



# Mesiale Temporallappenepilepsie: Morphologische und neurochemische Plastizität des Hippokampus

Günther Sperk

## Zusammenfassung

Die mesiale Temporallappenepilepsie (TLE) repräsentiert die häufigste Form fokaler Epilepsien mit einem hohen Anteil pharmakoresistenter Patienten. Auffallendstes neuropathologisches Merkmal der TLE sind schwere neurodegenerative Veränderungen im Bereich des Hippokampus (Ammon's Horn-Sklerose) und angrenzender Hirnareale (Amygdala, entorhinaler Kortex). Der epileptogene Prozess kann durch frühkindliche prolongierte Fieberkrämpfe oder einen Status epilepticus initiiert werden und es dauert meist Jahre bis die klinischen Symptome der TLE eintreten. Therapieresistenten Patienten steht heute die Option einer einseitigen Resektion des epileptischen Hippokampus zur Verfügung, welche in einem hohen Prozentsatz zu einer signifikanten Besserung der Erkrankung oder Anfallsfreiheit der Patienten führt. Untersuchungen in Tiermodellen der TLE und an Gewebe, das bei epilepsiechirurgischen Eingriffen von Patienten gewonnen wurde, haben in den letzten Jahren wertvolle Erkenntnisse zur Pathophysiologie der TLE erbracht. Der epileptische Hippokampus imponiert durch eine Vielzahl neurochemischer und morphologischer Veränderungen. Neurodegenerative Veränderungen betreffen insbesondere die Pyramidenzellen der Sektoren CA1 und CA3 des Hippokampus, Mooszellen und Interneurone im Hilus des Gyrus dentatus. Überlebende Nervenzellen bilden hingegen Axonkollaterale, welche zur Ausbildung neuer Schaltkreise beitragen können. Die wiederkehrenden epileptischen Anfälle und die fortschreitende Neurodegeneration verändern die Expression von Wachstumsfaktoren, von Neurotransmittersynthetisierenden Enzymen, von Neuropeptiden, von Rezeptoren und vielen anderen Proteinen neuronenspezifisch. Diese Veränderungen reichen bis hin zu einer vorübergehenden Expression sonst ausschließlich embryonaler Proteine oder einer Aktivierung neuronaler Vorläuferzellen und sind die Grundlage epileptogener aber auch endogener protektiver Mechanismen.

## Abstract

**Mesial temporal lobe epilepsy: morphological and neurochemical plasticity of the hippocampus.**

Mesial temporal lobe epilepsy (TLE) represents the most frequent type of focal epilepsies with a high percentage of pharmacoresistant patients. The most prominent neuropathological properties of TLE are severe neurodegenerations in the hippocampus (termed Ammon's horn sclerosis) and related brain areas (amygdala, entorhinal cortex). TLE can be initiated by prolonged febrile convulsions in early life or by a status epilepticus. It often takes years until the disease becomes clinically manifest. Pharmacoresistant patients have the option of surgical removal of the epileptic focus (hippocampus) resulting in a high percentage in a significant improvement of the disease or even termination of seizures. Research in animal models of TLE and in human tissue surgically removed from TLE patients allow important insights into the pathophysiology of the disease. Numerous morphological and neurochemical changes are seen in the TLE hippocampus. Neurodegenerations primarily affect pyramidal cells of sectors CA1 and CA3 of the hippocampus, mossy cells, and interneurons in the hilus of the dentate gyrus. Surviving neurons, however, often sprout in typical patterns and seem to form new circuitries in the diseased hippocampus. As a consequence of recurrent epileptic seizures and of progressing neurodegeneration, the expression of growth factors, neurotransmitter synthesizing enzymes, neuropeptides, receptors and other important proteins is altered in a highly specific manner. These changes even include the expression of proteins otherwise only synthesized during embryonic development and may be part of either epileptogenic or endogenous protective mechanisms.

**Key words:** Epileptogenesis; dentate gyrus; Ammon's horn sclerosis; neurochemical plasticity; axonal sprouting; animal models of epilepsy

## Einleitung

Als Epilepsien bezeichnet man neurologische Erkrankungen, die durch spontan auftretende, wiederkehrende epileptische Anfälle charakterisiert sind. Ausgelöst werden diese Anfälle durch heftige ungeordnete Entladungen zerebraler Neurone. Sie führen zu schlagartig einsetzenden Sinnesstörungen, Bewusstlosigkeit, Beeinträchtigung psychischer Funktionen und motorischen Konvulsionen, bzw. zu variablen Kombinationen dieser Symptome. Epileptische Anfälle werden gemäß der Klassifikation der Kommission für Klassifikation und Terminologie der Internationalen Liga gegen Epilepsie in fokale (partielle) oder generalisierte Anfälle eingeteilt, je nachdem, ob zu Beginn des Anfalls ein umschriebenes Areal in einer Hemisphäre betroffen ist, oder ob bereits zu Beginn beide Hemisphären gleichzeitig in das Anfallsgeschehen mit einbezogen sind. Fokal beginnende Anfälle können sekundär generalisierend sein. Fokale Anfälle werden in einfach-fokale und komplex-fokale unterteilt, je nachdem, ob während des Anfalles das Bewusstsein erhalten bleibt oder gestört ist.

Entsprechend ihren Ursachen werden Epilepsien als idiopathisch, symptomatisch oder kryptogen bezeichnet. Die meisten idiopathischen Epilepsien (z.B. Absencenepilepsien des Kindesalters oder des Jugendalters, Juvenile myoklonische Epilepsie) treten altersabhängig auf und haben oft eine günstige Prognose. Für viele dieser Epilepsien werden genetische Komponenten als Ursachen angesehen. Für einige (meist seltene) familiäre Epilepsien wurden solche genetischen Ursachen bereits aufgeklärt. Sie umfassen unter anderem Mutationen von Ionenkanälen, wie spannungsabhängigen Natrium-, Kalium- und Kalziumkanälen, nikotinischen Azetylcholinrezeptoren und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren. Die Zahl identifizierter, Epilepsieassoziiierter Gene steigt laufend. Als symptomatisch werden Epilepsien bezeichnet, wenn die jeweiligen auslösenden neuropathologischen Ursachen bekannt sind (z.B. Geburtszwischenfall, neuronale Migrationstörungen, Infektionen, Hirntrauma, Hirntumore, Neurodegeneration, Gefäßmissbildungen). Für viele Epilepsien sind keine derartigen auslösenden Faktoren bekannt; sie werden als kryptogene Epilepsien bezeichnet.

## Das klinische Bild und die Pathologie der mesialen Temporallappenepilepsie (TLE)

Mit einem Anteil von etwa 40 % ist die zu den lokalisationsbezogenen Epilepsien zählende mesiale Temporallappenepilepsie (TLE) die häufigste Epilepsieform. Die An-

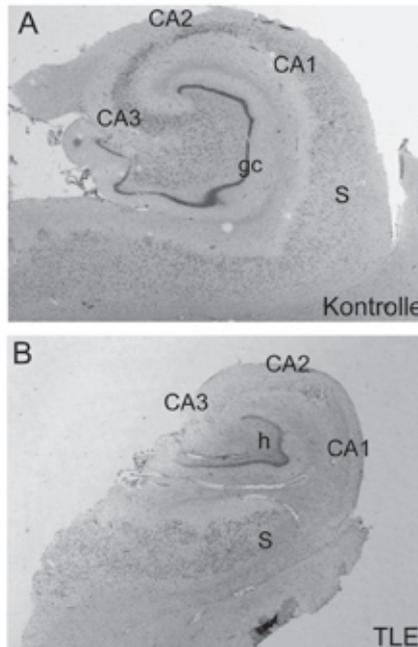
fallsursprungszone (im weitesten Sinn auch ihr epileptogener Focus) liegt im mesialen Temporallappen, also dem Hippokampus und mit diesem funktionell verbundenen Hirnarealen wie z.B. den Mandelkernen (Amygdala) und dem entorhinalen Kortex. Die Anfallsymptome beginnen häufig mit einer Aura – meist einem aufsteigenden epigastrischen Gefühl, oder einer Erinnerungshalluzination (deja vu) – gefolgt von Umdämmerung und begleitet von oralen oder manuellen Automatismen. Häufig bestehen auch ausgeprägte vegetative Symptome (iktaler Harndrang, iktales Wassertrinken, Herzfrequenzveränderungen, Blässe, Schwitzen u.v.a.m.). Oft sind auch emotionale und kognitive Symptome während der Anfälle vorherrschend.

Das neuropathologische Bild der mesialen TLE wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts ausführlich beschrieben. Sommer bezeichnete die typische Degeneration hippocampaler Strukturen als Ammon's Horn Sklerose. Sie ist vor allem durch (meist einseitige) Verluste von Pyramidenzellen der Sektoren CA1 und CA3 des Hippokampus und der Interneurone des Gyrus dentatus charakterisiert. Hingegen bleiben Körnerzellen des Gyrus dentatus, CA2 Pyramidenzellen und Neurone des Subiculum vergleichsweise verschont. Außerhalb des Hippokampus sind oft Teile der Mandelkerne und des entorhinalen Kortex (insbesondere Pyramidenzellen der Schicht III) betroffen.

Neben der mesialen Temporallappenepilepsie gibt es auch Formen der Temporallappenepilepsie ohne Hippokampussklerose. Sie können z.B. durch Tumore, vaskuläre Fehlbildungen oder Narbenbildung nach Hirnverletzungen bedingt sein und werden als läsionell bezeichnet; ist ihre Ursache unbekannt, nennt man sie kryptogen.

### Pharmakotherapie der Epilepsien

Die meisten in der Epilepsie eingesetzten Medikamente (Antiepileptika) wirken entweder hemmend auf spannungsabhängige Ionenkanäle (Carbamazepin, Phenytoin, möglicherweise auch Lamotrigin auf spannungsabhängige Natriumkanäle; Ethosuximid und Valproinsäure auf spannungsabhängige Kalziumkanäle) oder verstärkend auf die GABA-erge Transmission (GABA<sub>A</sub>-Rezeptor: Benzodiazepine, Barbiturate; Abbauhemmung: Vigabatrin; Hemmung der GABA-Wiederaufnahme: Tiagabin) oder über bisher noch nicht gänzlich geklärte Mechanismen (z.B. Levetiracetam, Gabapentin). Zu bemerken ist, dass diese Medikamente nur symptomatisch, das heißt dämpfend auf die epileptischen



**Abb. 1: Ammon's Horn Sklerose bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie (B), und post mortem Kontrollpräparat (A). Die Schnitte wurden mit Kresylviolett gefärbt. Man beachte den Verlust der Pyramidenzellen in den Sektoren CA1 und CA3 (CA, cornu ammonis); die Körnerzellen (gc) und Pyramidenzellen des Sektors CA2 und des Subiculum (S) bleiben von der Neurodegeneration vergleichsweise verschont. Weitere Abkürzung: h, hilus oder polymorphe Zellschicht.**

Anfälle, aber nicht kausal auf den chronischen Verlauf der Epilepsie wirken. Eine antiepileptische Therapie ist eine Dauertherapie und hat meist lebenslang zu erfolgen. Nebenwirkungen sind daher besonders schwerwiegend und beeinträchtigen oft die Lebensqualität der Patienten und ihre Bereitschaft, die Medikamente im ausreichenden Maß einzunehmen. Um Nebenwirkungen und Wechselwirkungen zu begrenzen, wird primär versucht, die Patienten in Monotherapie zu behandeln. Insbesondere TLE-Patienten sprechen jedoch oft nicht ausreichend auf diese Therapie an, wodurch der Einsatz einer Kombination zweier oder mehrerer Medikamente notwendig wird. Etwa 40 - 50 % der Patienten werden durch eine medikamentöse Therapie nicht anfallsfrei. Ihnen kann nach ausführlicher neurologischer Untersuchung mit dem Ziel, den Anfallsursprung genau zu lokalisieren und die funktionellen Hirnareale sicher zu identifizieren, bei sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung eine chirurgische Resektion des epileptischen Herdes angeboten werden.

### Option einer neurochirurgischen Resektion des epileptischen Herdes

Voraussetzungen für einen Epilepsie-chirurgischen Eingriff sind neben dem klaren Operationswunsch des Patienten eine eindeutige Lokalisierung des Anfallsherdes und die Aussicht, dass durch den neurochirurgischen Eingriff keine wesentlichen funktionellen Zentren des Patienten geschädigt werden. Prächirurgische Untersuchungen umfassen in der Regel ausgedehnte Video-EEG-Untersuchungen bei denen die phänomenologische Ausprägung der Anfälle (Anfalls-Semiotik) und EEG-Veränderungen untersucht werden. Hierbei werden Hinweise auf den Anfallstyp und Anfallsursprung gewonnen. Neuroradiologische Untersuchungen, insbesondere magnetresonanztomographische (MRT) Untersuchungen dienen der Abklärung möglicher neuropathologischer Ursachen der Anfälle, insbesondere der Diagnose einer Hippokampussklerose. Neuropsychologische Untersuchungen haben das Ziel abzuschätzen, inwieweit Sprache, Gedächtnis oder andere kognitive Leistungen des Patienten durch eine Operation beeinträchtigt würden. Nur wenn der epileptische Herd klar umschrieben ist (und damit auch entfernt werden kann) und die Möglichkeit postoperativer kognitiver Störungen ausreichend gering ist, ist die Prognose eines Eingriffs günstig. Dieser Entscheidungsprozess ist komplex und bedarf schwieriger klinischer Abwägungen bzw. Entscheidungen.

Bei einer TLE wird meist eine gemeinsame Resektion des Hippokampus und der Mandelkerne (Amygdalo-Hippocampektomie), in manchen Fällen gemeinsam mit angrenzenden Teilen des temporalen Kortex, seltener des Hippokampus alleine durchgeführt. Die Operation erfolgt ausschließlich einseitig, da ansonsten gravierendere Schädigungen, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses auftreten würden. Im Rahmen einer nachgewiesenen TLE ist die Prognose des neurochirurgischen Eingriffes meist günstig. Es werden etwa zwei Drittel der Patienten durch den Eingriff anfallsfrei oder sprechen postoperativ gut auf eine konventionelle Pharmakotherapie an. Bei 10 - 15 % der Patienten wird die Krankheit nicht oder nicht zufrieden stellend verbessert.

### Ursachen der mesialen Temporallappenepilepsie

Die Ammon's Horn Sklerose, gemeinsam mit den Schädigungen in der Amygdala und dem entorhinalen Kortex, ist ein typisches Merkmal der mesialen TLE und wahrscheinlich ursächlich an der Anfallsauslösung



beteiligt. Dies kann insbesondere aus der Tatsache argumentiert werden, dass eine chirurgische Entfernung dieser Hirnareale die Epilepsie deutlich verbessert oder de facto heilen kann. Als primäre Ursachen einer TLE werden vor allem das Auftreten wiederholter, starker frühkindlicher Fieberkrämpfe in den ersten beiden Lebensjahren, oder eines Status epilepticus (SE) in einem späteren Lebensabschnitt angesehen. Als SE werden kontinuierliche Anfälle bezeichnet, die mindestens 10 Minuten anhalten. Dabei ist von einem Zusammenbruch der anfallshemmenden Kontrolle auszugehen. Sekundär kommt es vermutlich zu direkter Excitotoxizität und hypoxischen Schädigungen im Bereich des Hippokampus.

Diese initialen Ereignisse werden in der Regel von einer „stillen“ anfallsfreien Phase („ripening of the scar“) gefolgt, die oft viele Jahre andauern kann und in welcher

die Patienten klinisch unauffällig sind. Das klinische Bild einer TLE, ausgelöst durch frühkindliche Fieberkrämpfe, wird meist erst während oder nach der Pubertät manifest. Der Prozess der Entstehung der Epilepsie während dieser Latenzzeit wird als Epileptogenese bezeichnet und ist heute Gegenstand intensiver Grundlagenforschung. Zusätzlich werden auch genetische Komponenten diskutiert, welche etwa die Entstehung von Fieberkrämpfen oder den Prozess der Epileptogenese fördern könnten.

### Tiermodelle der mesialen Temporallappenepilepsie

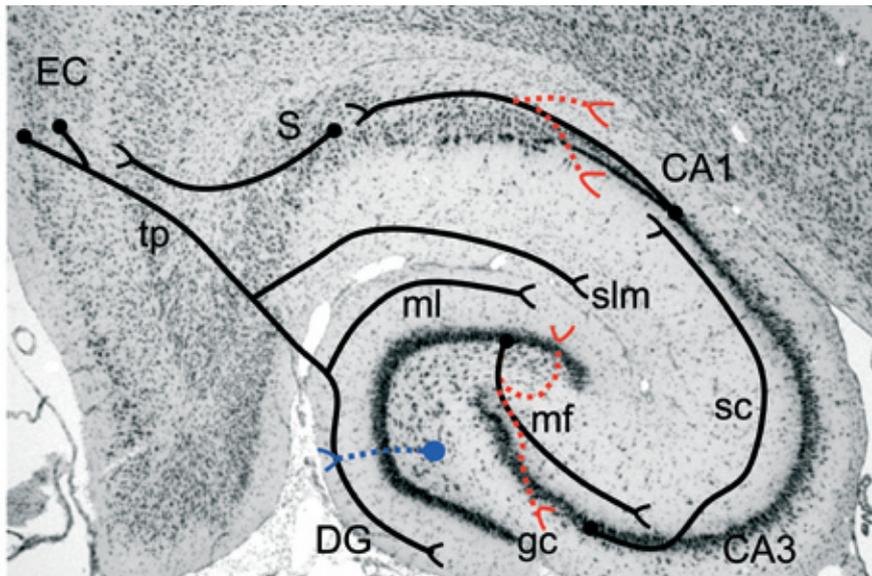
Es stehen drei verschiedene experimentelle Ansätze als Tiermodelle der TLE zur Verfügung: 1. Modelle, welche die Entwicklung einer mesialen TLE durch Auslösen eines SE in Ratten induzieren; 2. Kindlingmodelle, in

welchen sich ebenfalls eine erhöhte Anfallsbereitschaft aber keine spontanen Anfälle oder Hippokampussklerose, also keine Epilepsie im eigentlichen Sinn, entwickeln; 3. Erzeugen akuter Anfälle durch Erhöhung der Körpertemperatur in jungen Ratten und eine sich entwickelnde erhöhte Krampfbereitschaft.

*Modelle mit initialem Status epilepticus (SE):* Zur Induktion des SE können eine systemische oder zentrale Applikation des Glutamaterezeptoragonisten Kainsäure, der muskarinische Azetylcholinrezeptoragonist Pilocarpin (auch in Kombination mit Lithium) oder nachhaltige elektrische Stimulierung der Amygdala oder des Hippokampus eingesetzt werden. Die Anfälle werden durch die Toxine nur induziert, propagieren sich dann aber selbstständig zum SE. Das neuropathologische und klinische Bild aller drei Modelle ist dem einer TLE beim Menschen sehr ähnlich.

Das Vollbild der Anfälle während des SE sind generalisierte, vorwiegend klonische Anfälle, bei denen sich die Tiere aufrichten, starke Speichelbildung zeigen und während des Anfalls die Balance verlieren. Untersuchungen mit Tiefen-EEG oder [<sup>14</sup>C]-Desoxiglucose-Gabe mit nachfolgender Autoradiographie zeigten, dass an den Anfällen primär der Hippokampus, die Amygdala und limbische Kortexareale (piriformer und entorhinaler Kortex) beteiligt sind; sie werden daher auch als „limbische Anfälle“ bezeichnet. Als Folge der Anfälle und des einsetzenden neuropathologischen Prozesses sind die Ratten erschöpft, erholen sich jedoch innerhalb einiger Tage. Spontane Anfälle setzen nach 10 bis 20 Tagen ein und sind dann lebenslang zu beobachten.

Abhängig von der Dauer und Ausprägung des SE, kommt es zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hippokampussklerose. Wie beim Menschen umfasst diese Degeneration von Pyramidenzellen in den Sektoren CA3 und CA1 und von Interneuronen im Hilus des Gyrus dentatus; die Körnerzellschicht und der CA2-Sektor bleiben hingegen weitgehend verschont. Zusätzlich sind auch in den Rattenmodellen weitreichende Schädigungen der Amygdala, des piriformen und entorhinalen Kortex, des Thalamus, des Septums und der olfaktorischen Kerne zu beobachten. Zu erwähnen ist, dass Stimulierung hippocampaler Kainsäurerezeptoren auch beim Menschen eine Hippokampussklerose mit TLE verursachen kann. So wurde berichtet, dass der Verzehr von Muscheln, die mit dem Kainsäurerezeptoragonisten Domainsäure (domoic acid) vergiftet waren, bei den betroffenen Patienten akute epileptische Anfälle und ein Jahr später das Bild einer TLE mit Hippokampussklerose auslöste.



**Abb. 2: Schaltkreise im Hippokampus und epilepsiebedingte Axonkollaterale.** Gezeigt wird ein horizontaler Schnitt des RattenHippokampus mit seinen (vereinfacht dargestellten) exzitatorischen Verbindungen (durchgehende schwarze Linien) und den in der TLE sich ausbildenden Axonkollateralen (punktierter Linien). Exzitatorische Fasern des Tractus perforans (tp) projizieren vom entorhinalen Kortex (EC) zur äußeren Molekularschicht (ml) des Gyrus dentatus und zum Stratum lacunosum moleculare (slm) von CA1. Die Körnerzellen des Gyrus dentatus senden ihre Axone, die Moosfasern (mf) zu den Pyramidenzellen der CA3-Region. CA3-Pyramidenzellen innervieren mit ihren Axonen, den Schaffer'schen Kollateralen (sc) Dendriten der CA1-Pyramidenzellen. Diese wiederum projizieren zum Subiculum (S) und dieses zurück zum entorhinalen Kortex. Moosfasern bilden Axonkollaterale aus, die in die innere Molekularschicht des Gyrus dentatus und vorbei an den CA3 Pyramidenzellen zu deren basalen Dendriten projizieren (rote punktierte Linien). Weiters sind Kollaterale von Interneuronen (blaue punktierte Linie), die in die äußere Molekularschicht des Gyrus dentatus reichen und Axonkollaterale der CA1 Pyramidenzellen (rote punktierte Linien) dargestellt. Die Körnerzellen umschließen den Hilus des Gyrus dentatus (auch als polymorphe Zellschicht bezeichnet). In dieser befinden sich eine Vielzahl GABAerger und peptiderger Interneurone und die glutamatergen Mooszellen, die ihre Axone zur inneren Molekularschicht des ipsilateralen und kontralateralen Gyrus dentatus senden (assoziationale-kommisurale Fasern; hier nicht dargestellt). Die Neurone des Hilus sind besonders vulnerabel.

Die Mechanismen, welche zu dem komplexen Bild der Epilepsie-induzierten Hirnschädigung führen, sind vielfältig. Im Vordergrund stehen NMDA-Rezeptor vermittelte, exzitotoxische Zellschädigungen, die durch eine vermehrte Glutamatfreisetzung in den glutamatergen Schaltkreisen des Hippokampus, des entorhinalen Kortex und in der Amygdala als Folge der epileptischen Anfälle bzw. lokaler, metabolisch bedingter Hypoxie/Hypoglykämie induziert werden. Lokale Injektion von Glutamat erzeugt ein ähnliches neuropathologisches Bild. Zusätzlich wurde programmierter Zelltod (Apoptose) von Nervenzellen beschrieben. Neben diesen „klassischen“ Mechanismen einer Neurodegeneration kommt es zu Schädigungen, die durch akute Schrankenstörungen, Hirnödeme, Mikroblutungen und vermutlich auch durch entzündliche Prozesse induziert werden. Wesentlich ist es zu bedenken, dass die Hirnschäden, die tierexperimentell oder beim Menschen durch Ischämie, Trauma oder Epilepsie ausgelöst werden sehr ähnlich sind.

**Kindling.** Neben den SE-Modellen sind Kindling-Modelle der Epileptogenese am besten untersucht. Kindling bedeutet so viel wie Zündeln. Durch wiederholte, anfänglich subkonvulsive elektrische Stimulierung des Hippokampus, der Mandelkerne oder des entorhinalen Kortex wird eine erhöhte Krampfbereitschaft der Tiere erzeugt. Das Verfahren kann langsam (täglich eine Stimulierung über mehrere Wochen) oder rasch (täglich mehrere Stimulierungen über mehrere Tage) durchgeführt werden. Diese Stimuli erzeugen anfänglich nur ein „Starren“ der Tiere, im „voll gekindelten“ Zustand aber generalisierte limbische Anfälle (siehe oben). In der Regel werden in den Kindlingmodellen keine oder relativ distinkte Zellschädigungen beobachtet. Die Tiere haben keine spontanen Anfälle oder ausgeprägte Ammon's Horn Sklerose, sodass das Modell kein Epilepsie-Modell im eigentlichen Sinn darstellt. Nach oft wiederholtem Kindeln oder in „rapid kindling“ Modellen (täglich mehrmaliges Kindeln) können Neurodegenerationen und spontane Anfälle auftreten. Die im Kindling beteiligten Hirnareale sind dieselben wie in den SE-Modellen. Die Kindlingmodelle erlauben wertvolle Einblicke in Mechanismen der Epileptogenese, die unabhängig von Neurodegeneration oder als Folge schwerer Anfälle ablaufen.

In dem kürzlich etablierten Modell frühkindlicher Fieberkrämpfe werden durch schrittweise Erhöhung der Körpertemperatur mit warmer Luft Anfälle in jungen, 10 – 11 Tage alten Ratten induziert. Die Tiere zeigen in der Folge eine chronisch erhöhte Krampfbereitschaft, ebenfalls aber keine spontanen Anfälle und keine Hippokampussklerose.

#### Weitere pathologische Charakteristika der Ammon's Horn Sklerose

Ein interessantes Merkmal vieler TLE-Operationspräparate ist die Dispersion der Körnerzellen. Sie besteht in der Regel in einer Verbreiterung der Körnerzellschicht, gepaart mit dem teilweisen Verlust von Körnerzellen, wodurch der Eindruck eines Auflockerns der Körnerzellschicht entsteht. Seltener beobachtet man sogar zwei parallel verlaufende getrennte Lagen von Körnerzellen. Die Rolle der Körnerzelldispersion für die Epileptogenese ist nicht geklärt. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass lokale Injektion von Kainsäure in den Hippokampus eine

ähnliche Dispersion der Körnerzellen und gleichzeitig Epileptogenese induziert. Die Dispersion der Körnerzellen ist invers mit der Expression von Reelin in den Körnerzellen assoziiert und Reelin oder Reelinrezeptor defiziente Mäuse zeigen Körnerzelldispersion.

Eine weitere interessante Eigenschaft der Hippokampussklerose ist die unterschiedliche Vulnerabilität einzelner Zelltypen. So dürften bestimmte glutamaterge Zellen, so genannte Mooszellen (mossy cells)\* und Somatostatin/GABA-erge Zellen im Hilus des Gyrus dentatus durch Anfälle besonders leicht geschädigt werden. GABA-erge Korbzellen des Gyrus dentatus und die glutamatergen Körnerzellen sind hingegen besonders resistent. Der frühe Verlust der exzitatorischen Mooszellen führte auch zu der viel diskutierten und heute in Frage gestellten „Dormant Basket Cell-Hypothese“. Sie besagt, dass die inhibitorischen Korbzellen, ihrer erregenden Innervierung beraubt, im Rahmen der Epilepsie inaktiviert werden. Dieser Hypothese steht jedoch eine nachgewiesene Aktivität von Korbzellen in den Epilepsie-Tiermodellen entgegen. Ein weiteres, typisches Phänomen resultierend aus einer Hippokampussklerose ist das Sprouten der Moosfasern (Axone der Körnerzellen) vom Hilus in die innere Molekularschicht des Gyrus dentatus, also in den dendritischen Bereich der Körnerzellen (siehe unten).

#### Morphologische Plastizität

Bedingt durch die oft massiven Degenerationen im Bereich des Ammon's Horns kommt es zu substantiellen funktionellen Veränderungen hippocam-



# F · S · T

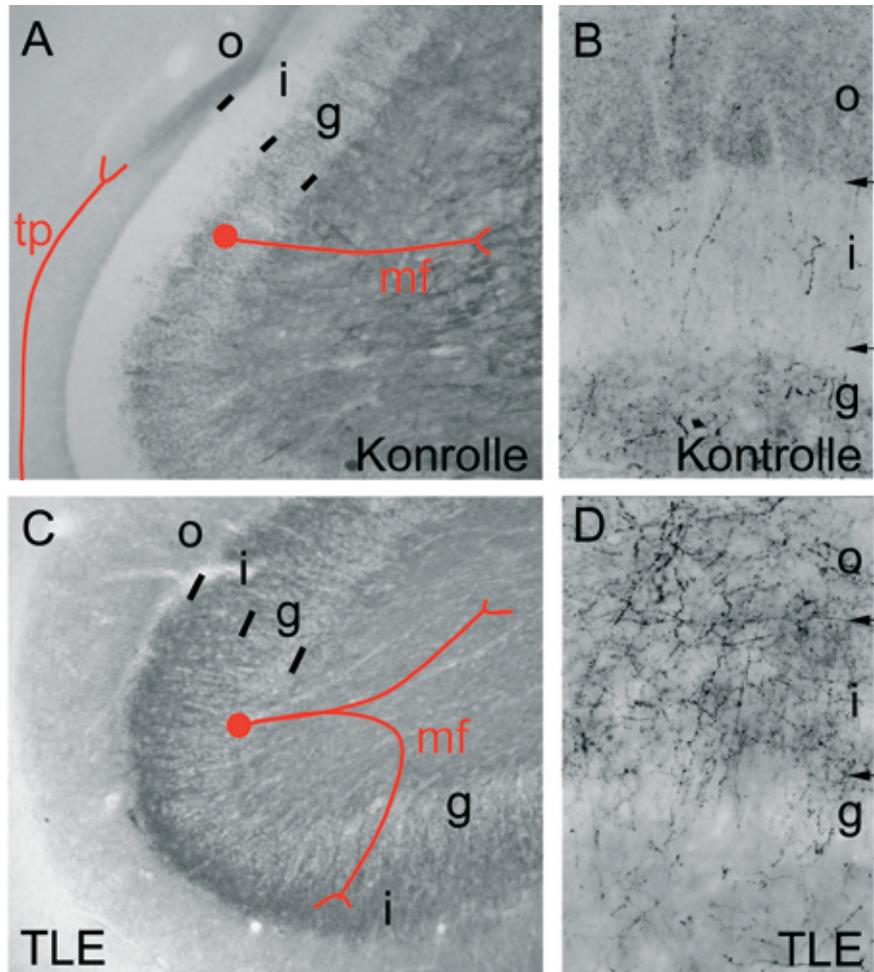
FINE SCIENCE TOOLS

Fine surgical instruments  
and accessories for research

- Spring scissors
- Forceps
- Scalpels
- Sutures
- Retractors
- Clamps
- And much more

**Fine Science Tools GmbH**  
 Im Weiher 12, D-69121 Heidelberg,  
 Germany  
**Telefon:** +49(0)62 21 / 90 50 50  
**Telefax:** +49(0)62 21 / 90 50 590  
**E-Mail:** europe@finescience.com  
**Web:** www.finescience.com

\* Mooszellen sind glutamaterge Nervenzellen, die im Hilus des Gyrus dentatus lokalisiert sind und in die innere Molekularschicht der ipsilateralen und kontralateralen Gyri dentati projizieren (assoziante-kommissurale Fasern). (Als Moosfasern werden hingegen die Axone der Körnerzellen bezeichnet; siehe Abbildung 2). Es soll auch angemerkt werden, dass in menschlichen TLE-Resektaten Somatostatinneurone des Gyrus dentatus im selben Ausmaß wie andere GABA-Neurone, also nicht bevorzugt degenerieren.



**Abb. 3: Kollaterale von Moosfasern und Interneuronen im Gyrus dentatus von TLE-Patienten.** Die Abbildungen A und C zeigen Dynorphin-immunreaktive Fasern im post mortem Kontrollgewebe bzw. im TLE-Hippokampus. In Kontrollen ist Dynorphin-Immunreaktivität in den Nervenenden des Tractus perforans (tp), der zur äußeren Molekularschicht projiziert und in den Moosfasern enthalten (A). In der TLE degenerieren die Fasern des Tractus perforans teilweise (Verlust an Dynorphinfärbung), während Kollaterale der Moosfasern durch die Körnerzellschicht in die innere Molekularschicht des Gyrus dentatus auswachsen (C). Abbildungen B und D zeigen NPY-immunreaktive Axone, die von Interneuronen des Gyrus dentatus in die äußere Molekularschicht projizieren (B). Im Rahmen der TLE bilden sie dichte Axonkollaterale aus (D). Weitere Abkürzungen: g, Körnerzellen; o, äußere und i, innere Molekularschicht.

paler Schaltkreise. Hierbei ist bemerkenswert, dass die primäre „Inputregion“ des Hippokampus, die Körnerzellschicht des Gyrus dentatus (erregend innerviert vom entorhinalen Kortex) und die wichtigste „Output-Region“ des Hippokampus, das Subiculum, relativ intakt bleiben, die dazwischen liegenden Schaltkreise (Interneurone und Mooszellen des Gyrus dentatus und die Pyramidenzellen im Bereich der Sektoren CA1 und CA3) jedoch besonders stark geschädigt werden. Eine Erklärung für die geringere Vulnerabilität der Körnerzellen könnte ihre deutlich niedrigere Erregbarkeit sein. Ein Grund für die geringere Schädigung des Subiculum (speziell in der menschlichen TLE) könnte

der starke Verlust der CA1 Pyramidenzellen und damit der wichtigsten exzitatorischen Innervierung zum Subiculum sein. Bedingt durch die Neurodegeneration, aber auch durch die wiederholte epileptische Aktivität (neuronaler Stimulierung im Kindlingmodell) kommt es im epileptischen Hippokampus zum Auswachsen von Nervenfasern und zur Ausbildung neuer Schaltkreise.

*Sprossen der Moosfasern.* Diese neuronale Reorganisation wird generell in allen SE-Modellen und in der menschlichen TLE mit Hippokampussklerose beobachtet. In gekindelten Tieren ist das Sprossen der Moosfasern jedoch deutlich schwächer. Moosfaseraxone bilden Kollaterale, die zur inneren Moleku-

larschicht, dem dendritischen Bereich der Körnerzellen, sprossen (Abbildung 2). Sie werden durch die Timms-Färbung (Nachweis  $Zn^{2+}$ -haltiger Axone) oder durch den immunhistochemischen Nachweis von Dynorphin, Chromogranin B oder neuronalen Adhäsionsmolekülen (NCAM) dargestellt (Abbildungen 2 und 3 A, C). In gesprossenen Moosfasern wird auch GAP-43 überexprimiert, welches generell in Wachstumskegeln auswachsender Axone gebildet wird. Es scheint als würden glutamaterge Körnerzellen das Zielgebiet degenerierender (ebenfalls glutamaterger) Mooszellen in der inneren Molekularschicht übernehmen. Neben den Dendriten der Körnerzellen innervieren die Moosfaserkollaterale (allerdings nur zu etwa 5–10%) auch Dendriten GABA-erger Interneurone. Es wurde gezeigt, dass die Erregung von Körnerzellen durch andere Körnerzellen zur Entwicklung kreisender Erregungen führen kann, ein primärer Zusammenhang zwischen epileptischer Aktivität und der Ausbildung der Moosfaserkollaterale ist aber eher unwahrscheinlich. Dies kann aus vielen Untersuchungen geschlossen werden, bei denen Epileptogenese nicht mit Moosfaser sprossung korrelierte.

Neben der inneren Molekularschicht wurden Moosfaserkollaterale auch im Hilus des Gyrus dentatus gefunden. Dort innervieren sie unter anderem neu gebildete basale Dendriten der Körnerzellen. So bilden etwa 5% der Körnerzellen epileptischer Ratten solche basalen Dendriten aus, die statt in die Molekularschicht in den Hilus des Gyrus dentatus reichen und zur Anfallstätigkeit entscheidend beitragen können. Darüber hinaus können Moosfasern auch durch die CA3 Pyramidenzellschicht auswachsen und infrapyramidal die basalen Dendriten der CA3-Pyramidenzellen innervieren (Abbildung 2).

*Sprossen von CA1 Pyramidenzellen.* Insbesondere in Tiermodellen mit starken Neurodegenerationen (Kainsäure- bzw. Pilocarpinmodell) wurde die Ausbildung neuer Axonkollaterale auch in anderen Teilen des Hippokampus mit Hilfe von anterograd transportierten Fluoreszenzfarbstoffen nachgewiesen. So bilden CA1 Pyramidenzellen lokale Axonkollaterale im Stratum oriens und im Alveus, aber auch in den Sektoren CA1 und CA3 und im Subiculum aus.

*Sprossen GABA- und peptiderger Interneurone.* Vorwiegend in menschlichen TLE-Resektaten wurde ein starkes Auswachsen von Axonen GABA-erger Neurone beobachtet. Als immunhistochemische Marker dienten hier die Glutamatdecarboxylase und die Neuropeptide Neuropeptid Y (NPY), Somatostatin oder Sekretoneurin. So wurde gezeigt, dass Interneurone des Hilus verstärkt die äußere und innere Molekularschicht des

Gyrus dentatus innervieren (die äußere Molekularschicht ist auch das natürliche Zielgebiet dieser Neurone) (Abb. 3 C, D). Daneben wurde im Subiculum und im Stratum lucidum eine Vielzahl NPY-positiver Axonkollaterale gefunden.

### Neurogenese

Tierexperimente zeigten, dass in der Subgranularzone des Gyrus dentatus Stammzellen lokalisiert sind, die sich in neuronale Vorläuferzellen entwickeln und teilen können. Diese Neurogenese kann in adulten Versuchstieren durch physische Aktivität oder Lernen angeregt werden und ist in Tiermodellen der TLE eindrucksvoll erhöht. Die Lebensdauer der neu gebildeten Nervenzellen ist noch unklar. Einige der Zellen werden zu Körnerzellen und wandern in die Körnerzellschicht ein, andere wandern Richtung CA3 Pyramidenzellen und sind in der Lage, diese nachhaltig zu erregen.

### Astrozyten und Mikroglia

Neben Veränderungen neuronaler Schaltkreise des Hippokampus kommt es auch zu eindrucksvollen Veränderungen in der Verteilung und Funktion von Astrozyten und Mikroglia. Als Folge akuter epileptischer Anfälle und der Neurodegeneration proliferieren Mikroglia und Astrozyten im Bereich der Läsionen und bilden vorübergehende Gewebenarben aus (scar formation). Aktivierte Mikrogliazellen werden immunologisch kompetente Zellen und exprimieren z. B. MHC-Klasse-2-Moleküle. Gemeinsam mit einwandernden Phagozyten dürften sie eine wesentliche Rolle bei der Beseitigung von Zellresten degenerierender Neurone haben. Durch die Sekretion verschiedener Faktoren (NO oder Interleukine) können sie entzündliche Prozesse induzieren oder in den Vorgang der Neurodegeneration eingreifen. Manche Interleukine, wie Interleukin-1 $\beta$ , die von Mikroglia gebildet werden, haben starke prokonvulsive Eigenschaften. Im Rahmen der TLE werden sie möglicherweise auch in Nervenzellen gebildet und von diesen sezerniert. Sie könnten daher sowohl bei Fieberkrämpfen als auch im SE als prokonvulsive Mediatoren wirken.

Die Aktivierung der Astrozyten wird durch die Expression von GFAP (glial fibrillary acidic protein) oder Enzymen des Kynurinsäureweges sichtbar. Astrozyten besitzen eine Reihe von Ionenkanälen und Neurotransmitterrezeptoren und können Mediatoren wie ATP freisetzen. In Bezug auf eine mögliche Rolle von Astrozyten für die Epileptogenese sind Befunde von Steinhäuser und Mitarbeitern von Interesse. Sie fanden im menschlichen Hippokampus zwei Typen von Astrozyten, solche, die einen Glutamatttransporter besitzen (GluT-Zellen), also extrazelluläres Glutamat aufnehmen und inaktivieren können, und Zellen, die keinen Glutamatttransporter aber Glutamatrezeptoren (GluR-2) besitzen (GluR-Zellen). Im TLE-Hippokampus gehen die GluT-Zellen, und damit die Fähigkeit extrazelluläres Glutamat aufzunehmen, verloren. Die GluR-Zellen könnten in der TLE durch veränderte Prozessierung der AMPA-Rezeptoruntereinheiten und der Kaliumkanäle leichter erregbar werden.

### Neurochemische Plastizität

In den vergangenen zwanzig Jahren wurden viele Anfalls- oder Epilepsieassoziierte neurochemische Veränderungen im Hippokampus epileptischer Ratten oder in menschlichen TLE-Resektaten beschrieben. Diese „molekulare Plastizität“ scheint meist eine Folge starker Stimulierung der betroffenen limbischen Hirnareale im

Rahmen der epileptischen Anfälle zu sein. Hierbei ist es wichtig abzuschätzen, ob einzelne neurochemische Veränderungen lediglich vorübergehend (also begleitend zu den akuten Anfällen) oder nachhaltig sind, und damit möglicherweise in das Geschehen der Epileptogenese eingreifen.

**Erhöhte Expression von cfos.** Als eines der ersten neurochemischen Zeichen eines epileptischen Anfalles beobachtet man die Überexpression verschiedener Transkriptionsfaktoren, insbesondere von cfos (einer Untereinheit des Transkriptionsfaktors AP-1). Ähnlich wie die Akkumulation von [ $^{14}$ C]-Desoxiglucose dient der Nachweis erhöhter cfos Expression heute auf zellulärer Ebene als Indikator für Nervenzellen, die unmittelbar zuvor eine starke Stimulierung (z. B. Aktivierung durch epileptische Aktivität) erfahren haben. AP-1 ist bei Transkriptionsinitiation vieler Gene beteiligt. Welche der induzierten Gene in der Epileptogenese eine Rolle spielen, bleibt noch zu klären.

**Neurotrophine, GDNF und andere wachstumssteuernde Faktoren.** Als mögliche Mediatoren plastischer Veränderungen wurden primär Neurotrophine wie BDNF (brain-derived neurotrophic factor), NGF (nerve growth factor) und NT-3 (neurotrophin-3) und andere Wachstumsfaktoren wie GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) in der Epileptogenese eingehend untersucht. Neurotrophine wirken über hoch affine Tyrosinkinase Rezeptoren (TrkA, TrkB bzw. TrkC) und den niedriger affinen p75NTR Rezeptor. In praktisch allen Tiermodellen wurden im Gyrus dentatus, aber auch in anderen Hirnarealen erhöhte Gewebsspiegel von NGF, BDNF, TrkB und TrkC und deren mRNA-Spezies beschrieben. Jene von NT-3 waren erniedrigt. Ein direkter Zusammenhang zwischen der Expression

FIND YOUR TOOLS AT...  
**WWW.WPI-EUROPE.COM**



**MICRODISSECTION INSTRUMENTS**  
 FORCEPS, TWEEZERS, SCISSORS AND MANY MORE

**MOUSE VESSEL CANNULATION KIT**  
 KIT INCLUDES:  
 VESSEL CANNULATION FORCEPS  
 VANNAS SCISSORS  
 FINE SERRATED SCISSORS  
 DUMONT #5 TWEEZERS  
 ALM RETRACTOR  
 MICROFIL 28GA.

**NEW!**

ORDER NUMBER 501895

VESSEL CANNULATION FORCEPS  
 0.5MM DIAMETER



**WORLD PRECISION INSTRUMENTS**  
 EMAIL: WPIDE@WPI-EUROPE.COM TEL. +49 30 6188845



von Neurotrophinen und Moosfasersprouting konnte jedoch bisher nicht belegt werden. Infusion von Neurotrophinen, Neurotrophinantikörpern und Experimente mit knock out Mäusen zeigen jedoch Effekte auf den Kindlingprozess (verzögertes Kindeln durch BDNF oder NT-3 und eine mögliche Beschleunigung durch NGF). Unter den Neurotrophinen nimmt BDNF möglicherweise eine Sonderstellung ein. Während eines SE wird BDNF in den Moosfasern in beträchtlichen Konzentrationen gebildet. Es hat hier prokonvulsive Wirkungen und kann damit indirekt Sprouten der Moosfasern verstärken. Die Überexpression von BDNF in SE-Modellen erfolgt so unmittelbar nach der Induktion epileptischer Anfälle, dass sogar eine Transkriptionsfaktor-ähnliche Rolle postuliert wurde. Ähnlich wie bei Neurotrophinen wird auch die Expression von GDNF durch epileptische Anfälle bzw. Kindling im Hippokampus erhöht. GDNF-Infusionen zeigten jedoch auch eher eine antikonvulsive Wirkung und förderten nicht das Auswachsen der Moosfasern. Zusammenfassend dürften GDNF und die Neurotrophine zwar den Vorgang der Epileptogenese (und indirekt des Sproutens) beeinflussen, hierbei jedoch keine Schlüsselrolle besitzen.

Eine interessante Hypothese ist, dass sich der epileptische Hippokampus (Gyrus dentatus) in seiner Plastizität möglicherweise embryonaler Mechanismen bedient. So wird eingehend nach Veränderungen in Systemen, die embryologisch der Axon-Führung im sich entwickelnden Hirn (z.B. Ephrine, Semaphorine u. a.) dienen, geforscht. Auch PSA-NCAM (polysialylated neural cell adhesion molecule), ein embryologisch gebildetes neuronales Zelladhäsionsmolekül wird in gesprouteten Axonen und proliferierenden Nervenzellen gefunden. Es könnte das Auswachsen von Moosfasern limitieren. Nach Infusion von PSA-NCAM-Antikörpern und in PSA-NCAM Gen knock out Mäusen wird (auch ohne Kindling) ein Sprouten der Moosfasern zu den apikalen Dendriten der CA3-Region gefunden. Ebenso werden in der TLE Matrixmoleküle wie Tenascin, die gesproutete Axone „leiten“ können, überexprimiert und es kommt zur vorübergehenden Expression einer sonst nur embryonal gebildeten Splicevariante der Glutamatdecarboxylase.

### Neurotransmitter und Neurotransmitterrezeptoren

**Glutamat.** Glutamat ist der primäre erregende Transmitter des ZNS. Glutamaterge Projektionsneurone verbinden viele Regionen des ZNS miteinander. Auch innerhalb des Hippokampus wird die Informationsweiterleitung

durch glutamaterge Neurone getragen. In Tiermodellen und in TLE-Patienten wurde während spontaner Anfälle eine vermehrte Glutamatfreisetzung beobachtet. Es ist daher generell akzeptiert, dass Glutamat im Rahmen epileptischer Anfälle und der durch diese verursachten neurodegenerativen Veränderungen eine wesentliche Rolle spielt. Antagonisten aller drei ionotropen Glutamatrezeptorfamilien (AMPA, NMDA und Kainat-Rezeptoren) zeigen in Tierexperimenten antikonvulsive Wirkungen und können den Kindlingprozess antagonisieren. Speziell zur Blockade der NMDA-Rezeptoren steht eine große Palette von Verbindungen zur Verfügung, die an verschiedenen Stellen des Rezeptors (Glutamat- und Glycinbindungsstellen, Ionenkanal u. a.) hemmend angreifen können. Klinische Studien mit dem Ziel, diese Substanzen im Schlaganfall oder der Epilepsie einzusetzen, scheiterten im Wesentlichen an Nebenwirkungen (vor allem schwere psychische Nebenwirkungen und Auftreten distinkter Neurodegenerationen). Lediglich sehr nieder affine Substanzen, wie Amantadin und Memantin wurden bisher für die Therapie des M. Parkinson bzw. zur Neuroprotektion in der Alzheimer'schen Erkrankung zugelassen.

Eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen hat sich mit der möglichen Rolle plastischer Veränderungen ionotroper Rezeptoren, z. B. der veränderten Expression einzelner Rezeptoruntereinheiten, der so entstehenden veränderten Rezeptorzusammensetzung, dem Entstehen von unterschiedlichen Splicevarianten oder post-translationalen Modifikationen einzelner Untereinheiten im Rahmen der Epileptogenese beschäftigt. In der Tat kommt es im Kindling zu einer Zunahme NMDA-Rezeptor vermittelter EPSPs bzw. nach einem SE zu vermehrter Expression der NR-1 und NR-2 NMDA-Rezeptoruntereinheiten in der Molekularschicht des Gyrus dentatus. Andererseits könnte auch die reduzierte Expression der GluR-2 Untereinheit des AMPA-Rezeptors zur Epileptogenese beitragen. Die Anwesenheit der GluR-2-Untereinheit im AMPA-Rezeptor limitiert die Kalziumpermeabilität des Kationenkanals und damit ein Ausbreiten der Anfallstätigkeit und Neurodegeneration. Wird sie gegen eine andere Untereinheit ersetzt, so hat dies in der Summe einen prokonvulsiven Effekt

**GABA und GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren.** GABA ist der wichtigste hemmende Transmitter des ZNS. Agonisten des GABA-Systems sind als effektive Antikonvulsiva im klinischen Einsatz (siehe oben). Wie für Glutamat wurde eine Fehlfunktion GABA-erger Systeme immer als mögliche Ursache von Epilepsien angesehen. Tatsächlich beobachtet man wäh-

rend eines SE etwa in der CA1-Region eine Abschwächung der GABA-ergen Übertragung und in der Folge einen Verlust GABA-erger Neurone im gesamten Hippokampus. Überlebende GABA-Neurone bilden jedoch vermehrt Glutamatdecarboxylase und GABA und scheinen somit den Verlust GABA-erger Transmission teilweise zu kompensieren. Besonders interessant ist, dass nach einem SE die an sich glutamatergen Moosfasern auch vermehrt Glutamatdecarboxylase und GABA synthetisieren und freisetzen können. Es ist auch denkbar, dass GABA aus den Moosfasern durch inversen Transport (z. B. aus den Dendriten der Körnerzellen) freigesetzt wird und extrasynaptisch an den in der Molekularschicht des Gyrus dentatus überexprimierten GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren angreift.

In den vergangenen Jahren wurde intensiv nach SE- oder Kindling-induzierten Veränderungen in der Expression und Funktion von GABA-Rezeptoren gesucht, welche Hinweise auf Mechanismen der Epileptogenese erbringen könnten. Histochemische Untersuchungen weisen auf eine erhöhte Expression von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren in der Molekularschicht des Gyrus dentatus hin. Dabei könnte es auch teilweise zu einer veränderten Zusammensetzung der Ionenkanalrezeptoren aus ihren Untereinheiten kommen. So wird zwar die  $\gamma 2$ -Untereinheit vermehrt, die  $\delta$ -Untereinheit jedoch vermindert gebildet, was einen Verlust der tonischen Inhibition bedeuten könnte. Weiterhin wurde eine starke Überexpression von  $\beta$ -Untereinheiten gefunden, die von einer teilweisen Überexpression von  $\alpha$ -Untereinheiten begleitet wird, was zumindest auf eine stark veränderte Dynamik des Prozesses der Rezeptorassembly hindeutet. Zusammengenommen scheinen die Veränderungen im GABA-System eher darauf abzuzielen, einen Verlust synaptischer Hemmung durch Unterstützung hemmender Mechanismen zu kompensieren. Zu bemerken ist, dass die hyperpolarisierende Wirkung der GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren von der Aufrechterhaltung des Chloridgradienten durch spannungsabhängige Chloridkanäle abhängig ist. Während der Embryonalentwicklung sind diese Chloridkanäle oft noch nicht ausreichend vorhanden. GABA bewirkt dann über GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren einen Chloridausstrom und damit eine Depolarisation. Mutationen dieser spannungsabhängigen Chloridkanäle sind mit Epilepsien assoziiert.

**Neuropeptide.** Neuropeptide sind Cotransmitter klassischer Überträgersubstanzen, wie des Glutamats oder der GABA. Sie werden im Bereich des Zellkörpers durch Proteinsynthese vorerst als Vorstufen gebildet, in große elektronendichte Vesikel verpackt, in diesen zu den Nervenenden transportiert und

dann durch Proteasen aus ihren Vorstufen abgespalten. Aus den Nervenenden können sie ähnlich wie klassische Transmitter durch Exozytose freigesetzt werden. Im Gegensatz zu klassischen Transmittern können Neuropeptide nicht wieder ins Nervenende aufgenommen werden, sie werden also nur nach erneuter Proteinsynthese und axonalem Transport der Vesikel wieder zur Verfügung gestellt. Interessanterweise setzt die Freisetzung der Neuropeptide aus den großen elektronendichten Vesikeln eine höher frequente Reizung des Neurons als bei klassischen Transmittern voraus, welche aus den kleinen synaptischen Vesikeln freigesetzt werden.

SE und Kindling bewirken eine verstärkte Expression verschiedener Neuropeptide (z. B.: Somatostatin, NPY, Neurokinin B, Galanin, CCK und andere). Für manche dieser Peptide, insbesondere für NPY, Galanin und TRH konnten starke antikonvulsive Wirkungen gezeigt werden. Die antikonvulsive Wirkung von NPY wird vermutlich durch präsynaptische Y2-Rezeptoren bewirkt, welche an glutamatergen Nervenenden (Moosfasern, Schaffer Kollaterale) des Hippokampus lokalisiert sind und eine Hemmung der Glutamatfreisetzung vermitteln. Y2-Rezeptoren werden in Tiermodellen der Epilepsie und in der menschlichen TLE ebenfalls vermehrt exprimiert. Während NPY in den Tiermodellen vermehrt in Moosfasern gebildet wird, scheinen in der menschlichen TLE Interneurone vermehrt NPY zu exprimieren und zu sprouten. Es ist denkbar, dass diese Axonkollaterale, die besonders dicht in der Molekularschicht des Gyrus dentatus, im Hilus und im Stratum lucidum lokalisiert sind, präsynaptische Y2-Rezeptoren an Moosfasern und Nervenenden des Tractus perforans innervieren und so einen endogenen antikonvulsiven Mechanismus darstellen. Besonders attraktiv ist der Gedanke, dass die überexprimierten Peptide erst bei hochfrequenter Stimulierung der Neurone, also im epileptischen Anfall freigesetzt werden. NPY bzw. Galaninüberexprimierende virale Vektoren, die lokal in den Hippokampus appliziert wurden, zeigten antikonvulsive Wirkungen.

### Mögliche Mechanismen der Medikamentenresistenz

Eines der wichtigsten und interessantesten Probleme der Epilepsiegrundlagenforschung ist die teilweise Resistenz vieler Epilepsiekranker gegen klassische Antikonvulsiva. Hierbei ist nicht einmal eindeutig geklärt, ob diese Medikamentenresistenz bereits primär bei den Patienten vorhanden ist oder durch die Therapie erworben wird. Als mögliche

Mechanismen erworbener Antikonvulsivaresistenzen sind pharmakodynamische oder pharmakokinetische Mechanismen denkbar. Pharmakodynamische Mechanismen könnten eine durch die Epilepsie oder durch die Therapie bedingte Veränderung der Angriffspunkte der Antiepileptika, wie etwa des spannungsabhängigen Natriumkanals beinhalten. Als pharmakokinetischer Mechanismus wird die vermehrte Expression von Multi-drug-resistance Transportern an der Blut-Hirnschranke (Gefäßendothel, Astrozyten) diskutiert. Für beide Mechanismen gibt es heute lediglich experimentelle Hinweise, ohne endgültige Klärung.

### Schlussbemerkungen und Zusammenfassung

Eine der häufigsten Fragen, die in Anbetracht der massiven Degenerationen im Hippokampus und der Amygdala von TLE-Patienten gestellt wird ist: „Wie kann von diesen Arealen überhaupt noch epileptische Aktivität ausgehen? Die Schaltkreise sind doch unterbrochen oder zerstört.“ Die Epilepsiechirurgie lehrt uns, dass mit Entfernen dieser Areale die Anfälle stark gebessert werden oder verschwinden. Der Hippokampus hat also eine entscheidende Rolle in der TLE. Der Anteil einzelner neurochemischer oder morphologischer Veränderungen des Hippokampus an der Entstehung der Epilepsie, einzelner Anfälle, oder gar an der Entwicklung endogener (antikonvulsiver) Schutzmechanismen ist noch unklar. Ebenso ist die Rolle anderer Hirnareale (z. B. Mandelkerne, piriformer Kortex) in der Generation der TLE noch nicht ausreichend untersucht. Die physiologischen Funktionen des Hippokampus können schon früh durch die Epilepsie beeinträchtigt werden. Der contralaterale, meist intakte Hippokampus kann jedoch solche Funktionen zumindest teilweise übernehmen. Wiederholte schwere Anfallstätigkeit führt möglicherweise zu einem Fortschreiten der Hippokampusklerose, weshalb in den meisten Zentren bei nachgewiesener Medikamentenresistenz heute eine frühe chirurgische Resektion des Herdes angestrebt wird.

### Danksagung

Die Arbeiten der Gruppe wurden in den vergangenen Jahren durch den Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und das Human Frontier Science Programm unterstützt. Der Autor dankt Fr. Dr. Susanne Pirker, Prof. Dr. Eugen Trinka und Mag. Meinrad Drexel für Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts und Diskussionen.

### Literatur

- Engel, J., Jr. (1996): Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 26: 141-150.  
Sommer, W. (1880): Erkrankung des Ammons-hornes als ätiologisches Moment der Epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkrankh.* 10: 631-675.  
Sperk, G. (1994): Kainic acid seizures in the rat. *Prog Neurobiol.* 42: 1-32.  
Steinlein, O.K. (2004): Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci.* 5: 400-408.  
Vezzani, A. und Granata T. (2005): Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia.* in press.  
Vezzani, A. und Sperrk, G. (2004): Overexpression of NPY and Y2 receptors in epileptic brain tissue: an endogenous neuroprotective mechanism in temporal lobe epilepsy? *Neuropeptides.* 38: 245-252.

Eine ausführlich Literaturliste kann vom Autor per e-mail angefordert werden

### Kurzbiographie

Univ. Prof. Dr. phil, Mag. pharm. Günther Sperrk studierte Pharmazie und promovierte in Biochemie mit einer Dissertation über oxidative Phosphorylierung in Pflanzenmitochondrien. In den Jahren 1976/77 arbeitete er als Research Fellow am Massachusetts General Hospital, Department for Psychiatry der Harvard Medical School. Er beschäftigte sich dort mit Serotoninrezeptoren und spezifischen Lösionsmodellen des serotoninergeren Systems. In den Jahren 1978-1982 war er als Universitätsassistent am Institut für Biochemische Pharmakologie an der Universität Wien tätig, wo er sein Interesse für die Neurochemie aminergere Systeme, hier vorwiegend in den Basalganglien der Ratte und des Menschen, vertiefte und erste Arbeiten über GABA-Rezeptoren durchführte. Nach seiner Habilitation übernahm er 1982 die Leitung der Abteilung für Neuropharmakologie am Pharmakologischen Institut in Innsbruck und wurde 1991 zum Universitätsprofessor ernannt. Sein primäres wissenschaftliches Arbeitsgebiet liegt in der molekularen Epilepsiegrundlagenforschung, hier insbesondere den Veränderungen peptiderger und GABA-erger Systeme im Rahmen der Temporallappenepilepsie.

### Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. phil, Mag. pharm.  
**Günther Sperrk**  
Institut für Pharmakologie  
Medizinische Universität Innsbruck  
Peter-Mayr-Str. 1a, 6020 Innsbruck  
Tel.: 0043-512-5073710  
e-mail: guenther.sperk@uibk.ac.at