

Der neurophysiologische Mechanismus des epileptischen Anfalles

Autor(en): **Gloor, Pierre**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **18 (1962)**

PDF erstellt am: **29.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309119>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus dem «Montreal Neurological Institute» und dem «Department of Neurology and Neurosurgery», McGill University, Montreal, Canada

Der neurophysiologische Mechanismus des epileptischen Anfalles

Von Pierre Gloor

Die Frage nach der Ursache des epileptischen Anfalles ist eine der ersten, die sich die medizinische Forschung gestellt hat; finden wir doch schon im 5. Jahrhundert vor Christus im Corpus Hippocraticum den ersten Versuch, den epileptischen Anfall auf naturwissenschaftlicher Grundlage zu erklären. Es verstrichen jedoch über zweitausend Jahre, bis in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts *Hughlings Jackson* eine Hypothese über den Mechanismus des epileptischen Anfalles entwickeln konnte, welche bis auf den heutigen Tag ihre Gültigkeit nicht nur aufrecht erhalten konnte, sondern durch die Ergebnisse der Experimentalforschung mehr und mehr gerechtfertigt wurde. Im Jahre 1870 erklärte *Jackson* den epileptischen Anfall als die Folge einer exzessiven Entladung der grauen Substanz des Gehirns.

Obwohl diese Theorie nun bald hundert Jahre alt ist, so hat die neurophysiologische Forschung bis heute ihr wenig beigefügt; hat sie sich doch darauf beschränkt zu zeigen, daß die von *Jackson* postulierte exzessive Entladung der grauen Substanz tatsächlich erfolgt. Aber sogar dieser Nachweis hat mehr als 50 Jahre auf sich warten lassen, bis die Entwicklung der Elektroenzephalographie durch *Hans Berger* es ermöglichte, die normalen und pathologischen Entladungen der zentralnervösen Organe am Menschen direkt nachzuweisen. Mit Hilfe der Mikroelektrodentchnik ist es nun auch möglich, den Anfallsprozeß an der einzelnen Nervenzelle direkt zu beobachten.

Die Fülle dieser Beobachtungen hat die Jacksonsche Hypothese voll bekräftigt, hat uns aber wenig gelehrt über die Ursache dieser exzessiven Entladung von Nervenzellen. Die Frage, warum die normalen homöosta-

tischen Mechanismen im epileptischen Anfall versagen, ist immer noch ungelöst.

In den nachfolgenden Ausführungen möchte ich darlegen, in welcher Weise wir versucht haben, diesem Problem näher zu kommen und wie wir, auf Grund unserer Experimente zu einer Hypothese geführt wurden, welche uns vielleicht einen Schritt näher in der Richtung auf ein Verständnis des Anfallsgeschehens bringen wird. Die Frage nach dem Mechanismus des epileptischen Anfalles ist eigentlich eine doppelte. Erstens handelt es sich darum, herauszufinden, welche Bedingungen erfüllt sein müssen, damit eine Nervenzellpopulation plötzlich so sehr aus dem durch das Kräftespiel erregender und hemmender Prozesse bestimmten Gleichgewicht geworfen wird, daß die Erregungsprozesse alle Schranken überrennen und zu einer explosiven Entladung führen, welche für eine bestimmte Zeitspanne sich selbst zu unterhalten im Stande ist und demzufolge vorübergehend in einem neuen Gleichgewichtszustand verharret. Dies führt uns zur zweiten Frage, nämlich derjenigen nach den bestimmenden Faktoren dieses neuen, abnormalen Gleichgewichtszustandes. Wir haben, in Zusammenarbeit mit Dr. *Sperti* und Dr. *Vera*, versucht, diese Frage am experimentell erzeugten Anfallsprozeß im Ammonshorn der Katze zu studieren. Wir wählten das Ammonshorn als Untersuchungsobjekt nicht nur seiner niedrigen Krampfschwelle halber, sondern auch wegen seiner außerordentlich klaren histologischen Struktur. Die Nervenzellkörper und die Dendriten des Ammonshorns liegen in scharf voneinander abgegrenzten Schichten und die pyramidalen Neurone dieses Gehirnteiles sind in solcher Weise nebeneinander parallel angeordnet, daß die apikalen dendritischen und die basalen axonalen Pole jeder einzelnen Pyramidenzelle in entgegengesetzter Richtung orientiert sind und gleichnamige Strukturen in der gleichen Schichttiefe anzutreffen sind (Abb. 1). Dies erleichtert die Interpretation der elektrischen Felder, welche während normaler und paroxysmaler epileptischer Aktivität entstehen, außerordentlich, und erlaubt es, Rückschlüsse über den grundlegenden Mechanismus normaler und pathologischer Prozesse zu ziehen. Die Anfallsentladungen wurden im Ammonshorn der leicht narkotisierten Katze durch repetitive elektrische Reizung der entorhinalen Rinde oder der Fimbria Hippocampi erzeugt. Die Form der so erzeugten Anfallsentladung im Ammonshorn war mit beiden Reizmethoden identisch. Demzufolge drängt sich die Schlußfolgerung auf, daß das im Ammonshorn aufgezeichnete und das Ende der Reizung überdauernde Anfallsgeschehen einen lokal sich abspielenden Krampfprozeß darstellt und nicht bloß einen passiven, projizierten Anfallsvorgang repräsentiert, welcher durch eine, am Orte der Reizung ablaufende Primärentladung unter-

halten wird. Eine solche Interpretation wäre im Falle der Reizung eines reinen Faserbündels, wie es die Fimbria darstellt, ohnehin höchst unwahrscheinlich. Doch sogar wenn die Krampfentladung durch Reizung der entorhinalen Rinde erzeugt wird, zeigt die gleichzeitige Ableitung der Krampfströme sowohl am Orte der Reizung, in der entorhinalen Rinde,

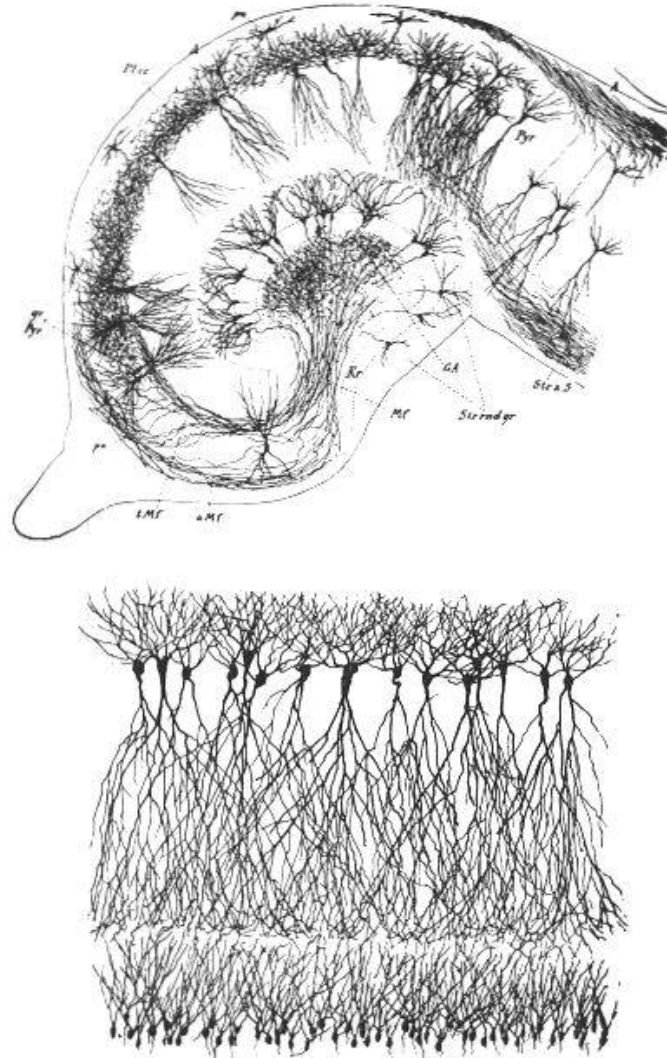


Abb. 1. Struktur des Ammonshorns in Golgi-Imprägnationspräparaten. – *Oben:* Ammonshorn und Gyrus Dentatus einer jungen Katze (A: Alveus; GA: Geflecht der Axone der Körnerzellen; Kr: Körnerzellschicht des Gyrus Dentatus; Mf: Moosfasern, Hauptbündel; Plic: Plexus Intercellularis der Pyramidenzellen; Pyr: Pyramidenzellen des dorsalen Blattes des Ammonshorns; Str.z.S.: Stratum zonale des Subiculum auf das obere Blatt des Ammonshorns übergehend; gr.Pyr.: Große Pyramidenzellen mit ihrer Fortsetzung in die Höhlung des Gyrus Dentatus; oMf: Moosfasern, oberflächliches Blatt; pz: Polymorphe Zellen des Ammonshorns; tMf: Moosfasern, tiefes Blatt). – *Unten:* Pyramidenzellen des Ammonshorns (obere Schicht) und Körnerzellen des Gyrus Dentatus (untere Schicht) im Golgi-Präparat. Die Zellkörper und Dendriten sind in von einander getrennten Schichten angeordnet. Die breiteste Schicht ist diejenige der apikalen Dendriten der Ammonshornpyramidenzellen. Diese besitzen auch basale Dendriten, währenddem die Körnerzellen des Gyrus Dentatus nur apikale Dendriten aufweisen. (Aus A. Koelliker: Handbuch der Gewebelehre des Menschen, zweiter Band, Verlag Wilhelm Engelmann, Leipzig 1896.)

als auch im Ammonshorn, daß nach Ende der Reizung das Krampfgeschehen in der entorhinalen Rinde vom Ammonshorn aus getrieben wird, und nicht umgekehrt.

Die elektrische Aktivität des Ammonshorns vor, während und nach dem Anfall, wurde mit Glas-Mikroelektroden abgeleitet, welche mit einer Natrium- oder Kaliumchloridlösung gefüllt waren. Diese Technik erlaubte es, sowohl die Aktivität einzelner Zellen extracellulär abzuleiten, als auch die elektrischen Feldveränderungen in den verschiedenen Schichttiefen des Ammonshorns zu registrieren. Der Gebrauch von Gleichstromverstärkern erlaubte es, nicht nur die kurzfristigen Entladungsprozesse zu studieren, sondern auch die langdauernden, sogenannten Gleichspannungsveränderungen gleichzeitig zu verfolgen.

Bevor wir das Anfallsgeschehen als solches in Betracht ziehen, ist es notwendig, in kurzen Worten die Konfiguration der elektrischen Felder im «Ruhezustand» zu beschreiben und zu erörtern, in welcher Weise die kurzfristigen Potentialveränderungen, welche durch Einzelreize der entorhinalen Rinde und der Fimbria erzeugt werden, dieses Feld verändern. Wenn wir in diesem Zusammenhang von «Ruhezustand» reden, so meinen wir damit denjenigen Zustand, in dem außer der «spontanen» Aktivität keine direkte oder indirekte Reizung des Ammonshorns erfolgt. Im «Ruhezustand» besteht zwischen Pyramidenzellschicht einerseits und basaler und apikaler Dendritenschicht andererseits ein elektrisches Potentialgefälle von ungefähr 4 mV, wobei die Dendriten um diesen Betrag sich positiv zu den Pyramidenzellkörpern verhalten (Abb. 2). In dem tiefer in der Ammonsformation liegenden Gyrus Dentatus treffen wir grundsätzlich dieselbe Situation an, nur finden wir im Hilus desselben, sehr wahrscheinlich wegen des Fehlens basaler Dendriten, keinen Abfall des Gleichspannungsniveaus in positiver Richtung. Im «Ruhezustand» demzufolge, repräsentiert die Pyramidenzelle des Ammonshorns ein doppeltes elektrisches Dipol, mit zwei entgegengesetzt ausgerichteten positiven Enden und einem negativen Zentrum. Eine Erregungswelle, welche über Cajals direkte temporo-ammonische Bahn das Ammonshorn erreicht, erzeugt eine ungefähr 15–30 Millisekunden dauernde Depolarisationswelle im Bereich der apikalen Dendriten. Diese Depolarisationswelle repräsentiert die Summe einer großen Zahl von postsynaptischen, exzitatorischen Potentialen, welche an den axo-dendritischen Synapsen der direkten temporo-ammonischen Bahn, mit den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen des Ammonshorns und den Körnchenzellen des Gyrus Dentatus sich entwickeln. Die elektrische Polarität dieser Welle ist negativ in den apikalen Dendriten und positiv in der Basalregion, d. h. in der Pyramidenzellschicht und in der Gegend der basalen Dendriten

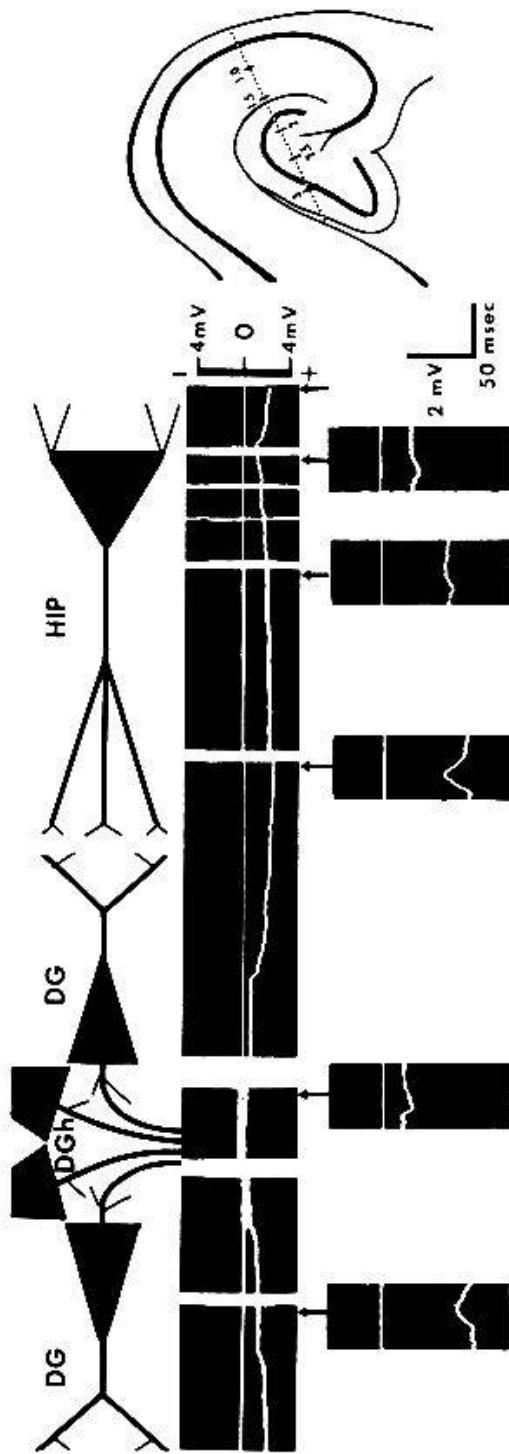


Abb. 2. Gleichspannungsprofil im Ammonshorn im « Ruhezustand » und Reizantworten auf Einzelreize in der entorhinalen Rinde, wie sie in den verschiedenen Schichten der Ammonsformation aufgezeichnet werden können. (DG: Gyrus Dentatus; DGh: Hilus des Gyrus Dentatus; HIP: Hippocampus oder Ammonshorn.) – *Obere Reihe:* Aufzeichnung des Gleichspannungsprofils im « Ruhezustand », mit Hilfe einer Mikroelektrode, welche progressiv die verschiedenen Schichten der Ammonsformation entlang der im histologischen Schema angegebenen Linie durchdrungen hat. Während der Messung dieses Gradienten wurde keine äußerliche Reizung angewendet. Horizontaler oberer Kathodenstrahl: Basislinie; unterer Kathodenstrahl: Ruhespannungsprofil. Die dendritischen Regionen verhalten sich positiv in Bezug auf die Zellschichten. – *Untere Reihe:* Reizantworten im Ammonshorn und Gyrus Dentatus auf Einzelreize der entorhinalen Rinde. Die Reizantworten superponieren sich mit entgegengesetzter Polarität auf das Ruhespannungsprofil, welches abgelesen werden kann als Differenz zwischen dem Niveau des oberen Strahles (Basislinie), und dem unteren Strahl, welcher die Reizantwort aufzeichnet. (Verstärkung in der unteren Reihe dreimal so groß, als in der oberen.)

(Abb. 2). Das elektrische Spannungsgefälle zwischen Zellen und apikalen Dendriten wird demzufolge temporär vermindert.

Im Falle einer Erregungswelle, welche das Ammonshorn über die Fimbria erreicht, spielt sich ein analoger Prozeß im Bereich der basalen Dendriten ab und führt zu einer gleichartigen Veränderung des Spannungsgefälles, aber diesmal zwischen basalen Dendriten und dem Pyramidenzellsoma.

Repetitive Reizung der entorhinalen Rinde mit einer Frequenz von ungefähr 10–20 Hz führt zu weiteren Veränderungen des elektrischen Feldes. Zunächst erfolgt eine kurzfristige, negative Verschiebung des Gleichspannungsniveaus in allen Schichten des Ammonshorns, ein Effekt, der durch Summation negativer Reizantwortungskomponenten mit langer Latenzzeit zustande kommt (Abb. 3). Diese Phase wird jedoch bald abgelöst durch eine graduelle Entwicklung einer negativen Gleichspannungsverschiebung in der apikalen Dendritenschicht und einer positiven Verschiebung in der Pyramidenzell- und basalen Dendritenschicht (Abb. 3 und 4). Gleichzeitig erfolgt oft eine Erhöhung der Einzelreizantworten, welche dieselbe elektrische Polarität aufweisen, wie die sich nun entwickelnde Gleichspannungsverschiebung. Es kommt also demzufolge zu einer weiteren Umgestaltung des elektrischen Feldes. Die Positivität der apikalen Dendritenschicht verschwindet, und mit jeder Depolarisationswelle kann es nun zur vorübergehenden Umpolung des ursprünglichen Spannungsgefälles zwischen apikalen Dendriten und Pyramidenzellschicht kommen. Im Verlauf dieser Entwicklung kommt es zu einer Steigerung der Einzelzellentladungen in der Pyramiden-schicht (Abb. 3). Mit Einzelreizen ist die Depolarisationswelle in den apikalen Dendriten oft nicht im Stande, das Soma der Pyramidenzelle genügend zu beeinflussen, um ein auf das Axon sich weiter propagierendes Aktionspotential auszulösen. Mit der Umkehr des Potentialgefälles, das sich unter repetitiver Reizung ergibt, übt anscheinend die apikale Dendritenschicht einen genügend starken kathodischen Erregungseffekt auf das Soma aus, um die Wahrscheinlichkeit axonal sich weiter propagierender Zellentladungen signifikant zu erhöhen.

Ähnliches ereignet sich mit repetitiver Reizung der Fimbria, wo die negative Gleichspannungsverschiebung sich jedoch im Bereich der basalen Dendriten und Zellen abspielt, wobei die apikalen Dendriten eine positive Gleichspannungsverschiebung zeigen. Wenn nun die repetitive Reizung der entorhinalen Rinde lange genug fortgesetzt wird, so ereignet sich eine erneute Umkehr der Gleichspannungsverschiebung. Die positive Gleichspannungsverschiebung in den apikalen Dendriten und die negative Gleichspannungsverschiebung in der Basalregion kommen zu Ende, keh-

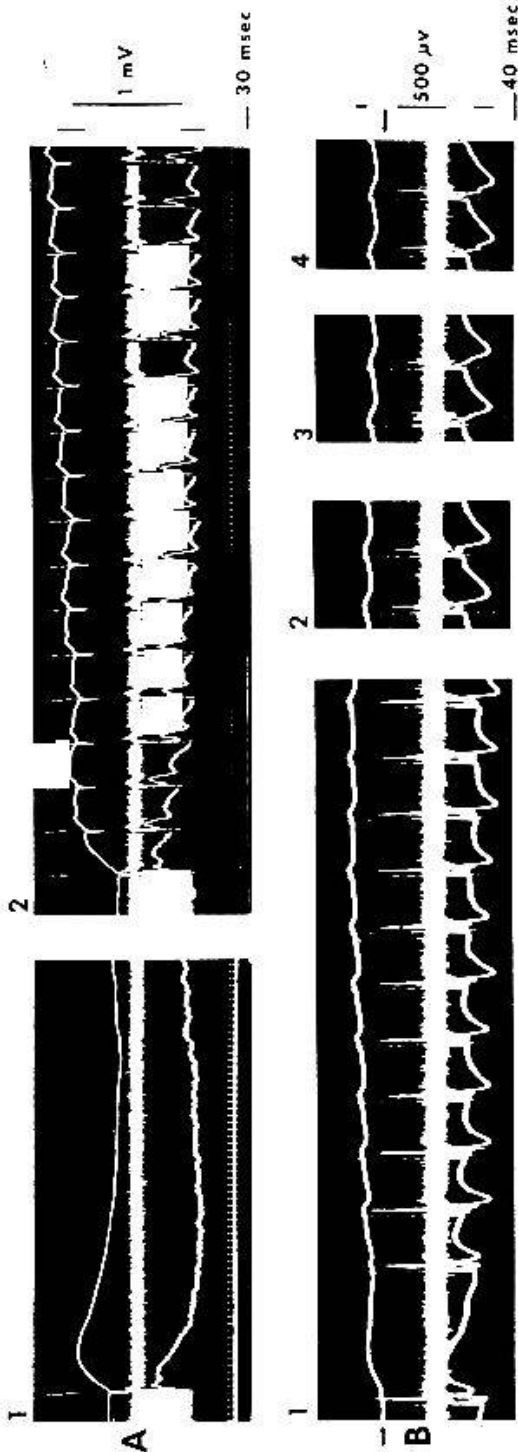


Abb. 3. Gleichspannungsverschiebung und Veränderung der Einzelreizantworten in der apikalen Dendritenschicht des Ammonshorns (A) und in der Pyramidenzellschicht des Ammonshorns (B), hervorgerufen durch repetitive Reizung der entorhinalen Rinde. In A und in B erfolgt die Aufzeichnung der Aktivität im Kathodenstrahloszillographen durch dieselbe Mikroelektrode, aber mit drei verschiedenen Filtersystemen, welche gleichzeitig mit drei verschiedenen Strahlen des Oszillographen aufgezeichnet werden. Oberer Strahl: Gleichspannungsverstärkung mit Hochfrequenzfilter. Mittlerer Strahl: Wechselstromverstärkung mit Niederfrequenzfilter. Dritter Strahl: Wechselstromverstärkung mit Zeitkonstante 0,2. - A: *Apikale Dendritenschicht*: 1. Einzelreizantwort negativ, gefolgt von einer späten Antwortkomponente negativer Polarität. 2. Beginn der repetitiven Reizung der entorhinalen Rinde mit 15 Hz. Summierung der negativen Reizantwortkomponenten mit langer Latenz führt zu einer negativen Gleichspannungsverschiebung. Etwas später erfolgt eine Erhöhung der primären Reizantwort, die zu einer erneuten negativen Gleichspannungsverschiebung führt. - B: *Pyramidenzellschicht*: 1. Einzelreizantwort, hierauf Anfang der repetitiven Reizung der entorhinalen Rinde mit 12 Hz. Die Einzelreizantwort besteht aus einer positiven Primärantwort, welche hier jedoch fast vollständig maskiert wird, einerseits durch eine negative Komponente mit superponierter Einzelzellentladung und durch die nachfolgende, späte negative Reizantwortkomponente negativer Polarität. Die positive Polarität der primären Reizantwort tritt jedoch klar zutage während der nachfolgenden repetitiven Reizung, wo es zu einer Erhöhung dieser Reizantwort kommt, mit gleichzeitiger Verminderung der Amplitude der negativen Reizantwortkomponente langer Latenz. In 1, am Anfang der repetitiven Reizung, kommt es zu einer negativen Gleichspannungsverschiebung durch Summierung der negativen Reizantwortkomponenten mit langer Latenzzeit. 2, 3 und 4 zeigen Umkehr der Gleichspannungsverschiebung in positiver Richtung mit gleichzeitiger Erhöhung der positiven Primärantwort.

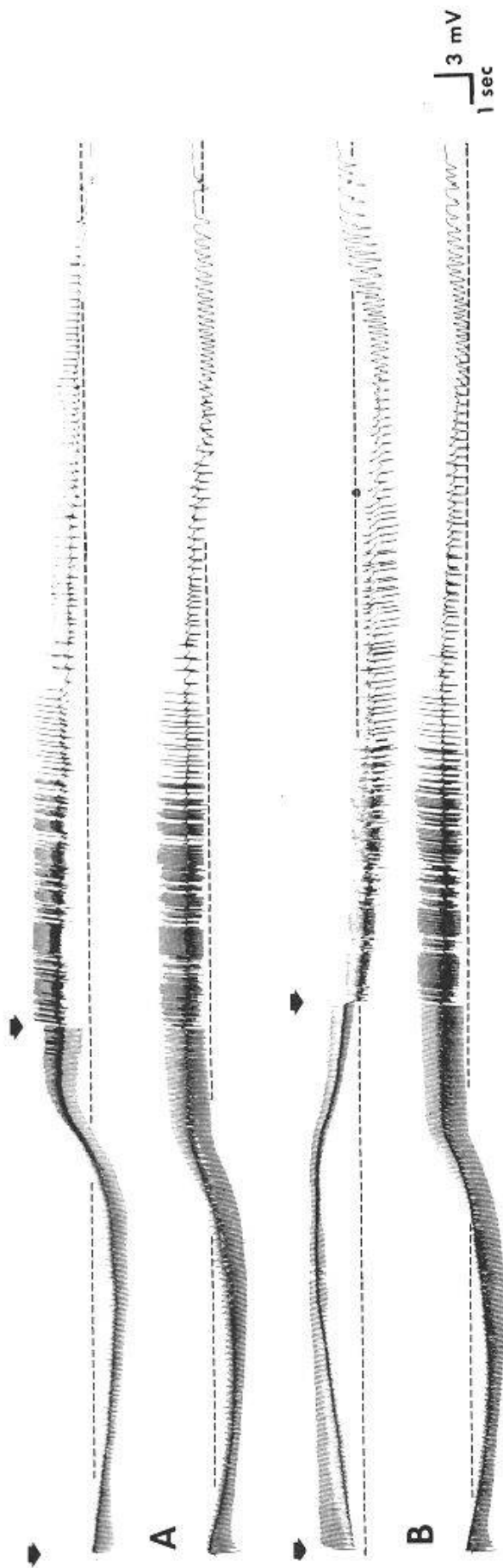


Abb. 4. Gleichspannungsverschiebung in der Ammonsformation während repetitiver Reizung der entorhinalen Rinde, welche zur Entwicklung eines sich selbst aufrechterhaltenden Anfallsprozesses führt. (Tintenschreiberaufzeichnung auf Papier.) – A, obere Linie: Basalregion des Ammonshorns; A, untere Linie: Hilus des Gyrus Dentatus. – B, obere Linie: Apikale Dendritenschicht des Ammonshorns; B, untere Linie: Hilus des Gyrus Dentatus, wie in A, untere Linie. – Im Verlauf der repetitiven Reizung der entorhinalen Rinde erfolgt eine initiale, kurzandauernde negative Gleichspannungsverschiebung in allen Positionen, welche von einer positiven Verschiebung in der Basalregion und im Hilus des Gyrus Dentatus gefolgt wird, mit gleichzeitiger, negativer Gleichspannungsverschiebung in der apikalen Dendritenschicht. Diese Gleichspannungsverschiebungen kehren ihre Richtung um, wenn der Anfallsprozeß in Gang kommt. Die Pfeile geben das Ende der repetitiven Reizung an, worauf eine weitere Verstärkung der Gleichspannungsverschiebung einsetzt.

ren ihre Richtung um und es entwickelt sich graduell eine beträchtliche Elektro-Negativität in der Basalregion und eine entsprechende Positivität in der apikalen dendritischen Region, welche zu einem Spannungsgefälle führen, das beträchtlich steiler ist, als im vorangehenden Zustand und ungefähr 10 mV betragen kann (Abb. 4). Wenn an diesem Punkt die repetitive Reizung gestoppt wird, findet man, daß nunmehr das Ammons-horn fähig ist, dieses abnorme Spannungsgefälle zu halten, ja zu verstärken und daß dieser Zustand mit einer sich selbst aufrechterhaltenden Anfallsentladung einhergeht.

Wenn die Fimbria repetitiv gereizt wird, so kommt es zu einem ähnlichen Geschehen, nur wird dann das Spannungsgefälle nicht umgepolt, da die für den Anfall charakteristische Spannungsabfallsrichtung bereits vor ihrer Entwicklung, allerdings mit geringerem Gefälle, sich ausbildet, d. h. die Basalregion wird elektro-negativ und die apikale Dendritenschicht elektro-positiv. Der Beginn des Anfalles ist dann lediglich durch eine Steigerung des vorangehenden Spannungsgefälles gekennzeichnet. Im Anfallsprozeß selbst ist also das Gleichspannungsprofil im Ammons-horn dasselbe, ob nun der Anfallsprozeß durch repetitive Reizung der entorhinalen Rinde oder der Fimbria zustande gekommen ist.

Wenn wir nun einen Blick auf die kurzfristigen Erregungsprozesse werfen, welche sich diesen langsamen Spannungsverschiebungen überlagern, so findet man, daß, wenn die präparoxysmale in die paroxysmale Anfallsaktivität übergeht, es zur Entwicklung von charakteristischen Erregungsabläufen kommt, welche durch eine regelmäßig wiederkehrende Folge von Entladungskomplexen gekennzeichnet sind, die aus folgenden Elementen bestehen (Abb. 5): Erstlich, eine kurzdauernde Spitzenentladung, welche in der Basalregion zwei- oder dreiphasig ist und oft mit Einzelzellentladung verbunden ist. In der apikalen Dendritenschicht erscheint diese initiale Entladung entweder in der Form einer einphasig positiven oder in der Form einer zwei- oder dreiphasigen Spitzenentladung. Auf diese erste Komponente folgt in der Basalregion eine langsamere, einphasige, negative Spitzenentladung, welche letztlich von einer positiven Welle gefolgt wird. Einzelzellentladung mag während der einphasigen Negativität erfolgen, wird aber während der positiven Welle nicht angetroffen. In den apikalen Dendriten erscheint diese Phase des Entladungskomplexes in der Form einer positiven Welle, deren früher Anteil die einphasige, negative Spitzenentladung der Basalregion reflektiert und deren späterer Anteil zeitlich mit der positiven Welle der Basalregion zusammenfällt.

Das Entladungsmuster ist dasselbe, ob nun der Anfall von der entorhinalen Rinde oder von der Fimbria erzeugt wird. Wir interpretieren die

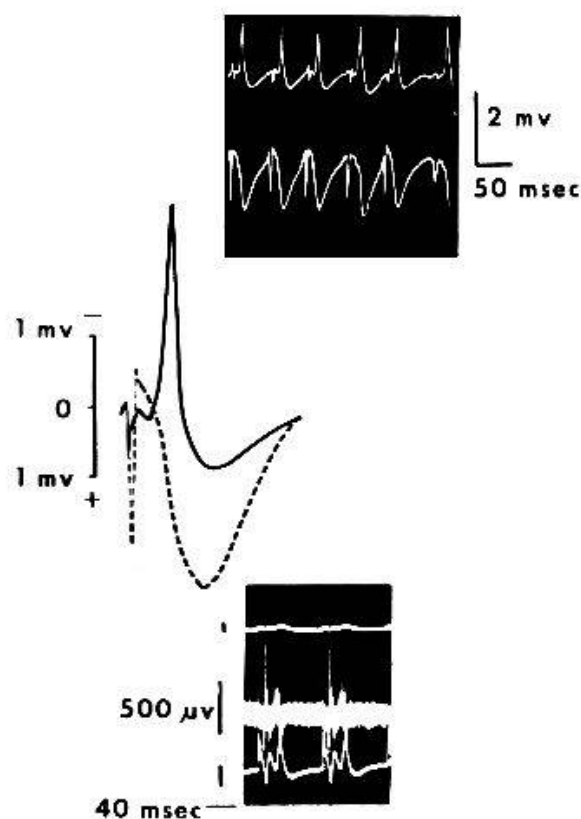


Abb. 5. Kurzfristige Entladungsprozesse während eines typischen Ammonshornanfalls. – *Oben rechts*: Ausschnitt aus einem sich selbst aufrecht erhaltenden Anfall, welcher durch Reizung der entorhinalen Rinde erzeugt wird. Oberer Strahl: Entladungsmuster in der Basalregion. Unterer Strahl: Entladungsmuster in der apikalen Dendritenschicht, gleichzeitig mit zwei Mikroelektroden aufgezeichnet. – *In der Mitte* sind je ein Entladungskomplex der Basalregion und der apikalen Dendritenschicht übereinander projiziert. Ausgezogene Linie: Entladungsmuster der Basalregion; gestrichelte Linie: Entladungsmuster der apikalen Dendritenschicht des Ammonshorns. – *Unten*: Ausschnitt aus dem Entladungsmuster eines Ammonshornanfalles in einem anderen Experiment, kurz vor dem Absetzen der repetitiven Reizung der entorhinalen Rinde. Alle drei Kathodenstrahlen zeichnen die Aktivität durch dieselbe Mikroelektrode in der Pyramidenzellschicht auf. Filter- und Verstärkungsanordnung, wie in Abb. 3 B. Einzelzellentladung erfolgt mit der rasch ablaufenden, initialen zwei- oder dreiphasigen Spitzenentladung und ebenfalls mit der darauffolgenden einphasigen, negativen Spitze, währenddem die später auftretende positive Welle nicht mit Einzelzellentladung vergesellschaftet ist.

initiale Spitzenentladung als die Summe synchronisierter Aktionspotentiale, welche von der Zellschicht in die Axone weitergeleitet werden. Die einphasige negative Spitze in der Basalregion entspricht wahrscheinlich der Erregung der basalen Dendriten, welche dadurch zustande kommt, daß die Entladungen, die durch die Axone der Pyramidenzellen abfließen, durch ihre Kollateralen auf die Basaldendriten benachbarter Pyramidenzellen fortgeleitet werden. Die Interpretation dieser einphasigen, negativen Spitze der Basalregion als eine Erregung der Basaldendriten wird verstärkt durch die Beobachtung, daß diese Spitze im Anfalls-

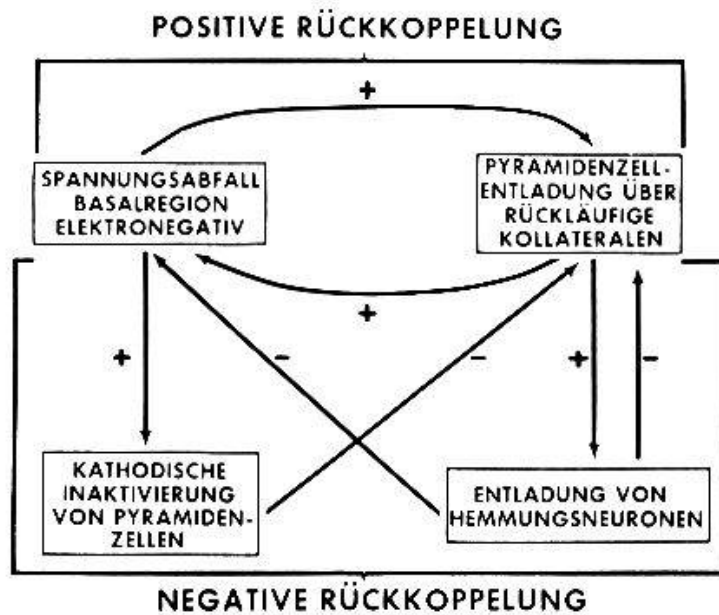


Abb. 6. Schema des epileptischen Anfallsmechanismus.

entladungsmuster des Gyrus Dentatus fehlt, wo bekanntlich die Körnchenzellen nur apikale und keine basalen Dendriten besitzen.

Die dritte Komponente, die positive Welle, stellt wahrscheinlich einen Hemmungsprozeß dar, welcher durch sekundäre Erregung hemmender Neurone zustande kommt. Das Fehlen von Einzelzellentladungen während dieser Phase und andere Beobachtungen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, unterstützen diese Ansicht. Alle diese Prozesse spielen sich vorwiegend in der Basalregion ab, d. h. die Pyramidenzellsomata, ihre Axone und Kollateralen, sowie die Basaldendriten und wahrscheinlich Korbzellen und Sekundärneurone des Stratum Oriens nehmen daran aktiven Anteil, während die apikalen Dendriten mehr oder weniger passiv diesem Prozeß folgen. Die Frage erhebt sich nun, in welcher Weise diese wiederkehrenden, rasch ablaufenden Entladungsprozesse mit den langsamen Verschiebungen des Gleichspannungspotentials im Zusammenhang stehen. Wir haben immer wieder beobachtet, daß die negative Gleichspannungsverschiebung in der Basalregion dann zustande kommt oder, wenn schon vorhanden, sich dann merklich verstärkt, wenn die Form der kurzfristigen Entladungsprozesse darauf hinweist, daß die Erregungsabläufe der Basalregion sich nicht nur merklich verstärkt haben, sondern auch diejenigen in anderen Schichten des Ammonshorns bei weitem überschatten. Die repetitiven Entladungen der Pyramidenzellen und der Umstand, daß Kollateralverbindungen bestehen, welche diese Erregungen auf die gesamte Basalschicht, speziell auf die Basaldendriten, zu verteilen imstande sind, führten zu einer Summation von Depolarisationsprozessen in dieser Region und zur langsamen Entwicklung einer negativen Gleichspannungsverschiebung.

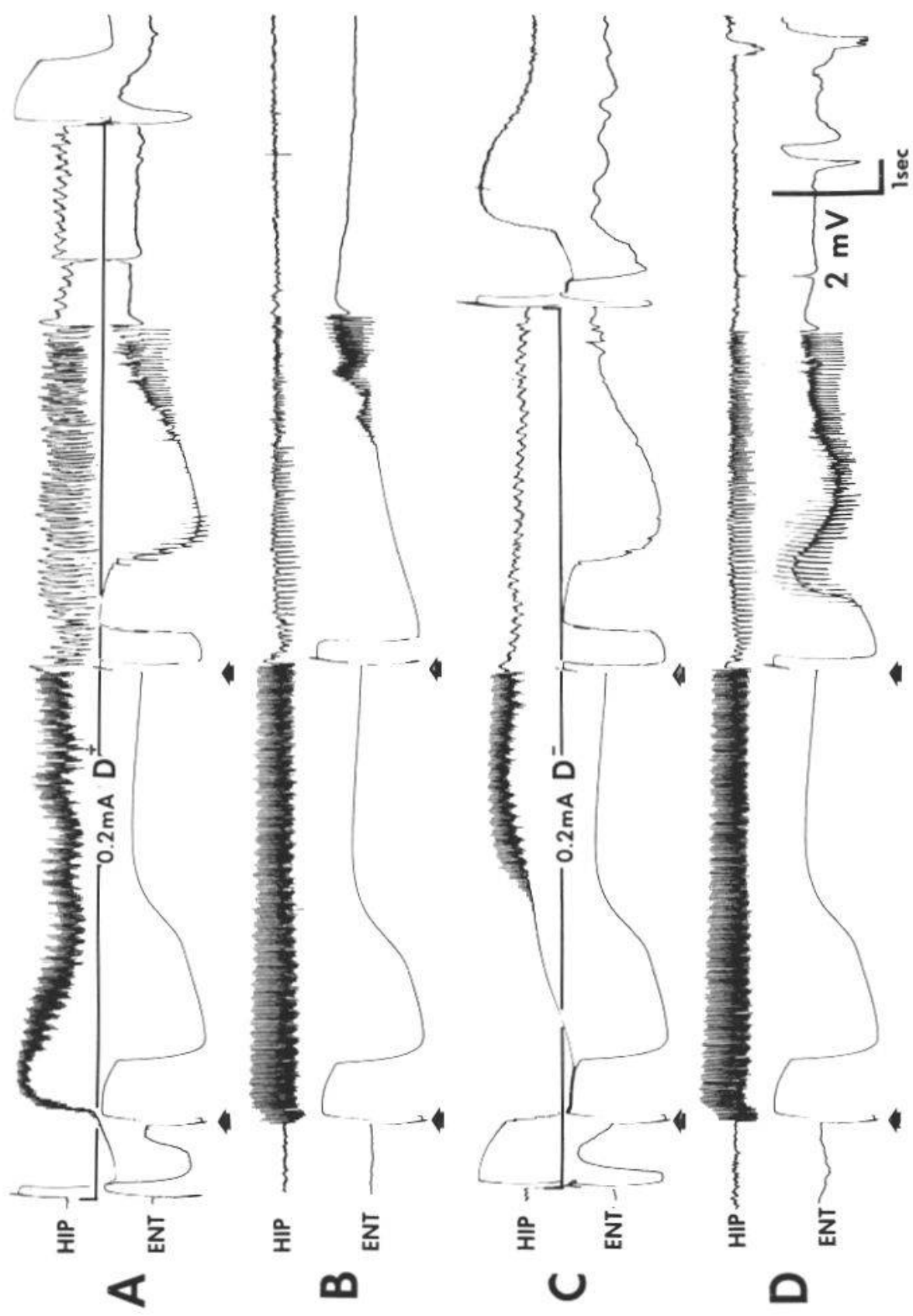


Abb. 7 (Legende nebenstehend).

Wie ist es nun zu erklären, daß diese Vorgänge nach vorübergehendem Intensitätsanstieg zu einem Zustand führen, der genügend innere Stabilität besitzt, um als epileptischer Anfallsprozeß sich für mehrere Sekunden, ja Minuten, aufrecht zu erhalten? Zwei Faktoren scheinen für diese Entwicklung verantwortlich zu sein. 1. Das Vorhandensein eines steilen Spannungsgefälles, entlang der Zellachse des Neurons, mit relativer Negativität in der Nachbarschaft des somato-axonalen Verbindungsstückes und relativer Positivität in den zellfernen, apikalen Dendritenverästelungen. 2. Ein Verknüpfungsmuster der Zellen, welches es ermöglicht, daß die von den Zellen ausfließenden Aktionspotentiale rückläufige Kollateralverbindungen vorfinden, durch welche die Basalsegmente benachbarter, gleichnamiger Neurone in den Erregungsprozeß rekrutiert werden. Diese beiden Prozesse stehen gegenseitig in einem Verhältnis positiver Rückkopplung, d. h., daß eine Steigerung der Aktivität des einen Faktors rückwirkend eine Steigerung der Aktivität des anderen hervorruft (Abb. 6). So wird eine erhöhte Entladungsfrequenz der Zellen durch die efferenten Axone und rückläufigen Kollateralen zu einer Steigerung des Spannungsgefälles führen, welches durch Entwicklung einer kathodischen Verschiebung des Gleichspannungsniveaus im Bereich der somato-axonalen Segmente benachbarter Neurone eine Steigerung ihrer Entladungsfrequenz bewirkt. Daß dem so ist, wird wahrscheinlich gemacht durch die Ergebnisse der künstlichen, elektrischen Polarisierung des Ammonshorns, welche im Verlauf einer provozierten Anfallsentladung angelegt wird (Abb. 7). Eine solche künstliche Polarisierung löst dann eine Steigerung des Anfallsgeschehens aus, wenn sie ein Spannungsgefälle erzeugt, das gleich orientiert ist wie dasjenige, das spontan während eines Anfalls sich entwickelt, währenddem ein entgegengesetzt orientiertes künstliches Spannungsgefälle zu einer Hemmung des Anfallsgeschehens führt.

Es ist jedoch klar, daß eine positive Rückkopplung dem System keine Stabilität verleihen würde, ganz im Gegenteil, ein Gleichgewichtszustand wäre unter diesen Umständen ausgeschlossen. Manchmal ist das auch in

Abb. 7. Polarisierung des Ammonshorns während einer Anfallsentladung, welche durch repetitive, entorhinale Reizung mit 12 Hz erzeugt wurde. Die Dauer der Polarisierung ist durch eine horizontale Linie in A und C angegeben. B und D zeigen Kontrollen, ohne Polarisierung. — A: Effekt einer Polarisierung mit 0,2 mA Stromstärke, mit apikalen Dendriten positiv in Bezug auf die Basalregion. C: Effekt einer Polarisierung mit 0,2 mA Stromstärke, mit apikalen Dendriten negativ in Bezug auf die Basalregion. A, B, C und D in chronologischer Reihenfolge: Erhöhung der Anfallspotentiale in A, keine Anfallsentladung in C (die nach abgesetzter Reizung sichtbaren Potentialschwankungen in C sind Artefakte, welche durch den Polarisationsstrom hervorgerufen werden). (Aus Gloor P., Vera C.L., Sperti L. und Ray S.N.: *Epilepsia* 2, 42–62 [1962].)

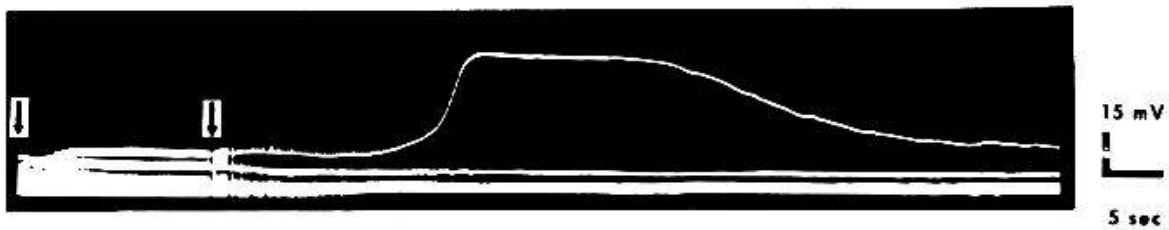


Abb. 8. Auf langsam laufendem Film aufgezeichnete Gleichspannungsveränderungen im Ammonshorn während repetitiver Reizung der entorhinalen Rinde und nachfolgender Anfallstätigkeit. Oberer Strahl: Bipolare Ableitung zwischen zwei Mikroelektroden in der Basalregion (2 mm Interelektrodenabstand). Zweiter und dritter Strahl: Monopolare Ableitung zwischen zweiter Mikroelektrode und Referenzelektrode auf dem Os frontale (erster und zweiter Strahl: Gleichspannungsverstärkung; dritter Strahl: Wechselspannungsverstärkung). Im Bereich der ersten Mikroelektrode erfolgt eine extreme negative Gleichspannungsverschiebung, welche spät während dem Anfallsprozeß sich entwickelt und anscheinend diesen zum Abschluß bringt. (Aus Gloor P., Sperti L. und Vera C.: Physiologie de l'Hippocampe, Colloques Internationaux du Centre National de la Recherche Scientifique No. 107, 1961.)

der Tat nicht der Fall, und Entladungsintensität und Spannungsgefälle steigern sich so sehr, daß ein extremer Zustand sich entwickelt, in welchem die physiologischen Grundbedingungen für repetitive Entladung der Zellmembran nicht mehr erfüllbar sind. Die negative Gleichspannungsverschiebung in der Basalregion nimmt dann derart extreme Werte an, daß es zu einer kathodischen Inaktivierung der Zellmembranen durch exzessive Depolarisation kommt und dadurch die Entladung ein Ende nimmt (Abb. 8). In solchen Fällen werden extrem negative Spannungsverschiebungen in der Basalregion gemessen und die synchronisierten Zellentladungen, welche in hochvoltige Spitzenpotentiale zusammenfließen, brechen rasch zusammen und verschwinden. Dies kann zum vollständigen Abbruch des Anfallsgeschehens führen; manchmal jedoch ist die Inaktivierung nur vorübergehend und unvollständig und das extreme Spannungsgefälle, das nun nicht mehr durch repetitive Entladung genügend unterhalten wird, beginnt abzufallen. Ist ein genügend niedriger Wert erreicht, so ist die kathodische Inaktivierung der Nervenzellen nicht mehr effektiv und der Entladungsprozeß beginnt von neuem (Abb. 9).

Meistens entwickelt sich jedoch ein derart extremes Spannungsgefälle nicht, wahrscheinlich dank der bremsenden Wirkung, der mit dem Anfallsgeschehen verkoppelten Hemmungsprozesse, welche in den positiven Wellen der kurzdauernden Entladungsabläufe ihren Ausdruck finden. Diese, in der Basalregion stets wiederkehrenden, positiven Potentiale widersetzen sich der Entwicklung einer extremen Gleichspannungsverschiebung. Es kommt zu einem Gleichgewichtszustand, auf Grund nega-

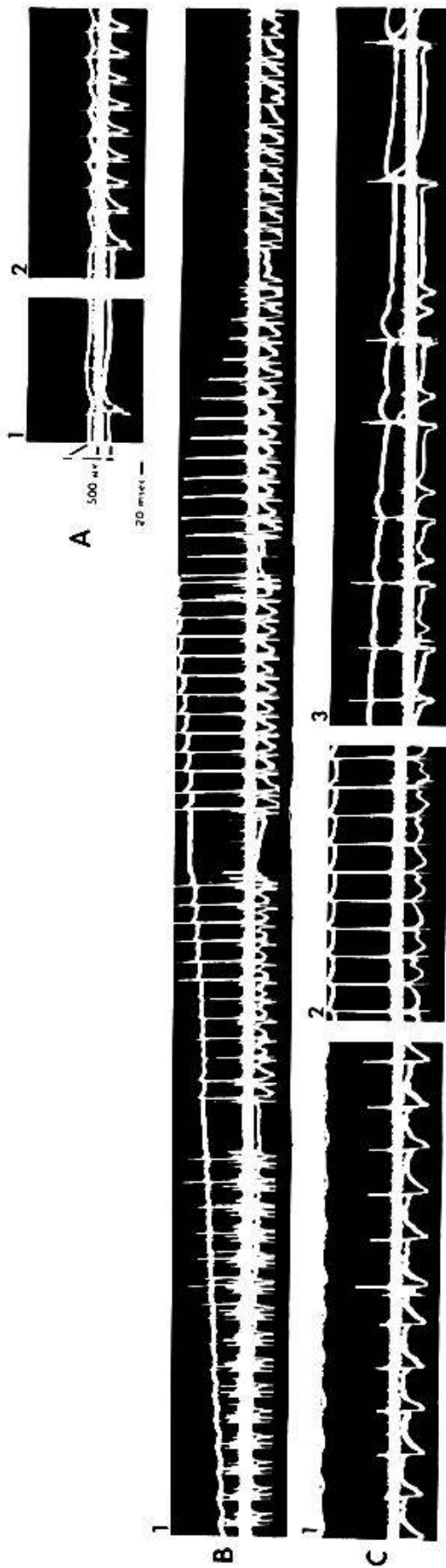


Abb. 9. Durch repetitive Reizung der entorhinalen Rinde erzeugter Ammonshornanfall. Erhöhung der Einzelzellantworten in der Pyramidenzellschicht im Frühstadium der Entwicklung der negativen Gleichspannungserhöhung in der Basalregion. Die Einzelzellentladungen fließen später in hochvoltige Spitzenentladungen zusammen, welche aber in sich zusammenbrechen, im Moment, wo die Elektro-Negativität der Basalregion extreme Werte annimmt (B1, letztes Drittel, wo der obere Strahl über den Rand des Filmstreifens hinausgeht). Die Spitzenentladungen kehren jedoch zurück (C1 und 2), wenn die extreme, negative Gleichspannungsverschiebung der Basalregion sich wieder zurückbildet. (Alle drei Kathodenstrahlen zeichnen die Aktivität durch eine Mikroelektrode auf, welche sich in der Pyramidenzellschicht befindet. Filter- und Verstärkungsanordnung, wie in Abb. 3.) – A1: Einzelreizantwort; A2: Anfang der repetitiven, entorhinalen Reizung, mit 13 Hz. B: Ende der repetitiven Reizung und Anfang der sich selbst aufrechterhaltenden Anfallsentladung. Die repetitive Reizung wurde abgesetzt, gerade vor der ersten Unterbrechung der regelmäßigen Sequenz kurzfristiger Entladungsabläufe. C1, 2 und 3: Allmählicher Abfall der Elektronenaktivität der Basalregion. In C3 lösen sich die Spitzenentladungen wieder in Einzelzellentladungen auf. (Aus *Gloor P., Sperri L. und Vera C.: Physiologie de l'Hippocampe, Colloques Internationaux du Centre National de la Recherche Scientifique No. 107, 1961*).

tiver Rückkopplung, wobei die negativ rückgekoppelten Prozesse wahrscheinlich zweifacher Natur sind, repräsentiert einerseits durch die stets wiederkehrenden elektro-positiven Hemmungsvorgänge in der Basalregion und andererseits durch eine partielle, kathodische Inaktivierung der Neuronenpopulation in der Pyramidenschicht (Abb. 6).

Theoretisch kann demzufolge der Übergang vom «Normalzustand» in den paroxysmalen Anfallszustand und die Aufrechterhaltung desselben als ein Prozeß beschrieben werden, der von einem stabilisierten Gleichgewicht auf einem niedrigen Erregungsniveau zu einem erneuten stabilisierten Gleichgewicht auf einem erhöhten Erregungsniveau führt, wobei der Übergang durch die Aktion positiv rückgekoppelter Vorgänge bewirkt wird, welche jedoch progressiv zur Entwicklung negativ rückgekoppelter Vorgänge führen, die dem neuen Zustand somit ein gewisses Gleichgewicht verleihen.

Die Abhängigkeit des Anfallsgeschehens von diesen Gleichgewichtszuständen wird durch die klonische Phase des Anfallsgeschehens dramatisch illustriert (Abb. 10). Wenn der Anfallsprozeß zu einer starken elektro-negativen Verschiebung des Gleichspannungsniveaus in der Basalregion führt, welche mit einer gewissen Inaktivierung des Erregungsprozesses einhergeht, so beobachtet man, wie das Auftreten gruppiertes, klonischer Entladungsprozesse anfänglich mit einer sprunghaften, positiven Verschiebung des Gleichspannungsniveaus in der Basalregion verbunden ist. Diese sprunghafte, positive Gleichspannungsverschiebung dauert nur so lange, als die klonische, repetitive Entladung sich abspielt. Am Schluß eines einzelnen Klonus verschiebt sich das Spannungsniveau erneut in sprunghafter Weise in negativer Richtung, ohne jedoch das vorhergehende Plateau zu erreichen. Die Amplitude der positiven, sprunghaften Gleichspannungsverschiebung nimmt daher mit jedem nachfolgenden Klonus ab und erreicht den Nullwert, wenn das Spannungsgefälle zwischen Basalregion und apikalen Dendriten bis zu einem gewissen Grad abgefallen ist. Fällt nun dieses Spannungsgefälle weiter ab, so erfolgt der nächste Klonus, mit einer erneuten sprunghaften Gleichspannungsverschiebung, welche nun aber plötzlich eine umgekehrte, nämlich negative Polarität in der Basalregion aufweist. Wir interpretieren diese Beobachtungen in folgender Weise: Wenn das Spannungsgefälle zwischen Basalregion und apikalen Dendriten hoch ist, befindet sich eine Großzahl der Pyramidenzellen im Zustand kathodischer Inaktivierung. Um sie zur Entladung anzureizen, ist eine Repolarisierung ihrer Zellmembranen nötig. Eine solche Repolarisierung wird nur erfolgen, wenn die, unter normalen Bedingungen hemmend wirkenden, hyperpolarisierenden Synapsen der Hemmungsneurone aktiviert werden. Ereignet sich das, so

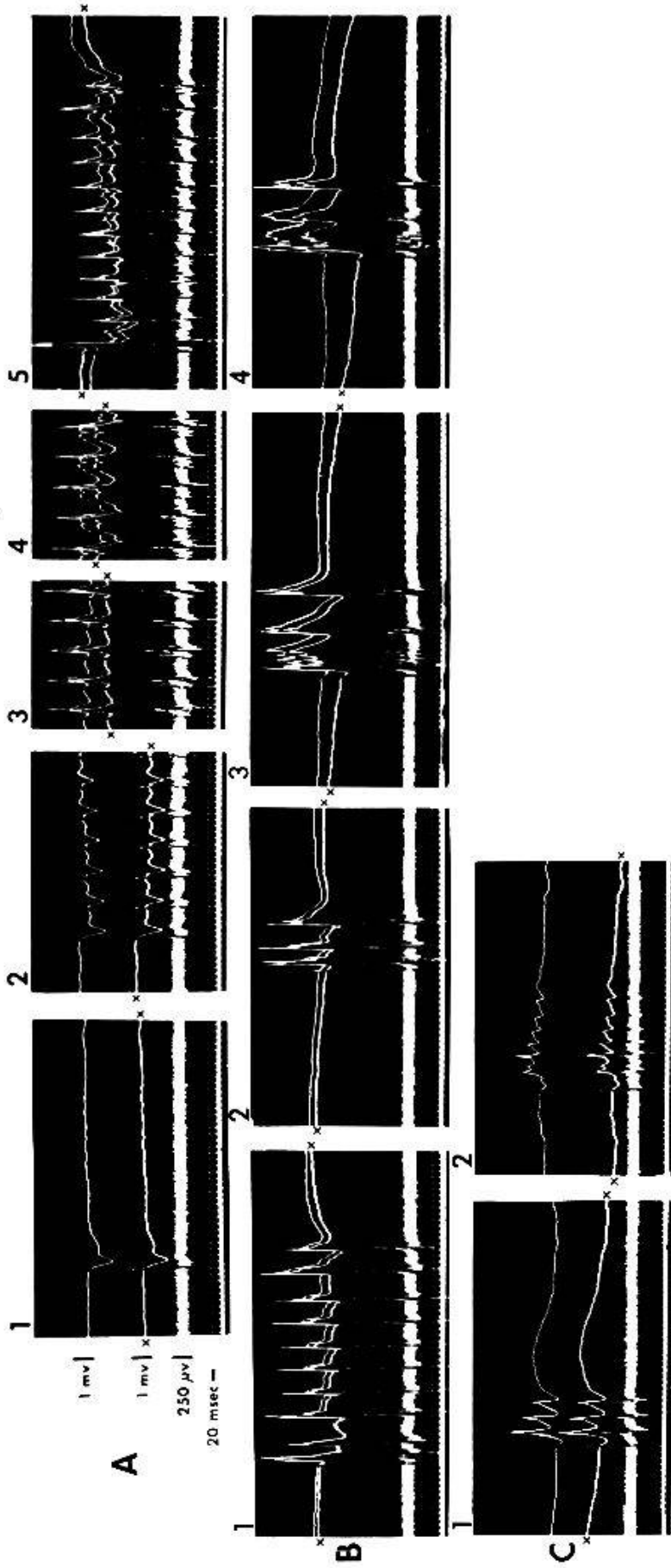


Abb. 10. Ammonshornanfall in der Basalregion, hervorgerufen durch repetitive Reizung der entorhinalen Rinde mit 20 Hz. Umkehr der elektrischen Polarität der plötzlichen Gleichspannungsverschiebungen, welche im Zusammenhang mit klonischen Entladungsguppen auftreten. (Alle drei Kathodenstrahlen zeichnen dieselbe Aktivität durch eine Mikroelektrode auf, welche sich in der Pyramidenzellschicht befindet. Oberster Strahl in A1: Wechselstromverstärkung, Zeitkonstante 0,2. Mittlerer Strahl in A1: [hier und später mit «x» markiert] Gleichstromverstärkung, kein Filter. Unterer Strahl: Wechselstromverstärkung, mit Niederfrequenzfilter. — A1: Einzelreizantwort; A2: Anfang der repetitiven Reizung; A3 und 4: Während der Entwicklung der Krampfentladung; A5 und B1: klonische Phase, mit positiver Gleichspannungsverschiebung; B2: klonische Phase, ohne meßbare Gleichspannungsverschiebung; B3-C2: klonische Phase mit negativer Gleichspannungsverschiebung. (Aus *Gloor P., Sperti L. und Vera C.: Physiologie de l'Hippocampe, Colloques Internationaux du Centre de la Recherche Scientifique No. 107, 1961.*)

erfolgt eine positive Verschiebung des Gleichspannungsniveaus in der Basalregion, welche zu einer klonischen Anfallsentladung führt. Wenn nun aber das Spannungsgefälle genügend abgefallen ist, um die kathodische Inaktivierung der Pyramidenzellen zum Verschwinden zu bringen, dann werden depolarisierende synaptische Prozesse notwendig sein, um eine für die Reaktivierung paroxysmaler Aktivität ausreichende Erhöhung des Spannungsgefälles zwischen Basalregion und apikalen Dendriten zu bewerkstelligen.

Die hier vorgeschlagene Hypothese über den Mechanismus des epileptischen Anfalles kann folgendermaßen zusammengefaßt werden: Ein epileptischer Anfall kommt dann zustande, wenn ein Spannungsgefälle in einer Nervenzellpopulation entsteht, welches die Region der somato-axonalen Verbindungsstücke in beträchtlichem Masse elektro-negativ in Bezug auf die entfernteren Dendritenfortsätze macht. Dieser Prozeß muß sich in einer Gruppe von Nervenzellen abspielen, welche unter sich in solcher Weise verknüpft sind, daß rückläufige Erregungsprozesse in benachbarten Zellen ein gleichgerichtetes Spannungsgefälle erzeugen. Um allgemeine Gültigkeit zu beanspruchen, muß diese Hypothese auf andere Anfallssituationen als derjenigen im Ammonshorn anwendbar sein. Wir glauben, daß dies der Fall sei. Die Untersuchungen von *Pinsky* (1961) z. B. haben gezeigt, daß der Anfallsprozeß in einem isolierten Segment des Neokortex von der Entwicklung eines transkortikalen Spannungsgefälles mit Elektronegativität der tiefen Schichten abhängig ist. Dieselben Untersuchungen haben gezeigt, daß eine epileptiforme Nachentladung nur dann zustande kommt, wenn eine minimale Anzahl von Neuronen erregt werden. Es ist ein «Mikroanfall» einer einzelnen Nervenzelle, in Isolation, also anscheinend eine Unmöglichkeit. Ferner haben die Untersuchungen von *Goldring* und *O'Leary* (1951) gezeigt, daß Polarisierung des Neokortex dann zu einem epileptiformen Anfall führt, wenn die oberflächlichen Dendritenregionen positiv zu den tiefen Zellschichten polarisiert werden, und daß eine derart ausgerichtete Polarisation des Neokortex spontan im Anfall erfolgt. Diese Beobachtungen stehen in vollem Einklang mit unserer Hypothese. Es erhebt sich nun letztlich das Problem, ob auf Grund dieser Hypothese die Frage nach der Ursache der Krampfneigung erhellt wird. Unsere eigenen Experimente geben darüber keine klaren Anhaltspunkte. Es wäre jedoch denkbar, daß die epileptogene «Diathese», entweder generell oder fokal, durch eine Destabilisierung des normalen Gleichgewichtszustandes charakterisiert ist, welche die Entwicklung der positiv rückgekoppelten Prozesse begünstigt, nämlich die Entwicklung eines abnorm steilgerichteten Potentialgefälles in einer Gruppe unter sich rücklaufend verknüpfter Neurone. Reduktion der Zell-

dichte, wie man sie oft in krampferzeugendem Gewebe antrifft, könnte zu einer Insuffizienz der inhibitorischen Stabilisierung durch Hemmungsneurone führen. Andererseits könnte das normale Potentialgefälle durch Stoffwechsel- oder Kreislaufaktoren primär destabilisiert werden. Wir befinden uns hier jedoch im Gebiet der reinen Spekulation, und wenn die Geschichte der Epilepsieforschung uns etwas lehrt, so sicher eines, nämlich, daß der Weg zum Irrtum mit solchen reinen Spekulationen reichlich gepflastert ist.

Zusammenfassung

Der elektrophysiologische Mechanismus des Anfallsprozesses wurde am Ammonshorn der Katze mit Mikroelektroden untersucht, wobei sowohl die rasch ablaufenden, kurzfristigen Spannungsabläufe, als auch die langsamen Gleichspannungsverschiebungen in Betracht gezogen wurden. Anfallsentladungen wurden durch repetitive elektrische Reizung der entorhinalen Rinde oder der Fimbria Hippocampi erzeugt, wobei der Anfallsprozeß im Ammonshorn bei beiden Reizungsmethoden identisch verlief.

Im Anfallszustand entwickelt sich ein steiler Gleichspannungsabfall zwischen der Basalschicht (Pyramidenzellschicht, basale Dendritenschicht, Stratum Oriens) und der apikalen Dendritenschicht, wobei die erstere zur letzteren sich elektro-negativ verhält. Gleichzeitig kommt es zu intensiven Entladungsprozessen in der Basalschicht, welche vor allem von den pyramidalen Neuronen unterhalten werden. Rückläufige Kollateralverbindungen zu benachbarten, gleichnamigen Elementen der Basalschicht sind in der Entwicklung und Aufrechterhaltung dieses Erregungsprozesses mitbeteiligt. Der im Anfallsprozeß sich entwickelnde steile Gleichspannungsabfall und die kurzfristigen Entladungsprozesse der Basalregion stellen unter sich positiv rückgekoppelte Vorgänge dar und scheinen für den Aufbau des paroxysmalen Anfallsgeschehens verantwortlich zu sein.

Allmählich entwickeln sich jedoch negativ rückgekoppelte Prozesse, welche dem neuen, abnormen Erregungszustand eine gewisse Stabilität verleihen. Die negative Rückkopplung kommt durch zwei Faktoren zustande, erstens durch die Erregung von Hemmungsneuronen und zweitens durch kathodische Inaktivierung einer Fraktion der Pyramidenneurone der Basalschicht, eine Folge der für das Anfallsgeschehen charakteristischen Elektro-Negativität der Basalregion.

Die Hypothese wird entwickelt, wonach ein sich selbst aufrecht erhaltender epileptischer Anfallsprozeß dann zustande kommt, wenn

sich in einer Gruppe von unter sich rückläufig verknüpften Neuronen ein steiles Spannungsgefälle entwickelt, welches zu relativer Elektro-Negativität der somato-axonalen Verbindungsstücke in Bezug auf die Dendriten führt. Experimentelle Befunde anderer Autoren unterstützen diese Ansicht.

Résumé

Le mécanisme électrophysiologique de l'accès épileptique a été étudié à l'aide de microélectrodes placées dans la corne d'Ammon du chat. Ces études ont porté aussi bien sur les décharges rapides et de courte durée que sur les modifications lentes du potentiel continu. Les accès épileptiques ont été provoqués par des stimulations électriques répétées du cortex entorhinal ou de la fimbria. Dans ces deux méthodes, l'évolution de l'accès dans la corne d'Ammon a été la même.

En plein accès, apparaît une forte chute du potentiel continu entre la couche basale (couche des cellules pyramidales, dendrites basaux, stratum oriens) et la couche des dendrites apicaux, la couche basale étant électronégative par rapport à la couche apicale. Il se produit en même temps de fortes décharges dans la couche basale, dues avant tout aux neurones pyramidaux. Des connexions collatérales récurrentes avec des éléments homologues de la couche basale participent au développement et à l'entretien de ces processus d'excitation. L'interaction de ce gradient rapide du potentiel continu, se développant au cours d'un accès et des processus de décharge de courte durée de la région basale, représente un système à «feedback» positif, ce qui semble jouer un rôle dans l'apparition des accès paroxysmaux.

Il se développe toutefois peu à peu des processus de «feedback» négatif, qui assurent à ce nouvel état anormal d'excitation une certaine stabilité. Ce «feedback» négatif est dû à deux facteurs, tout d'abord à l'excitation de neurones d'inhibition, puis à l'inactivation cathodique d'une partie des neurones pyramidaux de la couche basale, conséquence de l'électronégativité caractéristique de la région basale dans l'accès épileptique.

Ceci permet de poser l'hypothèse suivante: qu'un accès épileptique, qui s'entretient lui-même, peut apparaître lorsque dans un groupe de neurones à connexions récurrentes mutuelles, il s'établit un gradient rapide du potentiel continu, ce que provoque une électronégativité relative des segments somato-axonaux par rapport aux dendrites. Des travaux expérimentaux d'autres auteurs confirment ce point de vue.

Riassunto

Il meccanismo elettrofisiologico della crisi epilettica fu studiato per mezzo di microelettrodi nel corno di ammore del gatto, vennero prese in considerazione sia le variazioni di potenziale rapide e di breve durata, sia quelle lente. Scariche accessionali vennero provocate mediante stimolazione elettrica a ripetizione della corteccia entorinale o della fimbria dell'ippocampo e si constatò che, in ambedue i casi, il processo dell'attacco epilettico nel corno di Ammore aveva un decorso identico.

Nello stato accessionale si sviluppa una rapida caduta di potenziale tra lo strato basale (strato delle cellule piramidali, strato dei dendriti basali, stratum oriens) e lo strato dei dendriti apicali: il primo si comporta in modo elettronegativo rispetto al secondo. Contemporaneamente si verificano intensi processi di scarica nello strato basale, specialmente a partire dai neuroni piramidali. Allo sviluppo ed al mantenimento di questo processo di eccitazione partecipano connessioni collaterali ad azione ricorrente sugli elementi cellulari omologhi adiacenti dello strato basale. La rapida caduta di potenziale che si produce nell'attacco epilettico e i processi di scarica di breve durata della regione basale rappresentano fenomeni interconnessi a «feedback» positivo e sembrano essere responsabili dell'instaurarsi dell'evento parossistico caratteristico di detto processo accessionale.

Gradualmente inoltre si sviluppano processi a «feedback» negativi che conferiscono un certo grado di stabilità al nuovo abnorme stato di eccitazione. Questo «feedback» negativo si stabilisce per l'azione di due fattori. Il primo rappresentato dall'eccitazione di neuroni inibitori, il secondo costituito dall'inattivazione catodica di una frazione dei neuroni piramidali dello strato basale, una conseguenza, questa, dell'elettronegatività della regione basale caratteristica dell'evento accessionale.

L'autore discute l'ipotesi secondo cui un attacco epilettico si mantiene in modo autonomo quando in un gruppo di neuroni interconnessi tra loro si sviluppa una rapida caduta di potenziale che genera a sua volta una negatività elettrica relativa dei segmenti somato-assonali rispetto ai dendriti. Reperti sperimentali di altri autori convalidano quest'ipotesi.

Summary

The electro-physiological mechanism of the epileptic fit was investigated with micro-electrodes in the hippocampus of the cat. Both the rapid potential changes of short duration and the slow DC-shifts were taken into account. Seizure discharges were produced by repetitive

electrical stimulation of the entorhinal cortex or of the fimbria hippocampi. The pattern of seizure discharge in the hippocampus was identical with the two methods of stimulation.

In the seizure state, a steep DC-potential drop develops between the basal layer (pyramidal cell layer, basal dendritic layer, stratum oriens) and the apical dendritic layer, the former being electro-negative in relation to the latter. Simultaneously, there is in the basal layer intense discharge mainly of pyramidal neurons. Recurrent collateral connections to homologous neighbouring elements in the basal layer are thought to be involved in the development and maintenance of these processes of excitation. The steep DC-potential drop which develops during seizures and the short-lasting discharge process in the basal region represent a positive feedback loop and appear to be responsible for the development of the paroxysmal state characteristic of the seizure process.

Gradually, however, a state of negative feedback develops which confers to the new, abnormal state of excitation a certain stability. This negative feedback arises through the action of two factors: firstly through the excitation of inhibitory neurons, and secondly, through cathodal inactivation of a fraction of the pyramidal neurons of the basal layer resulting from the electro-negativity of the basal layer which characterizes the seizure state.

The hypothesis is advanced that a self-sustained epileptic seizure discharge occurs when a steep DC-potential drop develops in a group of recurrently connected neurons, leading to relative electro-negativity of the somato-axonal segments with reference to the dendrites. Experimental findings of other authors support this theory.

Goldring S. und O'Leary J.L.: Experimentally derived correlates between ECG and steady cortical potential. *J. Neurophysiol.* **14**, 275–288 (1951). – *Jackson J.H.:* A study of convulsions. *Trans. St. Andrews Med. Grad. Ass.* 1870, **3**, 1–45 (Wiedergegeben in: «Selected Writings of John Hughlings Jackson», herausgegeben von J. Taylor. Hodder & Stoughton, London 1931, S. 8–36). – *Pinsky C.:* Mechanism of the paroxysmal after-discharge. Ph. D. Thesis. McGill University, Montreal, Canada 1961. – *P.S.:* Vorläufige Mitteilungen über die in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen wurden an folgender Stelle publiziert: 1. *Gloor P., Vera C.L., Sperti L. und Ray S.N.:* Investigations on the mechanism of Epileptic Discharge in the Hippocampus (a preliminary report). *Epilepsia* **2**, 42–62 (1961). – 2. *Gloor P., Sperti L. und Vera C.:* An analysis of hippocampal evoked responses and seizure discharges with extracellular microelectrodes and DC-recordings. Kapitel in: *Physiologie de l'Hippocampe, Colloques Internationaux du Centre National de la Recherche Scientifique No. 107*. Ed. C.N.R.S. Paris (im Druck). – Eine detaillierte Publikation unserer experimentellen Arbeit ist in Vorbereitung.