronische Hepatitis, Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, vor allem medikamentöse; Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit; Porphyrin. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hämatologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwer wiegender Panikreaktionen gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten, notwendig; Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Schwangerschaft, Stillzeit:** wegen des Risikos für den Fötus müssen die Vorteile einer Behandlung und das eingetragene Risiko gegeneinander abgewogen werden. Das Arzneimittel kann pharmakologische Effekte auf den Säugling bewirken. Das Abstillen wird empfohlen. **Unerwünschte Wirkungen:** Hepatopathien, isolierte Hyperammonämie, Panikreaktionen, Hämatologische Wirkungen: häufig Thrombozytopenie; Wirkungen auf das zentrale Nervensystem: Somnolenz, Hyperaktivität oder Irritabilität, Appetitsteigerung und Gewichtszunahme; Magen-Darm-Störungen: Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhöe. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Zidovudin). **Packungen:** Packungen zu 30 Sachets* für alle Dosierungen (B). **Zulassungsinhaber:** sanofi-aventis (Schweiz) ag, 1217 Meyrin. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. CHVPA 05.12.06


sanofi aventis
Das Wichtigste ist die Gesundheit

Das neue
Depakine®
Chronosphere®

Orfiril®
Phenhydan®
Timonil®
Ospolot®
Diazepam Desitin®



Desitin Pharma GmbH
Gestadeckplatz 2
CH-4410 Liestal

Tel. 061 926 60 10
Fax 061 926 60 15

E-Mail: info@desitin.ch
Internet: www.desitin.ch

ZNS im Fokus
Menschen im Blick

imaging (ESI) techniques have also been applied successfully in patients with pharmacoresistant epilepsy. The possibility to quickly record the EEG from a large number of electrodes (up to 256 channels) makes ESI a valuable clinical tool in the evaluation of epilepsy [3-5]. In this review, we illustrate the use of these different functional imaging techniques (ESI, PET and SPECT, fMRI) in the diagnosis and evaluation of different epileptic syndromes.

A. Localisation related epilepsies

1. EEG Source imaging

Electric source imaging (ESI) is increasingly being recognized as a valuable noninvasive technique to localize the epileptic focus in partial epilepsies. The method has mostly been applied to the analysis of interictal epileptic activity [6] but some studies have also looked into its ability to localize the onset of seizures [7]. In combination with high resolution EEG systems (128-256 channels), source imaging in epilepsy is now possible with excellent localizing precision [8].

In a recent study we showed that ESI applied to standard clinical EEG recordings provides good localizing precision, particularly in extratemporal lobe epilepsy [9]. Preoperative EEGs recorded from 19 to 29 scalp electrodes in 30 pediatric patients were reviewed, and interictal epileptiform activity was analyzed by using a linear source-imaging procedure in combination with statistical parametric mapping. The ESI localization was considered as correct when the majority of the active voxels were within the resected area that rendered the patients seizure-free or almost seizure free. In 90% of the patients, the ESI result was correct. This number compared favorably with the results from the other functional imaging techniques in the same patients (PET correct in 82%; ictal SPECT correct in 70%). In the cases with extratemporal epilepsy, ESI was correct in all cases (100%), however, in those with temporal lobe epilepsy, only 10 of 13 (77%) cases were correct. In two of the three patients with incorrect ESI, a 128-channel recording was performed, leading to correct localization in both cases. Thus, while ESI analysis based on routine long-term recordings with a limited electrode number provided already good localization in patients with extratemporal lobe epilepsy, patients with basal temporal foci benefit from larger electrode set-ups, since these foci are outside the standard electrode array.

Further, we evaluated the question of how many electrodes are needed to correctly identify the epileptic focus. 14 patients with partial epilepsy were recorded with 123-channel EEG [8]. Epileptic discharges were determined on the basis of the 123-channel recordings and the electrode configuration was later down-

sampled to 63 and 31 electrodes. The correct underlying sources were then estimated for the three different electrode configurations, by determining the distance from the inverse solution maximum of each single spike to the epileptogenic lesion. In 9/14 patients, ESI was significantly more precise with 63 than with 31 electrodes, and increasing the number of electrodes to 123 increased this number of patients from 9 to 11. Thus, multichannel EEG recordings are an effective clinical tool, allowing significant higher source location accuracy.

In a subsequent study, we evaluated prospectively the clinical yield and localization precision of 128-channel scalp EEG source imaging of interictal epileptic activity in a consecutive series of patients with intractable epilepsy of various causes, including children and adults [4]. Presurgical workup identified a focal epileptogenic area in 32 patients and ESI correctly localized this area in 30 of these patients (93.7%). The sub-lobar precision of the ESI was evaluated in the subgroup of 24 patients who were operated by calculating the distance of the source maximum to the resected area. The analysis revealed zero distance in 19 cases (79%). These results indicate that the yield of ESI is comparable to other imaging procedures which are currently used in the presurgical workup of patients with intractable partial epilepsy.

Interictal epileptiform discharges (IEDs) represent a very specific marker of epilepsy, the delineation of the irritative zone being of particular interest for presurgical evaluations of epileptic patients. Although the irritative zone in most cases is concordant with the seizure onset zone [10], this is not necessarily always the case [11]. Therefore, comparison of interictal and ictal epileptic activity is needed. Studies on ictal EEGs are rare [12], and to date, no data with multichannel EEG are available. Scalp long-term monitoring with 128 or 256 electrodes EEG is now possible, however, the methods that reliably identify the time point of seizure onset are required, either based on temporal [13] or frequency analysis of the EEG [14]. It is thought that appropriate algorithms which reliably localize ictal and interictal EEG activity will diminish the need for invasive recordings.

2. PET and SPECT in partial epilepsies

Visualization of increased focal cerebral blood flow (CBF) during seizures and its comparison with interictal blood flow form the basis of SPECT imaging. Imaging of cerebral metabolism, most often measured with a radioactive glucose tracer, is carried out with PET and has also an important role in presurgical epilepsy evaluation, particularly in MRI-negative partial epilepsy [15] and focal cortical dysplasias. Peri-ictal SPECT imaging of CBF has good accuracy in determining the region of ictal onset, but may also show areas of pre-

dominant propagation in refractory partial epilepsies [16, 17]. When the radiopharmaceutical agent is injected during the electrographic seizure or within 30 seconds after the seizure, over 90% of patients with unilateral temporal lobe epilepsy (TLE) have regional hyperperfusion in the affected temporal lobe [18]. Extratemporal seizures are often brief and difficult to localize. Studies have shown that ictal SPECT also has a high diagnostic yield in extratemporal epilepsies [19] albeit somewhat lower than in temporal lobe epilepsies. Sensitivity and spatial accuracy of ictal SPECT findings can be enhanced by using subtraction analysis methods between ictal and interictal SPECT images, coregistered with the patient's MRI [20].

SPECT-studies also help in better understanding the neuroanatomical correlates of certain aspects of the

seizure semiology. Partial seizures that cause greater impairment of consciousness (without causing a full generalized tonic-clonic seizure) are more likely to show hyperperfusion of the thalami and midbrain, in addition to cortical hyperperfusion, than are simple partial seizures [21, 22]. Greater impairment of consciousness and the presence of motor phenomena during seizures are associated with greater CBF increases in the contralateral hemisphere [23]. Focal seizures can also be seen when originating in deep structures as shown in a SPECT-study of a patient with hypothalamic hamartoma [24].

In patients with mesial temporal lobe (mTLE) epilepsy, the area of hypometabolism as determined by the PET often exceeds the temporal lobe; the significance of this is poorly understood. Nelissen et al. found that

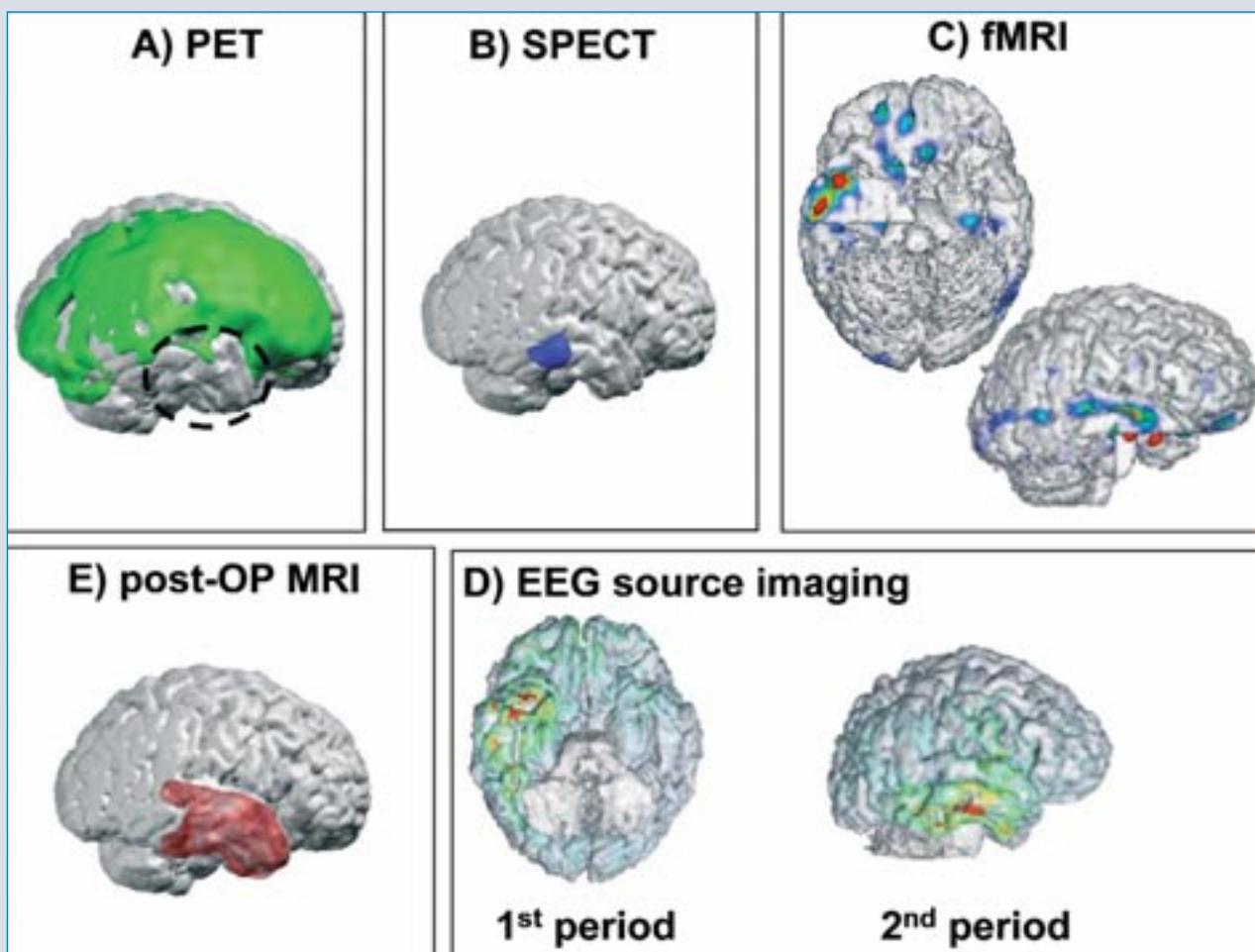


Figure 1: Multimodal functional neuroimaging in a 43 year-old right-handed lady suffering from pharmaco-resistant partial epilepsy since 12 years. The structural MRI did not show any abnormality. The long-term Video-EEG monitoring indicated a seizure focus in the right mid- to posterior temporal lobe. FDG-PET (A) showed hypometabolism (not green) in the right mid- to posterior temporal lobe. The ictal SPECT (B) revealed increased blood flow in the right middle temporal lobe (blue area). EEG-triggered functional MRI (C) showed several areas of increased BOLD response in the right middle

and posterior temporal lobe, also in the anterior pole of the right temporal lobe. The electric source imaging based on the scalp EEG (D) showed a temporal propagation of the interictal activity from the anterior pole of the right temporal lobe (1st period) to mid- and posterior areas of the temporal lobe (2nd period). Similar seizure propagation was later found in the intracranial EEG. The surgery included the resection of the right anterior and middle temporal lobe, sparing the posterior part (E).

interictal hypometabolism in mTLE-patients was also important in the ipsilateral frontal lobe, and probably reflects a seizure-related dynamic process [25]. The authors proposed that the surround inhibition in the frontal lobe is a defense mechanism against seizure propagation, and may be responsible for other neuropsychological deficits frequently observed in mTLE.

In extratemporal localization-related epilepsies, interictal FDG PET often demonstrates a region of pathological hypometabolism, both in adults and children [26]. Many individuals with lesional or non-lesional neocortical localization-related epilepsies have a more widespread hypometabolic zone, which has graded transitions from areas of severe hypometabolism to areas of normal metabolism, similar to patterns of hypometabolism in limbic TLE. However, the zone of most severe hypometabolism, excluding the site of a foreign-tissue lesion, usually contains the electrophysiologically defined ictal onset zone. In any case, the correct interpretation of SPECT or PET images require EEG monitoring before, during and probably also after image acquisition, in order to understand the exact cerebral condition at the moment of tracer injection.

3. EEG triggered functional MRI

In the first EEG-fMRI recordings, Warach et al. studied interictal activity in two patients, one of them with generalized epilepsy that showed, surprisingly, a focal response [27]. Most of the subsequent studies looked at spikes in patients with different focal epilepsy syndromes [28, 29, 30, 31]. In many cases, blood oxygenation level dependent (BOLD) activations concordant with the lesion were found, i.e. EEG-fMRI is able to provide localizing information on the generators of the discharges [32]. In some cases, the concordance of the “real” focus was confirmed with intracerebral recordings [33]. However, more work remains to be done to obtain a better understanding of the meaning of BOLD signals. The main problem is that not one but several brain areas show increased BOLD responses, probably due to propagation of the epileptic activity. In these cases the fMRI alone cannot unambiguously define the primary epileptic focus. It is also not yet clear to which extent the BOLD response is related to abnormal neuronal activity and is of functional significance for the patient. For example, extensive BOLD changes related to brief focal electrographic seizures have been described in a patient with right temporo-parietal gray matter nodular heterotopia [34]. The brief focal seizures resulted in high amplitude and widespread signal enhancement. Such brief events could have important behavioural and cognitive consequences despite absent overt manifestations.

B. Generalized epilepsies and syndromes

In the current concept of generalized seizures, idiopathic (primary) generalized seizures, with bilateral diffuse onset, and secondary generalized seizures are distinguished. While it is generally acknowledged that in idiopathic generalized epilepsy (IGE) there are no overt structural abnormalities, recent MRI studies suggest that there may be subtle alterations [35]. In quantitative magnetic resonance imaging studies, increased gray matter versus decreased white matter structures have been found, pointing to aberrant connections between cortical and subcortical structures, which involves both hemispheres [36, 37].

1. EEG source imaging

Absence seizures were recorded with dense-array 256-channel scalp EEG in five subjects with primary generalized epilepsy [38]. Source analysis was applied to the spike components of each spike-wave burst in each seizure. The onset of seizures was typically associated with activation of discrete, often unilateral areas of the dorsolateral frontal or orbital frontal lobe. Although each patient showed unique features, the absence seizures of all patients showed rapid, stereotyped evolution to engage both mesial frontal and orbital frontal cortex sources during the repetitive cycles of spike-wave activity. This study indicates that absence seizures may not be “generalized” in the sense of simultaneous diffuse activation but involve highly localized activations from mesial frontal and frontopolar sources in both hemispheres.

Focal, in particular frontal, seizures with rapid contralateral propagation may mimic primary generalized epilepsy. ESI should have the capacity to differentiate both conditions, which implies different treatment and prognosis. Rapid contralateral propagation, also termed secondary bisynchrony, has been investigated in patients with tuberous sclerosis (and multiple lesions [“tubers”] in both hemispheres). Seri et al. studied the topographic relationships between cortical and subcortical lesions shown on magnetic resonance images (MRI) and sources of epileptiform activity in a series of nine children with intractable epilepsy and tuberous sclerosis complex [39]. Although video-EEG monitoring was suggestive of a unilateral frontal seizure onset, interictal EEG was, in seven of nine cases, in the form of apparently bisynchronous discharges. In all cases, the use of a short time lag estimation procedure based on a nonlinear correlation function between surface recorded EEG signals allowed the detection of a lateralized onset of EEG paroxysmal activity. Furthermore, ESI co-registered with the patient’s MRI provided good topographic concordance between well-defined frontal cortical lesions shown on MRI and site of onset of “generalized” discharges. These findings are of major

relevance for the patient's care, since focal onset in one tuber offers the possibility of surgical epilepsy treatment whereas the presence of diffuse, truly bilateral discharges does not.

2. PET and SPECT in generalized epilepsies

SPECT is not very often used in generalized epilepsy. Nehlig et al. reported cerebral blood flow changes during the ictal and postictal phases of typical childhood absence seizures in four children aged 10-13 years at the time of scan [40]. One scan was performed during the ictal phase and showed diffuse blood flow decreases, while the three other scans performed during the postictal phase, showed generalized blood flow increase. These data indicate that functional alterations may not be limited to the thalamo-cortical circuit, a network considered crucial for the development of absence seizures.

Interictal FDG PET studies have been reported as "normal" in primary generalized epilepsies [41] although 18FDG-PET with SPM analysis showed multifocal hypometabolic areas in a study in children with cryptogenic generalized tonic-clonic seizures (GTCS) from infancy [42]. Using PET, regional cerebral blood flow (rCBF) was measured in eight patients with idiopathic generalized epilepsy in whom typical absence seizures were induced by voluntary hyperventilation [43]. There was a mean global 14.9% increase in blood flow in association with typical absence seizures and a focal increase in thalamic blood flow of 3.9 to 7.8%. There were no significant focal changes in rCBF in the 30 seconds before the onset of spike-wave activity on the EEG. This study provides evidence for the key role of the thalamus in the pathogenesis of absence seizures.

Studies of interictal 11C-flumazenil binding in idiopathic generalized epilepsy have not given uniform results. In one investigation a slight reduction was reported in the neocortex of patients with idiopathic generalized epilepsy in comparison with patients with partial seizures along with increased benzodiazepine receptor density in the cerebellar nuclei and decreased density in the thalamus [44]. Widespread increases in central benzodiazepine receptors (cBZRs) also have been reported in cerebral neocortex, thalamus, and cerebellar cortex [44].

Infantile spasms are age-specific epileptic phenomena with many underlying etiologies and present as generalized seizures, in terms of seizure presentation and in the EEG. However, they may originate from a single lesion. Studies suggest that infantile spasm-associated malformations of cortical development are more likely to be detected in the PET than in the MRI. Unilateral cortical metabolic dysfunctions (hypo- or hypermetabolism) have been reported in West's syndrome [45]; however, many infants have both unilateral cortical metabolic dysfunction and bilateral lentiform

and brainstem metabolic dysfunction [46]. Bitemporal hypometabolism is less common, occurring in approximately 15% of infants with spasms [47]. It is thought that infantile spasms begin with a focal cortical abnormality, which induces brainstem activities that are projected symmetrically to the basal ganglia and spinal cord, therefore, unilateral cortical resection can result in the cessation of these spasms. Pathological examination of the resected tissue in patients with West syndrome who underwent surgery typically reveals cortical dysplasia [48]. Functional cerebral imaging PET and SPECT have shown hypometabolism and hypoperfusion in the area of vascular malformation in children with epilepsy due to Sturge-Weber syndrome [49, 50]. In these patients with refractory epilepsy, PET has been useful both in guiding the extent of focal cortical resection and in assessing candidacy for early hemispherectomy.

Patients with the Lennox-Gastaut syndrome have multiple regions of bilateral cortical hypometabolism interictally on FDG scans, but sometimes have predominantly unilateral hypometabolism, when patients with structural lesions are included [51]. A series of 32 children with "cryptogenic epileptic encephalopathies", which presumably included mainly children with secondary generalized epilepsies, demonstrated generalized metabolic dysfunction in most cases, regional metabolic dysfunction in some cases, and normal metabolism in only two cases [52]. The FDG scans in this series detected thalamic hypometabolism in 90% of cases, which was usually bilateral, but thalamic metabolism was lower on the side of more severe cortical hypometabolism.

Unilateral focal or multifocal sites of hypermetabolism during sleep, with more nearly normal cerebral glucose metabolism during waking, are typical of electrical status of slow wave sleep [53]. The sites of metabolic dysfunction were found mainly in the association cortex. This childhood syndrome of continuous generalized spike-and-wave discharges during slow wave sleep (CSWS), usually with dementia or progressive aphasia, and with clinically evident epileptic seizures, thus provides another example of secondary generalized epilepsy where generalized EEG phenomena are associated with focal or multifocal cortical metabolic dysfunction.

3. EEG-fMRI in generalized epilepsy studies

The first series in generalized epilepsy patients explored photosensitivity, but later on, emphasis was placed on spontaneous generalized discharges, showing involvement of the thalamus and the presence of widespread frontal, parietal and posterior cingulate region deactivation. Archer et al. performed a study that included five patients with generalized epilepsy, four of whom showed both activation and deactivation [54]. Activations involved different cortical areas and

the thalami (in two studies), and deactivations were seen in the posterior cingulate regions. In a group analysis, they confirmed this consistent posterior cingulate deactivation and found scattered activation in the precentral sulci, bilaterally, but no response in the thalami.

Aghakhani et al. studied a group of 15 patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE), selected on the basis of frequent bursts of generalized spike or polyspikes and wave activity. In this group, 14 of 15 studies (93%) in which EEG bursts were present showed a response. Responses were found in the thalamus, most often in the form of activation (increased BOLD), and were widespread, bilateral and symmetrical in the cerebral cortex, predominantly in the form of deactivation (decreased BOLD). This study clearly demonstrated an involvement of the thalamus in generalized spike-wave bursts of IGE, providing further evidence for the thalamocortical circuit involvement in the generation of interictal and ictal spike-and-wave activity [55]. In contrast to the predominantly frontal EEG distribution of the spike-and-wave activity, the BOLD response was more diffuse and the posterior regions were almost as involved as the frontal areas. A group analysis later performed in this series of IGE patients [56], showed bilateral activations in the thalamus, mesial frontal region, insulae, midline cerebellum and on the borders of the lateral ventricles. Deactivations were found bilaterally in the anterior frontal and parietal regions and in the posterior cingulate gyri, in a pattern very similar to that seen in the default or resting state of the brain.

Salek-Haddadi et al. described ictal EEG-fMRI results in a patient with juvenile absence epilepsy, who had four absence seizures with generalized spike-wave discharges during the 35-minute scanning period [57]. They also found bilateral thalamic activation and widespread symmetrical cortical deactivation with frontal predominance.

In summary, EEG-fMRI studies in generalized epileptic discharges show a widespread activation involving both anterior and posterior head regions, with important involvement of the thalami. Deactivation seems to follow the spatial distribution seen in the resting mode of the brain, and might represent the effect of the bursts of discharges on normal brain function.

Conclusions

A variety of structural lesions and neurochemical disturbances are associated with epilepsy, often also outside the structures that are supposed to be implicated. The dissociation between localization related and primary generalized epilepsy is of utmost importance for proper diagnosis and treatment. Modern brain imaging techniques help in correctly classifying the underlying syndrome. Studies indicate that many of the epilepsies that are usually considered as generalized

might in fact be due to a focal structural or functional abnormality. The combination of the different imaging techniques allow to identify these focal abnormalities with high spatial precision. Precise localization of a focal abnormality may lead to successful surgical intervention in cases that have so far not been considered as surgical candidates.

References

1. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
2. Bronen RA, Knowlton R, Garwood M et al. High resolution imaging in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 11-18
3. Ebersole J. Defining epileptogenic foci: past, present, future. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 470-483
4. Michel CM, Lantz G, Spinelli L et al. 128-channel EEG source imaging in epilepsy: clinical yield and localization precision. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 71-83
5. Michel CM, Murray MM, Lantz G et al. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2195-2222
6. Lantz G, Holub M, Ryding E, Rosen I. Simultaneous intracranial and extracranial recording of interictal epileptiform activity in patients with drug resistant partial epilepsy: patterns of conduction and results from dipole reconstructions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 69-78
7. Merlet and Gotman J. Dipole modeling of scalp electroencephalogram epileptic discharges: correlation with intracerebral fields. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 414-430
8. Lantz G, Grave de Peralta R, Spinelli L et al. Epileptic source localization with high density EEG: how many electrodes are needed? *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 63-69
9. Sperli F, Spinelli L, Seeck M et al. EEG source imaging in pediatric epilepsy surgery: a new perspective in presurgical workup. *Epilepsia* 2006; 47: 981-990
10. Lantz G, Michel CM, Pascual-Marqui RD et al. Extracranial localization of intracranial interictal epileptiform activity using LORETA (low resolution electromagnetic tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 102: 414-422
11. Alarcon G, Guy CN, Binnie CD et al. Intracerebral propagation of interictal activity in partial epilepsy: implications for source localisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 435-449
12. Blanke O, Lantz G, Seeck M et al. Temporal and spatial determination of EEG-seizure onset in the frequency domain. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 763-772
13. Lantz G, Michel CM, Seeck M et al. Frequency domain EEG source localization of ictal epileptiform activity in patients with partial complex epilepsy of temporal lobe origin. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 176-184
14. Blanke O, Lantz G, Seeck M et al. Temporal and spatial determination of EEG-seizure onset in the frequency domain. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 763-772
15. Carne RP, O'Brien TJ, Kilpatrick CJ et al. MRI-negative PET-positive temporal lobe epilepsy: a distinct surgically remediable syndrome. *Brain* 2004; 127: 2276-2285
16. Chiron C, Vera P, Kaminska A et al. SPECT: Ictal perfusion in childhood epilepsies. In: Henry TR, Berkovic SF, Duncan JS (eds): *Functional Imaging in the Epilepsies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 51-60
17. Marks DA, Katz A, Hoffer P et al. Localization of extratemporal epileptic foci during ictal single photon emission computed tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 250-255
18. Berkovic SF, Newton MR, Chiron C et al. Single photon emission tomography (ed 2). In: Engel J Jr (ed): *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press, 1993: 233-243.
19. Newton MR, Berkovic SF, Austin MC et al. SPECT in the localisation of extra-temporal and temporal seizure foci. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 26-30
20. O'Brien TJ, So EL, Mullan BP et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50: 445-454
21. Lee KH, Meador KJ, Park YD et al. Pathophysiology of altered consciousness during seizures: Subtraction SPECT study. *Neurology* 2002; 59: 841-846
22. Takano A, Shiga T, Kobayashi J et al. Thalamic asymmetry on interictal SPECT in patients with frontal lobe epilepsy. *Nucl Med Comm* 2001; 22: 319-324
23. Shin WC, Hong SB, Tae WS et al. Ictal hyperperfusion patterns according to the progression of temporal lobe seizures. *Neurology* 2002; 58: 373-380
24. Arroyo S, Santamaria J, Sanmarti F et al. Ictal laughter associated with paroxysmal hypothalamopituitary dysfunction. *Epilepsia* 1997; 38: 114-117
25. Nelissen N, Van Paesschen W, Baete K et al. Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage* 2006; 32: 684-695
26. Henry TR, Van Heertum RL. Positron emission tomography and single photon emission computed tomography in epilepsy care. *Seminars in nuclear medicine* 2003; 33: 88-104
27. Warach S, Ives JR, Schlaug G et al. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 89-93
28. Krakow K, Woermann FG, Symms MR et al. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122: 1679-1688
29. Lazeyras F, Blanke O, Perrig S et al. EEG-triggered functional MRI in patients with pharmacoresistant epilepsy. *J Magn Reson Imaging* 2000; 12: 177-185
30. Al-Asmi A, Bénar CG, Gross DW et al. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 2003; 44: 1328-1339
31. Bagshaw AP, Hawco C, Bénar C-G et al. Analysis of the EEG-fMRI response to prolonged bursts of interictal epileptiform activity. *Neuroimage* 2005; 24: 1099-1112
32. Seeck M, Lazeyras F, Michel CM et al. Non-invasive epileptic focus localization using EEG-triggered functional MRI and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 508-512
33. Benar CG, Grova C, Kobayashi E et al. EEG-fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *Neuroimage* 2006; 30: 1161-1170
34. Kobayashi E, Hawco CS, Grova C et al. Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures. *Neurology* 2006; 66: 1049-1055
35. Woermann FG, Sisodiya SM, Free SL, Duncan JS. Quantitative MRI in patients with idiopathic generalized epilepsy. Evidence of widespread cerebral structural changes. *Brain* 1998; 121: 1661-1667
36. Seeck M, Dreifuss S, Lantz G et al. Subcortical nuclei volumetry in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1642-1645
37. Woermann FG, Free SL, Koeppe MJ et al. Abnormal cerebral structure in juvenile myoclonic epilepsy demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Brain* 1999; 122: 2101-2108
38. Holmes MD, Brown M, Tucker DM. Are generalized seizures truly generalized? Evidence of localized mesial frontal and frontopolar discharges in absence. *Epilepsia* 2004; 45: 1568-1579
39. Seri S, Cerquiglioni A, Pisani F et al. Frontal lobe epilepsy associated with tuberous sclerosis: electroencephalographic-magnetic resonance image fusioning. *J Child Neurol* 1998; 13: 33-38

40. Nehlig A, Valenti MP, Thiriaux A et al. Ictal and interictal perfusion variations measured by SISCOM analysis in typical childhood absence seizures. *Epileptic Disord* 2004; 6: 247-253
41. Theodore WH, Brooks R, Margolin R et al. Positron emission tomography in generalized seizures. *Neurology* 1985; 35: 684-690
42. Korinthenberg R, Bauer-Scheid C, Burkart P et al. 18FDG-PET in epilepsies of infantile onset with pharmacoresistant generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res* 2004; 60: 53-61
43. Prevett MC, Duncan JS, Jones T et al. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H2(15)O and PET. *Neurology* 1995; 45: 1396-1402
44. Duncan JS. Positron emission tomography receptor studies. *Adv Neurol* 1999; 79: 893-899
45. Chugani HT, Conti JR. Etiologic classification of infantile spasms in 140 cases: role of positron emission tomography. *J Child Neurol* 1996; 11: 44-48
46. Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R et al. Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brainstem activation on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 212-219
47. Chugani HT, Da Silva E, Chugani DC. Infantile spasms: III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996; 39: 643-649
48. Chugani HT, Shewmon DA, Shields WD et al. Surgery for intractable infantile spasms: neuroimaging perspectives. *Epilepsia* 1993; 34: 764-771
49. Chugani HT, Mazziotta JC, Phelps ME. Sturge-Weber syndrome: a study of cerebral glucose utilization with positron emission tomography. *J Pediatr* 1989; 114: 244-253
50. Chiron C, Raynaud C, Tzourio N et al. Regional cerebral blood flow by SPECT imaging in Sturge-Weber disease: an aid for diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 1402-1409
51. Chugani HT, Mazziotta JC, Engel J Jr et al. The Lennox-Gastaut syndrome: metabolic subtypes determined by 2-deoxy-2[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography. *Ann Neurol* 1987; 21: 4-13
52. Ferrie CD, Marsden PK, Maisey MN et al. Cortical and subcortical glucose metabolism in childhood epileptic encephalopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 63: 181-187
53. Maquet P, Hirsch E, Metz-Lutz MN et al. Regional cerebral glucose metabolism in children with deterioration of one or more cognitive functions and continuous spike-and-wave discharges during sleep. *Brain* 1995; 118: 1497-1520
54. Archer JS, Abbott DF, Waites AB, Jackson GD. fMRI deactivation of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage* 2003; 20: 1915-1922
55. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Bénar CG et al. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2004; 127: 1127-1144
56. Gotman J, Grova C, Bagshaw A et al. Generalized epileptic discharges show thalamocortical activation and suspension of the default state of the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15236-15240
57. Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M et al. Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Ann Neurol* 2003; 53: 663-667

Address for correspondence:
Dr Mary Kurian
Functional Brain Mapping Laboratory
Dept. of Neurology
University Hospital of Geneva
24 rue Micheli-du-Crest
CH 1211 Geneva 14
Tel. 0041 22 372 8347
Fax 0041 22 372 8476
mary.kurian@hcuge.ch

Jerome Engel, Jr., Vorsitz

* Mitglieder:

Jerome Engel, Jr. (Vorsitz),

Erwachsenenepileptologe – Los Angeles, Kalifornien, USA

Frederick Andermann,

Kinderepileptologe – Montreal, Kanada

Giuliano Avanzini,

Erwachsenenepileptologe – Mailand, Italien

Anne Berg,

Epidemiologin – DeKalb, Illinois, USA

Samuel Berkovic,

Erwachsenenepileptologe – Melbourne, Australien

Warren Blume,

Kinderepileptologe – London, Kanada

Olivier Dulac,

Kinderepileptologe – Paris, Frankreich

Natalio Fejerman,

Kinderepileptologe – Buenos Aires, Argentinien

*Hans Lüders**,*

Erwachsenenepileptologe – Cleveland, Ohio, USA

Masakazu Seino,

Erwachsenenepileptologe – Shizuoka, Japan

Peter Williamson,

Erwachsenenepileptologe – Lebanon, New Hampshire, USA

Peter Wolf,

Erwachsenenepileptologe – Dianalund und Kopenhagen, Dänemark

** Obwohl Hans Lüders weiterhin an der Arbeitsgruppe teilnimmt, stimmt er nicht völlig mit diesem Bericht überein und möchte nicht als Koautor betrachtet werden.

§ autorisierte Übersetzung (von G. Krämer, Zürich, mit Dank an P. Wolf für die kritische Durchsicht und Kommentare) aus *Epilepsia* 2006; 47: 1558-1568; Erstabdruck in *Aktuelle Neurologie* 2006; 33: 442-452 (DOI 10.1055/s-2006-940177)

Zusammenfassung

Eine Kerngruppe der Task Force zur Klassifikation und Terminologie der Internationalen Liga gegen Epilepsie hat die 2001 von der Mitgliederversammlung verabschiedeten Listen mit epileptischen Anfallsformen und Epilepsiesyndromen evaluiert und mögliche alternative Klassifikationssysteme geprüft. Bis jetzt wurde keine neue Klassifikation vorgelegt. Obwohl von Zeit zu Zeit Modifikationen der derzeitigen Klassifikationen vorgeschlagen werden können, werden die allgemein akzeptierten und praktikablen Klassifikationen der epileptischen Anfallsformen von 1981 und der Epilepsiesyndrome und Epilepsien von 1989 nicht verworfen, sofern und solange keine eindeutig überlegenen Klassifikationen entwickelt worden sind. Zurzeit hat sich die Kerngruppe darauf konzentriert, genaue wissenschaftliche Kriterien für die Identifizierung spezifischer epileptischer Anfallsformen und Epilepsiesyndrome als eigenständige diagnostische Einheiten zu entwickeln und sich dabei evidence-basierter Methoden zu bedienen. Das kurzfristige Ziel besteht darin, dem ILAE-Vorstand eine Liste der Anfallsformen und Epilepsiesyndrome zur Verabschiedung vorzulegen, die dann als zu prüfende Arbeitshypothesen verifiziert, falsifiziert und revidiert werden können. Der vorliegende Bericht stellt den Abschlussbericht dieses ersten Schrittes dar. Sollten sich genügend Hinweise ergeben, um eine der Hypothesen zu widerlegen, wird die Anfallsform oder das Epilepsiesyndrom erneut bewertet und dem Vorstand zur Anerkennung vorgelegt. Die Abgrenzung spezifischer Anfallsformen und Epilepsiesyndrome wird daher ebenso wie jede Änderung der entsprechenden Klassifikationen auch in Zukunft ein dynamischer Prozess sein. Ein Hauptzweck dieses Zugangs ist die Identifizierung von Forschungsansätzen, um weiterhin bestehende Unklarheiten zu beheben und den Weg für eine neue Klassifikation zu ebnet.

Epileptologie 2006; 23: 204 – 218

Schlüsselwörter: epileptische Anfallsformen, Epilepsiesyndrome, Klassifikation, Terminologie

Rapport du groupe clé « Classification » de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie

Un groupe clé du groupe de travail « Classification et terminologie » de la Ligue Internationale contre l'Épilepsie a évalué les listes de formes de crises d'épilepsie et de syndromes épileptiques approuvées par l'assemblée générale en 2001 et vérifié s'il existait éventuellement des systèmes alternatifs de classification. Jusqu'à présent, aucune nouvelle classification n'a été présentée. Bien que des modifications de la classification actuelle puissent être proposées de temps en temps, les classifications généralement acceptées et praticables des formes de crises épileptiques de 1981 et des syndromes épileptiques et des épilepsies de 1989 ne seront pas abolies tant qu'aucun autre système de classification nettement supérieur n'aura été mis au point. Pour l'heure, le groupe clé s'est concentré sur l'établissement de critères scientifiques exacts permettant d'identifier des formes spécifiques de crises épileptiques et de développer des syndromes épileptiques en tant qu'unités diagnostiques autonomes en se servant de méthodes fondées sur l'évidence. A court terme, l'objectif consiste à soumettre à l'approbation du comité directeur de l'ILAE une liste des formes de crises et des syndromes épileptiques qui pourront ensuite être vérifiés, falsifiés et révisés en tant qu'hypothèses de travail à étudier. Le présent rapport constitue le rapport final de ce premier pas. En présence d'un nombre suffisant d'indices permettant d'infirmer une hypothèse, la forme de crise ou le syndrome épileptique en question fera l'objet d'une nouvelle évaluation qui sera ensuite soumise au comité directeur pour approbation. La démarcation entre formes de crises et syndromes épileptiques spécifiques va de ce fait rester un processus dynamique à l'avenir aussi, au même titre que chaque changement de la classification correspondante. Un objectif majeur de cette optique consiste à identifier des nouveaux points d'attaque pour la recherche afin de continuer à éliminer les points obscurs et aplanir la voie pour une nouvelle classification.

Mots clés : formes de crises épileptiques, syndromes épileptiques, classification, terminologie

Report of the ILAE Classification Core Group

A Core Group of the Task Force on Classification and Terminology has evaluated the lists of epileptic seizure types and epilepsy syndromes approved by the General Assembly in Buenos Aires in 2001, and considered possible alternative systems of classification. No new classification has as yet been proposed. Because the 1981 classification of epileptic seizure types, and the 1989 classification of epilepsy syndromes and epilepsies are generally accepted and workable, they will not be discarded unless, and until, clearly better classifications have been devised, although periodic modifications to the current classifications may be suggested. At this time, however, the Core Group has focused on establishing scientifically rigorous criteria for identification of specific epileptic seizure types and specific epilepsy syndromes as unique diagnostic entities, and is considering an evidence-based approach. The short-term goal is to present a list of seizure types and syndromes to the ILAE Executive Committee for approval as testable working hypotheses, subject to verification, falsification, and revision. This report represents completion of this work. If sufficient evidence subsequently becomes available to disprove any hypothesis, the seizure type or syndrome will be reevaluated and revised or discarded, with Executive Committee approval. The recognition of specific seizure types and syndromes, as well as any change in classification of seizure types and syndromes, therefore, will continue to be an ongoing dynamic process. A major purpose of this approach is to identify research necessary to clarify remaining issues of uncertainty, and to pave the way for new classifications.

Key words: epileptic seizure types, epilepsy syndromes, classification, terminology

Einleitung

Die Mitglieder der Klassifikations-Kerngruppe wurden vom ILAE-Vorstand aus der Task Force zur Klassifikation und Terminologie als diejenigen Fachleute in der Epileptologie ausgewählt, deren Arbeiten die Klassifikationskonzepte in den letzten Jahren am stärksten beeinflusst haben. Die Gruppe ist nicht nur für die wichtigsten Meinungen in der aktuellen Klassifikationsdebatte repräsentativ, sondern entsprechend der ILAE-Statuten auch für die verschiedenen professionellen Disziplinen und geographischen Regionen. Aufgrund ihrer epidemiologischen Expertise und ihrer Kenntnis des wissenschaftlichen Prozesses bei der Erstellung biologischer Klassifikationssysteme wurde zusätzlich Dr. Anne Berg um Mitarbeit in der Gruppe gebeten. Diese Gruppe hat sich dreimal getroffen; erstmals vom 25. bis 27. August 2003 in Santa Monica, Kalifornien, USA, wobei an diesem Treffen zusätzlich Dr. Nelson Freimer teilnahm, ein Psychiater und Genetiker der Universität von Kalifornien in Los Angeles, der das menschliche Phänomen-Projekt initiiert hat. Ein zweites Treffen fand anlässlich der Tagung der Amerikanischen Epilepsiegesellschaft in Boston am 7. Dezember 2003 statt. Das dritte Treffen fand am 27. und 28. Mai 2005 wiederum in Santa Barbara statt. Zwischen den Treffen wurden Überlegungen mittels e-mail ausgetauscht. Eine Übersicht zur Tätigkeit der Task Force findet sich im Internet (www.epilepsy.org/cff).

Bei diesen Treffen wurde auf der Grundlage der Festlegung messbarer objektiver Kriterien zur Erkennung von epileptischen Anfallsformen und Epilepsiesyndromen als eigenständige diagnostische Einheiten oder natürliche Klassen, die reproduzierbar von allen anderen diagnostischen Einheiten oder natürlichen Klassen unterschieden werden können, die Zweckmäßigkeit eines Paradigmenwechsels in unseren Klassifikationskonzepten im Bereich der Epilepsie diskutiert [1]. Diese Vorgehensweise unterscheidet sich signifikant von derjenigen bei früheren Epilepsieklassifikationen, die – obwohl sie auf der umfassenden Erfahrung von Experten beruhten – keine expliziten spezifischen Kriterien verwendeten, und die bis vor kurzem nicht in der Lage waren, jenseits von krankhaften Befunden, Symptomen und EEG-Veränderungen fundamentale pathophysiologische Konzepte zu berücksichtigen.

Dieser Bericht ist ein erster Versuch, ein Reihe von spezifizierten Kriterien zur Identifizierung einzelner epileptischer Anfallsformen und Epilepsiesyndrome als diagnostische Einheiten zu benutzen. Dabei wurde ein Vorgehen gewählt, diese diagnostischen Einheiten als überprüfbar Arbeitshypothesen aufzufassen, die einer Verifizierung, Falsifizierung und Revidierung unterliegen. Der Bericht besteht aus einer kurzen Zusammenfassung der bisherigen Arbeit der Task Force, gefolgt von einer Diskussion der grundlegenden Konzepte zur Identifizierung umschriebener diagnostischer Einheiten, die danach sowohl für epileptische Anfälle als auch

Epilepsiesyndrome aufgelistet und beschrieben werden. Ein wichtiger Zweck dieses Berichts besteht in der Stimulierung weiterer Studien und Forschungen nicht nur zur Konstruktion einer wissenschaftlich valideren Klassifikation epileptischer Anfallsformen und Epilepsiesyndrome, sondern zum besseren Verständnis ihrer grundlegenden Mechanismen und zur Planung effektiverer Mittel zur Diagnose, Behandlung und Prävention.

Hintergrund

Nach ihrer Einsetzung 1997 hat die ILAE-Task Force zur Klassifikation und Terminologie ihre Ziele für eine Reevaluierung der derzeitigen Klassifikationen epileptischer Anfälle und Epilepsien dargelegt [2] und ein diagnostisches Schema zur Beschreibung individueller Patienten vorgeschlagen, das Listen allgemein akzeptierter epileptischer Anfallsformen und Epilepsiesyndrome enthält [3]. Sie hat auch ein Glossar von Begriffen zur Beschreibung ichtaler Phänomene [4] und eine Serie von Überlegungen zu Konzepten einer Klassifikation vorgelegt, die im Prozess der Entwicklung eines neuen Klassifikationssystems zu berücksichtigen sind [5-10]. Obwohl die Mitgliederversammlung der ILAE das neue diagnostische Schema und die Vorgehensweise der Task Force 2001 in Buenos Aires bestätigt hat, hat keine der bisherigen Arbeiten die derzeitigen Klassifikationen epileptischer Anfälle von 1981 [11] und von Epilepsien, Epilepsiesyndromen und verwandten Störungen von 1989 [12] aufgehoben. *Obwohl einige Modifizierungen der derzeitigen Klassifikationen absehbar sind, gab es in der Gruppe eine einhellige frühe Übereinstimmung, dass diese beiden derzeitigen Klassifikationen allgemein akzeptiert und praktikabel sind und nicht verworfen werden sollten, bevor eine eindeutig bessere Klassifikation entwickelt worden ist.*

Grundlegende Konzepte und vorläufige Schlussfolgerungen

Epileptische Anfälle

Die ILAE hat kürzlich die Definition eines epileptischen Anfalls als „ein vorübergehendes Auftreten von krankhaften Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn“ akzeptiert [13]. Epileptische Anfälle beruhen auf spezifischen abnormen Erregungsmustern und einer Synchronisierung von Neuronen in bestimmten Abschnitten des Gehirns, die üblicherweise, aber nicht notwendigerweise, die Hirnrinde beteiligen. Es gibt viele Formen epileptischer Anfälle. Eine epileptische Anfallsform, die eine eigenständige diagnostische Einheit oder natürliche Klasse darstellt, sollte auf der Grundlage eines klaren pathophysiologischen und

anatomischen Substrats definiert werden. Das anatomische Substrat bezieht sich auf spezifische lokale neuronale Netzwerke und Verbindungen langer Bahnen, aber nicht notwendigerweise auf neokorticale Areale, denen verschiedene normale Funktionen untergeordnet sind. Sofern die pathophysiologischen Mechanismen übereinstimmen, unterscheiden sich zum Beispiel durch epileptische Aktivität im präfrontalen Kortex bedingte fokale Klone nicht grundlegend von ungeformten visuellen Halluzinationen aufgrund gleichartiger epileptogener Aktivität im kalkaninen Kortex, genau so wie durch eine Elektrostimulation hervorgerufene neokorticale Nachentladungen unabhängig von dem stimulierten neokortikalen Areal und den hervorgerufenen Symptomen denselben epileptogenen Mechanismus darstellen.

Es wurde festgestellt, dass iktale Phänomene nicht einheitlich und statisch sind, sondern sich oft mit der Zeit verändern. Wie in **Abbildung 1** gezeigt, könnten beispielsweise unterschiedliche Ätiologien (z.B. vier Mutationen des Natriumkanalgens A, B, C und D) letztendlich zu denselben iktalen Erscheinungen führen, sei es direkt (durchgezogene gerade Linie), durch die Veränderung von Entwicklungsmustern (gepunktete Linien) oder durch bislang nicht bekannte Umwege (Wellenlinie). Eine zu frühe Berücksichtigung der Ätiologie (gepunktete Linie 1) würde in diesem Beispiel fälschlicherweise zu einer Häufung pathophysiologischer Mechanismen und anatomischer Substrate führen, während eine alleinige Betrachtung des Endpunktes (gepunktete Linie 4) zu dem falschen Eindruck führen würde, dass es nur einen Mechanismus gibt. Es bleibt jedoch unklar, wo entlang des kausalen Pfades (gepunktete Linien 2 oder 3) die korrekte Bestimmung des Mechanismus erfolgen sollte.

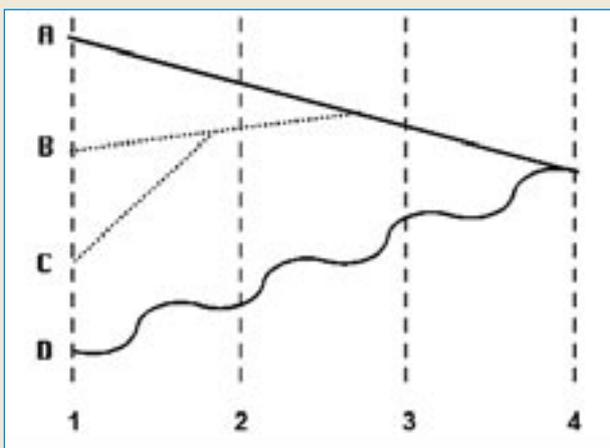


Abbildung 1: Möglicher Entwicklungseinfluss von vier unterschiedlichen Ätiologien, die zu demselben Phänotyp führen. Siehe Text zur Erklärung.

Zur Auswahl spezifischer Anfallsformen zur Überprüfung der Hypothese möglicherweise eigenständiger

diagnostischer Einheiten wurden die folgenden Kriterien benutzt:

- Pathophysiologische Mechanismen: einschliesslich elektrophysiologischer Merkmale, neuraler Netzwerke sowie – sofern bekannt – Veränderungen auf der Ebene der Neurotransmitter (z.B. Zunahme der Erregung und Abnahme der Hemmung bei generalisierten tonisch-klonischen und einigen neokortikalen Anfällen im Gegensatz zu einer zur Hypersynchronisation führenden Zunahme sowohl der Erregung als auch Hemmung bei Absencen und einigen hippocampalen Anfällen).
- Neuronale Substrate: Für diesen Zweck wird der Neokortex unabhängig von der genauen Lokalisation als ein Substrat betrachtet, sofern sich spezifische pathophysiologische Mechanismen nicht unterscheiden. Andere Strukturen des Gehirns sowie Netzwerke sollten eingeschlossen werden (z.B. Nucleus reticularis des Thalamus bei Absencen gegenüber Hirnstamm bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen [GTKA]).
- Ansprechen auf Antiepileptika: Ein selektives Ansprechen auf oder auch eine Verschlechterung durch bestimmte Medikamente kann für einen spezifischen Mechanismus der Anfallsentstehung sprechen.
- Iktale EEG-Muster: Spezifische iktale EEG-Muster können ein notwendiges diagnostisches Merkmal spezifischer Anfallsformen sein (z.B. 3/sec-Spike-wave-Muster bei Absencen). Diese sollten spezifischen pathophysiologischen Mechanismen und anatomischen Substraten entsprechen.
- Propagierungsmuster und postiktale Merkmale: Propagierungsmuster oder eine fehlende Propagierung und postiktale Merkmale oder deren Fehlen sind für die Definition pathophysiologischer Mechanismen und anatomischer Substrate hilfreich (z.B. haben typische Absencen keine postiktale Dysfunktion; eine kontralaterale Propagierung ist bei hippocampalen Anfällen langsam und bei neokortikalen Anfällen rasch; einige Anfälle sind streng lokal, andere sind weiter ausgedehnt).
- Epilepsiesyndrom(e): Syndrome, die mit dieser Anfallsform assoziiert sind.

Obwohl die Dichotomie fokaler gegenüber generalisierter Anfälle kritisiert wurde und wir in einem früheren Bericht empfohlen haben, letztendlich auf diese Begriffe zu verzichten, weil es keine wirklich generalisierten Anfälle oder Syndrome gibt und es auch nicht wahrscheinlich ist, dass – wenn überhaupt – viele Anfälle oder Syndrome auf einem eng umschriebenen epileptogenen fokalen Prozess beruhen, hat die Kerngruppe den Wert einer Unterscheidung von epileptischen Anfällen mit Beginn in einem Hemisphärenabschnitt von solchen anerkannt, die zur gleichen Zeit in beiden Hemisphären zu beginnen scheinen. Die Kerngruppe war jedoch nicht in der Lage, für diese beiden Situationen einfache Begriffe vorzulegen. Unter Berücksichtigung des häufigen Gebrauchs und der therapeutischen Implika-

tionen der Begriffe „fokal“ und „generalisiert“ haben wir entschieden, diese mit dem Verständnis beizubehalten, dass fokal nicht notwendigerweise eine Beschränkung auf ein eng umschriebenes epileptogenes Areal beinhaltet und generalisiert nicht bedeutet, dass das ganze Gehirn bei der Initiierung des epileptogenen Prozesses beteiligt ist. In **Tabelle 1** sind die epileptischen Anfallsformen aufgeführt.

Von allein aufhörende epileptische Anfallsformen

I. Generalisierter Beginn

A. Anfälle mit tonischen und/oder klonischen Manifestationen

1. *Tonisch-klonische Anfälle* beteiligen Mechanismen des Hirnstamms sowie möglicherweise präfrontaler Strukturen und der Stammganglien. Die ictale Initiierung primär bilateraler Ereignisse ist vorwiegend disinhibitorisch bedingt, während andere Mechanismen für die ictale Entwicklung der klonischen Phase einschliesslich der graduellen periodischen Einführung von anfallsunterdrückenden Mechanismen verantwortlich sind. Möglicherweise lassen sich mehrere umschriebene Anfallsformen identifizieren: Weitere Forschungen sind erforderlich, um zu klären, welche dieser Formen eigenständige Phänomene darstellen.

- Reaktive generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA) (akute provozierte Anfälle)
- GTKA bei idiopathischen generalisierten Epilepsien
- GTKA bei symptomatischen generalisierten Epilepsien
- GTKA mit Entwicklung aus myoklonischen Anfällen (z.B. klonisch-tonisch-klonische Anfälle bei juveniler myoklonischer Epilepsie [JME] und Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen)
- GTKA mit Entwicklung aus Absencen

Zahlreiche Fragen sind noch zu klären:

- Haben Patienten mit idiopathischen fokalen Epilepsien sowohl primär generalisierte als auch sekundär generalisierte Anfälle? Einige Befunde lassen vermuten, dass GTKA bei der benignen kindlichen Epilepsie mit zentrottemporalen Spikes (engl.: benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes [BCECTS]; Rolando-Epilepsie) sekundär generalisiert sind, obwohl einige Patienten mit dieser Störung gleichzeitig auch primär generalisierte GTKA haben können.
- Was sind klonisch-tonisch-klonische Anfälle? Sind GTKA mit Entwicklung aus myoklonischen Anfällen die einzige Form oder gibt es auch echte klonisch-tonisch-klonische Anfälle (wie sie bei Formen der progressiven Myoklonus-Epilepsie [PME] vorkommen können)?
- Wie sollen halbseitig generalisierte Anfälle bewertet

werden, die sich im unreifen Gehirn aufgrund einer gestörten Myelinisierung des Corpus callosum einseitig manifestieren? In diesem Fall ist die Störung bilateral, aber der Beginn eindeutig unilateral. Treten diese Anfälle nur bei Säuglingen und Kleinkindern oder auch bei älteren Kindern und Erwachsenen auf? Bei manchen Säuglingen und Kleinkindern haben halbseitig generalisierte Anfälle einen fokalen Beginn.

- Einige experimentelle Befunde lassen vermuten, dass die Mechanismen der ictalen Anfallsinitiierung für einige oder sogar alle dieser Subtypen von GTKA unterschiedlich sein könnten, und dass es bei jedem dieser Subtypen sogar mehr als einen Initiierungsmechanismus geben könnte.

2. *Klonische Anfälle*: Klonische Anfälle sind rasche, rhythmische Ereignisse (1-2 Hz), die mit einem gestörten Bewusstsein assoziiert sein können, aber nicht müssen. Die Mechanismen unterscheiden sich von denjenigen der klonischen Phase von GTKA. Bei letzteren repräsentiert die klonische Phase das Einsetzen von anfallsunterdrückenden Mechanismen, während die repetitiven Entladungen bei klonischen Anfällen auf primär rhythmischen exzitatorischen Entladungen zu beruhen scheinen. Möglicherweise gibt es mehrere Formen generalisierter klonischer Anfälle.

3. *Tonische Anfälle*: Der Mechanismus tonischer Anfälle ist wahrscheinlich nicht derselbe wie bei der tonischen Phase von GTKA. Generalisierte tonische Anfälle treten typischerweise beim Lennox-Gastaut-Syndrom und gelegentlich bei der Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen auf.

B. Absencen

1. *Typische Absencen*: Obwohl vorgeschlagen wurde, dass sich die pyknoleptischen Manifestationen typischer Absencen bei der kindlichen Absencenepilepsie (KAE) durch eine kürzere Dauer von den längeren und weniger häufig auftretenden Absencen bei der juvenilen Absencenepilepsie (JAE) unterscheiden, erscheint es aufgrund unseres derzeitigen Wissens wahrscheinlich, dass sie keine zwei Mechanismen repräsentieren, sondern lediglich Folge eines einzigen Mechanismus zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Hirnreifung sind. Phantom-Absencen sind wahrscheinlich ebenfalls ein Ergebnis der Hirnreifung. Es wird eine Arbeitsgruppe eingesetzt werden, die untersuchen soll, ob die Absencen bei KAE und JAE zwei Anfallsformen oder ein Spektrum ein- und derselben Anfallsform darstellen, und um die assoziierten motorischen Komponenten besser zu definieren.

2. *Atypische Absencen*: Es gibt verschiedene Manifestationen dieses ictalen Ereignisses, von denen manche mit einer muskulären Hypotonie und Atonie einhergehen. Von einer Arbeitsgruppe zu atonischen Anfällen werden bessere Kriterien zur Charakterisierung atypischer Absencen diskutiert werden.

Tabelle 1.
Anfallsformen

Von allein aufgehörende epileptische Anfälle

- I. Generalisierter Beginn
 - A. Anfälle mit tonischen und/oder klonischen Manifestationen
 - 1. Tonisch-klonische Anfälle
 - 2. Klonische Anfälle
 - 3. Tonische Anfälle
 - B. Absencen
 - 1. Typische Absencen
 - 2. Atypische Absencen
 - 3. Myoklonische Absencen
 - C. Myoklonische Anfallsformen
 - 1. Myoklonische Anfälle
 - 2. Myoklonisch-astatische Anfälle
 - 3. Lidmyoklonien
 - D. Epileptische Spasmen
 - E. Atonische Anfälle
- II. Fokaler Beginn (partiell)
 - A. Lokal (umschrieben)
 - 1. Neokortikal
 - a. Ohne lokale Ausbreitung
 - 1) Fokale klonische Anfälle
 - 2) Fokale myoklonische Anfälle
 - 3) Inhibitorische motorische Anfälle
 - 4) Fokale sensible oder sensorische Anfälle mit elementaren Symptomen
 - 5) Aphasische Anfälle
 - b. Mit lokaler Ausbreitung
 - 1) Jackson-Anfälle (mit Marsch)
 - 2) Fokale (asymmetrische) tonische Anfälle
 - 3) Fokale sensible oder sensorische Anfälle mit experienziellen Symptomen
 - 2. Hippokampal und parahippokampal
 - B. Mit ipsilateraler Ausbreitung zu:
 - 1. Neokortikalen Arealen (beinhaltet hemiklonische Anfälle)
 - 2. Limbischen Arealen (beinhaltet gelastische Anfälle)
 - C. Mit kontralateraler Ausbreitung zu:
 - 1. Neokortikalen Arealen (hyperkinetische Anfälle)
 - 2. Limbischen Arealen (dyskognitive Anfälle mit oder ohne Automatismen [psychomotorisch])
 - D. Sekundär generalisiert
 - 1. Tonisch-klonische Anfälle
 - 2. Absencen
 - 3. Epileptische Spasmen (unbestätigt)
- III. Neugeborenenanfälle

Status epilepticus

- I. Epilepsia partialis continua (EPC)
 - A. bei Rasmussen-Syndrom
 - B. bei fokalen Läsionen
 - C. bei angeborenen Stoffwechselstörungen
- II. Supplementär-motorisches-Areal(SMA)-Status epilepticus
- III. Aura continua
- IV. Dyskognitiver fokaler (psychomotorischer, komplexer fokaler) Status epilepticus
 - A. mesiotemporal
 - B. neokortikal
- V. Tonisch-klonischer Status epilepticus
- VI. Absencenstatus
 - A. typischer und atypischer Absencenstatus
 - B. Myoklonischer Absencenstatus
- VII. Myoklonischer Status epilepticus
- VIII. Tonischer Status epilepticus
- IX. Subtiler Status epilepticus

3. *Myoklonische Absenzen*: Die myoklonischen Komponenten dieser Anfälle sind rhythmisch ($2^{1/2}$ – $4^{1/2}$ Hz), d.h. eher klonisch als myoklonisch und haben eine tonische Komponente. Diese Anfallsform sollte anders benannt werden, aber momentan gibt es diesbezüglich keine Übereinstimmung.

C. Myoklonische Anfallsformen

1. *Myoklonische Anfälle*: Die Unterscheidung zwischen myoklonischen und klonischen Anfällen ist unklar. Klassischerweise sind klonische Anfälle rasche, rhythmisch-rezidivierende Ereignisse, während myoklonische Anfälle einzelne oder irregulär rezidivierende Ereignisse sind. Der Prototyp generalisierter myoklonischer Anfälle sind diejenigen bei JME. Diese sind typischerweise bilateral und symmetrisch, es können aber auch umschriebene Reflexmyoklonien auftreten. Früher wurden die langsamen, rhythmischen Ereignisse bei subakuter sklerosierender Panenzephalitis (SSPE) als epileptische Myoklonien aufgefasst, sind aber tatsächlich genauer epileptische Spasmen. Die Myoklonien mit so genannten bilateral-synchronen lateralisierten epileptiformen Entladungen im EEG (engl.: bilaterally synchronous periodic lateralized epileptiform discharges oder biPLEDs) bei komatösen Patienten sind ebenfalls nicht notwendigerweise epileptisch und ihre Ursache ist üblicherweise nicht klar definiert. Weil eine einzelne Zuckung auch ein Fragment eines klonischen Anfalls sein kann, kann die Differenzialdiagnose zwischen myoklonischen und klonischen Anfällen schwierig sein.

Es werden Arbeitsgruppen zur speziellen Bewertung myoklonischer epileptischer Phänomene einschliesslich negativer Myoklonien und atonischer Anfälle eingesetzt werden, die diese mit nichtepileptisch bedingten myoklonischen Phänomenen vergleichen und einheitliche Kriterien sowie eine Terminologie für diese Diagnosen entwickeln werden.

2. *Myoklonisch-astatische Anfälle*: Diese Anfälle treten typischerweise bei der Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen auf. Es ist fraglich, ob die astatische Komponente ein atonischer Anfall ist.

3. *Lidmyoklonien*: Das Ausmass, in dem diese rezidivierenden Ereignisse (5-6 Hz) mit einer Störung des Bewusstseins einhergehen, ist bislang nicht angemessen dokumentiert worden, was erfolgen sollte. Bei einigen Patienten können sie durch Augenschluss provoziert werden. Die Anfallsform existiert jedoch nicht als eigenständige Einheit.

D. Epileptische Spasmen

Der Mechanismus der Spasmen bei Säuglingen und Kleinkindern (infantiler Spasmen) ist unbekannt. Die Semiologie und Pathophysiologie epileptischer Spasmen im ausgereifteren Gehirn müssen besser definiert werden.

E. Atonische Anfälle

Eine atonische Komponente ist Teil einer Reihe von Anfallsformen, von denen manche Varianten atypischer Absenzen sein und andere eine initiale kurze tonische oder myoklonische Komponente haben können. Wenn diese Ereignisse sehr kurz sind, wurden sie als negativer Myoklonus bezeichnet. Es wird eine Arbeitsgruppe eingesetzt werden, um Videoaufzeichnungen atonischer Anfälle auszuwerten und Kriterien zur Unterscheidung zwischen negativem Myoklonus, atonischen Anfällen und möglicherweise manchen atypischen Absenzen zu entwickeln.

II. Fokaler Beginn

Inzwischen konnte das anatomische Substrat einer erheblichen Zahl fokaler Anfallsmanifestationen ausreichend nachgewiesen werden, um diese Information in ihre Beschreibung aufzunehmen. Weil fokale Anfälle dynamische Ereignisse darstellen, die üblicherweise eine Propagierung beinhalten und klinische Manifestationen Entladungen am Ort des Anfallsbeginns und/oder Orten der Propagierung widerspiegeln können, berücksichtigt die nachfolgende Aufgliederung fokaler Anfälle die unterschiedlichen iktalen Propagierungen. Zusätzlich wird die Untersuchung zahlreicher anderer Faktoren nötig sein, um definitivere Kriterien zur Unterscheidung zwischen verschiedenen fokalen Anfallsformen zu entwickeln. Diese beinhalten:

- Faktoren, die in der Lage sein könnten, zwischen fokalen Anfällen aufgrund diskreter, umschriebener Läsionen, wie sie bei fokalen symptomatischen Epilepsien auftreten, und fokalen Anfällen aufgrund weiter ausgebreiteter Netzwerkstörungen zu unterscheiden, wie sie bei manchen idiopathischen fokalen Epilepsien (z.B. die für den transversalen Dipol der BCECTS oder Rolando-Epilepsie verantwortlichen) oder sogar bei idiopathischen generalisierten Epilepsien auftreten.
- Faktoren der Hirnreifung
- Auslösemuster, wie bei Reflexanfällen
- Pathologie; z.B. können sich fokale Anfälle aufgrund verschiedener Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung sowohl untereinander als auch von denjenigen aufgrund anderer Läsionen unterscheiden.
- Pathophysiologische Mechanismen; z.B. hypersynchroner iktaler Beginn, der am häufigsten im Hippokampus vorkommt, versus niedriggespannter rascher iktaler Beginn, der am häufigsten im Neokortex auftritt. Diese elektrophysiologischen Merkmale reflektieren eindeutig unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen der Anfallsinitiierung, die nicht absolut mit dem Ort korrelieren müssen, und es kann Hinweise auf andere Initiierungsmechanismen anderer iktaler Muster des Anfallsbeginns geben, die bislang noch nicht genau beschrieben worden sind.
- Lokalisation; aber nicht in Bezug auf Unterschiede

der ictalen Semiologie als Ausdruck von Unterschieden der normalen kortikalen Funktion, sondern auf Unterschiede in neurophysiologischen Eigenschaften und charakteristischen anatomischen Verbindungen zu bestimmten kortikalen Arealen; z.B. solche, die kurze und in Clustern auftretende Anfälle mit wenig oder keinen postiktalen Störungen und einem für manche frontale Areale typischen bevorzugten nächtlichen Auftreten verursachen, im Vergleich zu längeren, weniger häufigen Ereignissen mit deutlichen postiktalen Störungen in anderen Arealen und solchen, die in einigen Arealen eine rasche Propagierung in entfernte Areale und in anderen eine umschriebene, langsame Propagierung verursachen.

- Faktoren, die anfallsinduzierte progrediente Störungen der neuronalen Funktion und Struktur am Ort und entfernt vom Ort des ictalen Anfallsbeginns beeinflussen.

A. Lokal

1. Neokortikal

a. Ohne lokale Ausbreitung

1) *Fokale klonische Anfälle* sind kurze fokale motorische Ereignisse, die sich durch ihre rhythmische Wiederholung von fokalen myoklonischen Anfällen unterscheiden. Eine Lokalisation im primären motorischen Kortex ist inbegriffen.

2) *Fokale myoklonische Anfälle* bestehen sehr wahrscheinlich aus vielen Anfallsformen. Diese Ereignisse, einschliesslich multifokaler Myoklonien, werden von der Arbeitsgruppe zu Myoklonien diskutiert werden. Es gibt keine einhellige Meinung darüber, ob die myoklonischen Ereignisse ohne EEG-Korrelat bei progressiven Myoklonusepilepsien epileptisch sind oder nicht. Zumindest bei der Lafora-Krankheit gibt es Befunde, die auf eine kortikale Initiierung hinweisen.

3) *Inhibitorische motorische Anfälle* sind keine einheitliche Anfallsform. Die klinische Manifestation repräsentiert lediglich die Funktion des beteiligten Kortex, ebenso wie fokale motorische Anfälle oder ungeformte visuelle Halluzinationen Ausdruck von Anfällen im präzentralen oder kalkaninen Kortex sind.

4) *Fokale sensorische Anfälle* mit elementaren visuellen, somatosensorischen, vestibulären, olfaktorischen, gustatorischen oder auditiven Symptomen manifestieren sich als eine Vielzahl sensorischer Phänomene, die durch eine Aktivierung der entsprechenden primär sensorischen kortikalen Areale hervorgerufen werden können.

5) *Aphasische Anfälle* können bei einer hauptsächlichen Beteiligung des Broca-Areals in einer Unfähigkeit zu sprechen oder bei einer hauptsächlichen Beteiligung anderer kortikaler Sprachareale in komplexeren Störungen der Sprachproduktion oder -rezeption bestehen.

b. Mit lokaler Ausbreitung

1) *Jackson-Marsch* bezieht sich auf die klinischen

Manifestationen der langsamen, ephaptischen Propagierung epileptischer Entladungen entlang des motorischen Kortex, wobei eine ähnliche Ausbreitung manchmal auch in anderen primären kortikalen Arealen gesehen werden kann.

2) *Fokale (asymmetrische) tonische Anfälle* können mit einem Anfallsursprung praktisch überall im Neokortex einhergehen. In ihrer reinsten Form werden fokale tonische Anfälle in den explosiv-motorischen Anfällen mit Ausgang vom supplementär-motorischen Areal beobachtet.

3) *Fokale sensorische Anfälle mit „experientiellen“ Symptomen* sind solche mit komplexen, üblicherweise geformten, verzerrten und/oder multimodalen, sensorischen illusionären Symptomen, die einen Anfallsbeginn in Assoziationskortex wie dem temporo-parieto-okzipitalen Übergangsbereich mit Verbindungen zu multiplex sensorischen Arealen nahe legen.

2. *Hippokampale und parahippokampale Anfälle* setzen zu ihrer klinischen Manifestation nahezu immer eine lokale Ausbreitung voraus, die die Insel und Amygdala, den Hypothalamus und andere limbische Strukturen beteiligen kann. Vegetative Merkmale wie aufsteigende epigastrische Empfindungen sind ebenso wie emotionale Wahrnehmungen wie z.B. Angst, amnestische Störungen, fokale sensorische Anfälle mit olfaktorischen oder gustatorischen Symptomen und vage bilateralsensible Phänomene wie z.B. Kribbeln häufig.

B. Mit ipsilateraler Propagierung zu

1. Neokortikalen Arealen

a. Dieselben Manifestationen wie bei II.A.1.a. und b.

b. *Hemiklonische Anfälle* treten früh in der Entwicklung auf, bevor die Myelinisierung des Corpus callosum abgeschlossen ist und haben nicht notwendigerweise einen lokalisatorischen Wert. Sie können wie beim Dravet-Syndrom oder der ischämischen Enzephalopathie abwechselnd beide Hemisphären oder wie bei fokalen Störungen nur eine Hemisphäre beteiligen.

2. Limbischen Arealen

a. Dieselben Manifestationen wie bei II.A.2.

b. *Gelastische Anfälle* sind eindeutig eigenständige ictale Ereignisse, sofern ihre Entstehung mit strukturellen Anomalien im Hypothalamus in Beziehung steht, bei denen es sich üblicherweise um Hamartome handelt. Der Mechanismus ist unbekannt, die Entstehung unterscheidet sich jedenfalls von gelastischen Anfällen mit Ursprung in anderen Arealen wie dem mesialen Temporallappen oder Zingulum.

C. Mit kontralateraler Ausbreitung in

1. Neokortikale Areale

Hyperkinetische Anfälle, die von manchen auch als hypermotorische Anfälle bezeichnet werden, beinhalten

ten bilaterale kräftige Extremitätenbewegungen, manchmal mit Vokalisationen. An diesen Verhaltensweisen sind die Frontallappen beteiligt.

2. Limbische Areale

Dyskognitive Anfälle mit oder ohne Automatismen (psychomotorisch) sind nicht exakt synonym mit dem derzeitigen Begriff „komplexer fokaler Anfälle“, die lediglich auf der Grundlage eines gestörten Bewusstseins definiert wurden, und die nicht notwendigerweise mit einer Beteiligung limbischer Areale einhergehen. Dieser neue Begriff stimmt ebenso wie der Begriff „psychomotorisch“ mehr mit der ursprünglichen Absicht des Begriffs „komplex fokaler Anfall“ in der ILAE-Klassifikation epileptischer Anfälle von 1970 [14] überein. Es wird davon ausgegangen, dass mesiotemporale limbische Strukturen und ihre unmittelbaren Verbindungen an den klinischen Manifestationen beteiligt sind, obwohl die Anfälle auch in anderen Arealen initiiert werden können.

D. Sekundär generalisiert

1. *Tonisch-klonische Anfälle* mit sekundärer Generalisierung bestehen wahrscheinlich aus vielen Formen und können im Vergleich zu generalisierten tonisch-klonischen Anfällen mit generalisiertem Beginn zumindest initial unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen und anatomische Substrate haben.

2. *Absenzen* können ausnahmsweise auf einer Propagierung von umschriebenen kortikalen Arealen beruhen, üblicherweise im Frontallappen. Es kann ein Kontinuum zwischen solchen Anfällen und generalisierten atypischen Absenzen geben.

3. Obwohl *epileptische Spasmen* bei Säuglingen und Kleinkindern ohne fokale Läsionen auftreten können, ist der Entstehungsmechanismus dieser generalisierten Anfälle unbekannt.

III. Neugeborenenanfälle

Neugeborenenanfälle: Obwohl die Komponenten von Neugeborenenanfällen mit den Begriffen der bisher besprochenen Anfallsformen beschrieben werden können, weisen sie häufig eigenständige organisatorische Merkmale auf. Deswegen wird eine Studiengruppe gegründet, die die verschiedenen Formen von Neugeborenenanfällen umfassender definieren und charakterisieren soll.

Status epilepticus

Mechanistisch betrachtet stellt ein Status epilepticus das Versagen der natürlichen homöostatischen, anfallsunterdrückenden Mechanismen dar, die für eine Anfallsbeendigung verantwortlich sind [15]. Obwohl ei-

ne operationale Definition des Status epilepticus vorge schlagen wurde [16, 17] und in der klinischen und epidemiologischen Literatur häufig benutzt wird, gibt sie weder die einem Status epilepticus zugrunde liegenden Mechanismen angemessen wieder noch ist sie für klinische Zwecke hilfreich [18]. Unabhängig von der jeweiligen operationalisierten Definition entsprechen die an der Entstehung und Ausbreitung der verschiedenen Statusformen beteiligten Mechanismen im Allgemeinen zwar denjenigen der von allein aufgehenden Anfallsereignisse, zusätzlich zu berücksichtigende Merkmale für eine Festlegung von Klassifikationskriterien beinhalten aber:

- Unterschiedliche Mechanismen, die eine Anfallsbeendigung verhindern können, z.B. Mechanismen, die eine aktive Hemmung verhindern, eine Desynchronisierung hypersynchroner Entladungen und ein Depolarisationsblock.
- Progrediente Merkmale, die zu nachfolgenden funktionellen und strukturellen Störungen des Gehirns beitragen.
- Hirnreifungsabhängige Faktoren.

I. Epilepsia partialis continua (EPC) von Kojevnikov

Dabei handelt es sich um eine Kombination fokaler Anfälle mit kontinuierlichen Muskelzuckungen im selben Bereich. Die klinischen und EEG-Merkmale erlauben eine Unterscheidung von drei Formen, die mit der Ätiologie korrelieren.

A. *Bei Rasmussen-Syndrom*. Eine EPC bei dieser subakuten lateralisierten Enzephalitis unbekannter Ursache (die Hälfte der Fälle zeigt die klinische Ausdrucksform dieser Enzephalitis) kombiniert fokale Myoklonien und fokale Anfälle mit Beteiligung unterschiedlicher Areale derselben Hemisphäre mit oder ohne eindeutige EEG-Korrelate der myoklonischen Zuckungen und manchmal persistierenden Zuckungen im Schlaf. Über der betroffenen Hirnhälfte findet sich im EEG eine progrediente Verlangsamung der Hintergrundaktivität.

B. *Bei fokalen Läsionen*. Verschiedene dysplastische, vaskuläre und tumoröse Läsionen können über einige Tage, Wochen oder auch Monate mit einer EPC einhergehen, bevor der Patient sich wieder normalisiert. Eine EPC wird auch bei der nonketotischen Hyperglykämie beobachtet. Die Zuckungen betreffen dieselben Bereiche wie die fokalen Anfälle, haben keine EEG-Korrelate und persistieren nicht im Schlaf.

C. *Bei angeborenen Stoffwechselstörungen*. Verschiedene Störungen des Energiestoffwechsel, namentlich die Alpers-Krankheit oder eine Myoklonusepilepsie bei „ragged red fibers“ (MERRF) gehen mit ein- oder beidseitigen rhythmischen Zuckungen einher, die ein EEG-Korrelat haben und im Schlaf persistieren.

II. Status epilepticus des supplementär-motorischen Areals (SMA)

Häufig wiederkehrende Anfälle von der SMA-Region zeigen sich meist als eine Form des fokalen Status epilepticus mit erhaltenem Bewusstsein und individuellen tonisch-motorischen Anfällen, die rund um die Uhr alle paar Minuten auftreten. Eine andere Form eines SMA-Status-epilepticus besteht aus sekundär generalisierten Anfällen, die sich zu repetitiven asymmetrischen tonisch-motorischen Anfällen mit deutlicher Bewusstseinsstörung entwickeln.

III. Aura continua

Eine Aura continua ist eine seltene, aber gut beschriebene Manifestation einer fokalen Epilepsie. Die Symptome hängen von der Lokalisation ab. Die Anfälle gehen meist nicht mit einer Störung des Bewusstseins einher. Die Symptome kommen und gehen, oft über Stunden, und können in Abhängigkeit von der Anfallsausbreitung mit einer motorischen Komponente einhergehen. Beispiele sind Dysästhesien, schmerzhafte Empfindungen oder Sehstörungen. Die häufigste klinische Form besteht in einer limbischen Aura continua. Angst, ein aufsteigendes epigastrisches Gefühl oder andere Störungen können über Stunden oder auch länger als einen Tag alle paar Minuten rezidivieren, ohne dass es zu Anfällen mit einer Bewusstseinsstörung kommt. Die Korrelation mit EEG-Befunden ist variabel. Die Diagnose muss in Betracht gezogen werden, besonders bei Patienten mit einer bereits bekannten Epilepsie.

IV. Dyskognitiver fokaler (psychomotorischer, komplexer fokaler) Status epilepticus

A. *Mesiotemporal*: Ein fokaler Status epilepticus mit vorwiegender Beteiligung mesiolimbischer Strukturen besteht in seriellen dyskognitiven fokalen ictalen Störungen, ohne dass zwischenzeitlich eine völlige Normalisierung des Bewusstseins eintritt. Der Beginn kann auf eine Seite begrenzt sein oder kann zwischen den beiden Hemisphären alternieren.

B. *Neokortikal*: Ein fokaler Status epilepticus mit Ausgang von verschiedenen neokortikalen Regionen kann sich in einer Vielzahl unvorhersehbarer klinischer Muster äussern. Ein Status epilepticus mit Ausgang von einigen frontalen Foci kann einem Absencenstatus oder Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle ähneln. Er kann sich in Form repetitiver diskreter Verhaltensstörungen präsentieren. Zu einem gewissen Ausmass kann diese Statusform den neokortikalen Ausgangspunkt widerspiegeln. So kann sich ein okzipitaler Status epilepticus beispielsweise mit einer Erblindung manifestieren, während eine Aphasie einem fokalen Status im Sprachkortex entsprechen könnte.

V. Tonisch-klonischer Status epilepticus

Ein generalisierter tonisch-klonischer Status epilepticus kann ein akutes symptomatisches Ereignis sein; er kann bei idiopathischen und symptomatischen generalisierten Epilepsien primär generalisiert sein und ist bei fokalen Epilepsien häufig sekundär generalisiert. Gelegentlich können die Manifestationen einseitig sein.

VI. Absencenstatus

A. *Typischer und atypischer Absencenstatus*: Wenn bei idiopathischen Epilepsien ein Absencenstatus auftritt, hat er Merkmale atypischer Absencen und kann durch Antiepileptika beendet werden. Bei generalisierten symptomatischen Epilepsien gibt es eine Überlappung mit einem fokalen Status epilepticus aufgrund von Läsionen bestimmter Frontallappenabschnitte. Ein Absencenstatus im höheren Lebensalter ohne eine Epilepsie in der Vorgeschichte wurde ebenso wie medikamentös induzierte und durch Medikamentenentzug bedingte Absencenstatus charakterisiert und beruht sehr wahrscheinlich auf ähnlichen Mechanismen; es kann jedoch mehrere verschiedene Formen von typischen und/oder atypischen Absencenstatus geben.

B. *Status epilepticus myoklonischer Absencen*: Ein Status epilepticus myoklonischer Absencen besteht aus proximalen, vorwiegend die oberen Extremitäten betreffenden myoklonischen Zuckungen, die mit 3-Hz-Spike-wave-Entladungen im EEG korrespondieren. Er kann Stunden oder sogar Tage dauern und ist üblicherweise sehr therapieresistent.

VII. Myoklonischer Status epilepticus

Ein myoklonischer Status epilepticus besteht aus irregulären, üblicherweise bilateralen oder generalisierten myoklonischen Zuckungen ohne Störung des Bewusstseins. Die Dauer kann Stunden betragen. Er wird am häufigsten bei Patienten mit unzureichend kontrollierter JME, Dravet-Syndrom und bei nicht-progressiven myoklonischen Epilepsien von Säuglingen und Kleinkindern gesehen, speziell dem Angelman-Syndrom. Bei myoklonisch-astatischer Epilepsie zeigt er sich vorwiegend in den oberen Extremitäten und perioral, also den Arealen, die im Gyrus präzentralis am stärksten repräsentiert sind.

VIII. Tonischer Status epilepticus

Ein tonischer Status epilepticus tritt am häufigsten bei Patienten mit einer symptomatischen generalisierten Epilepsie auf, kann aber auch bei Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie vorkommen. Bei einigen dieser Patienten scheint es eine Überlappung von

Symptomen idiopathischer und symptomatischer generalisierter Epilepsien zu geben. Beim liegenden Patienten wird der Nacken charakteristischerweise gebeugt und die Arme werden im Ellenbogengelenk gebeugt sowie leicht angehoben. Tonische Spasmen sind kurzdauernd und können mit kurzen Unterbrechungen über Stunden auftreten. Bei symptomatischen generalisierten Epilepsien kann die Dauer eines Status epilepticus sehr viel länger sein.

IX. Subtiler Status epilepticus

Obwohl seine genaue Diagnosestellung oft umstritten ist, ist dies mittlerweile ein akzeptiertes Konzept geworden. Der Begriff bezieht sich auf das Endstadium eines prolongierten generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus, der durch fokale oder multifokale myoklonische Bewegungen, Koma und (pseudo-)periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen (engl.: [pseudo-]periodic lateralized epileptiform discharges; PLEDs) vor dem Hintergrund einer niedriggespannten Grundaktivität im EEG gekennzeichnet ist. Die myoklonischen Bewegungen sind Ausdruck einer schweren Hirnschädigung durch den lang dauernden Status epilepticus und können nicht epileptisch bedingt sein.

Epilepsie

Es gibt von der ILAE unterstützte operationale [17] und begrifflich-konzeptionelle [13] Epilepsiedefinitionen. Im Allgemeinen setzt die Diagnose einer Epilepsie eine dauerhaft bestehende epileptogene Abnormalität des Gehirns voraus, die in der Lage ist, spontan paroxysmale Aktivität zu generieren. Dies steht im Gegensatz zu einem Gehirn, das einen akuten Anfall als natürliche Antwort auf eine vorübergehende Schädigung oder einen passageren Verlust der Homöostase produziert. Die hier aufgeführten Epilepsien und Syndrome unterstellen die Existenz einer intrinsischen epileptogenen Abnormalität, die eine Eigenschaft des Gehirns selbst und auch unabhängig von irgendeiner akuten Schädigung oder Störung zwischen den Anfällen vorhanden ist. Diese Eigenschaft kann für das Auftreten von Anfällen über eine relativ kurze Zeitspanne (wie bei vielen altersabhängigen idiopathischen Epilepsien), über viele Jahre oder auch während der gesamten Lebenszeit eines Individuums verantwortlich sein.

In einem früheren Bericht der Task Force [3] war eine Epilepsiesyndrom wie folgt definiert worden: „Ein Komplex aus Befunden und Symptomen, die einen eigenständigen epileptischen Zustand mit unterschiedlichen Ätiologien definieren. Dies muss mehr als einen Anfallstyp beinhalten; somit bedingen beispielsweise Frontallappenanfälle per se kein Syndrom.“ Epilepsiesyndrome wurden von epileptischen Krankheiten abgegrenzt, die als „ein pathologischer Zustand mit einer einzigen,

spezifischen und gut definierten Ätiologie“ definiert wurden. Entsprechend stellt die Bezeichnung „progressive Myoklonusepilepsie“ einen syndromatischen Oberbegriff dar, während Unverricht-Lundborg eine Krankheit ist. Epilepsiesyndrome können symptomatisch sein, wenn sie auf einer oder mehreren nachweisbaren pathologischen Störungen der Struktur oder des Metabolismus des Gehirns beruhen, oder idiopathisch, wenn keine solche zugrundeliegende Störung vorhanden ist und die primäre Ätiologie als genetisch angesehen wird.

Nicht alle Syndrome können ohne weiteres als entweder fokale oder generalisiert beziehungsweise entweder symptomatisch oder idiopathisch klassifiziert werden, und es gibt dafür auch keine Notwendigkeit. Diese Begriffe werden hier in Bezug zu bestimmten Syndromen nur benutzt, wenn sie einen historischen oder klinischen Wert haben. Der Begriff „kryptogen“ wird von uns wegen Zweideutigkeiten in seiner Definition und in seinem Gebrauch vermieden. Er wurde in der Klassifikation von 1989 [12] eingeführt, um Zustände zu definieren, deren Ursache „versteckt oder verborgen“ ist. Es wurde ausdrücklich festgestellt, dass kryptogene Epilepsien vermutlich symptomatisch sind, aber ihre Ätiologie nicht bekannt ist. Im Gegensatz dazu stellte der Bericht der ILAE-Kommission zur Epidemiologie und Prognose von 1993 fest, dass die Gruppe der kryptogenen Epilepsien „Patienten beinhaltet, die nicht den Kriterien für die symptomatischen oder idiopathischen Kategorien entsprechen.“ Es sprengt den Rahmen dieses Berichtes, darüber zu diskutieren, ob der Begriff „kryptogen“ – wie ursprünglich beabsichtigt – auf wahrscheinlich symptomatische Zustände begrenzt oder auf alle Zustände unklarer Ätiologie ausgedehnt werden sollte, wie er derzeit von Epidemiologen gebraucht wird, oder ob diese Frage ungeklärt bleibt. Jedenfalls wurde entschieden, den Begriff „kryptogen“ nicht in Bezug auf eines der hier identifizierten Syndrome zu verwenden.

Nachdem es zunehmend möglich geworden ist, die Annahmen zu überprüfen, die die Basis der individuellen Syndromdefinitionen bilden, ist es wichtig, dass wir die beste wissenschaftliche Evidenz zur Konstruktion klinischer Einheiten benutzen, die so homogen und biologisch relevant wie möglich sein sollen. Daher wurden die 2001 von der Mitgliederversammlung bestätigten Epilepsiesyndrome nach den folgenden Kriterien bewertet:

- Epileptische Anfallsform(en): Die Anfallsform(en), die i) vorhanden sein muss (müssen), um ein Syndrom zu diagnostizieren; ii) auftritt (auftreten), aber zur Stellung der Diagnose nicht erforderlich ist (sind); und/oder iii) eine Diagnose dieses Syndroms ausschliessen würde(n).
- Alter bei Erkrankungsbeginn: Gibt es für taxonomische Zwecke einen bestimmten Altersbereich für den Erkrankungsbeginn, und sofern ja, wie streng sollte dieser Bereich für diagnostische Zwecke angewandt werden?

- Progredienter Charakter (z.B. epileptische Enzephalopathie): Befunde, die die Vorstellung nahe legen oder belegen, dass es einen Epilepsie-abhängigen Entwicklungs- oder degenerativen Prozess des Nervensystems gibt, der an der Entstehung des Syndroms beteiligt ist (im Gegensatz zu einem zugrunde liegenden metabolischen, degenerativen oder enzephalitischen Prozess).
 - Interiktale EEG: EEG-Befunde die: i) zur Diagnose eines Syndroms vorhanden sein müssen; ii) in einigen Fällen vorkommen können und iii) sofern vorhanden, die Diagnose des Syndroms ausschliessen.
 - Assoziierte interiktale Befunde und Symptome (besonders beim neurologischen und neuropsychologischen Status und Defiziten): Es ist wichtig, zwischen Defiziten aufgrund der Ursache der Epilepsie, solchen aufgrund der Therapie und solchen aufgrund der Epilepsie selbst (epileptische Enzephalopathie) zu unterscheiden. Unglücklicherweise kann dies schwierig sein, und viele epileptische Enzephalopathien sind bislang theoretischer Natur.
 - Pathophysiologische Mechanismen, anatomische Substrate und ätiologische Kategorien: Dauerhafte Störungen als Kennzeichen des Syndroms (z.B. generelle im Vergleich zu fokaler oder fehlender Hirnschädigung). Genetisch bedingte Krankheiten als Ursache einer Epilepsie und Suszeptibilitätsgene können ebenfalls berücksichtigt werden.
 - Genetische Basis: Diese besteht aus spezifischen genetischen Mechanismen, die unterstellt wurden und ein Syndrom von allen anderen unterscheiden, aber keine Krankheiten darstellen.
- Die in **Tabelle 2** aufgeführten Epilepsiesyndrome wurden von der Kerngruppe einzeln diskutiert und in Abhängigkeit von der Sicherheit, mit der es sich nach Ansicht der Gruppe um eine eigenständige diagnostische Einheit handelt, auf einer Skala von 1 bis 3 eingestuft (wobei 3 für am eindeutigsten und reproduzier-

Tabelle 2

Epilepsiesyndrome in Abhängigkeit vom Lebensalter und verwandte Zustände

Neugeborenenperiode

- Benigne familiäre Neugeborenenanfälle (engl.: benign familial neonatal seizures; BFNS)
- Frühkindliche myoklonische Enzephalopathie (engl.: early myoclonic encephalopathy; EME)
- Ohtahara-Syndrom

Säuglings- und Kleinkindzeit

- Frühkindliche migratorische fokale Anfälle
- West-Syndrom
- Frühkindliche myoklonische Epilepsie (engl.: myoclonic epilepsy in infancy; MEI)
- Benigne frühkindliche Anfälle
- Dravet-Syndrom
- Myoklonische Enzephalopathie bei nichtprogredienten Störungen

Kindheit

- Früh beginnende benigne kindliche okzipitale Epilepsie (Panayiotopoulos-Typ)
- Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen
- Benigne kindliche Epilepsie mit zentrot temporalen Spikes (engl.: benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes [BCECTS]; Rolando-Epilepsie)
- Spät beginnende kindliche okzipitale Epilepsie (Gastaut-Typ)
- Epilepsie mit myoklonischen Absencen
- Lennox-Gastaut-Syndrom
- Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spike-wave-Entladungen im Schlaf (engl.: epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep; CSWS einschliesslich Landau-Kleffner-Syndrom [LKS])
- Kindliche Absencenepilepsie (KAE)

Adoleszenz

- Juvenile Absencenepilepsie (JAE)
- Juvenile myoklonische Epilepsie (JME)
- Progressive Myoklonusepilepsien (PME)

Weniger strenge Altersbeziehung

- Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE)
- Familiäre Temporallappenepilepsien
- Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampusklerose (MTLE mit HS)
- Rasmussen-Syndrom
- Gelastische Anfälle bei hypothalamischem Hamartom

Spezielle Epilepsie-Zustände

- Anderweitig nicht spezifizierte symptomatische fokale Epilepsien
- Epilepsie mit nur generalisierten tonisch-klonischen Anfällen
- Reflexepilepsien
- Fiebergebundene epileptische Anfälle (Fieberkrämpfe) plus (engl.: febrile seizures plus; FS+)
- Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Herden

Zustände mit epileptischen Anfällen, die keine Epilepsiediagnose erfordern

- Benigne Neugeborenenanfälle (BNA)
- Fiebergebundene epileptische Anfälle (Fieberkrämpfe; engl.: febrile seizures; FS)

barsten steht). Diese Einstufungen sind informell und sollten bis zur Entwicklung von verbindlichen Kriterien als sehr vorläufig betrachtet werden. Die Kriterien für die Identifizierung eines Syndroms werden weiterhin verbessert und die Syndrome werden erneut und detaillierter analysiert. Dieser Vorgang könnte einen evidenzbasierten Zugang mit einer formalen Beurteilung und systematischen Bewertung der veröffentlichten Literatur beinhalten.

Epilepsiesyndrome und damit in Beziehung stehende Zustände

Neugeborenenperiode

Benigne familiäre Neugeborenenanfälle (BFNA): (3) Möglicherweise ist dies eine Krankheit und kein Syndrom.

Frühkindliche myoklonische Enzephalopathie (engl.: early myoclonic encephalopathy; EME): (3) Obwohl sich diese vom Ohtahara-Syndrom unterscheidet, kann die klinische Abgrenzung schwierig sein.

Ohtahara-Syndrom: (3) Siehe oben.

Säuglings- und Kleinkindzeit

Migratorische fokale Anfälle der Säuglings- und Kleinkindzeit: (3) Dieses Syndrom ist von verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander ausreichend beschrieben worden und verdient eine Anerkennung als Syndrom.

West-Syndrom: (3) Dies ist ein klar definiertes Syndrom auf der Grundlage von spezifischen klinischen Merkmalen und dem Alter bei Beginn.

Frühkindliche myoklonische Epilepsie (engl.: myoclonic epilepsy in infancy; MEI): (3) Weil diese Epilepsie bei manchen Säuglingen und Kleinkindern nicht gutartig verläuft, wurde der Zusatz „benigne“ bei der Bezeichnung entfernt. Sie wurde ursprünglich zur Abgrenzung von der heute als Dravet-Syndrom bezeichneten schweren frühkindlichen Epilepsie eingeführt. Manchmal können die Anfälle reflektorisch ausgelöst werden (z.B. durch Berührung).

Benigne frühkindliche Anfälle: (3). Während benigne familiäre Neugeborenenanfälle und benigne (nicht-familiäre) Neugeborenenanfälle aufgrund unterschiedlicher Anfallsformen und Erkrankungsalter eindeutig zwei verschiedene Syndrome repräsentieren, sind die familiären und nicht-familiären Formen benigner frühkindlicher Anfälle mit Ausnahme der Familienanamnese unauffällig. Konsequenterweise kann die sporadische Form nicht als eigenständiges Syndrom betrachtet werden, und beide Formen sollen zu einem einzigen Syndrom zusammengefasst werden, sofern zukünftige Informationen keine anderweitigen Anhaltspunkte ergeben.

Dravet-Syndrom: (3) Weil viele dieser Kinder bei ihren charakteristischen Anfällen als Kleinkind keine myoklonischen Komponenten aufweisen, kann das Syndrom nicht als schwere frühkindliche myoklonische Epilepsie (engl.: severe myoclonic epilepsy in infancy; SMEI) bezeichnet werden, und wir sollten das Eponym beibehalten.

Myoklonische Enzephalopathie bei nicht-progredienten Störungen: (3) Es gibt genügend Befunde zur Unterstützung dieses Syndroms. Es ist wichtig als eine Form epileptischer Enzephalopathien.

Kindheit

Früh beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Typ Panayiotopoulos): (3) Die Konsistenz der Lokalisation dieses Syndroms bleibt umstritten.

Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen: (3) Dieses Syndrom ist inzwischen gut definiert, aber der Verlauf ist variabel. Oft handelt es sich um epileptische Enzephalopathien.

Benigne kindliche Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (engl.: benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes; BECTS; Rolando-Epilepsie): (3) Obwohl nicht-benigne Formen nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten auftreten, ist auch dieser Zustand nicht immer benigne und könnte verschiedene, untereinander in Beziehung stehende Zustände repräsentieren.

Spät beginnende kindliche Okzipitallappenepilepsie (Typ Gastaut): (1) Es gab Bedenken, weil dieses Syndrom selten ist und es kaum neuere Beschreibungen mit einer Bestätigung gibt. Mehr Daten sind erforderlich.

Epilepsie mit myoklonischen Absenzen: (2) Dieses Syndrom muss im Zusammenhang mit der erforderlichen weiteren Bearbeitung der myoklonischen Anfälle weiter untersucht werden.

Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS): (3) Dieses Syndrom ist durch klinische und EEG-Merkmale sowie das Alter bei Beginn klar definiert.

Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen Spike-wave-Entladungen im Schlaf (engl.: epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep; CSWS) einschliesslich *Landau-Kleffner-Syndrom* (LKS): (3) Es wurde entschieden, dass es keine ausreichenden Anhaltspunkte für mechanistische Unterschiede zwischen LKS und CSWS gibt, die eine Betrachtung als separate Syndrome rechtfertigen. Es ist unbekannt, ob diese Syndrome idiopathisch, symptomatisch oder beides sind.

Kindliche Absencenepilepsie (KAE): (3) Weitere Überlegungen und Untersuchungen werden erforderlich sein, um die Abgrenzung dieses Syndroms von der JAE zu klären und seine Beziehung zu anderen idiopathischen generalisierten Epilepsien wie der JME zu definieren.

Adoleszenz

Juvenile Absencenepilepsie (JAE): (3) Siehe oben.

Juvenile myoklonische Epilepsie (JME): (3) Siehe oben.

Progressive Myoklonusepilepsien (PME): (3) Diese Gruppe unterscheidet sich von den anderen dadurch, dass sie vollständig aus einer Gruppe spezifischer Krankheiten besteht und eher unter Krankheiten mit Epilepsie als unter Epilepsiesyndromen abgehandelt werden könnte. Da es jedoch für diagnostische Zwecke ein sehr hilfreiches Konzept ist, sofern eine genauere Diagnose nicht erreicht werden kann, ist sie nach wie vor in der Liste enthalten.

Weniger strenge Altersbeziehung

Autosomal-dominante nächtliche Frontallappenepilepsie (ADNFLE): (3) Alle betroffenen Familienmitglieder haben nächtliche Frontallappenanfälle. In einigen Familien wurden Mutationen des Gens für den neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptor gefunden, in vielen Familien ist die genetische Ätiologie aber unbekannt.

Familiäre Temporallappenepilepsien: (3) Es gibt eine Reihe von Formen, die definiert werden. Eine Unterscheidung in laterale und mesiotemporale Formen aufgrund der vorherrschenden Anfallssemiologie ist nützlich. Der laterale temporale Typ (auch bekannt als autosomal-dominante fokale Epilepsie mit auditiven Symptomen) ist bei rund der Hälfte der Familien mit Mutationen im LGI1-Gen (engl.: leucine-rich, glioma-inactivated gene 1; Leucin-reiches, in Gliomen inaktiviertes Gen 1) assoziiert. Die mesiale Gruppe ist sowohl innerhalb als auch zwischen Familien bezüglich der Epilepsieschwere, der Assoziation mit fiebergeordneten epileptischen Anfällen (Fieberkrämpfen) als auch dem Vorhandensein einer Hippokampussklerose heterogen.

Mesiale Temporallappenepilepsie mit Hippokampussklerose (MTLE mit HS): (2) Dieser Zustand besteht wahrscheinlich aus mehr als einem Syndrom, und es ist unklar, ob es Merkmale von Patienten mit HS gibt, die diese eindeutig von solchen mit anderen mesiotemporalen Läsionen unterscheidet.

Rasmussen-Syndrom: (3) Es wird weiterhin diskutiert, ob es sich dabei um ein Syndrom oder eine Krankheit handelt, d.h. ob es mehrere Ätiologien für diesen entzündlichen Prozess gibt.

Gelastische Anfälle bei hypothalamischem Hamartom: (3) Es kann sein, dass dies eine Krankheit ist und kein Syndrom.

Spezielle epileptische Zustände

Anderweitig nicht spezifizierete symptomatische fokale Epilepsien: Störungen aufgrund epileptogener Läsionen, die lokalisiert oder diffus, aber auf eine Hemisphäre begrenzt oder auch multifokal sind, stellen kein Syn-

drome per se dar, können aber in Abhängigkeit von der Anfallsform, der zugrunde liegenden pathophysiologischen Störung (sofern bekannt) und dem Ort der Läsion(en) definiert werden, sofern sie in kein beschriebenes Syndrom passen.

Die Epilepsie mit ausschliesslich generalisierten tonisch-klonischen Anfällen ist kein Syndrom, und die Kerngruppe sah sich nicht in der Lage, sich auf ein Syndrom mit diesem Merkmal zu einigen: Das konsistente tageszeitabhängige Anfallsmuster bei einigen Patienten bedarf der weiteren Untersuchung. Es ist unklar, ob eine Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen in der Aufwachphase als abgrenzbare Einheit existiert.

Reflexepilepsien: Obwohl die idiopathische photosensible Okzipitallappenepilepsie (2), primäre Leseepilepsie (3) und Warmwasserepilepsie bei Säuglingen und Kleinkindern (2) seltene Syndrome sind, ist unklar, ob andere Reflexepilepsien eigenständige Syndrome darstellen.

Fiebergeordnete epileptische Anfälle (Fieberkrämpfe) plus (englisch: febrile seizures plus; FS+): Dies ist ein Zustand, der Teil des als GEFS+ bekannten familiären Syndroms ist. Letzteres ist breiter als ein einzelnes generalisiertes Syndrom und kann für zukünftige Klassifikationen eine nützliche Kategorie sein.

Familiäre fokale Epilepsie mit variablen Herden: (3) Diese kann bei einem Einzelnen nicht diagnostiziert werden. Die Erkennung hängt vom Auftreten innerhalb einer Familie ab, in der einzelne Individuen jeweils unterschiedliche Anfallsmuster haben (meist temporale oder nächtliche frontale Anfälle); jedes Individuum hat ein einziges Anfallsmuster.

Zustände mit epileptischen Anfällen, die keine Epilepsiediagnose erfordern

Die Gründe, warum einige Syndrome nicht als Epilepsie betrachtet werden, scheinen eher politischer als wissenschaftlicher Natur zu sein. In dieser Gruppe gibt es zwei Syndrome.

Benigne Neugeborenenanfälle (BNA): (2) Dabei handelt es sich um vorübergehende Ereignisse ohne bleibende Folgen.

Fiebergeordnete epileptische Anfälle (Fieberkrämpfe): (3) Klassischerweise bestehen die Anfälle dieses Zustands aus zwei Formen: einfach und komplex (oder kompliziert); es existieren jedoch ohne Zweifel viele verschiedene Formen. Möglicherweise wird dieser Zustand später einmal als Sammelbegriff für viele unterschiedliche Einheiten verstanden.

Die Kerngruppe sieht sich nicht in der Lage, eine neue Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome als Ersatz der derzeitigen Klassifikation [12] vorzuschlagen; sie hat jedoch entschieden, dass eine Zahl von Achsen sehr viel genauer und nützlicher sein würde als die derzeitigen Dichotomien zwischen idio-

pathisch versus symptomatisch und fokal (lokalisationsbezogen versus generalisiert). Sobald adäquate Daten in Bezug auf die akzeptierten Epilepsiesyndrome vorliegen, könnten multivariate Methoden benutzt werden, um eine Organisation von Syndromen zu konstruieren; dies unter Berücksichtigung der Tatsache, dass einige Syndrome in mehr als einer Gruppe enthalten sein und andere in keine der Gruppen passen könnten. Die Syndrome sind hier anstelle eines detaillierteren Zugangs zur Syndromklassifizierung oder -Kategorisierung nur in ihrer Altersabhängigkeit aufgeführt worden. Mögliche Kategorisierungen würden die Erkenntnis berücksichtigen, dass Syndromcluster bestimmte Gemeinsamkeiten haben. Überlegungen in dieser Beziehung könnten die in **Tabelle 3** aufgeführten Begriffe beinhalten. Wir warnen jedoch davor, dies als eine neue Klassifikation aufzufassen; es handelt sich eher um Vorschläge für die weitere Entwicklung einer neuen oder Modifizierung der bestehenden Klassifikation.

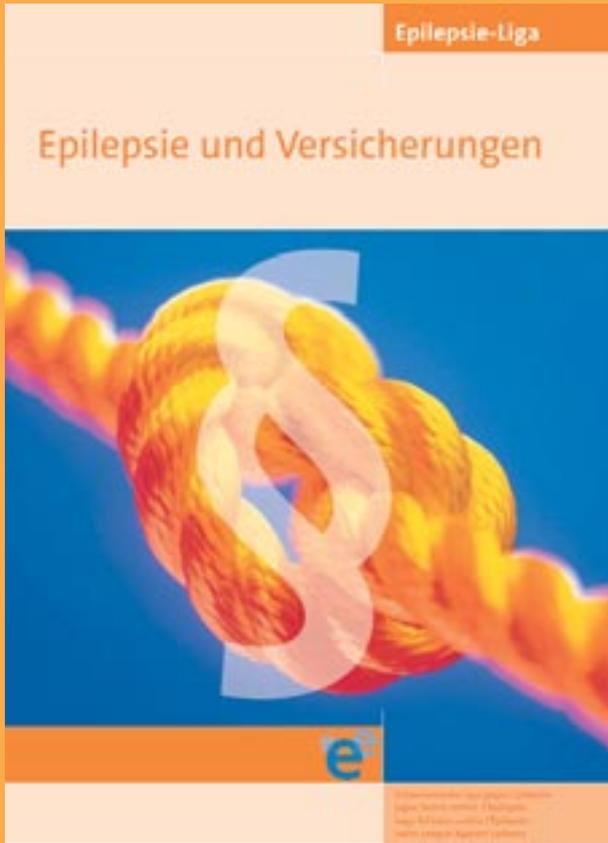
Tabelle 3 Kategorien, die möglicherweise bei zukünftigen Klassifikationssystemen berücksichtigt werden

- Autosomal-dominante Epilepsien
- Epileptische Enzephalopathien
- GEFS+ (engl.: generalized epilepsy with febrile seizures plus; generalisierte Epilepsie mit fiebergeordneten epileptischen Anfällen [Fieberkrämpfen] plus)
- Idiopathische generalisierte Epilepsien
- Idiopathische fokale Epilepsien
- Reflexepilepsien

Referenzen

1. Ax P. *Multicellular Animals: A New Approach to the Phylogenetic Order of Nature*. Berlin: Springer-Verlag, 1996: 9-21
2. Engel J Jr. *Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal*. *Epilepsia* 1998; 39: 1014-1017
3. Engel J Jr. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803; deutsch (Übersetzung von G. Krämer): *Vorschlag für ein diagnostisches Schema für Menschen mit epileptischen Anfällen und Epilepsien*. Bericht der Task Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) zur Klassifikation und Terminologie. *Epilepsie (Zeitschrift der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie)* 2001; 18: 78-90
4. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E et al. *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia* 2001; 42: 1212-1218; deutsch (Übersetzung von G. Krämer): *Glossar einer deskriptiven Terminologie für die iktale Semiologie – Bericht der Task Force der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) zur Klassifikation und Terminologie* *Akt Neurol* 2001; 28: 448-454
5. Fisher RF. *Editor's introduction: Cabbages and kings in the classification of seizures and the epilepsies*. *Epilepsia* 2003; 44: 1
6. Wolf P. *Of cabbages and kings: Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts*. *Epilepsia* 2003; 44: 1-4
7. Engel, J Jr. *Reply to "Of cabbages and kings: Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts"*. *Epilepsia* 2003; 44: 4-6
8. Lüders H, Najm I, Wyllie E. *Reply to "Of cabbages and kings: Some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts"*. *Epilepsia* 2003; 44: 6-8
9. Berg AT, Blackstone NW. *Of cabbages and kings: Perspectives on classification from the field of systematics*. *Epilepsia* 2003; 44: 8-12
10. Avanzini G. *Of cabbages and kings: Do we really need a systematic classification of epilepsies?* *Epilepsia* 2003; 44: 12-13
11. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501
12. *Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
13. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. *Epileptic seizures and epilepsy. Definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. *Epilepsia* 2005; 46: 470-472; deutsch (Übersetzung von G. Krämer): *Epileptische Anfälle und Epilepsie: von der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy; ILAE) und dem Internationalen Büro für Epilepsie (International Bureau for Epilepsy; IBE) vorgeschlagene Definitionen*. *Epileptologie* 2005; 22: 84-87
14. Gastaut H. *Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures*. *Epilepsia* 1970; 11: 102-113
15. Wasterlain CG, Treiman DM (eds): *Status Epilepticus: Mechanisms and Management*. Cambridge/Massachusetts – London / England: MIT Press 2006
16. *Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus*. *JAMA* 1993; 270: 854-859
17. *Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy*. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596
18. Lowenstein D, Bleck T, Macdonald RL. *It's time to revise the definition of status epilepticus*. *Epilepsia* 1999; 40: 120-122

Korrespondenzadresse:
Jerome Engel, Jr., M.D., Ph.D.
Jonathan Sinay Distinguished Professor of Neurology, Neurobiology, and Psychiatry and Biobehavioral Sciences
Director, UCLA Seizure Disorder Center
David Geffen School of Medicine at UCLA
710 Westwood Plaza
Los Angeles, CA 90095-1769
USA
Tel. 001 310 206 5745
Fax 001 310 206 8461
engel@ucla.edu



Neuer Versicherungsratgeber

Der neue Versicherungsratgeber „Epilepsie und Versicherungen“, herausgegeben von der Epilepsie-Liga, enthält nützliche Informationen über den Umgang mit Versicherungen im Zusammenhang mit einer epileptischen Erkrankung. Die Autorin Evalotta Samuelsson ist Rechtsanwältin und hat reiche Erfahrung in Sozial-, Privat- und Haftpflichtversicherungsfragen. Der Aufbau der Broschüre in zehn Kapitel ist übersichtlich, Lesende finden rasch Informationen zu Hilflosigkeit und Pflegebedürftigkeit von Kindern, zu Ergänzungsleistungen, zu AHV-Renten oder Leistungen bei lang dauernder Erwerbsunfähigkeit. Der Anhang des Ratgebers enthält wichtige Adressen für Betroffene und die sie begleitenden Fachpersonen. „Epilepsie und Versicherungen“ erscheint in Deutsch, Französisch und Italienisch und ist erhältlich bei der Epilepsie-Liga.

Bestellgutschein

- Ich melde mich als **Einzelmitglied** an und bezahle jährlich mindestens 50 Franken. Schicken Sie mir bitte die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Wir werden **Kollektivmitglied** und bezahlen mindestens 100 Franken pro Jahr. Bitte senden Sie uns die Mitgliedschaftsunterlagen.
- Ihre Arbeit überzeugt mich. Ich möchte der Liga etwas spenden und bitte um **Einzahlungsschein(e)**.
- Ich wünsche die Zustellung einer Liste Ihres **Informationsmaterials**.
- Bitte schicken Sie mir Ihren Ratgeber für **Legate und Testamente**.
- Ich habe **Fragen** zum Thema Epilepsie. Bitte nehmen Sie Kontakt auf mit mir.
- Ihre **Fachzeitschrift „Epileptologie“** interessiert mich. Bitte senden Sie mir ein Probeexemplar.
- Ich möchte den Newsletter **„Epilepsie“** für Freunde und GönnerInnen erhalten.
- Bitte schicken Sie mir Flyer **„Epilepsie und Autofahren“**.
■ deutsch ■ französisch ■ italienisch
- Bitte schicken Sie mir die Broschüre **„Epilepsie und Versicherungen“**





Die aktualisierten Richtlinien zur Fahrtauglichkeit sind als separater Flyer erhältlich. Bitte bestellen Sie mit untenstehender Karte die gewünschte Anzahl und kreuzen Sie die gewünschte Sprache an.

Name	
Beruf Funktion	
Strasse Nr.	
PLZ Ort	
Telefon	
Fax	
eMail	

Absender/in



Bitte diese Seite abtrennen, in einen Umschlag stecken und frankiert senden an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Geschäftsstelle
Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von maximal CHF 20'000.-- pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Termin für die Einreichung von Gesuchen:

31. März 2007

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstr. 84 | Postfach 1084

8034 Zürich

Tel. 043 488 67 77

Fax 043 488 67 78

info@epi.ch

Günstige Gelegenheit

Wir möchten unsere Mitglieder dran erinnern bzw. darauf aufmerksam machen, dass sie die Gelegenheit haben, für 2007 die renommierten englischsprachigen wissenschaftlichen Zeitschriften

- Epilepsia
- Epilepsy Research
- Epileptic Disorders
- Seizure
- Epilepsy & Behavior

zu einem Vorzugspreis zu abonnieren. Für Subskriptionsformulare oder Fragen wenden Sie sich so rasch wie möglich an subscriptions@ilae-epilepsy.org. Cathy Sluboski, Subscription Coordinator, wird sich gerne um Ihre Anliegen kümmern.

Vorschau Epileptologie 1 | 2007

„Diagnose Epilepsie“ – Einfluss auf die kognitive Entwicklung

Hedwig Freitag, Dipl.-Psych. / Bethel-Bielefeld D

„Diagnose Epilepsie“ – Adaptationsleistungen der Eltern anfallskranker Kinder

Sandra Dütsch, Lic. phil. Psychiatrie/Psychotherapie / Zürich

„Diagnose Epilepsie“ – Möglichkeiten und Grenzen der psychosozialen Integration

Béatrice Guggenbühl-Jeanerret, Sozialarbeiterin / Zürich

„Diagnose Epilepsie“ – was bedeutet das für die Familie?

Elternberichte

„Diagnose Epilepsie“ – Möglichkeiten und Grenzen der Klassifikation

Dr. Christian Korff / Genf

„Diagnose Epilepsie“ – und die zugelassenen Medikamente wirken nicht!

Dr. Simon Novak / Zürich

„Diagnose Epilepsie“ – Schädigen Anfälle das unreife Gehirn?

Dr. Michelle Hildebrandt / Erlangen D

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von CHF 2'500

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie. Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2006** an die Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga (Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten:

- drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation,
- drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Die Preisverleihung erfolgt 2007 anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Ausschreibung 2005 | 2006

Der Sibylle-Ried-Preis wird seit 2001 im deutschsprachigen Raum zum Gedenken an Frau Dr. med. Sibylle Ried (29.8.1956 – 14.6.2000) verliehen.

Frau Ried war eine Pionierin in der Entwicklung von Methoden zur Verbesserung der Behandlung und Beratung und der Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie. Der Preis richtet sich an alle in diesem Bereich tätigen Menschen und Gruppen, ausdrücklich auch aus den Bereichen Neuropsychologie, Psychologie, Rehabilitation, Sozialarbeit, Selbsthilfearbeit etc.

Der Preis ist mit € 2'500.-- dotiert und wird alle 2 Jahre vergeben, in der Regel anlässlich der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Die Preisträger waren 2001 Frau Margarete Pfäfflin und Herr Dr. Theodor W. May (Bethel-Bielefeld), 2003 Herr Klaus Göcke (Berlin), stellvertretend für das Redaktionsteam der Zeitschrift „einfälle“, und 2005 die Herren Dr. med. Hansjörg Schneble und sein Sohn Dr. med. Hans-Martin Schneble für das von ihnen gegen manche Widerstände ins Leben gerufene und mit Geduld und Beharrlichkeit stetig ausgebaute Deutsche Epilepsiemuseum Kork. Das Preisgeld stammt aus den Erträgen einer Zustiftung an die Stiftung Michael, zu der die Firmen Aventis Pharma, Bayer AG, Boehringer-Ingelheim Intern, B.V. Prohema, Desitin Arzneimittel, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Sanofi-Aventis und der Blackwell Wissenschafts-Verlag, die Familie Ried, Frau Anna Ruths, Frau Frauke von Thümen, die Adolf Messer-Stiftung und andere beigetragen haben.

Zur Bewerbung um den Preis können sämtliche Formen von Publikationen, dokumentierte Aktivitäten und Methoden eingereicht werden, deren Ziel eine Verbesserung der Betreuung von Menschen mit Epilepsie und ihrer Lebensbedingungen ist. Eine Beschränkung auf bestimmte Berufsgruppen erfolgt nicht, und es gibt auch keine Altersbeschränkung.

Die Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Dr. med. Günter Krämer, Med. Direktor des Schweizerischen Epilepsie-Zentrums in Zürich (Vorsitz), Gisela Schüler, Sozialarbeiterin in Berlin, Rupprecht Thorbecke, Diplom-Soziologe, Epilepsie-Zentrum Bethel in Bielefeld, und (in beratender Funktion) ein Mitglied der Familie von Sibylle Ried (Frankfurt am Main).

Bewerbungen sind bis zum 31.12.2006 in 4-facher Ausfertigung zu richten an:

STIFTUNG MICHAEL, Münzkamp 5, D – 22339 Hamburg

Preis für Epilepsieforscherin

Die diesjährige Preisträgerin des zum dritten Mal verliehenen Hugo-Kahn-Preises für Epilepsieforschung zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem Gesamtgebiet der Epilepsie ist Fabienne Picard, Privatdozentin an der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Departements für Klinische Neurowissenschaften der Universitätsklinik in Genf.

Fabienne Picard ist am 30. September 1965 in Metz in Frankreich geboren und hat die französische Staatsbürgerschaft. Von 1989 bis 1993 absolvierte sie in Strassburg ihre neurologische Facharztausbildung, von 1993 bis 1995 war sie Oberärztin der dortigen Neurologischen Universitätsklinik, seit 1995 in derselben Position an der Universitätsklinik Genf und zusätzlich von 1997 bis 2000 in Teilzeitanstellung Research Fellow an der Abteilung für Physiologie der Universität Genf.

Nachdem sie 1983 in Strassburg ein wissenschaftliches Baccalaureat erlangt hatte, erwarb sie 1992 sowohl ein Diplom für Graduiertenstudien in zellulärer und molekularer Neurobiologie als auch einen Master-Abschluss in biologischen und medizinischen Wissenschaften. 1993 promovierte sie in Medizin und erwarb die französische Facharztqualifikation in Neurologie. 1994 wurde ihr ebenfalls an der Universität Strassburg das französische interuniversitäre Diplom für medizinische Pädagogik verliehen und 2005 habilitierte sie sich an der Fakultät für Medizin der Universität Genf.

Die Privatdozentin ist bereits mit mehreren Grants und Auszeichnungen bedacht worden. 1995 hat sie den Prix Roche für Neurologie Alain Guillard in Höhe von FF 50'000.— erhalten, 1996 den klinischen Forschungspreis der französischen Liga gegen Epilepsie in Höhe von FF 10'000.— und 2003 den mit CHF 5'000.— dotierten Prix de la Fondation Franco Regli für eine Studie über die Mutationen des nikotinischen Acetylcholinrezeptors bei autosomal-dominanter nächtlicher Frontallappenepilepsie.

Die jetzt mit dem Kahnpreis ausgezeichnete Studie ist unter anderem deswegen von grossem klinischen Interesse, weil sie beim Verständnis der Mechanismen von Epilepsien hilfreich ist und nicht zuletzt auch zur Entwicklung neuer wirksamer Therapien beitragen kann. Fabienne Picard hat über Jahre hinweg Patienten mit familiären fokalen oder generalisierten Epilepsien zu Hause besucht, um sie zu untersuchen, Fragebögen auszufüllen und Blutproben zu entnehmen. Sie hat ein Netzwerk mit Genetikern organisiert, das schliesslich zur Entdeckung von entsprechenden genetischen Links

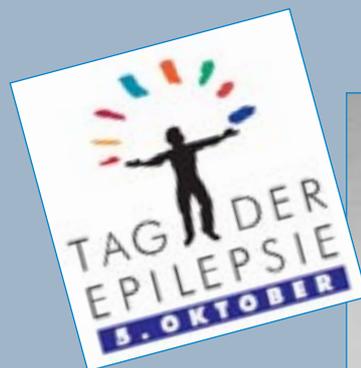
und Genen führte. Um die zellulären Konsequenzen der molekularen Defekte genauer zu untersuchen, hat sie sich zusätzlich bei elektrophysiologischen Arbeiten engagiert, die an Oozyten mit den mutierten Proteinen des nikotinischen Acetylcholinrezeptors durchgeführt wurden. Neben diesen in vitro Untersuchungen konzentrierte sie sich insbesondere auf in vivo Studien mit dem Ziel der Erfassung der funktionellen Konsequenzen bei familiärer Frontallappenepilepsie und dabei auf die Anwendung nuklearmedizinischer Methoden. In Kollaboration mit dem Neuroimaging Center in Orsay bei Paris konnte eine erstaunliche Veränderung der normalen Verteilung nikotinischer Acetylcholinrezeptoren im Gehirn nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse der in nationaler und internationaler Kooperation durchgeführten Studien der Preisträgerin wurden an internationalen Fachkongressen vorgestellt und in angesehenen Fachzeitschriften, unter anderem in „Brain“, publiziert.

*Dr. med. Günter Krämer, Zürich,
und Prof. Theodor Landis, Genf*



Die Preisträgerin PD Dr. Fabienne Picard mit Bankier Hugo Kahn.



Mit einem Drachen am Tisch

Wie ein Ungeheuer in eine heile Welt ist die Epilepsie seines Bruders in das Leben von Pierre-François Beauchard alias David B. hereingebrochen. Szenen seines Comic-Bandes „Die heilige Krankheit“ wurden am 5. Oktober in Zürich von Schauspielstudierenden auf eindrückliche Weise theatralisch umgesetzt.



Auf der Grossleinwand ein Hirn, davor eine Reihe weiss gekleideter junger Menschen in sehr unbequemer Stellung, jeder mit einem Glas Wasser in der Hand: So präsentierte sich die erste Szene einer ergreifenden Darstellung von Emotionen, wie sie eine Familie angesichts schwerer epileptischer Anfälle eines Sohnes und Bruders durchtoben. „Warum muss ich so viele Pillen schlucken?“, „Weiss der Herr Professor Rat?“, „Wie kann ich meinen Bruder beschützen?“, solche und noch viel mehr Fragen finden keine Antwort. In der zweiten Szene führte ein Schattenspiel direkt in das Auge des Hurrikans. Mediziner, Gurus, Fantasiereisende und Behandlungsgerät tanzen um den Epilepsie-Betroffenen herum und bringen ihm doch keine Linderung. Die 22 Studierenden der Hochschule für Musik und Theater, Zürich, hatten sich in einer Studienwoche mit dem Thema „Epilepsie“ befasst und die Anspannung, Sorge und Verletztheit einer betroffenen Familie für die Bühne in lebendige Bilder verwandelt.



Krankheit als Ungeheuer

„Es war, als ob ein Drache mit uns am Esstisch sässe“, schilderte David B. seine Erinnerungen an eine belastete Kindheit. Jederzeit konnte sein Bruder einen schweren Anfall erleiden, sei dies bei Mahlzeiten, beim Spielen oder auf der Strasse, wo sich sofort mehr Neugierige als Helfende um ihn scharten. Im Gespräch mit Moderator Christian Gasser, Verlag edition moderne, welcher die französischen Aussagen des Comic-Autoren auf Deutsch übersetzte, legte David B. offen, wie viel Tragik im Schicksal seines Bruders immer noch liegt, und wie schwer für die Geschwister der Umgang mit der Krankheit war. Auch die Eltern gingen durch ein Wechselbad der Gefühle. Die Betroffenheit des Publikums im voll besetzten Saal des Museums für Gestaltung war spürbar, das Interesse für das neu auch auf Deutsch erschienene Comic-Buch „Die heilige Krankheit“ gross. Der Autor zeichnete auf Wunsch für jeden Käufer ein Bild. Die von edition moderne, Epi-Suisse und Epilepsie-Liga zum Tag der Epilepsie gemeinsam organisierte Vernissage schloss mit einem Apéro.

mb

Unterstützung der Selbsthilfe

Anlässlich der Sitzung vom 19. Oktober 2006 beschloss der Vorstand der Epilepsie-Liga, aus einem eingegangenen Legat CHF 80'000.– weiterzugeben an die Partnerorganisation Epi-Suisse, um damit einen Beitrag zu leisten an soziale Projekte für Epilepsie-Betroffene.

Credits Fachveranstaltungen

Neu erhalten auch ApothekerInnen an den Fachveranstaltungen der Epilepsie-Liga Credits.

Epilepsie und Kultur

Anlässlich der Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga vom 24. Oktober 2006 im Museum Neuhaus in Biel sprach Dr. phil. Bernhard Fibicher, Direktor am Kunstmuseum Bern, über epileptische Symptome als künstlerische Ausdrucksmittel zeitgenössischer Film- und Videokunst.

Für die zahlreich erschienenen Zuhörenden war es herausfordernd und interessant zugleich, einmal eine Aussenansicht der Krankheit Epilepsie zu erhalten durch einen Kunstexperten, der weder die Perspektive eines Betroffenen, noch eines Angehörigen und auch nicht eines behandelnden Arztes kannte. Bernhard Fibicher stützte sich bei seinen Ausführungen auf die Schrift von Paul Virilio „Ästhetik des Verschwindens“ aus dem Jahr 1980. Zusammengefasst geht es dabei um künstlerische Ausdrucksmittel, die mit der Art gewisser epileptischer Symptome in Verbindung gebracht werden können. In den Bereichen Video und Film sind das zum Beispiel vom Kameramann absichtlich angewandte Techniken wie Flickern des Bildes oder das plötzliche Wegnehmen des Bildes im Experimentalfilm: So könnte sich ein Künstler das Erleben eines Betroffenen während eines epileptischen Anfalls vorstellen.

Traum oder Wirklichkeit?

Im Film „Irréversible“ von Gaspard Noé aus dem Jahr 2004 mit Monica Bellucci und Vincent Cassel fand Bernhard Fibicher zahlreiche solche Elemente. Am Schluss des Films beginnt sich die Kamera zu drehen, sie fährt immer schneller kreisend in den Himmel, bis nur noch ein intensives Flimmern mit rotierenden Sternen, gefolgt von blitzartigen rhythmischen Entladungen, wahr-

zunehmen ist. Die Situation wird aber noch komplexer: Diese Schlusszene ist eigentlich der Beginn der Geschichte, die erzählt wird, und die Hauptperson liegt dabei in einer Wiese und träumt. Einerseits könnte das Betrachten dieser Szene durch ihr Geflimmer einen epileptischen Anfall auslösen, andererseits könnte das Geschehen so auch im Innern eines Epilepsiebetroffenen ablaufen, sein Erlebnis während eines Anfalls darstellen.

Licht oder Bildausfall?

Der Amerikaner Paul Sharits (1943-1993) gilt als einer der Hauptvertreter des so genannten „strukturellen Films“ der 1960er und 1970er Jahre. Er setzte sich mit visuellen Gestaltungsmitteln auseinander und benützte sie zum Teil unabhängig vom erzählerischen Zusammenhang. Solche Mittel sind zum Beispiel das Licht, das Zoom, der Schnitt oder der Rhythmus. Im Experimentalfilm „Epileptic Seizure Comparison“ aus dem Jahr 1976 stellt er die klonische Phase eines Grand-Mal-Anfalls zweier Patienten in rhythmischen Bildern dar. Dabei wechseln helle und dunkle Farbflächen in einer hohen Frequenz, bei der die Impulse zu einem stroboskopischen Effekt führen. Bernhard Fibicher ging auch auf das Video „Ahead“, vom Künstlerpaar Stephanie Smith und Edward Stewart 2000 gefilmt, ein: Ein Auto fährt nachts auf einer einsamen Strasse. Nur die Scheinwerfer des Autos beleuchten die Szene, dann ist das Licht plötzlich weg, das Auto fährt in der Dunkelheit weiter, die Bilder dazu fehlen jedoch. Der Betrachter dieses Videos erlebt diesen Entzug des Sehens eindrücklich und wird sich seiner eigenen Verletzlichkeit bewusst.

mb



Dr. Bernhard Fibicher mit Referentin Jacqueline Zwahlen Zosso, Neuropsychologin.

2007

11.1.2007 | Lugano, Ospedale Civico

Manifestazione specialistica della Lega contro l'Epilessia

Information: Lega contro l'Epilessia, Seefeldstrasse 84, Casella postale 1084, 8034 Zurigo, Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

13.-20.1.2007 | Kitzbühel/Tirol, Österreich

46. Fachtagung für Neurophysiologie und angrenzende Gebiete

Information: Prof. Dr. Klaus Lowitzsch, Bergstrasse 16, 69120 Heidelberg, Deutschland, e-mail: sek-lowitzsch@vype.de

7.-11.3.2007 | Florida, USA

Electromyography, Electroencephalography and Neurophysiology in Clinical Practice

Information: Mayo Clinic College of Medicine, Mayo School of Continuing Medical Education, 45 San Pablo Road, Davis 172W, Jacksonville, FL 32224, USA Tel. 001 / 800 / 4629633, Fax 001 / 904 / 9532954, e-mail: cme-jax@maxo.edu, www.mayo.edu/cme/

14.3.2007 | Mendrisio

Manifestazione publica della Lega contro l'Epilessia in collaborazione con la SeSi

Information: Segretariato SeSi, tel. 0041 / 91 / 8255474, oppure sede della Lega contro l'Epilessia, Seefeldstrasse 84, Casella postale 1084, 8034 Zurigo, tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778, e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

21.-25.3.2007 | München, Deutschland

51. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung

Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland, Tel. 0049 / 7621 / 98330, Fax 0049 / 7621 / 78714, e-mail: info@akmcongress.com, www.akmcongress.com/dgkn2007

22.-25.3.2007 | Passau, Deutschland

33. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (mit Fortbildungsakademie)

Information: Intercongress GmbH, Karlsruher Str. 3, 79108 Freiburg, Deutschland, Tel. 0049 / 761 / 696990, Fax 0049 / 761 / 6969911, e-mail: neuropaediatrie@intercongress.de, www.intercongress.de

29.-31.3.2007 | Prag, Tschechische Republik

First International Congress on Epilepsy, Mind & Brain

Information: Global Congress Organizers & Management Services, 17 Rue de Cendrier, PO Box 1726, 1211 Geneva, Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850, e-mail: epilepsy@kenes.com, www.kenes.com/epilepsy

12.-15.4.2007 | London, England

First London Colloquium on Status Epilepticus

www.conference2k.com/statusconf.asp

21.4.2007 | Luxemburg

5th International Luxembourg Symposium on Current Issues in Epileptology (mit europäischer CME-Zertifizierung)

Information: PD Dr. med. Stefan Beyenburg, Centre Hospitalier de Luxembourg, Département des Neurosciences, 4, rue Barblé, 1210 Luxembourg, Tel. 00352 / 44116627, Fax 00352 / 441289, e-mail: Beyenburg.Stefan@chl.lu

26.-29.4.2007 | Leipzig, Deutschland

58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Information: Dr. med. Hans-Christof Renner, Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Liebigstrasse 20, 04103 Leipzig, Deutschland, Tel. 0049 / 341 / 9717525, Fax 0049 / 341 / 9712009, e-mail: christof.renner@medizin.uni-leipzig.de, www.dgnc.de/dgnc2007

27.-28.4.2007 | Schluchsee, Schwarzwald, Deutschland

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) Fortbildungsakademie

Information: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Deutschland, Tel. 0049 / 40 / 428037920, Fax 0049 / 40 / 428039380, e-mail: k.schilling@uke.uni-hamburg.de, www.dgn.org/

28.4.-5.5.2007 | Boston, Massachusetts, USA

59th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting

Information: AAN Member Services, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116-2325, USA, Tel. 001 / 651 / 6951940, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com oder http://am.aan.com/

16.-19.5.2007 | Basel

Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Information: AKM Congress Service GmbH,
Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 / 7621 / 9833-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: info@akmcongress.com,
www.akmcongress.com/epilepsie2007

31.5.-2.6.2007 | Lugano

Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (SGKN/SSNC)

Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338,
e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

24.-26.6.2007 | Toledo, Ohio, USA

Epileptology: Comprehensive Review and Practical Exercises

Information: Pierrette Sahlani,
Tel. 001 / 216 / 4445178, Fax 001 / 216 / 4440230,
e-mail: sahlani@ccf.org,
www.clevelandclinic.org/neuroscience/professionals/cme

27.-30.6.2007 | Cleveland, Ohio, USA

The 17th International Epilepsy Symposium: Epilepsy Surgery Techniques and Dissection Exercises

Information: Pierrette Sahlani,
Tel. 001 / 216 / 4445178, Fax 001 / 216 / 4440230,
e-mail: sahlani@ccf.org,
www.clevelandclinic.org/neuroscience/professionals/cme

25.-28.8.2007 | Brüssel, Belgien

11th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, 1211 Geneva 1, Switzerland,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2007@kenes.com, www.kenes.com/efns2007

2.-9.9.2007 | Eilat, Israel

2nd Eilat International Education Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy

Information: Target Conferences, P.O. Box 29041,
Tel Aviv 61290, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155,
e-mail: eliatedu@targetconf.com

12.-15.9.2007 | Berlin, Deutschland

80. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

19.-22.9.2007 | Gargnano/Gardasee, Italien

19. Praxisseminar Epilepsie

Information: Stiftung Michael, Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland,
Tel. 0049 / 40 / 5388540, Fax 0049 / 40 / 5381559,
e-mail: stiftungmichael@t-online.de,
www.stiftungmichael.de

26.-29.9.2007 | Kusadasi, Türkei

7th Congress of the European Paediatric Neurology Society (EPNS)

www.epns2007.org

27.9.2007 | Montreux

Manifestation de formation de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie

Information : Secrétariat général, Ligue contre l'Epilepsie, Seefeldstrasse 84, Case postale 1084, 8034 Zurich,
Tél. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

15.11.2007 | Basel

Fachveranstaltung der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie

Information: Geschäftsstelle, Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777, Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch, www.epi.ch

30.11.-4.12.2007 | Philadelphia, Pennsylvania, USA

61th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2008

5.-12.4.2008 | Chicago, Illinois, USA

60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology

Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA,
Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791,
e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

1.-4.6.2008 | Würzburg, Deutschland

59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC). Joint Meeting mit der Italienischen Gesellschaft für Neurochirurgie (SINch)

Information: Porstmann Kongresse GmbH, Alte Jakobstr. 77, 10179 Berlin, Deutschland,
Tel. 030 / 2844990, Fax 030 / 28449911,
e-mail: dgnc2008@porstmann-kongresse.de,
www.dgnc.de/dgnc2008

23.-26.8.2008 | Madrid, Spanien

12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: Kenes International, 17 Rue du Cendrier,
PO Box 1726, 1211 Geneva,
Tel. 0041 / 22 / 9080488, Fax 0041 / 22 / 7322850,
e-mail: efns2008@kenes.com, www.kenes.com/efns2008

15.-20.9.2008 | Hamburg, Deutschland

81. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com, www.cme-akm.de

21.-25.9.2008 | Berlin, Deutschland

8th European Congress on Epileptology (ECE)

Information: International League Against Epilepsy (ILAE) Congress Secretariat, 7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Irland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720, Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: info@epilepsycongress.org,
www.epilepsycongress.org

5.-9.12.2008 | Seattle, Washington, USA

62th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

2009

20.-23.5.2009 | Rostock, Deutschland

6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Information: AKM Congress Service GmbH, Hauptstrasse 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 07621 / 9833-0, Fax 07621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.akmcongress.com/epilepsie2007

Fall 2009 | Florenz, Italien

13th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS)

Information: headoffice@efns.org,
www.efns.org/efns2009

21.-26.9.2009 | Düsseldorf, Deutschland

82. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) mit Fortbildungsakademie

Information: AKM Congress Service GmbH, Obere Schanzstr. 18, 79576 Weil am Rhein, Deutschland,
Tel. 0049 / 7621 / 98333-0, Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: akmweil@akmcongress.com,
www.cme-akm.de

4.-8.12.2009 | Boston, Massachusetts, USA

63th Annual Meeting of the American Epilepsy Society (AES)

Information: Karan Murray, American Epilepsy Society, 638 Prospect Avenue, Hartford, CT 06195-4240, USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505, Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org, www.aesnet.org

Meldungen von Veranstaltungen:

Bitte spätestens vier Monate im Voraus an die Redaktion.

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
8034 CH-Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung

Birgit Depping, Mediendesign
Schäferkampsallee 39, 20357 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck

J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage

2.000 Exemplare

Versand

Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich



VERDIENT VERTRAKEN
MÉRITE CONFIANCE
MERITA FIDUCIA

Altenmüller DM und Huppertz HJ

Kombinierter Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik bei fokaler kortikaler Dysplasie: eine Kasuistik
117 – 125

Bartholdi D siehe Wohlrab G

58 – 65

Becker C und Drewe J

Interaktionen zwischen Antiepileptika und Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe von Migräne
14 – 22

Bertrand D

Importance des canaux ioniques dans les épilepsies et leur transmission génétique
170 – 173

Bodmer M

Interaktionen zwischen Antiepileptika und kardiovaskulären Medikamenten
8 – 13

Boëx C, Vulliémoz S, Spinelli L, Foletti GB, Pollo C et Seeck M

Stimulation électrique intracrânienne dans le traitement de l'épilepsie
126 – 130

Buechner S see Juch H

99 – 101

Debus O siehe Fiedler B

71 – 74

Drewe J

Interaktionen zwischen Antiepileptika und Antidepressiva / Neuroleptika
23 – 26

Drewe J siehe Becker C

14 – 22

Engel J, Jr

Bericht der Klassifikations-Kerngruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie
204 – 218

Feucht M siehe Krämer G

152 – 161

Fiedler B, Debus O und Kurlemann G

Chorea Huntington – Manifestation als therapieresistentes Epilepsiesyndrom im Kindesalter
71 – 74

Foletti GB voir Boëx C

126 – 130

Frei K siehe Kubota H

174 – 177

Fritschy JM siehe Ledergerber D

178 – 186

Gloede H siehe Zimmermann C

27 – 31

Grunwald T und Kurthen M

Prächirurgische Diagnostik bei mesialer Temporallappenepilepsie
110 – 116

Grunwald T siehe Kurthen M

131 – 139

Guerrini R, Parrini E and Marini C

Malformations of the Cerebral Cortex as a Cause of Mental Retardation and Epilepsy: Anatomoclinical and Genetic Spectrum
86 – 98

Haschke M

Interaktionen zwischen Antiepileptika und oralen Antidiabetika
2 – 7

Huppertz HJ

117 – 125

Juch H, Dorn T, Spiegel R, Pernus B, Buechner S, Martin GM, Oshima J und Krämer G

Das Werner-Syndrom als seltene Ursache eines epileptogenen Meningeoms
99 – 101

- Jung A und Krämer G
Interaktionen zwischen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva
38 – 41
- Klepper J und Plecko B
Behandelbare seltene metabolische Epilepsien im Kindesalter
51 – 57
- Krämer G, Steinhoff BJ, Feucht M, Pfäfflin M und May TW
Erfahrungen mit Generika bei Epilepsie-Patienten. Ergebnisse einer Internet-basierten Befragung in Deutschland, Österreich und der Schweiz
152 – 161
- Krämer G siehe Jung A
38 – 41
- Krämer G see Juch H
99 – 101
- Kubota H, Langmann T, Schmitz G, Wieser HG, Yonekawa Y und Frei K
Bedeutung von „Multidrug“-Transportern der Blut-Hirnschranke bei therapierefraktärer Temporallappen-Epilepsie
174 – 177
- Kurian M and Picard F
Inherited Epilepsy Syndromes and Channelopathies
75 – 85
- Kurian M, Spinelli L, Seeck M and Michel CM
Functional Imaging in Different Epileptic Syndromes
195 – 203
- Kurlemann G siehe Fiedler B
71 – 74
- Kurthen M und Grunwald T
Prädiktoren der kurz- und langfristigen Anfallskontrolle nach resektiver Epilepsiechirurgie
131 – 139
- Kurthen M siehe Grunwald T
110 – 116
- Langmann T siehe Kubota H
174 – 177
- Ledergerber D und Fritschy JM
Die Bedeutung der Neurogenese bei der Temporallappenepilepsie
178 – 186
- Loennfors T siehe Pavlovic J
66 – 70
- Loup F
GABA_A Receptors in Humn Temporal Lobe Epilepsy
187 – 194
- Marini C see Guerrini R
86 – 98
- Martin GM see Juch H
99 – 101
- May TW siehe Krämer G
152 – 161
- Michel CM see Kurian M
195 – 203
- Nuoffer JM siehe Pavlovic J
66 – 70
- Oshima J see Juch H
99 – 101
- Parrini E see Guerrini R
86 – 98
- Pavlovic J, Nuoffer JM, Schaller A, Slotboom J, Loennfors T und Steinlin M
Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe als Erstmanifestation einer mitochondrialen Störung
66 – 70
- Pernus B see Juch H
99 – 101
- Pfäfflin M siehe Krämer G
152 – 161

Picard F see Kurian M
75 – 85

Plecko B siehe Klepper J
51 – 57

Pollo C voir Boëx C
126 – 130

Schaller A siehe Pavlovic J
66 – 70

Schmitz G siehe Kubota H
174 – 177

Seeck M voir Boëx C
126 – 130

Seeck M see Kurian M
195 – 203

Slotboom J siehe Pavlovic J
66 – 70

Spiegel R see Juch H
99 – 101

Spinelli L voir Boëx C
126 – 130

Spinelli L see Kurian M
195 – 203

Steinhoff BJ siehe Krämer G
152 – 161

Steinlin M siehe Pavlovic J
66 – 70

Vulliémoz S voir Boëx C
126 – 130

Wieser HG
Epilepsy Surgery: Current Role and Future Developments
140 – 151

Wieser HG siehe Kubota H
174 – 177

Wohlrab G und Bartholdi D
Genetische Ursachen des West-Syndroms
58 – 65

Yonekawa Y siehe Kubota H
174 – 177

Zimmermann C und Gloede H
*Interaktionen zwischen Antiepileptika und antiinfek-
tiver / antiretroviraler Medikation*
27 – 31

Zysset Aschmann YD
Interaktionen zwischen Antiepileptika und Zytostatika
32 – 37

Nummer 1 – April 2006

Editorial	1
Interaktionen zwischen Antiepileptika und oralen Antidiabetika <i>Manuel Haschke</i>	2 – 7
Interaktionen zwischen Antiepileptika und kardiovaskulären Medikamenten <i>Michael Bodmer</i>	8 – 13
Interaktionen zwischen Antiepileptika und Arzneimitteln zur Therapie und Prophylaxe der Migräne <i>Claudia Becker und Jürgen Drewe</i>	14 – 22
Interaktionen zwischen Antiepileptika und Antidepressiva / Neuroleptika <i>Jürgen Drewe</i>	23 – 26
Interaktionen zwischen Antiepileptika und antiinfektiver / antiretroviraler Medikation <i>Christian Zimmermann und Heike Gloede</i>	27 – 31
Interaktionen zwischen Antiepileptika und Zytostatika <i>Yvonne D. Zysset Aschmann</i>	32 – 37
Interaktionen zwischen Antiepileptika und hormonellen Kontrazeptiva <i>Andrea Jung und Günter Krämer</i>	38 – 41
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	42 – 45
Kongresskalender	46 – 48

Nummer 2 – Juli 2006

Editorial	49 – 50
Behandelbare seltene metabolische Epilepsien im Kindesalter <i>Jörg Klepper und Barbara Plecko</i>	51 – 57
Genetische Ursachen des West-Syndroms <i>Gabriele Wohlrab und Deborah Bartholdi</i>	58 – 65
Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe als Erstmanifestation einer mitochondrialen Störung <i>Julia Pavlovic, Jean Marc Nuoffer, André Schaller, Johannes Slotboom, Taria Loennfors und Maja Steinlin</i>	66 – 70
Chorea Huntington – Manifestation als therapieresistentes Epilepsiesyndrom im Kindesalter <i>Barbara Fiedler, Otfried Debus und Gerhard Kurlemann</i>	71 – 74
Inherited Epilepsy Syndromes and Channelopathies <i>Mary Kurian and Fabienne Picard</i>	75 – 85
Malformations of the Cerebral Cortex as a Cause of Mental Retardation and Epilepsy: Anatomoclinical and Genetic Spectrum <i>Renzo Guerrini, Elena Parrini and Carla Marini</i>	86 – 98
Das Werner-Syndrom als seltene Ursache eines epileptogenen Meningeoms <i>Heike Juch, Thomas Dorn, Roland Spiegel, Bostjan Pernus, Stanislaw Buechner, George M. Martin, Junko Oshima und Günter Krämer</i>	99 – 101
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	102 – 105
Kongresskalender	106 – 108

Nummer 3 – Oktober 2006

Editorial	109
Prächirurgische Diagnostik bei mesialer Temporallappenepilepsie <i>Thomas Grunwald und Martin Kurthen</i>	110 – 116
Kombinierter Einsatz von morphometrischer MRT-Analyse und gezielter invasiver EEG-Diagnostik bei fokaler kortikaler Dysplasie: eine Kasuistik <i>Dirk-Matthias Altenmüller und Hans-Jürgen Huppertz</i>	117 – 125
Stimulation électrique intracrânienne dans le traitement de l'épilepsie <i>Colette Boëx, Serge Vulliémot, Laurent Spinelli, Giovanni B. Foletti, Claudio Pollo et Margitta Seeck</i>	126 – 130
Prädiktoren der kurz- und langfristigen Anfallskontrolle nach resektiver Epilepsie-Chirurgie <i>Martin Kurthen und Thomas Grunwald</i>	131 – 139
Epilepsy Surgery: Current Role and Future Developments <i>Heinz Gregor Wieser</i>	140 – 151
Erfahrungen mit Generika bei Epilepsie-Patienten. Ergebnisse einer Internet-basierten Befragung in Deutschland, Österreich und der Schweiz <i>Günter Krämer, Bernhard Jochen Steinhoff, Martha Feucht, Margarethe Pfäfflin und Theodor W. May</i>	152 – 161
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	162 – 164
Kongresskalender	165 – 168

Nummer 4 – Dezember 2006

Editorial	169
Importance des canaux ioniques dans les épilepsies et leur transmission génétique <i>Daniel Bertrand</i>	170 – 173
Bedeutung von „Multidrug“-Transportern in der Blut-Hirnschranke bei therapie-refraktärer Temporallappenepilepsie <i>Hisashi Kubota, Thomas Langmann, Gerd Schmitz, Heinz Gregor Wieser, Yasuhiro Yonekawa und Karl Frei</i>	170 – 173
Die Bedeutung der Neurogenese bei der Temporallappenepilepsie <i>Debora Ledergerber und Jean-Marc Fritschy</i>	178 – 186
GABAA Receptors in Human Temporal Lobe Epilepsy <i>Fabienne Loup</i>	187 – 194
Functional Imaging in Different Epileptic Syndromes <i>Mary Kurian, Laurent Spinelli, Margitta Seeck and CM Michel</i>	195 – 203
Bericht der Klassifikations-Kerngruppe der Internationalen Liga gegen Epilepsie <i>Jerome Engel, Jr.</i>	204 – 218
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	219 – 223
Kongresskalender	224 – 226

Acide folinique	51	EEG	195, 196
Activité électrique	170	EEG invasif	117
Amytal memory test sélectif	141	Electrical activity	170
Analyse par IRM morphométrique	117	Electrophysiological techniques	140
Angeborene Stoffwechseldefekte	51	Elektrische Aktivität	170
Antidepressiva	23	Elektrophysiologische Techniken	140
Antiepileptic drugs	153	Empfängnisverhütung	38
Antiepileptika	2, 8, 14, 23, 27, 32, 38, 152	Empfehlungen	152
Antiépileptiques	153	Encéphalopathie épileptique	51
Antiinfektiva	27	Enfants	51
Antikoagulantien	8	Epilepsie	51, 87, 88, 99, 126, 170, 174
Arzneimittelinteraktion	2, 8, 14, 23, 27, 32, 38	Epilepsie BNS	66
ARX-Gen(e)	58, 59	Epilepsie pharmacorésistante	71
		Epilepsie du lobe temporal	110, 131
Barrière sang-cerveau	51	Epilepsiechirurgie	110, 131, 140
Behandlung	126	Epilepsiesyndrome	75, 195, 204
Blut-Hirn-Schranke	51	Epilepsy	86, 99, 126, 170
BNS-Epilepsie	66	Epilepsy surgery	110, 131, 140
BNS Epilepsy	67	Epilepsy syndromes	75, 195, 205
BrdU	178	Epileptic encephalopathies	51
		Epileptic seizure types	205
Canalopathies	76	Epileptische Anfallsformen	204
Canaux ioniques	170	Epileptische Enzephalopathie	51
Cataract(e)	99	Evaluation préchirurgicale	141
Cell proliferation	178	Extratemporal	131
Channelopathien	75	Extratemporale Epilepsie	131
Channelopathies	75		
Chirurgie de l'épilepsie	110, 131, 141	Focal cortical dysplasia	117
Chirurgie radiale	141	Fokale kortikale Dysplasie	117
Chorée de Huntington juvénile	71	Folinic acid responsive seizures	51
Classification	204, 205	Folinsäure	51
Clinics of juvenile Huntington's disease	71	Formes de crises épileptiques	204
Clinique de la chorée de Huntington juvénile	71	Functional imaging	195
Complex V deficiency	67	Funktionelle Bildgebung	195
Cortical malformations	86		
Créatine	51	GABA	187
Creatine deficiency syndromes	51	Gène d'ARX	58
Cytochrome	2, 14, 27, 32	Gène MT-ATP6	66
Cytochrom P450	8	Generics	153
		Generika	152
Deep brain stimulation	126	Génériques	153
Défaut du CLUT1	51	Genetic(s)	59, 75, 86, 170
Déficiência dans le complexe V	66	Genetik	87, 170
Dégénérescence mentale dans l'enfance	71	Génétiq ue	76, 88, 170
Dentate gyrus	187	Genetisch	75
Diagnostic préopératoire	110	Genetische Ursachen	58
Drug resistant epilepsy	71	Glucose	51
Dysplasie corticale focale	117	Glukose	51
		GLUT1-Defekt	51
		GLUT1 deficiency syndrome	51
		Gyrus dentatus	187

Haut	99	Neoplasie	99
Hétérotopie nodulaire périventriculaire	88	Néoplasie	99
Hippocampal sclerosis	110	Neoplasm	99
Hippocampe	178	Neuroleptika	23
Hippocampus	178, 187		
Hippokampus	178, 187	Orale Antidiabetika	2
Hippokampussklerose	110	Origines génétiques	58
Hormonelle Kontrazeptiva	38		
Human	187	Peau	99
		Periventricular nodular heterotopia	86
Imagerie fonctionnelle	196	Periventriculäre nodulare Heterotopie	87
Imagerie structurelle et fonctionnelle	141	Pharmacorésistance	126, 174
Infantile spasms	59	Pharmakoresistenz	126, 174
Interneuronen	187	Plasticité synaptique	178
Interneurons	187	Polymicrogyria	86
Intrakranielle Hirnstimulation	126	Polymicrogyrie	88
Invasiv(es) EEG	117	Polymikrogyrie	87
Ion channels	170	Postoperative Ergebnisse	140
Ionenkanäle	170	Postoperative results	140
		Prächirurgische Abklärung	140
Juvenile Chorea Huntington	71	Prächirurgische Diagnostik	110
Juvenile Chorea Huntington's disease	71	Prädiktion	131
		Predictors	131
Kardiovaskuläre Medikamente	8	Presurgical diagnostics	110
Katarakt	99	Presurgical evaluation	140
Kinder	51	Progressive mental retardation in children	71
Klassifikation	204	Prolifération de cellules	178
Klinik der juvenilen Chorea Huntington	71	Proteinbindung	2
Komplex V-Mangel	66		
Kortikale Fehlbildungen	87	Radiochirurgie	140
Kreatin	51	Radiosurgery	140
		Recommandations	153
Langzeitergebnis	131	Recommendations	153
Lissencéphalie	88	Résistance de pharmacologie	174
Lissencephaly	86	Résultats postopératoires	141
Lissenzephalie	87	Résultat sur le long terme	131
Long-term outcome	131		
		Sclérose de l'hippocampe	110
Malformations corticales	88	Selective Amytal memory test	140
Meningeom	99	Selektiver Amytal Gedächtnis-Test	140
Meningioma	99	Serine biosynthesis defects	51
Méningiome	99	Skin	99
Menschlich	187	Stimulation électrique intracérébrale	126
Mentaler Abbau im Kindesalter	71	Structural and functional imaging	140
Metabolismus	27	Strukturelle und funktionelle Bildgebung	140
Migräne	14	Subgranular zone	178
Mitochondriopathie	66	Subgranuläre Zone	178
Mitochondriopathy	67	Substitution	152, 153
Morphometric MRI analysis	117	Synaptic plasticity	178
Morphometrische MRT-Analyse	117	Synaptische Plastizität	178
MT-ATP6-Gen(e)	66, 67	Syndrome de Werner	99
Multidrug-Transporter	174	Syndrome de West	58

Syndromes épileptiques	76, 196, 204
Téchniques électrophysiologiques	141
Temporallappenepilepsie	110, 131, 174, 187
Temporal epilepsy	110
Temporal lobe epilepsy	131, 174, 187
Terminologie	204
Terminology	205
Thérapie	51
Thérapie	51
Therapieresistente Epilepsie	71
Traitement	126
Treatment	51, 126
Troubles métaboliques congénitaux	51
Vitamin(e) B6	51
Vitamin B6-dependent epilepsies	51
Werner-Syndrom(e)	99
West-Syndrom(e)	58
Zellproliferation	178
Zone subgranulaire	178
Zytostatika	32