

*Wegen des oftmals bizarren Erscheinungsbildes von epileptischen Anfällen wurde Epilepsiekranken früher nachgesagt, sie seien mit höheren Mächten verbunden oder wären »von Göttlichem ergriffen«. Daher erhielt die Erkrankung den lateinischen Namen »Morbus sacer« – heilige Krankheit. Heutzutage an epileptischen Anfällen zu leiden, bringt oftmals erhebliche soziale Probleme mit sich. Dies mag ein Grund sein, warum diese Erkrankung in der Öffentlichkeit geringe Beachtung findet, und das, obwohl Epilepsie in der Bevölkerung genauso häufig ist wie die Zuckerkrankheit. Göttinger Forscher und Ärzte der Abteilung Klinische Neurophysiologie arbeiten an neuen Methoden und Behandlungsverfahren, die durch magnetische oder elektrische Stimulation eine Normalisierung der überaktiven Nervenzellen bewirken. Mit diesen Strategien sollen Epilepsie-Patienten therapiert werden, die bislang weder medikamentös noch operativ wirksam behandelt werden konnten.*

# Gewitter im Gehirn

Neue Verfahren zur Therapie von Epilepsien

**Frithjof Tergau**

Rund 0,5 Prozent der Menschen leiden an einer Epilepsie, allein in Deutschland gibt es fast 500.000 Epilepsiekranken. Dabei sind nahezu alle Altersstufen gleichermaßen betroffen. Die Ursachen dieser Erkrankung sind vielfältig: Beispielsweise gibt es im Kindesalter einen hohen Anteil an Epilepsieerkrankungen aufgrund von Entwicklungsstörungen, bei älteren Menschen sind Narbenbildungen im Gehirn, verursacht durch Atherosklerose, oft der Grund für das Auftreten epileptischer Anfälle. Aber auch Kopfverletzungen nach Unfällen, Tumore, Entzündungen oder andere pathologische Veränderungen des Gehirns können in jedem Lebensalter zu einer Epilepsie führen. Auch Erbfaktoren spielen eine Rolle, bestimmte Formen der Epilepsie sind vererbbar. Bei dem überwiegenden Teil der Epilepsien, circa zwei Dritteln, ist die Ursache der Erkrankung unbekannt, die Ärzte nennen dies »idiopathisch« (aus sich selbst heraus krankhaft) oder auch »kryptogen« (verborgen).

Obwohl die Mechanismen, die zur Entstehung von Epilepsie führen, im Detail noch ungeklärt sind, ist anzunehmen, dass eine Vielzahl von Faktoren beteiligt

ist. Man geht davon aus, dass Nervenzellen mit einem gestörten Aktivierungsverhalten die Grundlage der Epilepsie darstellen. Ein Ungleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Nervenzellverbindungen mit einem Übergewicht an Erregung und/oder einem Mangel an Hemmung führt immer wieder, dabei nahezu unvorhersehbar, zu epileptischen Anfällen. Dabei können die Erscheinungsformen der Epilepsie ebenfalls sehr verschieden sein, je nachdem welcher Teil des Gehirns an der Entstehung des Anfalls beteiligt ist.

In den meisten Fällen kann die Epilepsie nicht kausal behandelt werden, da die Ursache nicht zu beseitigen ist. Umso wichtiger ist es, dass mit einer entsprechenden Therapie das Auftreten von Anfällen verhindert wird. Wird dieses Ziel erreicht, dann können Menschen mit Epilepsie ein fast normales Leben führen. Schon seit langem sind in der Behandlung von Epilepsien verschiedene Medikamente bekannt, die epileptische Anfälle verhindern. Bei zwei von drei Epilepsie-Patienten führt bereits das erste der gängigen Medikamente zu dem gewünschten Ziel der Anfallsfreiheit, ohne dass

einschränkende Nebenwirkungen in Kauf genommen werden müssen. Bei den zunächst nicht erfolgreich therapierten Patienten, in Deutschland immerhin schätzungsweise 200.000 bis 250.000, wird die Behandlung zur medizinischen, ärztlichen und wissenschaftlichen Herausforderung.

### **Multidisziplinäre Epilepsiediagnostik**

In der Abteilung Klinische Neurophysiologie im Bereich Humanmedizin der Universität Göttingen stellt die erforderliche Diagnostik von Epilepsien, die Optimierung der Behandlung und die Weiterentwicklung neuer Behandlungskonzepte einen besonderen Schwerpunkt dar. Aufbauend auf einer ausgedehnten und auf den einzelnen Patienten zugeschnittenen Diagnostik, bei der eine gut funktionierende Zusammenarbeit sowohl mit den Hausärzten und den niedergelassenen Fachärzten als auch mit verschiedenen anderen Abteilungen innerhalb der Klinik zum Tragen kommt, wird ein Behandlungskonzept für den Patienten festgelegt. Hier wird bereits die enge Verzahnung von ärztlicher und wissenschaftlicher Tätigkeit der Abteilung sichtbar. Eine Vielzahl von neuen antiepileptischen Substanzen ist in den letzten Jahren von der pharmazeutischen Industrie entwickelt worden. Ob sie für die Behandlung taugen, zeigt sich nur in wissenschaftlichen Untersuchungen. Unsere Abteilung hat neben vielen anderen medizinischen Einrichtungen, die



sich auf die Behandlung von Epilepsie-Patienten spezialisiert haben, an der wissenschaftlichen Evaluation zahlreicher neuer Antiepileptika mitgewirkt und ist daran kontinuierlich beteiligt. So besteht hier die Chance, den Patienten, bei denen bisherige Therapien versagt haben, besser wirksame und besser verträgliche Medikamente anbieten zu können.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass ein großes Problem bei dieser so genannten *Pharmakoresistenz* zelluläre Mechanismen zu sein scheinen, die verhindern, dass der Wirkstoff des Medikaments an die Bereiche im Gehirn gelangt, wo die Substanz wirken soll. Diese Resistenz-Mechanismen haben offenbar genetische Grundlagen, über die es bisher kaum Erkenntnisse gibt und die in einer Kooperation mit der hiesigen Abteilung für klinische Pharmakologie und Toxikologie erforscht werden sollen.

Wenn medikamentöse Strategien nicht zum Erfolg führen, stellt sich die Frage, ob die Epilepsie mit einer Operation behandelt werden kann. Um sie zu beantworten, muss geklärt werden, in welchem Bereich des Gehirns die epileptischen Anfälle auftreten. Ebenso zwingend erforderlich ist es nachzuweisen, dass dieser Herd der Epilepsie – oder »epileptogene Fokus« – in einem Hirn-Areal liegt, das operativ entfernt werden kann, ohne dass nachher wichtige Funktionen des Gehirns gestört sind. Die Entscheidung über die Operabilität kann nur auf der Grundlage einer Vielzahl ausgedehnter Untersuchungen getroffen werden, die eine Zusammenarbeit hoch spezialisierter Abteilungen in einer Klinik erfordern. Die Abteilung Klinische Neurophysiologie kooperiert unter anderen mit den Abteilungen Neuroradiologie und Nuklearmedizin, der Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Klinik, der Neurochirurgischen Klinik und der Abteilung für Neuro-

pathologie. Ziel ist es, auf der Grundlage der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse die epileptologische Diagnostik zu verbessern.

Herzstück der Diagnostik ist eine kontinuierliche Messung der Hirnstromkurven (EEG) mit Videoüberwachung über mehrere Tage. Anhand der Aufzeichnungen von epileptischen Anfällen können anschließend Rückschlüsse auf den Entstehungsort der Epilepsie gezogen werden. Niedersachsen verfügt lediglich über zwei solcher mit modernster Technik ausgestatteter Betten, wie sie von der Abteilung Klinische Neurophysiologie betrieben werden. Während mittels MRT (Kernspintomografie) und SPECT (Single Photon Emission Computed Tomografie) Aufnahmen von der anatomischen Struktur und der Stoffwechselaktivität des Gehirns gemacht werden, mit denen die Daten aus der Video-EEG-Analyse ergänzt werden, beschäftigen sich die neuropsychologischen Untersuchungen mit dem Nachweis subtiler Störungen der Gehirnfunktionen, beispielsweise des Gedächtnisses. Alle Untersuchungsergebnisse werden zur Identifikation des epileptischen Herdes im Gehirn des Patienten benötigt und erlauben Rückschlüsse auf mögliche Beeinträchtigungen der Gehirnfunktion nach einer Operation. In einer Kooperation mit der Gedächtnisambulanz der Psychiatrischen Klinik und der Abteilung für medizinische Informatik werden hier in verschiedenen Forschungsprojekten verbesserte Verfahren zur Untersuchung von Patienten mit vermutetem Herd im Frontallappen (Stirnappen) oder Parietallappen (Scheitellappen) des Gehirns entwickelt. Im Rahmen des europäischen Graduiertenkollegs 632 »Neuroplasticity: From Molecules to Systems« der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) wird in Göttingen eine Studie vorbereitet, bei der bei ausgewählten

Patienten eine Untersuchung mit so genannten Positronen-Emissions-Tomografie (PET) als Verfahren zur Kontrastmittel-gestützten Darstellung von Nervenzellverbindungen auf ihre Einsetzbarkeit in der Epilepsiediagnostik evaluiert wird.

Reichen die bisher genannten diagnostischen Verfahren zur Identifikation des epileptischen Fokus nicht aus, dann kann mit Hilfe einer in den Schädel operierten, auf das Gehirn aufgelegten und für einige Tage belassenen Elektrodenplatte das EEG direkt von der Gehirnoberfläche abgeleitet werden. Hierfür ist eine enge Kooperation mit der Neurochirurgischen Klinik erforderlich; dort wird auch im Falle einer erfolgreichen Diagnostik die eigentliche Operation zur Entfernung des epileptischen Herdes durchgeführt.

### **Therapeutische Möglichkeiten durch Hirnstimulation**

Doch es gibt zahlreiche Patienten, bei denen auch eine Operation nicht durchführbar ist oder nicht zum Erfolg führt, in Deutschland schätzungsweise 80.000 bis 120.000 Betroffene. Die meisten der für diese Patienten von verschiedenen internationalen Forschergruppen entwickelten weiteren Therapieoptionen sind noch in der wissenschaftlichen Überprüfung. Keines dieser Verfahren, zum Beispiel die Implantation eines so genannten Vagusnerv-Stimulators oder die Implantation von Elektroden in tief liegende Strukturen des Gehirns oder die Bestrahlung von epileptischem Gewebe, hat sich bisher als eindeutig erfolgreich erwiesen. Dies liegt sicher auch an der Heterogenität der Ursachen von Epilepsie. Umso wichtiger ist die Suche und Entwicklung weiterer therapeutischer Strategien, zumindest um das Spektrum der Behandlungsalternativen zu erweitern.

Die Abteilung Klinische Neuropsychologie hat in den vergangenen Jahren eine Methode untersucht, die als »transkranielle Magnetstimulation« (TMS) bezeichnet wird. Grundlage dieser Therapiestrategie ist, dass in einer auf den Kopf aufgelegten Kupferdrahtspule ein Magnetfeld erzeugt wird, welches ohne Intensitätsverlust schmerzfrei den Schädelknochen durchdringt und Nervenzellen erregen kann. Die Technik ist mit Einzel- und Doppelreizen seit langem bekannt und wird zu diagnostischen Zwecken im klinischen Alltag, aber auch zu wissenschaftlichen Untersuchungen genutzt. Dass durch Stimulation von Nervenzellen eine therapeutische antiepileptische Wirksamkeit erzielt werden kann, erscheint zunächst paradox – doch man muss wissen, dass im Gehirn ein weit verzweigtes Netz exzitatorischer (erregender) und inhibitorischer (hemmender) Nervenzellen existiert, die sich gegenseitig beeinflussen. Eine gezielte Aktivierung der inhibitorischen Nervenzellen könnte den gewünschten Bremseneffekt auf die überaktiven epileptischen Nervenzellen haben.

Grundlage für einen nachhaltigen Effekt – und nur der ist therapeutisch nutzbar – ist die repetitive Anwendung von TMS, kurz rTMS. Obwohl der genaue Mechanismus der rTMS bisher weitgehend unbekannt ist, hat sich gezeigt, dass Serien mit einigen hundert Magnetimpulsen mit einer sehr niedrigen Wiederholrate offenbar zu einer Erregungshemmung im stimulierten Gebiet führten, die für eine bestimmte Zeit nach Ende der Stimulation andauert und dann wieder zurückgeht. Aufbauend auf diese Erkenntnisse wurde in unserer Abteilung eine Pilotstudie durchgeführt, in der bei neun schwerst betroffenen Patienten mit täglich auftretenden epileptischen Anfällen eine Behandlung mit rTMS an mehreren aufeinander folgenden

Tagen erfolgte. Hier konnten bei acht von neun Patienten eine über mehrere Tage anhaltende Besserung der Anfallsituation erzielt werden, bei drei Patienten immerhin eine Reduktion der Anfälle um 50 Prozent über einen Zeitraum von vier Wochen nach der Stimulationsbehandlung.

Diese Ergebnisse, die 1999 veröffentlicht wurden (Tergau et al., 1999), waren zwar ermutigend, sind aber noch sehr vorläufig. Sie bilden den Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen, bei denen zum einen die generelle Wirksamkeit der rTMS auch in Placebo-kontrollierten Studien dargelegt werden soll, zum anderen aber sowohl die Parameter der Stimulation und gegebenenfalls die Auswahl der geeigneten Epilepsie-Syndrome evaluiert als auch der Mechanismus der Wirksamkeit entdeckt werden müssen. Derzeit werden in mehreren Epilepsiezentren in Deutschland Kontroll-Studien hierzu unter Federführung der Göttinger Wissenschaftler durchgeführt. Auch international befassen sich andere Arbeitsgruppen mit der rTMS zur Behandlung der Epilepsien; die bisherigen Ergebnisse (vgl. Theodore et al. 2002; Tergau et al. im Druck) sind durchaus positiv, lassen jedoch erkennen, dass auch mit der rTMS schnelle Erfolge nicht erwartet werden können. Wie die Entwicklung von antiepileptischen Medikamenten meist mehr als ein Jahrzehnt in Anspruch nehmen kann, wird es auch hier einen erheblichen Aufwand erfordern, die antiepileptische Wirksamkeit der rTMS in ausreichender Weise zu belegen oder sie gar zu einem anerkannten Therapieverfahren zu entwickeln.

Eine andere Stimulationstechnik, deren physiologische Grundlagen vermutlich sehr verschieden von der rTMS sind, die aber ebenfalls von potenziellem, klinisch-therapeutischem Nutzen sein könnte, ist die »transkraniel-

**WÄHREND  
ER NOCH SUCHT,  
IST SEIN  
KONTO SCHON DA.**



Für uns ist jeder Kunde etwas Besonderes. Wir bieten Ihnen: Ermäßigte Kontoführungsgebühren durch individuelle Giropreismodelle, Kontoführung in der Geschäftsstelle, per Telefon, PC oder Internet • Girokonto inklusive EC-Karte und Sofort-Dispositionscredit • Günstige Studienendfinanzierung • Individuell Betreuung und Beratung.



**Sparkasse Göttingen**

SEIT 1801

le schwache Gleichstromstimulation« (tDCS). Dieses Verfahren baut auf der Tatsache auf, dass bei Nervenzellen die Spannungsdifferenz zwischen Zellinnerem und Zellumgebung darüber entscheidet, ob sie entlädt oder nicht. Bei normalen Nervenzellen liegt das so genannte Ruhemembranpotenzial bei  $-80$  Mikrovolt. Wird es angehoben, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass eine Kaskade von Mechanismen an der Zellmembran ausgelöst und damit eine Erregung, ein so genanntes Aktionspotenzial, erzeugt wird. Die Überlegung ist, dass eine Absenkung des Ruhemembranpotenzials durch über großflächig auf den Kopf aufgebraute Elektroden applizierten schwachen Gleichstrom die Wahrscheinlichkeit für das Auslösen von Erregungen, so auch in epileptischen Nervenzellen, reduzieren könnte. Im Rahmen enger Sicherheitsrichtlinien sind in unserer Abteilung Experimente durchgeführt worden – zunächst ohne jegliche therapeutische Ausrichtung, sondern im Hinblick auf die prinzipielle Wirksamkeit –, die zeigen, dass die tDCS ein hohes Potenzial zur Modulation der Erregbarkeitseigenschaften von Gehirnzellen, so genannte neuronale Plastizität, hat. Deren Zusammenhänge sind sicher um ein Vielfaches komplexer, als sich das auf den ersten Blick vermuten lässt. In Bezug auf therapeutisch nutzbare Effekte mit lang anhaltenden Veränderungen haben grundlegende Experimente jedoch gerade erst begonnen. Im Rahmen von verschiedenen Kooperationen, national wie international, werden in der Abteilung Klinische Neurophysiologie Untersuchungen an Gewebsschnitten (Slices) und im Tierexperiment durchgeführt. An einem Epilepsiemodell bei der Ratte sind in Zusammenarbeit mit der Tierärztlichen Hochschule Hannover erste Experimente mit tDCS erfolgreich verlaufen.

Die transkraniellen Stimulationsverfahren befinden sich im Hinblick auf ihre Nutzbarkeit zur Therapie neurologischer Erkrankungen noch im Anfangsstadium der wissenschaftlichen Evaluation. Grund genug für die Abteilung Klinische Neurophysiologie, im Juni 2003 zum zweiten Mal nach 1998 die international führenden Experten zu einem viertägigen Symposium nach Göttingen einzuladen, um sich über neue Erkenntnisse auf dem Gebiet von rTMS und tDCS in der Erforschung neuronaler Plastizität auszutauschen. ◀

■ Epilepsy is one of the most frequent neurological disorders. The underlying mechanisms have not yet been completely discovered but the hyperexcitability of neurons is one of the main pathological features. While in two-thirds of the patients first line medication treatment is successful in terms of complete seizure freedom, treatment failure in many patients – more than 100.000 in Germany – represents a medical as well as scientific challenge. This is why epilepsy diagnostics and epilepsy research need to go hand in hand, as is done at the department of Clinical Neurophysiology at the University of Göttingen. In cooperation with several other clinical departments, multidisciplinary diagnostic procedures are continuously evaluated and improved.

## Literatur

**Tergau, F., Naumann, U., Paulus, W. and Steinhoff, B.J.** Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*, 1999, 353: 2209.

**Tergau, F., Neumann, D., Rosenow, F., Nitsche, M.A., Paulus, W., Steinhoff, B.J.** Can Epilepsies be Improved by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation? *Clin Neurophysiol*, in press.

**Theodore, W.H., Hunter, K., Chen, R., Vega-Bermudez, F., Boroojerdi, B., Reeves-Tyer, P., Werhahn, K., Kelley, K.R. and Cohen, L.** Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology*, 2002, 59: 560-562.

For those patients in whom even new antiepileptic drugs as well as surgical intervention have failed, the scientists of the department of clinical neurophysiology of Göttingen have focussed their research on non-invasive brain stimulation techniques. Induction of currents within the brain by repetitively transcranially-applied magnetic stimulation (rTMS) has been shown under particular circumstances to reduce neuronal excitability, thus enhancing inhibitory components of the neuronal network. Promising results of a pilot study underline the need of further investigation of the therapeutic value of rTMS in epilepsy. Another technique with transcranially-applied weak direct currents is also being studied for ■ antiepileptic potential.



*Dr. Frithjof Tergau, Jahrgang 1968, studierte Medizin an der Universität Göttingen, an der er 1995 promoviert wurde. Er begann seine ärztliche Tätigkeit 1996 in der Neurologischen Klinik der Universität Göttingen. Nach einem Forschungsaufenthalt am Institute of Neurology, Queen Square, London (UK) 1997 war Dr. Tergau als Assistenzarzt am Universitätsklinikum Göttingen tätig, bevor er 2001 Oberarzt der Abteilung Klinische Neurophysiologie wurde. Dort leitet er den Bereich Epileptologie. Sein Forschungsinteresse gilt der Neuroplastizitätsforschung unter Verwendung transkranieller Hirnstimulationsverfahren, insbesondere für den Einsatz in der Epilepsie-Behandlung.*