

# Pathophysiologie epileptischer Aktivität

## Basismechanismen in der Generierung epileptischer Aktivität

Epileptische Anfälle beruhen auf einer abnormen und hochsynchronisierten Entladung von Neuronenverbänden. Hierdurch kommt es zur Störung der normalen Aktivität von Hirnarealen, die sich in Form abnormer Wahrnehmungen, in der Störung der willkürlichen Steuerung von Denken und Motorik, in einer Störung des Bewußtseins und im Auftreten abnormer unwillkürlicher Verhaltensweisen äußern kann.

Fokale Epilepsien entstehen im Neocortex oder im limbischen System (insbesondere in der Hippocampusformation). Experimentelle Epilepsiemodelle zeigen, dass synchronisierte charakteristische Entladungsmuster von Neuronen (sog. Paroxysmale Depolarisationen, PDS) den im EEG nachweisbaren interiktalen Spikes unterliegen.

PDS werden meist eingeleitet durch ein hochamplitudiges exzitatorisches postsynaptisches Potential (EPSP), das durch glutamaterge Transmission bedingt ist. Im Verlauf kommt es zur Aktivierung membraneigener spannungsabhängiger Calcium-Kanäle, die zur lang anhaltenden Depolarisation führen. Hierdurch kommt es zur Generierung hochfrequenter Bursts von Aktionspotentialen.

Theoretische und experimentelle Modelle zeigen, dass hierzu ein Netzwerk mit ausreichender exzitatorischer Verbindung zwischen Pyramidenzellen vorliegen muß (>1%) und dass diese Synapsen ausreichend stark sein müssen, um eine überschwellige Erregung auszulösen. Ferner muss ein minimales Aggregat von mehreren Tausend Neuronen vorhanden sein, innerhalb dessen sich die Aktivität ausbreiten kann.

Eine Modulation der synaptischen Übertragung kann verschiedene Effekte auf epileptische Aktivität haben:

Eine Blockade der inhibitorischen, GABA-ergen Synapsen kann zur Auslösung epileptischer Aktivität führen (Beispiele: Wirkungen von PTE, Bicucullin, Penicillin, Quinolonen). Paradoxerweise kann aber eine exzessive Aktivierung GABA-erger Synapsen durch Umkehr des Chlorid-Gradienten zu proepileptischer Aktivierung von Neuronenverbänden führen. Auch die Aktivierung exzitatorischer Synapsen (z.B. des NMDA-Kanals durch Minderung der Magnesium-Konzentration) kann epileptische Aktivität induzieren.

Zur anschließenden Synchronisation von Neuronenverbänden können synaptische Ausbreitung, elektrische Feldeffekte, elektrotonische Verbindungen (gap junctions) und sekundäre unspezifische Änderungen des Ionenmilieus (z.B. eine Erhöhung der extrazellulären Kalium-Konzentration) beitragen.

Chronische Epilepsiemodelle zeigen eine Reihe von Veränderungen, die zur Generierung epileptischer Anfälle beitragen können. Hierzu zählen

- eine vermehrte und abgeänderte synaptische Konnektivität (Beispiel: Moosfasersprouting mit rekurrenter Exzitation im Gyrus dentatus)
- veränderte intrinsische Membraneigenschaften (insbesondere von spannungsgesteuerten Ionenkanälen)
- veränderte synaptische Übertragungsmechanismen (Rezeptormodifikationen)

Interiktale Entladungen bei fokalen Epilepsien werden in anderen Netzwerken gebildet als Anfallsmuster. Ihre Rolle für die Anfallsgenerierung ist unklar, und es gibt Hinweise darauf, dass sie sogar einen antiepileptischen Effekt haben können. Möglicherweise können interiktale Entladungen in Abhängigkeit von ihrem Effekt auf extrazelluläre Kaliumkonzentrationen und auf die sekundäre GABA-erge Transmission entweder pro- oder antikonvulsive Effekte haben.

Während des Überganges in iktale Anfallsmuster kommt es zu einem erheblichen Anstieg der extrazellulären Kalium-Konzentrationen (von ca. 3-4 mmol/l auf 10-12 mmol/l); diese Veränderungen sind jedoch nicht kausal für den primären Übergang in iktale Muster. Möglicherweise spielen schnelle Oszillationen eine wichtige Rolle für eine Zunahme exzitatorischer Effekte und für eine Veränderung der Rolle GABA-erger Mechanismen.

Bei anhaltenden Anfällen kommt es wahrscheinlich über ausgedehnte synaptische Schleifensysteme (beispielsweise zwischen Hippocampus und entorhinalem Cortex) zur Einbeziehung größerer Hirnareale bis hin zur sekundären Generalisierung.

Abweichend von dieser Pathophysiologie fokaler Epilepsien entstehen generalisierte Epilepsien wahrscheinlich durch thalamocorticale Systeme. So werden bei der klassischen Absence-Epilepsie mit 3/s spike-Wave-Entladungen Synchronisationen im Thalamus durch rhythmische Netzwerkaktivität unter Einbeziehung inhibitorische Neurone generiert; aber auch corticale Areale (insbesondere der Frontallappen) spielen eine relevante Rolle.

