

## DIE EPILEPTISCHE NERVENZELLE

Helmut L. Haas

Neurochirurgische Klinik, Universitätsspital, CH 8091 Zürich

**Zusammenfassung:** Zum grundlegenden Verständnis epileptischer Funktionsstörungen tragen Erkenntnisse aus neueren Untersuchungen an Einzelzellen und kleinen Zellgruppen bei. Die Rolle hemmender Zwischenneurone, verschiedener Ionenströme und Transmittoren sowie elektrischer Felder wird beschrieben und gedeutet. Ebenso Gruppenentladungen und die paroxysmale Depolarisation (PDS), synaptische Plastizität ("kindling" und Langzeitpotenzierung, LTP), "spreading excitation (SE) and depression (SD)", Phänomene die für Entstehung und Ausbreitung von Krämpfen bedeutungsvoll sind.

Eine allgemein verbindliche Ursache für Epilepsie konnte bis heute nicht bestimmt werden. Auf der zellulären Ebene sind allerdings eine Reihe typischer, ziemlich gleichförmig ablaufender Phänomene beschrieben worden, die allen epileptischen Entladungen gemeinsam sind. Es sind dies vor allem die kurzfristige hochfrequente Entladung von Nervenzellen und die sich daraus ergebenden Folgen für die Nachbarzellen. Diese Gruppen - Entladung ("burst") kann grundsätzlich in einer einzelnen isolierten Nervenzelle stattfinden, sie ist sogar das normale Verhalten bestimmter Neurone wie z.B. hormonfreisetzender Zellen im Hypothalamus. Auch im Hippokampus, der bei vielen Epilepsien eine Schlüsselrolle inne hat, gilt eine multiple Entladung einiger Zellen als normal. Was unterscheidet nun die krankhafte von der normalen Gruppenentladung? Gibt es überhaupt eine genuin epileptische Nervenzelle oder wird eine normale Zelle zum falschen Gebrauch ihrer Werkzeuge gebracht? Das wesentliche Charakteristikum einer Epilepsie ist die synchrone Entladung mehrerer Zellen. Es ist daher denkbar, dass nur die Verbindungen zwischen Nervenzellen, nicht aber deren Eigenschaften pathologisch sind. Elektrophysiologische Untersuchungen an isoliertem Hirngewebe haben bedeutende Einsichten in die

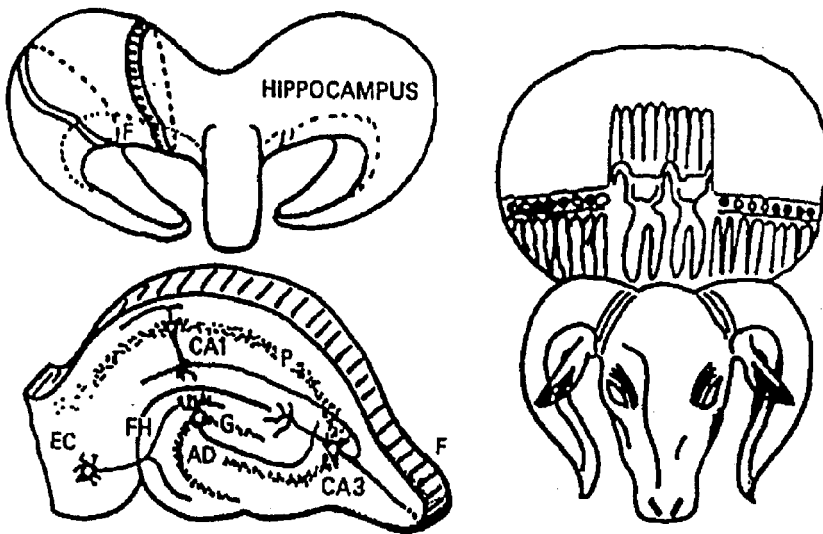


Abb. 1. Hippokampus-Schnittpräparation. Links oben ein Hippokampus (hippo = Pferd, kampä = Wurm) aus einem Rattenhirn. Links unten ein einzelner Schnitt: EC: entorhinaler cortex, F: fimbria, FH: fis.ura hippocampi, AD: area dentata, G: Granularzellen, P: Pyramidenzellen, CA: cornu ammonis. Rechts eine Darstellung des ägyptischen Gottes Amun als Widder: Die Form der Hörner rechtfertigt die Benennung Ammonshorn.

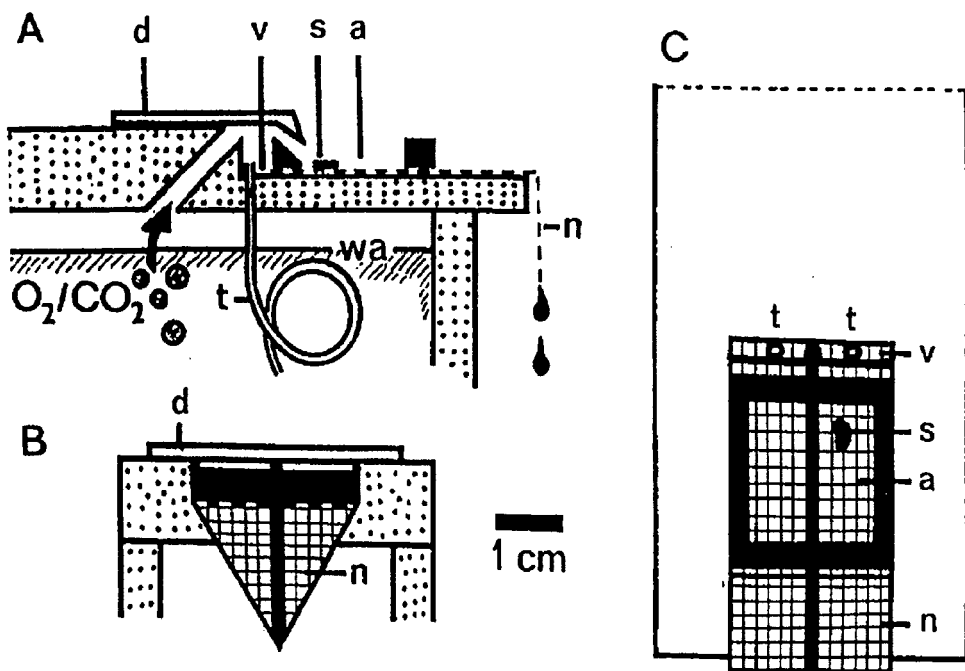


Abb. 2. Doppel-Ableitkammer für Hirnschnitte. A: Seitenansicht, B: von vorne, C: Draufsicht. Die Perfusionsflüssigkeit tritt durch den Polyäthylenschlauch (t) in eine Vorkammer ein, von wo sie durch Kapillarkräfte entlang einem Nylonnetz (n) durch die Ableitkammer (a) fließt und schliesslich am Vorderende abtropft. Oxycarbon wird durch das im Grundbehälter befindliche temperaturregulierte Wasser (wa) geblasen und durch den Deckel (d) über die Schnitte (s) geleitet.

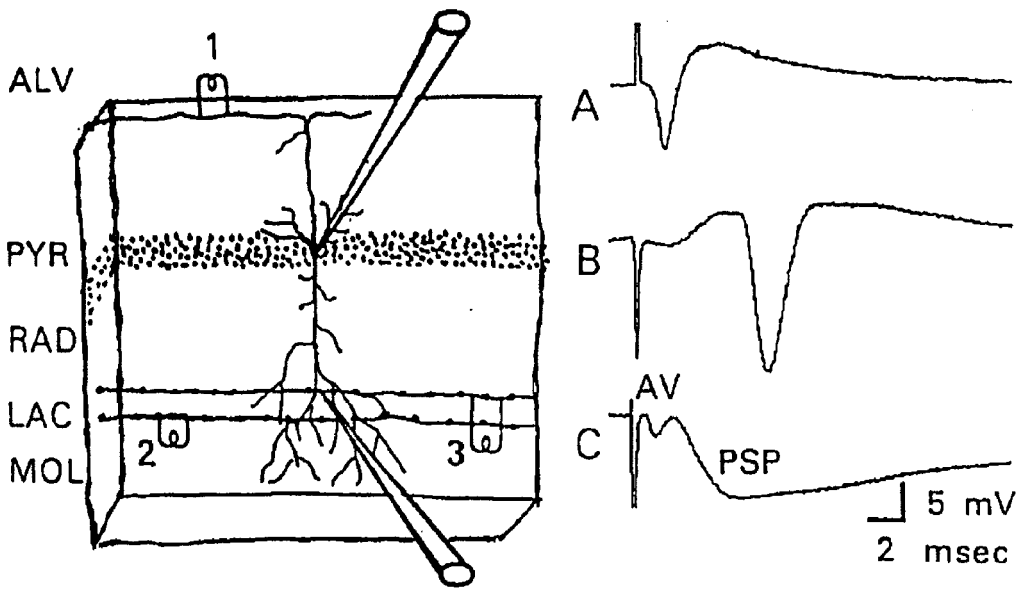
grundlegenden Mechanismen der Epilepsieentstehung und -ausbreitung geliefert. Diese Ergebnisse sollen hier - unter besonderer Berücksichtigung des vom Autor geleisteten Beitrages - dargestellt und diskutiert werden.

## Methodik

FrISCHE Hirnschnitte in vitro wurden ursprünglich von Neurochemikern (McIlwain) für Transmitterfreisetzungsversuche verwendet und von Neurophysiologen jahrelang sehr skeptisch betrachtet. Die Wende kam mit Per Andersen's Vorschlag, den lamellär organisierten Hippokampus zu verwenden [2]. Abbildung 1 zeigt diese Hirnstruktur aus dem Gehirn einer Ratte herauspräpariert. Einer von etwa 20 0.5 mm dicken Gewebeschnitten, die senkrecht zur Längsachse des Hippokampus angebracht wurden, ist schematisch dargestellt. Auf Grund der lamellären Struktur sind die meisten Zellen und ihre Verbindungen unversehrt und entfalten bei genügender Sauerstoff- und Nährstoffzufuhr spontane Aktivität. Die Entwicklung geeigneter Techniken für die Erhaltung der Schnitte in einer experimentellen Kammer war eine unerlässliche Vorbedingung. Die von uns konstruierte, einfache Kammer verbindet raschen laminaren Fluss des Perfusionsmediums mit mechanischer Stabilität [16] (Abbildung 2). Die registrierte Aktivität lässt darauf schließen, dass die Nervenzellen nach einer Erholungsphase von 3-60 Minuten für mindestens 10 Stunden (bis 2 Tage) "gesund" sind. Die wesentlichen Vorteile dieser in vitro Präparation sind:

1. Kontrolliertes und manipulierbares Milieu
2. Keine Anästhesie
3. Ableitung und Stimulation unter direkter mikroskopischer Sicht
4. Mechanische Stabilität, die intrazelluläre Ableitungen zuvor ungeahnter Qualität zulässt.
5. Morphologische und biochemische Untersuchungen sind gleichzeitig mit der elektrophysiologischen Ableitung möglich.
6. Verzicht auf Tierversuch.

Der Hippokampusschnitt enthält eine Kette von neuronalen Verschaltungen, die auch in dieser experimentellen Situation voll funktionieren. Die Afferenzen gelangen hauptsächlich durch den



PP - GRAN

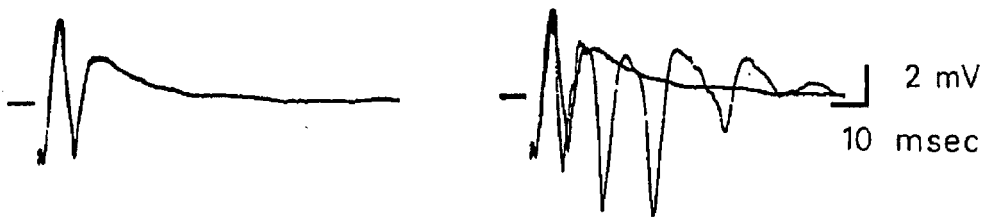


Abb. 3. Extrazellulär registrierte Felder im CA1 und im Dentatus-Gebiet. (Summenpotentiale) A: antidrome Erregung durch Stimulation im Alveus (1). Die Negativität (abwärts) ist das Summenaktionspotential vieler Pyramidenzellen; B,C: Synaptische Erregung durch Stimulation der afferenten Fasern in den Strata radiatum (RAD) und molekulare (LAC MOL, 2 oder 3). B: Ableitung im Bereich der Zellkörper (stratum pyramidale, PYR). Die Positivität (aufwärts) entspricht synaptischen Potentialen, das grosse Populations-Aktionspotential zeigt die synchrone Entladung der Pyramidenzellen. C: Die erste scharfe Ablenkung (in A, B und C) ist jeweils der Stimulus-Artefakt, AV (afferent volley) ist das Summenaktionspotential in den afferenten Fasern, PSP das extrazellulär registrierte EPSP im Dendritengebiet. Unten links normale Summenentladung in der area dentata nach synaptischer Stimulation (entspricht B). Rechts: Die gleiche Stimulation führt zu einer multiplen (epileptiformen) Entladung nach Hemmung der Interneurone. Calibration unten 2 mV, 10 msec.

perforierenden Weg vom entorhinalen Cortex her zu den Granularzellen der area dentata; deren Axone, Moosfasern genannt, innervieren die grossen Pyramidenzellen der CA 3 (cornu ammonis) Region, die über Fimbria und Fornix nach aussen projizieren, aber auch mächtige Kollateralen (Schäffer-Kollateralen) zur apicalen Dendritenregion der CA 1 - Pyramidenzellen senden. Die Axone dieser Zellen verlaufen im Alveus hauptsächlich in Richtung Subiculum, von wo die Kette zum entorhinalen Cortex geschlossen wird. Extra- und intrazelluläre "in vitro" Ableitungen vom Hippokampus sind von "in vivo" gewonnenen Ableitungen kaum zu unterscheiden, es sei denn durch ihre höhere technische Qualität. Abbildung 3 zeigt typische extrazelluläre Felder, wie sie von allen Gebieten im Hippokampus registriert werden können. Zum Vergleich sind auch multiple epileptische Entladungen dargestellt.

#### DIE ENTSTEHUNG EPILEPTISCHER AKTIVITÄT

Abbildung 4 zeigt schematisch eine Nervenzelle mit ihrer Umgebung und ihren Membraneigenschaften. Pathologische Veränderungen auf allen Ebenen können übermässige Aktivität hervorrufen. Die Eigenschaften sind hier stark vereinfacht angegeben, in der Realität überschneiden sie sich vielfach. Mechanismen, die in der postsynaptischen Membran lokalisiert sind, können ebenso an den Membranen der synaptischen Endknöpfe vorkommen, wo sie die Transmitterfreisetzung steuern, also "präsynaptisch" wirken. Dennoch scheint es angebracht, eine Einteilung in Kommunikationsstörungen und intrinsische Störungen vorzunehmen.

#### Intrinsische Störungen

##### Membranpotential und Ionenpumpen

Eine Erniedrigung des Membranpotentials führt zu vermehrter Entladung von Aktionspotentialen, was noch nicht eigentlich als epileptisch angesehen werden kann. Wenn allerdings alle Zellen in einem Verband mehr aktiviert werden, so steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer Synchronisation und damit der Epileptogenese. Eine Blockierung der Membranpumpen, die die Ionengradienten zwischen Zellinnerem und dem Extrazellulärraum auf die Dauer aufrechterhalten, durch Ouabain

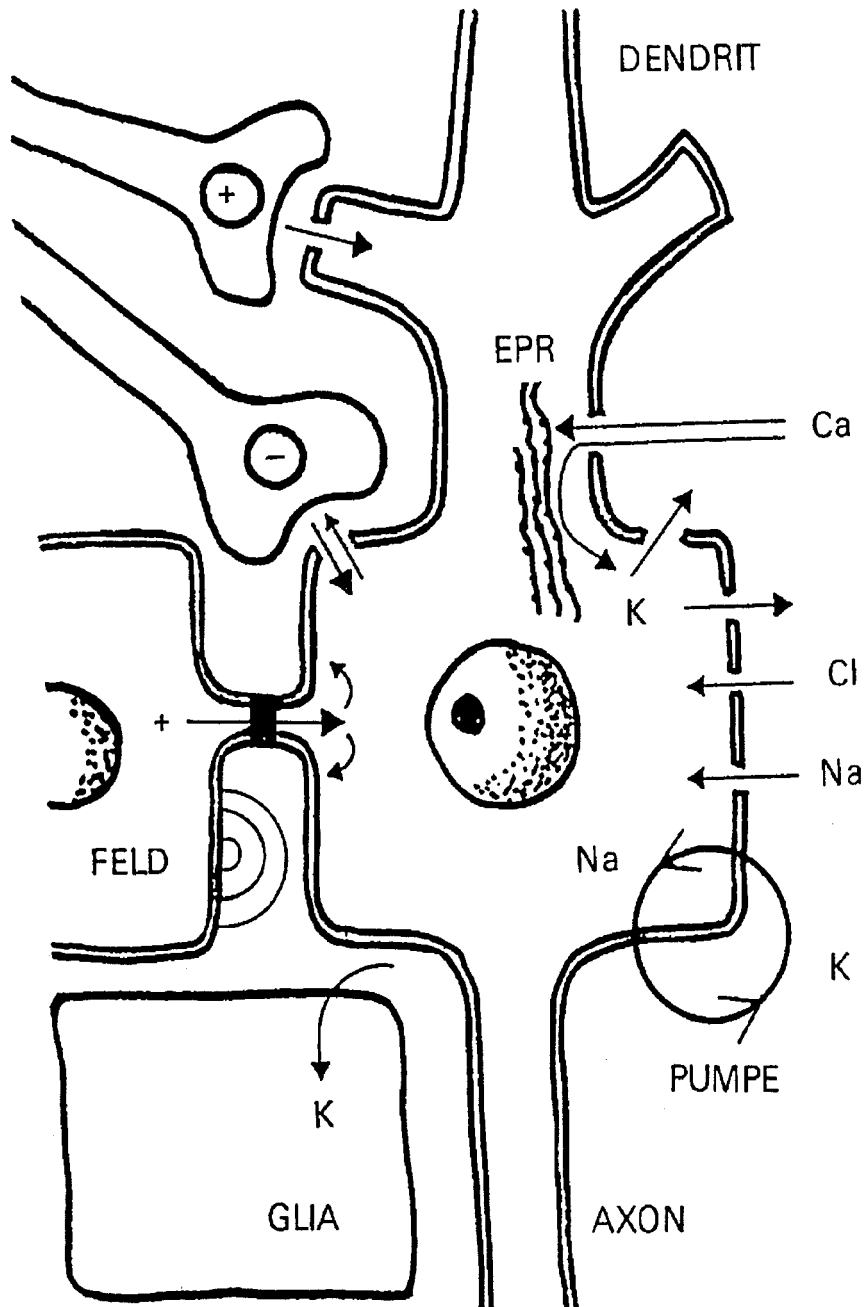


Abb. 4. Schematische Darstellung einer Nervenzelle mit ihrer Umgebung. Rechts die Membraneigenschaften der Zelle: Ionenkanäle und Ionenpumpen. Die Kalzium (Ca) - kanäle kommen hauptsächlich an den Dendritenmembranen vor; die mögliche Rolle des endoplasmatischen Reticulum (EPR) in Ca - sequestrierung und Kalium (K) - strom Regulation ist angedeutet. Links die Kommunikationsmechanismen: erregende und hemmende synaptische Uebertragung, elektrische Synapsen und Feldeffekte sowie die Rolle der Glia für das extrazelluläre Ionengleichgewicht.

(G-Strophantin, Na-K - Pumpe) oder Ammonium (Chloridpumpe, [22]) führt als Vergiftung beim Menschen und auch im Modell zu Krämpfen. Der Entzug der Energiequelle (Sauerstoff, Glucose) ist ebenfalls epileptogen.

#### Natrium und Kalzium

Vermehrter Einstrom von Natrium (Na) - und Kalzium (Ca) - Ionen führt zunächst einmal zur Depolarisation, löst jedoch auch kompensatorische Mechanismen aus, die die Zelle hyperpolarisieren. Dazu gehört einerseits die Aktivierung elektrogener Pumpen und beim Ca die Öffnung von Kaliumkanälen. Ein übermäßiger Ca-einstrom könnte der wesentliche gemeinsame Faktor für alle Epilepsien sein. Die paroxysmalen Depolarisationen (PDS) und die sich ausbreitende Hemmung (spreading depression, SD) sind mit massivem Ca-einstrom verbunden. Eine Unterdrückung dieses  $g_{Ca}$  durch Ca-antagonisten ist vielleicht eine therapeutische Möglichkeit. Solche Substanzen werden bereits in der Kardiologie eingesetzt, um den Ca-einstrom zu limitieren.

#### Der Ca-aktivierte K-strom (IC)

Burst - Entladungen mit oder ohne Inaktivierung der Aktionspotentiale (AP), kommen schon normalerweise vor, können aber sicher auch einen pathologischen Charakter annehmen. Die Umsetzung einer Depolarisation in AP-feuern ist ein komplizierter Prozess, der verschiedene der in Abbildung 4 dargestellten Mechanismen beinhaltet. Die Depolarisation als solche löst spannungsabhängige Ionenströme aus: Na und Ca einwärts, Kalium (K) auswärts. Zudem führt die vorübergehende intrazelluläre Ca-anreicherung zur Öffnung Ca-abhängiger K-kanäle, die für die langdauernde (Sekunden) Nachhyperpolarisation nach Aktionspotentialen und die späte Akkommodation der Feuerrate verantwortlich sind. Dieser Ca aktivierte K-leitfähigkeit  $g_{K(Ca)}$  haben wir unser besonderes Augenmerk geschenkt: Der Strom IC (beziehungsweise  $g_{K(Ca)}$ ) wird durch die Transmittoren (oder Modulatoren) Histamin und Noradrenalin sowie durch zyklisches Adenosinmonophosphat (c-AMP) antagonisiert [12,23]. Der Block erfolgt wahrscheinlich über eine Regulation der intrazellulären Ca-sequestrierung: Eine schnellere Wegbindung des eingedrungenen Ca verkürzt die Öffnung des K-kanals, vielleicht über eine c-AMP vermittelte Zunahme der Ca-bindungskapazität membranaher Proteine.

Adenosin, der ubiquitäre Metabolit des Energie- und

Nukleinsäurehaushalt verstärkt dagegen diesen Strom und kann daher als ein endogenes Antiepileptikum angesehen werden [9]. Epileptische Entladungen führen zu einem vermehrten Abbau des Adenosintriphosphates (ATP) und einer Anhäufung von Adenosin im Extrazellulärraum. So kann übermäßige Erregung verhindert und vielleicht die Ruhe nach einem Anfall erklärt werden. Die gängigen Antiepileptika haben leider erhebliche Nebenwirkungen, einen zu wenig spezifischen Angriffspunkt. Vielleicht liegt hier ein erfolgversprechender Ansatz für die Entwicklung besserer Pharmaka.

#### Weitere Kaliumströme

Der verzögerte Gleichrichterstrom (IK) sorgt für die rasche Repolarisierung von APs. Ein ebenfalls früher, rasch vorübergehender K-strom heisst IA. Beide Ströme sind pharmakologisch beeinflussbar: eine Blockade verbreitert APs und steigert dadurch prä- und postsynaptische Depolarisationszeit und Ca-einstrom. Das führt zu vermehrter Transmitterfreisetzung und epileptischen Potentialen. 4-Aminopyridin (4-AP) blockiert recht spezifisch IA und scheint im Hippokampus hauptsächlich präsynaptisch zu wirken: Erregende und hemmende postsynaptische Potentiale werden verstärkt [8]. Abbildung 6 illustriert 4-AP erzeugte epileptiforme Entladungen, die im Dendritengebiet, im Bereich der erregenden Synapsen, am grössten sind. Wie IC ist auch der durch Acetylcholin (ACh) blockierte Strom IM (M für Muskarin) relativ spät; er ist aber nicht Ca abhängig. Die multiplen Wirkungen von ACh im Gehirn scheinen letztlich alle auf die Blockierung dieses Stromes zurückführbar zu sein und sie sind ebenfalls epileptogen. Daraus ergibt sich, dass alle erregenden Signale unter einer höchst wirksamen Kontrolle von hemmenden K-strömen stehen. Fallen diese Ströme weg, so kommt es zur "intrinsischen" Disinhibition, wie die Abbildungen 5 und 6 deutlich machen. K-ströme können auch durch andere Ionen blockiert werden. Caesium intrazellulär durch die Mikroelektrode appliziert blockiert IK, IA und IC, was zu dramatischen Änderungen in der Zellantwort auf einen Reiz resultiert (Abbildung 5b). Lithium hat eine ähnliche aber schwächere Wirkung; immerhin ist diese bereits in "therapeutischen" Dosen bemerkbar.



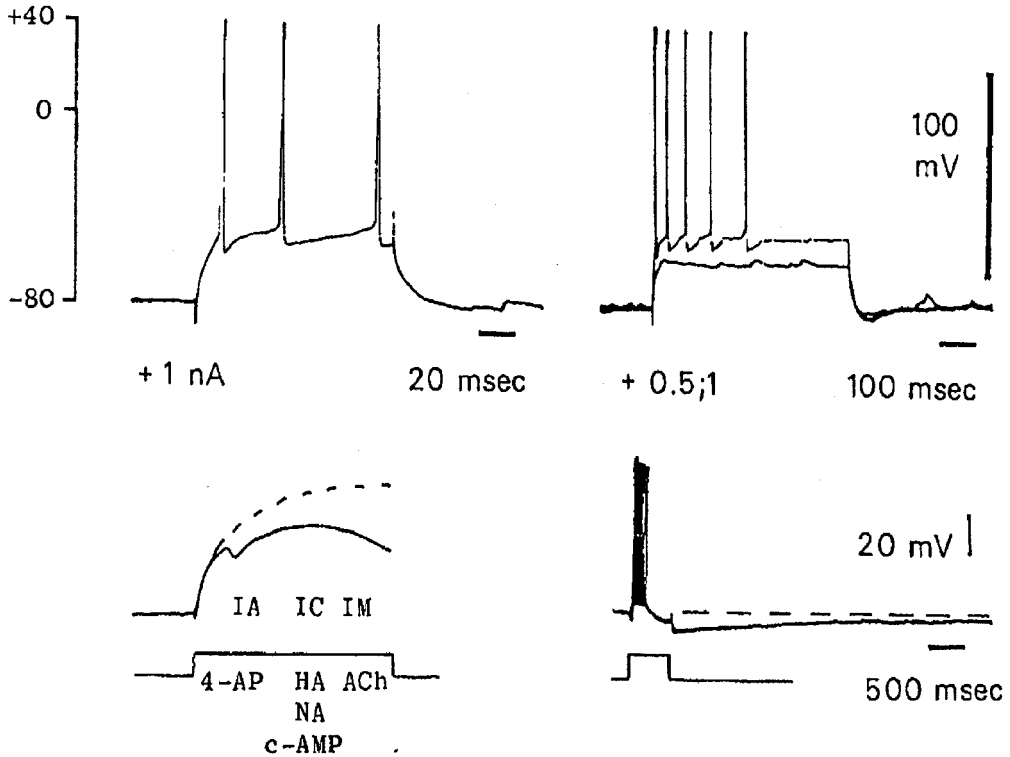


Abb. 5a. Die Wirkung von Kaliumströmen auf erregende Signale. Links unten gestrichelt die Reaktion einer passiven Zellmembran auf depolarisierende Strominjektion. Die reale Kurve weicht davon ab, weil verschiedene K - ströme ausgelöst werden. IA ist nur kurzfristig aktiv (transient) und wird von 4-aminopyridin (4-AP) blockiert (siehe Abb. 6). IK, der verzögerte Gleichrichter bewirkt hier die kurze Nachhyperpolarisation nach Aktionspotentialen. IC ist der Ca - aktivierte K - strom, der die Akkommodation der Aktionspotentialentladung (rechts oben) und die darauffolgende sekundenlange Nachhyperpolarisation bewirkt (rechts unten). IC wird von Histamin, Noradrenalin und zyklischem AMP antagonisiert, Adenosin steigert ihn. IM trägt auch zur Akkommodation bei, wird von Acetylcholin (Muskarin) blockiert.

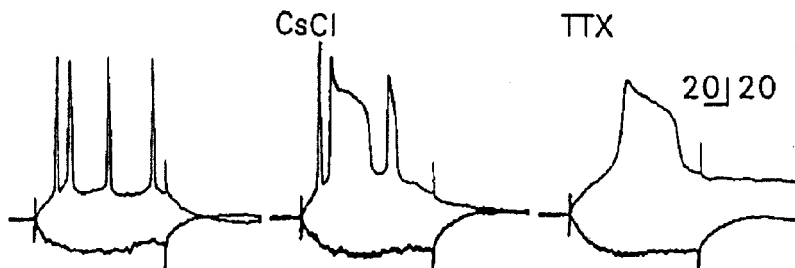


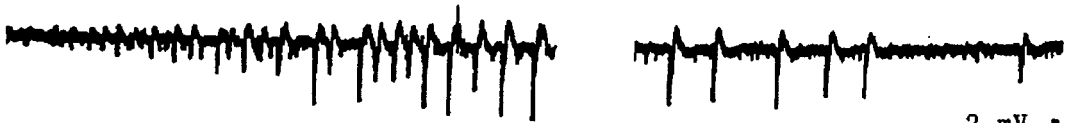
Abb. 5b. Blockierung von K - strömen durch intrazellulär injiziertes Caesium. Uebereinanderprojizierte Oszilloskopspuren für +, - 0.5 nA Strominjektion. Eine leichte Verbreiterung der Aktionspotentiale (AP) ist schon kurz nach dem Einstich in die Pyramidenzelle (links) zu sehen. In der Mitte sind Membranwiderstandszunahme und deutliche AP - verbreiterung zu sehen. Rechts wurde Tetrodotoxin, das die Natriumströme blockiert zugefügt. Das langsame Potential (Ca - spike) ist von einer langanhaltenden Depolarisation anstatt der üblichen Nachhyperpolarisation gefolgt.

STRATUM PYRAMIDALE



STRATUM RADIATUM

40 sec



2 mV

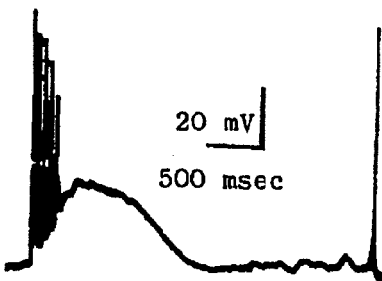
10 sec

Abb. 6a. Extrazellulär registrierte epileptische Aktivität in der Gegenwart von 4-aminopyridin (4-AP), das den A - Strom blockiert. Die dendritischen Entladungen im stratum radiatum sind grösser als die somatischen im stratum pyramidale.



1 sec 20 mV

Abb. 6b. Intrazelluläre Ableitung einer CA 1 Pyramidenzelle während 4-AP induzierter epileptischer Aktivität. Es sind spontane depolarisierende und hyperpolarisierende "shifts" zu sehen. Vermutlich sind diese Potentiale vor allem die Reaktion auf verstärkte explosive Transmitterfreisetzung an erregenden und hemmenden Synapsen, da eine Blockierung des A - Stromes zur Verbreiterung der präsynaptischen Aktionspotentiale und damit vermehrtem Ca - einstrom führt.



20 mV

500 msec

Abb. 6c. Paroxysmale Depolarisation (PDS) bei intrazellulärer Caesiumgabe. Nach intensiver initialer Entladung kommt es zur Aktionspotentialinaktivierung. Wegen Blockade des kalzium-aktivierten Kaliumstromes kommt es nicht zu der sonst üblichen Nachhyperpolarisation.

## Kommunikationsstörungen (Abbildung 4 links)

### Exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSP)

Die wichtigsten direkt erregend wirkenden Transmittoren sind wahrscheinlich die Glutaminsäure und die Asparaginsäure. Ein Ueberangebot an erregenden Aminosäuren oder Ueberempfindlichkeit der Aminosäurerezeptoren ist epileptogen. Gewisse exzitatorische Aminosäuren erregen die Zellen so stark, dass die Depolarisation und der damit verbundene Ca-einstrom nicht mehr kompensiert werden kann: "Excitotoxine" führen zum Zelltod. Es ist nicht klar, ob Störungen der erregenden Uebertragung direkt für Epileptogenese verantwortlich gemacht werden können. Auf jeden Fall sind Antagonisten dieser Aminosäuren interessante Kandidaten für zukünftige Antiepileptika. Die synaptische Erregung kann nicht getrennt von den beschriebenen intrinsischen Eigenschaften der prä- und postsynaptischen Membranen betrachtet werden, da diese das Ausmass der Erregung in einem sehr grossen Bereich modulieren. Neben den Ionenpumpen müssen hier auch aktive Aufnahmeprozesse der Membranen für die Transmittormoleküle berücksichtigt werden. Bei einem Versagen können die Ueberträgersubstanzen länger einwirken.

### Inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP)

Praktisch überall im Zentralnervensystem bestehen hemmende Verbindungen zwischen den Hauptzellen durch Interneurone. Klassisch die Renshawzellen im Rückenmark, die Glycin als Transmitter für die rekurrente Hemmung der Motoneurone verwenden. Im Gehirn und besonders auch im Hippokampus ist GABA der prominente Hemm - Transmitter, der von Korbzellen aus an Soma und Dendriten der Pyramiden- und der Granularzellen freigesetzt wird. Am Soma ist dies vor allem rückläufige Hemmung, da die Korbzellen von Kollateralen der Hauptzellen erregt werden, an den Dendriten ist die sogenannte Vorwärtshemmung [1,13] prominent. Am Soma wird eine Erhöhung der Chloridleitfähigkeit (gCl) ausgelöst, die zum Cl-einstrom und damit einer Hyperpolarisation, einem IPSP führt. Die Hemmung wird nicht nur durch die Hyperpolarisation, also eine Entfernung von der Feuerschwelle, sondern auch durch die Leitfähigkeitserhöhung bewirkt. Letztere führt zu einem Kurzschluss, der die Leitung von Signalen zum Soma verhindert. So ist es auch verständlich, dass GABA an den Dendriten eine depolarisierende aber

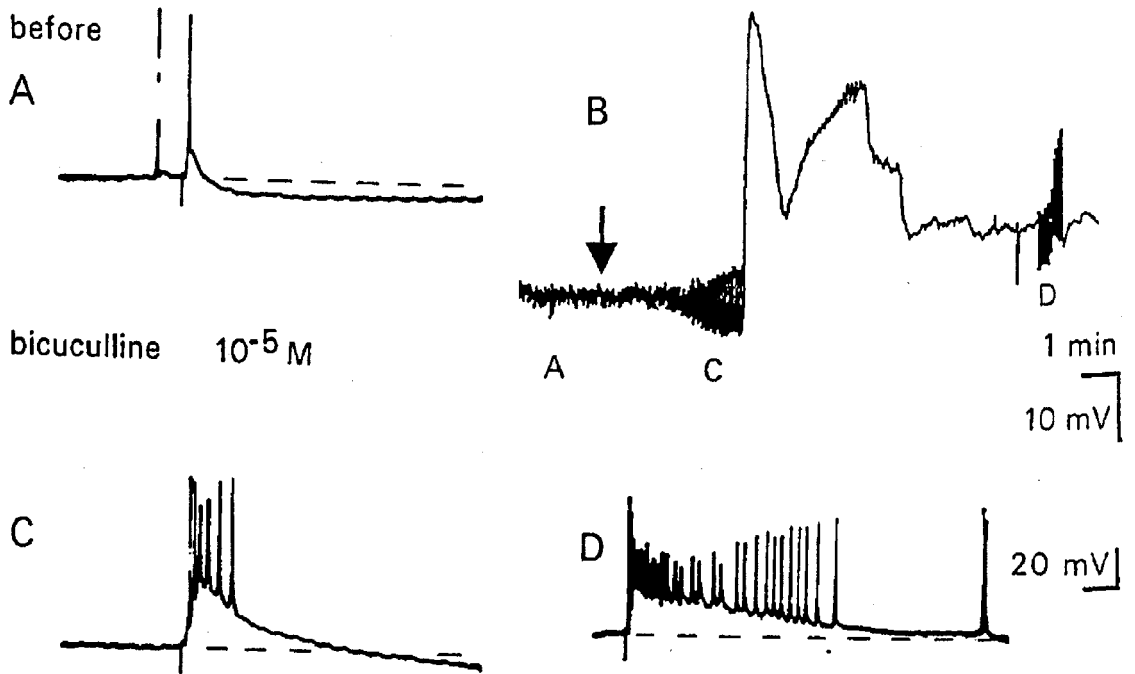


Abb. 7. Durch Bicucullin hervorgerufene epileptiforme Entladungen. Intrazelluläre Ableitung von einer CA 1 Pyramidenzelle. A zeigt ein spontanes AP, danach eine durch stratum radiatum Stimulation hervorgerufene EPSP - IPSP - sequenz. Die progressive Blockierung des IPSP durch Bicucullin demaskiert ein lang anhaltendes EPSP, das zu repetitiver (burst) Entladung führt. B zeigt das kontinuierlich registrierte Membranpotential (beachte die Zeitkalibration). Beim Pfeil wurde Bicucullin dem Perfusionsmedium zugefügt. Nach ca. 4 min wird "spreading depression" ausgelöst. Zeitkalibration A, C: 50 msec, B: 1 min, D: 200 msec.

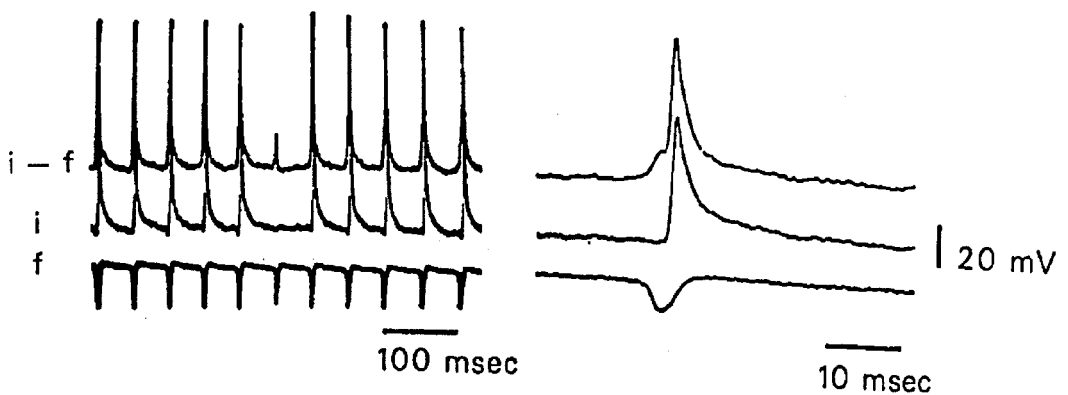


Abb. 8. Feld - Interaktion (ephaptische Uebertragung). Synchroner intra (i)- und extrazelluläre (f) Ableitung. Oben ist das Transmembranpotential, gewonnen durch Subtraktion der Potentiale (i - f). Das Feld führt zu einer Depolarisation, die über die Feuerschwelle reicht; ausser in einem Fall (links Mitte).

dennoch letztlich hemmende Wirkung hat. Neuerdings wurden zusätzlich GABA-B Hemmeffekte entdeckt die eine Kaliumleitfähigkeit (gK) steigern. Diese entsprechen der Wirkung des auch antiepileptisch wirksamen Antispastikums Baclofen (Lioresal). Eine Aufhebung der GABA-Hemmung oder eine Blockierung der Cl-Kanäle ist das klassische Modell für Epilepsie. Penicillin, Picrotoxin und Bicucullin rufen auf diese Weise Krämpfe hervor. Synaptische Potentiale sind natürlicherweise aber auch im Experiment kaum je eindeutig nur EPSPs oder IPSPs. Es handelt sich vielmehr um EPSP-IPSP - sequenzen, wobei die Entfernung des IPSP - anteils zur Demaskierung des vollen EPSP und zu multiplen Entladungen führt. An den Dendriten der Pyramidenzellen können die EPSPs in der Abwesenheit begleitender IPSPs (oder auch intrinsischer gKs, siehe oben) zu regenerativem Ca-einstrom führen. Die paroxysmalen Depolarisationen (PDS), ein Kardinalsymptom epileptischer Aktivität, können entweder als gigantische EPSPs [20] oder als disinhibierte Ca-APs [25] aufgefasst werden. Dieser Abschnitt über die synaptische Hemmung ist, gemessen an seiner Bedeutung für die Epileptogenese, absichtlich kurz abgehandelt. Dafür sind die allgemein weniger bekannten und beachteten Mechanismen ausführlicher geschildert.

#### Elektrische Synapsen

Obwohl das Gehirn vorwiegend mit chemischer Uebertragung operiert, sind in verschiedenen Strukturen spezifische elektrische Kontaktstellen (gap-junctions) nachgewiesen worden. Im CA 3 Feld des Hippokampus tragen sie zur Synchronisation dieser Schrittmacherregion bei, ihre Bedeutung für die Epileptogenese ist jedoch wahrscheinlich eher gering.

#### Feldeffekte (Ephaptische Uebertragung)

Der Ausdruck Ephapse wurde von Arvanitaki 1942 erstmalig gebraucht, um den Ort der Erregungsübertragung zwischen zwei übereinandergelegten Tintenfischaxonen zu beschreiben. Ephapse heisst Berührungsstelle, Synapse dagegen "enger Kontakt, Verbindung". Die Nomenklatur ist nicht ganz einheitlich, ebenso wie die Auffassungen über die Bedeutung der elektrischen Feldeffekte für physiologische und pathologische Funktionen. Wir bleiben bei der folgenden Definition für ephaptische Uebertragung: Elektrische Interaktion benachbarter erregbarer Zellen ohne anatomisch differenzierte Verbindung. Korn und Faber [21] haben die physiologische Bedeutung elektrischer Felder beim Goldfisch

(Mauthnerzelle) und im Kleinhirn gezeigt, während uns der Nachweis zumindest für "epileptische" Bedingungen im Hippokampus gelang [10,19]. Die enge Packung besonders der CA 1 Pyramiden und die Bündelung ihrer langen Dendriten führt besonders bei synchroner Entladung einiger benachbarter Zellen zu einem Feld, das gross genug ist, um fernere benachbarte Zellen soweit zu depolarisieren, dass sie selbst wieder feuern und ein Feld erzeugen (Abbildung 8).

### Glia

Das Gehirn enthält mehr Glia- als Nervenzellen. Diese sind keineswegs nur inertes Füllmaterial, sondern erfüllen wichtige Funktionen, die auch für die Epileptogenese höchst bedeutungsvoll sind. Nervöse Aktivität führt zur Kaliumanreicherung im extrazellulären Raum, was wiederum einen depolarisierenden Effekt bedeutet. Normalerweise wird das Kalium jedoch rasch von Gliazellen aufgesogen. Eine Beeinträchtigung dieses Prozesses muss katastrophale, epileptogene Folgen haben [5,6].

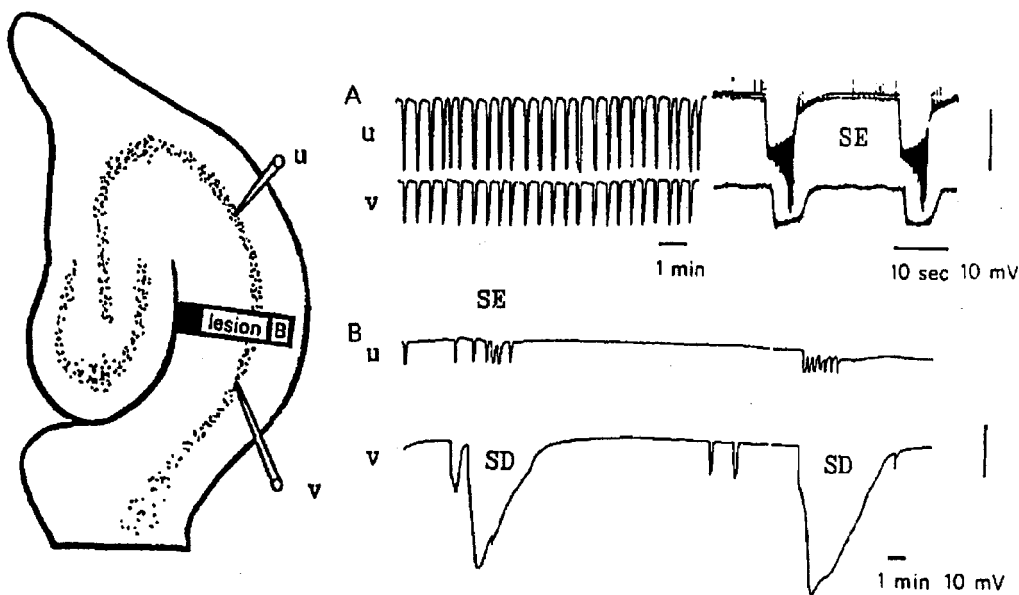


Abb. 9. Spreading excitation (SE) und depression (SD) in Kalzium - defizientem Milieu. A: synchrone spontane Gruppenentladungen in CA 1 abgeleitet als Feld - bursts von zwei über 1 mm voneinander entfernten Elektroden (u,v). Die Synchronisation geschieht hier durch Feldeffekt und Kaliumanhäufung. Die Feld - bursts bestehen aus einer Gleichstromverschiebung (Negativierung) und daraufgesetzten Populationsspiques, besonders bei A oben (schwarze Flächen). B: Die CA 1 region wurde durch einen Schnitt zertrennt. Auf einer Seite trat SD auf, gleichzeitig auf der anderen Seite mehrere Phasen von SE. Diese Synchronisation wird durch eine Kaliumwelle besorgt.

## AUSBREITUNG EPILEPTISCHER ENTLADUNGEN

### Synapsen

Ausbreitung und Entstehung von Epilepsie lassen sich streng genommen ebensowenig getrennt betrachten, wie Kommunikations- und intrinsische Störungen der Nervenzellen. Wie normale Signale wird das epileptische Signal zur Ausbreitung zunächst einmal die üblichen Wege benutzen. In Gebieten wo die Hemmprozesse funktionieren wird eine übermässige Erregung jedoch rasch erstickt, es kommt zum Hemmungshof, der einen Focus umgibt.

### Kalium

Kann eine extrazelluläre K-anreicherung nicht kontrolliert werden, so ist die Erregung benachbarter Zellen unausweichlich: es kommt zu einer Kettenreaktion, die unabhängig von synaptischer Uebertragung sich über anatomische Grenzen hinweg ausbreiten kann. Depolarisation von Nervenendigungen kann sogar zum rückwärtigen Feuern von AP führen (z.B. in thalamo-corticalen Bahnen).

### "Spreading Excitation" (SE)

Werden Hippokampusschnitte einem Ca-defizienten (mit Magnesium angereicherten) Medium ausgesetzt, so kommt die synaptische Uebertragung binnen kurzem zum Erliegen. Dennoch entwickelt sich etwas später eine ausgeprägte Synchronisationstendenz. Es treten sogar spontane rhythmische Burst-Entladungen auf, hauptsächlich in der CA 1 Region. Eine detaillierte Analyse dieser sich ohne Synapsen ausbreitenden Erregung hat das Ineinanderwirken von ephaptischer Uebertragung und K-anhäufung gezeigt [10]. Auf Grund ihrer Synchronisation können diese Entladungen sehr leicht extrazellulär als "field bursts" registriert werden. Sie feuern mit grosser Regelmässigkeit über viele Stunden hinweg und haben eine hohe Empfindlichkeit gegen pharmakologische Manipulationen bewiesen [11]. Insbesondere könnten sie ein effizientes Screening-Modell für die Entwicklung von Antiepileptika abgeben. Wir haben bereits begonnen, die verschiedenen Wirkungstypen zu charakterisieren [18]. Carbamazepin (Tegretol) und Diphenylhydantoin sind sehr effektiv im Gegensatz zu Barbituraten, Benzodiazepinen und Valproat (Depakine). In diesem Modell wirken Medikamente, die postsynaptische Membraneigenschaften verändern,

nicht dagegen diejenigen, die eher synaptische Mechanismen beeinflussen.

### "Spreading Depression" (SD)

Dieses Phänomen beginnt wie die zuvor beschriebene spreading excitation (SE) mit einer intensiver Gruppenentladung, die aber hier in einen Zusammenbruch des Membranwiderstandes mündet, das Membranpotential stellt sich nahe bei 0 ein. Dies ergibt sich aus der Subtraktion des Feldpotentials vom intrazellulären Potential. SD wandert mit einer Geschwindigkeit von wenigen mm/sec durch das Nervengewebe, ohne sich an anatomische Grenzen zu halten. SD kann auch in der Abwesenheit von synaptischer Uebertragung ausgelöst werden und ist mit einer massiven Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration verbunden ("Kalium-Welle"). Im Normalfall kommt es während SD auch zu einem massiven Ca-einstrom; dieser ist jedoch nicht notwendig, da das Phänomen auch in Ca-defizientem, Mg-reichem Medium vorkommt. Die Ca-antagonisten Verapamil und D600 unterdrücken SE und SD, was wir auf die an Nervenzellen eher unspezifische Kanalblockierung dieser Drogen zurückführen [10,24]. Das Vorkommen von SD wird nicht nur bei klassischen Krämpfen sondern auch als Ursache der Migräne vermutet.



Abb. 10. Spreading depression (SD). Intrazelluläre Ableitung, oben Registrierung durch eine Oszilloskopkamera, unten durch einen Stiftschreiber (APs sind nicht zu sehen, 2 Phasen von SD mit minutenlanger Nachhyperpolarisation). Oben: Aufwärtsstriche sind Aktionspotentiale (APs), Abwärtsablenkungen wurden durch Strominjektion (-0.5 nA) erzeugt: Sie zeigen den Zusammenbruch des Membranwiderstandes während der SD an.



## KINDLING UND LANGZEITPOTENZIERUNG

Dies sind zwei Formen von synaptischer Plastizität, deren Mechanismen eng verwandt oder identisch aber noch nicht aufgeklärt sind. Kindling nennt man das Hervorrufen progressiv epileptischer Antworten auf wiederholte elektrische oder chemische Stimulation [7]. Offenbar lernen die betroffenen Nervenzellen das pathologische Verhalten bis hin zur selbständigen Epilepsie mit spontanen Anfällen. Die Langzeitpotenzierung (LTP) wurde zuerst von Bliss und Lomo [4] als eine permanente Vergrößerung synaptischer Potentiale in der area dentata nach nur einmaliger kurzdauernder repetitiver Stimulation des die fissura hippocampi perforierenden Pfades vom entorhinalen Cortex her beschrieben. Diese Phänomene weisen eindrücklich auf die Gefährlichkeit von Krämpfen für das weitere Schicksal eines Epileptikers hin. Eine bleibende Verstärkung synaptischer Erregung führt zu progressiver Ausweitung nach jedem Anfall. LTP ist streng auf die tetanisch aktivierten Synapsen beschränkt und wird allgemein als ein einfaches elektrophysiologisches Modell für Lernvorgänge und Gedächtnis betrachtet. Alle Synapsen zeigen nach repetitiver Reizung eine vorübergehende Zunahme der Potentiale, die posttetanische Potenzierung (PTP). LTP kommt dagegen nur im Hippokampus (vielleicht auch im Neocortex) vor und beruht auf einem von PTP verschiedenen Mechanismus. PTP dauert nur einige Sekunden, genau so lange, wie in den synaptischen Endigungen eine Erhöhung des freien Ca vermutet wird (residual Ca theory). Für LTP scheint als auslösendes Agens ein kräftiger Ca-einstrom festzustehen, es ist jedoch noch nicht einmal sicher, ob das Phänomen prä- oder postsynaptisch (oder beides) ist [3,4]. Wir haben die Rolle inhibitorischer Vorgänge bei LTP untersucht und synaptische Disinhibition ausgeschlossen [13], aber Anhaltspunkte gewonnen für eine intrinsische Disinhibition [14]. Bei Blockierung von K-strömen in einzelnen CA 1 Pyramidenzellen konnten wir, im Gegensatz zu benachbarten Zellen mit normalen K-strömen, nie LTP auslösen. Es ist also möglich, dass das eindringende Ca, vielleicht über einige Zwischenstufen, K-Kanalproteine verändert oder die Ca-bindungsfähigkeit subsynaptisch gelegener Proteine (im endoplasmatischen Reticulum) erhöht. Der letztere Fall wäre mit einer Verminderung des durch Ca-einstrom ausgelösten K-stromes (IC), verbunden. Wir haben auch Hinweise, die gegen eine Modulation der anderen erwähnten K-ströme (IK,

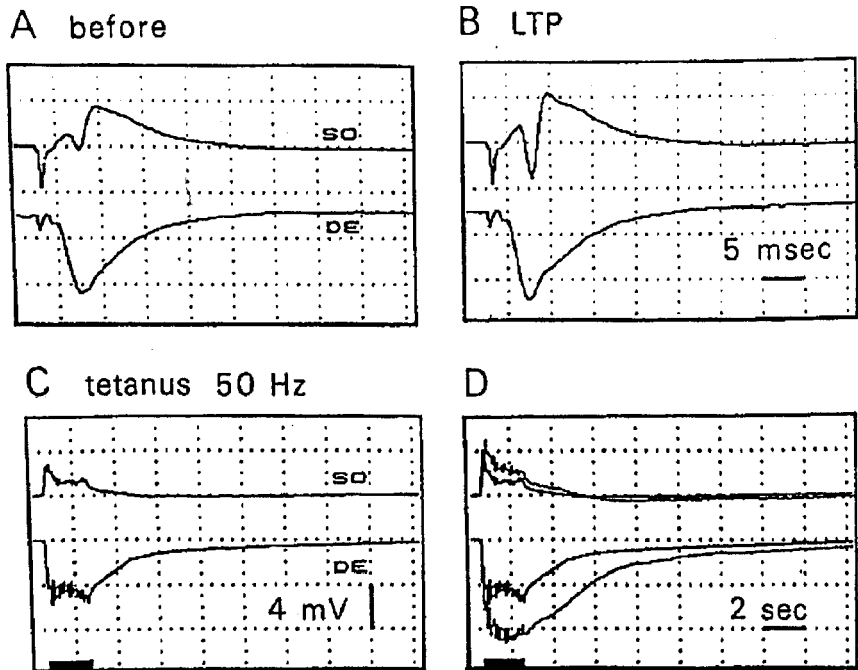


Abb. 11a. Synaptische Plastizität. Synchroner Ableitungen im Soma - (stratum pyramidale) und Dendritenbereich (stratum radiatum). Das synaptische Potential und der Populationsspike (A, DE, SO) sind noch eine Stunde nach einer kurzdauernden tetanischen Reizung vergrößert (B); Langzeitpotenzierung (LTP) ist eingetreten. C zeigt die Gleichstromauslenkungen, die ein 2 sec dauernder Tetanus (50 Hz, schwarzer Balken) in diesem Gebiet erzeugt. Dieser Tetanus wurde nach 1 Stunde wiederholt, die Auslenkung besonders im Dendritengebiet ist nun viel grösser (D). Zum Vergleich ist der erste Tetanus noch einmal abgebildet.

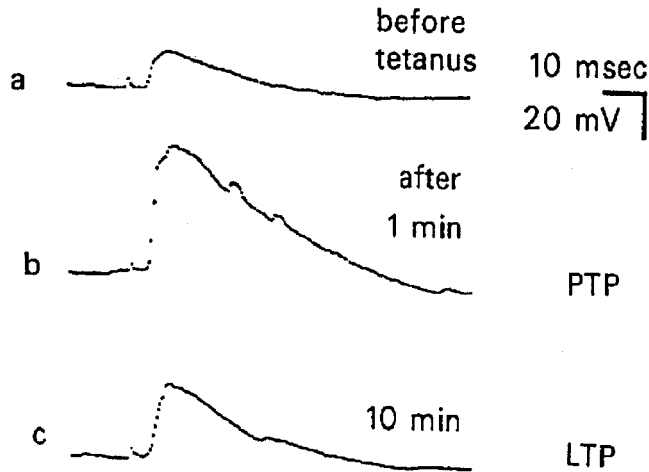
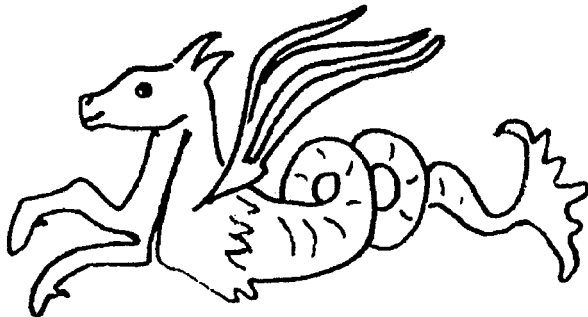


Abb. 11b. Posttetanische (PTP) und Langzeitpotenzierung intrazellulär registriert. a: EPSP Kontrolle, 8 Durchgänge gemittelt. b: PTP. c: LTP.

IA, IM) durch LTP sprechen. Dieser Mechanismus ist der Wirkung von Histamin und Noradrenalin ähnlich [12,23].

#### SCHLUSSBEMERKUNGEN

Es hat sich gezeigt, dass pathologische Veränderungen aller Grundeigenschaften der Nervenzelle für Entstehung und Ausbreitung von Epilepsie bedeutsam sein können. In der Vergangenheit wurde der synaptischen Hemmung mit Recht grosse Beachtung geschenkt. Die Unterdrückung von inhibitorischen Potentialen ist ein mächtiger epileptogener Mechanismus, wohl nicht nur im Modell. Mit neuen Einsichten in die Biophysik der Nervenzellen sind jedoch eine Reihe von weiteren Mechanismen aufgetaucht, die wahrscheinlich für die klinische Epilepsie mindestens ebenso bedeutungsvoll sind. Besonders die verschiedenen Kaliumströme und ihre Regulierung durch Transmittoren oder den intrazellulären Kalziumspiegel verdienen unsere Beachtung. Hier ist ein Verbindungsglied zwischen den genetischen Eigenschaften, dem Energiehaushalt, den biochemischen Ereignissen und den elektrischen Lebensäusserungen der Nervenzelle. Es darf mit Fug und Recht angenommen werden, dass auch ein einzelnes, isoliertes Neuron epileptisch sein kann; zum Verständnis des Phänomens Epilepsie muss allerdings die nähere und weitere Umgebung und letztlich der gesamte Organismus mitbetrachtet werden. Immerhin ist die klassische Einsicht von R. Jung, dass Epilepsie auf einer Störung der Balance zwischen Erregung und Hemmung beruhe, weiterhin gültig. Eine Vertiefung unserer Kenntnisse über Epilepsie auch auf zellulärer Ebene wird vielleicht schon in naher Zukunft bessere Therapiemöglichkeiten eröffnen.



## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Alger, B.E. & Nicoll, R.A. (1982). Feed-forward dendritic inhibition in rat hippocampal pyramidal cells studied in vitro. *J. Physiol. (Lond)* 328, 105-123.
- [2] Andersen, P., Bliss, T.V.P. & Skrede, K.K. (1971). Lamellar organization of hippocampal excitatory pathways. *Exp. Brain Res.* 13, 222-238.
- [3] Andersen, P., Sundberg, S.H., Sveen, O., Swann J.W. and Wigström, H., Possible mechanisms for long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices from guinea pigs, *J. Physiol.*, 302 (1980) 463-482.
- [3a] ARVANITAKI, A. (1942). Effects evoked in an axon by the activity of a contiguous one. *Journal of Neurophysiology* 5, 89-108.
- [4] Bliss, T. & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentata area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)* 232, 331-356.
- [5] Dietzel, I., Heinemann, U., Hofmeier, G. & Lux, H.D. (1980). Transient changes in the size of the extracellular space in the sensorimotor cortex of cats in relation to stimulus induced changes in potassium concentration. *Exp. Brain Res.* 40, 432-439.
- [6] Gardner-Medwin, A.R. (1983). Analysis of potassium dynamics in mammalian brain tissue. *J. Physiol.* 335, 393-426.
- [7] Goddard, G., McIntyre, D. and Leech, C. (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* 25, 295-330.
- [8] Buckle, P.J. & Haas, H.L. (1982). Enhancement of synaptic transmission by 4-aminopyridine in hippocampal slices of the rat. *J. Physiol.* 326, 109-122.
- [8a] Haas, H.L. (1982). Cholinergic disinhibition in hippocampal slices of the rat. *Brain Res.* 233, 200-204.
- [8b] Haas, H.L. (1982). Lithium and synaptic transmission in the mammalian brain. In: *Basic mechanisms in the action of lithium*, ed. Emrich, H.M., Aldenhoff, J.B. & Lux, H.D. *Int. Congr. Ser.* 572, pp 71-79, Elsevier
- [8c] Haas, H.L. & Gähwiler, B.H. (1980). Do enkephalins directly affect calcium-spikes in hippocampal pyramidal cells? *Neuroscience Lett.* 19, 89-92.



- [9] Haas, H.L. & Greene, R.W. (1984). Adenosine enhances afterhyperpolarization and accommodation in hippocampal pyramidal cells. *Pflügers Arch.* in press
- [10] Haas, H.L. & Jefferys, J.G.R. (1984). Low-calcium field burst discharges of CA1 pyramidal neurones in rat hippocampal slices. *J. Physiol. (Lond.)* 354, 185-201.
- [11] Haas, H.L., Jefferys, J.G.R., Slater, N.T. and Carpenter, D.O. (1984). Modulation of low calcium induced field bursts in the hippocampus by monoamines and cholinomimetics. *Pflügers Arch.* 400, 28-33.
- [12] Haas, H.L. & Konnerth A. (1983). Histamine and noradrenaline decrease calcium-activated potassium conductance in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 302,432-434.
- [13] Haas, H.L. & Rose, G. (1982). Long-term potentiation of excitatory synaptic transmission in the rat hippocampus: the role of inhibitory processes. *J. Physiol.* 329, 541-552.
- [14] Haas, H.L. & Rose, G. (1984). The role of inhibitory mechanisms in hippocampal long term potentiation. *Neuroscience Lett.* 47, 301-306.
- [15] Haas, H.L. & Ryall, R.W. (1980). Is excitation by enkephalins of hippocampal neurones in the rat due to presynaptic facilitation or to disinhibition? *J.Physiol.* 308, 315-330.
- [16] Haas, H.L., Schaerer, B. & Vosmansky, M. (1979). A simple perfusion chamber for the study of nervous tissue slices in vitro. *J. of Neuroscience Meth.* 1, 323-325.
- [17] Haas, H.L., Wieser, H.G. and Yasargil, M.G. (1983). 4-Aminopyridine and fiber potentials in rat and human hippocampal slices. *Experientia* 39, 114-115.
- [18] Hood, T.W., Siegfried, J. & Haas, H.L. (1983). Analysis of carbamazepine actions in hippocampal slices of the rat. *Cell.Mol.Neurobiol.* 3, 213-220.
- [19] Jefferys, J.G.R. & Haas, H.L. (1982). Synchronized bursting of CA 1 hippocampal pyramidal cells in the absence of synaptic transmission. *Nature* 300, 448-450.
- [20] Johnston, D. & Brown, T.H. (1981). Giant synaptic potential hypothesis for epileptiform activity. *Science* 211,294-297.
- [21] Korn, H. & Faber, D.S. (1980). Electrical field effect interactions in the vertebrate brain. *Trends in Neurosciences* 3, 6-9.
- [21a]LEAO, A.A.P. (1972). Spreading depression. In *Experimental Models*

- of Epilepsy, ed. PURPURA, D.P., PENRY, J.K., TOWER, D., WOODBURY, D.M. & WALTER, R., 173-196 Raven, New York.
- [22] Lux, H.D., Loracher, C. & Neher, E. (1970). The action of ammonium on postsynaptic inhibition of cat spinal motoneurons. *Exp. Brain. Res.* 11, 431-447.
- [23] Madison, D.V. & Nicoll, R.A. (1982). Noradrenaline blocks accommodation of pyramidal cell discharge in the hippocampus. *Nature* 299, 636-638.
- [23a] SCHWARTZKROIN, P.A. (1983). Mechanisms of cell synchronization in epileptiform activity. *Trends in Neurosciences* 6, 157-160.
- [24] Slater, N.T., Haas, H.L. & Carpenter, D.O. (1983). Kinetics of acetylcholine activated cation channel blockade by the calcium antagonist D-600 in aplysia neurons. *Cell.Mol.Neurobiol.* 3, 329-344.
- [25] Wong, & Prince, (1979). Dendritic mechanisms underlying penicillin-induced epileptiform activity. *Science* 204, 1228-1238.

Dank für Unterstützung dieser Arbeiten gebührt der "Liga gegen Epilepsie", dem "Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung (3.585.75; 3.396.78; 88.134.0.83)", der "Stiftung für Wissenschaftliche Forschung an der Universität Zürich" und der "Hartmann Müller-Stiftung für Medizinische Forschung".