

Forschungsschwerpunkte

1. Verlauf von Epilepsien - molekulare Mechanismen der medikamentösen Therapieresistenz
2. Präoperative Epilepsiediagnostik
3. Anfallsvorhersage und Anfallsdetektion mittels biophysikalischer Modelle
4. Epilepsie und Kognition
5. Lebensqualität bei Epilepsie

Kurzdarstellung der Forschungsergebnisse

1. Verlauf von Epilepsien - molekulare Mechanismen der medikamentösen Therapieresistenz

Dieser Forschungsschwerpunkt wird im Rahmen des Sonderforschungsbereichs ‚Membrane Transporters in Health and Disease‘ (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung Österreichs, Projekt SFB 35) im Teilprojekt SFB ‚Membrantransporter bei therapieresistenter Epilepsie‘ bearbeitet.

Ca. 35% der Epilepsiepatienten erweisen sich gegenüber einer medikamentösen Therapie mit Antiepileptika als therapieresistent, d.h. die Anfälle persistieren trotz maximaler Therapie. In Österreich sind ca. 23.000 Menschen von einer medikamentös therapieresistenten Epilepsie betroffen. Eine der derzeit am meisten diskutierten Mechanismen der medikamentösen Therapieresistenz ist die sog. ‚Drug-Transporter-Hypothese‘, die postuliert, dass Antiepileptika durch sog. Multidrug-Transporter am Erreichen ihres Wirkorts, d.h. des epileptischen Gewebes, gehindert werden.

Bisher konnten folgende Ergebnisse erzielt werden:

- Etablierung einer Datenbank für jene 150 Patienten, die 2009 am Epilepsiezentrum des Karl Landsteiner Instituts abgeklärt wurden, wobei im Speziellen die folgenden klinischen Parameter erfasst wurden: Anfallsfrequenz und -schwere, Erkrankungsdauer, bisherige medikamentöse Therapieversuche, Ätiologie der Erkrankung (d.h. mesiale Temporallappensklerose, fokale kortikale Dysplasien, Tumore, Gefäßmissbildungen, MR-negative Epilepsien etc.).
- Genetische Untersuchung auf Polymorphismen in den die Multidrug-Transporter kodierenden Gene. Korrelation der genetischen Untersuchungen mit den klinischen Variablen.
- Intraoperative Mikrodialyse zur Erfassung der lokalen Antiepileptikakonzentration im epileptischen Gewebe. Die intraoperative Mikrodialyse wurde in vitro etabliert, ein Ethikantrag für die intraoperative Messung wurde gestellt und bewilligt.
- Histochemische Analyse des resezierten Gewebes zum Studium der lokalen Expression der Multidrug-Transporter. Diese Phase des Forschungsprojekts wird derzeit etabliert (Kooperation mit dem Neurologischen Institut der Medizinischen Universität Wien und dem Institut für Pharmakologie der Medizinischen Universität Innsbruck).

2. Präoperative Epilepsiediagnostik

Im Jahr 2009 wurde das Epilepsiezentrum des Karl Landsteiner Instituts auf 4 Betten für intensives Video-EEG-Monitoring mit den modernsten derzeit verfügbaren Geräten ausgebaut. Insgesamt konnten ca. 150 Patienten abgeklärt werden, wobei eine Datenbank etabliert werden konnte,

in der u.a. die folgenden Parameter erfasst wurden: Anfallsfrequenz und -schwere, Erkrankungsdauer, bisherige medikamentöse Therapieversuche, Ätiologie der Erkrankung (d.h. mesiale Temporallappensklerose, fokale kortikale Dysplasien, Tumore, Gefäßmissbildungen, MR-negative Epilepsien etc.). Die prognostische Relevanz auf die medikamentöse Behandelbarkeit und den Outcome nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff wird untersucht.

3. Anfallsvorhersage und Anfallsdetektion mittels biophysikalischer Modelle

Dieser Forschungsschwerpunkt wird im Rahmen des Forschungsprojekts ‘Zeitliche Sequenzen für epileptische Anfallserkennung’ (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung Österreichs, Projekt L585) bearbeitet.

Ein Hauptproblem der Epilepsie besteht in der Unvorhersehbarkeit der Anfälle, die den betroffenen Patienten in jeder Lebenssituation treffen und somit auch gefährden oder kompromittieren können. Eines der Hauptziele der modernen Epilepsieforschung ist deshalb die Identifikation von Parametern, die eine Anfallsvorhersage und eine damit verbundene zeitlich korrelierte therapeutische Intervention ermöglichen. Im Rahmen unseres Forschungsprojekts ist es mittels hochkomplexer biophysikalischer Modelle gelungen, aus dem invasiven und zuletzt auch aus dem nicht-invasiven EEG Parameter eine automatische Anfallsvorhersage zu ermöglichen. Diese Software wird nun an Patienten systematisch getestet.

4. Epilepsie und Kognition

Kognitive Störungen bei Epilepsiepatienten konnten in den letzten Jahren als zentrales Problem der klinischen Epileptologie identifiziert werden. Im Jahr 2009 wurde eine Neuropsychologin angestellt, die die folgenden Fragestellungen bearbeitet:

Die spezifischen Ziele des Forschungsprojekts lassen sich wie folgt formulieren:

- Erfassung von neuropsychologischen Parametern bei Patienten unter konservativer antiepileptischer Therapie
- Erfassung von neuropsychologischen Parametern bei epilepsiechirurgisch behandelten Patienten (prä- und postoperativ) – Erstellung eines individuellen Risikoprofils bei den präoperativen Patienten
- Korrelation der neuropsychologischen Parameter mit epilepsiespezifischen Faktoren (Anfallsfrequenz und -schwere, Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer, Ätiologie der Erkrankung (d.h. mesiale Temporallappensklerose, fokale kortikale Dysplasien, Tumore, Gefäßmissbildungen, MR-negative Epilepsien etc.), Lateralisation des epileptischen Fokus.
- Untersuchung von funktioneller Plastizität und Reorganisation bei menschlicher Epilepsie mittels fMRT (Sprache und Gedächtnis) – Kooperation mit der Universitätsklinik für Radiologie der Medizinischen Universität Wien.

5. Epilepsie und Lebensqualität

In diesem Forschungsschwerpunkt wird eine systematische Studie zur Erfassung der Lebensqualität und der psychosozialen Situation von Epilepsiepatienten durchgeführt. Dabei kommt mit dem PESOS-98 (PERformance, SOciodemographic aspects, Subjective evaluation/estimation) ein neues Instrument zur Anwendung, das eine umfassende, funktional orientierte Beurteilung der psychosozialen Situation bei Epilepsiepatienten ermöglicht. Die erhobenen Parameter werden mit krankheitsspezifischen Faktoren (Epilepsiesyndrom, Ätiologie des Anfallsleidens, Lokalisation und Lateralisation des epileptischen Fokus, Anfallsfrequenz, Anfallsschwere, Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer), den Ergebnissen einer formalen neuropsychologischen Testung und eines strukturierten psychiatrischen Interviews in Beziehung gesetzt, um so mögliche Risikofaktoren für psychosoziale Probleme zu identifizieren.

Sonstige wissenschaftliche Aktivitäten

- Organisation der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie 2009, Wien, 19.9.2009
- Organisation des EEG- und EMG-Kurses der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie 2009, Wien, 18.-20.9.2009

Zusammenarbeit mit anderen Instituten

- Universitätsklinik für Neurochirurgie, Medizinische Universität Wien
- Universitätsklinik für Radiodiagnostik, Medizinische Universität Wien
- Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Wien
- Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Wien
- Austrian Reserach Center, Seibersdorf
- Institut für Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck

Personelle Daten

Univ.Prof. Dipl.Ing. Dr. Christoph Baumgartner

- 1. Vorsitzender der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie
- 2. Vorsitzender der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie

Dr. Susanne Pirker

- Ernst Niedermeyer Preis für Epileptologie

Zukunftsaspekte

Fortführung der genannten Forschungsprojekte

Für die Praxis:

Die Epilepsie ist mit einer Prävalenz von 0,8% eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen, von der in Österreich ca. 65.000 Menschen betroffen sind. Bei ca. 65% der EpilepsiepatientInnen kann durch eine antiepileptische Therapie anhaltende Anfallsfreiheit erreicht werden, bei den übrigen 35% entwickelt sich eine schwer behandelbare Epilepsie (medikamentöse Therapieresistenz). Mit dem Karl Landsteiner Institut für Klinische Epilepsieforschung und Kognitive Neurologie wurde ein überregionales Epilepsie-Referenz-Zentrum für den Raum Ostösterreich errichtet, wobei auch die Grundlagen der medikamentösen Therapieresistenz aufgeklärt werden. Als Hypothesen für diese Therapieresistenz wird einerseits eine Änderung der Medikamenten Andock-Stelle (sog. Targethypothese) sowie andererseits die sog. Transporterhypothese diskutiert. Dabei werden sog. Multidrug-Transporter an der Bluthirnschranke, aber auch an den Nervenzellen vermehrt exprimiert, sodass die Medikamente ihr Ziel überhaupt nicht erreichen können. In jüngster Zeit konnten auch genetische Mechanismen für diese Multi-Drug-Transporter aufgeklärt werden. Ein wichtiger Therapieansatz könnte somit in Hinkunft eine Beeinflussung dieser Multi-Drug-Transporter sein, wodurch die Medikamente an ihr Ziel gelangen könnten und somit die Patienten wieder auf die Therapie ansprechen würden.

Statistischer Teil

Wissenschaftliche Referate

23. Slovensky a cesky neurologicky zjazd, Bratislava, Novmeber 27-29, 2009

- Baumgartner C. From clinical seizure semiology to functional brain anatomy

41st Danube Neurology Symposium 2009, Linz/Austria, Oct 15-17, 2009

- Baumgartner C. Special aspects of medical treatment (invited speaker)

15. Tagung des Deutsch-Österreichisch-Schweizer Arbeitskreises für Epilepsie, Schluchsee, 2.-4.10.2008

- Baumgartner C. Langzeitergebnisse epilepsiechirurgischer Eingriffe (invited speaker)

The Third Zagreb International Epilepsy Symposium, Zagreb, 24-25th September 2009

- Baumgartner C. Neocortical epilepsies and preoperative algorithm (invited speaker)

28th International Epilepsy Congress, Budapest, June 28th - July 2nd 2009

- Baumgartner C. Interictal and ictal electrocardiographic changes (invited speaker)
- Baumgartner C. False-Lateralized or Localized Seizures (invited speaker)

18th International Cleveland Clinic Epilepsy Symposium: Epilepsy Surgery - Improving Outcomes, Cleveland, June 21-24, 2009

- Baumgartner C. AED Discontinuation Following Epilepsy Surgery: Candidates and Lessons Learned From the Clinic (invited speaker)

6. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Rostock, 20. - 23. Mai 2009

- Baumgartner C. Peri-iktale kardiovaskuläre Dysregulation und SUDEP (invited speaker)
- Baumgartner C. Nächtliche epileptische Anfälle in Abgrenzung zu Parasomnien (invited speaker)

9th Congress of European Society for Clinical Neuropharmacology, Vienna, March 3-4, 2009

- Baumgartner C. Current Trends in Antiepileptic Drug Treatment (invited speaker)

Mitarbeiter

Univ.Prof. Dipl.Ing. Dr. Christoph Baumgartner (Institutsleiter)

OA Dr. Paolo Gallmetzer

Dr. Susanne Pirker

Dr. Nia Saba

Dr. Barbara Schimka

Mag. Simone Geiblinger

Dr. Florian Distel (FWF-Projekt)

Dr. Katharina Lackmayer (FWF-Projekt)

Finanzierung

Grundausrüstung

Die Grundausrüstung ist im Rahmen der 2. Neurologischen Abteilung vorhanden.

Kompetitive Drittelprojekte

- Projektleiter im Rahmen des Sonderforschungsbereichs ‚Transmembrane Transporters in Health and Disease‘ - Projekt ‚Membrane Transporters in Drug Refractory Epilepsy‘ (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung Österreichs, Projekt SFB 35-12).
- Projektleiter des Forschungsprojekts ‚Zeitliche Sequenzen für epileptische Anfallserkennung‘ (Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung Österreichs, Projekt L585).

Klinische Studien

- Evaluate the Efficacy and Safety of E2007 (perampanel) Given as Adjunctive Therapy in Subjects with Refractory Partial Seizures (Protocol E2007-G000-305)
- 14-monatige Open-Label-Erweiterungsphase der doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit Dosisescalation und parallelen Gruppen zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von E2007 (Perampanel) als adjuvante Therapie für Patienten mit refraktären fokalen Anfällen (Protocol E2007-G000-307)
- A Historical-controlled, Multicenter, Double-blind, Randomized Trial to Assess the Efficacy and Safety of Conversion to Lacosamide 400 mg/day Monotherapy in Subjects with Partial-onset Seizures (Protocol SP902)

- A Multicenter, Open-label Extension Trial to Assess the Long-term Use of Lacosamide Monotherapy and Safety of Lacosamide Monotherapy and Adjunctive Therapy in Subjects with Partial-onset Seizures (Protocol SP904) – Beginn 1/2009

Weitere Mittel

Einnahmen aus Kongressveranstaltungen.

Publikationen

Originalarbeiten

- Gröppel G, Gallmetzer P, Prayer D, Serles W, Baumgartner C. Focal lesions in the splenium of the corpus callosum in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 50:1354-60 (2009)
- Pirker S, Gasser E, Czech T, Baumgartner C, Schuh E, Feucht M, Novak K, Zimprich F, Sperk G. Dynamic up-regulation of prodynorphin transcription in temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*. 2009 May 12. [Epub ahead of print]
- Schlachter K, Gruber-Sedlmayr U, Stogmann E, Lausecker M, Hotzy C, Balzar J, Schuh E, Baumgartner C, Mueller JC, Illig T, Wichmann HE, Lichtner P, Meitinger T, Strom TM, Zimprich A, Zimprich F. A splice site variant in the sodium channel gene SCN1A confers risk of febrile seizures. *Neurology* 72: 974-8 (2009)
- Stögmann E, El Tawil S, Wagenstaller J, Gaber A, Edris S, Abdelhady A, Assem-Hilger E, Leutmezer F, Bonelli S, Baumgartner C, Zimprich F, Strom TM, Zimprich A. A novel mutation in the MFSD8 gene in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurogenetics* 10:73-7 (2009)

Übersichtsartikel

1. Baumgartner C. Epilepsiechirurgie: Methoden und Outcome. *Wien Med Wschr Skriptum* 2/09: 30-32 (2009)
2. Baumgartner C., Gallmetzer P, Pirker S. Diagnose und Therapie. *Ärztemagazin* 46/12. November 2009: 30-32 (2009)
3. Baumgartner C. Epilepsie – Therapieziel geht über Anfallsfreiheit hinaus. *Ärztekrone* 14/10.7.2009: 52-53 (2009)
4. Baumgartner C. Epilepsien im Erwachsenenalter – was gibt es Neues? *Jatros Neurologie & Psychiatrie* 17(3): 6-10 (2009)
5. Baumgartner C., Gallmetzer P. Wie epileptische Anfälle und Schlaf zusammenhängen. *Clinicum neuopsy* 3: 46-49 (2009)
6. Gallmetzer P, Baumgartner C. Schlaganfall und Epilepsie. *Facharzt Neurologie/Psychiatrie* 2: 30-32 (2009)