

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J. C. Krieg
Klinik für Neurologie, Direktor: Prof. Dr. W. H. Oertel

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Effekt der Tiefenhirnstimulation des Nucleus Subthalamicus
auf die Anfallslänge und -frequenz im WAG/Rij- und im
Kindling-Modell der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
(Dr. med.)

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Hristos Karakizlis
aus Wolfsburg

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

Am

14.06.07

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan : Prof. Dr. Maisch
Referent : Prof. Dr. Rosenow
1. Korreferent : Prof. Dr. Mayer

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Epilepsien	3
1.1.1 Idiopathisch generalisierte Epilepsien	4
1.1.2 Fokale Epilepsien	5
1.2 Tiermodelle.....	7
1.2.1 Tiermodelle der Absencen Epilepsie	8
1.2.2 Tiermodelle der Temporallappenepilepsie.....	10
1.3 Tiefenhirnstimulation	11
1.3.1 Nigrales Kontrollsystem von epileptischen Anfällen	12
1.4 Hypothese und Ziele der Arbeit.....	14
2 MATERIAL UND METHODEN.....	17
2.1 Versuchstiere und Tierhaltung.....	17
2.2 Operation.....	17
2.3 Versuchsdurchführung.....	20
2.3.1 WAG/Rij-Modell.....	21
2.3.2 Kindling-Modell.....	22
2.4 EEG-Aufzeichnung und –Auswertung.....	26
2.5 Dekapitierung.....	28
2.6 Histologie	28
2.7 Statistische Auswertung.....	28
2.8 Geräte und Substanzen.....	29
2.8.1 Verwendete Substanzen	29
2.8.2 Verwendete Geräte und Materialien	30
3 ERGEBNISSE	31
3.1 Elektrodenpositionen und Stimulationsstärken.....	31

3.1.1	Elektrodenpositionen	31
3.1.2	Stimulationsintensitäten.....	32
3.2	WAG/Rij-Modell.....	33
3.3	Kindling-Modell.....	39
3.4	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	48
4	DISKUSSION	50
4.1	Stimulationsparameter.....	51
4.2	WAG/Rij-Modell.....	52
4.3	Kindling-Modell.....	56
5	ZUSAMMENFASSUNG	62
6	LITERATURVERZEICHNIS	64
7	ANHANG.....	71
7.1	Abbildungen.....	71
7.2	Abkürzungen.....	75
7.3	Abbildungsverzeichnis	77
7.4	Tabellenverzeichnis.....	80
7.5	Verzeichnis akademischer Lehrer	81
7.6	Danksagung	82
7.7	Publikationsliste	83

1 EINLEITUNG

1.1 Epilepsien

Die Epilepsien sind eine Gruppe von Krankheiten, welche durch das wiederholte und unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle definiert sind. Sie stellen eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen dar (Matthes and Schneble, 1992).

Betroffen sind Menschen aller Altersstufen mit Inzidenzspitzen bei Neugeborenen und Kleinkindern und bei Menschen über 60 Jahren. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei etwa 1,4 – 5,7% der Bevölkerung (Hauser et al., 1993), in Hessen gibt es etwa 36000 Betroffene. Die Punktprävalenz, d.h. der Anteil der Bevölkerung mit aktiver Epilepsie während des bisherigen Lebens bis zur Untersuchung beträgt 4/1000. Die kumulative Inzidenz, also die Wahrscheinlichkeit, im Leben irgendwann einmal an einer Epilepsie zu erkranken, liegt zwischen 2 und 5 % (Sander, 1993).

Für Betroffene hat das Erkranken an einer Epilepsie erhebliche gesundheitliche und sozial-medizinische Konsequenzen. So ist die Unfall- und Verletzungsgefahr sowie die Morbidität erhöht. Außerdem besteht in der Regel eine Einschränkung in der Berufswahl und Mobilität (durch Fahrverbot). Des Weiteren werden Schamgefühl, Anfallsangst und soziale Stigmatisierung erlebt.

Die heute etwa 50 bekannten Formen von Epilepsien werden in generalisierte und fokale Epilepsien unterteilt und weiter als symptomatisch, kryptogenetisch oder idiopathisch klassifiziert. Von allen an Epilepsie erkrankten Patienten leiden ca. 50 - 60% an fokalen Epilepsien (Lavados et al., 1992; Hauser et al., 1993; Olafsson et al., 1996). Anfallsfreiheit kann bei etwa 60% der Betroffenen durch medikamentöse Therapie erreicht werden. Bei einem Teil der Patienten mit fokalen medikamentenresistenten Epilepsien (ca. 15%) kann ein chirurgischer Eingriff mit Resektion der epileptogenen Zone zur Anfallsfreiheit und somit zur Heilung führen. Für den Rest der medikamentenresistenten Patienten besteht derzeit kaum eine Aussicht auf Anfallsfreiheit.

Als Ursache der Epilepsien wird eine Störung der Balance zwischen neuronaler Inhibition und Exzitation mit Überwiegen der Erregung von Neuronenverbänden

angenommen, welche zur exzessiven, simultanen elektrischen Entladung von kortikalen Neuronen führt und so Anfälle generiert.

Die Therapie richtet sich je nach Form der Epilepsie auf medikamentöse Verstärkung der inhibitorischen oder Verringerung der exzitatorischen Einflüsse, oder auf die Resektion des epileptogenen Fokus (z.B. bei fokalen medikamentenresistenten Epilepsien).

1.1.1 Idiopathisch generalisierte Epilepsien

Die Bezeichnung idiopathisch generalisierte Epilepsie (IGE) bedeutet, dass ein epileptisches Geschehen unmittelbar in beiden Hirnhälften synchron auftritt und sich keine umschriebene Anfallsursprungszone definieren lässt.

Nach der International League Against Epilepsy (ILAE) werden der IGE folgende Syndrome zugeordnet: Absencen Epilepsie, juvenile myoklonische Epilepsie, Epilepsie mit generalisierten-tonisch-klonischen Anfällen bei Erwachsenen (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989). Die IGE weisen in der Regel von Beginn an eine Bewusstseinsbeschränkung oder motorische Entäußerungen auf.

Absencen-Epilepsie

Eine häufige Form der idiopathisch generalisierten Epilepsien stellt die Absencen-Epilepsie dar. Die Anfälle der regelhaft im Kindes- und Jugendalter auftretenden Absencen-Epilepsie sind gekennzeichnet durch eine kurze, meist nur einige Sekunden anhaltende Vigilanzminderung (starrer leerer Blick) mit fehlender Reaktion auf Ansprechen und Erinnerungslücken mit begleitender 3 Hz Aktivität im EEG (Bureau and Tassinari, 2005). In ca. 8% der Fälle lassen sich die Anfälle durch Photostimulation im EEG provozieren (Baykan et al., 2005).

Therapeutisch führt eine medikamentöse Therapie der Absencen zwar in über 90 % zur Anfallsfreiheit jedoch bleibt für den restlichen Teil der Patienten bislang keine Aussicht auf Heilung, da ein epilepsiechirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt.

1.1.2 Fokale Epilepsien

Fokalen Epilepsie-Syndromen liegt häufig fokale Hirnläsionen zugrunde, d.h. sie sind symptomatisch. Bei fokalen Anfällen bleibt der Anfallsursprung auf ein Gehirngebiet begrenzt, das als Anfallsursprungszone bezeichnet wird (Rosenow and Lüders, 2001). Gehen die fokalen Anfälle mit einer Bewusstseinsbeeinträchtigung einher, wird von komplex-fokalen Anfällen gesprochen. Bei einer Ausdehnung der epileptischen Aktivität über den Fokus hinaus auf das gesamte Gehirn wird dies als sekundäre Generalisierung bezeichnet. Die Ausbreitung der Anfallsaktivität im Gehirn manifestiert sich auch im klinischen Erscheinungsbild des epileptischen Anfalls. Die fokalen Epilepsien werden nach dem Ort des Anfallsursprungs benannt (z.B. Anfallsursprung im Frontallappen, als Frontallappenepilepsie).

Temporallappenepilepsien

Die Anfallstypen, die diese Epilepsieform charakterisieren, sind einfach fokale, komplex-fokale Anfälle ohne sekundäre Generalisierung oder komplex fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung. Bei ungefähr 70 - 80% der Menschen mit einfach fokalen oder komplex-fokalen Anfällen ist der epileptische Fokus im Temporallappen lokalisiert und hierbei meistens im Hippokampus, einer Struktur des limbischen Systems. Circa. 60 - 70% der Patienten mit Temporallappenepilepsie können mit den zur Verfügung stehenden Antikonvulsiva nur unzureichend oder nicht therapiert werden (Schmidt, 1986; Leppik, 1992). Bei Versagen des Medikamentes der ersten Wahl besteht nur noch eine Chance von <10 % auf Anfallsfreiheit unter weiterer medikamentöser Therapie. Für diese Patienten ist derzeit häufig die chirurgische Entfernung des Fokus, d.h. des Hippokampus und angrenzender Regionen, die einzige Möglichkeit, um eine Besserung des Krankheitsbildes zu erreichen.

Mesiale Temporallappenepilepsie bei Hippokampusklerose

Schon vor über 100 Jahren ist das Vorkommen von massiver Volumenminderung und Verhärtungen (Sklerose) im Hippokampus von Menschen mit Temporallappenepilepsien beschrieben worden (Sommer, 1880). Mittlerweile konnten typische Muster dieser Neuronenverluste detaillierter dargestellt werden (Bratz, 1899; Margerison and Corsellis, 1966). Abbildung 2.1 zeigt eine histologische

Darstellung der wesentlichen Strukturen eines normalen Hippokampus, welcher im Menschen und in der Ratte ähnlich sind.

In der Literatur gibt es verschiedene Bezeichnungen für diese Neurodegeneration. Die Bezeichnung, die sich weitestgehend durchgesetzt hat, ist *Hippokampussklerose*, doch auch der Begriff *Ammonshornsklerose* wird noch häufig in der deutschen Literatur verwendet.

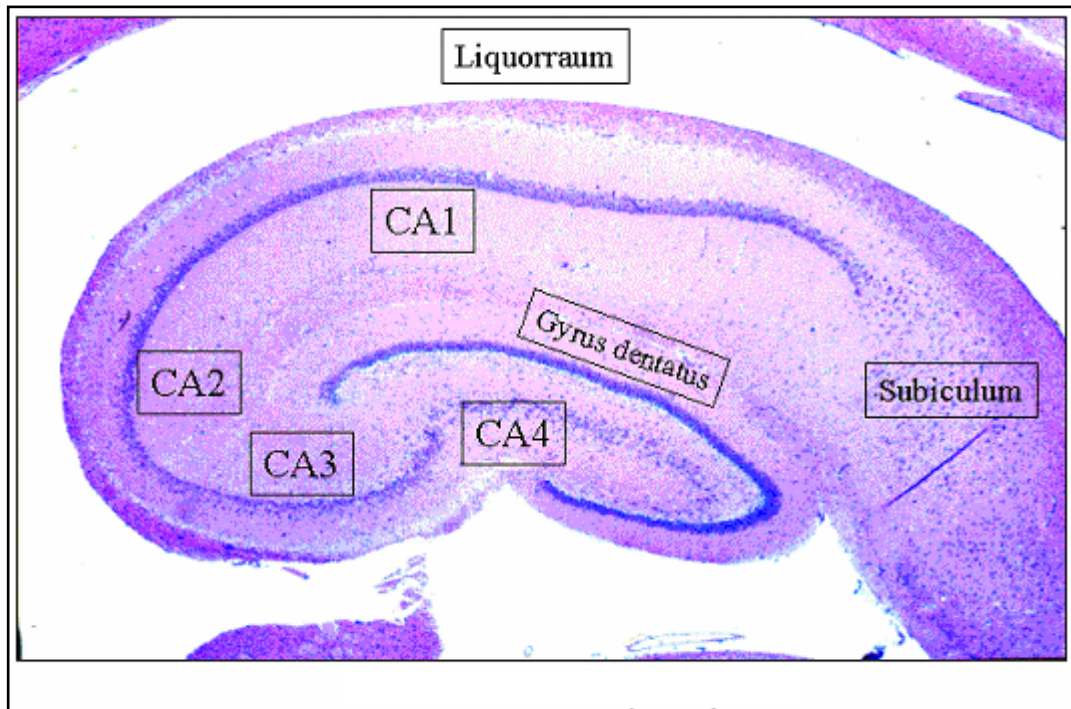


Abb. 1.1.: Darstellung eines Teils des entorhinalen Cortex im histologischen Präparat mit wichtigen Strukturen des Hippokampus. CA = Cornu ammonis.
(Quelle: http://edoc.hu-berlin.de//HTML/schubert_html_21d219b1.png)

Es wird ein direkter Zusammenhang zwischen der Temporallappenepilepsie und der Hippokampussklerose postuliert, da bei anderen Epilepsieformen vergleichbare Neuronenverluste nicht gefunden werden können (Stauder, 1936; Margerison and Corsellis, 1966; Cendes et al., 1993). Allerdings wurde auch berichtet, dass nur ca. 50 - 70% der Patienten mit Temporallappenepilepsie Neuronenverluste im Hippokampus aufweisen (Bratz, 1899; Margerison and Corsellis, 1966).

Neben dem Hippokampus sind auch andere Gehirnregionen bei Patienten mit Temporallappenepilepsie von der Neurodegeneration betroffen. So weisen auch die Amygdala, ebenfalls eine Struktur des limbischen Systems, und der entorhinale Kortex häufig Läsionen auf (Falconer et al., 1964; Margerison and

Corcellis, 1966; Yilmazer-Hanke et al., 2000). In letzter Zeit werden vor allem die Amygdala bei Patienten mit Temporallappenepilepsie intensiver erforscht (Cendes et al., 1993; Hudson et al., 1993; Wolf et al., 1997; Zentner et al., 1999; Salmenpera et al., 2001). Diese Untersuchungen zeigen, dass massive Neuronenverluste auch in amygdaloiden Nuclei bei Patienten mit Temporallappenepilepsien auftreten.

1.2 Tiermodelle

Im Rattenmodell bestehen anerkannte, gut validierte und stabile Modelle sowohl für fokale Epilepsien (z.B. Amygdala-Kindling-, Kainat-, Pilocarpin-Modell), als auch für generalisierte Epilepsien (z.B. WAG/Rij-, GAERS-Modell). Beide in dem Versuchsvorhaben eingesetzten Tiermodelle erfüllen im wesentlichen die Kriterien für Epilepsie-Modelle nach Löscher und Schmidt (s.u.) (Löscher and Schmidt, 1988).

Der Vorteil der Modelle für fokale Epilepsien im Gegensatz zu den Modellen für generalisierte Epilepsien besteht in der Anfallsauslösung zu einem bestimmten Zeitpunkt. Damit können auch Mechanismen der Iktogenese, d.h. die Entstehung, Ausbreitung und Terminierung eines einzelnen epileptischen Anfalls, untersucht werden. Die Anforderungen dieser Epilepsie Modelle sind (Löscher and Schmidt, 1988; Sarkisian, 2001):

- Die Ausbildung von spontanen und wiederholt auftretenden epileptischen Anfällen
- Klinisches Erscheinungsbild der epileptischen Anfälle ähnelt denen beim Menschen
- Altersabhängiger Beginn der Anfälle ähnlich denen beim Menschen
- Die klinischen Anfälle sollten ebenfalls mit epilepsietypischen Potentialen im EEG assoziiert sein
- Pharmakokinetik, Plasmakonzentrationen und Wirksamkeit der Antikonvulsiva sollten sich dem jeweilig zugeordneten Epilepsiesyndrom im Menschen ähnlich verhalten

Bis jetzt erfüllt kein Tiermodell alle diese Kriterien, d.h. für jedes Forschungsvorhaben muss das am besten geeignete Modell ausgewählt werden.

1.2.1 Tiermodelle der Absencen Epilepsie

WAG/Rij-Modell

Die WAG/Rij-Ratte ist ein seit Jahren eingesetztes Tiermodell für Absencen Epilepsien (Van Luijtelaar and Coenen, 1986). Die Abkürzung WAG/Rij steht für „Wistar Albino Glaxo strain, bred in Rijswijk, Netherlands“. Die homozygote Form der WAG/Rij-Ratten entstand aus einer Züchtung über einhundert Generationen. Trotz der Inzucht sind die Ratten fertil und zeigen keine interiktalen Verhaltensauffälligkeiten (Coenen et al., 1992). Das WAG/Rij Modell zeigt hinsichtlich des Vergleichs zu Absencen des Menschen folgende Parallelen auf:

- typische Spike-and-wave Potentiale (Coenen et al., 1992; Sarkisian, 2001)
- Die Spike-Wave-Komplexe sind bilateral symmetrisch und zeigen sich generalisiert über dem gesamten Kortex (Coenen and Van Luijtelaar, 1987).
- durchschnittliche Anfallsdauer von einer bis 45 Sekunden und eine Amplitude von 200 μ V bis 1000 μ V (Coenen et al., 1992)
- Durchschnittliche Anfallsfrequenz von 16 – 18 Anfällen pro Stunde mit einer durchschnittlichen Anfallsdauer von fünf Sekunden (Coenen and Van Luijtelaar, 1987).
- zirkadiane Rhythmik, Auftreten gehäuft in Ruhe- bzw. Inaktivitätsphasen von Ratten (Hellphase) (Drinkenburg et al., 1991; Hellier and Dudek, 1999; Nissinen et al., 2000).
- Die Häufigkeit des Auftretens von Anfällen erhöht sich mit steigendem Lebensalter.
- Keine geschlechtsspezifischen Häufigkeitsunterschiede der Anfälle (Coenen and Van Luijtelaar, 1987).
- Immobilität während einer Absence (Coenen et al., 1992).
- Verhaltensauffälligkeiten wie Kopfnicken, orale Automatismen oder auch Augen zusammenkneifen können auftreten (Coenen et al., 1992; Avoli, 1980)
- antikonvulsiver Effekt bei der Behandlung mit Antiepileptika. Pharmakologische Studien mit Valproat, Trimethadion und Ethosuximide im

WAG/Rij-Modell zeigen diesen Effekt (Peeters et al., 1988; Micheletti et al., 1985).

Die Übertragbarkeit des Wag/Rij-Modells auf die menschliche Absencen Epilepsie ist durch folgenden Faktor eingeschränkt:

- Die Frequenzen der epileptischen Aktivität liegen zwischen sieben und elf Hertz. Für ein ideales Tiermodell wäre eine Frequenz der epilepsietypischen Potentiale von drei bis vier Herz, wie sie beim Menschen auftreten, wünschenswert (McQueen and Woodbury, 1975).

Andere Tiermodelle

Neben dem WAG/Rij-Modell gibt es noch eine Reihe anderer genetischer Absencenepilepsiemodelle wie die „genetic absence epilepsy rats from Strasbourg“ (GAERS) (Marescaux et al., 1992; Sarkisian, 2001) und die als „tremor rat“ (Serikawa et al., 1987), definiert als Ratten mit spontan auftretenden Epilepsien.

Neben den genetisch determinierten Tiermodellen für Absencen-Epilepsien gibt es elektrisch induzierte Tiermodelle für Absencen-Epilepsien, wie die thalamische Stimulation (Sarkisian, 2001; Fisher, 1989) und außerdem chemisch induzierte Tiermodelle mit niedrig dosierter systemischer Pentyleneteratrazol (PTZ) Gabe (Sarkisian, 2001; Fisher, 1989; Snead, III, 1992).

GAERS-Ratten

Die GAERS haben, ähnlich den WAG/Rij-Ratten, spontan auftretende nichtkonvulsive Absencen, die den Absencen des Menschen ähneln (Marescaux et al., 1992).

Das Auftreten der Anfälle der GAERS ist, wie im WAG/Rij-Modell, altersabhängig (Marescaux and Vergnes, 1995; Vergnes et al., 1986) und sie zeigen die selbe Klinik (orale Automatismen, Augen zusammenkneifen und plötzliches Innehalten der Bewegungen) (Vergnes et al., 1982; Marescaux et al., 1992).

Die Unterschiede der beiden Tiermodelle liegen in der stabileren Frequenz der Sharp-und-Wave-Komplexe von etwa 9 Hz und der längeren Anfallsdauer von

durchschnittlich 17 Sekunden bei den GAERS (Vergnes et al., 1982; Marescaux et al., 1992).

1.2.2 Tiermodelle der Temporallappenepilepsie

Kindling-Modell

Als „Kindling“ wird die Entwicklung von Anfällen bezeichnet, die durch regelmäßige fokale elektrische Stimulation (1 – 2 Sekunden) einer Struktur im limbischen System (z.B. der Amygdala) ausgelöst werden und dabei an Schwere und Dauer zunehmen (Goddard et al., 1969). Mit zunehmender Anzahl an Stimulationen steigt der Schweregrad der epileptischen Anfälle. Bei den ersten Stimulationen sind meist nur EEG Veränderungen (Nachentladungen) ohne motorische Anfallsaktivität zu sehen, bei weiteren Stimulationen treten dann fokale Anfälle auf, bis durch die Stimulation mit derselben Stromstärke fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung induziert werden können. Nachdem ausreichend häufig sekundär generalisierte Anfälle elektrisch induziert wurden, ist die Stromstärke zum Auslösen eines epileptischen Anfalls vielfach geringer als vor dem Stimulationsprozess, der als Kindling-Prozess bezeichnet wird (Goddard et al., 1969). Diese erhöhte Exzitabilität, die auch in anderen bis dahin nicht stimulierten limbischen Gehirnregionen nachzuweisen ist, kann noch Monate nach dem Kindling-Prozess festgestellt werden, so dass bei den Ratten durch das Kindling eine Veränderung in der neuronalen Struktur eingetreten zu sein scheint (Goddard et al., 1969; Sato et al., 1990). Aufgrund der durch den Kindling-Prozess verursachten permanenten Veränderungen wird das Kindling-Modell als Epilepsie-Modell angesehen.

Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass die Übertragbarkeit des Kindling-Modells auf den Menschen nicht vollkommen unumstritten ist, da die Anfälle bei dem Tiermodell durch elektrische Stimulationen induziert werden und nicht spontan auftreten.

Dennoch stellt das Kindling-Modell der Ratte heute das am häufigsten genutzte Modell der Temporallappenepilepsie beim Tier dar.

Andere Tiermodelle fokaler Epilepsien

Neben dem Kindling-Modell der Ratte, bei dem elektrisch stimuliert wird, gibt es weitere Modelle fokaler Epilepsien bei der Ratte.

Eine häufig angewandte Vorgehensweise zur Erzeugung epileptischer Tiere ist der Einsatz von konvulsiv wirkenden Substanzen. Als Chemokonvulsiva werden oftmals Kainsäure und Pilocarpin verwendet. Durch die in der Regel einmalige lokale oder systemische Applikation wird ein Status epilepticus induziert, der nach Verstreichen einer Latenzphase zu spontanen fokalen und seltener auch zu sekundär generalisierten Anfällen führt.

Pilocarpin-Modell

Pilocarpin ist ein Agonist am muscarinergen Acetylcholinrezeptor. Durch die systemische Gabe von Pilocarpin entwickeln Ratten fokale bzw. komplex-fokale Anfälle mit sekundärer Generalisierung und einen entsprechenden Status epilepticus (Turski et al., 1983).

Kainsäure-Modell

Das Kainsäure-Modell ist ein Modell für Temporallappenepilepsie, da der durch die Applikation von Kainsäure induzierte Status epilepticus zu ähnlichen pathologischen Veränderungen im Gehirn führt wie sie bei Patienten mit Temporallappenepilepsie beobachtet werden können (Ben Ari et al., 1980; Schwob et al., 1980; Nadler, 1981). Nach einer Latenzphase von ein bis drei Wochen treten bei etwa der Hälfte der Tiere spontane Anfälle auf (Cavalheiro et al., 1982; Cronin and Dudek, 1988; Hellier et al., 1998).

Ein Nachteil der chemisch induzierten Epilepsie-Modelle ist einerseits die große Mortalität von ca. 50 % bei Lithium-Pilocarpin-induziertem Status epilepticus (Sankar et al., 1998) und andererseits die unterschiedliche Empfindlichkeit der Tiere gegenüber den Wirkungen von Kainat. Abhängig von Stamm, Geschlecht, Alter und Gewicht der verwendeten Ratten treten variierende Reaktionen auf (Sperk et al., 1985; Golden et al., 1991; Wozniak et al., 1991; Brines et al., 1995).

1.3 Tiefenhirnstimulation

Neben den Medikamenten können auch neuronale Afferenzen die Balance von Inhibition und Exzitation eines epileptogenen Neuronenverbandes beeinflussen. So war schon (Gowers, 1882) bekannt, dass sensible oder schreckhafte Reize

Anfälle auslösen können, wohingegen das Unterdrücken von Gliedmaßenbewegungen im beginnenden Anfall die Anfallsausbreitung unterbrechen kann (z.B. durch Schlingen). Seit einigen Jahren ist die N. vagus Stimulation als antikonvulsive Therapie etabliert.

1.3.1 Nigrales Kontrollsystem von epileptischen Anfällen (NCES, „nigral control of the Epilepsy System“)

Aus Tierversuchen ist bekannt, dass die Aktivierung von Neuronen des Colliculus superior (CS) eine antikonvulsive Wirkung zeigt (Nail-Boucherie et al., 2002). Iadarola und Gale beschrieben 1980 einen antikonvulsiven Effekt von gamma-Aminobuttersäure (GABA) in der Substantia nigra. (Iadarola and Gale, 1982; Gale and Iadarola, 1980).

Aus diesen Beobachtungen entstand die Hypothese eines endogenen Kontrollsystems gegen Anfälle, der so genannten „antikonvulsiven Zone im dorsalen Mittelhirn“, nahe des CS („dorsal midbrain anticonvulsant zone“, DMAZ). Hauptelement dieses endogenen Kontrollsystems stellt die Substantia nigra pars reticulata (SNpr) dar und eine Inhibierung scheint protektiv gegen epileptische Anfälle in verschiedenen Tiermodellen mit Epilepsien zu sein (Depaulis et al., 1994; McNamara et al., 1984; Deransart et al., 1998b; Gale, 1985).

Die Verschaltungen zwischen den Kerngebieten der Basalganglien wurden bereits im Tiermodell untersucht und es konnten folgende Befunde der Beziehungen untereinander erhoben werden. Es existieren zwei verschiedene Wege der Aktivierung der Basalganglien. Zum einen der direkte und zum anderen der indirekte striato-nigrale Weg. Beim direkten striato-nigralen Weg erhält die SNpr monosynaptische Afferenzen aus dem Striatum, bestehend aus Caudatum/Putamen und N. accumbens. Diese sind inhibitorisch und GABAerg, Substanz-P oder Dynorphin vermittelt (Besson et al., 1990). Beim indirekten polysynaptischen striato-nigralen Weg erhält der Globus pallidus externus (GPe) stark inhibitorische GABAerge Afferenzen vom Striatum (Alexander and Crutcher, 1990; Graybiel, 1990) (Abb.2.2).

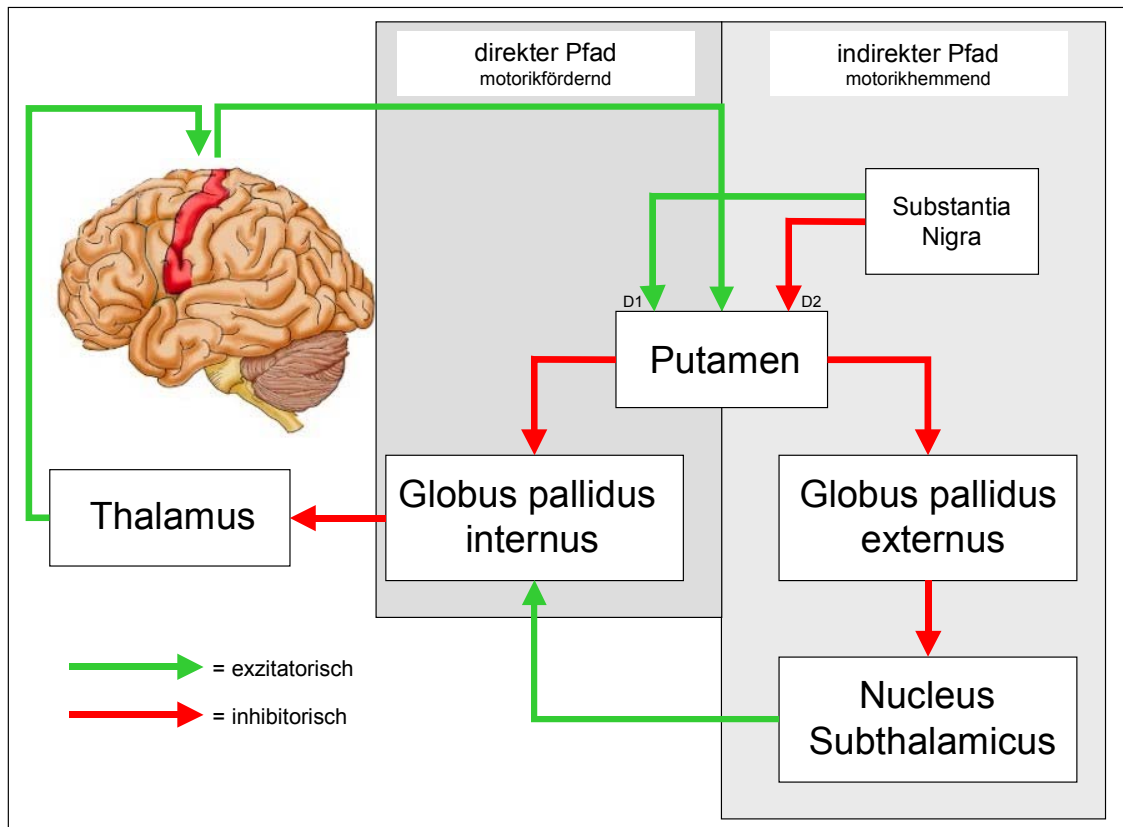


Abb. 1.2.: Schematischer Überblick über die Verschaltung der Basalganglien

Es konnte nachgewiesen werden, dass die DMAZ im Ruhezustand unter inhibitorischem Einfluss tonisch-feuernder GABAerger Zellen aus der SNpr steht (Parent and Hazrati, 1995). Die SNpr selbst steht im Ruhezustand sowohl unter tonisch-exzitatorischem glutamatergem Einfluss des STN als auch unter phasisch-inhibitorischem Einfluss durch den Globus pallidus externus (GPe) (Parent and Hazrati, 1995; Smith et al., 1998).

Die Unterbrechung dieses inhibitorischen Einflusses der SNpr führt zu einer gesteigerten Aktivität der DMAZ, welche demnach durch Inhibition der SNpr direkt, Aktivierung des GPe, oder Inhibition des STN erreicht werden kann (Redgrave et al., 1992; Loddenkemper et al., 2001; Chevalier et al., 1985).

Dieser Effekt konnte auch durch Injektion von GABA-Agonisten Muscimol (Depaulis et al., 1989) und Benzodiazepinen (King et al., 1987) in die SNpr, bzw. durch ihre direkte Schädigung (Garant and Gale, 1983) einerseits und Inhibition des STN durch GABA-Agonisten Muscimol (Dybdal and Gale, 2000; Veliskova et al., 1996) oder die direkte Schädigung des STN (Ryan and Sanders, 1994) andererseits bestätigt werden.

Momentan sind die efferenten Verbindungen der DMAZ noch nicht näher charakterisiert, jedoch konnte der antikonvulsive Effekt durch Blockade der inhibitorischen striatotektalen Verbindungen nachgewiesen werden (Garant and Gale, 1985).

In weiteren Studien wird postuliert, dass auch efferente Faserverbindungen des STN zu anderen Kerngebieten, z.B. zum Nucleus endopeduncularis, bzw. die Projektionen der SNpr, z.B. zum Thalamus ebenfalls einen Einfluss auf die epileptische Aktivität haben (Benazzouz et al., 1995; Lanciego et al., 2004; Vonck et al., 2005).

Mehrere tierexperimentelle Studien konnten die Rolle der DMAZ für die Anfalls-suppression belegen. Intranigrale Injektionen von NMDA-Antagonisten in die SNpr führten zu einer Suppression myoklonischer (Xie et al., 1991), tonischer (Meldrum et al., 1988), tonisch-klonischer (De Sarro et al., 1984; Turski et al., 1986; Meldrum et al., 1988; Worpel et al., 1992) und fokaler Anfälle mit sekundärer Generalisierung (Dybdal and Gale, 2000). Eine Anfallssuppression konnte durch Injektion von GABA-Agonisten in den STN hervorgerufen werden. Diese Injektionen führten zu einer Reduktion tonisch-klonischer (Dybdal and Gale, 2000; Veliskova et al., 1996) und fokaler Anfälle mit sekundärer Generalisierung (Dybdal and Gale, 2000).

1.4 Hypothese und Ziele der Arbeit

Die Stimulation des STN ist ein bereits beim Menschen als Therapie des M. Parkinson etabliertes Verfahren, welches mit einer nur geringen Morbidität (2%) behaftet ist (Goodman et al., 2006) und dessen Anwendung sich leicht auf Patienten mit medikamentenresistenten Epilepsien übertragen ließe.

Die antiepileptische Wirksamkeit der Inaktivierung des STN durch eine Hochfrequenzstimulation (HFS) ist bisher erst einmal bei der GAERS Ratte untersucht worden. Eine bilaterale Tiefenhirnstimulation im STN in den Anfall konnte, im Gegensatz zu einer unilateralen Stimulation, eine Suppression der Spike und Wave Komplexe (SWK) zeigen (Vercueil et al., 1998). Durch eine zehn minütige bilaterale kontinuierliche HFS-STN konnte nur eine vorübergehende Suppression der SWK, welche ca. zwei Minuten anhielt, gezeigt werden. Eine Erhöhung der Stromstärke führte nur zum Auftreten von motorischen Nebenwir-

kungen, jedoch nicht zu einer weiteren Reduktion der SWK (Vercueil et al., 1998).

Bei fünf Patienten mit therapieresistenter und nicht operabler fokaler Epilepsie wurde in Grenoble (Frankreich) eine STN-HFS als Therapie durchgeführt (Chabardes et al., 2002). Des Weiteren wird in unkontrollierten klinischen Studien eine Tiefenhirnstimulation bei Patienten mit fokalen Epilepsien des mesialen Tempallappen angewandt (Vonck et al., 2005), es sind jedoch noch keine ausreichenden Daten systematischer Untersuchungen von Tiefenhirnstimulation vorhanden.

Obwohl die Tiefenhirnstimulation und am Menschen in unkontrollierten Studien angewandt wird, gibt es bislang noch keine überzeugenden und ausreichenden Daten hinsichtlich der Effektivität verschiedener Stimulationsparadigma. Zur Etablierung der Tiefenhirnstimulation beim Menschen fehlen insbesondere noch tierexperimentelle Daten zur Frage, welche Stimulationsparameter die größte Wirksamkeit aufweisen. Ziel der hier vorgelegten Arbeit war die Ermittlung der Effektivität verschiedener Stimulationsparadigma (chronisch-intermittierende Stimulation, kontinuierliche Stimulation, Stimulation in den Anfall) im Tiermodell für generalisierte (WAG/Rij-Modell) und fokale (Kindling-Modell) Epilepsien

WAG/Rij-Modell

Im Wag/Rij-Modell ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Hat die Auswahl des Stimulations-Paradigma Einfluss auf die Anfallsdauer bzw. Anfallsfrequenz? Zur Beantwortung dieser Frage wurde eine kontinuierliche HFS-STN, welche in dem GEARS Modell keine Wirksamkeit gezeigt hatte, mit einer chronisch-intermittierenden Hochfrequenzstimulation im Nukleus Subthalamicus (HFS-STN) verglichen.
2. Des Weiteren sollte analysiert werden ob, eine chronisch-intermittierende Stimulation (130 Hz, 30 sec., alle fünf min über 60 min) des STN das Auftreten von Absencen unterdrücken kann. Welchen Einfluss hat die Stimulation auf die Anfallshäufigkeit und kumulative Anfallsdauer und gibt es akute bzw. Langzeiteffekte der Tiefenhirnstimulation?

Kindling-Modell

Hier soll der Einfluss der Stimulation des STN auf die Anfallsschwelle, auf die Anfallsdauer und die Anfallsstärke bzw. den Anfallstyp nach Racine (Racine, 1972) ermittelt werden.

Die primäre Absicht liegt in der Beantwortung der Fragen, ob:

1. eine Tiefenhirnstimulation im STN in den Anfall einen antikonvulsiven Effekt aufweist und
2. eine chronisch-intermittierende Tiefenhirnstimulation für eine Stunde eine Anhebung der Anfallsschwelle bewirkt.

Weiterhin ist von Interesse, ob sich durch die Tiefenhirnstimulation eine Reduktion der Anfallsstadien nach Racine einstellt (Racine, 1972).

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Versuchstiere und Tierhaltung

Für die Experimente wurden männliche Wistar-Ratten der Firma Harlan/Winkelmann, Borcheln verwendet. Das Alter der Tiere betrug zu Beginn der Versuche drei bis sechs Monate. Das Gewicht lag zwischen 250g und 320g.

Die Tierhaltung erfolgte in einem klimatisierten Tierstall bei einer Raumtemperatur von 22°C, einer relativen Luftfeuchtigkeit von 70% und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12 Std. (hell: 07:00 Uhr bis 19:00 Uhr). In der Eingewöhnungszeit von einer Woche wurden die Tiere in Gruppen zu je vier Tieren in Plexiglas Käfigen untergebracht (Höhe 20 cm, Breite 40 cm, Tiefe 30 cm). Nach einer Woche wurden die Tiere operiert und anschließend jeweils isoliert in Plexiglas-Käfigen (Höhe 40 cm, Breite 40 cm, Tiefe 30 cm), die von der Feinmechanikwerkstatt des Physiologischen Instituts der Universität Marburg speziell angefertigt wurden, untergebracht. Hierdurch wurde der Kontakt der an der Kalotte befestigten Steckbuchsen mit dem Käfigdeckel vermieden und die Haltbarkeit dieser Buchsen optimiert. In der gesamten Phase des Experimentes hatten die Ratten freien Zugang zu Standardfutter (Altromin[®]) und Wasser aus einer Saugflasche.

2.2 Operation

Die Tiere wurden mittels intramuskulärer Injektion mit Ketamin (Ketavet[®], 100mg/kg) und Xylazin (Rompun[®], 2%) narkotisiert. Nach Feststellung einer ausreichenden Narkosetiefe, durch Schmerz- und Druckreiz an einer Hinterpfote, wurde der Kopf rasiert und das Tier in den Stereotaxierahmen intraaural eingespannt. Der Zahnbalken des Rahmen wurde in der interauralen Linie (TB: -3,3) fixiert.

Nach Desinfektion und Freipräparieren der Schädeldecke wurden Bregma und Lambda nach der Säuberung mit H₂O₂ (30%) dargestellt. Bregma wurde als charakteristische Suturenkreuzungen der Rattenkarlotte als Orientierungspunkt für die weitere Stereotaxie genutzt.

Anschließend wurde die Schädelkalotte dreimal punktuell, jeweils rechts und links 1 mm anterolateral von Bregma und mittig 1 mm posterior von Lambda, mit Hilfe eines 0,9 mm starken Dentalbohrers bis zur Dura mater trepaniert. An diesen Stellen wurden drei Schrauben in der Kalotte fixiert (siehe Abb. 2.1.).

Die Schrauben dienten einerseits als Halte- bzw. Fixationsschrauben und andererseits als Ableitelektroden für das EEG. Die Ableitelektroden setzen sich aus den jeweils in der Kalotte befestigten Schrauben und einem mit Teflon isolierten Draht, der am oberen Ende mit einer Buchse von ca. zehn mm Länge und einem Durchmesser von 0,1 mm (Eigenproduktion) verbunden ist, zusammen (siehe Abb. 2.2).

Als Koordinaten für die Implantation der bilateralen Stimulationselektroden im Nucleus Subthalamicus (STN) wurden von Bregma ausgehend anterior/posterior (a/p) -3.8mm , mediolateral (m/l) $\pm 2,5\text{ mm}$ und dorsoventral (d/v) $-8,0\text{ mm}$ nach dem Atlas von Paxinos und Watson (1998) gewählt (siehe Abb. 3.1.). An den ermittelten Koordinaten wurde ebenfalls mit Hilfe des Dentalbohrers die Schädeldecke punktuell bis zur Dura mater eröffnet. Anschließend wurden STN Stimulationselektroden versenkt und mittels eines Kaltpolymerisators (Paladur®) an der Kalotte fixiert. Bei den STN-Elektroden handelte es sich um bipolare konzentrische Stimulationselektroden SNE-100 der Firma Hugo Sachs (Deutschland) aus „stainless steel“ mit einem Außendurchmesser von 0,4 mm und einem Innendurchmesser von 0,2 mm, sowie einer Länge von 8 mm (siehe Abb. 2.2.)

Kindling-Modell

Im Kindling-Modell wurde zusätzlich eine bipolare mit Teflon isolierte und ge-drillte Elektrode (Eigenproduktion) in der rechten basolateralen Amygdala (BLA) implantiert. Über diese Elektrode wurde in der BLA sowohl stimuliert als auch abgeleitet (siehe Abb. 2.2.)

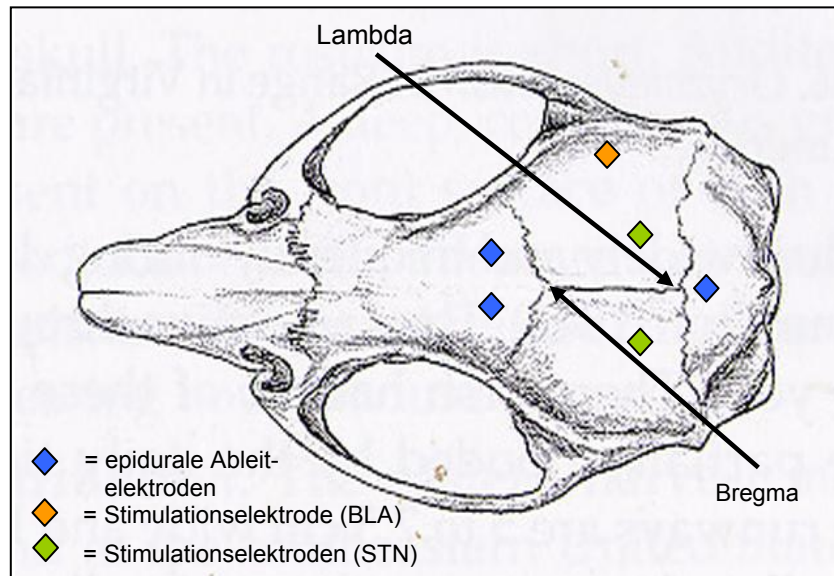


Abb. 2.1.: Aufsicht auf den Rattenschädel mit Darstellung der Lokalisation der Ableite- und Stimulationselektroden im WAG/Rij- und im Kindling-Modell. Bis auf die Stimulationselektrode im BLA, die nur im Kindling-Modell verwandt wurde, sind alle anderen Elektroden sowohl im WAG/Rij- als auch im Kindling-Modell implantiert worden.

Nach dem Atlas von (Paxinos and Watson, 1998) wurden die Koordinaten von Bregma ausgehend A/P $-2,2$ mm, M/L $-5,0$ mm und D/V $-8,2$ mm ausgewählt (siehe Abb. 2.2.). Die Implantation und Fixierung der BLA-Elektrode erfolgte wie die der STN-Elektroden.

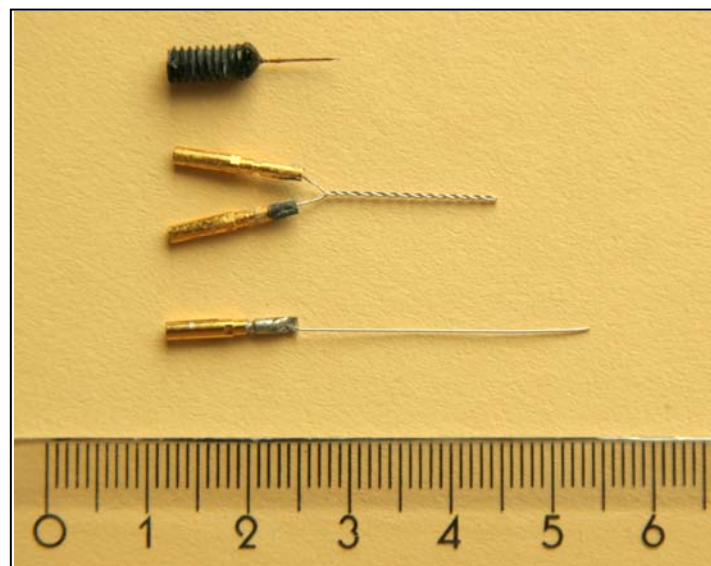


Abb. 2.2.: Aussehen und Größe der EEG-Ableit-elektrode (unten) sowie der STN-Stimulationselektrode (oben) im Kindling- und im WAG/Rij-Modell. Im Kindlingmodell wurde zusätzlich noch die BLA-Stimulationselektroden (mitte) implantiert.

Die bipolaren Elektroden wurden zusammen mit den anderen EEG-Elektroden mit einem dreipoligen (WAG/Rij-Modell) bzw. fünfpoligen (Kindling-Modell) Stecker verbunden. Es folgte die endgültige Fixierung mit Zahnzement (Paladur®).

Anschließend wurde die Wunde geklammert, mit Betaisadonna desinfiziert, die Ratte markiert, in einen Einzelkäfig gelegt und bis zum Beginn der Versuche täglich an den Menschen gewöhnt.

2.3 Versuchsdurchführung

Nach einer Erholungszeit von einer Woche wurde mit den Versuchen begonnen. Im *WAG/Rij-Modell* wurden zwei verschiedene Versuche durchgeführt. Eine kontinuierliche (Versuch 1) und eine chronisch-intermittierende (Versuch 2) therapeutische Stimulation.

Die Versuche im *Kindling-Modell* gliederten sich in zwei Phasen. Die erste Phase stellt das Kindling dar und die Zweite die therapeutische Stimulation.

Diese zweite Phase gliedert sich chronologisch in die Ermittlung der „Post-Kindling afterdischarge threshold“ (Post-Kindling ADT), eine Schwelle bei der epilepsietypischen Potentiale (ETP) auftreten. Daran schloss sich die „Post-ADT ohne HFS-STN“ an. Dieser Teil des Versuchsaufbaus diente der Kontrolle für die darauf folgende „Post- ADT mit HFS-STN“. Im letzten Teil des Experiments wurde die „chronisch intermittierende HFS-STN“ (siehe Abb. 2.5.) durchgeführt.

Alle therapeutischen Stimulationen wurden bilateral im STN mit einer Frequenz von 130 Hz und einer Impulsdauer von 60 μ s durchgeführt (HFS-STN). Diese Stimulationsparameter wurden einerseits gewählt um die Ergebnisse mit denen der bisherigen Literatur auf diesem Gebiet (Vercueil et al., 1998) vergleichen zu können und andererseits, untersuchen zu können, ob Hochfrequenzstimulation im STN (HFS-STN) in einem Epilepsiemodell der Ratte bei 130 Hz, einen größeren antikonvulsiven Effekt aufweist, als andere Stimulationsfrequenzen (200 Hz und 800 Hz) (Lado et al., 2003).

Zu Beginn der Versuche wurde die Intensität der Stimulationsstärke im STN für jede Ratte individuell ermittelt. Initial wurde mit einer Stärke von 15 μ A stimuliert und die Intensität anschließend jeweils um 20% gesteigert (15 μ A, 18 μ A, 21,6 μ A usw.) bis klinisch motorische Nebenwirkungen festzustellen waren. Diese äußerten sich in Form von Drehbewegungen, Faszikulationen, generalisierter Tonusierung und Immobilität.

Bei den nun folgenden Versuchsschritten wurde 20% unter der ermittelten motorischen Nebenwirkungsschwelle (NWS) stimuliert. Während der gesamten Versuchsdurchführungen wurde ein EEG aufgezeichnet, sowie im Kindling-Modell, jeweils nach Stimulation der BLA-Elektrode, die klinische Anfallsstärke dokumentiert.

2.3.1 WAG/Rij-Modell

Im WAG/Rij-Modell wurden zwei verschiedene Paradigmen untersucht.

1. kontinuierliche HFS-STN (Versuch 1)
2. chronisch-intermittierende HFS-STN (Versuch 2)

Bei der kontinuierlichen HFS-STN wurde elektroenzephalographisch eine Vorlaufphase (PS1 = **pre stimulation-1**) von zehn Minuten abgeleitet. Danach folgte eine zehnminütige HFS-STN (DS1 = **during stimulation-1**). Hieran schloss sich eine zehnminütige Nachlaufphase (AS1 = **after stimulation-1**) an.

Die chronisch-intermittierende HFS-STN unterschied sich in der Versuchsdurchführung von der kontinuierlichen HFS nur im zeitlichen Ablauf. Während der chronisch-intermittierenden Stimulation wurde alle fünf Minuten für 30 Sekunden bilateral im STN stimuliert. Die Vorlauf- und Nachlaufphase sowie die HFS-STN betragen hierbei jeweils eine Stunde.

Der Versuch 1 wurde nach vier, der Versuch 2 nach sieben Tagen wiederholt. (PS2 = **pre stimulation-2** , DS2 = **during stimulation-2** und AS2 = **after stimulation-2**). Eine graphische Darstellung der Versuchsdurchführungen (Versuche 1 und 2) zeigt Abb. 3.3. In den Versuchsdurchführungen wurden jeweils die kumulative Anfallsdauer und Anfallshäufigkeit aller drei Versuchsabschnitte dokumentiert.

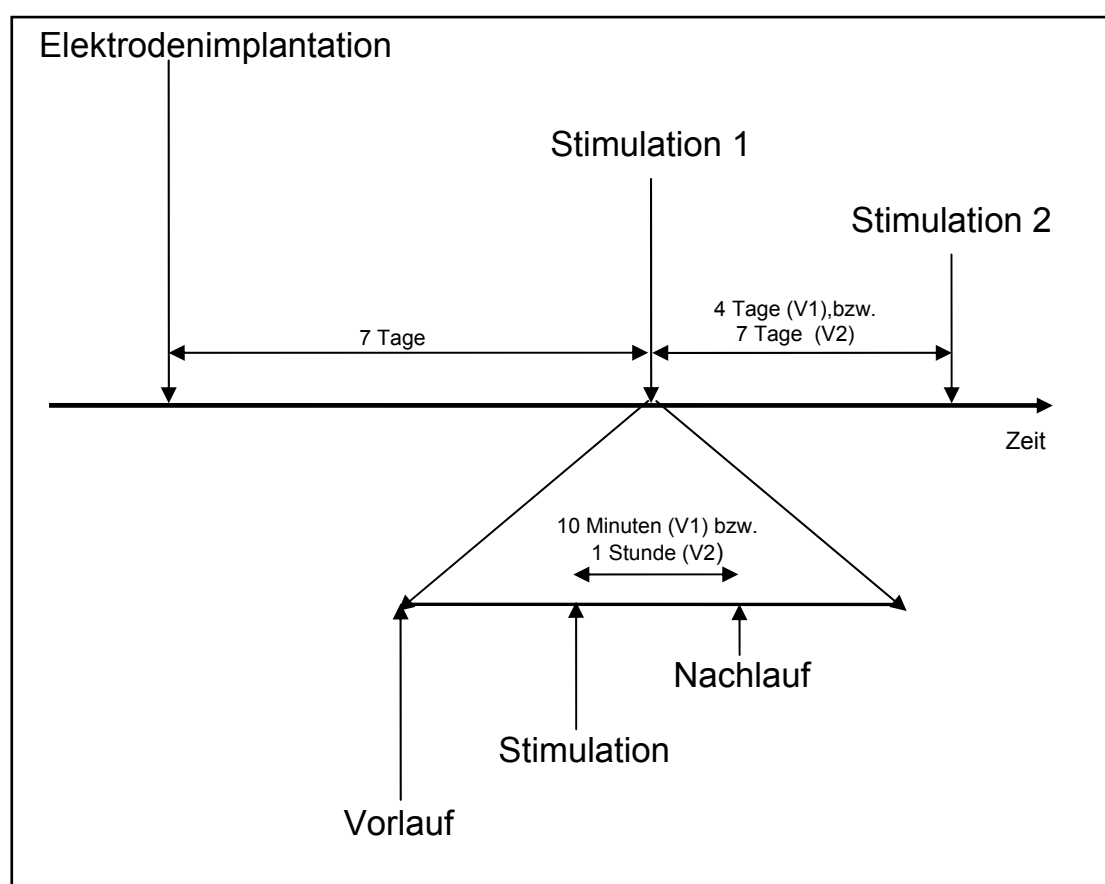


Abb. 2.3.: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Versuche 1 und 2 im WAG/Rij Modell. Nach der Elektrodenimplantation schloss sich eine einwöchige Regenerationsphase an. Anschließend folgte die erste Stimulation mit einer Vorlaufphase (PS), einer Stimulationsphase (DS) und einer Nachlaufphase (AS). Eine zweite Stimulation wurde vier (Versuch 1, V1) bzw. sieben Tage (Versuch 2, V2) nach der ersten Stimulation durchgeführt. Die Vorlauf-, Stimulations- und Nachlaufphasen betragen zehn Minuten (Versuch 1) bzw. eine Stunde (Versuch 2).

2.3.2 Kindling-Modell

Der Begriff Kindling (engl. to kindle = etw. anzünden) beschreibt eine Epileptogenese, die durch tägliche Stimulation z.B. im Bereich des limbischen Systems hervorgerufen wird. In der vorliegenden Arbeit wurde die Stimulation in der rechten basolateralen Amygdala (BLA) durchgeführt.

Sieben Tage nach der Elektrodenimplantation wurde mit dem Kindling-Protokoll begonnen. Dazu wurde ein fünfadriges Kabel an den zuvor modellierten Aufbau fixiert. Durch dieses wurde für eine Sekunde mit einer Stärke von $500 \mu\text{A}$, einer Frequenz von 50 Hz und einer Einzelimpulsdauer von einer ms stimuliert.

Außer dem Oberflächen-EEG, welches über die implantierten Ableitelektroden abgeleitet wurde, wurde auch ein Tiefenhirn-EEG über die in der BLA implantierten Elektroden abgeleitet. Die Problematik des Ableitens und Stimulierens

über identische Elektroden wurde mit Hilfe einer so genannten „Switch-Box“ gelöst. Diese durch das zentrale Entwicklungslabor für Elektronik der Philipps-Universität Marburg, Deutschland (Dipl. Ing Ulrich Müller) speziell angefertigte Box ermöglichte durch ein Umschalten der Verbindung von der Ratte zum EEG-Gerät zu einer Verbindung von der Stimulationseinheit hin zu der Ratte, ein Ableiten und Stimulieren über dieselbe Elektrode (siehe Abb. 2.4.) mit Unterbrechung der EEG Registrierung von kurz vor dem Stimulus bis kurz danach.

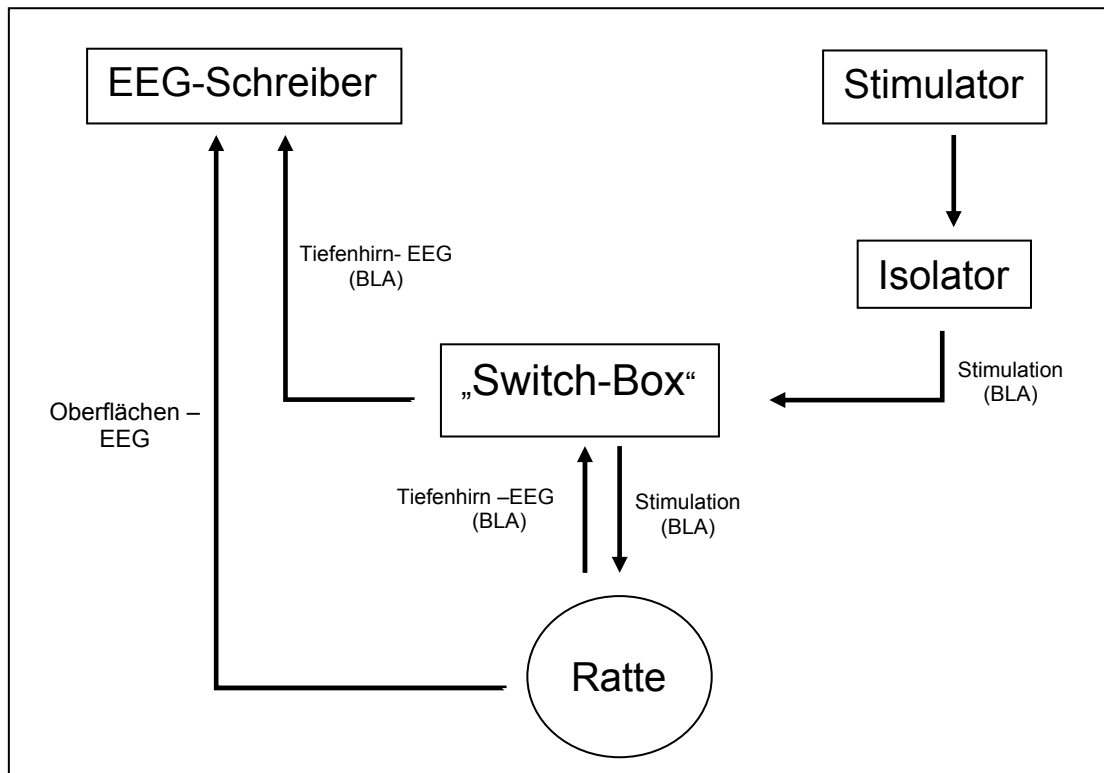


Abb. 2.4.: Versuchsaufbau im Kindling Modell. Auf dem EEG-Schreiber das Oberflächen EEG direkt von der Ratte abgeleitet. Das Tiefenhirn EEG von der rechten basolateralen Amygdala (BLA) wird von vom EEG-Schreiber via „Switch-Box“ abgeleitet. Während der Induktion eines Anfalls im rechten BLA schaltet die „Switch-Box“ vom EEG Schreiber auf den Stimulator und Isolator um. Während dieser Zeit wird kein Tiefenhirn EEG abgeleitet. Somit kann über die Tiefenhirnelektroden wahlweise ein EEG vom rechten BLA aufgezeichnet bzw. im rechten BLA stimuliert werden.

Bestimmung der Prä-Kindling Nachentladungsschwelle (ADT):

Zu Beginn des Versuchs wurde zunächst die „prä-Kindling“ afterdischarge threshold (Prä-Kindling ADT) ermittelt, die Schwelle bei der unter ansteigender Stimulation erstmalig epileptische Potentiale auftreten. Dazu wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet und anschließend in der BLA initial mit einer Stimulationsstärke von $15\mu\text{V}$ gereizt. Die Stimulationsdauer betrug eine Sekunde, die Stimulationsfrequenz 50 Hz. Der Einzelimpuls dauerte eine ms. Nach-

folgend wurde die Stimulationsstärke bis zum Auftreten der epileptischen Nachentladungspotentiale alle 90 Sekunden um jeweils 20% gesteigert.

Kindling:

Am zweiten Tag der Versuchsdurchführung begann das Kindling. Einmal täglich (morgens zwischen 7.30h und 8.30h) wurde in der basolateralen Amygdala (BLA) mit 500 μ V erneut über eine Sekunde mit 50 Hz stimuliert und anschließend ein EEG abgeleitet. Die Dauer der Nachentladungspotentiale und die klinische Anfallsdauer wurden notiert.

Weiterhin wurde die Anfallsstärke (SS = **S**eizure **S**everity) gemäß Racine et al. (1972) dokumentiert, wonach Anfälle in fünf Stadien eingeteilt werden (siehe Tabelle 2.1.).

subklinische Anfälle	
Stadium 0	keine sichtbare motorische Anfallsaktivität
fokale Anfälle	
Stadium 1	Immobilität, schwacher Fazialklonus (stereotypes Schnüffeln, Schließen des ipsilateralen Auges)
Stadium 2	starker Fazialklonus (Kopfnicken, Kaubewegungen)
generalisierte Anfälle	
Stadium 3	unilateraler Vorderextremitätenklonus
Stadium 4	Aufrichten des Rumpfes und bilateraler Vorderextremitätenklonus
Stadium 5	Aufrichten des Rumpfes, bilateraler Vorderextremitätenklonus, Verlust der Stellreflexe (Hintenüberfallen)

Tab. 2.1.: Anfallsstadien im Kindling-Modell der Ratte (modifiziert nach Racine, 1972)

Die **Anfallsdauer** beschreibt die Zeit vom Beginn der Stimulation bis zum sichtbaren klinischen Ende der klinisch fokalen bzw. generalisierten Anfallsaktivität.

Die **Nachentladungsdauer** (ADD) ist die Zeit nach dem Stimulationsartefakt, in der epileptische Potentiale (Spikes) auftreten, die mindestens das Doppelte der Amplitude des Ruhe EEG aufweisen und eine minimale Frequenz von einem Hz haben. Das Auftreten einer zweiten Periode von Spikes nach einer Ruhephase wird als sekundäre Nachentladung bezeichnet. Diesen konnte bisher keine klinische Relevanz zugeordnet werden.

Post-Kindling ADT:

Vier Tage nach Erreichen des 15. Anfalls des Stadiums 5 fand eine erneute Bestimmung der ADT statt. Dies geschah in der gleichen Weise wie die der Prä-Kindling ADT. Eine Nachentladungsschwelle wurde fünfmal im Abstand von vier Tagen bestimmt und ein Mittelwert errechnet.

Post-ADT ohne HFS-STN

Im Anschluss wurden die Ratten erneut 20 Tage lang jeden 4. Tag stimuliert. Das Stimulationsverfahren war wie beim Kindling. Diesmal mit einer Intensität die ausgehend vom errechneten Mittelwert des Post-Kindling ADT um 20% höher lag. Dokumentiert wurden wieder die ADD, die klinische Anfallsdauer und die Anfallsstärke. Die so ermittelte Dauer der Anfälle diente als Baseline.

Post-ADT mit HFS-STN

Nach weiteren vier Tagen begann die Therapie mit einer HFS-STN. Dazu wurde wieder ein Anfall mittels Stimulation in der BLA ausgelöst (Mittelwert Post-Kindling ADT +20%). Fünf Sekunden nach Induzieren des Anfalls schloss sich eine HFS-STN von 5 Sekunden an. Die Intensität der STN Stimulation richtete sich nach der zuvor bestimmten NWS (siehe 2.3).

Chronisch-intermittierende HFS-STN:

In den nun folgenden 20 Tagen wurden die Ratten jeden 4. Tag wie beim Modell der WAG/Rij Ratten mit chronisch-intermittierender HFS-STN (60min, alle 5 min für 30s) stimuliert. Nach der einstündigen Stimulation wurde eine ADT ermittelt. Begonnen wurde wieder bei einer Stimulationsstärke von 15 μ A in der rechten BLA, welche dann jeweils um 20% gesteigert wurde, bis epilepsietypische Potentiale bzw. klinische Anfälle auftraten. Die ermittelten Nachentladungsschwellenwerte wurden mit den Ausgangswerten direkt nach der Kindlingprozedur (Post-Kindling ADT) verglichen. Abbildung 2.5. zeigt graphisch den Ablauf im Kindlingversuch.

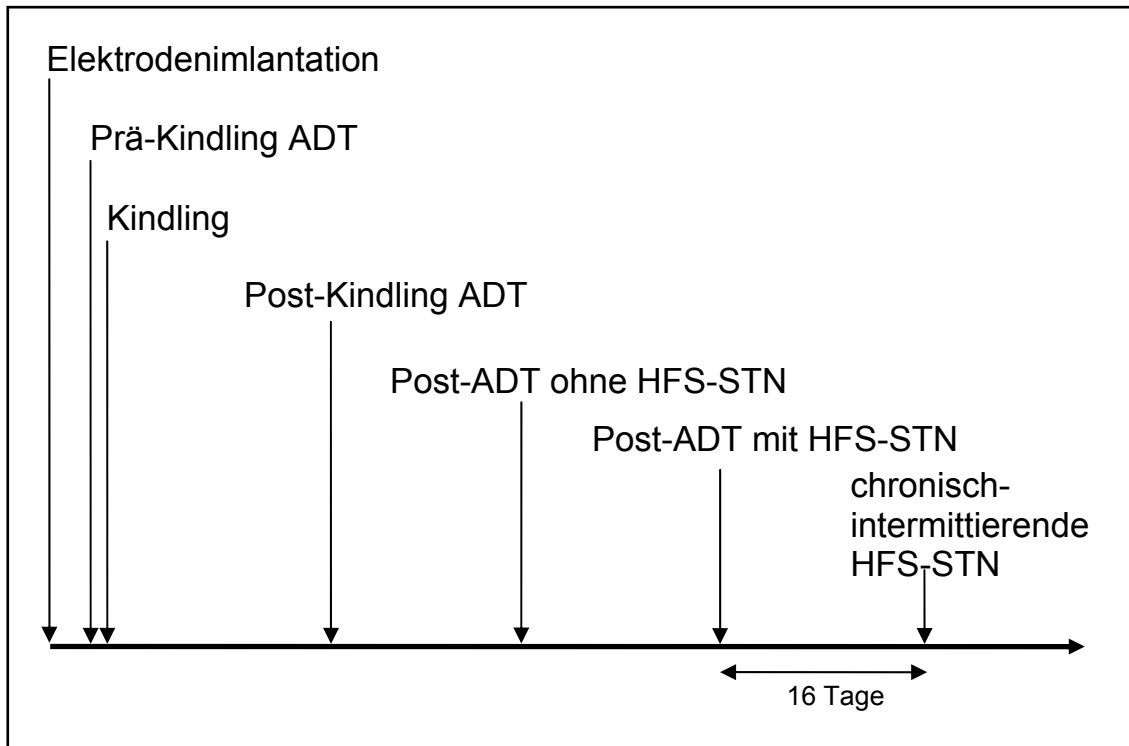


Abb. 2.5: Zeitachse des Kindlingversuch. Nach der Elektrodenimplantation wurde am achten Tag eine Prä-Kindling ADT-Schwellenbestimmung durchgeführt. Ab dem neunten Tag begann das Kindlingprotokoll (Aufkindeln). Nach dem Erreichen von 15 Anfällen der Stärke 5 nach Racine (Racine, 1972) wurde insgesamt fünf mal in Viertagesabständen eine Post-Kindling ADT durchgeführt. Anschließend wurde eine Post-Kindling ADT ohne HFS-STN und eine Post-Kindling ADT mit HFS-STN angeschlossen (jeweils fünf Mal in Abständen von vier Tagen). Abschließend fand fünf mal alle vier Tage eine chronisch-intermittierende HFS-STN statt.

2.4 EEG-Aufzeichnung und –Auswertung

Alle Daten der Versuchsdurchführung wurden auf einem EEG-Schreiber (ES 16000, Fa. Schwarzer) aufgezeichnet.

Im *WAG/Rij-Modell* wurde ein Einkanal-Papier-EEG über die Ableitelektroden (rechts frontal gegen links frontal) abgeleitet.

Im *Kindling-Modell* wurde hingegen ein Dreikanal-Papier-EEG aufgezeichnet. Der erste Kanal maß die Tiefenhirnaktivität in der rechten BLA, die beiden weiteren Kanäle stellten die Oberflächenaktivität rechts und links frontal dar.

In beiden Modellen wurden die obere Grenzfrequenz auf 30 Hz, die untere Grenzfrequenz auf 0,53 Hz und der Papiervorschub auf 15 mm/s eingestellt. Zur Unterdrückung der Wechselstromaktivitäten wurde zusätzlich ein 50 Hz Wechselstrom Filter verwandt. Die Verstärkung wurde im *WAG/Rij-Modell* auf 100 $\mu\text{V}/\text{cm}$ im *Kindling-Modell* auf 300 $\mu\text{V}/\text{cm}$ für die Oberflächen- bzw. 500

$\mu\text{V}/\text{cm}$ für die Tiefenhirnaktivität eingestellt. Die Auswertung erfolgte doppelt geblindet durch zwei unabhängige Personen.

WAG/Rij-Modell

Die EEG-Aufzeichnungen erfolgten in den Versuchen 1 und 2 vor, während und nach der HFS-STN für jeweils 10 min (kontinuierliche HFS-STN) bzw. 60 min (chronisch-intermittierende HFS-STN). Es wurden jeweils die Anfallshäufigkeit und die kumulative Anfallsdauer in den einzelnen Abschnitte erhoben.

Die Definition von Sharp-Wave Komplexen im WAG/Rij-Modell nach Coenen und Van Luijtelaaar 2003 (Coenen and Van Luijtelaaar, 2003) sind:

1. **Erhöhung der Amplitude um mindestens das Doppelte der Grundaktivität**
2. **Frequenz zwischen 7Hz - 11Hz**
3. **Typische Spike and Wave Komplexe für mindestens eine Sekunde**

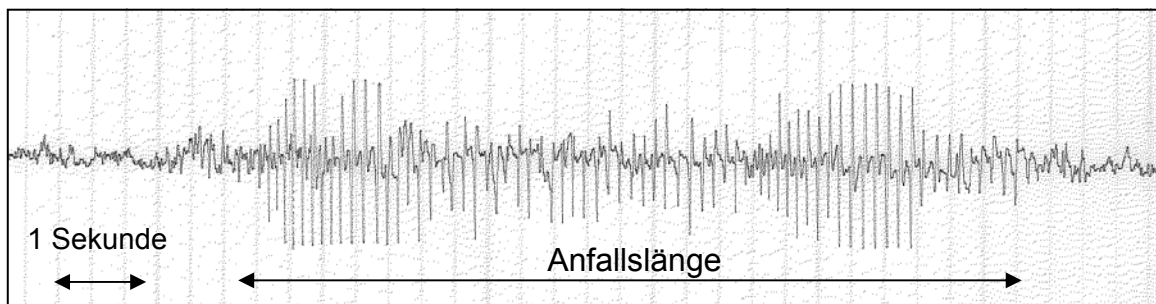


Abb. 2.6.: Typischer Anfall mit Spike and wave Komplexen im WAG/Rij Modell. Die Länge des Anfalls ist durch einen Pfeil gekennzeichnet

Wurden alle Kriterien erfüllt, wurde die Zeit zwischen Beginn des ersten Spikes bis zum Ende des letzten sichtbaren Spikes als Anfallsdauer angenommen (siehe Abb. 2.6.).

Um den therapeutischen Effekt aufzuzeigen, wurde sowohl die kumulative Anfallsdauer der einzelnen Phasen (PS, DS, AS), als auch die Anfallshäufigkeit herangezogen.

Kindling-Modell

Während allen Versuchsdurchführungen wurde ein EEG ca. 10 Sekunden vor Beginn der Kindlingstimulation bis ca. 10 Sekunden nach Beendigung der Anfallsaktivität im EEG aufgezeichnet.

2.5 Dekapitierung

Vor dem Dekapitieren der Ratten wurde zunächst über die STN-Elektroden unter Narkose mit Ketamin und Xylazin überschwellig und nach Feststellung einer ausreichenden Narkosetiefe mittels Schmerzreize mit einer Stärke von 1000 μA für ca. 30 Sekunden stimuliert, um eine später eindeutig sichtbare Elektrodenposition zu markieren.

Anschließend wurden die Ratten zervikal disloziert und dekapitiert. Die Kalotte wurde eröffnet und das Gehirn entnommen. ca. 3 mm vor den Elektrodeneinstichen und in Höhe des Kleinhirns wurde ein koronarer Schnitt durchgeführt. Hinterher wurde der präparierte Teil des Gehirns in 2-Methyl-Butan bei -30°C schockgefroren.

Bis zur Anfertigung der histologischen Schnitte wurden die Gehirne bei -80°C gelagert.

2.6 Histologie

Um die Elektrodenposition festzustellen, wurden $45\mu\text{m}$ dünne koronare Schnitte mit Hilfe eines Kryostaten angefertigt und auf Objektträger aufgetragen. Die so hergestellten Schnitte wurden nach 24 Stunden Lufttrocknung bei 38°C mit Cresyl-Violett angefärbt, entwässert und eingedeckelt. Anschließend fand eine Auswertung der histologischen Schnitte mit Untersuchung der Elektrodenposition statt.

Im WAG/Rij-Modell sowie im Kindling-Modell wurden nur jene Ratten, bei denen die Elektrodenposition nachweislich bilateral im STN, im Kindling-Modell zusätzlich auch im BLA, lagen in die Statistiken aufgenommen (siehe Abb. 3.1).

2.7 Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung wurde das kommerziell erhältliche Programm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 11.0 (SPSS GmbH Software, München) angewandt und die Ergebnisse als Mittelwert \pm SEM angegeben.

Da in beiden Tiermodellen keine Normalverteilung der Daten vorlag, wurde der nicht parametrische Friedman Test angewandt und die ermittelten Ergebnisse

nach Bonferoni-Holm korrigiert (Holm, 1979). Das Signifikanzniveau wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

WAG/Rij Modell der Ratte

In den Versuchen 1 und 2 sollte die Anfallsdauer und die Anfallshäufigkeit vor während und nach der Stimulation verglichen werden. Des Weiteren sollte die Hypothese überprüft werden, dass sowohl die Anfallsdauer und –häufigkeit während und unmittelbar nach Stimulation reduziert wird (Kurzzeiteffekt), wie auch die Anfallsdauer und –häufigkeit eine Woche nach der ersten Stimulation (Langzeiteffekt).

Primäres Ziel war es die kumulative Anfallsdauer pro Stunde und die Anfallshäufigkeit zu vergleichen. Zur Illustration wurden ebenfalls die Anfallshäufigkeit und die Anfallsdauer einzeln aufgezeichnet und beschrieben.

Kindling Modell der Ratte

Zum Aufzeigen möglicher antikonvulsiver Effekte durch HFS-STN wurden folgende Parameter miteinander verglichen:

1. Post-ADT ohne HFS-STN vs. Post-ADT mit HFS-STN
2. chronisch-intermittierende HFS-STN vs. Post-Kindling ADT

Zusätzlich sollte durch Dokumentation der klinischen Anfallsdauer und Anfallsstärke nach Racine ein möglicher Effekt aufgezeigt werden.

Die Aufzeichnung der beiden frontalen EEG Kanäle (ipsi und kontralateral zur rechten BLA) diente der Dokumentation und Quantifizierung der Propagation von Anfallsaktivität bei sekundär-generalisierten Anfällen. Diese Daten wurden keiner statistischen Analyse unterzogen.

2.8 Geräte und Substanzen

2.8.1 Verwendete Substanzen

Substanzen	Hersteller/Bezugsquelle
Ketaminhydrochlorid (Ketavet®)	Pharmacia, Erlangen
Xylazinhydrochlorid (Rompun®)	Bayer, Leverkusen

Paladur® Kaltpolymerisat ISO R 1567 Typ II Klasse 1	Heraeus Kulzer GmbH, Hanau
Betaisadonna®	Mundipharma, Limburg/Lahn
Bepanthen®	Roche, Grenzach-Wyhlen
NaCl 0,9%	Berlin-Chemie
Perhydrol® (30 % H ₂ O ₂)	Merk, Darmstadt
Uvasol® (2-Methylbutan)	Merk, Darmstadt

2.8.2 Verwendete Geräte und Materialien

Geräte und Materialien	Hersteller/Bezugsquelle
Waage	Soehnle, Nassau
Stereotaxierahmen	Kopf, Tujunga, Kalifornien, USA
Operationsbesteck	Aesculap, Tuttlingen
Objektträger Typ Nr. 02/1102	Menzel und Glaser, Deutschland
EEG Gerät Typ ES 16000	Schwarzer, München
Master 8	Ampi, Israel
Isolator Bio Logic	Science Products GmbH, Frankfurt
Isolator Model A365 R	World Precision Instruments, Sarasota USA
Switch Box	Zentrales Entwicklungslabor für Elekt- ronik (Eigenproduktion), Philipps- Universität Marburg
Dentalbohrer Typ 5.003.315.9 Re- wartronic	Knurr AG, München
1ml Spritzen Plastipate®	Becton Dickinson, Heidelberg

3 ERGEBNISSE

3.1 Elektrodenpositionen und Stimulationsstärken

3.1.1 Elektrodenpositionen

Insgesamt wurden 89 Ratten (54 WAG/Rij- und 35 Wistar-Ratten) operiert, wovon insgesamt 29 Ratten (zehn kontinuierliche Stimulation, zwölf chronisch-intermittierende Stimulation und sieben Kindling-Versuch) in die Auswertung eingeschlossen werden konnten.

Im WAG/Rij Modell wurden 54 Ratten operiert (22 Ratten „kontinuierliche Stimulation“ und 32 Ratten „chronisch-intermittierende Stimulation“).

Im Versuch 1 („kontinuierliche-Stimulation“) wurden 22 WAG/Rij-Ratten operiert. Davon konnten 10 Ratten in die Versuche eingeschlossen werden. Bei acht Ratten wurde histologisch eine Fehllage festgestellt und vier Ratten verloren während des Versuchs den Elektrodenaufbau („Hütchen“).

Bei der „chronisch-intermittierenden Stimulation“ wurden 32 Ratten operiert. Bei sechs Ratten konnte die Versuche aufgrund von Tod (drei Ratten) bzw. Verlust des Hütchens (drei Ratten) nicht zu Ende geführt werden. 14 der noch 26 verbleibenden Ratten konnten aufgrund einer histologisch nachgewiesenen Fehllage im STN nicht in die Ergebnisse eingeschlossen werden.

Im Kindling Modell wurden 35 Wistar Ratten operiert. Bei 14 Ratten konnten die Versuche aufgrund des Verlustes des „Hütchens“ nicht zu Ende geführt werden und vier Ratten verstarben (zwei intraoperativ und zwei während der Versuchsdurchführung). Von den Verbleibenden 17 Ratten konnten zehn aufgrund des histologischen Nachweises einer Fehllage von mindestens einer Elektrode im STN bzw. rechten BLA nicht in die Auswertung eingeschlossen werden.

Die ermittelten und eingeschlossenen Elektrodenpositionen, sowohl bei dem WAG/Rij-Modell („kontinuierliche Stimulation“ sowie „chronisch-intermittierende Stimulation“), als auch im Kindling-Modell lagen jeweils bilateral im STN zwischen -3.80 und -4.16 mm dorsal des Bregma.

Die Schnitte wurden gemäß dem Atlas von Paxinos und Watson (Paxinos and Watson, 1998) angefertigt. Abbildung 3.1 zeigt exemplarisch ein koronares Schnittbild in Höhe des STN (Bregma -3,8 mm) aus diesem Atlas sowie die

Vergrößerung eines histologischen Schnittbild mit korrekter bilateraler Elektrodenlage im STN.

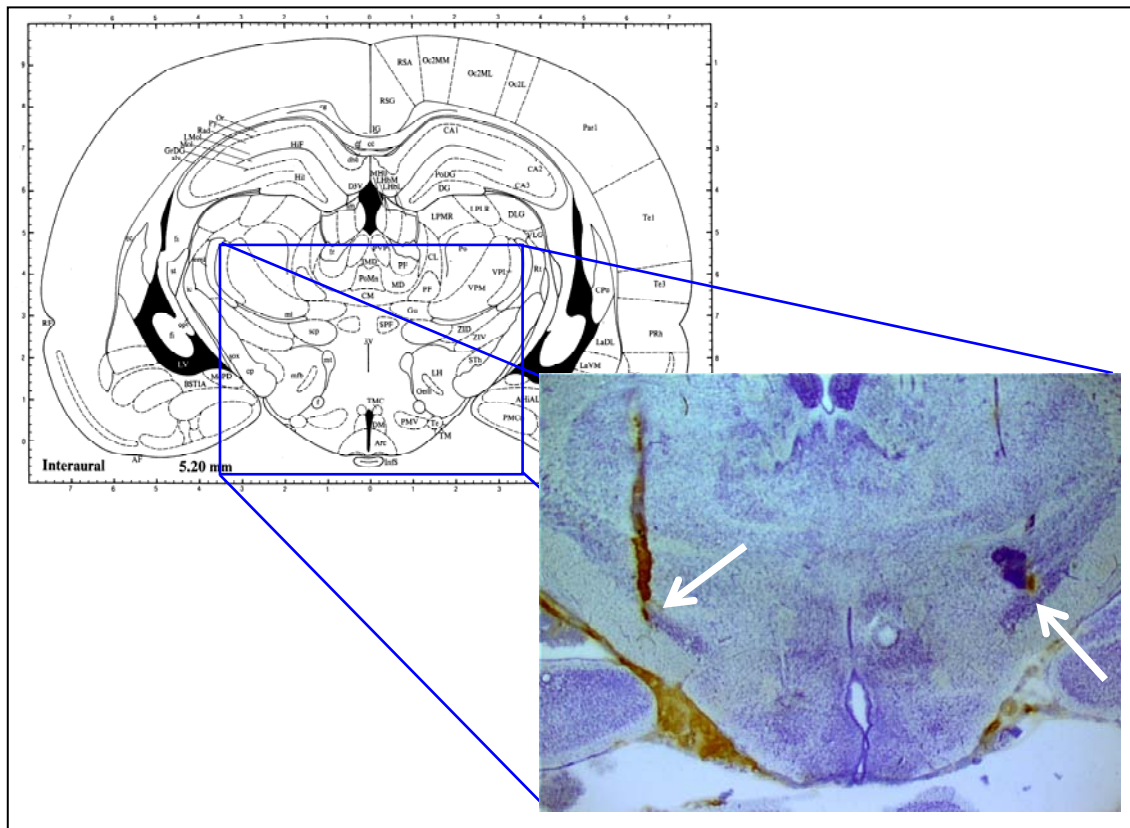


Abb. 3.1.: Darstellung der korrekten Elektrodenposition im histologischen Schnittbild. Das linke Bild zeigt einen koronaren Schnitt in Höhe des STN aus dem Atlas von Paxinos und Watson (1998). Das rechte Bild zeigt einen vergrößerten Ausschnitt eines histologischen Präparates in diesem Bereich. Die Pfeile zeigen die korrekte bilaterale Elektrodenposition im STN.

3.1.2 Stimulationsintensitäten

Die Stimulationsintensitäten der HFS-STN waren abhängig von den motorischen Nebenwirkungsschwellen (siehe Kapitel 2.3) und lagen im *WAG/Rij-Modell* beim Versuch der „kontinuierlichen Stimulation“ zwischen 30 und 130 μA und hatten einen Median von 60 μA . Im Versuch der „chronisch-intermittierende HFS-STN“ lagen die Stimulationsstärken zwischen 25 und 160 μA . Der Median lag in dieser Gruppe bei 55 μA .

Im *Kindling-Modell* lagen die Stimulationsstärken zwischen 80 μA und 260 μA und einem Median von 240 μA .

3.2 WAG/Rij-Modell

Kontinuierliche Stimulation (Versuch 1)

In der Gruppe der „kontinuierlichen Stimulation“ (n=10) zeigte sich, verglichen mit dem Basiswert vor der Stimulation keine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit und Anfallsdauer während und nach zehnminütiger kontinuierlicher HFS-STN. Auch zeigte sich im EEG in der vier Tage später wiederholten Versuchsdurchführung keine signifikante Reduktion der Anfallshäufigkeit und der kumulativen Anfallsdauer (siehe Abb. 3.3 und Tabelle 3.1). Vielmehr trat eine teils inhomogene und leicht schwankende Anfallshäufigkeit und Anfallsdauer auf. Dies zeigte sich sowohl die gesamte Gruppe (Abb. 3.2), als auch für jede einzelne Ratte (Abb. 3.3). Es gab sogar eine Tendenz zur Zunahme der Anfallshäufigkeit und –dauer ($p=0,06$).

Die niedrigste kumulative Anfallsdauer war sowohl im ersten Versuchsdurchlauf als auch in der Wiederholung (4 Tage später) bei null Sekunden. Die größte kumulative Anfallsdauer betrug im ersten Versuchsdurchlauf 25,3 (AS1) Sekunden und in der Wiederholung 31,9 Sekunden (PS2). Die Mittelwerte lagen zwischen 5,5 Sekunden (DS1) und 14,6 Sekunden (PS2) (siehe Abb.4.2.). Die Anfallsfrequenz lag zwischen null Anfällen (PS1, PS2, DS1, DS2, AS1 und AS2) und neun Anfällen (AS2). Die mittlere Anfallsfrequenz lag zwischen 1,0 Anfällen (DS2) und 2,3 Anfällen (PS2) (siehe Abb. 3.3.).

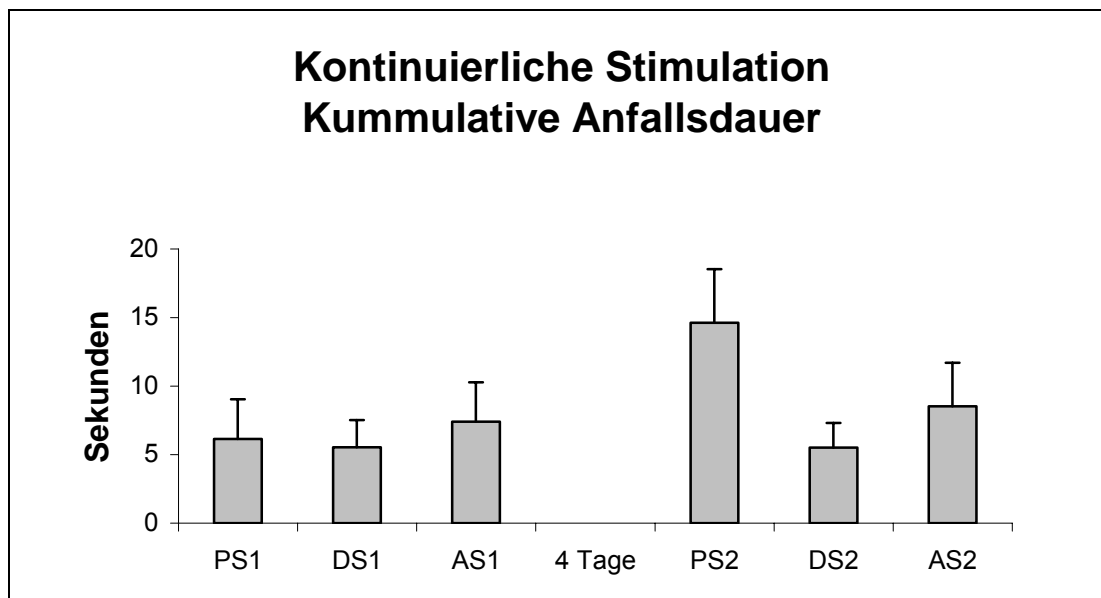


Abb.: 3.2: Effekt der kontinuierlichen HFS-STN auf die kummulative Anfallsdauer im WAG/Rij-Modell. Dargestellt sind die kummulative Anfallsdauer in Sekunden für die gesamte Gruppe in den einzelnen Versuchsdurchführungen (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

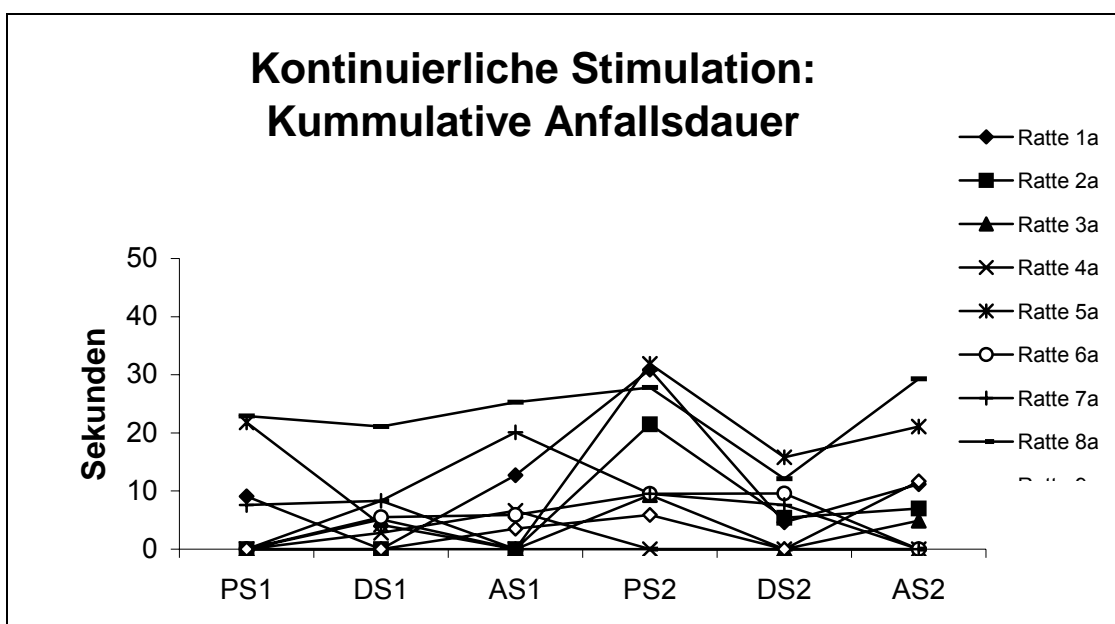


Abb.: 3.3: Effekt der kontinuierlichen HFS-STN auf die kummulative Anfallsdauer im WAG/Rij-Modell. Dargestellt sind die kummulative Anfallsdauer in Sekunden für jede einzelne Ratte in den einzelnen Versuchsdurchführungen (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Chronisch intermittierende HFS-STN (Versuch2)

Im WAG/Rij Modell zur chronisch intermittierenden HFS-STN wurden die Ergebnisse der Ratten, bei denen eine korrekte bilaterale Elektrodenposition im STN vorlag (n=12), des Vorlaufs (PS = pre stimulation), der Stimulation (DS = during stimulation) und des Nachlaufs (AS = after Stimulation) miteinander verglichen.

Kummulative Anfallsdauer

Die chronisch-intermittierende bilaterale elektrische Stimulation im STN führte zu einer signifikanten Reduktion der durchschnittlichen kumulativen Anfallsdauer von 113,1 Sekunden (PS1) auf 71 Sekunden (DS1) und auf 49,3 Sekunden (AS1). Die kummulative Anfallsdauer von PS1 vs. DS1 zeigte eine signifikante Reduktion von 37% (p=0,045). Im ersten Stimulationsversuch zeigte sich ebenfalls eine signifikante Reduktion der kumulativen Anfallsdauer im Vergleich zwischen PS1 vs. AS1. (113,1 sek. vs. 49,3 sek, Reduktion 56%, p =0,040).

Bei Wiederholung des Versuches in der darauf folgenden Woche zeigte sich eine nochmalige Reduktion der kumulativen Anfallsdauer von 23 Sekunden (PS2) auf 9,9 Sekunden (DS2) und 5,9 Sekunden (AS2) (siehe Abb. 3.4 und Tab. 3.1).

Außerdem konnte nach einer Woche ohne Stimulation eine signifikante Reduktion der kumulativen Anfallsdauer um 80% vor der zweiten Stimulation (PS2) verglichen mit der PS1 113,1 Sekunden auf 23 Sekunden nachgewiesen werden ($p=0,048$). Die kumulative Anfallsdauer der PS2 lag außerdem mit einem Ausgangswert von 23 Sekunden unter dem erreichten Endwert der AS1 der Vorwoche.

Im Vergleich der PS2 vs. AS2 zeigte sich eine Reduktion der Anfallsdauer von 23.0 Sekunden (PS2) auf 5.9 Sekunden (AS2), was eine Reduktion um 74% darstellt. Diese Reduktion war allerdings nicht signifikant ($p=0,068$). In Abbildung 3.4. sind die Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN grafisch dargestellt.

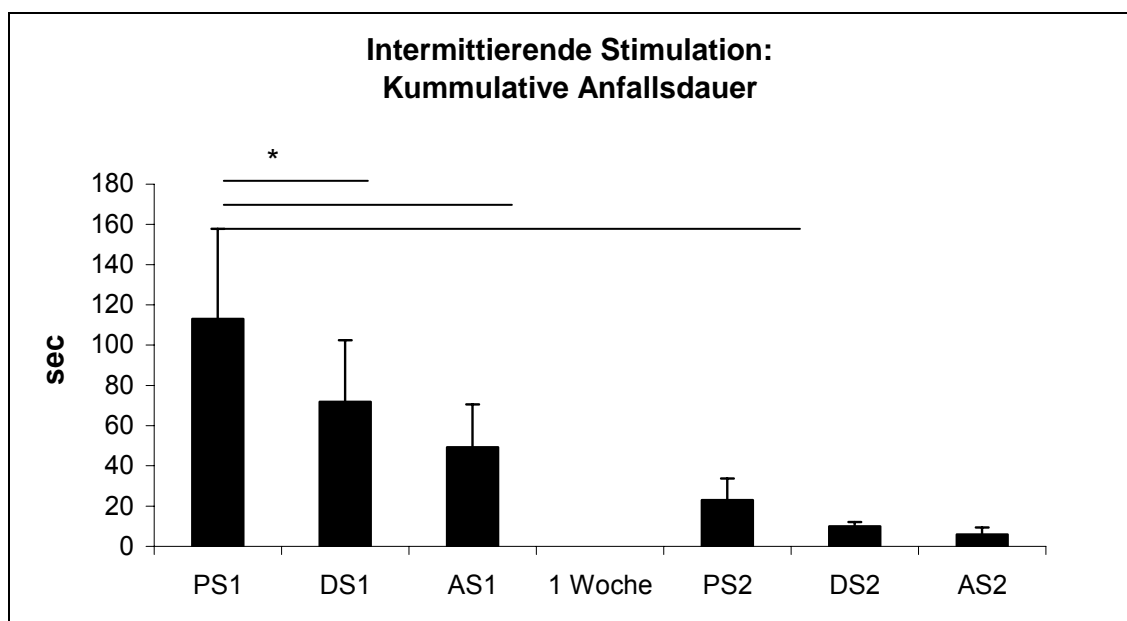


Abb. 3.4: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die Anfallsdauer (kumulativ). Dargestellt ist die kumulative Anfallsdauer vor, während und nach einstündiger HFS-STN sowie die Wiederholung des Versuchs nach einer Woche Pause (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation). Ein Stern markiert die signifikante kumulative Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline. Die HFS-STN reduzierte signifikant die kumulative Anfallsdauer während und nach einer HFS-STN. Dieser Effekt zeigte sich auch noch nach einer Woche, bei Aufzeichnung der Pre-stimulation 2. Die zweite Stimulation (DS2) zeigte eine weitere nicht signifikante Reduktion der kumulativen Anfallsdauer.

Die kumulative Anfallsdauer lag vor der Stimulation (PS1) zwischen 11,3 Sekunden (Ratte 8b) und 587,9 Sekunden (Ratte 1b), während der Stimulationsphase (DS) lagen die Werte zwischen 5,5 Sekunden (Ratte 7b) und 389,4 Sekunden (Ratte 1b). In der Nachlaufphase (AS1) lagen die Werte der kumulativen Anfallsdauer zwischen 3,9 Sekunden (Ratte 7b) und 264,5 Sekunden (Ratte 1b). In der Wiederholungsstimulation befand sich die kumulative Anfallsdauer

vor der Stimulation (PS2) zwischen 1,3 Sekunden (Ratte 7b) und 134,9 Sekunden (Ratte 5b), in der Stimulationsphase (DS2) zwischen 23,2 Sekunden (Ratte 5b) und null Sekunden (Ratte 8b), im Nachlauf (AS2) lagen die Werte im Bereich von 43,5 Sekunden (Ratte 9b) und null Sekunden (Ratten 4b, 5b, 8b, 10b und 12b). Abbildung 4.5 zeigt einen Überblick über die kumulative Anfallsdauer der einzelnen Ratten.

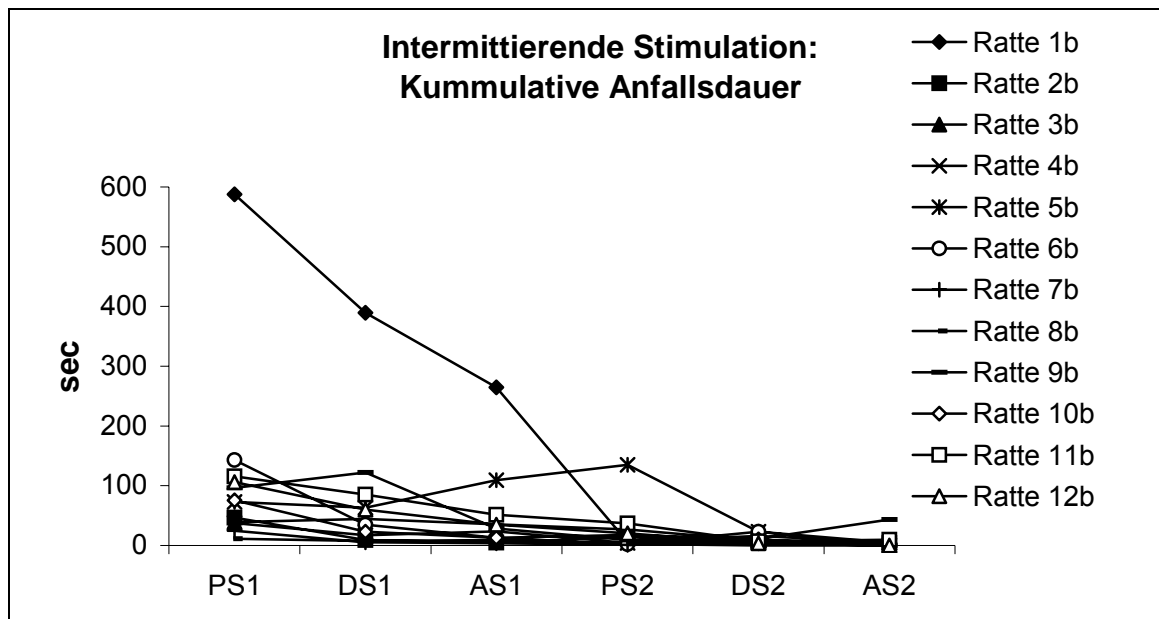


Abb. 3.5: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die Anfallsdauer in den einzelnen Tieren. Die Abbildung zeigt die Reduktion der kumulativen Anfallsdauer pro Tier. Jede Ratte zeigte eine Reduktion der kumulativen Anfallsdauer von PS1 zu AS2. Fünf Tiere zeigten Anfallsfreiheit nach AS2 (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Anfallsfrequenz

Lediglich deskriptiv soll der Vergleich der Anfallshäufigkeiten dargestellt werden, die sich ebenso, wie die Anfallsdauer reduzierte (vergl. Abb. 3.4 und 3.6 bzw. 4.5 und 4.7).

Die durchschnittliche Anfallsfrequenz betrug vor der ersten Stimulation (PS1) 18,9 pro Stunde (pro Ratte). Während der ersten Stimulation lag sie bei 11,7 Anfällen pro Stunde und reduzierte sich nach Stimulation (AS1) auf 7,2 Anfälle pro Stunde. Während des zweiten Versuchsdurchlaufs (nach einer Woche) lag die durchschnittliche Anfallsfrequenz vor Stimulation (PS2) bei 4,5 Anfällen pro Stunde, reduzierte sich während der zweiten Stimulation (DS2) auf zwei Anfälle pro Stunde und erreichte nach der zweiten Stimulation (AS2) ihre niedrigstes Niveau mit 1,1 Anfällen pro Stunde.

Fünf der zwölf Ratten zeigten nach der zweiten chronisch-intermittierenden HFS-STN eine totale Suppression der Anfälle (AS2) (siehe Abb. 3.7).

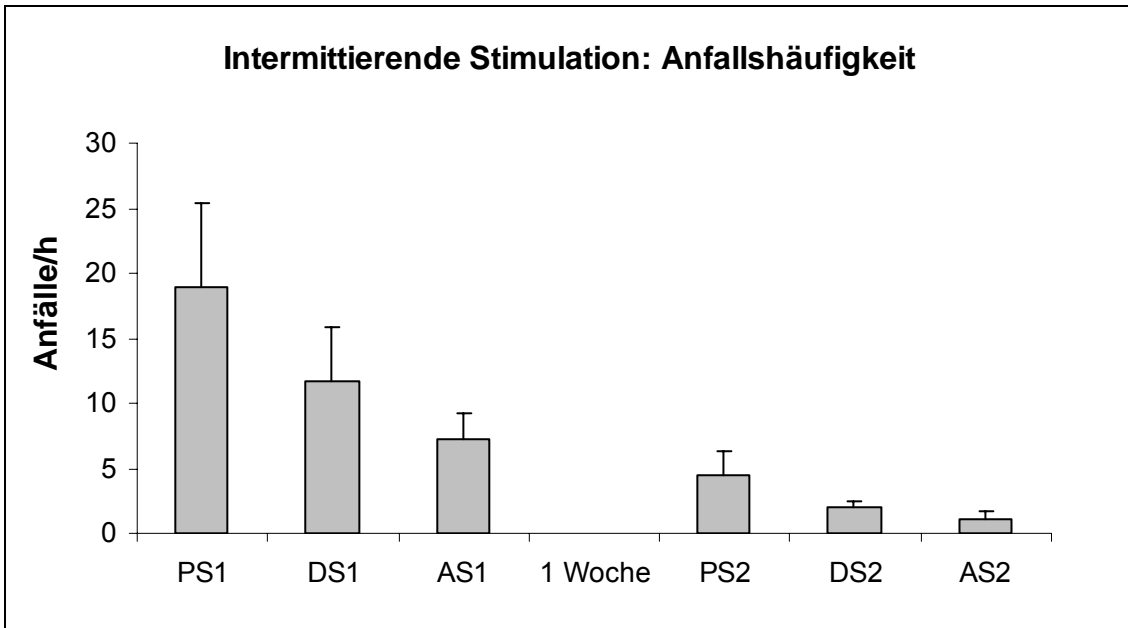


Abb. 3.6: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die kumulative Anfallsfrequenz. Dargestellt ist die Reduktion der Anfallsfrequenz vor, während und nach HFS-STN. Nach einer Woche zeigte sich eine anhaltende Reduktion der Anfallshäufigkeit, die auch während und nach der zweiten HFS-STN anhielt (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

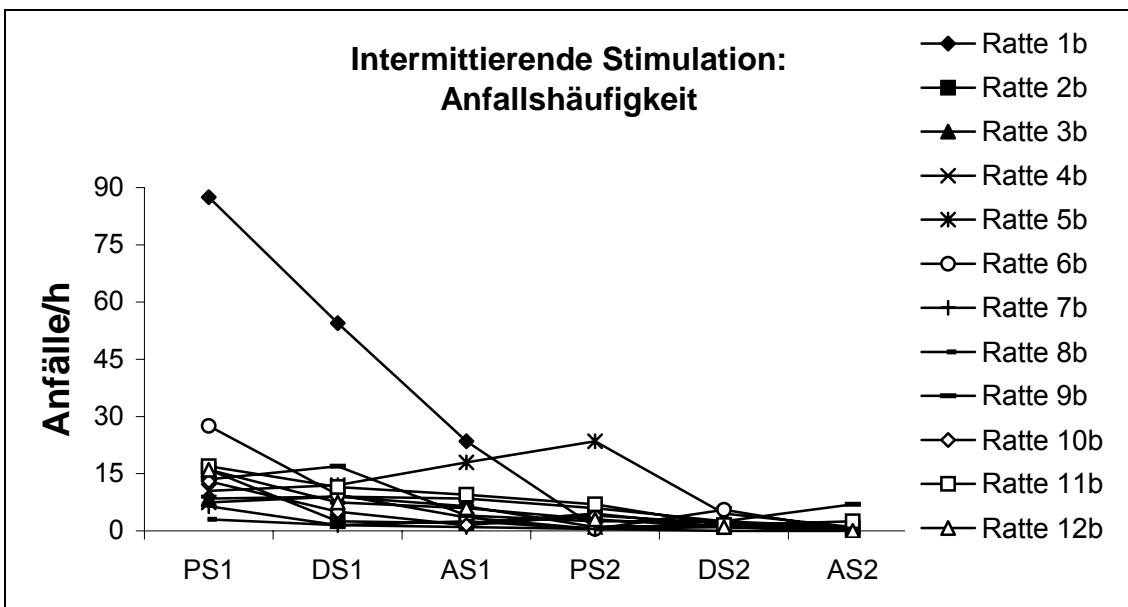


Abb. 3.7: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die Anfallsfrequenz in den einzelnen Ratten. Dargestellt ist die Reduktion der Anfallsfrequenz für jede Ratte. Jede Ratte zeigte eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von PS1 zu AS2. Fünf Tiere zeigten Anfallsfreiheit nach AS2 (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Die Anzahl der Anfälle vor der ersten Stimulation (PS1) lag zwischen 3 Anfällen (Ratte 8b) und 87 Anfällen (Ratte 1b). Während der ersten Stimulationsphase

(DS1) zwischen einem Anfall (Ratten 7b und 8b) und 54 Anfällen (Ratte 1b). Nach der ersten Stimulation (AS1) befand sich die Anzahl der Anfälle zwischen einem Anfall (Ratte 7b) und 23 Anfällen (Ratte 1b).

In der darauf folgenden Woche lag die Anzahl der Anfälle vor der zweiten Stimulation (PS2) zwischen null (Ratten 6b, 7b und 8b) und 23 Anfällen (Ratte 5b). Während der zweiten Stimulation zeigte sich eine Anfallshäufigkeit zwischen null (Ratte 8b) und fünf (Ratte 6b) Anfällen pro Stunde. In der zweiten post Stimulationsphase (AS2) zeigte sich eine Anfallsfrequenz zwischen null (Ratten 4b, 6b, 8b, 10b und 12b) und sieben (Ratte 9b) Anfällen.

Die mittlere Dauer der einzelnen Anfälle lag vor der ersten Stimulation (PS1) bei 5,4 Sekunden. Sie blieb auch während des gesamten restlichen Versuchsdurchlaufes relativ konstant. Die Dauer der einzelnen Anfälle lag bei DS1 5,2 Sekunden, AS1 5,5 Sekunden, PS2 4,6 Sekunden, DS2 5,0 Sekunden und AS2 4,6 Sekunden (siehe Abb. 3.8).

Somit zeigte die chronisch-intermittierende HFS-STN lediglich einen Effekt auf die Anfallshäufigkeit nicht aber auf die Anfallsdauer der einzelnen Anfälle.

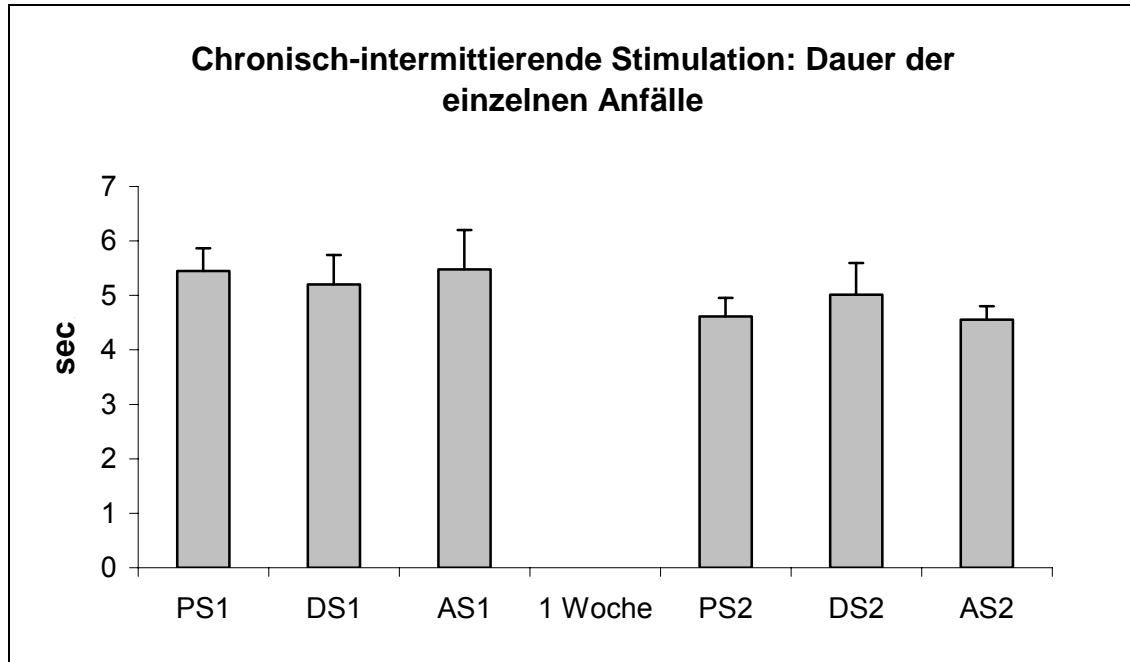


Abb. 3.8: Effekte der HFS-STN auf die Dauer der einzelnen Anfälle. Dargestellt ist die mittlere Dauer der einzelnen Anfälle. Eine chronisch-intermittierende HFS-STN hatte keinen Einfluss auf die mittlere Anfallsdauer, da die Anfälle vor, während und nach der Stimulation konstant blieben. Die mittlere Anfallsdauer änderte sich auch nach einer Woche nicht.

Kumulative Anfallsdauer und Anfallsfrequenz im WAG/Rij-Modell

	PS1	DS1	AS1	PS2	DS2	AS2
Chronisch-intermittierende HFS-STN						
Kumulative Anfallsdauer (s)	113.1 ± 44.7	71.8 ± 30.6 ^a	49.3 ± 21.3 ^a	23.0 ± 10.7 ^a	9.9 ± 2.1	5.9 ± 3.5
Anfallsfrequenz (pro h)	18.9 ± 6.5	11.7 ± 4.1	7.2 ± 2.0	4.5 ± 1.8	2.0 ± 0.4	1.1 ± 0.6
Kontinuierliche HFS-STN						
Kumulative Anfallsdauer (s)	6.2 ± 2.8	7.0 ± 1.9	8.5 ± 2.7	13.79 ± 3.7	6.2 ± 1.9	7.7 ± 3.0
Anfallshäufigkeit (pro 10 min)	1.2 ± 0.5	1.5 ± 0.4	1.9 ± 0.6	2.3 ± 0.6	1.2 ± 0.4	1.8 ± 0.9

Tab. 3.1.: Effekte der kontinuierlichen und chronisch intermittierenden HFS-STN auf die kumulative Anfallsdauer und Anfallsfrequenz. Dargestellt sind die Daten als Mittelwerte ± S.E.M. (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

^a: Signifikanter Mittelwertsunterschied im Vergleich zur Baseline PS1 (p<0,05, Bonferroni-Holm korrigiert)

3.3 Kindling-Modell

Kindling

Die Prä-Kindling Nachentladungsschwelle lag zwischen 92,87 µV (Ratte 6c) und >575 µV (Ratte 3c).

Die Dauer des Kindling-Protokolls war für jede Ratte unterschiedlich und betrug mindestens 18 Tage (Ratten 2c und 5c) und höchstens 40 Tage (Ratte 3c). Nach dieser Zeit waren bei allen Ratten 15 Anfälle der Stärke fünf (Racine, 1972) aufgezeichnet worden. Der erste Anfall dieser Stärke trat bei allen Ratten zwischen dem dritten (Ratte 5c) und dem 13. Tag (Ratte 3c) auf (siehe Tabelle 3.2).

Daten zum Kindling der sieben in die Auswertung einschliessbaren Ratten

Ratte	Prä-Kindling Schwelle	Dauer Aufkindeln	1. Anfall der Stärke 5 nach
1c	399,3 μ V	20 Tage	5 Tagen
2c	332,3 μ V	18 Tage	4 Tagen
3c	> 575 μ V	40 Tage	13 Tagen
4c	111,44 μ V	25 Tage	11 Tagen
5c	133,73 μ V	18 Tage	3 Tagen
6c	92,87 μ V	25 Tage	6 Tagen
7c	479 μ V	22 Tage	8 Tagen

Tab. 3.2: Tabellarische Darstellung der Schwellenwerte vor dem Aufkindeln der Ratten, sowie der Dauer des Aufkindeln im Kindling-Protokoll. Die letzte Spalte gibt an nach wie vielen Tagen der erste Anfall der klinischen Anfallsstärke 5 (nach Racine, 1972) auftrat.

Post-Kindling ADT vs. Chronisch-intermittierende HFS-STN

Nach dem Kindling-Protokoll führten wir fünf Mal jeden vierten Tag eine Schwellenbestimmung durch (vgl. Kapitel 3.3.3). Da sich in Vorversuchen gezeigt hatte, dass nach zehn Anfällen der Stärke fünf keine ausreichende Konstanz der anfallsauslösenden Schwelle erreicht wurde (Schwankungen der Schwelle um bis zu 65%), wurden die Ratten, im Gegensatz zur Literatur (Löscher et al., 1987), erst nach Auftreten von 15 Anfällen der Stärke fünf nach Racine als „voll gekindelt“ bezeichnet.. Dadurch wurde eine konstantere anfallsauslösende Schwelle erreicht (siehe Abb. 3.9). Zwar zeigten die Schwellenwerte interindividuell große Unterschiede, waren aber intraindividuell sehr konstant.

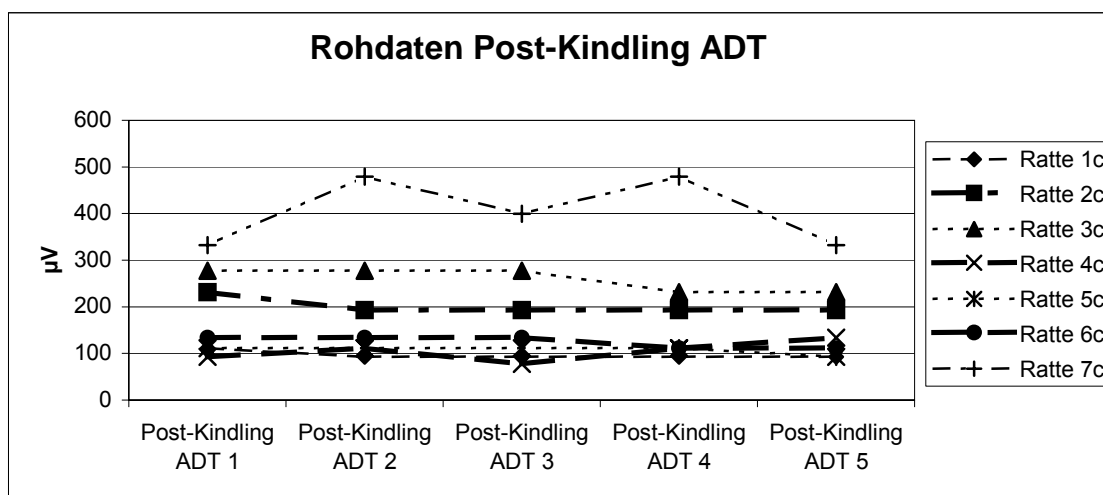


Abb. 3.9 Darstellung der Nachentladungsschwellen im Versuchsdurchlauf Post-Kindling ADT nach dem 15. Anfall der Stärke 5 (nach Racine, 1972). Grafisch wurde jede Wiederholung des Versuchsdurchlaufs (Post-Kindling ADT 1-5) abgebildet.

Ausgehend von einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ (Bonferoni-Holm Adjustierung) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen beim Vergleich der durchschnittlichen Anfallsschwellen zwischen den Versuchsreihen „Post-Kindling ADT“ und „chronisch-intermittierende HFS-STN“.

Die mittlere Nachentladungsschwelle in der Versuchsreihe „Post-Kindling ADT“ lag bei $185,4 \mu\text{V}$ (SEM=42,9) und reduzierte sich nach „chronisch-intermittierender HFS-STN Stimulation“ auf $162,6 \mu\text{V}$ (SEM=5,6, $p=0,463$) (siehe Abb. 3.10).

Die Mittelwerte der Post-Kindling ADT Schwelle lagen für die einzelnen Ratten zwischen $96,6 \mu\text{V}$ (Ratte 1c) und $404,4 \mu\text{V}$ (Ratte 7c). Die Minimal- und Maximalwerte lagen zwischen $92,9 \mu\text{V}$ (Ratte 1c) bzw. $479 \mu\text{V}$ (Ratte 7c) (siehe Abb. 3.11. und Tab. 3.3.).

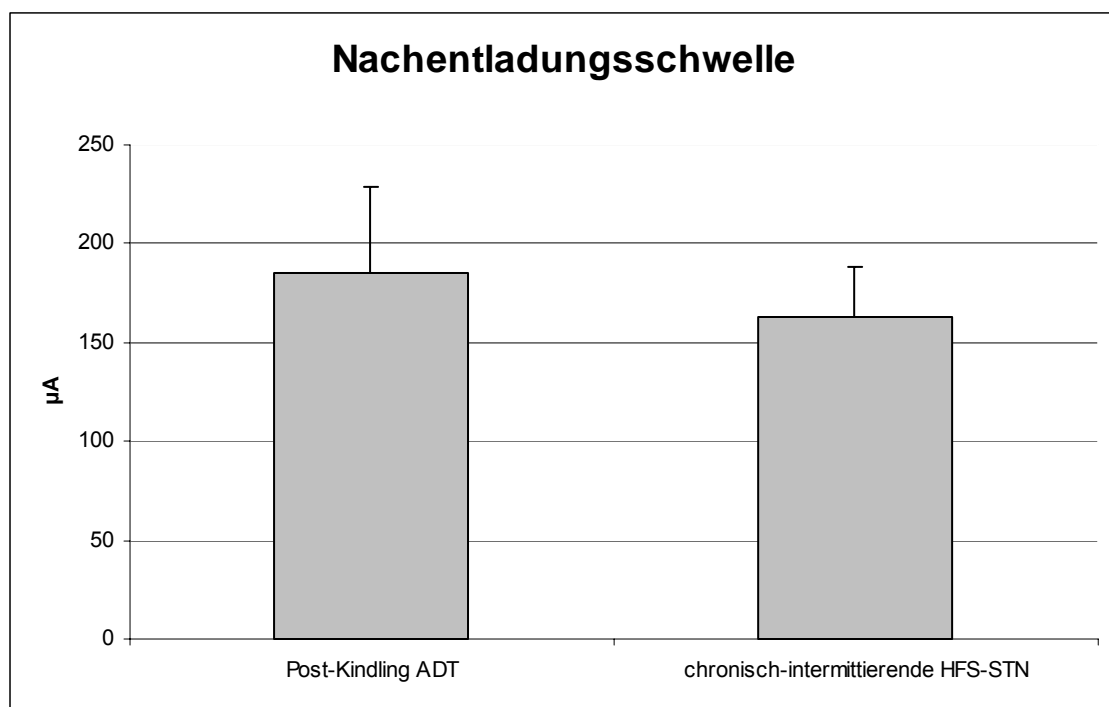


Abb. 3.10: Vergleich der Nachentladungsschwellen in den Versuchsdurchführungen Post-Kindling ADT und chron.-intermittierender HFS-STN Stimulation. Es zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion im Versuchsdurchlauf chronisch-intermittierende HFS-STN im Vergleich zur Post-Kindling ADT von $185,4 \mu\text{V}$ auf $162,6 \mu\text{V}$ ($p=0,463$).

Daten der Post-Kindling ADT Schwellenbestimmung

Ratte	Post-Kindling Schwelle (Mittelwert)	Post-Kindling Schwelle (Maximalwert)	Post-Kindling Schwelle (Minimalwert)	Post-Kindling Mittelwert +20%
1c	96,6 μ V	111,4 μ V	92,9 μ V	115,9 μ V
2c	200,3 μ V	231,1 μ V	192,6 μ V	240,3 μ V
3c	258,8 μ V	277,3 μ V	231,1 μ V	310,6 μ V
4c	105,4 μ V	133,7 μ V	77,4 μ V	126,5 μ V
5c	107,7 μ V	111,4 μ V	92,9 μ V	129,3 μ V
6c	124,8 μ V	111,4 μ V	133,7 μ V	149,8 μ V
7c	404,4 μ V	479 μ V	332,3 μ V	485,3 μ V

Tab. 3.3: Tabelldarische Darstellung der Mittelwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf Post-Kindling ADT Schwellenbestimmung. In der letzten Spalte sind die Werte angegeben mit denen in den Versuchsreihen Post-ADT ohne und Post-ADT mit HFS-STN für jede stimuliert worden ist.

Für den Versuchsdurchlauf chronisch-intermittierende HFS-STN ergab sich eine mittlere Nachentladungsschwelle von 162,6 μ V. Der Mittelwert pro Ratte schwankte zwischen 50,1 μ V (Ratte 6c) und 252,9 μ V (Ratte 2c). Die maximale Schwelle wurde mit 332,3 μ V (Ratten 7c, 3c und 1c) und die minimale Schwelle mit 37,3 μ V (Ratte 6c) gemessen (siehe Abb. 3.10 und Tab. 3.4).

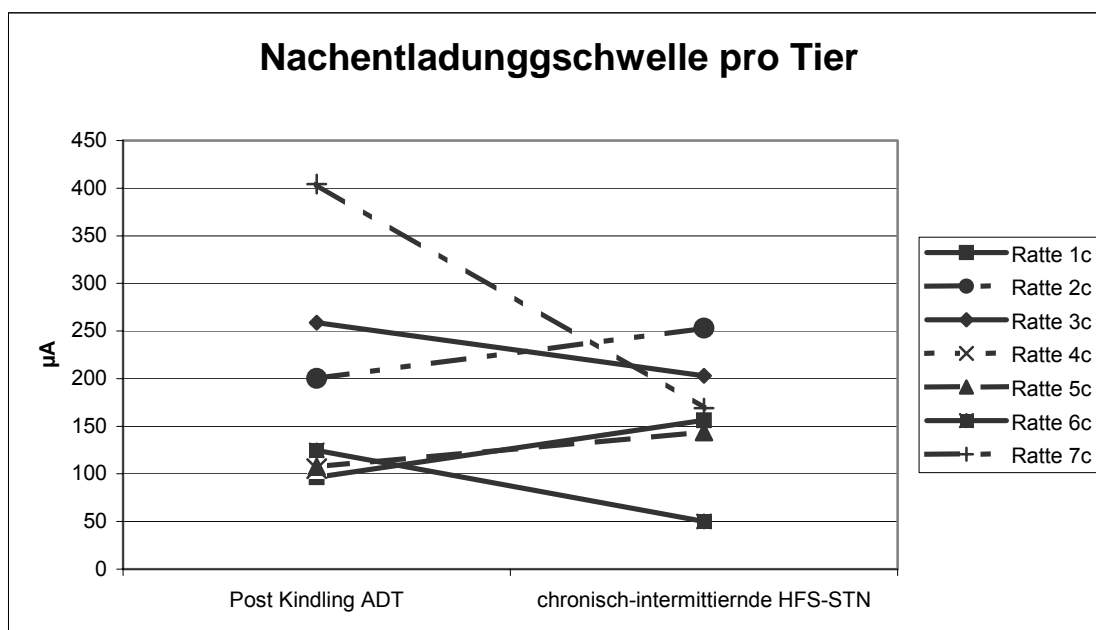


Abb. 3.11: Darstellung der Nachentladungsschwelle im Kindling-Modell pro Tier in den Versuchsreihen Post-Kindling ADT Schwellenbestimmung und chronisch-intermittierende HFS-STN mit Schwellenbestimmung

Daten der Chronisch-intermittierende HFS-STN

RATTE	SCHWELLE (MITTELWERT)	SCHWELLE (MAXIMALWERT)	SCHWELLE (MINIMALWERT)
1c	156,4 μ V	332,3 μ V	92,9 μ V
2c	252,9 μ V	277,3 μ V	192,6 μ V
3c	203,1 μ V	332,3 μ V	111,4 μ V
4c	Ø	Ø	Ø
5c	144 μ V	192,6 μ V	111,4 μ V
6c	50,1 μ V	77,4 μ V	37,3 μ V
7c	167 μ V	332,3 μ V	111,4 μ V

Tab. 3.4: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf chronisch-intermittierende HFS-STN. Bei Ratte vier konnten aufgrund eines „Hütchen“-Verlustes keine Schwellen erhoben werden.

Post-ADT Stimulation ohne vs. Post-ADT Stimulation mit HFS-STN

Ebenfalls ausgehend von einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ (Bonferoni-Holm Adjustierung) zeigten sich auch in den Versuchsreihen Post-ADT Stimulation ohne vs. Post-ADT Stimulation mit HFS-STN keine signifikanten Veränderungen beim Vergleich der durchschnittlichen Anfallsdauer.

Die durchschnittliche Anfallslänge nach Bestimmung der Anfallsschwelle lag insgesamt bei 71,2 Sekunden mit einem SEM von 4,7. Sie reduzierte sich in der Versuchsreihe Post-ADT Stimulation mit HFS-STN auf 70,8 Sekunden mit einem SEM von 5,4 ($p=0,87$) (siehe Abb. 3.12)

Die Mittelwerte der Anfallsdauer pro Ratte im Versuchsdurchgang Post-ADT Stimulation ohne HFS-STN lagen zwischen 49,3 Sekunden (Ratte 1c) und 91,6 Sekunden (Ratte 6c). Die Maximal bzw. Minimaldauer der Anfälle lag zwischen 108,8 Sekunden (Ratte 6c) bzw. 32,3 Sekunden (Ratte 7c) (näheres Tab. 3.5).

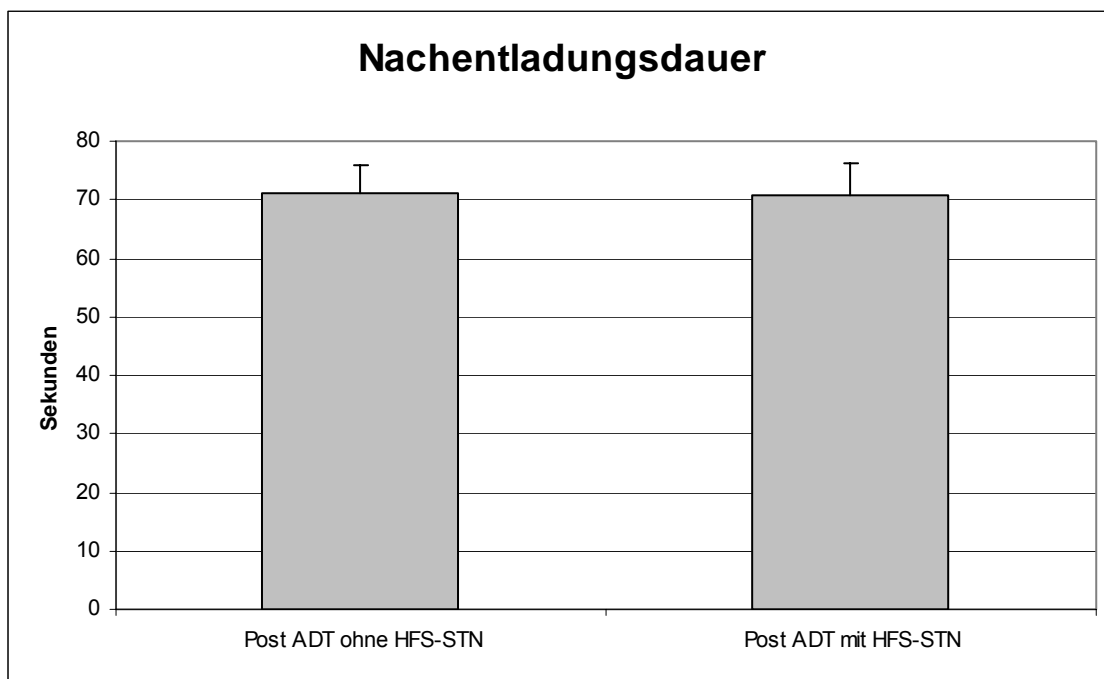


Abb. 3.12: Darstellung der Nachentladungsdauer in den Versuchsdurchführungen Post-ADT ohne und Post-ADT mit HFS-STN. Es zeigte sich keine Reduktion im Versuchsdurchlauf Post-ADT mit HFS-STN im Vergleich zum Post-ADT ohne HFS-STN (71,2 Sek. vs. 70,8 Sek (p=0,87)).

Daten der Post-ADT Stimulation ohne HFS-STN

Ratte	Anfallsdauer im EEG (Mittelwert)	Anfallsdauer im EEG (Maximalwert)	Anfallsdauer EEG (Minimalwert)
1c	49,3 sec.	68,9 sec.	43,4 sec.
2c	79,8 sec.	81 sec.	69 sec.
3c	83,6 sec.	93,3 sec.	74,7 sec.
4c	77,4 sec.	90,0 sec.	67,7 sec.
5c	64,8 sec.	85,5 sec.	43,9 sec.
6c	91,6 sec.	108,8 sec.	64,8 sec.
7c	52 sec.	60,2 sec.	32,3 sec.

Tab. 3.5: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf Post-ADT Stimulation ohne HFS-STN

Im Versuchsdurchlauf Post-ADT Stimulation mit HFS-STN (vgl. Kapitel 2.3.2) zeigte sich eine durchschnittliche Anfallsdauer von 70,8 Sekunden. Die mittlere Anfallsdauer für die einzelnen Ratten lag dabei zwischen 40,1 Sekunden (Ratte 7c) und 99,2 Sekunden (Ratte 6c). Die maximale Anfallsdauer betrug 116,3 Sekunden (Ratte 6c), die minimale Anfallsdauer bei 7,1 Sekunden (Ratte 1c) (siehe Abb. 3.13 und Tab. 3.6).

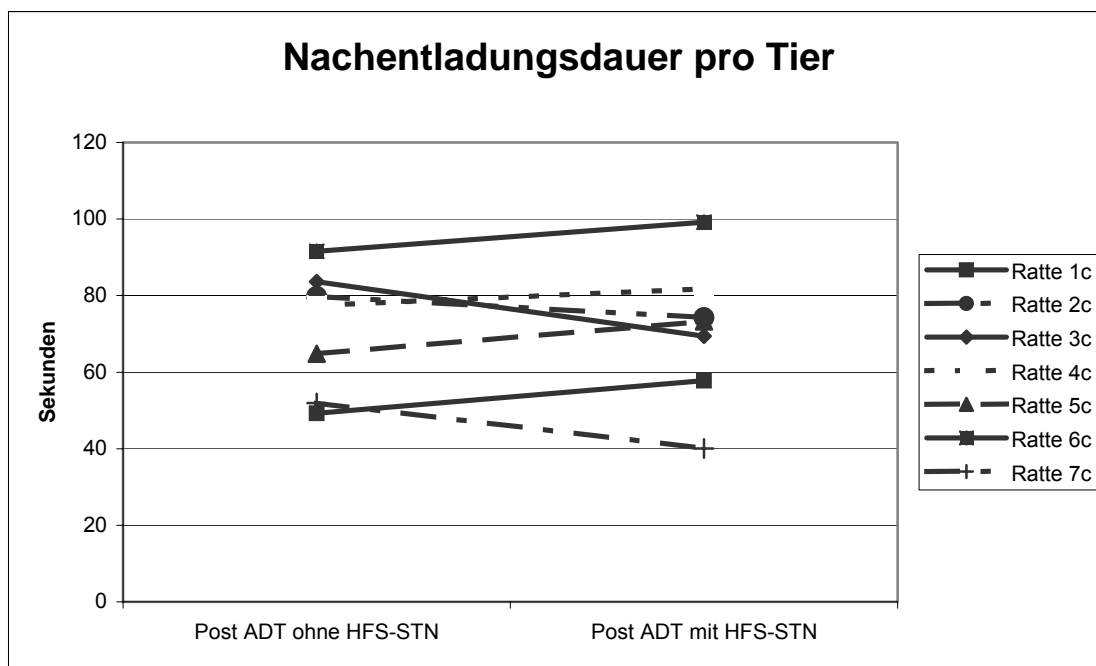


Abb. 3.13: Darstellung der Nachentladungsdauer für jede Ratte in den Versuchsdurchführungen Post-ADT ohne HFS-STN und Post-ADT mit HFS-STN.

Daten der Post-ADT mit HFS-STN

Ratte	Anfallsdauer im EEG (Mittelwert)	Anfallsdauer im EEG (Maximalwert)	Anfallsdauer im EEG (Minimalwert)
1c	57,8 sek.	113,3 sek.	7,1 sek.
2c	74,3 sek.	92,1 sek.	14,8 sek.
3c	69,4 sek.	79 sek.	57,3 sek.
4c	81,8 sek.	107,6 sek.	9,3 sek.
5c	73,2 sek.	90 sek.	58,5 sek.
6c	99,2 sek.	116,3 sek.	74,7 sek.
7c	40,1 sek.	63,5 sek.	25,3 sek.

Tab. 3.6: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf Post-ADT mit HFS-STN.

Die Stimulationsstärken der Versuchsdurchführungen Post-ADT ohne HFS-STN und Post-ADT mit HFS-STN lagen um 20% über der mittleren Nachentladungsschwelle der Versuchsreihe Post-Kindling ADT (vgl. Kap. 2.3.2), zwischen 115,9 μ V (Ratte 1c) und 485,3 μ V (Ratte 7c) (siehe Tab 3.3.).

Anfallsstärken

In allen Versuchsdurchführungen wurden neben der Anfallsdauer im EEG auch die klinische Anfallsdauer und die Anfallsstärke nach Racine (Racine, 1972) dokumentiert.

Während beim „Aufkindeln“ (Siehe Kap. 2.3.2) anfangs vornehmlich klinische fokale Anfälle auftraten, zeigten sich in den folgenden Versuchsdurchführungen Post-Kindling ADT, Post-ADT Stimulation ohne HFS-STN und mit HFS-STN, sowie chronisch-intermittierende HFS-STN hauptsächlich sekundär-generalisierte Anfälle der Stärke drei bis fünf nach Racine (Racine, 1972).

Ausgehend von einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ (Bonferoni-Holm Adjustierung) zeigten sich keine signifikanten Veränderungen beim Vergleich der durchschnittlichen Anfallsstärken, sowohl zwischen den Versuchsreihen „Post-Kindling ADT“ vs. „chronisch-intermittierender HFS-STN“, als auch zwischen den Versuchsreihen „Post-ADT Stimulation ohne HFS-STN“ und „Post-ADT Stimulation mit HFS-STN“.

Im Vergleich der Versuchsdurchführungen „Post-Kindling ADT“ und „chronisch-intermittierende HFS-STN“ ergibt sich eine Reduktion der Anfallsstärke von durchschnittlich 4,42 auf 3,77 ($p>.005$, Bonferoni-Holm korrigiert).

In der Gegenüberstellung der Anfallsstärke „Post-ADT Stimulation ohne HFS-STN“ und „Post-ADT Stimulation mit HFS-STN“ zeigte sich eine Reduktion der Anfallsstärke von 4,83 auf 4,46 ($p=0,06$) (siehe Abb. 3.15).

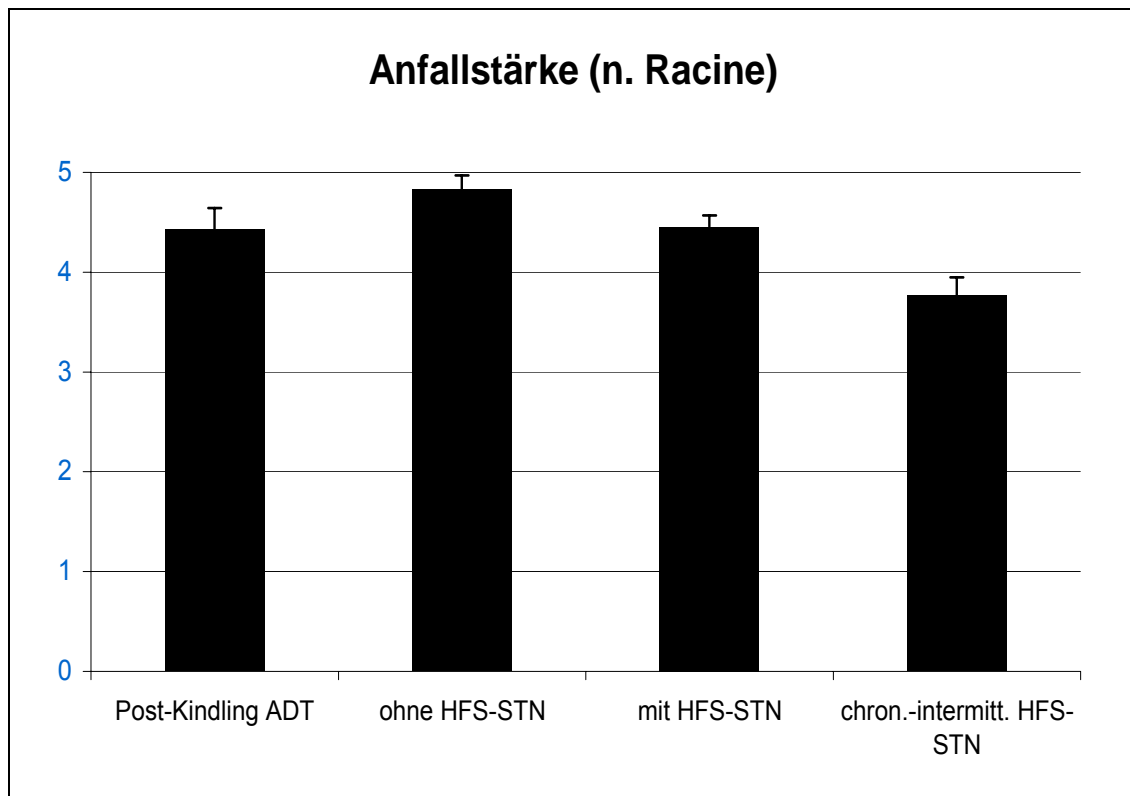


Abb. 3.15: Darstellung der klinischen Anfallsstärken (nach Racine, 1972) in den vier verschiedenen Versuchsdurchführungen im Kindling-Modell. Dargestellt sind die Mittelwerte der gesamten Gruppe. Die Anfallsstärken sanken von durchschnittlich 4,42 (Post-Kindling ADT) auf 3,77 (chronisch-intermittierende HFS-STN) bzw. von durchschnittlich 4,83 (Post-ADT ohne HFS-STN) auf 4,45 (Post-ADT mit HFS-STN). Die Reduktion der Anfallsstärken war jedoch nicht signifikant ($p > .05$, Bonferroni-Holmes korrigiert).

In den einzelnen Versuchsreihen ergaben sich folgende Werte:

Bei der Post-Kindling ADT lag die klinische Anfallsstärke durchschnittlich bei 4,42 (SEM=0,22). Für die einzelnen Ratten ergab sich eine durchschnittliche Anfallsstärke zwischen 3,6 (Ratte 4c) und fünf (Ratten 2c und 6c).

Während der Post-ADT ohne HFS-STN ergab sich eine gesamte mittlere Anfallsstärke von 4,83 (SEM=0,14) und einer durchschnittlichen Anfallsstärke pro Ratte zwischen vier (Ratte 3c) und fünf (Ratten 1c, 2c, 4c, 5c und 7c) (Abb. 4.16).

Im Versuchsablauf Post-ADT mit HFS-STN ergab sich in der Gruppe eine durchschnittliche Anfallsstärke von 4,45 (SEM=0,11). Die maximale durchschnittliche Anfallsstärke lag bei fünf (Ratte 5c), die minimale lag bei 4,2 (Ratten 2c, 3c und 4c) (Abb. 4.16).

Im Versuchsabschnitt chronisch-intermittierende HFS-STN betrug die durchschnittliche Anfallsstärke der Gruppe 3,77 mit einem SEM von 0,18. Die durchschnittlichen Anfallsstärken pro Ratte lagen zwischen 4,4 (Ratte 2c) und drei (Ratte 5c) (siehe Abb. 3.16).

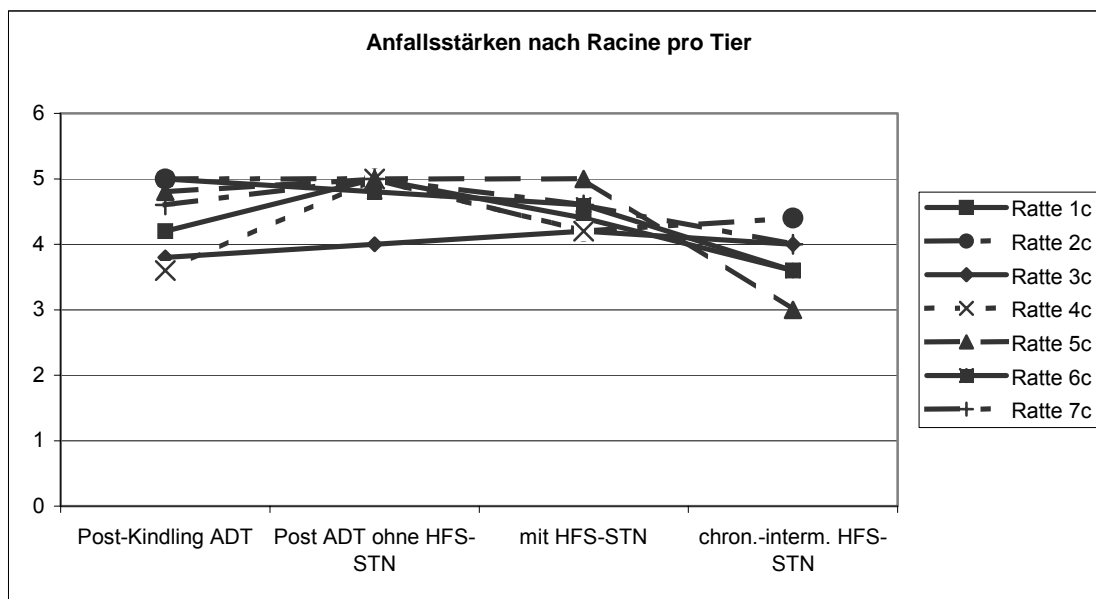


Abb. 3.16: Darstellung der klinischen Anfallsstärken nach Racine (Racine, 1972) im Kindling-Modell in den vier Versuchen. Dargestellt sind die Mittelwerte der Anfallsstärken der einzelnen Ratten in den einzelnen Versuchen.

Auswertung des zweiten und dritten EEG-Kanals

Im gesamten Verlauf der Experimente im Kindling-Modell wurden 3 Kanäle aufgezeichnet. Der erste Kanal zeigte die Aktivität in der rechten basolateralen Amygdala (BLA) auf, die beiden anderen die kortikale Aktivität ipsi- bzw. kontralateral zum stimulierten BLA.

Im Stadium 1 und 2 (nach Racine) zeigten sich lediglich im BLA epilepsietypische Potentiale (ETP). Ab Stadium 3 (nach Racine) waren sie ebenfalls kortikal abzuleiten. Es zeigte sich jedoch weder beim Auftreten noch beim Erlöschen der kortikalen ETP eine zeitliche Latenz zu den ETP im BLA, sodass die zeitlichen Angaben der Anfallslänge sowohl für das BLA, als auch kortikal gelten, da nach dem Aufkindeln keine fokalen Anfälle mehr aufgetreten sind.

3.4 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

In Zusammenschau der Ergebnisse zeigt sich, dass eine einstündige chronisch-intermittierende HFS-STN im WAG/Rij-Modell mit einer signifikante Reduktion der kumulativen Anfallsdauer und Anfallsfrequenz assoziiert ist, wohingegen eine kontinuierliche zehn minütige HFS-STN im WAG/Rij-Modell keinen signifikanten Effekt zeigt.

Im Kindling-Modell liess sich durch eine HFS-STN in den Anfall keine signifikante Reduktion der Anfallsdauer erreichen. Außerdem ermöglichte eine chronisch-intermittierende Stimulation ebenfalls keinen signifikanten therapeutischen Effekt im Sinne einer Anhebung der Anfallsschwelle.

4 DISKUSSION

Epilepsien sind eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, bei denen jedoch durch Medikamente und Operationen nur in ca. 70 % der Fälle Anfallsfreiheit erreicht wird. Daher sind alternative Therapieoptionen, wie zum Beispiel die Tiefenhirnstimulation von wissenschaftlichem Interesse. Jedoch gibt es bis heute kontroverse Diskussionen bezüglich der Effizienz und den Stimulationsparametern der Tiefenhirnstimulation.

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit den Fragestellungen, ob die HFS-STN im Absencenepilepsie-Modell (WAG/Rij-Modell) und im Temporallappenepilepsie-Modell (Kindling-Modell) der Ratte einen antikonvulsiven Effekt aufweisen.

Im *WAG/Rij-Modell* wurde der Einfluss der kontinuierlichen und der chronisch-intermittierenden HFS-STN untersucht. In den verschiedenen Versuchsreihen wurde dabei unter anderem die Beeinflussung der Anfallsfrequenz und der kumulativen Anfallsdauer geprüft.

Im *Kindling-Modell* wurde neben dem Effekt einer durch den Anfall getriggerten HFS-STN noch der Effekt auf die Anfallsschwelle nach einstündiger chronisch-intermittierender Stimulation untersucht.

Von den insgesamt 89 operierten Ratten konnten für die Datenauswertung nur 32,6% (n=29) eingeschlossen werden. Dies hatte unterschiedliche Ursachen. Trotz stereotaktischer Operation nach dem Atlas von Paxinos und Watson (1986) kam es nicht bei allen Ratten zu einem bilateralen Versenken der Stimulationselektroden im STN. Als Hauptursache dafür sind anatomischen Varianten der Schädelkalotte zu nennen. So konnte bei einigen Ratten das Bregma, ein Bezugspunkt für die Operation, nicht sicher identifiziert werden.

Im Kindling-Modell kam neben dem Problem der korrekten Elektrodenpositionen im STN bzw. BLA noch erschwerend hinzu, dass sich bei einigen Ratten die Stecker („Hütchen“) von der Kalotte lösten und die Ratten somit für den Versuchsablauf nicht mehr zur Verfügung standen. Vermutlich lag dies daran, dass sich die Experimente über einen sehr langen Zeitraum (bis zu sechs Monaten) erstreckten. Infektionen führten wahrscheinlich bei vier Ratten zum Tod. Post mortem zeigte sich die Kalotte unter dem Stecker eitrig verändert, sodass als Todesursache von einer Enzephalitis ausgegangen werden kann. Andere

Arbeitsgruppen beschreiben dieselbe Problematik im Kindling-Modell (Löscher et al., 1998).

Bei der Versuchsdurchführung der Experimente ergaben sich keine weiteren Probleme. Auch die Ableitung der EEGs und die therapeutische Stimulation der Ratten verliefen ohne Schwierigkeiten.

Im *WAG/Rij-Modell* zeigten die Ergebnisse der durchgeführten Versuche, dass eine über eine Stunde durchgeführte chronisch-intermittierende HFS-STN eine signifikante Reduktion der Anfallsdauer und Anfallshäufigkeit zur Folge hatte, die auch einen Langzeiteffekt über mindestens eine Woche aufwies.

Im Gegensatz dazu zeigte eine über zehn Minuten kontinuierlich durchgeführte HFS im STN keine signifikante Reduktion der Anfallsdauer.

Im *Kindling-Modell* zeigte weder eine Stimulation in den Anfall noch eine für eine Stunde chronisch-intermittierenden HFS-STN einen signifikanten therapeutischen Effekt, im Sinne einer Reduktion der Anfallsdauer bzw. Anhebung der Anfallsschwelle.

4.1 Stimulationsparameter

Neben dem Stimulationsort stellte sich die Frage nach den richtigen Stimulationsparametern im STN. Studien zeigten, dass Niedrigfrequenzstimulation im anterioren Thalamus bei Patienten mit einer Temporallappenepilepsie zu einer Synchronisation und damit verbunden zu einer höheren Anfallsfrequenz führt. Hochfrequenzstimulation hingegen führt zu Desynchronisation der Neurone und zu einer geringeren Anfallsneigung, die für den therapeutischen Effekt verantwortlich ist (Hodaie et al., 2002; Vonck et al., 2002).

Lado et al. konnte tierexperimentell, nach chemischer Induktion eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls in der Ratte, durch HFS-STN mit 130 Hz, eine Erhöhung der Anfallsschwelle nachweisen (Lado et al., 2003). Diese antikonvulsive Wirkung der HFS-STN mit 130 Hz konnte in weiteren tierexperimentellen Studien bestätigt werden (Vercueil et al., 1998; Feddersen et al., 2004).

Einerseits wurde die HFS-STN mit 130 Hz aus den oben genannten Gründen gewählt, andererseits jedoch auch um die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Arbeitsgruppe Vercueil et al. zu gewährleisten. Die Versuche mit einer HFS-STN sollten die mögliche Reproduzierbarkeit des therapeutischen Effektes in

einem anderen genetischen Absencenepilepsiemodell als den GEARS aufzeigen. Aus diesen Gründen wurden dieselben Parameter auch im Kindling-Modell angewandt.

4.2 WAG/Rij-Modell

In den einzelnen Versuchen im WAG/Rij-Modell traten bei gleichen Stimulationsorten unterschiedliche Ergebnisse auf. Eine chronisch-intermittierende HFS-STN über eine Stunde hatte einen signifikanten antikonvulsiven Effekt, wohingegen eine kontinuierliche HFS-STN über zehn Minuten keinen signifikanten therapeutischen Effekt aufwies.

Im Folgenden wird besprochen ob neben dem Stimulationsort auch die Stimulationsparameter einen Einfluss auf Reduktion der Absencen haben. Anschließend wird diskutiert ob therapeutische Effekte auf einen Läsions- oder einen Stimulationseffekt zurückzuführen sind.

Stimulationsabhängige Effekte

Bei den GEARS treten die Absencen im Mittel drei Mal pro Minute mit einem anfallsfreien Intervall von etwa zwanzig Sekunden auf (Danover et al., 1998). Wiederholte elektrische Stimulation der SNpr über fünf Sekunden während einer Absence, zeigte bei den Ratten einen abnehmenden antikonvulsiven Effekt (Feddersen et al., 2004).

Die Ergebnisse lassen eine Habituation des Nigralen Kontrollsystems von epileptischen Anfällen (NCES) vermuten, die zu einer Abnahme der antikonvulsiven Wirkung führt. Gestützt wird diese Hypothese durch weitere Studien in anderen Regionen des NCES-DMAZ-Netzwerkes. Elektrische Stimulation im Colliculus superior (CS) hat zu einer Unterbrechung des epileptischen Anfalls geführt. Dieser anfallssuppressive Effekt lies jedoch nach zehn Minuten nach. Das Stimulationsintervall betrug fünf Sekunden gefolgt von einer fünfsekündigen Stimulationspause (Nail-Boucherie et al., 2002).

Vercueil et. al berichteten über einen fehlenden Effekt einer kontinuierlichen zehnminütigen HFS-STN im GEARS-Modell (Vercueil et al., 1998). Um unsere Ergebnisse mit diesen Ergebnissen vergleichen zu können, hielten wir uns bei unserer kontinuierlichen HFS-STN an das Protokoll dieser Arbeitsgruppe. Entsprechend der oben genannten Hypothese der Habituation zeigte sich im

WAG/Rij-Modell der Ratte ebenfalls keine anfallssuppressive Wirkung durch eine zehnminütige HFS-STN.

Einschränkend ist jedoch zu erwähnen, dass die WAG/Rij-Ratten eine geringere Anfallshäufigkeit pro Minute aufweisen, was die Auswertung bzw. die Vergleichbarkeit zur GAERS-Ratte limitiert.

Überraschenderweise zeigte sich im Wag-Rij Modell der Ratte, dass Stimulation im STN nicht immer denselben Effekt erzielt. So zeigt eine chronisch-intermittierende HFS-STN im Gegensatz zu einer zehnminütigen kontinuierlichen HFS-STN einen antikonvulsiven Effekt. Dies legt die Vermutung nahe, dass neben dem Stimulationsort auch die Stimulationsart bzw. das Stimulationsparadigma eine entscheidende Rolle spielt. Es erscheint möglich, dass Stimulationsparameter mit einem längeren stimulationsfreien Intervall einer Habituation des NCES-DMAZ-Netzwerks (Nail-Boucherie et al., 2002) entgegenwirken und zu einem länger anhaltendem antikonvulsiven Effekt führen.

Weitere Versuche sind daher nötig um Unterschiede hinsichtlich der Effektivität der verschiedenen Stimulationsparameter festzustellen. Es erscheint jedoch schwierig eine systematische Auswahl der Stimulationsparameter zu treffen, da die Fülle der Kombinationsmöglichkeiten von Frequenz, Pulsweite, „On-“ und „Off-Zeiten“ und anderen Stimulationsmodi derzeit unüberschaubar ist und jede Auswahl willkürlich erscheinen lässt.

Stimulations- vs. Läsionseffekte

Da frühere Studien sowohl für Läsionen als auch für Inhibition des STN einen antikonvulsiven Effekt zeigen konnten (Iadarola and Gale, 1982; Garant and Gale, 1983; Vercueil et al., 1998), stellt sich die Frage, ob der anfallssuppressive Effekt in unseren Versuchen auf eine Läsion durch Implantation der Stimulationselektrode im STN oder auf einen direkten Stimulationseffekt zurückzuführen ist. Hodaie et al. postulierten, dass ein Läsionseffekt durch Implantation zu einer initialen Anfallsreduktion geführt hat (Hodaie et al., 2002). Gegen einen Läsionseffekt und für einen direkten Stimulationseffekt gibt es in den Experimenten im WAG/Rij-Modell mehrere Hinweise:

1. In den durchgeführten Experimenten zeigten sich im Vorlauf (Baseline), aufgezeichnet eine Woche nach Implantation der Stimulationselektrode im STN, keine Unterschiede in der Häufigkeit der Rate spontaner Ab-

- sencen der WAG/Rij-Ratten von typischerweise achtzehn Anfällen pro Stunde (Coenen et al., 1992). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Implantation der Elektrode nicht zu einem Läsionseffekt geführt hat.
2. Die kumulative Stimulationszeit betrug im Versuch der zehnmütigen kontinuierlichen HFS-STN zehn Minuten, wohingegen sie in der Versuchsreihe der chronisch-intermittierenden HFS-STN über eine Stunde nur sechs Minuten ausmachte. Wenn es sich um einen Läsionseffekt aufgrund der Stimulationsdauer gehandelt hätte, wäre dieser eher in der Versuchsreihe der kontinuierlichen als in der chronisch-intermittierenden Stimulation zu erwarten gewesen, da hier die totale Stimulationszeit höher lag.
 3. Der anfallssuppressive Effekt einer bilateralen toxischen Läsion im STN im GEARS-Modell (Vercueil et al., 1998) scheint instabiler zu sein, als der einer chronisch-intermittierenden Stimulation in unserer Versuchsreihe.
 4. Es ist hervorzuheben, dass eine bilaterale Läsion im STN eher zu einer Verminderung der Anfallsdauer führt, als zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz (Vercueil et al., 1998). In unserer Versuchsreihe jedoch sank die kumulative Anfallsdauer aufgrund einer Abnahme der Anfallsfrequenz und nicht der Dauer einzelner Anfälle.

Langzeiteffekte

In der Versuchsreihe der chronisch-intermittierenden HFS-STN zeigte sich ein antikonvulsiver Effekt, der auch nach einer einwöchigen Phase stabil blieb. Dieser Langzeiteffekt war in der Ausprägung nicht zu erwarten.

In einigen klinischen Studien konnten jedoch durch HFS-STN antisuppressive Langzeitwirkungen nachgewiesen werden. Erstmals wurde in Grenoble durch Benabid et al. bei einer therapieresistenten Epilepsie eine Hochfrequenzstimulation mit 130 Hz durchgeführt. Dabei zeigte sich nach einem 30-monatigem Follow-up eine Reduktion der Anfallshäufigkeit um 80% ohne ernsthafte Nebenwirkungen (Benabid et al., 2002). Weiterhin wurden in Cleveland insgesamt vier Epilepsiepatienten (zwei Patienten mit bilateraler fokaler Epilepsie und zwei mit unilateraler fokaler Epilepsie) mit bilateraler, kontinuierlicher und intermittie-

render HFS-STN mit 100 Hz behandelt. Zwei der vier Patienten zeigten dabei eine deutliche Reduktion der Anfallsfrequenz um 80% nach 10 Monaten. Nach 16 Monaten betrug die Reduktion noch 60 % (des Ausgangswertes). Die anderen beiden Patienten zeigten jedoch keine Reduktion ihrer Anfälle (Loddenkemper et al., 2001).

Einige andere Studien wiesen zwei- bis dreimonatige Langzeiteffekte bei tiefer Hirnstimulation im zentromedianen oder anterioren Thalamus bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie nach (Velasco et al., 2000a; Hodaie et al., 2002). Jedoch profitierten auch hier nicht alle Patienten von der Stimulation. Bei 13 Patienten, die durchschnittlich 41 Monate lang stimuliert worden waren, gab es bei Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und Absencen eine signifikante Reduktion der Anfälle, wohingegen kein signifikanter Rückgang bei fokalen bzw. komplex-fokalen Epilepsieformen zu sehen war (Velasco et al., 2000a; Velasco et al., 1993; Velasco et al., 2000b)

Beobachtungen bei Patienten, die die Studie abbrachen wiesen einen Anstieg der Anfallsfrequenz auf die Ausgangswerte auf. Der beobachtete Rückgang der Anfallsfrequenz wurde von der Arbeitsgruppe daher als stimulationsabhängiger Effekt und nicht als Läsionseffekt interpretiert (Velasco et al., 2000a).

Bei einem Patienten mit generalisierter Epilepsie führte eine bilaterale HFS-STN mit 130 Hz zu einem Rückgang der Anfallsfrequenz um 75% (Loddenkemper et al., 2001).

Langzeiteffekte mit einer Reduktion der Anfallsfrequenz konnten bei kortikaler Stimulation beobachtet werden. Nach nicht-fokaler repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) bei Patienten mit medikamentenresistenten fokalen Epilepsien kam es zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz. Nach zwei bis acht Wochen ließ der Effekt jedoch nach und die Anfallshäufigkeit kehrte wieder zum Ausgangswert zurück (Tergau et al., 1999; Menkes and Gruenthal, 2000).

Im Gegensatz dazu beobachtete man durch fokale rTMS über kortikalen epileptischen Foci eine geringere anfallssuppressive Wirkung (Theodore et al., 2002). In hippokampalen Hirnschnitten von Ratten konnte durch Hoch- und Niedrigfrequenzstimulation im Hippokampus ein antikonvulsiver Effekt nachgewiesen werden. Vor allem niedrigfrequente Stimulation wies einen Suppressionseffekt

auf, der zwar nur schrittweise einsetzte, aber im Gegensatz zur Hochfrequenzstimulation eine Langzeitwirkung zeigte (Albensi et al., 2004).

Mehrere Studien zeigten, dass nicht nur die Frequenz, sondern auch das zeitliche Muster der elektrischen Stimulation eine hohe Bedeutung haben und mit einem Langzeiteffekt assoziiert sein können (Aihara et al., 2005; Matsuda et al., 2000). Gewöhnlicherweise führt eine HFS in exzitatorischen Nervenzellen im limbischen System zu einem Langzeiteffekt, der auf einer anhaltenden Erhöhung der „synaptischen Transmission“ beruht. Diesen Langzeiteffekt sieht man auch bei Stimulation anderer Hirnregionen, wie zum Beispiel der Großhirnrinde und dem Striatum (Martin et al., 2000).

Der Effekt einer Erhöhung bzw. einer Erniedrigung der „synaptischen Transmission“ ist einerseits frequenzabhängig, hängt jedoch andererseits auch vom Stimulationsort, der Eigenentladungsrate der stimulierten Neurone und den eventuell vorhergehenden Stimulationsimpulsen ab (Li et al., 1998).

4.3 Kindling-Modell

Entgegen der Hypothese zeigte eine Stimulation in den Anfall im *Kindling-Modell* keine signifikante Reduktion der Anfallsdauer. Auch eine chronisch-intermittierende Stimulation war nicht mit einem signifikanten therapeutischen Effekt, im Sinne einer Anhebung der Anfallsschwelle, assoziiert.

Außerdem zeigte sich durch eine HFS-STN keine signifikante Reduktion der Anfallsschwere nach Racine (Racine et al., 1972).

Effekte der STN Stimulation auf das EEG

Eine HFS-STN zeigte im Kindling-Modell der Ratte weder Veränderungen im EEG-Muster noch eine Abnahme der Anfallsdauer im EEG.

Diese Ergebnisse stimmen mit mehreren tierexperimentellen Studien überein, die durch eine Blockade der STN-SNpr Projektionen durch eine HFS-STN (Usui et al., 2005) bzw. mittels Muscimol (Deransart et al., 1998a), oder eine direkte GABAerge Hemmung der SNpr (Kokaia et al., 1994; Gernert and Löscher, 2001; Löscher et al., 1987) ebenfalls keine Änderungen der Gesamtanfallsdauer im EEG zeigten.

Durch eine unilaterale HFS-STN im Kindling-Modell konnte eine Reduktion der sekundär generalisierten Anfälle im EEG dargestellt werden. Die Gesamtlänge

der Anfälle veränderte sich dabei jedoch nicht, da sich gleichzeitig die Dauer der fokalen Anfälle anstieg (Usui et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich keine Reduktion der Anfallsdauer der sekundär generalisierten Anfälle im EEG. Der unterschiedliche Effekt der HFS-STN zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit hängt möglicherweise mit der unterschiedlichen Methodik zusammen. Im Vergleich von Usui et. al mit der vorliegenden Arbeit gibt es wesentliche Unterschiede:

1. in der vorliegenden Arbeit wurden die epileptischen Anfälle mit elektrischer Stimulation hervorgerufen, wohingegen Usui et al. die Anfälle chemisch durch Kainsäure induzierten.
2. weiterhin fand in der vorliegenden Arbeit eine bilaterale HFS-STN statt, wohingegen in der Arbeitsgruppe Usui et. al nur unilateral stimuliert wurde.
3. Ein weiterer Unterschied bestand im Beginn der HFS-STN. Während Usui et al. bereits zum Zeitpunkt der Injektion der Kainsäure mit der HFS-STN begannen, also noch vor Beginn des Anfalls wurde in der hier vorgelegten Arbeit erst fünf Sekunden nach Induktion des Anfalls mit einer therapeutischen HFS-STN angefangen. Zu diesem Zeitpunkt der Stimulation war bereits eine sekundäre Generalisierung der Anfälle aufgetreten.

Eine mögliche Erklärung für die Reduktion der Anfallsdauer der sekundär generalisierten Anfälle im EEG, die in der Literatur berichtet wurde, ist, dass eine STN-HFS lediglich einen Effekt in der Generalisierung des Anfalls bei induzierten Anfällen zeigt, jedoch keinen Effekt hat, wenn die sekundäre Generalisierung der Anfälle bereits eingesetzt hat.

Morimoto et. al zeigten, dass eine elektrische Stimulation in der SN (Substantia Nigra) im Kindling-Modell der Ratte einen antikonvulsiven Effekt aufweist. Eine bilaterale Stimulation in der SN vor Auslösen des Anfalls im BLA reduzierte die motorischen Komponenten und die EEG-Nachentladungen, wohingegen sich eine Stimulation in der SN erst nach Auslösen des Anfalls als ineffektiv erwies (Morimoto and Goddard, 1987). Diese Ergebnisse stützen die oben genannte Hypothese des Einflusses auf eine Generierung des Anfalls.

Durch Injektion von Muscimol in die SN konnte ebenfalls eine Reduktion der Gesamtanfallsdauer im EEG gezeigt werden (McNamara et al., 1983; McNama-

ra et al., 1984). Allerdings wurde in dieser Studie zur Anfallsauslösung eine Stromstärke benutzt, die direkt an der anfallsauslösenden Schwelle lag. Der fehlende Effekt in der vorliegenden Arbeit könnte in der Stimulationsstärke liegen, die 20 % über der anfallsauslösenden Schwelle lag. Diese These wird gestützt durch eine Studie, in der nach einer intranigralen medikamentöse Injektion der antikonvulsive Effekt durch eine supramaximale Stimulation schwächer war, als mit einer Stimulation direkt an der anfallsauslösenden Schwelle (Löscher et al., 1987).

Im Rattenmodell für Absencen Epilepsien zeigten eine medikamentöse Blockade des STN (Deransart et al., 1996) bzw. eine HFS-STN (Vercueil et al., 1998) eine komplette Suppression der epileptischen Aktivität im EEG. Diesen nicht-convulsiven generalisierten Anfällen liegen andere Ausbreitungsmechanismen zugrunde, als durch Kindling ausgelösten fokalen Anfällen.

Eine mögliche Ursache dieser unterschiedlichen Effekte im Absencenepilepsiemodell und im Kindling-Modell der Ratten könnte in der Ursache der Generierung der Epilepsien liegen. Absencenanfälle entwickeln sich aus einem thalamisch-kortikalen Kreislauf, wohingegen die Anfälle im Kindling-Modell einen limbischen Ausbreitungsmechanismus zeigen (Deransart et al., 1998a).

Außerdem scheint es so zu sein, dass die epileptischen Anfälle, die wie im Kindling-Modell in den limbischen Strukturen generiert werden, unempfindlicher (refraktär) sind, als thalamo-kortikal bedingte Anfälle (Deransart et al., 1998a).

Weitere Gründe für die unterschiedlichen Effekte im Kindling-Modell und im Absencenepilepsiemodell sind mögliche Interaktionen der Stimulationsstärke mit den Nachentladungspotentialen im EEG. Im Gegensatz zu den spontan auftretenden Absencen im Wag/Rij-Modell der Ratte wurden die Anfälle im Kindling-Modell durch elektrische Stimulation „künstlich“ erzeugt. Es erscheint daher möglich, dass die Intensität der Stimulation zum Induzieren des Anfalls im Kindling-Modell einen möglichen antikonvulsiven Effekt maskiert (Löscher et al., 1987; Deransart et al., 1998a).

Effekte der STN-Stimulation auf die Anfallsschwelle

Eine chronisch-intermittierende HFS-STN für die Dauer einer Stunde vor Auslösen eines Anfalls zeigte keine signifikante Anhebung der Anfallsschwelle im

Kindling-Modell. Es wurde im Gegenteil sogar eine leichte Senkung der Anfallsschwelle festgestellt, die sich jedoch nicht als signifikant erwies.

Diese Daten decken sich mit den Ergebnissen der Literatur (Gernert and Löscher, 2001), bei denen durch Inhibition der SNpr durch den GABA_A-Agonisten Muscimol in verschiedenen Dosierungen ebenfalls keine Anhebung der Anfallsschwelle gesehen wurde.

Velisek et. al konnten jedoch durch eine bilaterale HFS-STN in der SNpr eine Anhebung der Anfallsschwelle in einem Rattenmodell mit inhalativ induzierten sekundär-generalisierten Anfällen aufweisen (Velisek et al., 2002). Dabei wurde jedoch keine EEG-Ableitung durchgeführt, sodass nicht sichergestellt ist, dass es sich tatsächlich um eine Anhebung der Anfallsschwelle handelte oder nur um eine Unterdrückung der motorischen Komponente des Anfalls.

Medikamentöse Injektion von GABA in die SNpr zeigte im Kindling-Modell einen antikonvulsiven Effekt durch Anhebung der Anfallsschwelle (Löscher et al., 1987). Diese Anhebung wurde jedoch nur in noch „nicht voll gekindelten“ Ratten gesehen, wohingegen bei „voll gekindelten“ Ratten, dieser Effekt, wie in der vorliegenden Arbeit, nicht gesehen wurde.

Im Gegensatz dazu konnte durch McNamara et. al gezeigt werden, dass eine Inhibition der SN durch den GABA_A-Agonisten Muscimol zu einer Anhebung der Schwelle führte (McNamara et al., 1984).

Effekte der STN Stimulation auf die Anfallsstärken nach Racine

Durch eine therapeutische STN-Stimulation in den Anfall lies sich keine signifikante Besserung der Anfallsstärke, im Sinne einer Reduktion erreichen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten einen Trend hin zu einer Reduktion der Anfallsintensität auf. Andere Arbeiten hingegen konnten zeigen, dass durch medikamentöse Injektion (GABA_A-Agonist Muscimol) in den STN (Deransart et al., 1998a) bzw. in die SNpr (Kokaia et al., 1994; Löscher et al., 1987) eine signifikante Reduktion der Anfallsstärke nach Racine (Racine et al., 1972) bewirkt werden kann.

Weiterhin konnte durch eine unilaterale HFS-STN im Kindlingmodell eine Absenkung der Anfallsintensität und damit verbunden eine Reduktion der Häufigkeit sekundär generalisierter Anfälle, gezeigt werden (Usui et al., 2005). Die bereits oben erwähnten methodischen Unterschiede der Arbeit von Usui et. al

im Vergleich mit der vorliegenden Arbeit lassen auch hier Einflüsse auf die Ergebnisse möglich erscheinen, zumal in der vorliegenden Arbeit auch ein Trend nach Reduktion der Anfälle gesehen wurde. Die signifikante Reduktion, die beschrieben wurde, könnte einerseits damit zusammenhängen, dass Usui et al. die Anfälle mit Kainsäure induzierten, wohingegen die epileptischen Anfälle in der vorliegenden Arbeit mit elektrischer Stimulation über der Anfallsschwelle hervorgerufen worden sind. Andererseits wurde die HFS-STN Stimulation bei Usui et al. direkt nach der Injektion der Kainsäure begonnen. Zu dem Zeitpunkt bestand noch keine sekundäre Generalisierung der Anfälle. In der vorliegenden Arbeit hingegen wurde erst fünf Sekunden nach Induktion des Anfalls mit der HFS-STN begonnen. Zu diesem Zeitpunkt hatte die sekundäre Generalisierung bereits eingesetzt.

Insgesamt legen unsere Ergebnisse, in Zusammenschau mit der Literatur, nahe, dass eine Blockierung der STN-SNpr Projektionen im Kindling-Modell zwar eine Ausbreitung fokal beginnender Anfälle zu einer sekundären Generalisierung verhindert, jedoch keinen Effekt in der Bildung der Anfälle in den Amygdala aufweist (Deransart et al., 1998b; Löscher et al., 1987).

Während der Stimulation wurde die Anfallsstärke von zwei Untersuchern klinisch beobachtet und nach Racine (1972) beurteilt. Das Problem war, dass dadurch keine doppelblinde Auswertung der Anfälle zu gewährleisten war.

Methodisch korrekter wäre es gewesen, alle Anfälle mit Hilfe eines Videos aufzunehmen und zwei unabhängigen geblindeten Beobachtern zur Auswertung vorzulegen.

Eine Video-Aufzeichnung wurde jedoch nicht durchgeführt, weil die Hauptfragestellung in der Studie nicht in der Untersuchung der Reduktion der Anfallsstärke bestand.

Viele vorangegangene Studien die einen antikonvulsiven Effekt der STN-SNpr Projektionen bzw. direkter Hemmung der SNpr zeigen konnten, benutzten für das Kindling-Modell männliche Sprague-Dawley Ratten (Usui et al., 2005; McNamara et al., 1984; Gale, 1985; Kokaia et al., 1994), wohin gegen in der vorliegenden Arbeit Wistar Ratten zum Einsatz kamen.

Bis jetzt ist noch nicht hinreichend bekannt ob Geschlecht oder Rasse einen Einfluss auf die Ansprechrate von Medikamenten haben (Gernert and Löscher,

2001). Intranigrale Injektionen von Vigabatrin zeigten aber sowohl bei Sprague-Dawley, als auch bei Wistar-Ratten einen ähnlichen antikonvulsiven Effekt (McNamara et al., 1984; Löscher et al., 1987; Gernert and Löscher, 2001). Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass der ausbleibende antikonvulsive Effekt in der vorliegenden Arbeit auf den Rattenstamm zurückzuführen ist.

Beim Menschen konnte durch eine HFS-STN bei einem 5jährigen Mädchen mit fokaler kortikaler Dysplasie eine Besserung der Anfallsrate und eine Reduktion der Anfälle um 80% erreicht werden. Jedoch zeigte sich, dass die therapeutische HFS-STN tagsüber einen höheren Effekt aufwies als nachts. Die Autoren gehen davon aus, dass der unterschiedliche Effekt von dem Anfallsmuster abzuhängen scheint (Benabid et al., 2002).

Es könnte daher möglich sein, dass die antikonvulsiven Effekte im Kindlingmodell der Ratte ebenfalls eine tageszeitliche Abhängigkeit aufweisen. In der Literatur wurde nicht näher beschrieben ist, zu welcher Tageszeit die einzelnen Ableitungen stattfanden.

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass, zur Evaluierung der gesehenen Effekte, zukünftig weitere Studien notwendig sein werden. Es bleibt abzuwarten, ob Änderungen in Stimulationsparametern bzw. Stimulationsort zu deutlich positiveren Effekten führen werden.

Aus der Literatur ist ersichtlich, dass der STN und die SNpr bzw. deren Projektionen unterschiedliche Einflüsse auf die Ausbreitung epileptischer Aktivität haben können. Es bleibt aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur im Kindling-Modell weiterhin offen, auf welchem Mechanismus der antikonvulsive Effekt der HFS-STN tatsächlich beruht

5 ZUSAMMENFASSUNG

Epilepsien stellen mit einer Prävalenz von 0,6 bis 1 % eine der häufigsten chronisch- neurologischen Erkrankungen dar und sind gekennzeichnet durch das wiederholte und unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle. Therapeutisch stehen für die Epilepsien heutzutage nur Medikamente und in manchen Fällen eine operative Therapie zur Auswahl. Dadurch läßt sich jedoch bei nur ca. 60 - 70% der Patienten Anfallsfreiheit erzielen.

Im wissenschaftlichen Interesse stehen daher alternative Therapieoptionen, wie z.B. die Tiefenhirnstimulation. Bei einigen Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie konnte in unkontrollierten Studien ein antikonvulsiver Effekt durch eine Hochfrequenzstimulation im Nucleus Subthalamicus (HFS-STN) nachgewiesen werden. Antikonvulsive Effekte wurden außerdem in genetischen Epilepsiemodellen der Ratte gesehen.

Ziel der Arbeit war es im Absencenepilepsie- und im Temporallappenepilepsie-Modell der Ratte einen möglichen therapeutischen Effekt durch kontinuierliche und chronisch-intermittierende Hochfrequenzstimulation im Nucleus Subthalamicus zu untersuchen. In beiden Tiermodellen wurden Wistar- bzw. WAG/Rij-Ratten Stimulationselektroden bilateral in den Nucleus Subthalamicus und Ableitelektroden kortikal implantiert.

WAG/Rij-Modell

In der WAG/Rij Ratte, einem Modell der Absencenepilepsie, wurde eine kontinuierliche und eine chronisch-intermittierende therapeutische HFS-STN mit 130 Hz untersucht. Dabei wurde das EEG jeweils vor, während und nach der Stimulation aufgezeichnet. Die Versuchsdurchführung wurde nach einer Woche (chronisch-intermittierende Stimulation) bzw. nach vier Tagen (kontinuierliche Stimulation) wiederholt.

Die Ergebnisse der durchgeführten Experimente zeigten, dass eine über eine Stunde durchgeführte chronisch-intermittierende HFS-STN (30 sek. „on“ 4.5 min „off“) eine signifikante Reduktion der Anfallsdauer und Anfallshäufigkeit zur Folge hatte ($p=0,04$). Außerdem wurde nach einer Woche ohne Stimulation ein Langzeiteffekt mit persistierender Reduktion der Anfalldauer und Anfallsfre-

quenz in der zweiten Vorlaufphase gesehen, der mit einem P-Wert von 0,048 ebenfalls signifikant war.

Im Gegensatz dazu ergab eine HFS-STN kontinuierlich über zehn Minuten keine signifikante Reduktion der Anfallsdauer.

Die folgende Arbeit lässt den Schluss zu, dass der antikonvulsive Effekt der HFS-STN im WAG/Rij-Modell von den Stimulationsparametern abhängt und einen Langzeiteffekt aufweist, der mindestens für eine Woche anhält.

Kindling-Modell

Im ersten der beiden Teilerperimente im Kindling-Modell wurde zunächst die mittlere Anfallsdauer ohne therapeutische HFS-STN bestimmt. Danach erfolgte eine fünfsekündige therapeutische HFS-STN in einen elektrisch induzierten epileptischen Anfall. Die Anfallsinduktion erfolgte durch elektrische Stimulation der rechten basolateralen Amygdala (BLA). Im zweiten Versuchsteil, der ebenfalls wie der erste Versuchsteil fünfmal wiederholt wurde, wurde der Einfluss einer chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die Anfallsschwelle untersucht.

Es lies sich durch Stimulation in den Anfall keine signifikante Reduktion der Anfallsdauer erreichen. Auch eine chronisch-intermittierende Stimulation erbrachte keinen signifikanten therapeutischen Effekt.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Aihara T, Kobayashi Y, Tsukada M (2005) Spatiotemporal visualization of long-term potentiation and depression in the hippocampal CA1 area. *Hippocampus* 15: 68-78.
2. Albenis BC, Ata G, Schmidt E, Waterman JD, Janigro D (2004) Activation of long-term synaptic plasticity causes suppression of epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Brain Res* 998: 56-64.
3. Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13: 266-271.
4. Avoli M (1980) Electroencephalographic and pathophysiologic features of rat parenteral penicillin epilepsy. *Exp Neurol* 69: 373-382.
5. Baykan B, Matur Z, Gurses C, Aykutlu E, Gokyigit A (2005) Typical absence seizures triggered by photosensitivity. *Epilepsia* 46: 159-163.
6. Ben Ari Y, Tremblay E, Ottersen OP (1980) Injections of kainic acid into the amygdaloid complex of the rat: an electrographic, clinical and histological study in relation to the pathology of epilepsy. *Neuroscience* 5: 515-528.
7. Benabid AL, Minotti L, Koudsie A, de Saint MA, Hirsch E (2002) Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyisi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report. *Neurosurgery* 50: 1385-1391.
8. Benazzouz A, Piallat B, Pollak P, Benabid AL (1995) Responses of substantia nigra pars reticulata and globus pallidus complex to high frequency stimulation of the subthalamic nucleus in rats: electrophysiological data. *Neurosci Lett* 189: 77-80.
9. Besson MJ, Graybiel AM, Quinn B (1990) Co-expression of neuropeptides in the cat's striatum: an immunohistochemical study of substance P, dynorphin B and enkephalin. *Neuroscience* 39: 33-58.
10. Bratz E (1899) Annonshornbefunde bei Epileptikern. *Arch Psychiatr Nervenkr* 32: 820-835.
11. Brines ML, Dare AO, de Lanerolle NC (1995) The cardiac glycoside ouabain potentiates excitotoxic injury of adult neurons in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 191: 145-148.
12. Bureau M, Tassinari CA (2005) Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev* 27: 178-184.
13. Cavalheiro EA, Riche DA, Le Gal LS (1982) Long-term effects of intrahippocampal kainic acid injection in rats: a method for inducing spontaneous recurrent seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 53: 581-589.
14. Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, Jones-Gotman M, Robitaille Y, Evans A, Peters T (1993) Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 34: 795-801.
15. Chabardes S, Kahane P, Minotti L, Koudsie A, Hirsch E, Benabid AL (2002) Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus. *Epileptic Disord* 4 Suppl 3:S83-93.: S83-S93.

16. Chevalier G, Vacher S, Deniau JM, Desban M (1985) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. I. The striato-nigral influence on tecto-spinal/tecto-diencephalic neurons. *Brain Res* 334: 215-226.
17. Coenen AM, Drinkenburg WH, Inoue M, Van Luijtelaar EL (1992) Genetic models of absence epilepsy, with emphasis on the WAG/Rij strain of rats. *Epilepsy Res* 12: 75-86.
18. Coenen AM, Van Luijtelaar EL (1987) The WAG/Rij rat model for absence epilepsy: age and sex factors. *Epilepsy Res* 1: 297-301.
19. Coenen AM, Van Luijtelaar EL (2003) Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet* 33: 635-655.
20. Commission on Classification and Terminology of the ILAE (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399.
21. Cronin J, Dudek FE (1988) Chronic seizures and collateral sprouting of dentate mossy fibers after kainic acid treatment in rats. *Brain Res* 474: 181-184.
22. Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C (1998) Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol* 55: 27-57.
23. De Sarro G, Meldrum BS, Reavill C (1984) Anticonvulsant action of 2-amino-7-phosphonoheptanoic acid in the substantia nigra. *Eur J Pharmacol* 106: 175-179.
24. Depaulis A, Snead OC, III, Marescaux C, Vergnes M (1989) Suppressive effects of intranigral injection of muscimol in three models of generalized non-convulsive epilepsy induced by chemical agents. *Brain Res* 498: 64-72.
25. Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C (1994) Endogenous control of epilepsy: the nigral inhibitory system. *Prog Neurobiol* 42: 33-52.
26. Deransart C, Le BT, Marescaux C, Depaulis A (1998a) Role of the subthalamo-nigral input in the control of amygdala-kindled seizures in the rat. *Brain Res* 807: 78-83.
27. Deransart C, Marescaux C, Depaulis A (1996) Involvement of nigral glutamatergic inputs in the control of seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience* 71: 721-728.
28. Deransart C, Vercueil L, Marescaux C, Depaulis A (1998b) The role of basal ganglia in the control of generalized absence seizures. *Epilepsy Res* 32: 213-223.
29. Drinkenburg WH, Coenen AM, Vossen JM, Van Luijtelaar EL (1991) Spike-wave discharges and sleep-wake states in rats with absence epilepsy. *Epilepsy Res* 9: 218-224.
30. Dybdal D, Gale K (2000) Postural and anticonvulsant effects of inhibition of the rat subthalamic nucleus. *J Neurosci* 20: 6728-6733.
31. Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA (1964) Etiology and Pathogenesis of Temporal Lobe Epilepsy. *Arch Neurol* 10:233-48.: 233-248.
32. Feddersen, B., Deransart, C., Vercueil, L., Noachter, S., and Depaulis, A. A Parametric Study of the antiepileptic Effects of high-frequency Stimulation of the Substantia Nigra Pars Reticulata in a genetic Model of Absence Epilepsy in the Rat. *Epilepsia* 45, 41-42. 2004.
Ref Type: Abstract
33. Fisher RS (1989) Animal models of the epilepsies. *Brain Res Brain Res Rev* 14: 245-278.

34. Gale K (1985) Mechanisms of seizure control mediated by gamma-aminobutyric acid: role of the substantia nigra. *Fed Proc* 44: 2414-2424.
35. Gale K, Iadarola MJ (1980) Seizure protection and increased nerve-terminal GABA: delayed effects of GABA transaminase inhibition. *Science* 208: 288-291.
36. Garant DS, Gale K (1983) Lesions of substantia nigra protect against experimentally induced seizures. *Brain Res* 273: 156-161.
37. Garant DS, Gale K (1985) Infusion of opiates into substantia nigra protects against maximal electroshock seizures in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 234: 45-48.
38. Gernert M, Löscher W (2001) Lack of robust anticonvulsant effects of muscimol microinfusions in the anterior substantia nigra of kindled rats. *Eur J Pharmacol* 432: 35-41.
39. Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK (1969) A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 25: 295-330.
40. Golden GT, Smith GG, Ferraro TN, Reyes PF, Kulp JK, Fariello RG (1991) Strain differences in convulsive response to the excitotoxin kainic acid. *Neuroreport* 2: 141-144.
41. Goodman RR, Kim B, McClelland III S, Senatus PB, Winfield LM, Pullman SL, Yu Q, Ford B, McKhan II GM (2006) Operative techniques and morbidity with subthalamic nucleus deep brain stimulation in 100 consecutive patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 12-17.
42. Gowers W (1882) In: *Epilepsy and other convulsive disorders*.
43. Graybiel AM (1990) Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends Neurosci* 13: 244-254.
44. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34: 453-468.
45. Hellier JL, Dudek FE (1999) Spontaneous motor seizures of rats with kainate-induced epilepsy: effect of time of day and activity state. *Epilepsy Res* 35: 47-57.
46. Hellier JL, Patrylo PR, Buckmaster PS, Dudek FE (1998) Recurrent spontaneous motor seizures after repeated low-dose systemic treatment with kainate: assessment of a rat model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 31: 73-84.
47. Hodaie M, Wennberg RA, Dostrovsky JO, Lozano AM (2002) Chronic anterior thalamus stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsia* 43: 603-608.
48. Holm S (1979) A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. In: *Scand J Stat* pp 65-70.
49. Hudson LP, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT (1993) Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 33: 622-631.
50. Iadarola MJ, Gale K (1982) Substantia nigra: site of anticonvulsant activity mediated by gamma-aminobutyric acid. *Science* 218: 1237-1240.
51. King PH, Shin C, Mansbach HH, Chen LS, McNamara JO (1987) Microinjection of a benzodiazepine into substantia nigra elevates kindled seizure threshold. *Brain Res* 423: 261-268.
52. Kokaia M, Aebischer P, Elmer E, Bengzon J, Kalen P, Kokaia Z, Lindvall O (1994) Seizure suppression in kindling epilepsy by intracerebral implants of GABA- but not by noradrenaline-releasing polymer matrices. *Exp Brain Res* 100: 385-394.

53. Lado FA, Velisek L, Moshe SL (2003) The effect of electrical stimulation of the subthalamic nucleus on seizures is frequency dependent. *Epilepsia* 44: 157-164.
54. Lanciego JL, Gonzalo N, Castle M, Sanchez-Escobar C, Aymerich MS, Obeso JA (2004) Thalamic innervation of striatal and subthalamic neurons projecting to the rat entopeduncular nucleus. *Eur J Neurosci* 19: 1267-1277.
55. Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, Lavados P (1992) A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand* 85: 249-256.
56. Leppik IE (1992) Intractable epilepsy in adults. *Epilepsy Res Suppl* 5:7-11.: 7-11.
57. Li H, Weiss SR, Chuang DM, Post RM, Rogawski MA (1998) Bidirectional synaptic plasticity in the rat basolateral amygdala: characterization of an activity-dependent switch sensitive to the presynaptic metabotropic glutamate receptor antagonist 2S-alpha-ethylglutamic acid. *J Neurosci* 18: 1662-1670.
58. Loddenkemper T, Pan A, Neme S, Baker KB, Rezai AR, Dinner DS, Montgomery EB, Jr., Luders HO (2001) Deep brain stimulation in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 18: 514-532.
59. Löscher W, Czuczwar SJ, Jackel R, Schwarz M (1987) Effect of microinjections of gamma-vinyl GABA or isoniazid into substantia nigra on the development of amygdala kindling in rats. *Exp Neurol* 95: 622-638.
60. Löscher W, Ebert U, Lehmann H, Rosenthal C, Nikkhah G (1998) Seizure suppression in kindling epilepsy by grafts of fetal GABAergic neurons in rat substantia nigra. *J Neurosci Res* 51: 196-209.
61. Löscher W, Schmidt D (1988) Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs? A proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Res* 2: 145-181.
62. Marescaux C, Vergnes M (1995) Genetic Absence Epilepsy in Rats from Strasbourg (GAERS). *Ital J Neurol Sci* 16: 113-118.
63. Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A (1992) Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg--a review. *J Neural Transm Suppl* 35:37-69.: 37-69.
64. Margerison JH, Corsellis JA (1966) Epilepsy and the temporal lobes. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 89: 499-530.
65. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG (2000) Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 23:649-711.: 649-711.
66. Matsuda H, Tsukada M, Aihara T, Tatsuno M, Aihara K (2000) Chaotic stimulus dependent long-term potentiation in the hippocampal CA1 area. *Biosystems* 58: 273-279.
67. Matthes A, Schneble H (1992) Epilepsien: Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis.
68. McNamara JO, Galloway MT, Rigsbee LC, Shin C (1984) Evidence implicating substantia nigra in regulation of kindled seizure threshold. *J Neurosci* 4: 2410-2417.
69. McNamara JO, Rigsbee LC, Galloway MT (1983) Evidence that Substantia Nigra is crucial to neural network of kindled seizures. *Eur J Pharmacol* 86: 485-486.
70. McQueen JK, Woodbury DM (1975) Attempts to produce spike-and-wave complexes in the electrocorticogram of the rat. *Epilepsia* 16: 295-299.

71. Meldrum B, Millan M, Patel S, De Sarro G (1988) Anti-epileptic effects of focal micro-injection of excitatory amino acid antagonists. *J Neural Transm* 72: 191-200.
72. Menkes DL, Gruenthal M (2000) Slow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with focal cortical dysplasia. *Epilepsia* 41: 240-242.
73. Micheletti G, Vergnes M, Marescaux C, Reis J, Depaulis A, Rumbach L, Warter JM (1985) Antiepileptic drug evaluation in a new animal model: spontaneous petit mal epilepsy in the rat. *Arzneimittelforschung* 35: 483-485.
74. Morimoto K, Goddard GV (1987) The substantia nigra is an important site for the containment of seizure generalization in the kindling model of epilepsy. *Epilepsia* 28: 1-10.
75. Nadler JV (1981) Minireview. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sci* 29: 2031-2042.
76. Nail-Boucherie K, Le Pham BT, Marescaux C, Depaulis A (2002) Suppression of absence seizures by electrical and pharmacological activation of the caudal superior colliculus in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Exp Neurol* 177: 503-514.
77. Nissinen J, Halonen T, Koivisto E, Pitkanen A (2000) A new model of chronic temporal lobe epilepsy induced by electrical stimulation of the amygdala in rat. *Epilepsy Res* 38: 177-205.
78. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G (1996) Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 37: 951-955.
79. Parent A, Hazrati LN (1995) Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Brain Res Rev* 20: 128-154.
80. Paxinos G, Watson C (1998) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 4th Edition. Academic Press, Sydney.
81. Peeters BWMM, Spooren WPJM, Van Luijckelaar ELJM, Coenen AML (1988) The WAG/Rij model for absence epilepsy: anticonvulsant drug evaluation. *Neurosci Res Commun* 2: 93-97.
82. Racine RJ (1972) Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 32: 281-294.
83. Redgrave P, Marrow LP, Dean P (1992) Anticonvulsant role of nigrotectal projection in the maximal electroshock model of epilepsy--II. Pathways from substantia nigra pars lateralis and adjacent peripeduncular area to the dorsal midbrain. *Neuroscience* 46: 391-406.
84. Rosenow F, Lüders H (2001) Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 124: 1683-1700.
85. Ryan LJ, Sanders DJ (1994) Subthalamic nucleus and globus pallidus lesions alter activity in nigrothalamic neurons in rats. *Brain Res Bull* 34: 19-26.
86. Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, Pitkanen A (2001) Hippocampal and amygdaloid damage in partial epilepsy: a cross-sectional MRI study of 241 patients. *Epilepsy Res* 46: 69-82.
87. Sander JW (1993) Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 34: 1007-1016.
88. Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira d, V, Wasterlain CG (1998) Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 18: 8382-8393.

89. Sarkisian MR (2001) Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy Behav* 2: 201-216.
90. Sato M, Racine RJ, McIntyre DC (1990) Kindling: basic mechanisms and clinical validity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76: 459-472.
91. Schmidt D (1986) Diagnostics and therapeutic management of intractable epilepsy. In: *Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects* pp 237-257.
92. Schwob JE, Fuller T, Price JL, Olney JW (1980) Widespread patterns of neuronal damage following systemic or intracerebral injections of kainic acid: a histological study. *Neuroscience* 5: 991-1014.
93. Serikawa T, Ohno Y, Sasa M, Yamada J, Takaori S (1987) A new model of petit mal epilepsy: spontaneous spike and wave discharges in tremor rats. *Lab Anim* 21: 68-71.
94. Smith Y, Bevan MD, Shink E, Bolam JP (1998) Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia. *Neuroscience* 86: 353-387.
95. Snead OC, III (1992) Evidence for G protein modulation of experimental-generalized absence seizures in rat. *Neurosci Lett* 148: 15-18.
96. Sommer W (1880) Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie. *Arch Psychiatr Nervenkr* 10: 631-675.
97. Sperk G, Lassmann H, Baran H, Seitelberger F, Hornykiewicz O (1985) Kainic acid-induced seizures: dose-relationship of behavioural, neurochemical and histopathological changes. *Brain Res* 338: 289-295.
98. Stauder KH (1936) Epilepsie und Schläfenlappen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 104: 181-211.
99. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ (1999) Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet* 353: 2209.
100. Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, Werhahn K, Kelley KR, Cohen L (2002) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 59: 560-562.
101. Turski L, Cavalheiro EA, Turski WA, Meldrum BS (1986) Excitatory neurotransmission within substantia nigra pars reticulata regulates threshold for seizures produced by pilocarpine in rats: effects of intranigral 2-amino-7-phosphonoheptanoate and N-methyl-D-aspartate. *Neuroscience* 18: 61-77.
102. Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L (1983) Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res* 9: 315-335.
103. Usui N, Maesawa S, Kajita Y, Endo O, Takebayashi S, Yoshida J (2005) Suppression of secondary generalization of limbic seizures by stimulation of subthalamic nucleus in rats. *J Neurosurg* 102: 1122-1129.
104. Van Luijtelaar EL, Coenen AM (1986) Two types of electrocortical paroxysms in an inbred strain of rats. *Neurosci Lett* 70: 393-397.
105. Velasco F, Velasco M, Jimenez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, Carrillo-Ruiz JD (2000a) Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus. *Neurosurgery* 47: 295-304.
106. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Jimenez F, Brito F, Marquez I (2000b) Acute and chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus: modulation of re-

- ticulo-cortical systems and predictor factors for generalized seizure control. *Arch Med Res* 31: 304-315.
107. Velasco M, Velasco F, Velasco AL, Velasco G, Jimenez F (1993) Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: II. Psychological performance and background EEG activity. *Epilepsia* 34: 1065-1074.
 108. Velisek L, Veliskova J, Moshe SL (2002) Electrical stimulation of substantia nigra pars reticulata is anticonvulsant in adult and young male rats. *Exp Neurol* 173: 145-152.
 109. Veliskova J, Velsek L, Moshe SL (1996) Subthalamic nucleus: a new anticonvulsant site in the brain. *Neuroreport* 7: 1786-1788.
 110. Vercueil L, Benazzouz A, Deransart C, Bressand K, Marescaux C, Depaulis A, Benabid AL (1998) High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus suppresses absence seizures in the rat: comparison with neurotoxic lesions. *Epilepsy Res* 31: 39-46.
 111. Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A, Micheletti G, Warter JM (1986) Ontogeny of spontaneous petit mal-like seizures in Wistar rats. *Brain Res* 395: 85-87.
 112. Vergnes M, Marescaux C, Micheletti G, Reis J, Depaulis A, Rumbach L, Warter JM (1982) Spontaneous paroxysmal electroclinical patterns in rat: a model of generalized non-convulsive epilepsy. *Neurosci Lett* 33: 97-101.
 113. Vonck K, Boon P, Achten E, De Reuck J, Caemaert J (2002) Long-term amygdalohypocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 52: 556-565.
 114. Vonck K, Boon P, Claeys P, Dedeurwaerdere S, Achten R, Van Roost D (2005) Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 46 Suppl 5:98-9.: 98-99.
 115. Wolf HK, Aliashkevich AF, Blumcke I, Wiestler OD, Zentner J (1997) Neuronal loss and gliosis of the amygdaloid nucleus in temporal lobe epilepsy. A quantitative analysis of 70 surgical specimens. *Acta Neuropathol (Berl)* 93: 606-610.
 116. Wozniak DF, Stewart GR, Miller JP, Olney JW (1991) Age-related sensitivity to kainate neurotoxicity. *Exp Neurol* 114: 250-253.
 117. Wurpel JN, Sperber EF, Moshe SL (1992) Age-dependent differences in the anticonvulsant effects of 2-amino-7-phosphono-heptanoic acid or ketamine infusions into the substantia nigra of rats. *Epilepsia* 33: 439-443.
 118. Xie XH, Tietz EI, Rosenberg HC (1991) Anti-pentylentetrazol effect of intranigral 2-amino-7-phosphonoheptanoate attenuated by muscimol. *Brain Res* 544: 331-334.
 119. Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blumcke I (2000) Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 59: 907-920.
 120. Zentner J, Wolf HK, Helmstaedter C, Grunwald T, Aliashkevich AF, Wiestler OD, Elger CE, Schramm J (1999) Clinical relevance of amygdala sclerosis in temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 91: 59-67.

7 ANHANG

7.1 Abbildungen

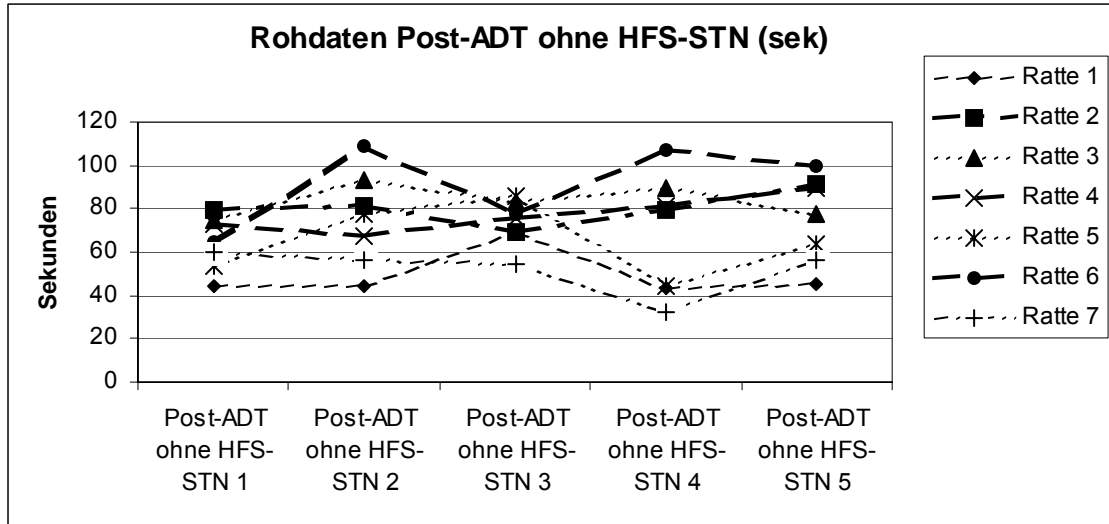


Abb. 7.1: Anfallslänge der einzelnen Anfälle bei Post-ADT ohne HFS-STN bei jeder Ratte und den einzelnen Versuchsdurchgängen in Sekunden.

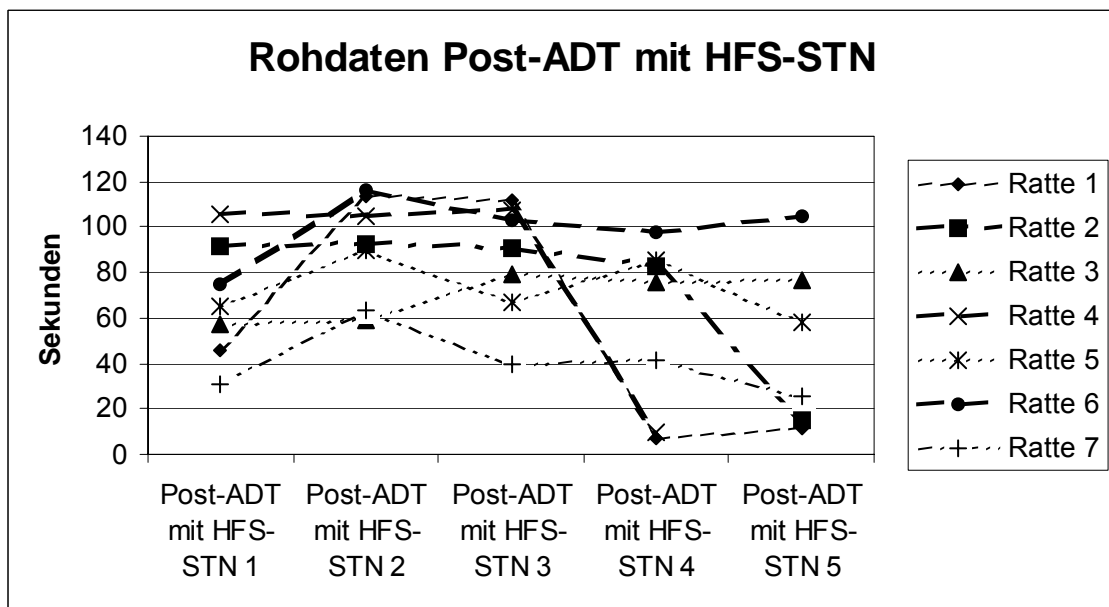


Abb. 7.2: Anfallslänge der einzelnen Anfälle bei Post-ADT mit HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge in Sekunden.

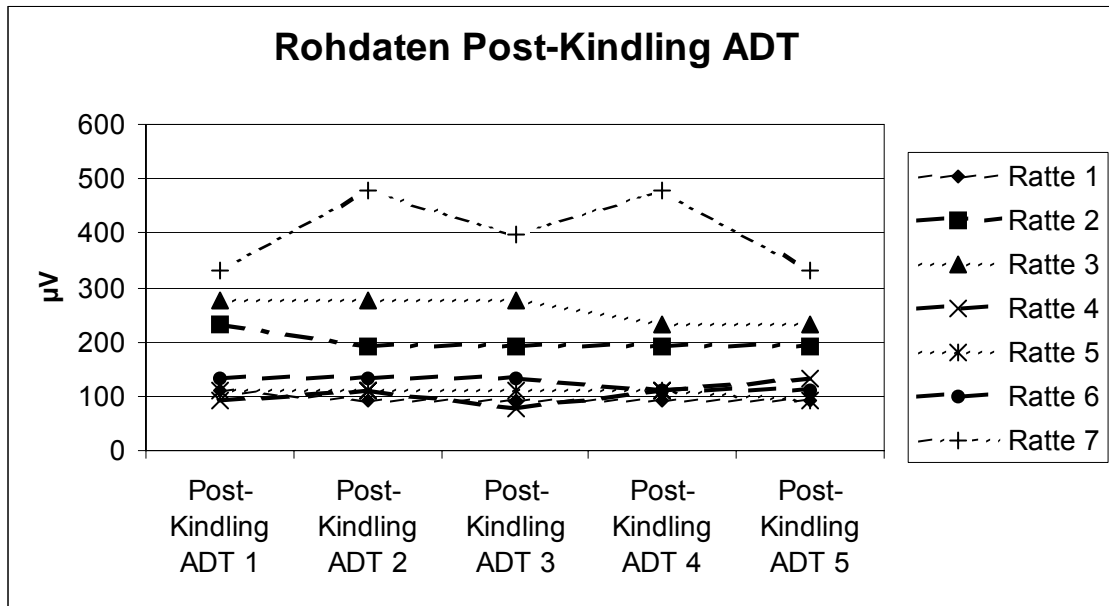


Abb. 7.3: Anfallsschwelle der einzelnen Anfälle bei Post-Kindling ADT für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge in μV .

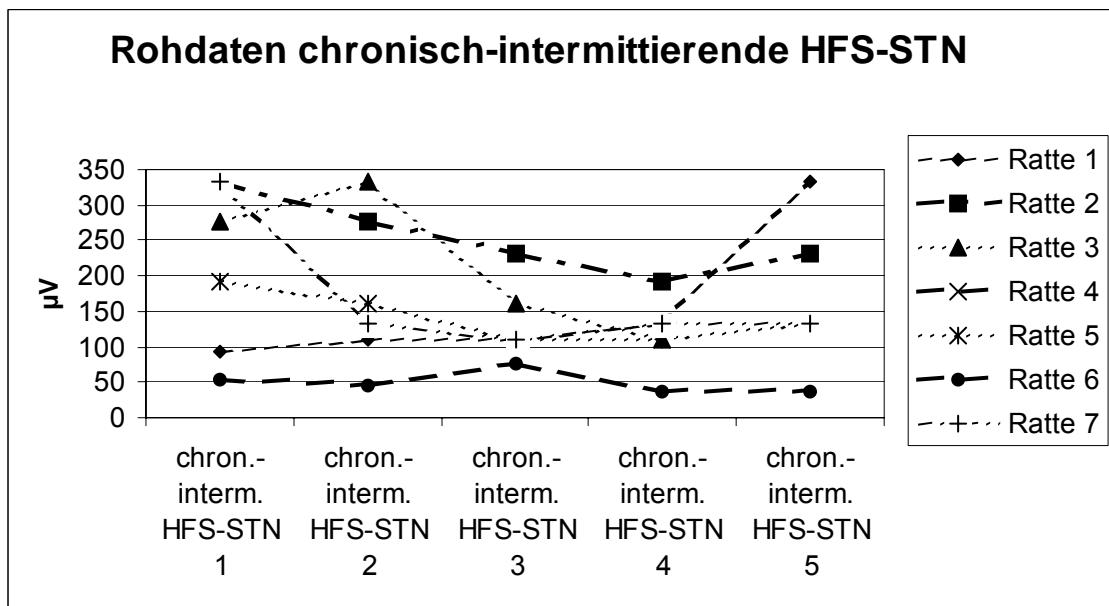


Abb. 7.4: Anfallsschwelle der einzelnen Anfälle bei chronisch-intermittierende HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge in μV .

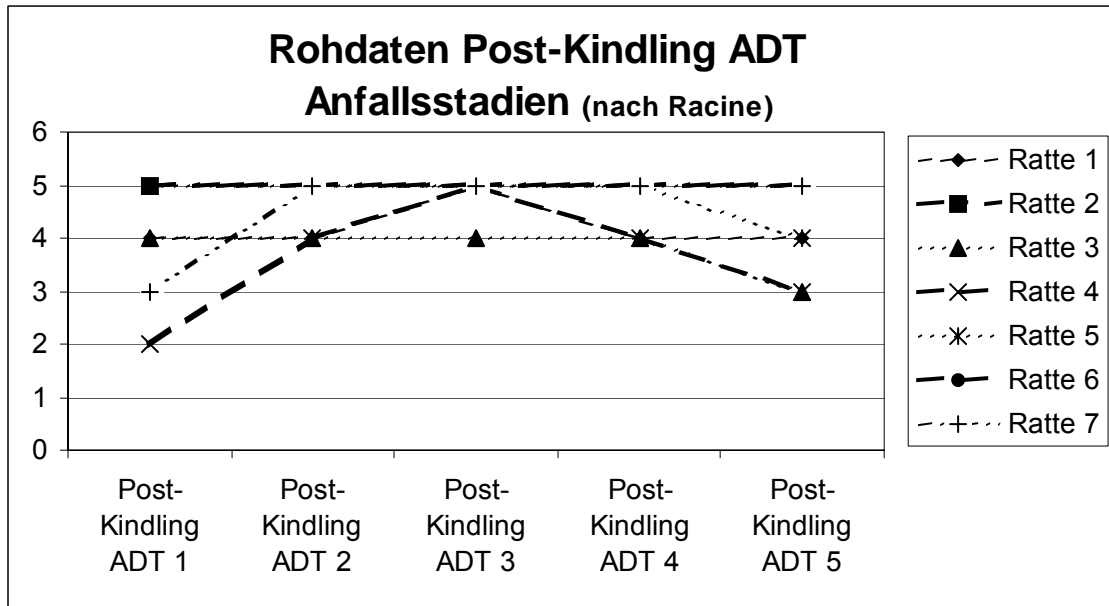


Abb. 7.5: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei Post-Kindling ADT für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

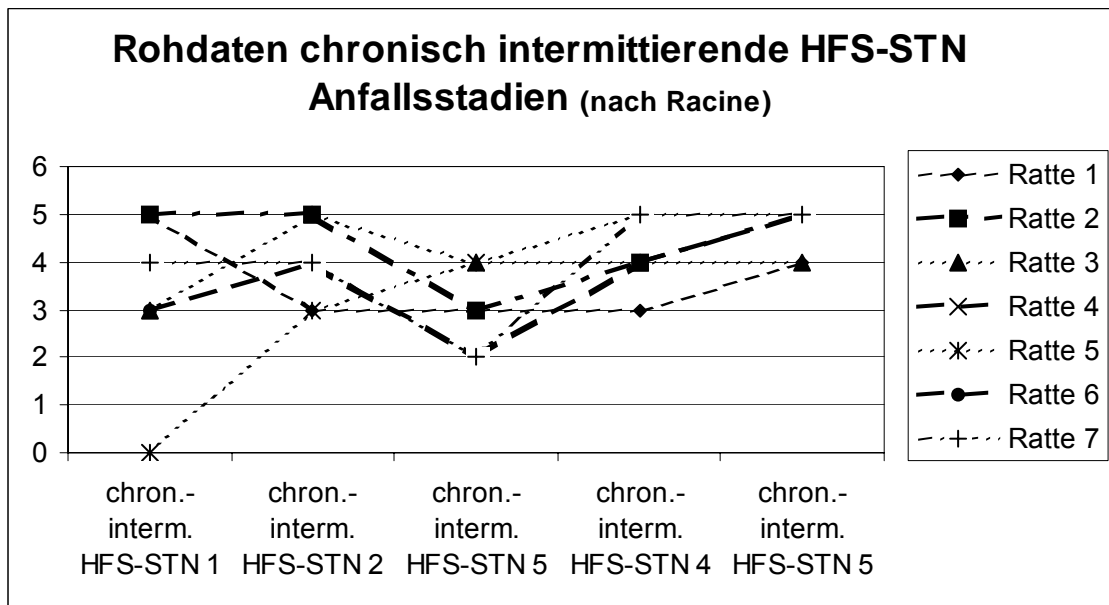


Abb. 7.6: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei chronisch intermittierende HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

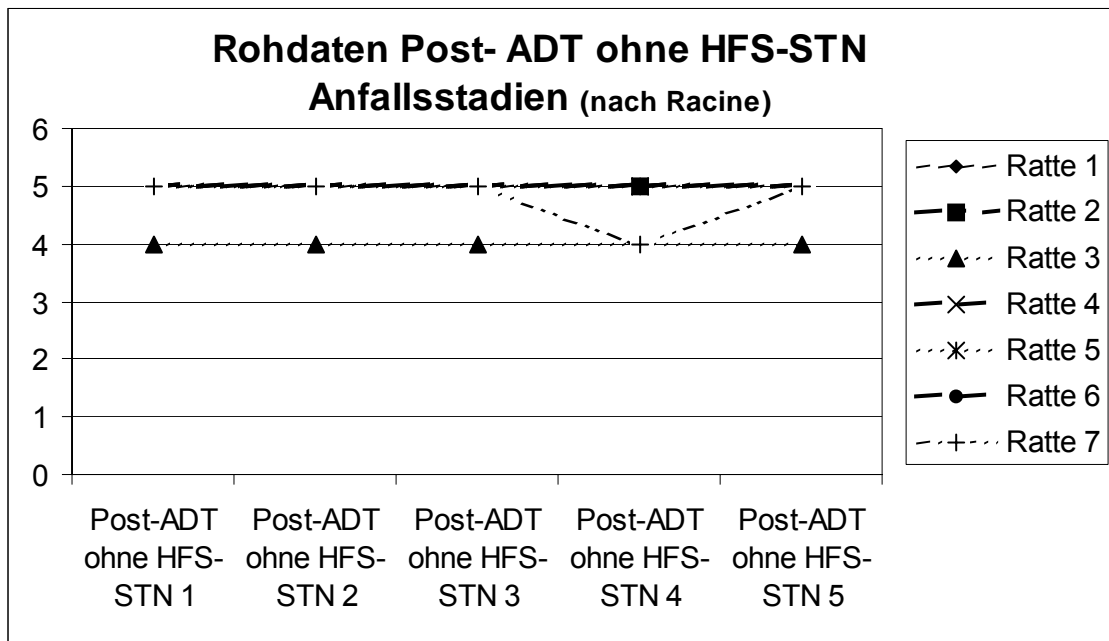


Abb. 7.7: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei Post-ADT ohne HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

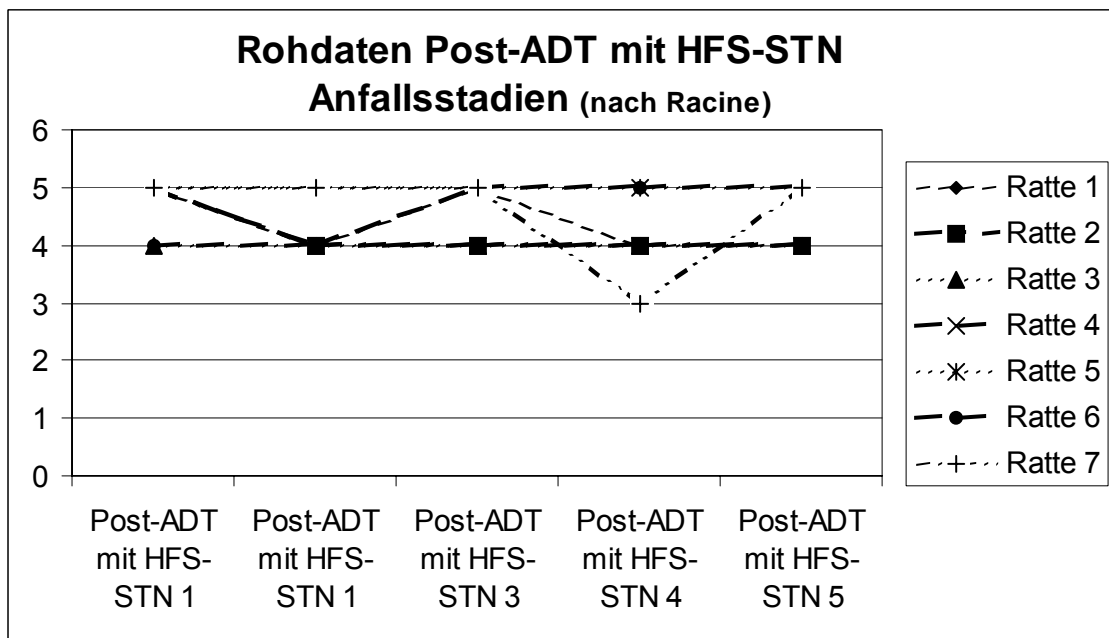


Abb. 7.8: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei Post-ADT mit HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

7.2 Abkürzungen

a/p	= anterior/posterior
ADD	= after discharge duration
ADT	= after discharge threshold
AS	= After Stimulation
BLA	= basolaterale Amygdala
CS	= Colliculus Superior
d/v	= dorsoventral
DMAZ	= Dorsal Midbrain Aniepileptic Zone
DS	= During Stimulation
EEG	= Elektroenzephalogramm
ETP	= epilepsietypische Potentiale
GABA	= Gamma Amino Buttersäure
GAERS	= Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg
GPe	= Globus pallidus externus
GPI	= Globus Pallidus internus
HFS	= Hochfrequenzstimulation
HFS-STN	= Hochfrequenzstimulation im Nucleus Subthalamicus
Hz	= Hertz
ILAE	= International League Against Epilepsy
m/l	= mediolateral
n.s.	= nicht signifikant
NCES	= Nigral Control of the Epilepsy System (Nigrales Kontrollsystem von epileptischen Anfällen)
NMDA	= N-Methyl-D-Aspartat
NWS	= Nebenwirkungsschwelle
PGE	= primär generalisierte Epilepsie
PS	= Pre Stimulation
PTZ	= Pentyleneteratrizol
rTMS	= repetitive Transkranielle Magnetstimulation
SEM	= Standard Error of the Mean (Standardfehler des Mittels)
SN	= Substantia Nigra
SNc	= Substantia Nigra pars compacta

SNpr	= Substantia Nigra pars reticulata
SPSS	= Statistical Package for the Social Sciences
SS	= Seizure severity
STN	= Nucleus Subthalamicus
SWK	= Spike and Wave Komplexe
TB	= Interaurallinie (tooth bar)
WAG/Rij	= Wistar Albino Glaxo strain, bred in Rijswijk, Netherlands

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1.: Darstellung eines Teils des entorhinalen Cortex im histologischen Präparat mit wichtigen Strukturen des Hippocampus. CA = Cornu ammonis.
(Quelle: http://edoc.hu-berlin.de/HTML/schubert_html_21d219b1.png)

Abb. 1.2.: Schematischer Überblick über die Verschaltung der Basalganglien

Abb. 2.1.: Aufsicht auf den Rattenschädel mit Darstellung der Lokalisation der Ableite- und Stimulationselektroden im WAG/Rij- und im Kindling-Modell. Bis auf die Stimulationselektrode im BLA, die nur im Kindling-Modell verwandt wurde, sind alle anderen Elektroden sowohl im WAG/Rij- als auch im Kindling-Modell implantiert worden.

Abb. 2.2.: Aussehen und Größe der EEG-Ableitelektrode (unten) sowie der STN-Stimulationselektrode (oben) im Kindling- und im WAG/Rij-Modell. Im Kindlingmodell wurde zusätzlich noch die BLA-Stimulationselektroden (mitte) implantiert.

Abb. 2.3.: Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Versuche 1 und 2 im WAG/Rij Modell. Nach der Elektrodenimplantation schloss sich eine einwöchige Regenerationsphase an. Anschließend folgte die erste Stimulation mit einem Vorlaufphase (PS), einer Stimationsphase (DS) und einer Nachlaufphase (AS). Eine zweite Stimulation wurde vier (Versuch 1, V1) bzw. sieben Tage (Versuch 2, V2) nach der ersten Stimulation durchgeführt. Die Vorlauf-, Stimulations- und Nachlaufphasen betrueten zehn Minuten (Versuch 1) bzw. eine Stunde (Versuch 2).

Abb. 2.4.: Versuchsaufbau im Kindling Modell. Auf dem EEG-Schreiber das Oberflächen EEG direkt von der Ratte abgeleitet. Das Tiefenhirn EEG von der rechten basolateralen Amygdala (BLA) wird von vom EEG-Schreiber via „Switch-Box“ abgeleitet. Während der Induktion eines Anfalls im rechten BLA schaltet die „Switch-Box“ vom EEG Schreiber auf den Stimulator und Isolator um. Während dieser Zeit wird kein Tiefenhirn EEG abgeleitet. Somit kann über die Tiefenhirnelektroden wahlweise ein EEG vom rechten BLA aufgezeichnet bzw. im rechten BLA stimuliert werden.

Abb. 2.5: Zeitachse des Kindlingversuch. Nach der Elektrodenimplantation wurde am achten Tag eine Prä-Kindling ADT-Schwellenbestimmung durchgeführt. Ab dem neunten Tag begann das Kindlingprotokoll (Aufkindeln). Nach dem Erreichen von 15 Anfällen der Stärke 5 nach Racine (Racine, 1972) wurde insgesamt fünf mal in Viertagesabständen eine Post-Kindling ADT durchgeführt. Anschließend wurde eine Post-Kindling ATD ohne HFS-STN und eine Post-Kindling ADT mit HFS-STN angeschlossen (jeweils fünf Mal in Abständen von vier Tagen). Abschließend fand fünf mal alle vier Tage eine chronisch-intermittierende HFS-STN statt.

Abb. 2.6.: Typischer Anfall mit Spike and wave Komplexen im WAG/Rij Modell. Die Länge des Anfalls ist durch einen Pfeil gekennzeichnet

Abb. 3.1.: Darstellung der korrekten Elektrodenposition im histologischen Schnittbild. Das linke Bild zeigt einen koronaren Schnitt in Höhe des STN aus dem Atlas von Paxinos und Watson (1998). Das rechte Bild zeigt einen vergrößerten Ausschnitt eines histologischen Präparates in diesem Bereich. Die Pfeile zeigen die korrekte bilaterale Elektrodenposition im STN.

Abb.: 3.2: Effekt der kontinuierlichen HFS-STN auf die kumulative Anfallsdauer im WAG/Rij-Modell. Dargestellt sind die kummulative Anfallsdauer in Sekunden für die gesamte Gruppe in den einzelnen Versuchsdurchführungen (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Abb.: 3.3: Effekt der kontinuierlichen HFS-STN auf die kumulative Anfallsdauer im WAG/Rij-Modell. Dargestellt sind die kummulative Anfallsdauer in Sekunden für jede einzelne Ratte in den einzelnen Versuchsdurchführungen (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Abb. 3.4: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die Anfallsdauer (kumulativ). Dargestellt ist die kumulative Anfallsdauer vor, während und nach einstündiger HFS-STN sowie die Wiederholung des Versuchs nach einer Woche Pause (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation). Ein Stern markiert die signifikante kumulative Anfallsreduktion im Vergleich zur Baseline. Die HFS-STN reduzierte signifikant die kumulative Anfallsdauer während und nach einer HFS-STN. Dieser Effekt zeigte sich auch noch nach einer Woche, bei Aufzeichnung der Pre-stimulation 2. Die zweite Stimulation (DS2) zeigte keine weitere signifikante Reduktion der kumulativen Anfallsdauer.

Abb. 3.5: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die Anfallsdauer in den einzelnen Tieren. Die Abbildung zeigt die Reduktion der kumulativen Anfallsdauer pro Tier. Jede Ratte zeigte eine Reduktion der kumulativen Anfallsdauer von PS1 zu AS2. Fünf Tiere zeigten Anfallsfreiheit nach AS2 (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Abb. 3.6: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die kumulative Anfallsfrequenz. Dargestellt ist die Reduktion der Anfallsfrequenz vor, während und nach HFS-STN. Nach einer Woche zeigte sich eine anhaltende Reduktion der Anfallshäufigkeit, die auch während und nach der zweiten HFS-STN anhielt (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Abb. 3.7: Effekte der chronisch-intermittierenden HFS-STN auf die Anfallsfrequenz in den einzelnen Ratten. Dargestellt ist die Reduktion der Anfallsfrequenz für jede Ratte. . Jede Ratte zeigte eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von PS1 zu AS2. Fünf Tiere zeigten Anfallsfreiheit nach AS2 (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

Abb. 3.8: Effekte der HFS-STN auf die Dauer der einzelnen Anfälle. Dargestellt ist die mittlere Dauer der einzelnen Anfälle. Eine chronisch-intermittierende HFS-STN hatte keinen Einfluss auf die mittlere Anfallsdauer, da die Anfälle vor, während und Nach der Stimulation konstant blieben. Die mittlere Anfallsdauer änderte sich auch nach einer Woche nicht.

Abb. 3.9 Darstellung der Nachentladungsschwellen im Versuchsdurchlauf Post-Kindling ADT nach dem 15. Anfall der Stärke 5 (nach Racine, 1972). Grafisch wurde jede Wiederholung des Versuchsdurchlaufs (Post-Kindling ADT 1-5) abgebildet.

Abb. 3.10: Vergleich der Nachentladungsschwellen in den Versuchsdurchführungen Post-Kindling ADT und chron.-intermittierender HFS-STN Stimulation. Es zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion im Versuchsdurchlauf chronisch-intermittierende HFS-STN im Vergleich zur Post-Kindling ADT von 185,41 μ V auf 162,56 μ V ($p=0,463$).

Abb. 3.11: Darstellung der Nachentladungsschwelle im Kindling-Modell pro Tier in den Versuchsreihen Post-Kindling ADT Schwellenbestimmung und chronisch-intermittierende HFS-STN mit Schwellenbestimmung

Abb. 3.12: Darstellung der Nachentladungsdauer in den Versuchsdurchführungen Post-ADT ohne und Post-ADT mit HFS-STN. Es zeigte sich eine nicht signifikante Reduktion im Versuchsdurchlauf Post-ADT mit HFS-STN im Vergleich zum Post-ADT ohne HFS-STN von 71,20 Sek. auf 70,82 Sek ($p=.866$).

Abb. 3.13: Darstellung der Nachentladungsdauer für jede Ratte in den Versuchsdurchführungen Post-ADT ohne HFS-STN und Post-ADT mit HFS-STN.

Abb. 3.15: Darstellung der klinischen Anfallsstärken (nach Racine, 1972) in den vier verschiedenen Versuchsdurchführungen im Kindling-Modell. Dargestellt sind die Mittelwerte der gesamten Gruppe. Die Anfallsstärken sanken von durchschnittlich 4,42 (Post-Kindling ADT) auf 3,77 (chronisch-intermittierende HFS-STN) bzw. von durchschnittlich 4,83 (Post-ADT ohne HFS-STN) auf 4,45 (Post-ADT mit HFS-STN). Die Reduktion der Anfallsstärken war jedoch nicht signifikant.

Abb. 3.16: Darstellung der klinischen Anfallsstärken nach Racine (Racine, 1972) im Kindling-Modell in den vier Versuchsdurchführungen. Dargestellt sind die Mittelwerte der Anfallsstärken der einzelnen Ratten in den einzelnen Versuchsdurchführungen.

Abb. 7.1: Anfallslänge der einzelnen Anfälle bei Post-ADT ohne HFS-STN bei jeder Ratte und den einzelnen Versuchsdurchgängen in Sekunden.

Abb. 7.2: Anfallslänge der einzelnen Anfälle bei Post-ADT mit HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge in Sekunden.

Abb. 7.3: Anfallsschwelle der einzelnen Anfälle bei Post-Kindling ADT für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge in μV .

Abb. 7.4: Anfallsschwelle der einzelnen Anfälle bei chronisch-intermittierende HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge in μV .

Abb. 7.5: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei Post-Kindling ADT für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

Abb. 7.6: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei chronisch intermittierende HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

Abb. 7.7: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei Post-ADT ohne HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

Abb. 7.8: Anfallsstadien nach Racine (1972) bei Post-ADT mit HFS-STN für jede Ratte und die einzelnen Versuchsdurchgänge.

7.4 Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1.: Anfallsstadien im Kindling-Modell der Ratte (modifiziert nach Racine, 1972)

Tab. 3.1.: Effekte der kontinuierlichen und chronisch intermittierenden HFS-STN auf die kumulative Anfallsdauer und Anfallsfrequenz. Dargestellt sind die Daten als Mittelwerte \pm S.E.M. (PS, pre-stimulation; DS, during-stimulation; AS, after-stimulation).

^a : Signifikanter Mittelwertsunterschied im Vergleich zu der Baseline PS1 ($p < 0,05$, Bonferroni-Holm korrigiert).

Tab. 3.2: Tabellarische Darstellung der Schwellenwerte vor dem Aufkindeln der Ratten, sowie der Dauer des Aufkindeln im Kindling-Protokoll. Die letzte Spalte gibt an nach wie vielen Tagen der erste Anfall der klinischen Anfallsstärke 5 (nach Racine, 1972) auftrat.

Tab. 3.3: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf Post-Kindling ADT Schwellenbestimmung. In der letzten Spalte sind die Werte angegeben mit denen in den Versuchsreihen Post-ADT ohne und Post-ADT mit HFS-STN für jede stimuliert worden ist.

Tab. 3.4: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf chronisch-intermittierende HFS-STN. Bei Ratte vier konnten aufgrund eines „Hütchen“-Verlustes keine Schwellen erhoben werden.

Tab. 3.5: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte, sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf Post-ADT Stimulation ohne HFS-STN

Tab. 3.6: Tabellarische Darstellung der Mittelwerte sowie der Minimal- und Maximalwerte im Versuchsdurchlauf Post-ADT mit HFS-STN.

7.5 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

- in Marburg

Amon, Arnold, Aumüller, Austermann, Aziz, Back, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Bese-dovsky, Beyer, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Ehrhardt, Eilers, Engel, Engen-hardt-Cabillic, Eschenbach, Fehmann, Flores de Jacoby, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Got-zen, Graul, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Hamer, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebe-brand, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hemmer, Hennis, Hesse, Hering, Her-pertz-Dahlmann, Herzum, Heß, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hofmann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jacob, Janke, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Köhler, Koolman, Koransky, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhn, Ku-ni, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lennartz, Lill, Lippert, Lorenz, Lotz-mann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martin, Martini, Mannheim, Massar-rat, Mennel, Moll, Möller, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Peter, Petry, Pfeiffer, Pieper, Poh-len, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Riße, Rodeck, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stempel, Sturm, Tampé, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, von Wichert, Wiegandt, Wolf, Wulf, Ziegler

- in Kassel

Braun, Fauth, Föster, Hesterberg, Löser, Spuck, Zeiger

- in Lachen (Schweiz)

Aerne, Guldenschuh

7.6 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Professor Felix Rosenow für die vertrauensvolle Annahme als Doktorand und für die Möglichkeit, die Arbeit unter sehr motivierenden Bedingungen und in großer Freiheit durchführen zu können.

Frau Dr. Brita Fritsch, danke ich für die Einführung in die Technik und die Durchführung der experimentellen Tiermodelle, die hilfreiche Durchsicht der Ergebnisse und Manuskripte, für Ihre konstruktiven Kritiken die motivierte Introduction in Techniken des wissenschaftlichen Arbeitens.

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich auch Frau Astrid Dempfle und Frau Anja Haag für zahlreiche wertvolle Ratschläge im Rahmen der Einweisung in den Einsatz statistischer Verfahren sowie für Ihre statistischen Beratungen.

Für die Durchsicht des Manuskriptes danke ich wiederum Herrn Prof. Felix Rosenow, Frau Dr. Brita Frisch, Frau Dr. Katja Hattemer und Frau Anja Haag.

Bei Frau Kerstin Hallenberger möchte ich mich für die Hilfe und Diskussionen während der Durchführung im praktischen Teil der vorgelegten Arbeit, sowie einem sehr angenehmen Arbeitsklima bedanken.

Bei der Feinmechanischen Werkstatt der Universität Marburg, insbesondere bei Herrn Ludwig Böckler und Herrn Walther Born, möchte ich mich für die Unterstützung und Hilfe in technischen Fragen bedanken.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern und meiner Schwester für die liebevolle und geduldige Unterstützung, denen ich viel Kraft und Selbstvertrauen in die eigenen Möglichkeiten zu verdanken habe.

7.7 Publikationsliste

Abstracts:

- Fritsch B, Karakizlis H, Hamer HM, Knake S, Oertel WH and Rosenow F. Effects of chronic- and seizure-triggered High-Frequency Stimulation (HFS) of the Subthalamic Nucleus (STN) on Seizure Activity in a Rat Model of Absence Epilepsy. Annual meeting FENS, Paris, p329, 2002.
- Fritsch B, Karakizlis H, Hamer HM, Dempfle Oertel WH and Rosenow F. Effekte chronisch-intermittierender Tiefenhirnstimulation des Ncl. Subthalamicus (STN) auf die Anfallsaktivität in einem Tiermodell der Absencen-Epilepsie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2002.
- Fritsch B, Karakizlis H, Hamer HM, Dempfle Oertel WH and Rosenow F. Long-Term Effects of chronic-Intermittent deep brain Stimulation of the Nucleus Subthalamicus (STN) on Seizure Activity in a Rat Model of Absence Epilepsy. *Epilepsia* 44 Suppl. 9 :63 (Abst. 1.176), 2003
- Fritsch B, Karakizlis H, Hamer HM, Dempfle Oertel WH and Rosenow F. Effekte akuter und chronisch-intermittierender Tiefenhirnstimulation des Ncl. Subthalamicus im Kindling-Modell der Ratte, *Akt Neurol* 31, 2004
- Fritsch B, Karakizlis H, Hamer HM, Dempfle Oertel WH and Rosenow F. Comparison of intermittent and continuous chronic deep brain stimulation of the Ncl. Subthalamicus (STN) on seizure activity in a rat model of absence epilepsy, Düsseldorf, Köln: German Medical Science; Doc P009, 2005