

Aus der Klinik für Neurologie

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. W. H. Oertel

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

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

**Postiktale Veränderungen der Serumkonzentration
proinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit
Temporallappenepilepsie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Sebastian Bauer aus Wiesbaden

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am 25.06.2010

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Professor Dr. M. Rothmund
Referent: Professor Dr. H. M. Hamer
1. Korreferent: PD Dr. N. Al-Fakhri

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Abstract | 4 |
| 2 | Abkürzungsverzeichnis..... | 5 |
| 3 | Einleitung..... | 7 |
| 3.1 | Epileptische Anfälle und Epilepsien..... | 7 |
| 3.1.1 | Definitionen und Epidemiologie..... | 7 |
| 3.1.2 | Temporallappenepilepsie | 8 |
| 3.2 | Immunsystem | 11 |
| 3.2.1 | Allgemeines | 11 |
| 3.2.2 | Zytokine unter besonderer Berücksichtigung ihrer Wirkung im ZNS | 12 |
| 3.3 | Immunologische Reaktionen bei epileptischen Anfällen und Epilepsien..... | 18 |
| 3.3.1 | Interiktale immunologische Abweichungen bei Epilepsien | 18 |
| 3.3.2 | Iktale immunologische Abweichungen bei Epilepsien..... | 19 |
| 3.4 | Fragestellung | 22 |
| 4 | Patienten, Material und Methoden..... | 23 |
| 4.1 | Patienten..... | 23 |
| 4.2 | Prächirurgische Epilepsiediagnostik inkl. Video-EEG- Monitoring | 24 |
| 4.3 | Blutentnahme..... | 25 |
| 4.4 | ELISA | 26 |
| 4.5 | Statistik | 28 |
| 5 | Ergebnisse | 28 |
| 5.1 | Demographische Daten | 28 |
| 5.2 | Gesamtgruppenanalyse | 30 |
| 5.3 | Subgruppenanalyse | 32 |
| 6 | Diskussion | 43 |
| 6.1 | Mechanismen des IL-6-Anstiegs | 43 |
| 6.2 | Klinische Relevanz der Ergebnisse | 44 |
| 6.3 | Fieberkrämpfe..... | 46 |
| 6.4 | Cerebrale Lateralisation | 46 |
| 6.5 | Medikamenteneffekte..... | 47 |
| 6.6 | Ausblick | 48 |
| 7 | Literaturverzeichnis | 50 |
| 8 | Verzeichnis der akademischen Lehrer | 63 |
| 9 | Danksagung | 64 |
| | Ehrenwörtliche Erklärung..... | 65 |

1 Abstract

Inflammatory mechanisms are involved in the pathogenesis of epilepsy. Vice versa, immune functions are regulated by the brain. To further characterize the relationship between temporal lobe epilepsy (TLE) and the immune system, we measured postictal changes in serum levels of the immunomodulatory cytokines IL-1 β , IL-6 and TNF α in patients with well-defined TLE and determined modifying factors. Serum levels of IL-1 β , IL-6 and TNF α were quantified at baseline as well as immediately, 1 h and 24 h after a complex partial (CPS) or secondary generalized tonic-clonic seizure (GTCS) during video-EEG monitoring in 25 patients suffering from temporal lobe epilepsy. IL-6 increased by 51 % immediately after the seizure ($p < 0.01$) and remained elevated for 24 hours. This increase lacked in patients with hippocampal sclerosis (HS; $n = 16$, mean increase 28 %, $p > 0.5$, vs. 112 %, $p < 0.01$ in patients without HS). IL-6 levels were higher after right-sided seizures as compared to left-sided seizures 24 h after the seizure (8.7 pg/mL vs. 3.4 pg/mL, $p < 0.05$). In patients taking valproate (VPA), the levels of IL-1 β were higher as compared to patients not treated with VPA. The results suggest 1) a relationship between the cytokine system and characteristics of TLE such as side and etiology and 2) an influence of VPA on the cytokine metabolism. Further studies are warranted to determine the pathophysiological role of these alterations.

2 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------------|--|
| ADH | Antidiuretisches Hormon |
| AP-1 | activation protein 1 |
| CA | Cornu ammonis (Ammonshorn) |
| CBZ | Carbamazepin |
| CRF | Corticotropin releasing factor |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| DZP | Diazepam |
| ELISA | Enzyme linked immunosorbent assay |
| EPSP | exzitatorisches postsynaptisches Potential |
| FLAIR | fluid attenuated inversion recovery |
| GABA | Gamma-aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure) |
| gp130 | Glykoprotein 130 |
| GTKA | generalisierter tonisch-klonischer Anfall |
| HS | Hippokampussklerose |
| IL-1 | Interleukin 1 |
| IL-1-RA | Interleukin-1-Rezeptorantagonist |
| IL-6 | Intereukin 6 |
| ILAE | International League Against Epilepsy |
| LEV | Levetiracetam |
| LTG | Lamotrigin |
| LTP | Long term potentiation (Langzeitpotenzierung) |
| MHC | major histocompatibility complex |
| mTLE | mesiale Temporallappenepilepsie |
| NF κ B | nuclear factor "kappa-light-chain-enhancer" of activated B-cells |
| NMDA | N-Methyl-D-Aspartat |
| OXC | Oxcarbazepin |
| PBS | phosphate buffered saline |
| PDS | paroxysmal depolarization shift |
| PPAR | peroxisome proliferator-activated receptor |
| PRM | Primidon |
| REM | rapid eye movement |
| SD | standard deviation (Standardabweichung) |

| | |
|--------------|--|
| sIL6R | soluble IL-6 receptor |
| SUDEP | sudden unexpected death in epilepsy patients |
| TLE | Temporallappenepilepsie |
| TMB | Tetramethylbenzidin |
| TNF α | Tumornekrosefaktor α |
| TNFR | TNF-Rezeptor |
| TPM | Topiramat |
| VPA | Valproat |

3 Einleitung

3.1 Epileptische Anfälle und Epilepsien

3.1.1 Definitionen und Epidemiologie

Epileptische Anfälle sind definiert als vorübergehende Symptome einer abnormalen exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn (Fisher et al., 2005).

Nach der Einteilung der International League Against Epilepsy (ILAE) (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981) werden unter Einbeziehung der Anfallssemiologie sowie des iktalen und interiktalen EEG-Befundes fokale, generalisierte und unklassifizierbare Anfälle unterschieden. Fokale Anfälle mit initialer Beteiligung eines Teils einer Hemisphäre werden weiter in einfach fokale Anfälle (ohne Bewusstseinsstörung, mit motorischen, sensorischen, autonomen oder psychischen Symptomen) und komplex fokale Anfälle (mit Bewusstseinsstörung, mit oder ohne Automatismen) unterteilt. Fokale Anfälle können in sekundär generalisierte tonische, klonische oder tonisch-klonische Anfälle übergehen. Primär generalisierte Anfälle (Absencen, myoklonische, tonische, klonische, tonisch-klonische und atonische Anfälle) involvieren bereits initial beide Hemisphären. Ein Nachteil dieser Klassifikation ist die eindeutige Zuordnung einer Anfallssemiologie zu iktalen und interiktalen EEG-Mustern, die häufig nicht durchführbar ist. Daher wurde eine Anfallsklassifikation vorgeschlagen, die ausschließlich auf der Anfallssemiologie beruht (Luders et al., 1998). Hierbei wird den vier möglichen Anfallskategorien jeweils eine Anfallsform zugeordnet:

Tabelle 1: Zuordnung von Anfallskategorien und Anfallsformen in der Semiologischen Anfallsklassifikation nach (Luders et al., 1998)

| Anfallskategorie | Anfallsform |
|------------------|---|
| Wahrnehmung | Aura |
| Bewusstsein | Dialeptischer Anfall |
| Vegetativum | Vegetativer Anfall |
| Motorik | Motorischer Anfall <ul style="list-style-type: none"> - einfach motorisch - komplex motorisch |

Die einzelnen Anfallsformen werden weiter nach ihrer klinischen Erscheinung unterteilt. EEG-Kriterien gehen nicht in die Klassifikation ein. Diese semiologische Anfallsklassifikation wird im Folgenden verwendet.

Die Lebenszeitprävalenz für das Erleiden eines epileptischen Anfalles beträgt 5% (Sander, 2003).

Epilepsie ist eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch eine anhaltende Prädisposition des Gehirns zur Generierung epileptischer Anfälle und durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieser Gegebenheit charakterisiert ist (Fisher et al., 2005). Die Definition einer Epilepsie erfordert das Auftreten mindestens eines epileptischen Anfalles.

Gegenwärtig ist vorwiegend die Epilepsieklassifikation der ILAE von 1989 in Gebrauch (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). Diese teilt die Epilepsien zum einen nach dem Auftreten von fokalen und primär generalisierten in fokale bzw. generalisierte Epilepsien, zum anderen nach der Ätiologie in idiopathische, symptomatische und kryptogene Epilepsien ein. Während idiopathische Epilepsien eine vermutete genetische Ursache haben, liegt symptomatischen Epilepsien eine definierte Hirnschädigung zugrunde. Bei kryptogenen Epilepsien wird eine symptomatische Ätiologie vermutet, ohne dass diese zu sichern wäre. Etwa 40-60% der Patienten leiden unter einer fokalen (kryptogenen oder symptomatischen) Epilepsie (Manford et al., 1992).

Die Inzidenz der Epilepsie in Industrieländern beträgt 40-70/100000/Jahr, die Prävalenz 0,4-1% (Sander, 2003). Somit gehören die Epilepsien zu den häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen.

3.1.2 Temporallappenepilepsie

Unter den fokalen Epilepsien ist die Temporallappenepilepsie (TLE) am häufigsten (Engel, Jr., 2001). Mesiale TLE (mTLE) mit (peri)hippokampalem Anfallsursprung und neokortikale TLE können unterschieden werden.

3.1.2.1 Ätiologie der Temporallappenepilepsie einschließlich Neuropathologie und Pathogenese der Hippokampusklerose

Bei fast 2/3 der Patienten mit TLE findet sich eine Hippokampusklerose (HS) (Blumcke et al., 1999), deren ätiologische

Rolle ungeklärt ist: Die HS könnte Ursache, Begleiterscheinung oder Folge der TLE sein. Neuropathologisch findet sich bei der HS ein Neuronenverlust in den Hippokampusarealen CA1, CA3 und CA4, während CA2 und der Gyrus dentatus meist geringer beeinträchtigt sind (Blumcke et al., 2002). Auch in der Amygdala und im entorhinalen Cortex findet sich oft eine neuronale Schädigung, während das Subiculum in der Regel nicht beteiligt ist. Zusätzlich tritt eine Astrogliose auf, die makroskopisch zu einer Schrumpfung und Verhärtung des Hippokampus führt. Immunhistochemisch lassen sich Läsionen in einigen transmitterspezifischen Subsystemen ausmachen (Armstrong, 1993).

Die Pathogenese der HS ist derzeit weitgehend unklar. Unter anderem wird eine Entwicklungsstörung mit Ausbildung pathologischer neuronaler Schaltkreise als Folge einer Expression des zytoarchitektonisch wirksamen Proteins Reelin durch persistierende Cajal-Retzius-Zellen diskutiert (Blumcke et al., 2002). Andere Theorien zur Pathogenese der HS beinhalten eine traumatische oder hypoxische Schädigung, eine peripartale Herniation und eine exzitotoxische Schädigung durch Glutamat (Sano und Kirino, 1990). Seit einigen Jahren mehren sich die Hinweise für eine Beteiligung von Entzündungsmechanismen an der Genese der HS (s. 3.3).

Bei einem Drittel der (als „läsionell“ bezeichneten) mTLE-Fälle sowie der Mehrzahl der neokortikalen Temporallappenepilepsien findet man in abnehmender Häufigkeit Gangliogliome, Hamartome, Astrozytome, vaskuläre Fehlbildungen, dysembryoplastische neuroepitheliale Tumoren, posttraumatische Läsionen, Oligodendrogliome, cortikale Dysplasien oder andere seltene Pathologien; in 5 % lässt sich histologisch keine Läsion nachweisen (Blumcke et al., 1999). Ca. 7 % der Patienten mit TLE und HS haben zusätzlich neokortikale epileptogene Läsionen („duale Pathologie“) (Blumcke et al., 2002).

3.1.2.2 Epileptogenese und Pathophysiologie epileptischer Anfälle bei TLE

Als Epileptogenese bezeichnet man die Transformation gesunden Hirngewebes zu Gewebe mit hyperexzitablen Neuronen (DeLorenzo et

al., 2006). Es werden 3 Phasen unterschieden: Nach einer initialen Hirnschädigung (z. B. durch Trauma, Entzündung, Tumor, Ischämie oder akut symptomatischen Status epilepticus) folgt eine oft mehrjährige Latenzperiode, in der die eigentliche Epileptogenese stattfindet. Schließlich treten wiederholte epileptische Anfälle und damit eine manifeste Epilepsie auf (DeLorenzo et al., 2006).

Im Rahmen der Epileptogenese lassen sich Neuronenverlust, Neurogenese, Gliose, eine Umstrukturierung der extrazellulären Matrix sowie eine veränderte Genexpression nachweisen (Lukasiuk et al., 2006). Diese Mechanismen führen zu einer Plastizitätsänderung von Neuronen mit erhöhter Erregbarkeit, ohne dass bislang die Details der Pathogenese verstanden werden. Pathophysiologisches Korrelat und gemeinsame Endstrecke der Epileptogenese nach Hirnläsionen verschiedener Ätiologie ist wahrscheinlich eine Glutamatfreisetzung durch geschädigte Neurone mit konsekutiv erhöhter intrazellulärer Ca^{2+} -Konzentration. Intrazelluläres Ca^{2+} löst als second messenger verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden aus, die zum Zelltod oder zu strukturellem Umbau mit veränderter Plastizität und Erregbarkeit führen können (DeLorenzo et al., 2006).

Der strukturelle Umbau des epileptogenen Gewebes führt zur Entstehung interiktaler epilepsietypischer Potentiale und epileptischer Anfälle. Im Tiermodell wurde das Auftreten eines calciumabhängigen „paroxysmal depolarization shift“ (PDS) an neuronalen Membranen nachgewiesen. Der PDS besteht aus summierten exzitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSP), die durch Na^+ - und nachfolgenden Ca^{2+} -Einstrom ausgelöst werden (Ure und Perassolo, 2000). In der Regel folgt darauf eine kompensatorische Hyperpolarisation durch GABA- und calciumabhängigen Kalium- und Chlorideinstrom. Aufgrund von Untersuchungen im Tiermodell vermutet man, dass es bei einem gestörten Ablauf dieser Hyperpolarisation zu neokortikalen Anfällen kommt, während im Hippokampus möglicherweise eine Hypersynchronisation durch gesteigerte Exzitation und Inhibition zur Anfallsauslösung führt (Engel, Jr., 2001). Für letztere könnte insbesondere bei HS eine im Rahmen der gestörten Architektur

verstärkte Sprossung von glutamatergen Moosfasern des Gyrus dentatus mit der Ausbildung von Autosynapsen verantwortlich sein (Armstrong, 1993; Ure und Perassolo, 2000). Darüber hinaus wird ein selektiver Verlust von Interneuronen mit nachfolgender Disinhibition hippokampaler Pyramidenzellen diskutiert (Sloviter, 1991), Neben neuronalen Strukturveränderungen könnten auch ein Anstieg der NMDA-Rezeptordichte, eine verminderte GABA-Inhibition und eine herabgesetzte Fähigkeit der Astrozyten zum K^+ -Reuptake eine Rolle bei der Anfallsentstehung spielen (Ure und Perassolo, 2000).

3.1.2.3 Klinik, Therapie und Prognose

Im Rahmen der mTLE treten epigastrische, gustatorische oder psychische Auren sowie dialeptische und automotorische Anfälle mit oralen oder manuellen Automatismen mit oder ohne sekundäre Generalisierung auf. Bei der lateralen TLE hängt die Anfallssemiologie davon ab, welches eloquente Cortexareal im Verlauf der Anfallspropagation zuerst erreicht wird. Durch medikamentöse Therapie der TLE lässt sich Anfallsfreiheit nur bei ca. 20% der Patienten erreichen; bei gleichzeitig vorliegender HS beträgt der Anteil der anfallsfreien Patienten unter antikonvulsiver Therapie sogar nur ca. 10% (Semah et al., 1998). Hingegen werden nach Durchführung einer prächirurgischen Epilepsiediagnostik in einer selektierten Patientengruppe durch Resektion temporaler Strukturen etwa 60-70% der Patienten anfallsfrei (Tellez-Zenteno et al., 2005).

3.2 Immunsystem

3.2.1 Allgemeines

Im Verlauf einer Entzündungsreaktion als Antwort auf infektiöse oder andere Gewebsschädigungen wird zunächst das unspezifische Immunsystem aktiv. Neben physikalischen Barrieren besteht das unspezifische Immunsystem aus zellulären Elementen (z. B. Granulozyten und Natürlichen Killerzellen) sowie aus humoralen Faktoren (z. B. dem Komplementsystem und den Zytokinen). Innerhalb einiger Stunden oder Tage wird die spezifische Immunabwehr

aktiviert, deren Funktion durch die Erkennung spezifischer Antigene durch T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und andere Zellen, deren klonale Expansion und der nachfolgenden spezifischen Zytotoxizität und Antikörperbildung gekennzeichnet ist (Chaplin, 2006). Die vorliegende Arbeit befasst sich mit den Zytokinen als Elementen des unspezifischen Immunsystems.

3.2.2 Zytokine unter besonderer Berücksichtigung ihrer Wirkung im Zentralnervensystem (ZNS)

Zytokine sind eine Gruppe löslicher Polypeptide oder Glykoproteine, deren Mitglieder verschiedene Aufgaben bei der Immunregulation wahrnehmen. Eine dieser Aufgaben ist die Informationsvermittlung zwischen unspezifischem und spezifischem Immunsystem. Traditionell werden Interleukine und Tumornekrosefaktoren, Interferone, Wachstumsfaktoren und Chemokine unterschieden (Tosi, 2005; Egger, 2005). Zytokine können zelluläre oder humorale Immunreaktionen steuern oder eine immunsuppressive Wirkung haben. Hierzu binden sie an spezifische Rezeptoren, die in der Regel Proteinkinasen aktivieren. Die Produktion der Zytokine erfolgt hauptsächlich durch Makrophagen, Monozyten oder Lymphozyten; allerdings sind fast alle bislang untersuchten Zellarten einschließlich Neuronen und Gliazellen in der Lage, Zytokine zu exprimieren. Die physiologische Plasmakonzentration der Zytokine ist sehr gering. Gewöhnlich werden Zytokine bei Bedarf synthetisiert und dann freigesetzt; einige Zytokine können jedoch auch gespeichert werden (Egger, 2005).

Im Folgenden wird auf die Verteilung und Wirkung der drei klassischerweise als proinflammatorisch geltenden Zytokine Interleukin-1 β , Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor α im ZNS eingegangen. Für alle der genannten Zytokine wurden Transportmechanismen vom Blut ins ZNS beschrieben (Munoz-Fernandez und Fresno, 1998). Darüber hinaus existieren für die drei Zytokine Hinweise für eine Beteiligung an der Epileptogenese (vgl. 3.2.2.1 - 3.2.2.3).

3.2.2.1 Interleukin 1 (IL-1)

Zur IL-1-Gruppe gehören die Unterformen IL-1 α , IL-1 β und der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1-RA). IL-1 α liegt vorwiegend membrangebunden vor, während IL-1 β von den produzierenden Zellen

freigesetzt wird (Curfs et al., 1997). Es existieren zwei verschiedene IL-1-Rezeptoren (Typ I und Typ II). Der Typ I-Rezeptor vermittelt die biologischen Funktionen von IL-1 α und IL-1 β , während der Typ II-Rezeptor dem „Einfangen“ und nachfolgendem Abbau von überschüssigem IL-1 dient (Borish und Steinke, 2003). Der IL-1-RA bindet an den Typ-I-Rezeptor, ohne eine biologische Wirkung zu entfalten.

Unter physiologischen Bedingungen werden IL-1 β , IL-1-RA und der IL-1-Rezeptor Typ I im gesunden Gehirn in verschiedenen Regionen (u. a. Neocortex, Hypothalamus, Hippokampus) sowohl von Neuronen als auch von Gliazellen konstitutiv exprimiert (Vitkovic et al., 2000). Da mittels Aktivierung durch Corticotropin-Releasing Factor (CRF) eine sofortige Freisetzung von IL-1 aus kultivierten hypothalamischen Neuronen erzielt werden kann, ist von einer intraneuronalen Speicherung des Zytokins auszugehen. Bisher bekannte physiologische Effekte umfassen u. a. die Aktivierung von Non-REM-Schlaf, die spezifische Inaktivierung Glukose-sensitiver Neurone im Hypothalamus mit begleitender Suppression der Nahrungsaufnahme, die Verminderung der hypothalamischen ADH-Freisetzung, die Reduktion der GABA-Wirkung im Kleinhirn, die Herabsetzung von Langzeitpotenzierung und Ca²⁺-abhängigen Ionenströmen sowie die Veränderung der synaptischen Plastizität im Hippokampus (Vitkovic et al., 2000).

Unter pathologischen Bedingungen wird die Produktion von IL-1 β u. a. durch Endotoxin, Mikroorganismen, andere Zytokine und Antigene stimuliert. Zu den immunologischen Wirkungen gehört die Aktivierung von T-Lymphozyten und die Steigerung der B-Lymphozytenproliferation und Antikörperproduktion. Systemisch löst IL-1 β eine Akute-Phase-Reaktion einschließlich Fieber aus, wirkt katabol, stimuliert die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen, die wiederum zu einer verstärkten Leukozytenadhäsion als Voraussetzung für die Extravasation führt und erhöht *in vitro* die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Curfs et al., 1997). Somit führt IL-1 zu einem verstärkten Einstrom von Leukozyten ins Entzündungsareal. Am Ort der

Entzündung verstärkt IL-1 die Freisetzung von reaktiven O₂-Spezies, lysosomalen Enzymen, Entzündungsmediatoren und anderen Zytokinen (Egger, 2005). Fibroblasten werden zu verstärkter Kollagenproduktion angeregt, so dass die Narbenbildung gefördert wird. Bei überschießender Reaktion kann hieraus eine Fibrose resultieren. Im ZNS wird IL-1 vorwiegend von Mikroglia produziert und scheint an der Spitze der immunologischen Kaskade zu stehen, die bei verschiedenen Hirnschädigungen ausgelöst wird. Insbesondere wird die Expression von IL-6 und TNF α durch IL-1 angestoßen (Basu et al., 2004). Neutralisierende IL-1 Antikörper und der IL-1-RA haben neuroprotektive Effekte in verschiedenen cerebralen Läsionsmodellen, obwohl IL-1 nicht auf direktem Weg neurotoxisch wirkt (Gibson et al., 2004) und in moderaten Konzentrationen sogar (u. a. durch die Verstärkung der Freisetzung von Nerve Growth Factor) selbst neuroprotektiv wirken kann (Carlson et al., 1999).

3.2.2.2 Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF α)

TNF α wird vorwiegend von Monozyten als membrangebundener trimerer Komplex exprimiert. Die monomere Form ist unwirksam. Das Trimer wird durch Metalloproteasen von der produzierenden Zelle abgespalten und kann so systemisch wirken (Egger, 2005). Auch im Hippokampus, Hypothalamus und Cortex gesunder Ratten wurde die Expression von TNF α und seinen Rezeptoren nachgewiesen (Vitkovic et al., 2000). Auf fast allen humanen Zellarten finden sich die beiden TNF-Rezeptoren (TNFR 1 und 2), für deren Aktivierung eine Quervernetzung erforderlich ist. TNFR1 aktiviert u. a. das Activation Protein 1 (AP-1) und den Transkriptionsfaktor „Nuclear Factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells“ (NF κ B), die wiederum die Transkription verschiedener immunregulatorischer Gene steigern. TNFR2 scheint die Zellproliferation zu beeinflussen (Wang und Shuaib, 2002).

Zu den physiologischen cerebralen Wirkungen von TNF α gehören eine Beeinflussung der präsynaptischen α_2 -Rezeptor-Antwort im Hippokampus, die Modulation neuronaler K⁺- und Ca²⁺-Ströme und glutamatvermittelter Exzitation im Hippokampus (Vitkovic et al., 2000).

Unter pathologischen Bedingungen [klassischerweise Stimulation von Toll-like Rezeptoren (TLR) durch bakterielles Endotoxin] führt TNF α synergistisch mit IL-1 zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion. Unterschiede bestehen in der fehlenden Aktivierung der Lymphozytenproliferation (Borish und Steinke, 2003) und dem für die Namensgebung verantwortlichen ausgeprägten tumoriziden Effekt von TNF α . Letzterer beruht auf einer Aktivierung zytotoxischer Zellen, einer Schädigung von Tumorgefäßen und einer sehr tumorspezifischen direkten Zytotoxizität (Egger, 2005).

Im ZNS spielt TNF α eine dichotome Rolle: Zu den neurotoxischen Effekten von TNF α gehört die vermutete Beteiligung an der Pathogenese verschiedener neurologischer Erkrankungen (M. Parkinson, M. Alzheimer, Multiple Sklerose, HIV-Demenz). Bei Auftreten von Schädel-Hirn-Traumen und cerebralen Ischämien ist eine verstärkte TNF α -Expression mit einer schlechteren Erholung assoziiert (Sriram und O'Callaghan, 2007). Mögliche Mechanismen der Neurotoxizität beinhalten eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke, Aktivierung von Apoptosemechanismen und Mikroglia, Verstärkung der Major Histocompatibility Complex (MHC)-I-Expression, Verstärkung der toxischen Glutamatwirkung durch Hemmung der Wiederaufnahme, Verstärkung der Ödembildung sowie Modulation von neuronalen Ionenströmen, Membranpotential und Ca²⁺-Homöostase. Andererseits sind auch neuroprotektive Effekte von TNF α bekannt: Es kann die Remyelinisierung fördern und wirkt protektiv in Tiermodellen hippokampaler Exzitotoxizität (Sriram und O'Callaghan, 2007). Hieran sind u. a. die Aktivierung von Astroglia und die TNF α -vermittelte Freisetzung neurotropher Faktoren beteiligt. Voraussetzung für die Vermittlung der protektiven Wirkungen scheint eine Induktion von NF κ B zu sein. Ob TNF α neurotoxisch oder neuroprotektiv wirkt, scheint neben dem schädigenden Mechanismus auch von der betroffenen Hirnregion und der Verteilung der beiden TNFR sowie der Mikroglia abzuhängen. Nicht eindeutig als neurotoxisch oder –protektiv zu klassifizieren ist die Fähigkeit von IL-1 und TNF α , eine Astroglie zu induzieren und die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke sowie die endotheliale Expression

von Adhäsionsmolekülen zu steigern (Wang und Shuaib, 2002). Die letztgenannten Effekte ermöglichen den Einstrom von Leukozyten ins ZNS.

3.2.2.3 Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 zählt zusammen mit Interleukin-11, Oncostatin-M, ziliärem neurotrophem Faktor, Leukämie-Inhibitor-Faktor und Cardiotrophin-1 zu den neuropoietischen Zytokinen und wird hauptsächlich von Monozyten, daneben aber auch u. a. von Astrozyten und Neuronen produziert. *In vitro* führt eine neuronale Depolarisation zu einer erhöhten IL-6-Expression (Sallmann et al., 2000). Es wird vermutet, dass der durch Depolarisation erhöhte neuronale Ca^{2+} -Einstrom über Calmodulin und Aktivierung von Ca^{2+} -/Calmodulin-abhängigen Proteinkinasen für die erhöhte Transkription von IL-6-mRNA verantwortlich ist (Juttler et al., 2002).

Rezeptoren finden sich außer auf Hepatozyten und Leukozyten auch auf Neuronen (Egger, 2005). Der IL-6-Rezeptor vermittelt nach Dimerisierung seine Wirkung über gp130 mit anschließender Aktivierung von Janus-Tyrosinkinasen, die wiederum nach Phosphorylierung von Tyrosinresten STAT (signal transducer and activator of transcription) als Regulator der Genexpression rekrutieren (Van Wagoner und Benveniste, 1999; Kishimoto, 2006). Neben einer membrangebundenen Form existiert ein löslicher IL-6-Rezeptor, der agonistisch wirkt („trans-signaling“) (Scheller und Rose-John, 2006). Auch dieser bindet an gp130, das von den meisten oder allen Körperzellen exprimiert wird, so dass auch Zellen ohne membrangebundenen IL-6-Rezeptor beeinflusst werden können.

Über die Rolle, die IL-6 unter physiologischen Bedingungen im ZNS spielt, ist wenig bekannt. IL-6 fördert die Differenzierung von kortikalen Vorläuferzellen und Oligodendrozyten in Astrozyten und Neurone und hat neurotrophe Effekte, die vermutlich über die Freisetzung verschiedener Neurotrophine vermittelt werden (Marz et al., 1999). Elektrisch induzierte Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP) im Rattenhippokampus führt innerhalb einer Stunde zu einer erhöhten

Expression von IL-6-mRNA; die anschließende Expression von IL-6 scheint die hippokampale LTP und damit die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten zu unterdrücken (Balschun et al., 2004).

Unter pathologischen Bedingungen ist IL-6 der stärkste Aktivator für eine Akute-Phase-Reaktion in der Leber und verursacht Fieber. Darüber hinaus vermittelt IL-6 die Differenzierung von B-Zellen in antikörperproduzierende Plasmazellen und fördert die T-Zell-Reifung und -differenzierung (Kishimoto, 2006). Während die IL-6-Produktion durch IL-1 und TNF α verstärkt wird, hat IL-6 umgekehrt einen dämpfenden Effekt auf die Produktion von IL-1 und TNF α im Sinne einer negativen Rückkopplung (Borish und Steinke, 2003). Darüber hinaus initiiert IL-6 eine erhöhte Freisetzung von IL-1-RA und löslichen TNF α -decoy-Rezeptoren (Tilg et al., 1994). Im Gegensatz zu den vorgenannten Zytokinen besitzt IL-6 somit neben einer proinflammatorischen auch eine antiinflammatorische Wirkung (Borish und Steinke, 2003). Ein weiterer möglicher Mechanismus dieser antiinflammatorischen Wirkung ist die durch IL-6 ausgelöste Freisetzung von Corticotropin mit nachfolgender Aktivierung der hypothalamisch-hypophysären Achse und Ausschüttung antiinflammatorischer Cortikosteroide (Juttler et al., 2002).

Im ZNS findet sich eine erhöhte IL-6-Expression bei so verschiedenen Erkrankungen wie M. Alzheimer, idiopathischem Parkinson-Syndrom, cerebraler Ischämie, Enzephalitis und Trauma (Terreni und De Simoni, 1998). Die Rolle von IL-6 im Rahmen dieser Erkrankungen ist nicht geklärt. Es sind neuroprotektive Effekte von IL-6 (z. B. Schutz vor NMDA-induzierter Neurotoxizität und die Reduktion der Ausdehnung eines experimentell induzierten ischämischen Hirninfarktes im Tiermodell) beschrieben worden (Juttler et al., 2002). Untersuchungen an Rattenhirnschnitten zeigten eine Hemmung der Ausbreitung elektrischer Erregung und eine Herabsetzung der Glutamatfreisetzung durch IL-6 (D'Arcangelo et al., 2000). Im Falle von Infektionen verursacht IL-6 das typische Krankheitsverhalten (Antriebsminderung, depressive Verstimmung, Appetitlosigkeit).

3.3 Immunologische Reaktionen bei epileptischen Anfällen und Epilepsien

Frühe klinische Hinweise für einen Zusammenhang immunologischer Veränderungen mit Pathogenese oder Verlauf von Epilepsien waren das Auftreten von Anfällen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes, Rasmussen-Enzephalitis) und die Wirksamkeit immunmodulatorischer Therapien bei einigen Epilepsieformen (z. B. ACTH bzw. Corticoide beim West-Syndrom) (Aarli, 2000; Billiau et al., 2007). Seither wurden bei Epilepsiepatienten und im Tierversuch vielfältige Abweichungen verschiedener Immunparameter beobachtet (Vezzani und Granata, 2005).

Zu unterscheiden sind systemische und hirnlokale sowie iktale (also unmittelbar postiktal messbare) und interiktale Veränderungen. Eine Korrelation zwischen diesen Veränderungen und dem Auftreten von epileptischen Anfällen bzw. dem Vorliegen einer Epilepsie kann entweder auf eine kausale Rolle des Immunsystems in der Pathogenese der Epilepsie oder auf eine Beeinflussung des Immunsystems durch neuronale Entladungen im Rahmen der Anfälle hindeuten.

3.3.1 Interiktale immunologische Abweichungen bei Epilepsien

Lokale Immunreaktionen im Bereich der epileptogenen Zone beim Menschen wurden an reseziertem Gewebe nach epilepsiechirurgischen Eingriffen sowie an Post-mortem-Autopsiematerial untersucht. In resezierten sklerosierten Hippokampi fanden sich IL-1-exprimierende aktivierte Mikrogliazellen (Sheng et al., 1994) und eine erhöhte Expression des Transkriptionsfaktors NFkB (Crespel et al., 2002), der wiederum zur Transkription von mindestens 27 verschiedenen Zytokinen (darunter IL-1 β und TNF α) führen kann (Yamamoto und Gaynor, 2001). Die Nettowirkung von NFkB ist möglicherweise neuroprotektiv, da eine Inaktivierung von NFkB vor Administration von Kainat zur Induktion eines Status epilepticus im Tierversuch zu vermehrtem Absterben von Pyramidenzellen im Hippokampus führte (Yu et al., 1999). Auch fokale kortikale Dysplasien, eine häufige

Ursache fokaler Epilepsien, enthalten aktivierte Mikrogliazellen, deren Anzahl stark mit der Anfallsfrequenz korreliert (Boer et al., 2006). Neuere Untersuchungen mit DNA-Mikroarrays zeigten unterschiedliche Expressionen einer Vielzahl von immunassoziierten Genen (van Gassen et al., 2008). Patienten mit TLE (mit und ohne HS) exprimierten im Vergleich mit Autopsiekontrollen vor allem mehr Chemokine (CCL2-4) und Neuropeptide. Patienten mit HS exprimierten verglichen mit TLE-Patienten ohne HS vor allem mehr Gene des Proteinabbaus und der Proteinfaltung (Ubiquitin/Proteasom-Komplex, Chaperone). Andere Untersucher fanden eine Hochregulation von Komponenten des Komplementsystems (Jamali et al., 2006; Aronica et al., 2007).

Systemische Abweichungen immunologischer Parameter im Tierversuch beinhalten eine verminderte Anzahl und Aktivität von Peritonealmakrophagen sowie eine erhöhte Anzahl und Aktivierbarkeit von Lymphozyten (insbesondere CD4⁺-T-Zellen) bei Ratten mit genetisch bedingter Epilepsie (De Sarro et al., 2004).

Beim Menschen fanden sich interiktal verringerte Konzentrationen von Immunglobulin-Subklassen, veränderte Anteile von Lymphozyten-Subpopulationen, unterschiedliche HLA-Expressionsmuster, Auftreten von Autoantikörpern, Polymorphismen des IL-1-Gens, vermehrte Zytokinproduktion durch Blutleukozyten und Immunglobulinproduktion im Liquor [Übersicht bei (Billiau et al., 2007)]. Diese beim Menschen gewonnenen Daten wurden häufig an kleinen und ungenügend charakterisierten Patientengruppen erhoben. Mögliche Einflussfaktoren (z. B. die Einnahme antikonvulsiver Medikamente) wurden oft nicht berücksichtigt. Somit ergibt sich ein detailreiches, aber noch unzusammenhängendes Bild der systemischen interiktalen immunologischen Veränderungen beim Menschen.

3.3.2 Iktale immunologische Abweichungen bei Epilepsien

Daten zu hirnlokalen Veränderungen während eines Anfalles gibt es beim Menschen aus methodischen Gründen nicht. Gut untersucht sind dagegen fokale immunologische Veränderungen im Tierversuch unmittelbar nach experimentell induzierten Anfällen (Vezzani und

Granata, 2005). In der epileptogenen Läsion kommt es zu einer erhöhten Expression der mRNA für IL-1 β , IL-1RA, TNF α , IL-6 (De Simoni et al., 2000) und gp130 (Lehtimäki et al., 2004). Residente Mikroglia wird aktiviert und ist eine mögliche Quelle der Zytokine (De Simoni et al., 2000). Die lokale Injektion von IL-1 wiederum führt zu einer Verlängerung von Anfällen, während IL-1-RA antikonvulsiv wirkt (De Simoni et al., 2000). Die Wirkung der Zytokine scheint dosisabhängig zu sein: In geringen Konzentrationen wirken IL-1 β und TNF α antikonvulsiv, in höheren Dosen dagegen prokonvulsiv. Untersuchungen an einem Rattenmodell für Fieberkrämpfe zeigten ebenfalls eine prokonvulsive Wirkung von IL-1 und eine Anfallsprotektion durch Gabe von IL-1-RA (Heida und Pittman, 2005), während sich bei IL-1 β -defizienten Mäusen keine Fieberkrämpfe auslösen ließen (Dube et al., 2005). Auch andere Zytokine und Effektoren des unspezifischen Immunsystems werden nach Anfallsinduktion lokal vermehrt exprimiert. Hierzu gehören insbesondere Faktoren des Komplementsystems, deren Hochregulation sowohl im Tiermodell als auch an Resektaten menschlicher sklerosierter Hippokampi gezeigt werden konnte (Aronica et al., 2007). Nach elektrisch induziertem Status epilepticus im Rattenmodell mit nachfolgender Latenzperiode vor Entwicklung spontaner Anfälle wurde mittels DNA-Mikroarray ein ausgeprägter Anstieg der mRNA von IL-6 und dem Chemokin CCL2 innerhalb eines Tages gemessen, während die mRNA von TNF α in geringerem Ausmaß und diejenige von IL-1 β erst verspätet anstiegen (Gorter et al., 2006).

Systemische Immunreaktionen auf einen epileptischen Anfall wurden unter anderem in einer eigenen Vorarbeit untersucht (Bauer et al., 2008). Hier zeigte sich, dass epileptische Anfälle bei Patienten mit TLE zu einer Verschiebung der Relativgewichte verschiedener Leukozytensubpopulationen im Blut (relativer Anstieg von NK-Zellen bei gleichzeitigem Abfall von CD4⁺-T-Zellen) führten. Diese Verschiebung war auch bei Patienten mit Anfällen ohne motorische Symptome zu beobachten und wurde bei gleichzeitig gemessenem deutlichen Adrenalinanstieg im Blut als Stressreaktion interpretiert. Modulierende

Faktoren waren unter anderem die Anfallssemiologie, die Ätiologie (HS vs. non-HS) und die Therapie mit Valproat oder Levetiracetam. Die Untersuchung zeigte somit unter anderem, dass Veränderungen peripherer Bestandteile des Immunsystems unabhängig von der körperlichen Anfallsaktivität auftreten können.

Nach Fieberkrämpfen fanden sich im Blut der betroffenen Kinder erhöhte Konzentrationen von IL-1-RA und IL-6 (Virta et al., 2002).

Eine mögliche Zytokinausschüttung im Rahmen von epileptischen Anfällen wurde zunächst in einer kleinen Patientengruppe im Abstand von bis zu 72 Stunden zum Anfall untersucht (Peltola et al., 1998). Nur Patienten mit erstmaligen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen wurden eingeschlossen. Bei 27 % der untersuchten Patienten fanden sich im Vergleich mit einer Kontrollgruppe ohne Anfälle ein um mindestens 2 Standardabweichungen erhöhter Wert für IL-6 im Liquor und im Serum. Die gleiche Arbeitsgruppe bestätigte die Ergebnisse in einer späteren Studie (Peltola et al., 2000) an 22 Patienten mit erstmaligen generalisierten tonisch-klonischen Anfällen unterschiedlicher Ätiologie (einschließlich Alkoholentzug), die innerhalb von 4-24 h postiktal untersucht wurden. Auch hier zeigte sich verglichen mit anfallsfreien Kontrollpersonen eine erhöhte IL-6-Konzentration im Liquor und im Serum, während sich die Konzentrationen von IL-1 β , IL-1-RA und TNF α nicht unterschieden. Zwar fand sich in einer In-vitro-Untersuchung eine erhöhte Produktion von IL-1 β und IL-6 in stimulierten Blutleukozyten von seit mindestens 6 Monaten anfallsfreien Patienten mit verschiedenen Epilepsiesyndromen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Pacifci et al., 1995), doch zeigte eine Nachfolgeuntersuchung keinen Unterschied in der Zytokinproduktion unstimulierter Leukozyten und sogar eine verringerte Zytokinfreisetzung nach Stimulation (Hulkkonen et al., 2004). Somit kommt auch eine Zytokinausschüttung durch Zellen des ZNS in Frage.

Den vorgenannten Untersuchungen zu postiktalen Zytokinveränderungen sind verschiedene Mängel gemeinsam:

- Es wurden Patienten mit Epilepsien unterschiedlicher Ätiologie und auch Patienten mit Gelegenheitsanfällen (also ohne Vorliegen einer Epilepsie) eingeschlossen.
- Die Zeit bis zur Untersuchung der Patienten betrug mehrere Stunden oder sogar Tage.
- Modulierende Faktoren (z. B. Geschlecht, Ätiologie, Begleitmedikation, Lateralisierung des Anfallsursprungs) wurden nicht untersucht.
- Die Patientenzahlen waren z. T. klein, z. B. 15 Patienten in (Peltola et al., 1998), 12 Patienten bei (Lehtimäki et al., 2007).

3.4 Fragestellung

Die Vielzahl der oben genannten Untersuchungsergebnisse belegt bislang lediglich eine Assoziation zwischen zwei Faktoren: Immunologischen Veränderungen auf der einen und Epilepsien bzw. epileptischen Anfällen auf der anderen Seite. Die genaue Art dieser Assoziation, insbesondere die Kausalität eines der beiden Faktoren für das Auftreten des jeweils anderen, ist jedoch noch ungeklärt. Denkbar wären folgende Konstellationen:

- 1) Epilepsien bzw. Anfälle verursachen immunologische Veränderungen.
- 2) Immunologische Mechanismen verursachen Epilepsien bzw. Anfälle.
- 3) Ein oder mehrere gemeinsame Faktoren verursachen immunologische Veränderungen und Epilepsien bzw. Anfälle.
- 4) Kombinationen aus 1) – 3).

Die vorliegende Arbeit befasst sich als Teil eines Projektes, das die ersten beiden Konstellationen untersucht, mit der unter 1) genannten Theorie. Ziel war die Beantwortung der Frage, ob und wie epileptische Anfälle den peripheren Zytokinhaushalt beeinflussen, welchen Zeitverlauf mögliche Veränderungen haben und welche Faktoren eine solche Beeinflussung modulieren. Die Untersuchung war explorativ, Ziel war die Generierung von Hypothesen über den vermuteten Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und unspezifischem Immunsystem.

Die Mehrzahl der zu diesem Thema bislang durchgeführten Studien weist einen der beiden folgenden Nachteile auf:

- Tierexperimentelle Studien: Die Übertragbarkeit tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen ist zweifelhaft. Insbesondere die Validität der gängigen Tiermodelle für die Temporallappenepilepsie wird angezweifelt (Sloviter, 2005).
- Studien am Menschen: Die Charakterisierung und Differenzierung der zugrundeliegenden Epilepsiesyndrome war häufig ungenügend. So liegen z. B. Anfällen nach Alkoholentzug und Anfällen im Rahmen einer TLE mit HS unterschiedliche Erkrankungen zugrunde. Im Allocortex beginnende Anfälle (wie sie bei der mesialen TLE auftreten) könnten andere Veränderungen verursachen als neokortikale Anfälle bei extratemporaler Epilepsie. Die gemeinsame Auswertung von Patienten mit unterschiedlichen Epilepsiesyndromen und Gelegenheitsanfällen ist daher nicht gerechtfertigt.

Zur Vermeidung dieser Nachteile wurden prospektiv ausschließlich sehr gut charakterisierte Patienten mit TLE als häufigster fokaler Epilepsie eingeschlossen, die mit dem derzeitigen Goldstandard diagnostiziert wurden (s. 4.1. Patienten). Die Veränderung der Konzentrationen verschiedener Zytokine im Blut wurden - innerhalb weniger Minuten nach einem Anfall beginnend - bis 24 Stunden verfolgt und mit individuellen präiktalen Ausgangswerten verglichen. Mögliche modifizierende Faktoren dieser Veränderungen (z. B. Ätiologie, Seite des Anfallsursprungs, Anfallssemiologie) wurden erfasst.

4 Patienten, Material und Methoden

4.1 Patienten

Für die Untersuchung wurden zwischen 2006 und 2008 prospektiv 25 konsekutive Patienten mit TLE rekrutiert. Die Patienten litten unter medikamentös nicht erfolgreich behandelbarer Epilepsie und wurden stationär aufgenommen, um ein prächirurgisches Video-EEG-Monitoring zur Abklärung der Indikation für einen epilepsiechirurgischen Eingriff durchzuführen. Patienten mit Hinweisen für eine akute oder chronische Alteration der Immunfunktion wurden nicht eingeschlossen.

Im Einzelnen wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien gewählt:

Einschlusskriterien:

- 1) Diagnose einer medikamentenrefraktären TLE basierend auf den o. g. Verfahren
- 2) Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- 3) Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie

Ausschlusskriterien:

- 1) Anfälle innerhalb der letzten 24 h vor Einschluss
- 2) Vorliegen eines malignen Tumors
- 3) Begleitende infektiöse oder entzündliche Erkrankungen
- 4) Akute schwere neurologische Erkrankungen (z. B. akute cerebrale Ischämie, intrazerebrale Blutung)
- 5) Operationen oder schweres Trauma innerhalb der letzten beiden Wochen
- 6) Immunmodulatorische Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate
- 7) Leber- oder Niereninsuffizienz
- 8) Schwere psychiatrische Erkrankung
- 9) Schwangerschaft

4.2 Prächirurgische Epilepsiediagnostik inkl. Video-EEG-Monitoring

Die prächirurgische Diagnostik besteht aus der Erhebung einer ausführlichen Eigen- und Fremdanamnese, einer Langzeit-EEG-Ableitung mit gleichzeitiger Video-Aufzeichnung des Patienten, einer neuropsychologischen Untersuchung sowie der Durchführung einer cerebralen Bildgebung. Die Diagnostik dauert in der Regel 7 bis 14 Tage. Ziel ist die Abschätzung der Lage der *epileptogenen Zone*. Diese ist definiert als das Hirnareal, das notwendig (und hinreichend) für die Generierung epileptischer Anfälle ist (Rosenow und Luders, 2001). Da Lage und Ausmaß dieses Areals aber nicht direkt bestimmt werden können, bedient man sich der o.g. diagnostischen Hilfsmittel zur genaueren Eingrenzung. So ist die *symptomato gene Zone* das Hirnareal, dessen elektrische Erregung die Anfallssemiotik hervorbringt (Bestimmung durch Anamnese und Videoaufzeichnung der Anfälle); die *irritative Zone* ist das Gebiet, das interiktale epilepsietypische Potentiale generiert (Bestimmung durch interiktales EEG); in der *Anfallsursprungszone*

beginnt das elektroenzephalographisch sichtbare Anfallsmuster (Bestimmung durch iktales EEG); in der Zone des *funktionellen Defizits* besteht interiktal eine Dysfunktion (Bestimmung u. a. durch neuropsychologische Testung). Eine räumliche Konsistenz der genannten Areale ist Voraussetzung für eine erfolgreiche epilepsiechirurgische Therapie. Die Untersuchung der Patienten im Rahmen des Video-EEG-Monitorings bot somit zwei Vorteile für die vorliegende Studie: Zum einen konnten Patienten unmittelbar und ohne wesentliche Zeitverzögerung nach epileptischen Anfällen untersucht werden, zum anderen lag eine exakte Definition des Epilepsiesyndroms vor, da die prächirurgische Epilepsiediagnostik derzeit den Goldstandard in der Epilepsiediagnostik darstellt.

Es wurden 21 Skalpelektroden nach dem internationalen 10/20-System angebracht (Committee on methods of clinical examination in electroencephalography, 1958). Darüber hinaus wurden bei allen Patienten am Tag nach der Aufnahme Sphenoidalelektroden (Sperling und Guina, 2003) gelegt. Die antikonvulsive Medikation wurde nach Ermessen des behandelnden Epileptologen reduziert. Die Auswertung des iktales EEGs erfolgte durch zwei zertifizierte Epileptologen. Die Semiologische Anfallsklassifikation (Luders et al., 1998) wurde angewendet. Bei allen Patienten lagen suffiziente cMRT-Aufnahmen vor, die mindestens eine coronare dünn-schichtige T2- und FLAIR-Sequenz über die Temporallappen sowie eine axiale T1-, T2-, Inversion-Recovery- und eine Gradientenechosequenz beinhalteten.

4.3 Blutentnahme

Allen Patienten wurde vor Auftreten des ersten Anfalles Serum zur Bestimmung der Baseline-Werte um 15 Uhr des Aufnahmetages sowie (falls nicht zwischenzeitlich ein Anfall aufgetreten war) um 8 Uhr und 12 Uhr des Folgetages entnommen. Um den Einfluss der zirkadianen Rhythmik der IL-6-Freisetzung (Vgontzas et al., 2005) zu minimieren, wurde von den drei bestimmten Baseline-Werten jeweils derjenige verwendet, der den geringsten zeitlichen Abstand zum Indexanfall hatte. Eine weitere Serumprobe wurde unmittelbar nach Auftreten des ersten Anfalles entnommen. Bei allen Patienten, die zwischenzeitlich keine weiteren Anfälle hatten, wurden darüber

hinaus weitere Proben 1 h (n=23) und 24 h (n=18) nach dem Anfall entnommen. Die Serumproben wurden unmittelbar zentrifugiert (855 g, 4°C) und bei -80°C bis zur Durchführung der Zytokinbestimmungen eingefroren.

4.4 ELISA

Die Bestimmung der Zytokinkonzentrationen erfolgte mittels Sandwich-ELISA.

Materialien für den ELISA:

- ELISA-Kits für IL-1 β , TNF α und IL-6 (PeliKine-compact™, Sanquin Reagents, Amsterdam, Niederlande; Sensitivität 0,4 pg/mL für IL-1 β , 0,2 pg/mL für IL-6 und 1 pg/mL für TNF α .), enthaltend jeweils
 - Coating-Antikörper
 - Block-Puffer
 - lyophilisierten Standard für IL-1 β , TNF α bzw. IL-6
 - biotinylierten Detektions-Antikörper
 - Streptavidin-Meerrettichperoxidase-Konjugat
 - Verdünnungspuffer
 - 96-well-Mikrotiterplatten
- Substratlösung: Tetramethylbenzidin (TMB) in Dimethylsulfoxid (DMSO) und 3%-H₂O₂-Lösung (TMB 2-Component Microwell Peroxidase Substrate Kit, Medac GmbH Wedel, Deutschland)
- Carbonat-Bicarbonat-Kapseln (Sigma-Aldrich, Hamburg, Deutschland)
- PBS 10% (Invitrogen Gibco, Paisley, UK)
- TWEEN20 (Sigma-Aldrich, Hamburg, Deutschland)

Folgende Lösungen wurden vorbereitet:

- 0,1molarer Coating-Puffer (4 Kapseln Carbonat-Bicarbonat in 200 ml Aqua dest.) bei pH 9,6
- Waschpuffer: 1%-PBS mit 0.005% TWEEN20
- Stop-Lösung: 1,8M H₂SO₄

Durchführung des ELISA:

Coating der Mikrotiterplatten: Pro Platte wurden 120 μ l des Coating-Antikörpers in 12 ml Coating-Puffer gelöst. Pro well wurden 100 μ l der Lösung zugegeben, die Platten wurden über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurden die Platten fünfmal mit PBS 1 % gewaschen.

Blocken der Mikrotiterplatten: Um die noch freien Proteinbindungsstellen der Mikrotiterplatten abzublocken, erfolgte die Zugabe von 200 µl Block-Puffer/well und eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur. Die Platten wurden anschließend erneut fünfmal gewaschen.

Standardreihe: Zur Quantifizierung der Ergebnisse wurden je zwei serielle Verdünnungsreihen der jeweiligen Zytokin-Standards mit Konzentrationen von 450 pg/ml, 150 pg/ml, 50 pg/ml, 16,7 pg/ml, 5,6 pg/ml, 1,9 pg/ml, 0,6 pg/ml, 0,2 pg/ml und 0 pg/ml mit Hilfe des Verdünnungspuffers angelegt.

Erste Inkubation: Um eine Bindung der Zytokine an den Coating-Antikörper zu erreichen, wurden je 100 µl der Standardreihen sowie je 100 µl des unverdünnten Serums pro well pipettiert und für 1 h bei Raumtemperatur inkubiert. Die Messungen erfolgten als Doppelbestimmung. Zwei wells wurden zur Bestimmung des Leerwerts nicht befüllt. Anschließend wurde die Platte fünfmal mit 1% PBS gewaschen.

Zweite Inkubation: Um eine Detektion der während der ersten Inkubation gebundenen Zytokine zu ermöglichen, wurden pro well je 100 µl des 1:100 verdünnten biotinylierten Detektionsantikörpers pipettiert. Nach einstündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Platten fünfmal mit 1% PBS gewaschen.

Dritte Inkubation: Um die Bindung des Enzym-Komplexes an die biotinylierten Detektionsantikörper zu erreichen, wurden je 100 µl des Streptavidin-Meerrettichperoxidase-Konjugates zugegeben. Nach einstündiger Inkubation bei Raumtemperatur wurden die Platten fünfmal mit 1% PBS gewaschen.

Vierte Inkubation: Zur Entwicklung der enzymatischen Farbreaktion wurde zu jedem well 100 µl der Substratlösung pipettiert. Nach 30minütiger Inkubation bei Raumtemperatur im Dunkeln wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 100 µl 1,8M H₂SO₄ beendet.

Messung: Die Absorption wurde mit Hilfe eines ELISA-Readers bei 450 nm gegen einen Referenzwert von 570 nm Wellenlänge gemessen.

Auswertung: Die Messwerte der Doppelbestimmung wurden gemittelt, die gemittelten Leerwerte wurden subtrahiert. Eine Standardkurve wurde per sigmoid curve fit ermittelt. Anhand der Absorptionswerte der Standardkurve wurde die Zytokinkonzentration der Proben durch die Software des ELISA-Readers errechnet.

4.5 Statistik

Da keine Normalverteilung der Daten vorausgesetzt werden konnte, wurden die Messwerte als Median mit 95%-Konfidenzintervallen (in Klammern) angegeben. In den Tabellen finden sich zusätzlich Mittelwerte und Standardabweichung (standard deviation, SD). Grafiken sind als Box-Whisker-Plots mit Median, Mittelwert und Quantilen (Box: 25 % - 75 %; Whisker: 5 % - 95 %) dargestellt.

Verteilungsunterschiede zwischen Baseline-Werten und postiktalen Werten wurden mit dem non-parametrischen Wilcoxon-Test für abhängige Variablen verglichen. Der non-parametrische Mann-Whitney-U-Test wurde für die Testung von Verteilungsunterschieden zwischen verschiedenen Subgruppen eingesetzt. Häufigkeitsunterschiede in nominalskalierten Subgruppen wurden mit Fishers exaktem Test zweiseitig geprüft. Das Signifikanzlevel wurde bei $p < 0,05$ festgelegt. Da die Arbeit der Hypothesengenerierung diente, erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen [vgl. (Perneger, 1998)].

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Software "BiAS für Windows™" (Hanns Ackermann, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main). Grafiken wurden mit dem OpenSource-Programm QtiPlot von Ion Vasilief (<http://soft.proindependent.com/qtiplot.html>) erstellt.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Von den 25 eingeschlossen Patienten waren 13 weiblich. Das mediane Alter betrug 38 (28 – 43) Jahre, die Epilepsiedauer 21 (10 – 29) Jahre, die monatliche Anfallsfrequenz im letzten Jahr 3 (1 – 10). Sechs Patienten berichteten über das Auftreten von Fieberkrämpfen in der Kindheit. Bei Blutentnahme hatten 20 Patienten einen fokalen und 5 Patienten einen sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfall. Details der Patientencharakteristika finden sich in Tabelle 2.

Das mittlere Zeitintervall zwischen Anfallsbeginn im EEG und Blutentnahme betrug 10 min (Gesamt-Spannbreite: 2 – 23 min). Keiner der ausgewerteten Anfälle trat aus dem Schlaf heraus auf.

Tabelle 2: Patientencharakteristika

| Pat.-Nr. | Alter (Jahre) | Epilepsie-syndrom | Anfalls-ursprung | Anfalls-semiologie ¹ | Ätiologie | Medikation bei Aufnahme |
|----------|---------------|-------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|
| 1 | 38 | TLE | Links | automotorisch | Gangliogliom | LEV, OXC |
| 2 | 42 | TLE | Links | automotorisch | HS + temporobasale Gliose | CBZ |
| 3 | 43 | mTLE | Rechts | automotorisch | HS, Z. n. Meningitis | CBZ, DZP, LTG |
| 4 | 43 | mTLE | Links | automotorisch | HS | LTG, VPA |
| 5 | 31 | TLE | Rechts | automotorisch → GTKA | HS | DZP, LTG, VPA |
| 6 | 56 | TLE | Links | automotorisch | Kryptogen | CBZ, LEV |
| 7 | 40 | TLE | Bitemporal | automotorisch | Kryptogen | LTG, OXC, VPA |
| 8 | 25 | TLE | Links | dialeptisch | Kryptogen | LEV, TPM |
| 9 | 56 | TLE | Links | automotorisch | HS | CBZ, LTG, PRM |
| 10 | 43 | mTLE | Rechts | automotorisch | HS | LEV, TPM |
| 11 | 41 | TLE | Links | automotorisch | Z. n. Meningitis | LTG |
| 12 | 29 | mTLE | Links | automotorisch | HS | LTG |
| 13 | 27 | mTLE | Rechts | autonom | HS | CBZ, LTG |
| 14 | 38 | mTLE | Links | automotorisch | HS, Z. n. Meningitis | LEV, LTG, VPA, TPM |
| 15 | 32 | mTLE | Links | automotorisch → GTKA | HS | TPM, VPA |
| 16 | 42 | mTLE | Links | dialeptisch | Cavernom | CBZ, LEV |
| 17 | 45 | TLE | Links | automotorisch | Kryptogen | CBZ, LEV, VPA |
| 18 | 35 | mTLE | Links | automotorisch → GTKA | HS, benigner Tumor | CBZ, LEV, VPA |
| 19 | 24 | mTLE | Links | automotorisch | HS | GBP, LTG, TPM |
| 20 | 18 | mTLE | Links | automotorisch → GTKA | HS, Z. n. Meningitis | CBZ, LTG, TPM |
| 21 | 43 | mTLE | Rechts | automotorisch → GTKA | Hamartom | TPM, VPA |
| 22 | 14 | mTLE | Links | dialeptisch | HS | VPA |
| 23 | 25 | mTLE | Rechts | epigastrische Aura | HS | LTG |
| 24 | 45 | mTLE | Links | automotorisch | HS | LEV, OXC, TPM |
| 25 | 33 | TLE | Links | automotorisch | Kryptogen | CBZ |

¹Nach Luders et al., 1998. CBZ = Carbamazepin, DZP = Diazepam, GTKA= generalisierter tonisch-klonischer Anfall, HS = Hippokampusklerose, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, mTLE = mesiale Temporallappen-epilepsie, OXC = Oxcarbazepin, PRM = Primidon, TLE = Temporallappenepilepsie, TPM = Topiramate, VPA = Valproat

5.2 Gesamtgruppenanalyse

Unmittelbar postiktal betrug die mediane Erhöhung der IL-6-Serumkonzentration im Vergleich zum Baseline-Wert 0,87 (0,03 – 1,02) pg/ml (51 % des Baseline-Wertes, $p=0,007$). Nach einer Stunde betrug der Anstieg des Medians im Vergleich zur Baseline 0,52 pg/ml (32 % des Baseline-Wertes, $p=0,002$), nach 24 Stunden war IL-6 um 1,26 pg/ml (78 % des Baseline-Wertes, $p=0,005$) angestiegen (Abbildung 1). Der maximale IL-6-Anstieg betrug 9,08 pg/ml unmittelbar nach dem Anfall, 15,54 pg/ml nach 1h und 15,43 pg/ml nach 24 h.

Für IL-1 β und TNF α fanden sich keine signifikanten postiktalen Veränderungen. Details der Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Zytokinkonzentrationen in der Gesamtpatientengruppe

| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
|---------------------------------------|-------------------------|--------|------------|------------|-------|
| IL-1β [pg/ml] | Baseline (n=25) | 7,95 | 4,52-11,16 | 12,67 | 16,58 |
| | sofort postiktal (n=25) | 7,83 | 4,17-11,17 | 13,83 | 21,40 |
| | 1 h postiktal (n=23) | 7,35 | 4,42-12,85 | 12,56 | 17,11 |
| | 24 h postiktal (n=18) | 8,75 | 3,83-12,83 | 14,16 | 19,92 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=25) | 1,62 | 1,01-2,89 | 2,42 | 3,07 |
| | sofort postiktal (n=25) | 2,49 | 1,49-3,84 | 3,65 | 3,87 |
| | 1 h postiktal (n=23) | 2,14 | 1,36-4,01 | 3,77 | 4,93 |
| | 24 h postiktal (n=18) | 2,88 | 1,55-4,78 | 4,54 | 5,21 |
| TNFα [pg/ml] | Baseline (n=25) | 2,56 | 0,50-6,43 | 8,13 | 14,15 |
| | sofort postiktal (n=25) | 3,54 | 0,64-6,85 | 7,60 | 11,37 |
| | 1 h postiktal (n=23) | 3,07 | 0,50-7,13 | 7,01 | 10,88 |
| | 24 h postiktal (n=18) | 2,26 | 0,50-12,53 | 6,59 | 8,52 |

KI = Konfidenzintervall, SD = standard deviation (Standardabweichung)

Abbildung 1 zeigt, dass im Gegensatz zur Baselinemessung eine große Streuung bei den postiktal gemessenen Werten bestand. Bei einigen Patienten fand sich ein deutlicher IL-6-Anstieg, während bei anderen Patienten nur geringe oder keine postiktalen Veränderungen auftraten. Aus diesem Grund erfolgten weitere Subgruppenanalysen.

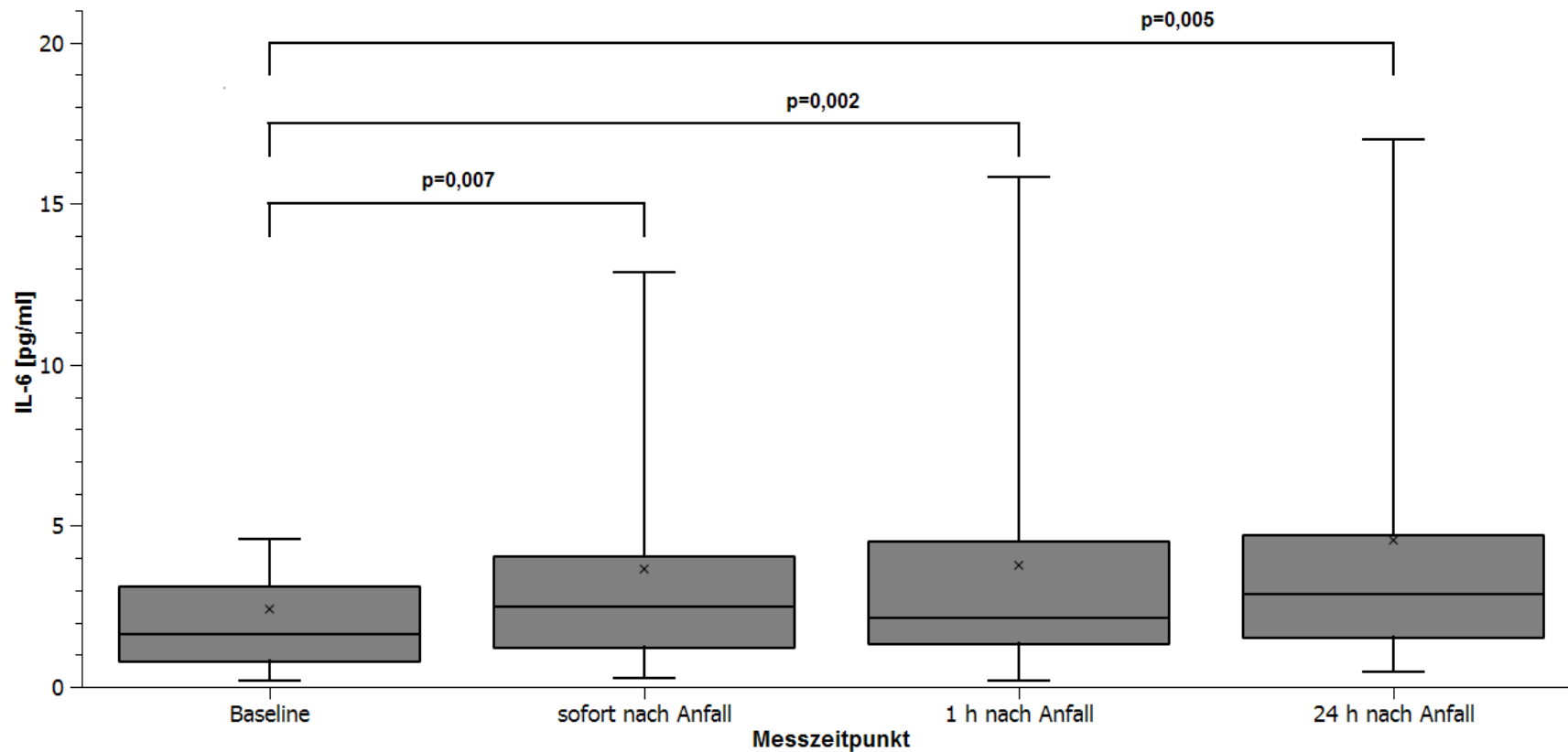


Abbildung 1: Postiktale Änderung der IL-6-Konzentrationen im Serum. Baseline: n=25, sofort nach Anfall: n=25, 1 h nach Anfall: n=23, 24 h nach Anfall: n=18. Box-Whisker-Plots mit Median, 1. und 3. Quartil (Box) sowie 5%- und 95%-Quantilen (Whisker). Mittelwerte sind als Diagonalkreuz dargestellt. Es zeigt sich ein signifikanter über 24 Stunden anhaltender IL-6-Anstieg mit Beginn unmittelbar postiktal. Auffällig ist eine deutliche Zunahme der Streuung bei den postiktalen Messungen gegenüber der Baseline, die Subgruppenanalysen erforderlich macht.

5.3 Subgruppenanalyse

IL-6-Responder:

Insgesamt zeigten 8 der 25 Patienten einen IL-6-Anstieg > 1 pg/ml. Diese 8 Patienten (im folgenden IL-6-Responder genannt) wiesen im Vergleich zu den Patienten mit geringerem IL-6-Anstieg (IL-6-Non-Responder) einen kürzeren Krankheitsverlauf von 13 (1 – 28) Jahren gegenüber 26,5 (15 – 30) Jahren ($p < 0,05$) auf. Das Durchschnittsalter der IL-6-Responder unterschied sich dagegen mit 38 (24 – 56) Jahren nicht signifikant von dem der IL-6-Non-Responder [40 (29 – 43) Jahre].

Für folgende Unterschiede zeigte sich ein statistischer Trend ($0,05 \leq p < 0,1$):

Die Anfallsfrequenz der IL-6-Responder lag tendenziell unter der der Non-Responder [1,1 (0,5 – 19) Anfälle/Monat vs. 4,5 (1,5 – 10) Anfälle/Monat]. Während 50 % der Männer einen IL-6-Anstieg von > 1 pg/ml aufwies, traf das nur für 15 % der Frauen zu ($p = 0,1$). Von den Patienten mit HS ($n = 16$) gehörten 19 % zu den IL-6-Respondern, von den Patienten ohne HS ($n = 9$) dagegen 56 % ($p = 0,09$).

Keinen Einfluss auf die Zugehörigkeit zur Gruppe der IL-6-Responder hatte die Einnahme der Antikonvulsiva Carbamazepin (CBZ, $n = 9$), Valproat (VPA, $n = 9$), Lamotrigin (LTG, $n = 12$), Levetiracetam (LEV, $n = 11$) und Topiramamat (TPM, $n = 8$) sowie die Seite der Anfallsursprungszone, das Auftreten von Fieberkrämpfen oder einer Meningitis in der Vorgeschichte, das Vorhandensein einer cerebralen benignen Raumforderung oder die Anfallsart (fokal oder generalisiert) vor Blutentnahme.

Direkte Subgruppenvergleiche:

Um mögliche Einflussfaktoren auf die postiktalen Veränderungen festzustellen, wurden Subgruppen der Patienten in Hinblick auf Anfallstyp (fokal vs. generalisiert), Geschlecht, Ätiologie (Hippokampussklerose vs. andere), Auftreten von Fieberkrämpfen in der Kindheit und Lateralisation der Anfallsursprungszone (links- vs. rechtshemisphärisch) direkt verglichen. Die Ergebnisse finden sich in den Tabellen 4-8.

Tabelle 4: Zytokinkonzentrationen nach Anfallsart differenziert

| Fokale Anfälle | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1β [pg/ml] | Baseline (n=20) | 5,79 | 0,87-9,14 | 16,15 | 16,20 |
| | sofort postiktal (n=20) | 5,48 | 3,36-10,14 | 14,84 | 22,47 |
| | 1 h postiktal (n=18) | 5,37 | 4,36-8,54 | 14,07 | 17,97 |
| | 24 h postiktal (n=14) | 4,99 | 2,97-12,83 | 13,66 | 19,48 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=20) | 1,32 | 0,79-2,15 | 3,51 | 3,39 |
| | sofort postiktal (n=20) | 2,32 | 1,25-,84 | 3,66 | 3,65 |
| | 1 h postiktal (n=18) | 2,06 | 1,34-,30 | 4,01 | 3,87 |
| | 24 h postiktal (n=14) | 2,26 | 0,65-5,33 | 3,91 | 5,84 |
| TNFα [pg/ml] | Baseline (n=20) | 1,92 | 0,50-6,39 | 6,43 | 15,77 |
| | sofort postiktal (n=20) | 2,14 | 0,50-5,57 | 6,85 | 12,56 |
| | 1 h postiktal (n=18) | 1,57 | 0,50-7,13 | 6,76 | 12,12 |
| | 24 h postiktal (n=14) | 1,11 | 0,50-12,79 | 9,51 | 9,27 |

| Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle | | | | | |
|--|------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1β [pg/ml] | Baseline (n=5) | 16,15 | nb | 21,13 | 17,09 |
| | sofort postiktal (n=5) | 14,84 | nb | 21,61 | 16,01 |
| | 1 h postiktal (n=5) | 14,07 | nb | 19,11 | 13,28 |
| | 24 h postiktal (n=4) | 13,66 | nb | 22,81 | 21,83 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=5) | 3,51 | nb | 3,20 | 1,02 |
| | sofort postiktal (n=5) | 3,66 | nb | 4,80 | 4,98 |
| | 1 h postiktal (n=5) | 4,01 | nb | 6,40 | 7,68 |
| | 24 h postiktal (n=4) | 3,91 | nb | 4,30 | 2,36 |
| TNFα [pg/ml] | Baseline (n=5) | 6,43 | nb | 7,86 | 5,60 |
| | sofort postiktal (n=5) | 6,85 | nb | 8,50 | 5,66 |
| | 1 h postiktal (n=5) | 6,76 | nb | 7,67 | 5,20 |
| | 24 h postiktal (n=4) | 9,51 | nb | 8,81 | 5,51 |

nb = nicht bestimmt (Gruppengröße zu gering)

Die postiktalen Veränderungen der Serumkonzentrationen von IL-6 unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen ($p=0,53$) sowie zwischen Männern und Frauen ($p=0,25$).

Tabelle 5: Zytokinkonzentrationen nach Geschlecht differenziert

| Frauen | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1β [pg/ml] | Baseline (n=13) | 8,44 | 4,28-11,16 | 8,14 | 4,64 |
| | sofort postiktal (n=13) | 9,32 | 3,36-11,17 | 8,64 | 5,66 |
| | 1h postiktal (n=12) | 8,54 | 3,44-12,85 | 8,62 | 4,88 |
| | 24 h postiktal (n=9) | 8,61 | 2,97-9,62 | 6,95 | 3,52 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=13) | 2,89 | 0,42-3,68 | 3,23 | 4,03 |
| | sofort postiktal (n=13) | 3,60 | 1,13-4,35 | 3,55 | 3,81 |
| | 1h postiktal (n=12) | 2,64 | 0,24-5,27 | 3,80 | 4,62 |
| | 24 h postiktal (n=9) | 4,10 | 1,61-5,33 | 5,15 | 5,35 |
| TNFα [pg/ml] | Baseline (n=13) | 3,33 | 0,50-11,20 | 9,25 | 17,54 |
| | sofort postiktal (n=13) | 3,96 | 0,50-11,53 | 8,01 | 12,97 |
| | 1h postiktal (n=12) | 3,63 | 0,50-11,09 | 7,76 | 12,53 |
| | 24 h postiktal (n=9) | 1,26 | 0,50-12,53 | 4,17 | 5,18 |

| Männer | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1β [pg/ml] | Baseline (n=12) | 7,01 | 3,42-22,42 | 17,58 | 22,93 |
| | sofort postiktal (n=12) | 5,84 | 3,32-22,04 | 19,46 | 29,97 |
| | 1h postiktal (n=11) | 5,51 | 2,17-41,85 | 16,50 | 23,60 |
| | 24 h postiktal (n=9) | 12,83 | 3,80-55,29 | 21,36 | 26,72 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=12) | 1,43 | 0,79-2,15 | 1,55 | 1,14 |
| | sofort postiktal (n=12) | 2,29 | 1,25-4,86 | 3,75 | 4,11 |
| | 1h postiktal (n=11) | 2,14 | 1,34-5,03 | 3,74 | 5,47 |
| | 24 h postiktal (n=9) | 1,90 | 0,49-7,50 | 3,92 | 5,31 |
| TNFα [pg/ml] | Baseline (n=12) | 1,91 | 0,50-15,10 | 7,01 | 10,39 |
| | sofort postiktal (n=12) | 2,99 | 0,50-14,93 | 7,18 | 10,09 |
| | 1h postiktal (n=11) | 1,44 | 0,50-13,09 | 6,19 | 9,30 |
| | 24 h postiktal (n=9) | 3,44 | 0,50-20,07 | 9,01 | 10,69 |

Tabelle 6: Zytokinkonzentrationen nach Ätiologie differenziert

| Hippokampussklerose | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1β [pg/ml] | Baseline (n=16) | 9,08 | 4,80-17,66 | 14,39 | 17,30 |
| | sofort postiktal (n=16) | 10,20 | 4,05-15,61 | 16,11 | 24,53 |
| | 1h postiktal (n=15) | 8,54 | 4,52-14,07 | 13,74 | 18,63 |
| | 24 h postiktal (n=11) | 8,88 | 4,74-17,28 | 15,33 | 21,20 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=16) | 1,88 | 0,42-3,51 | 2,78 | 3,73 |
| | sofort postiktal (n=16) | 1,65 | 1,13-4,86 | 3,55 | 4,08 |
| | 1h postiktal (n=15) | 1,62 | 0,28-5,21 | 3,43 | 4,26 |
| | 24 h postiktal (n=11) | 3,48 | 1,09-16,66 | 5,53 | 6,28 |
| TNFα [pg/ml] | Baseline (n=16) | 2,98 | 0,50-12,15 | 10,47 | 17,23 |
| | sofort postiktal (n=16) | 3,76 | 0,50-13,93 | 9,35 | 13,71 |
| | 1h postiktal (n=15) | 3,12 | 0,50-12,87 | 8,24 | 13,40 |
| | 24 h postiktal (n=11) | 2,35 | 0,50-20,07 | 7,31 | 9,96 |

| Andere Ätiologie | | | | | |
|---------------------------------------|------------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1β [pg/ml] | Baseline (n=9) | 3,87 | 1,76-9,14 | 9,63 | 15,73 |
| | sofort postiktal (n=9) | 4,41 | 2,19-10,14 | 9,80 | 14,76 |
| | 1h postiktal (n=8) | 4,46 | 1,67-41,85 | 10,03 | 14,30 |
| | 24 h postiktal (n=7) | 3,83 | 1,43-55,29 | 12,31 | 19,21 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=9) | 1,62 | 0,79-3,11 | 1,80 | 1,24 |
| | sofort postiktal (n=9) | 2,89 | 2,09-4,04 | 3,81 | 3,71 |
| | 1h postiktal (n=8) | 2,21 | 1,34-19,83 | 4,42 | 6,26 |
| | 24 h postiktal (n=7) | 2,27 | 0,35-7,50 | 2,99 | 2,53 |
| TNFα [pg/ml] | Baseline (n=9) | 1,92 | 0,50-11,20 | 4,23 | 5,35 |
| | sofort postiktal (n=9) | 3,32 | 0,64-11,53 | 4,68 | 5,22 |
| | 1h postiktal (n=8) | 2,53 | 0,50-11,09 | 5,09 | 5,21 |
| | 24 h postiktal (n=7) | 1,26 | 0,47-14,07 | 5,47 | 6,17 |

Die Baseline-Werte unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit und ohne HS. Patienten mit HS zeigten jedoch einen deutlich geringeren medianen postiktalen IL-6-Anstieg als Patienten mit anderer Ätiologie [0,18 (-0,15 – 0,85) pg/ml vs. 1,27 (0,5 – 2,15) pg/ml, $p=0,03$] (Abb. 2). Analog war der geringe postiktale IL-6-Anstieg in der Subgruppe der Patienten mit HS nicht signifikant im Vergleich zum Baseline-Wert ($p=0,27$).

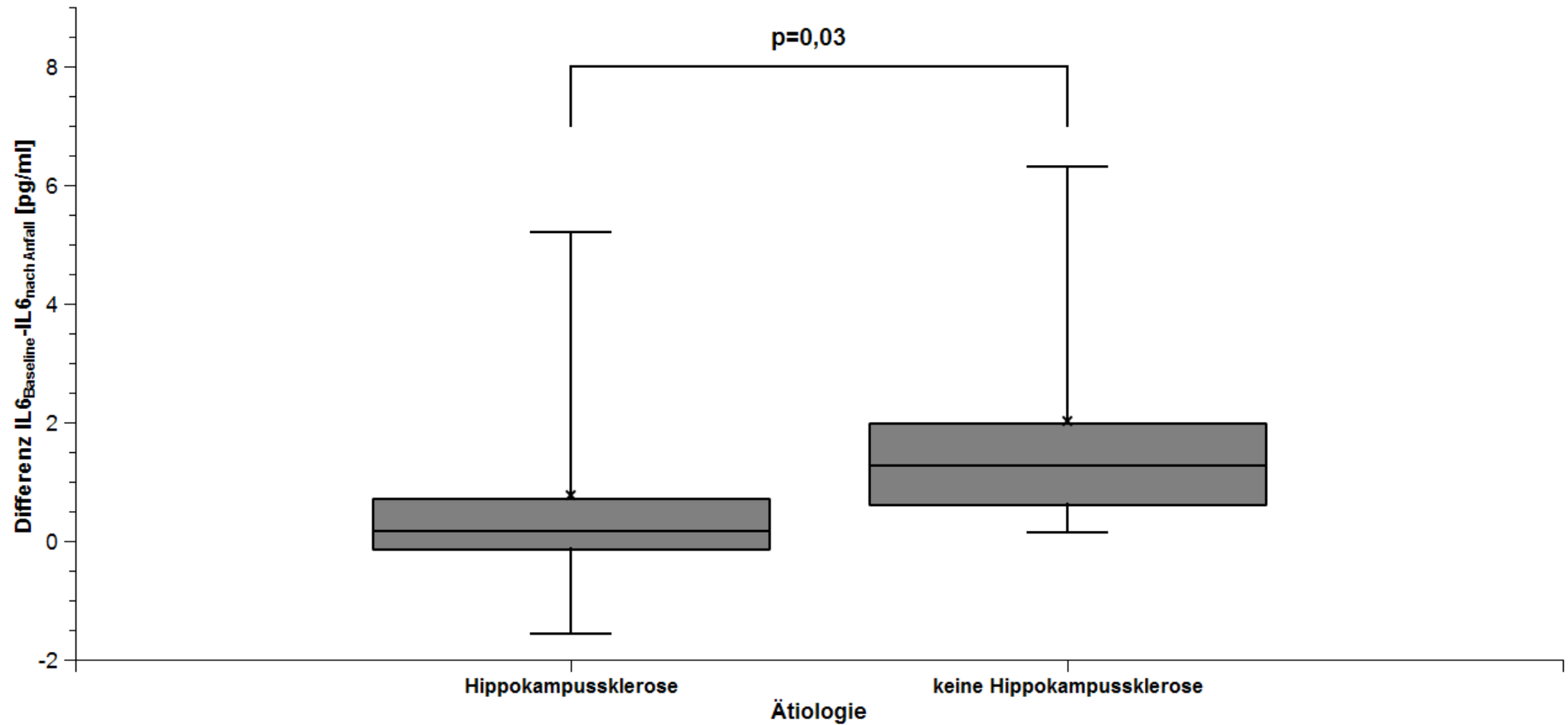


Abbildung 2: Postiktaler IL6-Anstieg bei Patienten mit (n=16) und ohne (n=9) Hippokampussklerose. Box-Whisker-Plots mit Median, 1. und 3. Quartil (Box) sowie 5%- und 95%-Quantilen (Whisker). Mittelwerte sind als Diagonalkreuz dargestellt. Bei Patienten ohne Hippokampussklerose fand sich ein signifikant höherer IL-6-Anstieg als bei Patienten mit Hippokampussklerose.

Tabelle 7: Zytokinkonzentrationen nach Auftreten von Fieberkrämpfen in der Kindheit differenziert

| Fieberkrämpfe | | | | | |
|----------------------|------------------------|--------|------------|------------|-------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1 β [pg/ml] | Baseline (n=6) | 12,41 | 4.80-22.42 | 12,24 | 6,73 |
| | sofort postiktal (n=6) | 11,32 | 3.32-22.04 | 11,15 | 6,99 |
| | 1 h postiktal (n=6) | 12,00 | 4.36-18.09 | 10,84 | 5,46 |
| | 24 h postiktal (n=5) | 12,07 | nb | 10,92 | 5,72 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=6) | 1,88 | 0.31-3.51 | 1,86 | 1,35 |
| | sofort postiktal (n=6) | 2,67 | 0.26-10.81 | 3,52 | 3,97 |
| | 1 h postiktal (n=6) | 2,21 | 0.24-5.55 | 2,62 | 2,34 |
| | 24 h postiktal (n=5) | 2,24 | nb | 2,75 | 1,78 |
| TNF α [pg/ml] | Baseline (n=6) | 2,44 | 0.50-63.47 | 12,63 | 25,00 |
| | sofort postiktal (n=6) | 2,99 | 0.50-46.74 | 10,09 | 18,11 |
| | 1 h postiktal (n=6) | 2,30 | 0.50-45.32 | 9,61 | 17,65 |
| | 24 h postiktal (n=5) | 2,16 | nb | 2,71 | 2,40 |

| Keine Fieberkrämpfe | | | | | |
|----------------------|-------------------------|--------|------------|------------|-------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1 β [pg/ml] | Baseline (n=19) | 7,68 | 3.42-9.42 | 12,81 | 18,82 |
| | sofort postiktal (n=19) | 5,84 | 3.36-11.17 | 14,68 | 24,37 |
| | 1 h postiktal (n=17) | 6,01 | 3.44-10.10 | 13,21 | 19,96 |
| | 24 h postiktal (n=13) | 8,61 | 2.97-12.83 | 15,40 | 23,35 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=19) | 1,62 | 0.81-3.11 | 2,60 | 3,46 |
| | sofort postiktal (n=19) | 2,49 | 1.25-4.04 | 3,69 | 3,95 |
| | 1 h postiktal (n=17) | 2,14 | 1.36-4.01 | 4,18 | 5,57 |
| | 24 h postiktal (n=13) | 3,48 | 1.09-7.50 | 5,23 | 5,96 |
| TNF α [pg/ml] | Baseline (n=19) | 2,56 | 0.50-11.20 | 6,63 | 8,79 |
| | sofort postiktal (n=19) | 3,55 | 0.64-11.53 | 6,77 | 8,69 |
| | 1 h postiktal (n=17) | 3,07 | 0.50-9.89 | 6,09 | 7,88 |
| | 24 h postiktal (n=13) | 2,35 | 0.50-14.07 | 8,08 | 9,61 |

nb = nicht bestimmt (Gruppengröße zu gering)

Patienten, die als Kinder unter Fieberkrämpfen gelitten hatten, zeigten einen postiktalen Abfall von IL-1 β [-1,03 (-2,59 – 0,42) pg/ml], während IL-1 β bei Patienten ohne Fieberkrämpfe geringfügig anstieg [+0,45 (-0,49 – 1) pg/ml]. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant ($p=0,03$).

Tabelle 8: Zytokinkonzentrationen nach Seite des Anfallsursprungs differenziert

| Anfallsursprung links temporal | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|--------|------------|------------|-------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1 β [pg/ml] | Baseline (n=18) | 7,82 | 3,87-16,15 | 12,70 | 16,89 |
| | sofort postiktal (n=18) | 6,84 | 4,17-14,84 | 14,33 | 23,51 |
| | 1 h postiktal (n=16) | 6,50 | 4,42-14,07 | 13,23 | 18,87 |
| | 24 h postiktal (n=14) | 7,10 | 2,97-15,25 | 12,65 | 19,37 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=18) | 1,62 | 0,81-2,89 | 1,85 | 1,27 |
| | sofort postiktal (n=18) | 2,52 | 1,25-4,04 | 3,02 | 2,42 |
| | 1 h postiktal (n=16) | 2,21 | 1,34-5,03 | 2,67 | 1,76 |
| | 24 h postiktal (n=14) | 2,07 | 0,65-4,42 | 3,36 | 4,15 |
| TNF α [pg/ml] | Baseline (n=18) | 2,05 | 0,50-6,43 | 8,76 | 16,06 |
| | sofort postiktal (n=18) | 3,54 | 0,50-6,85 | 8,07 | 12,69 |
| | 1 h postiktal (n=16) | 2,53 | 0,50-7,13 | 7,41 | 12,32 |
| | 24 h postiktal (n=14) | 1,71 | 0,50-12,79 | 6,37 | 9,15 |

| Anfallsursprung rechts temporal | | | | | |
|---------------------------------|------------------------|--------|------------|------------|-------|
| | | Median | 95%-KI | Mittelwert | SD |
| IL-1 β [pg/ml] | Baseline (n=6) | 8,59 | 4,28-50,86 | 14,42 | 17,98 |
| | sofort postiktal (n=6) | 9,33 | 3,36-48,50 | 14,29 | 17,05 |
| | 1 h postiktal (n=6) | 8,37 | 3,44-41,85 | 12,62 | 14,51 |
| | 24 h postiktal (n=4) | 8,75 | nb | 19,44 | 23,96 |
| IL-6 [pg/ml] | Baseline (n=6) | 2,37 | 0,20-15,73 | 4,23 | 5,89 |
| | sofort postiktal (n=6) | 2,65 | 0,26-15,07 | 5,71 | 6,73 |
| | 1 h postiktal (n=6) | 2,69 | 0,20-19,83 | 7,10 | 8,90 |
| | 24 h postiktal (n=4) | 6,14 | nb | 8,68 | 7,05 |
| TNF α [pg/ml] | Baseline (n=6) | 6,39 | nb | 7,41 | 6,13 |
| | sofort postiktal (n=6) | 4,86 | nb | 7,27 | 6,73 |
| | 1 h postiktal (n=6) | 5,19 | nb | 6,94 | 5,76 |
| | 24 h postiktal (n=4) | 7,44 | nb | 7,36 | 6,93 |

nb = nicht bestimmt (Gruppengröße zu gering). Ein Patient mit bitemporalem EEG-Anfallsursprung ist nicht berücksichtigt.

Bei Patienten mit rechtstemporalem Anfallsursprung (n=6) fanden sich zu den Messzeitpunkten Baseline, unmittelbar postiktal sowie 24 h postiktal höhere IL-6-Konzentrationen als bei Patienten mit linkshemisphärischem Anfallsursprung (Abb. 3). Statistische Signifikanz erreichte der Unterschied bei der Messung 24 h nach Anfall [2,07 (0,65 – 4,42) pg/ml vs. 6,14 [0,20 – 19,83) pg/ml, $p=0,03$]. Der postiktale IL-6-Anstieg blieb allerdings bei getrennter Auswertung der Patienten mit links- bzw. rechtsseitigem Anfallsursprung jeweils signifikant.

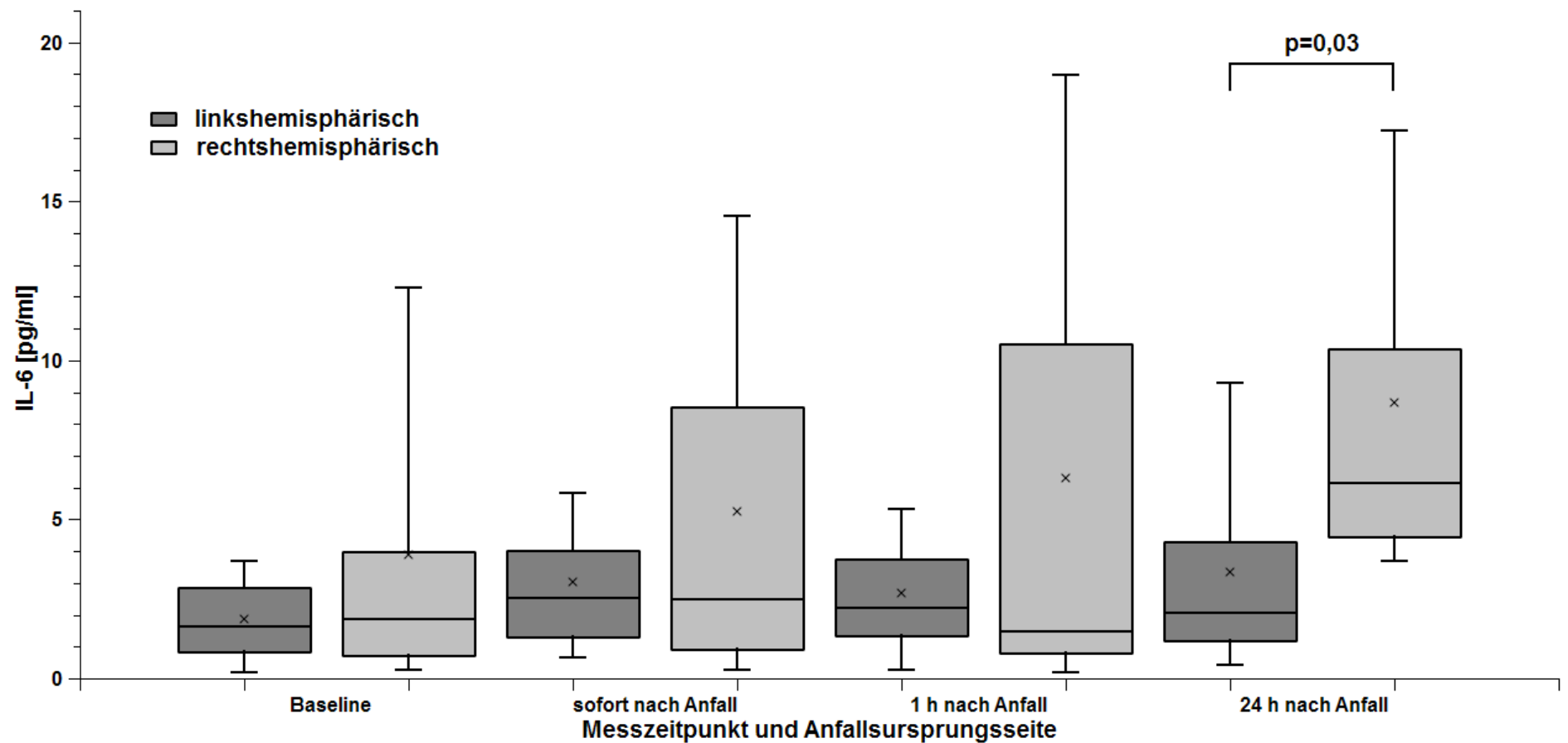


Abbildung 3: Postiktale Änderung der IL-6-Konzentrationen in Abhängigkeit von der Lateralisation des Anfallsursprungs (links vs. rechts temporal). Box-Whisker-Plots mit Median, 1. und 3. Quartil (Box) sowie 5%- und 95%-Quantilen (Whisker). Mittelwerte sind als Diagonalkreuz dargestellt. Dunkel = linkshemisphärischer Anfallsursprung (n=18), hell = rechtshemisphärischer Anfallsursprung (n=6). Höhere IL-6-Konzentrationen fanden sich bei rechtsseitigem Anfallsursprung bei Baseline, sofort und 24 h nach Anfall. Die Differenz erreichte 24 h nach dem Anfall statistische Signifikanz. Ein Patient mit bitemporalem EEG-Anfallsursprung ist nicht berücksichtigt.

Medikamenteneffekte: Patienten, die mit Valproat (VPA) behandelt waren (n=9), hatten bei großer Varianz zu allen Messzeitpunkten höhere Serumkonzentrationen von IL-1 β als Patienten ohne VPA-Therapie (Abb. 4). Der Unterschied war bei Baseline (p=0,04), 1 h postiktal (p=0,02) und 24 h postiktal (p=0,009) signifikant. Tendenziell fanden sich auch erhöhte Serumkonzentrationen von TNF α unter VPA (Abb. 5); das Signifikanzniveau wurde hier bei der Messung 24 h postiktal unterschritten [0,73 (0,50 – 8,58) pg/ml vs. 9,51 (0,59 – 30,88) pg/ml, p=0,02]. Eine Korrelation mit der eingenommenen VPA-Dosis oder ein Unterschied im postiktalen IL-1 β -Anstieg fanden sich allerdings nicht.

Die Einnahme von Carbamazepin (CBZ), Levetiracetam (LEV), Lamotrigin (LTG) oder Topiramamat (TPM) beeinflusste die Zytokinkonzentrationen nicht.

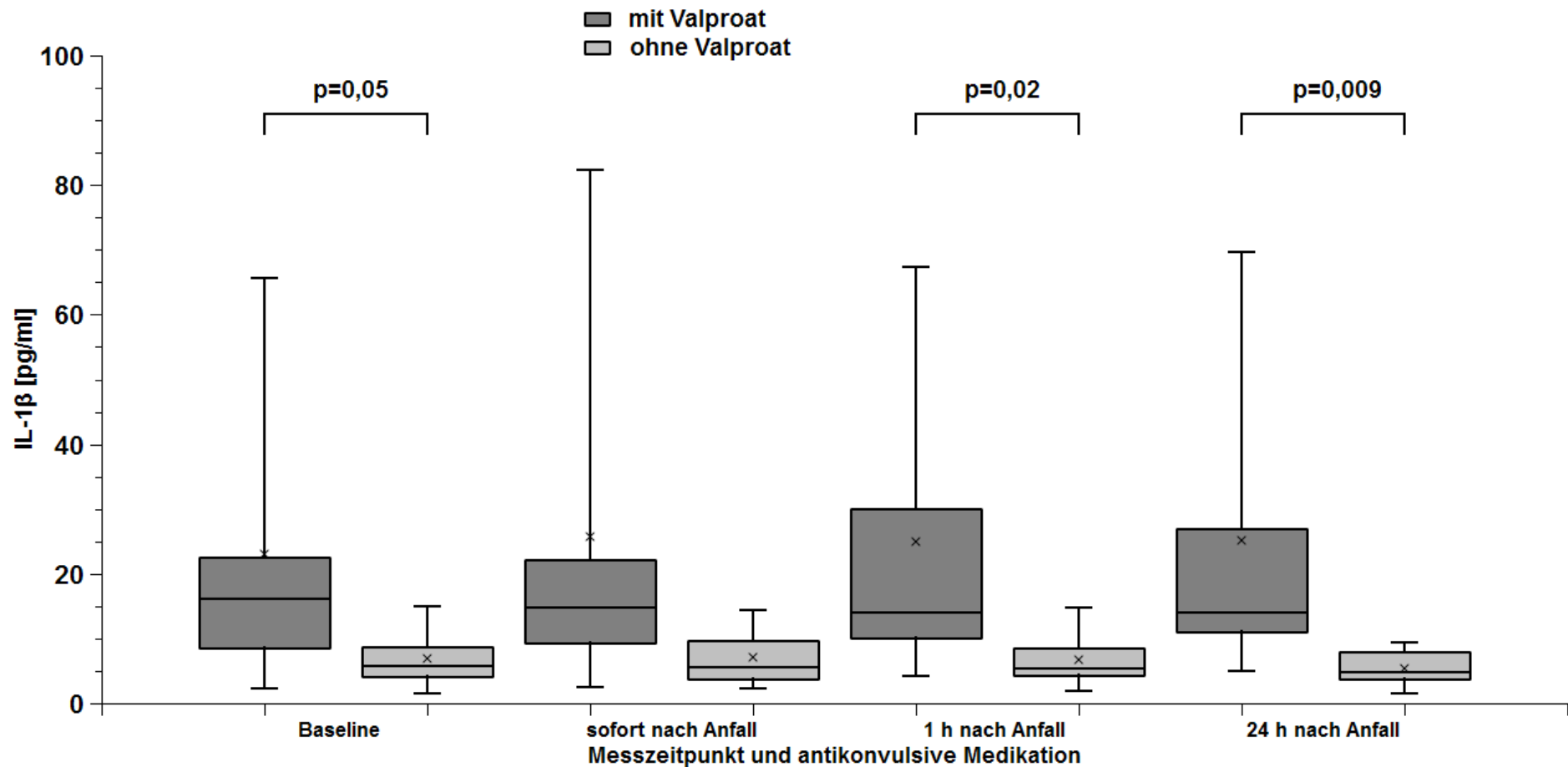


Abbildung 4: Unterschiede der IL-1 β -Konzentrationen bei Patienten mit (n=9) und ohne (n=16) Valproattherapie zu verschiedenen Messzeitpunkten. Box-Whisker-Plots mit Median, 1. und 3. Quartil (Box) sowie 5%- und 95%-Quantilen (Whisker). Mittelwerte sind als Diagonalkreuz dargestellt. Patienten unter Valproattherapie (dunkel) wiesen durchschnittlich höhere IL-1 β -Konzentrationen im Blut auf als Patienten ohne Valproateinnahme (hell). Signifikant war der Unterschied bei der Baselinemessung sowie 1h und 24 h postiktal.

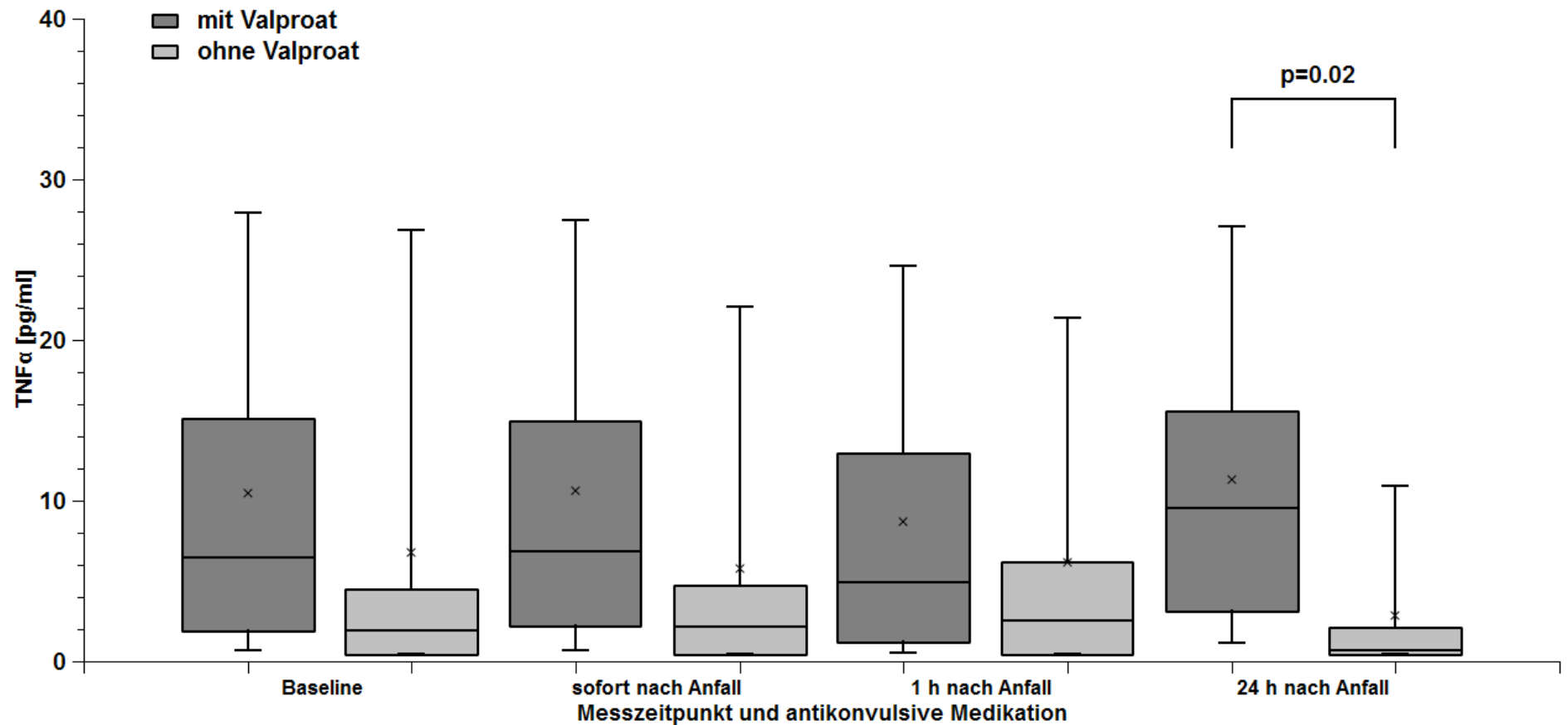


Abbildung 5: Unterschiede der TNF α -Konzentrationen bei Patienten mit (n=9) und ohne (n=16) Valproattherapie zu verschiedenen Messzeitpunkten. Box-Whisker-Plots mit Median, 1. und 3. Quartil (Box) sowie 5%- und 95%-Quantilen (Whisker). Mittelwerte sind als Diagonalkreuz dargestellt. Patienten unter Valproattherapie (dunkel) wiesen durchschnittlich höhere TNF α -Konzentrationen im Blut auf als Patienten ohne Valproateinnahme (hell). Statistische Signifikanz wurde 24 h postiktal erreicht.

6 Diskussion

Die vorliegende prospektive Studie zeigte einen innerhalb von Minuten nach fokalen und sekundär generalisierten epileptischen Anfällen auftretenden und für mindestens 24 h anhaltenden signifikanten medianen Anstieg von IL-6 im Blut, während sich die Serumkonzentrationen von IL-1 β und TNF α nicht signifikant veränderten. Die erhobenen Daten bestätigen nicht nur frühere Ergebnisse aus weitaus weniger selektierten Patientengruppen (Peltola et al., 1998; Lehtimäki et al., 2004), sondern liefern zusätzliche Informationen über Einflussfaktoren auf die gemessenen Veränderungen: Prädisponierende Faktoren für den IL-6-Anstieg waren das Fehlen einer Hippokampussklerose, eine kürzere Krankheitsdauer und eine niedrigere Anfallsfrequenz.

6.1 Mechanismen des IL-6-Anstiegs

Die Kinetik der Veränderungen legt eine initiale Freisetzung von präformiertem und gespeichertem IL-6 nahe. Eine Freisetzung von IL-6 durch Zellen des ZNS ist zu vermuten. Dass eine neuronale Sekretion von IL-6 in vitro sowie in vivo (z. B. durch die Hypophyse) existiert, wurde bereits von verschiedenen Arbeitsgruppen gezeigt (Spangelo und Gorospe, 1995; Romero et al., 1996; Lohrer et al., 2000; Moller et al., 2006). Im Tierversuch fanden sich innerhalb von 4 Stunden ca. 40% der intraventrikulär injizierten IL-6-Menge im Blut wieder (Chen et al., 1997). Da Zytokine im Blut eine kurze Halbwertszeit haben [z. B. 107 Minuten für IL-6 im Tierversuch, (Chen et al., 1997)], während die vorliegenden Messungen erhöhte IL-6-Konzentrationen über mindestens 24 h zeigte, scheint nach der initialen IL-6-Freisetzung eine nachfolgende vermehrte Synthese wahrscheinlich. Diese Vermutung wird durch eine während der Durchführung der vorliegenden Untersuchung veröffentlichte Studie unterstützt (Lehtimäki et al., 2007). Diese Arbeit zeigte einen postiktalen Anstieg von IL-6 und IL-1-RA bei 12 Patienten mit Frontal- bzw. Temporallappenepilepsie, die ebenfalls während eines Video-EEG-Monitorings untersucht worden waren. IL-1 und die löslichen IL-6-Rezeptoren (sIL6R und gp130) wiesen dagegen keine signifikanten Unterschiede zur Baseline auf.

Mehrere Mechanismen könnten zur IL-6-Freisetzung aus verschiedenen Körperzellen im Rahmen epileptischer Anfälle beitragen: Zur Stimulation der Neusynthese von IL-6 mit bis zu 10fachem Anstieg der IL-6-mRNA in Neuronen genügt *in vitro* bereits die Membrandepolarisation (Sallmann et al., 2000). Darüber hinaus haben eigene Vorarbeiten einen deutlichen Anstieg von Adrenalin nach Temporallappenanfällen mit und ohne relevante Muskelaktivität gezeigt (Bauer et al., 2008). Adrenalin wiederum führte im Tierversuch zu einer vermehrten Expression von IL-6 in der Muskulatur mit einem Maximum nach 2 h (Frost et al., 2004) und könnte so zur hier gemessenen anhaltenden IL-6-Erhöhung beitragen. Andererseits fand sich im Gegensatz zu den postiktalen Adrenalinkonzentrationen kein Unterschied im IL-6-Anstieg zwischen Patienten mit fokalen und generalisierten Anfällen, so dass die ictale Muskelaktivität allein wahrscheinlich nicht die gesamten Veränderungen erklärt.

6.2 Klinische Relevanz der Ergebnisse

Im Vergleich zu IL-6-Konzentrationen, die man im Rahmen schwerer systemischer Infektionen findet, sind die hier gemessenen Veränderungen gering. Eine frühere Untersuchung zur Zytokinfreisetzung nach verschiedenartigen Anfällen zeigte allerdings höhere Zytokinkonzentrationen im Liquor cerebrospinalis als im Serum (Peltola et al., 1998). Dieses Ergebnis legt nahe, dass die im Blut messbaren Veränderungen die cerebralen Verhältnisse nur unvollständig widerspiegeln. Geringe Zytokinanstiege im Blut beruhen möglicherweise auf deutlich größeren Veränderungen im ZNS.

Epilepsien gehen mit einer im Vergleich zur Normalbevölkerung 24fach erhöhten Mortalität einher (Tomson et al., 2008). Die häufigste Entität epilepsie-assoziiertes Todesfälle ist SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy patients), also ein plötzliches unerwartetes Versterben ohne Hinweis auf traumatische Genese im Rahmen eines Anfalls und ohne postmortalen Nachweis einer „strukturellen“ oder toxischen Todesursache. Erhöhte IL-6-Konzentrationen im Blut korrelieren ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität (Harris et al., 1999). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen SUDEP und inflammatorischen Mechanismen nahe.

Nicht bei allen Patienten kam es zu einer gleich stark ausgeprägten ikталen IL-6-Freisetzung. Geringe oder fehlende Veränderungen zeigten sich häufiger bei Patienten mit Hippokampussklerose, längerer Krankheitsdauer (die nicht durch höheres Lebensalter erklärt wurde) und höherer Anfallsfrequenz. Die Hippokampussklerose geht bei ca. 90% der Patienten mit einer Resistenz gegen die Wirkung von Antikonvulsiva einher (Semah et al., 1998). Insgesamt wiesen also die schwerer betroffenen Patienten einen geringeren IL-6-Anstieg auf. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung wäre eine neuroprotektive Wirkung von IL-6. Neuroprotektive Effekte von IL-6 wurden von verschiedenen Autoren beschrieben. IL-6-knockout-Mäuse sind anfälliger als gesunde Kontrolltiere für die Induktion epileptischer Anfälle durch prokonvulsive Wirkstoffe (De Sarro et al., 2004). In einem *In-vitro*-Modell schützte Vorbehandlung mit IL-6 Hippokampusneurone vor Glutamat-vermittelter Exzitoxizität (Sun et al., 2002), die wiederum vermutlich an der Epileptogenese beteiligt ist [s. 3.1.2.2. und (Vincent und Mülle, 2009)]. Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP) in hippokampalen Neuronen ist vermutlich ebenfalls an der Epileptogenese beteiligt (McEachern und Shaw, 1999) und kann durch erhöhte IL-6-Freisetzung gehemmt werden (Li et al., 1997; Balschun et al., 2004). Des Weiteren kann IL-6 durch Induktion einer neuronalen GABA-Freisetzung (De Laurentiis et al., 2000) antikonvulsiv wirken. Eine Hypothese zur Erklärung der verminderten IL-6-Freisetzung bei schwerer betroffenen Patienten wäre also eine - z. B. genetisch bedingte - verminderte Freisetzung von IL-6 mit daher fehlender neuroprotektiver Wirkung. Andererseits sind auch neurotoxische Effekte von IL-6 bekannt. Transgene Mäuse mit chronischer IL-6-Überexpression entwickeln spontane Anfälle (Campbell et al., 1993) und zeigen epilepsietypische Potentiale im Hippokampus (Steffensen et al., 1994).

Möglicherweise hängt die Wirkung von IL-6 von der Kinetik der Freisetzung (chronisch oder pulsatil) sowie von Konzentrationen und Wirkort ab. Eine weitere Differenzierung der Rolle von IL-6 im Rahmen der Epileptogenese erfordert daher hirnlokale Messungen (z. B. durch hippokampale Mikrodialyse in einem geeigneten Tiermodell der TLE). Epidemiologische Daten zum Zusammenhang zwischen SUDEP und dem Vorliegen bzw. Fehlen einer Hippokampussklerose liegen nicht vor und wären im Hinblick auf den zuvor

diskutierten Zusammenhang zwischen SUDEP und einer generalisierten postiktalen Entzündungsreaktion relevant.

6.3 Fieberkrämpfe

Die Rolle von IL-1 β in der Pathogenese von Fieberkrämpfen ist experimentell gut belegt. Die Pathomechanismen werden aber derzeit kontrovers diskutiert (Dube et al., 2005). Tierexperimentell lassen sich Anfälle durch intraventrikuläre Injektion von IL-1 β auslösen (Dube et al., 2005). In einer Studie fanden die Autoren erhöhte IL-1 β -Konzentrationen im Plasma von Kindern nach Fieberkrämpfen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Kindern mit Fieber, aber ohne Anfälle (Tutuncuoglu et al., 2001). Andere Autoren berichteten über einen IL-1 β -Anstieg im Liquor cerebrospinalis, aber nicht im Serum (Haspolat et al., 2002) oder über eine nicht-signifikante zeitabhängige Abnahme der IL-1 β -Konzentrationen nach Fieberkrämpfen (Virta et al., 2002; Tomoum et al., 2007). Die letztgenannten Resultate stimmen mit den hier gemachten Beobachtungen überein. Mögliche Mechanismen für einen postiktalen Abfall der IL-1 β -Konzentration im Serum wäre die Freisetzung des IL-1-Rezeptors Typ II (vgl. 3.2.2.1) oder eine Herunterregulierung durch andere Zytokine. Diese Mechanismen sollten in Zukunft gesondert untersucht werden.

6.4 Cerebrale Lateralisation

Der Einfluss der cerebralen Lateralisation auf das Immunsystem ist seit den 1980er Jahren bekannt [Übersicht bei (Neveu, 2002)]: Im Tierversuch führten linkshemisphärische Läsionen zu einer verringerten Proliferation und Aktivierung von T-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen sowie zu einer verringerten IL-1-Produktion, während rechtshemisphärische Läsionen mit einer verstärkten T-Zell-Proliferation und IL-1-Produktion einhergingen. Die Effekte der linkshemisphärischen Läsionen hielten für einige Monate an, während die Effekte rechtsseitiger Läsionen deutlich rascher rückläufig waren. Neben einer Lateralisierung war auch eine Lokalisierung der immunvermittelten Funktionen nachweisbar; Daten für isolierte temporale Läsionen existieren allerdings nicht.

Beim Menschen fanden sich nach links- bzw. rechtshemisphärischen Resektionen ähnliche Effekte. Eine Resektion in der sprachdominanten

Hemisphäre reduzierte die Anzahl der Gesamtlymphozyten und insbesondere der T-Zellen und T_H-Zellen, während Resektionen in der non-dominanten Hemisphäre gegenteilige Effekte verursachte (Meador et al., 2004).

Bei Patienten mit rechtsseitiger TLE ist vom Vorliegen einer rechtshemisphärischen Läsion auszugehen, so dass die in der vorliegenden Untersuchung gefundene erhöhte IL-6-Konzentration bei Patienten mit rechtsseitiger TLE mit den früheren Studien übereinstimmt und einen immunsuppressiven Effekt einer gesunden rechten bzw. einen immunaktivierenden Effekt einer gesunden linken Hemisphäre nahelegt.

Die Beeinflussung des Immunsystems durch die beiden Hemisphären wird möglicherweise über das autonome Nervensystem vermittelt. Die klinische Relevanz ist derzeit allerdings unklar. Im Tierversuch führten rechts- bzw. linkshemisphärische Läsionen nicht zu klinisch fassbaren Unterschieden in der Immunantwort auf eine Infektion, während Daten aus einer kleinen Kohorte von Patienten mit ischämischen Hirninfarkten eine erhöhte Rate von Infektionen (insbesondere Pneumonien) nach linkshemisphärischen Ischämien zeigte (Neveu, 2002).

6.5 Medikamenteneffekte

Bei Patienten unter VPA-Therapie fanden sich erhöhte Konzentrationen von IL-1 β und TNF α zu verschiedenen Messzeitpunkten, während die Einnahme von CBZ, LEV, LTG oder TPM keinen Einfluss auf die Zytokinkonzentrationen erkennen ließ. Die hier beobachtete Wirkung von VPA bestätigt Ergebnisse aus einer früheren Studie (Verrotti et al., 2001).

Für VPA sind verschiedene molekulare Wirkmechanismen beschrieben (Blaheta und Cinatl, Jr., 2002). VPA verstärkt die DNA-Bindung des Transkriptionsfaktors für Activation Protein-1 (AP-1). AP-1 wiederum induziert die Expression von IL-1 β (Koj, 1996; Kang et al., 2004).

Andererseits hemmt VPA die Histondeacetylase und die Proteinkinase C und aktiviert den peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) (Blaheta und Cinatl, Jr., 2002). Inhibition der Histondeacetylase führt *in vitro* zu einer verringerten Freisetzung von IL-1 β und TNF α (Leoni et al., 2005; Carta et al., 2006). Die Inaktivierung der Proteinkinase C hat *in vitro* eine hemmende Wirkung auf die TNF α -Freisetzung (Geng et al., 1993). Auch die Aktivierung

von PPAR führt *in vitro* zu einer verringerten Freisetzung von IL-1 und TNF α (Arnold und König, 2006). Die drei beschriebenen Mechanismen ließen vermuten, dass VPA *in vitro* zu einer verringerten Freisetzung von IL-1 β und TNF α führen sollte. Dieser Effekt ließ sich experimentell bestätigen (Ichiyama et al., 2000).

Warum VPA im Gegensatz zu seiner inhibitorischen *in-vitro*-Wirkung bei den hier untersuchten Patienten *in vivo* ebenso wie bei Teilnehmern einer früheren Studie (Verrotti et al., 2001) mit erhöhten Zytokinkonzentrationen assoziiert war, sollte weiter untersucht werden. Die oben beschriebene AP-1-Aktivierung käme als möglicher Mechanismus in Frage. Weiterhin könnte ein Einfluss von VPA auf den Zytokinhaushalt für die antineoplastische Wirkung der Substanz (Blaheta und Cinatl, Jr., 2002) mitverantwortlich sein.

6.6 Ausblick

Das relevanteste Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist der selektive postiktale IL-6-Anstieg bei Patienten mit Temporallappenepilepsie ohne Hippokampussklerose, mit vergleichsweise niedriger Anfallsfrequenz und kurzer Krankheitsdauer sowie das Fehlen dieses Anstiegs bei den schwerer betroffenen Patienten. Eine mögliche Erklärung wäre eine neuroprotektive Wirkung von IL-6. Zur Überprüfung dieser Hypothese sind insbesondere tierexperimentelle Verfahren geeignet, durch die eine mögliche Neuroprotektion während der Phase der Epileptogenese genauer evaluieren wäre. Die Epileptogenese zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass klinische Symptome während dieser Phase noch fehlen, so dass sie beim Menschen nicht diagnostiziert werden kann. Stattdessen ist ein valides und reproduzierbares Tiermodell der TLE erforderlich. Inwieweit die experimentelle Epileptogenese durch Kindling oder chemisch getriggerten Status epilepticus (Sharma et al., 2007) der Epileptogenese beim Menschen gleicht, ist allerdings umstritten (Sloviter, 2005). Unter Zugrundelegung histopathologischer Befunde ist vermutlich das Tiermodell der TLE nach Stimulation des Tractus perforans (Bumanglag und Sloviter, 2008) geeignet, um die Rolle von IL-6 bei der Epileptogenese zu untersuchen. Mögliche Versuche umfassen die immunhistochemische *In-situ*-Detektion von Zytokinen nach Tractus-perforans-Stimulation im Vergleich zu operierten, aber unstimulierten Tieren, die *In-vivo*-

Zytokinmessung durch Mikrodialyse sowie Interventionsversuche mit IL-6-Rezeptorantikörpern. Sollte sich eine kausale Rolle immunologischer Mechanismen beim Prozess der Epileptogenese bestätigen, wäre als mittelfristiges Ziel nachfolgender Untersuchungen eine Beeinflussung der Immunantwort mit Entwicklung antiepileptischer statt der bislang fast ausschließlich möglichen symptomorientierten antikonvulsiven Therapien anzustreben.

7 Literaturverzeichnis

1. Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography 1957. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1958. 10:371-375.
2. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1981. 22:489-501.
3. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989. 30:389-399.
4. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*, 2000. 57:1689-1692.
5. Armstrong DD. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1993. 52:433-443.
6. Arnold R and König W. Peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonists inhibit the release of proinflammatory cytokines from RSV-infected epithelial cells. *Virology*, 2006. 346:427-439.
7. Aronica E, Boer K, van Vliet EA, Redeker S, Baayen JC, Spliet WG, van Rijen PC, Troost D, da Silva FH, Wadman WJ, and Gorter JA. Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*, 2007. 26:497-511.
8. Balschun D, Wetzel W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zuschratter W, and Besedovsky HO. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J*, 2004. 18:1788-1790.
9. Basu A, Krady JK, and Levison SW. Interleukin-1: a master regulator of neuroinflammation. *J Neurosci Res*, 2004. 78:151-156.
10. Bauer S, Koller M, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Nockher WA, Lorenz R, Tackenberg B, Oertel WH, Rosenow F, Hemmer B, and Hamer HM.

-
- NK and CD4+ T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*, 2008. 211:370-377.
11. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, and Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia*, 2007. 48:1739-1749.
 12. Blaheta RA and Cinatl J, Jr. Anti-tumor mechanisms of valproate: a novel role for an old drug. *Med Res Rev*, 2002. 22:492-511.
 13. Blumcke I, Beck H, Lie AA, and Wiestler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 1999. 36:205-223.
 14. Blumcke I, Thom M, and Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*, 2002. 12:199-211.
 15. Boer K, Spliet WG, van Rijen PC, Redeker S, Troost D, and Aronica E. Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia. *J Neuroimmunol*, 2006. 173:188-195.
 16. Borish LC and Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. 111:S460-S475.
 17. Bumanglag AV and Sloviter RS. Minimal latency to hippocampal epileptogenesis and clinical epilepsy after perforant pathway stimulation-induced status epilepticus in awake rats. *J Comp Neurol*, 2008. 510:561-580.
 18. Campbell IL, Abraham CR, Masliah E, Kemper P, Inglis JD, Oldstone MB, and Mucke L. Neurologic disease induced in transgenic mice by cerebral overexpression of interleukin 6. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90:10061-10065.
 19. Carlson NG, Wieggl WA, Chen J, Bacchi A, Rogers SW, and Gahring LC. Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways. *J Immunol*, 1999. 163:3963-3968.

-
20. Carta S, Tassi S, Semino C, Fossati G, Mascagni P, Dinarello CA, and Rubartelli A. Histone deacetylase inhibitors prevent exocytosis of interleukin-1 β -containing secretory lysosomes: role of microtubules. *Blood*, 2006. 108:1618-1626.
 21. Chaplin DD. 1. Overview of the human immune response. *J Allergy Clin Immunol*, 2006. 117:S430-S435.
 22. Chen G, Castro WL, Chow HH, and Reichlin S. Clearance of 125I-labeled interleukin-6 from brain into blood following intracerebroventricular injection in rats. *Endocrinology*, 1997. 138:4830-4836.
 23. Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M, and Lerner-Natoli M. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res*, 2002. 952:159-169.
 24. Curfs JH, Meis JF, and Hoogkamp-Korstanje JA. A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*, 1997. 10:742-780.
 25. D'Arcangelo G, Tancredi V, Onofri F, D'Antuono M, Giovedi S, and Benfenati F. Interleukin-6 inhibits neurotransmitter release and the spread of excitation in the rat cerebral cortex. *Eur J Neurosci*, 2000. 12:1241-1252.
 26. De Laurentiis A, Pisera D, Lasaga M, Diaz M, Theas S, Duvilanski B, and Seilicovich A. Effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α on GABA release from mediobasal hypothalamus and posterior pituitary. *Neuroimmunomodulation*, 2000. 7:77-83.
 27. De Sarro G, Russo E, Ferreri G, Giuseppe B, Flocco MA, Di Paola ED, and De Sarro A. Seizure susceptibility to various convulsant stimuli of knockout interleukin-6 mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2004. 77:761-766.
 28. De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F, De Luigi A, Garattini S, and Vezzani A. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci*, 2000. 12:2623-2633.

-
29. Dube C, Vezzani A, Behrens M, Bartfai T, and Baram TZ. Interleukin-1beta contributes to the generation of experimental febrile seizures. *Ann Neurol*, 2005. 57:152-155.
 30. Egger G. *Die Akute Entzündung - Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der Unspezifischen Immunität*. Springer Wien New York 2005.
 31. Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist*, 2001. 7:340-352.
 32. Fisher RS, van Emde BW, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, and Engel J, Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005. 46:470-472.
 33. Frost RA, Nystrom GJ, and Lang CH. Epinephrine stimulates IL-6 expression in skeletal muscle and C2C12 myoblasts: role of c-Jun NH2-terminal kinase and histone deacetylase activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004. 286:E809-E817.
 34. Geng Y, Zhang B, and Lotz M. Protein tyrosine kinase activation is required for lipopolysaccharide induction of cytokines in human blood monocytes. *J Immunol*, 1993. 151:6692-6700.
 35. Gibson RM, Rothwell NJ, and Le Feuvre RA. CNS injury: the role of the cytokine IL-1. *Vet J*, 2004. 168:230-237.
 36. Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E, Breit T, Rauwerda H, Lopes da Silva FH, and Wadman WJ. Potential new antiepileptogenic targets indicated by microarray analysis in a rat model for temporal lobe epilepsy. *J Neurosci*, 2006. 26:11083-11110.
 37. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Jr., Heimovitz H, Cohen HJ, and Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*, 1999. 106:506-512.

-
38. Haspolat S, Mihci E, Coskun M, Gumuslu S, Ozben T, and Yegin O. Interleukin-1beta, tumor necrosis factor-alpha, and nitrite levels in febrile seizures. *J Child Neurol*, 2002. 17:749-751.
 39. Heida JG and Pittman QJ. Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat. *Epilepsia*, 2005. 46:1906-1913.
 40. Hulkkonen J, Koskikallio E, Rainesalo S, Keranen T, Hurme M, and Peltola J. The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 2004. 59:199-205.
 41. Ichiyama T, Okada K, Lipton JM, Matsubara T, Hayashi T, and Furukawa S. Sodium valproate inhibits production of TNF-alpha and IL-6 and activation of NF-kappaB. *Brain Res*, 2000. 857:246-251.
 42. Jamali S, Bartolomei F, Robaglia-Schlupp A, Massacrier A, Peragut JC, Regis J, Dufour H, Ravid R, Roll P, Pereira S, Royer B, Roeckel-Trevisiol N, Fontaine M, Guye M, Boucraut J, Chauvel P, Cau P, and Szepetowski P. Large-scale expression study of human mesial temporal lobe epilepsy: evidence for dysregulation of the neurotransmission and complement systems in the entorhinal cortex. *Brain*, 2006. 129:625-641.
 43. Juttler E, Tarabin V, and Schwaninger M. Interleukin-6 (IL-6): a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist*, 2002. 8:268-275.
 44. Kang JS, Yoon YD, Lee KH, Park SK, and Kim HM. Costunolide inhibits interleukin-1beta expression by down-regulation of AP-1 and MAPK activity in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004. 313:171-177.
 45. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. *Arthritis Res Ther*, 2006. 8 Suppl 2:S2-
 46. Koj A. Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochim Biophys Acta*, 1996. 1317:84-94.

-
47. Lehtimaki KA, Keranen T, Huhtala H, Hurme M, Ollikainen J, Honkaniemi J, Palmio J, and Peltola J. Regulation of IL-6 system in cerebrospinal fluid and serum compartments by seizures: the effect of seizure type and duration. *J Neuroimmunol*, 2004. 152:121-125.
 48. Lehtimaki KA, Keranen T, Palmio J, Makinen R, Hurme M, Honkaniemi J, and Peltola J. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 2007. 116:226-230.
 49. Leoni F, Fossati G, Lewis EC, Lee JK, Porro G, Pagani P, Modena D, Moras ML, Pozzi P, Reznikov LL, Siegmund B, Fantuzzi G, Dinarello CA, and Mascagni P. The histone deacetylase inhibitor ITF2357 reduces production of pro-inflammatory cytokines in vitro and systemic inflammation in vivo. *Mol Med*, 2005. 11:1-15.
 50. Li AJ, Katafuchi T, Oda S, Hori T, and Oomura Y. Interleukin-6 inhibits long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Brain Res*, 1997. 748:30-38.
 51. Lohrer P, Gloddek J, Nagashima AC, Koralı Z, Hopfner U, Pereda MP, Arzt E, Stalla GK, and Renner U. Lipopolysaccharide directly stimulates the intrapituitary interleukin-6 production by folliculostellate cells via specific receptors and the p38alpha mitogen-activated protein kinase/nuclear factor-kappaB pathway. *Endocrinology*, 2000. 141:4457-4465.
 52. Luders H, Acharya J, Baumgartner C, Benbadis S, Bleasel A, Burgess R, Dinner DS, Ebner A, Foldvary N, Geller E, Hamer H, Holthausen H, Kotagal P, Morris H, Meencke HJ, Noachtar S, Rosenow F, Sakamoto A, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, and Wyllie E. Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 1998. 39:1006-1013.
 53. Manford M, Hart YM, Sander JW, and Shorvon SD. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol*, 1992. 49:801-808.

-
54. Marz P, Heese K, Dimitriades-Schmutz B, Rose-John S, and Otten U. Role of interleukin-6 and soluble IL-6 receptor in region-specific induction of astrocytic differentiation and neurotrophin expression. *Glia*, 1999. 26:191-200.
 55. McEachern JC and Shaw CA. The plasticity-pathology continuum: defining a role for the LTP phenomenon. *J Neurosci Res*, 1999. 58:42-61.
 56. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Helman SW, Vazquez BR, and Neveu PJ. Role of cerebral lateralization in control of immune processes in humans. *Ann Neurol*, 2004. 55:840-844.
 57. Moller JC, Kruttgen A, Burmester R, Weis J, Oertel WH, and Shooter EM. Release of interleukin-6 via the regulated secretory pathway in PC12 cells. *Neurosci Lett*, 2006. 400:75-79.
 58. Munoz-Fernandez MA and Fresno M. The role of tumour necrosis factor, interleukin 6, interferon-gamma and inducible nitric oxide synthase in the development and pathology of the nervous system. *Prog Neurobiol*, 1998. 56:307-340.
 59. Neveu PJ. Cerebral lateralization and the immune system. *Int Rev Neurobiol*, 2002. 52:303-323.
 60. Pacifici R, Paris L, Di Carlo S, Bacosi A, Pichini S, and Zuccaro P. Cytokine production in blood mononuclear cells from epileptic patients. *Epilepsia*, 1995. 36:384-387.
 61. Peltola J, Hurme M, Miettinen A, and Keranen T. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Res*, 1998. 31:129-133.
 62. Peltola J, Palmio J, Korhonen L, Suhonen J, Miettinen A, Hurme M, Lindholm D, and Keranen T. Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res*, 2000. 41:205-211.
 63. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. *BMJ*, 1998. 316:1236-1238.

-
64. Romero LI, Kakucska I, Lechan RM, and Reichlin S. Interleukin-6 (IL-6) is secreted from the brain after intracerebroventricular injection of IL-1 beta in rats. *Am J Physiol*, 1996. 270:R518-R524.
 65. Rosenow F and Luders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain*, 2001. 124:1683-1700.
 66. Sallmann S, Juttler E, Prinz S, Petersen N, Knopf U, Weiser T, and Schwaninger M. Induction of interleukin-6 by depolarization of neurons. *J Neurosci*, 2000. 20:8637-8642.
 67. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*, 2003. 16:165-170.
 68. Sano K and Kirino T. Ammon's horn sclerosis: its pathogenesis and clinical significance. *Tohoku J Exp Med*, 1990. 161 Suppl:273-295.
 69. Scheller J and Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol*, 2006. 195:173-183.
 70. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, and Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*, 1998. 51:1256-1262.
 71. Sharma AK, Reams RY, Jordan WH, Miller MA, Thacker HL, and Snyder PW. Mesial temporal lobe epilepsy: pathogenesis, induced rodent models and lesions. *Toxicol Pathol*, 2007. 35:984-999.
 72. Sheng JG, Boop FA, Mrak RE, and Griffin WS. Increased neuronal beta-amyloid precursor protein expression in human temporal lobe epilepsy: association with interleukin-1 alpha immunoreactivity. *J Neurochem*, 1994. 63:1872-1879.
 73. Sloviter RS. The neurobiology of temporal lobe epilepsy: too much information, not enough knowledge. *C R Biol*, 2005. 328:143-153.
 74. Spangelo BL and Gorospe WC. Role of the cytokines in the neuroendocrine-immune system axis. *Front Neuroendocrinol*, 1995. 16:1-22.

-
75. Sperling MR and Guina L. The necessity for sphenoidal electrodes in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy: pro position. *J Clin Neurophysiol*, 2003. 20:299-304.
 76. Sriram K and O'Callaghan JP. Divergent roles for tumor necrosis factor-alpha in the brain. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2007. 2:140-153.
 77. Steffensen SC, Campbell IL, and Henriksen SJ. Site-specific hippocampal pathophysiology due to cerebral overexpression of interleukin-6 in transgenic mice. *Brain Res*, 1994. 652:149-153.
 78. Sun Y, Marz P, Otten U, Ge J, and Rose-John S. The effect of gp130 stimulation on glutamate-induced excitotoxicity in primary hippocampal neurons. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002. 295:532-539.
 79. Tellez-Zenteno JF, Dhar R, and Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 2005. 128:1188-1198.
 80. Terreni L and De Simoni MG. Role of the brain in interleukin-6 modulation. *Neuroimmunomodulation*, 1998. 5:214-219.
 81. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, and Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood*, 1994. 83:113-118.
 82. Tomoum HY, Badawy NM, Mostafa AA, and Harb MY. Plasma interleukin-1beta levels in children with febrile seizures. *J Child Neurol*, 2007. 22:689-692.
 83. Tomson T, Nashef L, and Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*, 2008. 7:1021-1031.
 84. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2005. 116:241-249.
 85. Tutuncuoglu S, Kutukculer N, Kepe L, Coker C, Berdeli A, and Tekgul H. Proinflammatory cytokines, prostaglandins and zinc in febrile convulsions. *Pediatr Int*, 2001. 43:235-239.

-
86. van Gassen KL, de Wit M, Koerkamp MJ, Rensen MG, van Rijen PC, Holstege FC, Lindhout D, and de Graan PN. Possible role of the innate immunity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 2008. 49:1055-1065.
 87. Van Wagoner NJ and Benveniste EN. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J Neuroimmunol*, 1999. 100:124-139.
 88. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Greco R, Morgese G, and Chiarelli F. Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Clin Exp Med*, 2001. 1:133-136.
 89. Vezzani A and Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, 2005. 46:1724-1743.
 90. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, and Chrousos GP. IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*, 2005. 12:131-140.
 91. Vincent P and Mulle C. Kainate receptors in epilepsy and excitotoxicity. *Neuroscience*, 2009. 158:309-323.
 92. Virta M, Hurme M, and Helminen M. Increased plasma levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with febrile seizures. *Epilepsia*, 2002. 43:920-923.
 93. Vitkovic L, Bockaert J, and Jacque C. "Inflammatory" cytokines: neuromodulators in normal brain? *J Neurochem*, 2000. 74:457-471.
 94. Wang CX and Shuaib A. Involvement of inflammatory cytokines in central nervous system injury. *Prog Neurobiol*, 2002. 67:161-172.
 95. Yamamoto Y and Gaynor RB. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest*, 2001. 107:135-142.
 96. Yu Z, Zhou D, Bruce-Keller AJ, Kindy MS, and Mattson MP. Lack of the p50 subunit of nuclear factor-kappaB increases the vulnerability of hippocampal neurons to excitotoxic injury. *J Neurosci*, 1999. 19:8856-8865.

Lebenslauf

Vor- und Zuname: Sebastian Bauer
 Geburtsdatum, -ort: 26. Juni 1978 in Wiesbaden
 Familienstand: ledig
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Anschrift: Alter Kirchhainer Weg 29, 35039 Marburg

Schulbildung:

1984 – 1988 Grundschule Zornheim
 1988 – 1997 Rabanus-Maurus-Gymnasium Mainz
 07/1997 Allgemeine Hochschulreife

Hochschulstudium:

1997 – 2000 Studium der Humanmedizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
 1999 Ärztliche Vorprüfung (Note „Gut“)
 2000 1. Teil der Ärztlichen Prüfung (Note „Sehr Gut“)
 2000 – 2004 Studium der Humanmedizin, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
 2003 2. Teil der Ärztlichen Prüfung (Note „Sehr Gut“)
 2004 3. Teil der Ärztlichen Prüfung (Note „Sehr Gut“)
 Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung „Sehr Gut“
 2004 Ärztliche Approbation

Beruflicher Werdegang:

seit 11/2004 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg, AG Epileptologie unter Leitung von Prof. Dr. F. Rosenow

Forschungsschwerpunkte

1. Epilepsie und unspezifisches Immunsystem
2. Automatische Anfallsdetektion und Closed-loop-Tiefenhirnstimulation zur Anfallsunterbrechung
3. Antiepileptika und Knochenstoffwechsel
4. Klinische Studien (Ausbildung als klinischer Monitor)

Publikationen

Zeitschriftenbeiträge

Rosenow F, Hamer HM, **Bauer S**. Valproat und Knochenstoffwechsel. *Z Epileptol* 2005 Aug;18(3):170–3.

Miller D, Knake S, **Bauer S**, Krakow K, Pagenstecher A, Sure U, Rosenow F. Intraoperative ultrasound to define focal cortical dysplasia in epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008 Jan;49(1):156-8.

Bauer S, Köller M, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Nockher WA, Lorenz R, Tackenberg B, Oertel WH, Rosenow F, Hemmer B, Hamer HM. NK and CD4(+) T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol*. 2008 Feb 9.

Bauer S, Knake S, Haag A, Hermsen A, Strzelczyk A, Hamer HM, Rosenow F. Seizures induced by the sight of moving water. *Epileptic Disord*. 2008 Mar;10(1):49-52.

Strzelczyk A, **Bauer S**, Knake S, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F. Ictal asystole in temporal lobe epilepsy before and after pacemaker implantation. *Epileptic Disord*. 2008 Mar;10(1):39-44.

Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, **Bauer S**, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 May;79(5):588-9.

Bauer S, Hamer HM. Stellenwert neuerer Antiepileptika in der Praxis. *DNP Der Neurologe & Psychiater* 07/2008, 45-49.

Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Köller M, Lorenz R, Oertel WH, Rosenow F, Hemmer B, Hamer HM. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res*. 2009 Sep;86(1):82-8.

Wehner T, **Bauer S**, Hamer HM, Hattemer K, Immisch I, Knake S, Nowak M, Reif PS, Strzelczyk A, Rosenow F. Six months of postmarketing experience with adjunctive lacosamide in patients with pharmacoresistant focal epilepsy at a tertiary epilepsy center in Germany. *Epilepsy Behav*. 2009 Nov;16(3):423-5

Strzelczyk A, Nowak M, **Bauer S**, Reif PS, Oertel WH, Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Localizing and lateralizing value of ictal flatulence. *Epilepsy Behav*. 2010 Jan 9. [Epub ahead of print]

Bauer S, Rudd GD, Mylius V, Hamer HM, Rosenow F. Lacosamide intoxication in attempted suicide – A case report. *Epilepsy and Behavior*, in press.

Buchbeiträge

S. Bauer, H.M. Hamer, and F. Rosenow. Premotor and Central Lobe Epilepsy. in: *Textbook of Epilepsy Surgery* (edited by H. Luders), Informa Healthcare, London 2008.

S. Bauer, H. Hamer. Schwerbehandelbare Epilepsie. In: Epilepsitherapie. UniMed-Verlag. Im Druck.

Preise

Video-Preis DGN 2007

Video-Preis DGN 2008

Dr.-Volker-Helbig-Preis 2008

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren

- in Magdeburg: Ansorge, Aurin, Becker, Fröhlich, Höllt, Hoffmann, Kasten, König, Läuter, Linke, Luley, Müller, Pape, Reiser, Robra, Röse, Roessner, Roskoden, Sabel, Schwarzberg, Schwegler, von Specht, Staak, Voigt, Wendler, Wolf, Zlatner
- in Frankfurt: Ackermann, Adili, Badenhoop, Bechstein, Böhles, Bratzke, Brodt, Caspary, Enke, Geiger, Geißlinger, Hansmann, Hermans, Hornung, Jonas, Kahles, M. Kaufmann, R. Kaufmann, Kempf, Kessler, Klingebiel, Kloes, Marzi, Maurer, Moritz, Ohrloff, Pession, Rickerts, Schmandra, Schmidt-Matthiesen, Schmitz-Rixen, Seifert, Sommerlad, Steinmetz, Wagner, Woeste, Zeuzem, Ziemann
- in Mainz: Atahi, Dillenburger, Dippold, Heintz, Junginger
- in Zornheim: Endrulat, Kirsch.

9 Danksagung

Ich danke Herrn Professor Hamer sehr herzlich für die Betreuung und die kontinuierliche und vielfältige Unterstützung sowohl im Rahmen der Dissertation als auch in allen klinischen Fragen.

Herrn Professor Rosenow und allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Epileptologie danke ich für das angenehme Arbeitsklima und die konstruktive, offene Zusammenarbeit.

Ich danke Dr. Anelia Todorova-Rudolph und Mareike Nowak für die Unterstützung insbesondere in der Anfangsphase des Projektes.

Bei Jasmin Marczinski, Karina Wulf, Petra Müller, Kerstin Hallenberger, Daniela Siebert und Daniel Scholvien bedanke ich mich herzlich für die geduldige Hilfe bei der Blutentnahme während des Video-EEG-Monitorings.

Für zahlreiche aufschlussreiche Diskussionen der Ergebnisse und der Methodik sowie für ihre beständige Motivation danke ich Frau Dr. Anja Haag besonders herzlich.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Mutter, die stets ein großer Rückhalt für mich ist und mir Ausbildung und Studium ermöglicht hat.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Postiktale Veränderungen der Serumkonzentration proinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit Temporallappenepilepsie“

in der Klinik für Neurologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. M. Hamer mit Unterstützung durch Frau Dr. A. Todorova-Rudolph ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in „Epilepsy Research“ veröffentlicht.

Referenz: Bauer S, Cepok S, Todorova-Rudolph A, Nowak M, Köller M, Lorenz R, Oertel WH, Rosenow F, Hemmer B, Hamer HM. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res.* 2009 Sep;86(1):82-8.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)