

Basismechanismen, allgemeine Ätiologie und Pathogenese

B. Neubauer, A. Hahn

Literatur – 15

■ Basismechanismen

Der epileptische Anfall ist Ausdruck einer paroxysmalen neuronalen Funktionsstörung. Dabei kommt es zu einer Entladung von Neuronen mit exzessiv gesteigerter Frequenz und abnormer Synchronie. Betrifft die Synchronie größere Neuronenpopulationen und dauert sie längere Zeit an, kommt es zu Anfallserscheinungen. Ausdehnung und Lokalisation der betroffenen Neuronenverbände bestimmen die klinischen Symptome. Eine eng umgrenzte epileptische Störung führt nur zu fokalen Anfallsymptomen, wohingegen aus einer Ausbreitung der Erregung mit Einbeziehung von Hirnstammstrukturen generalisierte Erscheinungen mit Bewusstseinsverlust resultieren.

Die sich mit den pathophysiologischen Basismechanismen epileptischer Phänomene beschäftigende experimentelle Epileptologie ist mit ihren zahlreichen Subspezialitäten zu einem breit gefächerten Forschungsbereich geworden. Es übersteigt die Möglichkeiten dieses Buches bei weitem, den heutigen Kenntnisstand zu referieren. Dafür muss auf die diesbezügliche spezielle Literatur verwiesen werden (z. B. Badawy et al. 2009). Im Folgenden sollen nur zentrale Phänomene der epileptischen Erregungsentstehung und -ausbreitung beschrieben werden. Dies soll dem praxisorientierten Leser aber dennoch ein Denkmodell nahezubringen, welches das Verständnis der Anfalls- und Epilepsieentstehung erleichtert.

Einen Meilenstein in der experimentellen Epilepsieforschung stellte die Möglichkeit dar, mit Mikroelektroden Potenzialänderungen der Nervenzellmembran zu untersuchen. Im Ruhezustand besteht zwischen dem Zellinneren und dem Zelläusseren eine Spannung von -70 mV. Sinkt dieses Potenzial (Depolarisation) unter einen kritischen Wert (Membranschwelle), kommt es zu einem schlagartigen Zusammenbruch des restlichen Membranpotenzials. Es entsteht ein Aktionspotenzial. Solche Aktionspotenziale bewirken im Zentralnervensystem die Vermittlung von Informationen. Dieses typische Reaktionsmuster ändert sich an der epileptischen Nervenzelle in charakteristischer Weise.

➤ Die Depolarisation löst dann nicht nur ein einzelnes, sondern eine Serie von Aktionspotenzialen aus. Hierauf folgen eine Phase der Unerregbarkeit, einige Oszillationen des Membranpotenzials und schließlich die Repolarisation der Nervenzellmembran. Dieses neuronale Entladungsmuster wird als paroxysmale Depolarisation bezeichnet und ist der zentrale Mechanismus der epileptischen Reaktion.

Sie wird in prinzipiell gleicher Form bei allen epileptischen Entladungen unabhängig von der Art der Auslösung oder der Lokalisation im Gehirn beobachtet und findet sich in identischer Weise bei verschiedenen Tierspezies und beim Menschen.

Paroxysmale Depolarisationen werden in der Regel durch postsynaptische exzitatorische Potenziale angestoßen. Wenn zahlreiche, synaptisch verbundene Nervenzellen im Gehirn unter der Einwirkung eines wie auch immer gearteten Reizes in abnormer Synchronie paroxysmale Depolarisationen produzieren, dann können weitere Nervenzellgruppen über exzitatorische Synapsen erregt werden. Auf diese Weise kann sich die epileptische Störung explosionsartig ausbreiten und es entsteht ein generalisierter Anfall. Wird die Ausbreitung der Erregung durch die Aktivierung umgebender inhibitorischer Neurone gehemmt (»Hemmungssaum«), d. h. lokal begrenzt, so resultiert ein fokaler Anfall.

Unterschiedliche Mechanismen können epileptische Reaktionen von Neuronengruppen bedingen. Hierzu gehören Störungen des exzitatorischen oder inhibitorischen Neurotransmitterstoffwechsels, Alterationen von Membranrezeptoren und Ionenkanälen, Elektrolytverschiebungen sowie Störungen des neuronalen Energiestoffwechsels. Seit kurzem wird auch immunologischen Prozessen zunehmend mehr Bedeutung in der Pathogenese der Epilepsien beigemessen (Vincent et al. 2010).

Räumliche und zeitliche Ausdehnung paroxysmaler Depolarisationen in Neuronenpopulationen sind mit dem **Oberflächen-EEG** korreliert. In der Umgebung der abnorm reagierenden Zellgruppen entstehen Potenzialschwankungen, die als Feldpotenziale bezeichnet werden. Die summierten negativen Feldpotenziale stellen sich im Oberflächen-EEG als »Krampfpotenzial« dar, dessen Steilheit

und Amplitude von der Anzahl der gleichzeitig entladenden Neurone abhängt. Die Korrelation zwischen der elektrischen Aktivität der Hirnrinde und entsprechenden Feldpotenzialen einerseits sowie dem Oberflächen-EEG und den sichtbaren Krampferscheinungen andererseits ist allerdings nicht so eng, wie man vermuten könnte. So kann epileptische Aktivität z. B. auf einzelne Hirnrindenschichten begrenzt bleiben. Sie wird also nur dann im EEG erkennbar, wenn die Feldpotenzialschwankungen tatsächlich auch die Hirnoberfläche erreichen. Andererseits führt z. B. epileptische Aktivität des motorischen Kortex nur dann zu klinischen Erscheinungen, wenn auch Pyramidentraktzellen einbezogen werden und die Erregung tatsächlich zu den Vorderhornzellen des Rückenmarks fortgeleitet wird (Elger u. Speckmann 1983).

Solche Befunde erklären zum einen, dass im Oberflächen-EEG nachweisbare Krampfpotenziale oder Anfallsmuster nicht unbedingt mit klinischen Symptomen zu korrelieren brauchen, und zum anderen, dass Anfallssymptome nicht in jedem Fall im Oberflächen-EEG sichtbar werden müssen. Dies macht die begrenzte Aussagekraft des Oberflächen-EEG verständlich.

➤ **Das Oberflächen-EEG vermittelt lediglich ein Bild von den Störungen, die sich in den obersten Rindenschichten abspielen, wobei eine Unterscheidung von autochthon entstandenen und fortgeleiteten Phänomenen oft nicht möglich ist.**

Die Fähigkeit zu epileptischen Reaktionen ist ein ubiquitäres Phänomen. Bei jedem Menschen können epileptische Reaktionen ausgelöst werden. So können Überdosis eines Analeptikums, abrupt einsetzende Hypoglykämie oder ein Elektroschock auch bei sonst völlig Gesunden zu einem zerebralen Anfall führen. Diese physiologische »Krampffähigkeit« kann aber derart gesteigert sein, dass schon geringe Schwankungen des biologischen Gleichgewichtes wie Fieber, Schlafentzug, Menstruation, psychische Belastungen u. a. einen zerebralen Anfall auslösen.

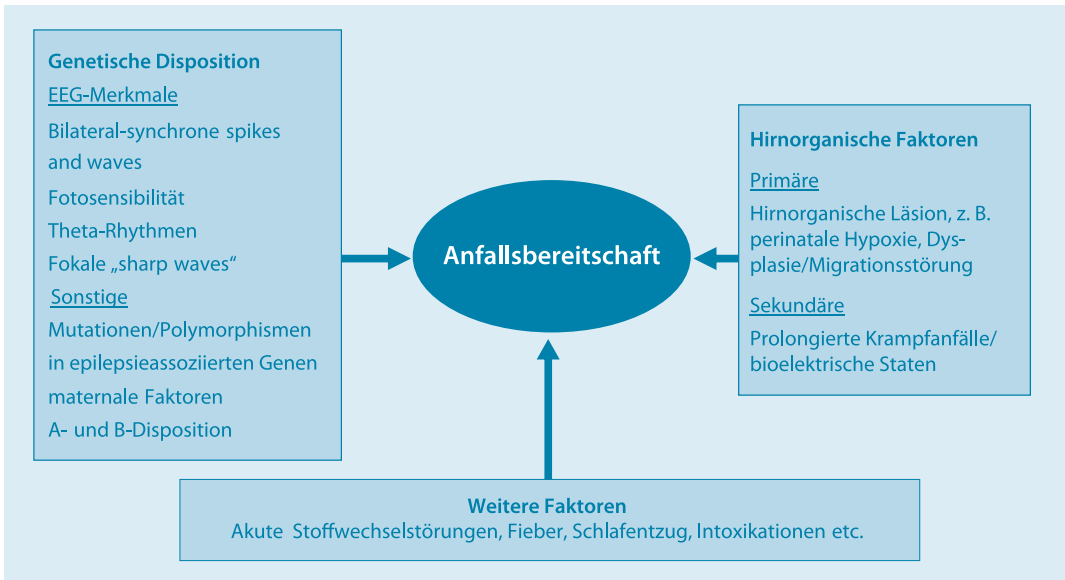
Die Krampfbereitschaft ist in den verschiedenen Stadien der Hirnreifung unterschiedlich ausgeprägt. Sie ist in den ersten vier Lebensjahren am größten. In diesem Alter ist daher die Bereitschaft,

auf Noxen unterschiedlicher Art mit zerebralen Anfällen zu reagieren, besonders ausgeprägt. Allein etwa 2,5% aller Säuglinge und Kleinkinder zeigen sog. Fieberkrämpfe. Darüber hinaus sind in den ersten vier Lebensjahren auch Epilepsieerkrankungen mehrfach häufiger als in späteren Altersstufen. Auch das EEG gibt entsprechende Hinweise. So finden sich beim Kleinkind Veränderungen wie z. B. Theta-Rhythmen, die als Ausdruck einer gesteigerten Erregbarkeit gedeutet werden können (Doose u. Baier 1988).

■ Ätiologie und Pathogenese

Ätiologie und Pathogenese der gesteigerten Krampfbereitschaft und der aus ihr resultierenden zerebralen Anfälle sind in aller Regel multifaktoriell (Berkovic et al. 2006). Die früher übliche und z. B. in der Internationalen Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Syndrome auch noch heute benutzte alternative Unterscheidung von symptomatischen und idiopathischen (genetischen) Epilepsien stellt eine Simplifizierung dar. Zwar hat diese Unterscheidung einen gewissen Nutzen in der klinischen Praxis (Commission 1989; Berg et al. 2010), doch führen zumeist nicht nur genetische Faktoren oder eine läsionelle Schädigung allein zur Entstehung einer Epilepsie (Helbig et al. 2008, Kharatishvili et al. 2010). Vielmehr zeigen elektroenzephalographische Familienuntersuchungen, dass auch in der Genese symptomatischer Epilepsien genetische Faktoren eine bedeutende Rolle spielen können. Man findet dann oft nicht nur bei den Patienten selbst, sondern auch bei ihren Geschwistern Merkmale einer genetisch determinierten erhöhten Anfallsbereitschaft. Die Manifestation von epileptischen Anfällen resultiert also in der Regel aus dem Zusammenwirken exogener Schadensmechanismen und endogener Faktoren (■ Abb. 2.1).

Als exogene pathogene Faktoren kommen alle Schädigungen in Betracht, die das Gehirn prä-, peri- und postnatal sowie während des gesamten späteren Lebens treffen können (► Kap. 1; ► Tab. 1.1). Das Spektrum reicht von Anlagestörungen über Fetopathien, Geburtstraumen, entzündliche und traumatische Schädigungen nach der Geburt und Stoffwechselentgleisungen bis hin zu Tumoren des zentralen Nervensystems. Alle diese Noxen können – oft im Zusammenwirken mit endogenen disposi-



■ Abb. 2.1 Multifaktorielle Pathogenese der zerebralen Anfallsbereitschaft

tionellen Momenten – die Manifestation einer Epilepsie verursachen oder mitbestimmen.

Mit Einführung der Kernspintomographie in die Diagnostik ist die große Bedeutung von Hirnentwicklungsstörungen in der Pathogenese von Epilepsien des Kindesalters deutlich geworden. Dabei handelt sich um ein breites Spektrum von Dysgenesen. Hierzu gehören z. B. noduläre Heterotopien, mehr oder weniger umschriebene Pachy- und Polymikrogyrien sowie Lissenzephalien.

Die genetischen Grundlagen der Epilepsie sind kompliziert. Bekannt sind zumeist die genetischen Ursachen bei Epilepsien im Rahmen prozesshafter Erkrankungen des Zentralnervensystems wie z. B. den neuronalen Zeroidlipofuszinosen oder anderen progressiven Myoklonusepilepsien. Klar sind auch die genetischen Grundlagen der Epilepsie-Entstehung bei den häufigsten Formen der Phakomatosen wie der tuberösen Sklerose und dem Morbus Recklinghausen. Ebenfalls bekannt ist die molekulargenetische Basis bei einigen Formen von Hirnfehlbildungen und Migrationsstörungen wie z. B. dem Double-Kortex-Syndrom. Auch bei einigen seltenen Formen idiopathischer Epilepsien, wie z. B. den benignen autosomal-dominanten Anfällen des Neugeborenen, liegen klassische Mendel-Erbgänge zumeist des autosomal-rezessiven oder autosomal-

dominanten Typs vor. An der Gesamtheit aller Epilepsien machen diese Krankheitsformen aber nur einen geringen Anteil aus (Helbig et al. 2008).

Bei den meisten chronisch verlaufenden idiopathischen Epilepsien (z. B. der Rolando-Epilepsie oder der Absence-Epilepsie) sind die genetischen Grundlagen deutlich komplizierter. Hier sind jeweils mehrere genetische Faktoren an der Pathogenese beteiligt und nicht einmal die einzelnen genetischen Teilfaktoren folgen Mendel-Erbgängen. So war die Suche nach einem »Epilepsie-Gen« bisher vergebens. Den derzeit bedeutsamsten Befund stellt eine Mikrodeletion 15q13.2 dar, die mehrere Gene (u. a. das für die $\alpha 7$ -Untereinheit des nikotinergen Azetylcholinrezeptors) umfasst (Helbig et al. 2009). Diese Deletion findet sich heterozygot bei gerade etwa 1% der Patienten mit idiopathischen Epilepsien. Einschränkung kommt noch hinzu, dass diese Mikrodeletion auch bei Patienten mit Schizophrenie, Autismus oder syndromaler Retardierung etwas häufiger als bei Gesunden nachgewiesen werden kann.

Die langsamen Fortschritte bei der Aufklärung der Epilepsie-Genetik werden oft den Schwierigkeiten einer genauen Phänotypisierung der Epilepsien und den relativ kleinen Patientenkollektiven zugeschrieben. Das Beispiel der Mikrodeletion 15q13.2

zeigt allerdings, dass noch weitere Faktoren bedeutsam zu sein scheinen. Dies kann anhand der Genetik der Körperlänge zusätzlich illustriert werden. Hier bereiten weder Probandenzahl noch Phänotypisierung Schwierigkeiten. Da bekannt ist, dass die Körperlänge zu 80–90% genetisch determiniert ist, wurden bei fast 16.000 Individuen jeweils über 2 Millionen genetische Marker (sog. SNP) typisiert. Hierbei fanden sich bisher etwa 15 signifikant mit der Körperlänge assoziierte Marker, die zusammen aber nur 2–3% der genetischen Variabilität erklären (Lettre et al. 2008).

Die Elektroenzephalographie bietet eine zusätzliche Möglichkeit zum Verständnis der formalen Genetik der Epilepsien. Es können mit dieser Methode wichtige übergeordnete Mechanismen sichtbar gemacht werden, die sich einer molekulargenetischen Analyse derzeit noch entziehen. Das EEG ermöglicht es außer den manifest Kranken auch die Träger einer Disposition zu epileptischen Reaktionen in einer Familie zu erkennen. Dies vermittelt ein völlig anderes Bild von der Bedeutung genetischer Faktoren in der Pathogenese der Epilepsie als die Erhebung einer Familienanamnese allein.

Eine genetische Disposition zu zerebralen Anfällen äußert sich im EEG in verschiedenen Mustern. Hierzu gehören »bilateral-synchrone spikes und waves« des Ruhe- und Hyperventilations-EEG, Fotosensibilität (irreguläre »spikes und waves« unter Fotostimulation), monomorphe 4–7/s-Rhythmen sowie bestimmte Formen von Sharp-wave-Foci (■ Abb. 2.2). Die in diesen Merkmalen zum Ausdruck kommenden Anlagen vererben sich mit Einschränkungen voneinander unabhängig (Baier u. Doose 1987). Nur ein sehr kleiner Teil dieser disponierten Individuen erleidet jemals im Leben zerebrale Anfälle. Diese Veranlagungsfaktoren sind also sehr »schwach« und haben jeder für sich keinen Krankheitswert.

Die genetischen EEG-Merkmale sind vielmehr jeweils nur Teilsymptom einer komplexen Konstitution, die sich auch in anderen Symptomen äußern kann. Darüber hinaus sind diese EEG-Merkmale in der Allgemeinbevölkerung mit einer Häufigkeit von 2–10% weit verbreitet (■ Abb. 2.3). So findet sich eine fotoparoxysmale Reaktion im EEG bei etwa 8% aller 5- bis 15-jährigen Kinder, aber nur jedes 40. von ihnen erkrankt tatsächlich an epileptischen Anfällen

(Doose u. Waltz 1993). Dabei manifestiert sich eine Epilepsie erst dann, wenn zusätzliche genetische oder auch andere (läsionelle) pathogene Faktoren wirksam werden. Dann kommt es zu additiven Effekten, die die Krampfschwelle wesentlich senken, d.h. die Manifestation von epileptischen Anfällen begünstigen. Familienuntersuchungen zeigen, dass ein »schwacher Faktor« wie die Fotosensibilität von mütterlicher Seite und eine Theta-Rhythmisierung vom Vater vererbt werden können. Während beide Eltern gesund sind, führt aber die Kombination beider Eigenschaften bei den Nachkommen zu einer relevanten Senkung der Krampfschwelle und zur Manifestation von Anfällen. So erklärt es sich, dass sicher genetisch determinierte Epilepsien wie z.B. die Absence-Epilepsien in 70% der Fälle in bis dahin ganz gesunden Familien auftreten.

Weitere, die Anfallsbereitschaft beeinflussende und wahrscheinlich genetisch bedingte Variablen sind die Vererbung der Anfallsbereitschaft vorwiegend über die mütterliche Linie bei einzelnen Epilepsieformen (maternale Faktoren; Doose u. Neubauer 2001) sowie die Disposition zu Epilepsien mit Manifestation im frühen Kindesalter (A-Disposition) oder zu solchen mit späterem Krankheitsbeginn (B-Disposition).

Bei der Betrachtung des pathogenetischen Bedingungsgefüges der Epilepsie (■ Abb. 2.1) muss man sich vor Augen halten, dass die einzelnen Faktoren ihre Effekte nicht unabhängig voneinander entfalten, sondern sich auch gegenseitig im Sinne von Bahnung oder wohl seltener auch Hemmung beeinflussen können (Baier u. Doose 1987). Somit kann das pathogenetische Bedingungsgefüge der Epilepsie als Prototyp eines komplexen vernetzten offenen Systems verstanden werden.

Darüber hinaus können während des Krankheitsverlaufs erworbene hirnanorganische Schäden wesentlich Krankheitsbild und -verlauf beeinflussen. Iktogene Hirnschäden können den Verlauf einer Epilepsie sogar entscheidend prägen. So können besonders bei Säuglingen prolongierte und statenhaft auftretende große Anfälle, v.a. länger als eine Stunde dauernde febrile Anfälle, zu Atrophien der Großhirnrinde, lobulären Kleinhirnatrophien und Ammonshornsklerosen führen (■ Abb. 2.4). Die pathogenetischen Mechanismen, die solchen Schädigungen zugrunde liegen, sind sicherlich komplex.

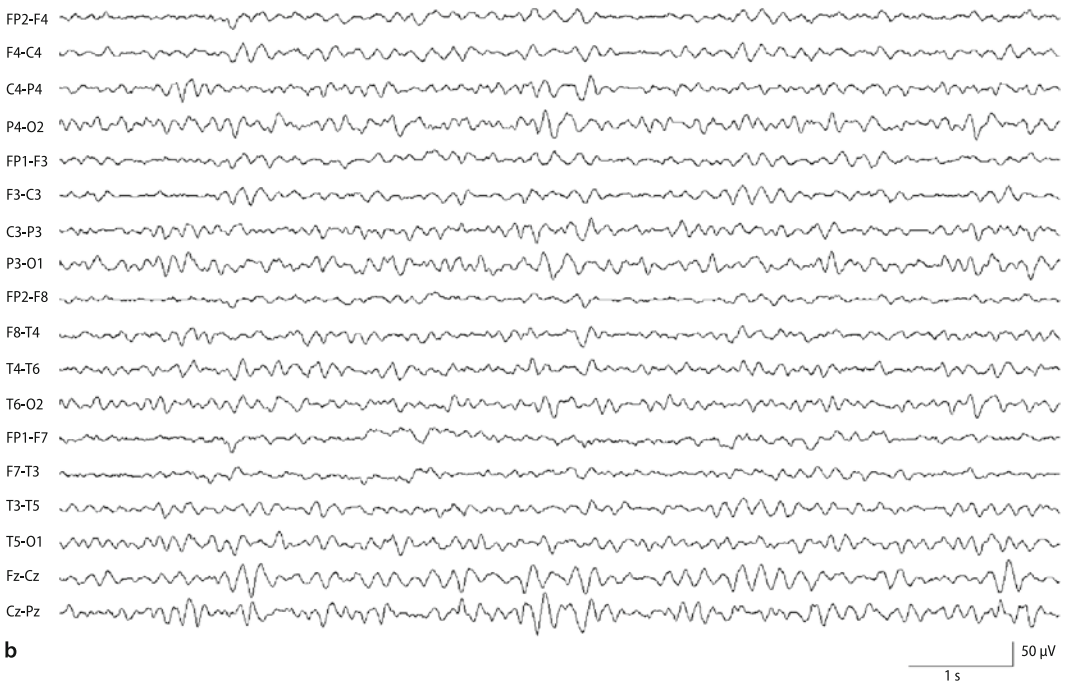
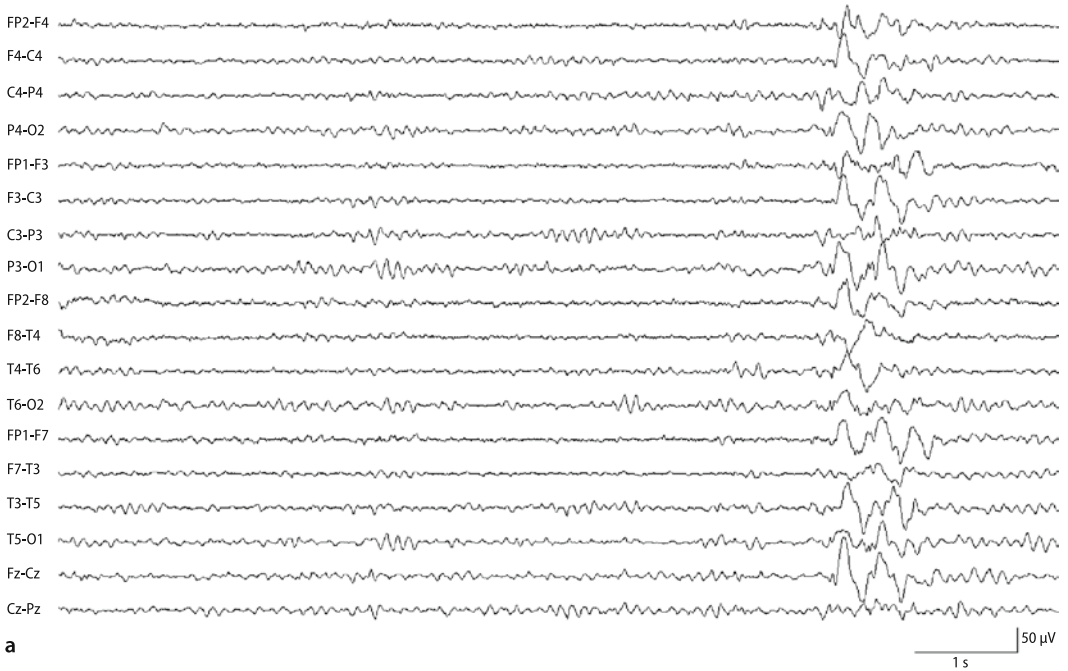


Abb. 2.2a–d Genetisch determinierte EEG-Merkmale einer zerebralen Anfallsbereitschaft bei vier Geschwisterkindern von Patienten mit Epilepsie. **a** »Bilateral synchrone spikes and waves« bei Müdigkeit. **b** Zentro-parietale Theta-Rhythmen beim Anschauen eines Comics. **c** Fotoparoxysmale Reaktion bei 14 Hz. **d** Multifokale »sharp waves«

Dooses Epilepsien im Kindes- und Jugendalter

Neubauer, B.A.; Hahn, A.

2014, X, 397 S., Softcover

ISBN: 978-3-642-41953-9