

Ansatzpunkt für neue Epilepsie-Medikamente

Studie der Universität Bonn zeigt, warum viele Patienten auf aktuelle Wirkstoffe nicht ansprechen

Eine Studie der Universität Bonn zeigt, warum eines der weltweit am häufigsten eingesetzten Epilepsie-Medikamente vielen Betroffenen nicht hilft. Die Ergebnisse weisen möglicherweise auch den Weg zu neuen, wirksameren Arzneimitteln. Diese sind dringend nötig: Jeder dritte Epilepsie-Patient spricht auf keines der heutigen Medikamente an. Die Arbeit erscheint im „Journal of Neuroscience“, ist aber bereits online abrufbar.

Die Nervenzellen im Gehirn – die Neuronen – kommunizieren elektrisch: Sie können Spannungspulse „abfeuern“ und damit zum Beispiel ihre Nachbarn anregen. Bei einem epileptischen Anfall gerät dieser Vorgang aus dem Ruder: Ganze Zellverbände feuern plötzlich synchron und in rascher Abfolge. Die Patienten verlieren ihr Bewusstsein; ihre Muskeln verkrampfen sich.

Das weit verbreitete Epilepsie-Medikament Carbamazepin unterbricht diesen elektrischen Gewittersturm. Allerdings wirkt es längst nicht bei allen Betroffenen – warum, war bislang völlig unklar. „Unsere Studie liefert auf diese Frage erstmals eine schlüssige Antwort“, erklärt Niklas Beckonert, der bei Prof. Dr. Heinz Beck am Institut für experimentelle Epileptologie und Kognitionsforschung der Universität Bonn promoviert.

Damit eine Nervenzelle einen elektrischen Impuls erzeugen kann, muss sie positiv geladene Teilchen aus ihrer Umgebung aufnehmen, so genannte Natrium-Ionen. Sie verfügt dazu über spezifische Kanäle, die sie öffnen und wieder schließen kann. Normalerweise lässt sich ein solcher Kanal weit über 100 Mal in der Sekunde auf- und wieder zusperren.

Bremse im Gehirn

Carbamazepin (abgekürzt CBZ) heftet sich in die geöffneten Natrium-Kanäle und blockiert sie für eine gewisse Zeit. Dadurch können die Nervenzellen längst nicht mehr so häufig feuern. „CBZ bremst ihre elektrische Aktivität und verhindert so, dass ein epileptischer Anfall entsteht“, erläutert Beckonert.

Doch damit die Bremse korrekt funktioniert, benötigt der Wirkstoff augenscheinlich noch eine körpereigene Zutat, das so genannte Spermin. „Wenn in der Zelle zu wenig Spermin vorhanden ist, kann CBZ die Überaktivität der Neuronen nicht mehr wirksam eindämmen“, sagt Beckonert. „Warum, wissen wir noch nicht genau.“

Bei Patienten mit chronischer Epilepsie ist oft der Stoffwechsel der Nervenzellen gestört: Sie produzieren große Mengen eines Enzyms namens SSAT. Es verändert das Spermin chemisch und inaktiviert es so. Dementsprechend ist bei den Betroffenen der Spiegel an aktivem Spermin deutlich niedriger als normal.

Gemeinsam stark

Bei Hirnzellen aus chronisch epilepsiekranken Ratten ist das ähnlich. Das erklärt vermutlich auch,

warum CBZ bei ihnen keine Wirkung zeigt. Als die Bonner Wissenschaftler derartigen Zellen zusätzliches Spermin zuführten, sprachen diese dagegen wieder auf CBZ an. Wie die beiden Substanzen Hand in Hand arbeiten, wissen die Forscher noch nicht genau. Es ist aber bekannt, dass auch Spermin an offene Natrium-Kanäle bindet. „Wir vermuten, dass sich durch diese Bindung die Gestalt der Kanäle so ändert, dass CBZ leichter angreifen kann“, sagt Beckonert.

Die Studie weist möglicherweise den Weg zu neuen Wirkstoffen. Wenn man etwa das SSAT in seiner Funktion behindern könnte, würde der intrazelluläre Spiegel an aktivem Spermin steigen. CBZ könnte dann auch chronisch Erkrankten helfen. Die Ergebnisse erlauben auch die Entwicklung von Testverfahren, mit denen sich neue potenzielle Wirkstoffe sehr schnell auf ihre Wirksamkeit bei chronischen Epilepsien testen lassen.

Der Bedarf an neuen Medikamenten ist groß: Allein in Deutschland leiden rund 200.000 Menschen unter epileptischen Anfällen, gegen die heutige Pharmaka nichts ausrichten können. Weltweit spricht jeder Dritte der mehr als 50 Millionen Erkrankten nicht auf Medikamente an. Niklas Beckonert wird durch das BONFOR-Stipendium der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn für experimentelle Doktorarbeiten gefördert.

Publikation: Niklas Michael Beckonert, Thoralf Opitz, Julika Pitsch, Patrício Soares da Silva und Heinz Beck: Polyamine modulation of anticonvulsant drug response: A potential mechanism contributing to pharmaco-resistance in chronic epilepsy; Journal of Neuroscience; DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0640-18.2018

Bilder:

Der Abdruck im Zusammenhang mit der Nachricht ist kostenlos, dabei ist der angegebene Bildautor zu nennen.

Niklas Beckonert (links) und Prof. Dr. Heinz Beck

im Labor für Experimentelle Epileptologie und Kognitionsforschung der Universität Bonn an einem Patch-Clamp-Messstand zur Untersuchung einzelner Ionenkanäle an Nervenzellen.

© Foto: Katharina Wislsperger/UKB

https://cams.ukb.uni-bonn.de/presse/pm-141-2018/images/Beckonert-Beck_Wislsperger.jpg