Als Teil des Ganzen oder gegen das Ganze?

Kaspar Schindler
Inselspital, Universitätsspital, Universitätsklinik für Neurologie, Bern

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und betreffen in der Schweiz rund 80 000 Personen. Gemäss der neuen Definition sind Epilepsien charakterisiert durch mindestens einen Anfall und die anhaltende Prädisposition zur Entstehung weiterer Anfälle [1]. Epileptische Anfälle sind gefährlich, und ihre Unvorhersagbarkeit schränkt die Lebensqualität erheblich ein. Deshalb ist das Ziel der Therapie die Anfallsfreiheit ohne für den Betroffenen unzumutbare Nebenwirkungen, erreicht durch Medikamente und/oder durch resektive oder neuromodulierende chirurgische Verfahren [2].

Der Begriff des «Anfalls» ist in der Epileptologie zentral. Aber – was ist eigentlich ein epileptischer Anfall? Die Internationale Liga gegen Epilepsie definiert epileptische Anfälle als «das vorübergehende Auftreten von krankhaften Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn» [1]. Diese Definition ist sehr allgemein gehalten – lässt dadurch aber auch Raum für die Berücksichtigung neuer Erkenntnisse. Kürzlich durchgeführte Studien haben gezeigt, dass insbesondere die vertiefte Analyse der während epileptischer Anfälle auftretenden Synchronisation neuronaler Aktivität zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie beitragen kann [3]. Zwei Aspekte sind dabei besonders wichtig:

1. Synchronisation tritt immer *zwischen mindestens zwei* unterscheidbaren Teilen auf, sie ist also eine Form von Interaktion.
2. Synchronisation hängt auch vom Betrachtungsmassstab ab. Teile können zum Beispiel lokal, das heisst über kurze Distanzen, synchronisiert sein und gleichzeitig global, das heisst über lange Reichweiten, desynchronisiert sein.

Die Analyse interagierender Teile und der daraus resultierenden Gesamtheit führen zum Konzept des «Systems». Im Folgenden soll gezeigt werden, dass die Systemperspektive epileptischer Anfälle neue wichtige Einsichten ermöglicht.

Teile und Ganzes: die Systemperspektive

Kaspar Schindler

Ein System kann definiert werden als Teile, die interagierend ein funktionales Ganzes bilden [4]. Das funktionale Ganze weist dabei häufig andere Eigenschaften als die isolierten Teile auf. Eine Störung der Interaktionen kann zu einer Beeinträchtigung des funktionalen Ganzen führen. Letzteres ist hier besonders interessant, da nachgewiesen werden konnte, dass die Interaktion – quantitativ erfasst als Synchronisation – zwischen der Hirnregion, in welcher epileptische Anfälle beginnen, und dem restlichen Gehirn verändert ist. So liegt bereits in der Zeit zwischen Anfällen eine erniedrigte Synchronisation zwischen Anfallsursprungsregion und anderen Hirnarealen vor [5], die sich zu Anfallsbeginn noch deutlich verstärkt [6]. Aus der Systemperspektive kommt es also zu Anfallsbeginn zu einer «Abkopplung» der Anfallsursprungsregion.

Um diese Abkopplung deutlich zu erkennen, ist es notwendig, Synchronisation unterschiedlicher Reichweiten zu erfassen [7]. Es stellt sich heraus, dass hohe lokale mit tiefer globaler Synchronisation neuronaler Aktvität einhergehen kann. Dies ist in Abbildung 1 am Beispiel eines mit intrakraniellen Elektroden aufgezeichneten Elektroenzephalogrammes (EEG) demonstriert. Der Patient litt seit fünfzehn Jahren trotz einer Vielzahl eingesetzter Medikamente weiterhin an einer Epilepsie mit vermutetem Anfallsbeginn im linken lateralen Schläfenlappen. Die Anfallsursprungsregion hatte sich aber mit nichtinvasiven Methoden nicht so genau eingrenzen lassen, als dass eine chirurgische Resektion hätte durchgeführt werden können.

Zur genauen Lokalisierung der Anfallsursprungsregion führten wir eine weitergehende präepilepsiechirurgische Abklärung der sogenannten Phase II durch. Dabei wurden nach computerunterstützter Planung durch kleine Bohrlöcher im Schädelknochen mehrere Streifen- und eine Tiefenelektroden eingelegt, deren Lagen in der Übersichts-Röntgenaufnahme in Abbildung 1A gezeigt sind. Ein EEG-Signal, das im linken lateralen Schläfenlappen während eines Anfalls aufgezeichnet wurde, ist in Abbildung 1B dargestellt. Sehr interessant ist der Vergleich zwischen lokaler und globaler Synchronisation neuronaler Aktivität während dieses Anfalls. Ein Ausdruck hoher lokaler Synchronisation ist das Auftreten sogenannter «Chirp»-Signale im EEG, die zu Beginn rasch oszillieren, dann aber langsamer werden. Ein Mass für globale Synchronisation ist dem Spektrogramm überlagert. Es lässt sich deutlich erkennen, dass kurz vor und während des Chirp-Signals die globale Synchronisation rasch abfällt. Hohe lokale geht also mit tiefer globaler neuronaler Synchronisation einher. Aus Abbildung 1C ist auch klar ersichtlich, dass gegen Ende des Anfalls die globale Synchronisation ansteigt.

Die Analyse epileptischer Anfälle aus der Systemperspektive zeigt also in der ersten Anfallshälfte eine mindestens partielle «funktionale Fragmentierung» und gegen Anfallsende ein zunehmendes «Zusammenfliessen» zu einem kollektiven Ganzen [8]. Es wird darüber spekuliert, dass die Ausbildung eines global synchronen Zustands sogar ein wichtiger Mechanismus zur Anfallsbe-

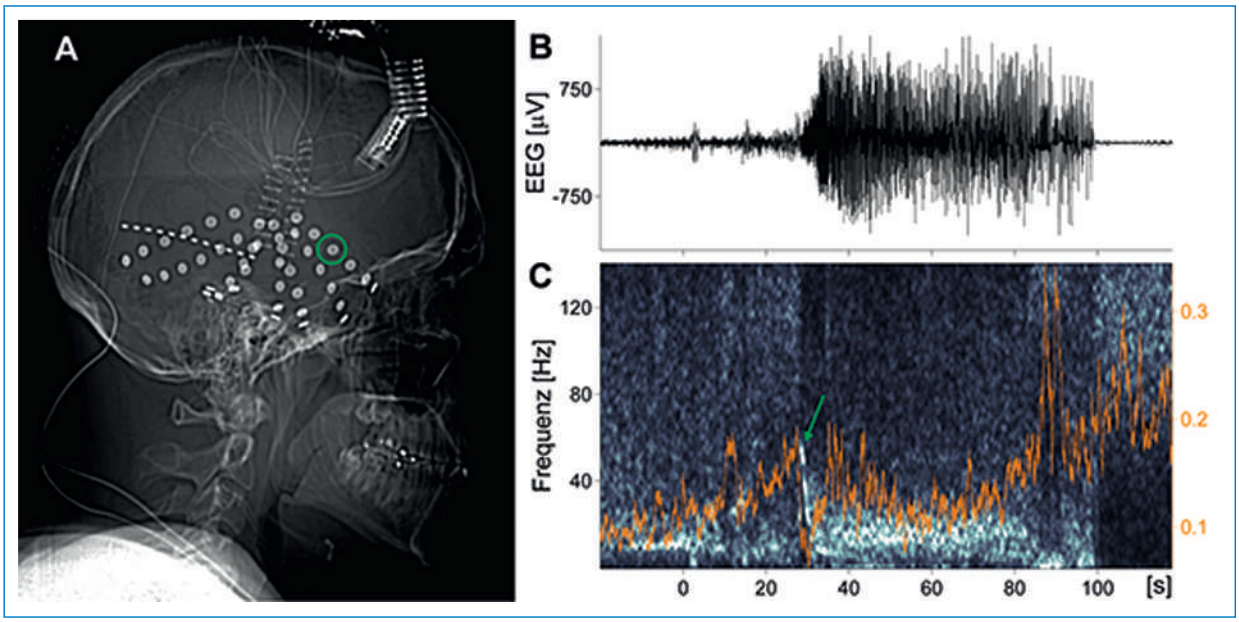

Abbildung 1
Hohe lokale Synchronisation geht mit tiefer globaler Synchronisation einher.
A. Lokalisationen der intrakraniellen Streifen- und Tiefen-EEG-Elektroden in der Röntgenübersicht. Der grüne Kreis markiert den über dem linken lateralen Schläfenlappen liegenden Elektrodenkontakt, dessen während eines Anfalles aufgezeichnetes Signal in **B** gezeigt wird.
C. Spektralanalyse und globale Synchronisation (orange) des in B dargestellten EEG-Signals. Der grüne Pfeil markiert den Beginn des typischen spektralen Musters eines «Chirp»-Signals.

endigung sein könnte. Die Vorstellung dabei ist, dass die globale Synchronisation dazu führt, dass grosse neuronale Netzwerke gleichzeitig refraktär werden und so den Abbruch des Anfalls erzwingen [9].

Besseres Verständnis der Pathophysiologie bei Epilepsien

Die beschriebenen Resultate sprechen dafür, dass die Analyse der neuronalen Dynamik epileptischer Anfälle aus der Systemperspektive zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie führen kann. Insbesondere zeigen sie, dass neuronale Synchronisation während epileptischer Anfälle einen komplexen Verlauf aufweist, der auch davon abhängt, ob lokale oder globale Synchronisation untersucht wird. Die gewonnenen Einsichten sollten diagnostisch und therapeutisch nutzbar werden. Zum Beispiel lässt sich die Anfallsursprungszone durch ihre funktionale Abkopplung zu Anfallsbeginn häufig besonders gut erkennen [6]. Aus therapeutischer Sicht ist zu prüfen, ob Interventionen, welche diese Abkopplung verhindern, auch anfallsunterdrückend wirken.
Aus praktischer Sicht können systemtheoretische Aspekte durch die Analyse der Synchronisation einer grossen Zahl von EEG-Signalen herausgearbeitet werden, wie sie mit Hilfe der seit Jahren exponentiell wachsenden Rechenkapazitäten möglich wurden [10].
Das Ziel bleibt, einer immer grösseren Zahl von Epilepsiepatienten ein Leben ohne epileptische Anfälle zu ermöglichen, so wie dem im Fallbeispiel geschilderten Patienten. Er ist seit der chirurgischen Entfernung der Anfallsursprungsregion seit zwei Jahren anfallsfrei.

Korrespondenz:
PD Dr. med. Dr. sc. nat. Kaspar Schindler
Leiter Anfallssprechstunde/Prä-Epilepsiechirurgie
INSELSPITAL, Universitätsspital Bern
Universitätsklinik für Neurologie
CH-3010 Bern
Kaspar.Schindler[at]insel.ch

Literatur

1 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, 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;46:470–2.
2 Wiebe S, Jette N. Epilepsy surgery utilization: who, when, where, and why? Curr Opin Neurol. 2012;25:187–93.
3 Schevon CA, Weiss SA, McKhann G Jr, Goodman RR, Yuste R, Emerson RG, Trevelyan AJ. Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans. Nat Commun. 2012;3:1060.
4 Von Bertalanffy L. General systems theory: foundations, development, applications (revised version). George Braziller Inc., New York. 1969.
5 Warren CP, Hu S, Stead M, Brinkmann BH, Bower MR, Worrell GA. Synchrony in normal and focal epileptic brain: the seizure onset zone is functionally disconnected. J Neurophysiol. 2010;104:3530–9.
6 Rummel C, Goodfellow M, Gast H, Hauf M, Amor F, Stibal A, et al. A systems-level approach to human epileptic seizures. Neuroinformatics. 2012; *in press*.
7 Schindler K, Gast H, Goodfellow M, Rummel C. On seeing the trees and the forest: Single- signal and multisignal analysis of periictal intracranial EEG. Epilepsia. 2012;53:1658–68.
8 Kramer MA, Eden UT, Kolaczyk ED, Zepeda R, Eskandar EN, Cash SS. Coalescence and fragmentation of cortical networks during focal seizures. J Neurosci. 2010;30:10076–85.
9 Schindler K, Leung H, Elger CE, Lehnertz K. Assessing seizure dynamics by analysing the correlation structure of multichannel intracranial EEG. Brain. 2007;130:65–77.
10 Moore GE. Cramming more components onto integrated circuits. Electronics. 1965;38:114–7.