

## Kaliumaktivität im Cortex der Katze: Untersuchungen zur experimentellen Epilepsie\*

HANS DIETER LUX

Abteilung Neurophysiologie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie,  
Kraepelinstraße 2, D-8000 München 40, Bundesrepublik Deutschland

Eingegangen am 16. Februar 1976

### POTASSIUM ACTIVITY IN CORTEX: STUDIES ON EPILEPTOGENESIS

**SUMMARY.** Two mechanisms are discussed which link extracellular potassium accumulation and epileptogenic neuronal hyperactivity in the cortex. The potassium concentration ( $a_K$ ) of the environment of a repetitively discharging membrane can increase sufficiently for a supra-threshold depolarization at afferent terminals. This can explain the finding of ectopic spike generation and the antidromic breakthrough in thalamo-cortical projections after a primary cortical discharge. Spread and recurrent enhancement of excitatory drives may be the result of this mechanism. Initiation and termination of seizure is not explained by potassium accumulation. There is a ceiling level in potassium of about 10 mequ/l which is strictly maintained during normal as well as epileptiform activity. This level is probably not high enough for depolarizing inactivation of neuronal membranes.

Stimulation of cortical afferents can have a dual effect on  $a_K$ . After a primary shortlasting increase,  $a_K$  can reach subnormal values. This is possibly brought about by a stimulated re-uptake of  $K^+$ . Seizures can be initiated at these subnormal levels. The effect of the re-uptake e. g. hyperpolarization of terminal afferents and increase of evoked transmitter release is discussed for the initiation of paroxysmal activity.

**KEY WORDS:** Cortex cerebri - Potassium - Ion-Specific Microelectrodes - Epilepsy .

**ZUSAMMENFASSUNG.** Zwei Wirkungszusammenhänge werden behandelt, die Kaliumakkumulation und epileptogene neuronale Hyperaktivität verbinden. Die K-Konzentration ( $a_K$ ) an einer repetitiv entladenden Membran kann genügen, um diese beträchtlich zu depolarisieren und Erregungen von afferenten Fasern und Synapsen hervorzurufen. K-Akkumulation kann ektopen Erregungsvorgängen (Gutnick & Prince, 1972) und einem antidromen Erregungseinbruch in thalamo-cortikale Afferenzen nach einer vorausgehenden cortikalen Entladung zugrunde liegen. Krampfausbreitung und Verstärkung lässt sich durch einen rekurrenten Erregungszustrom erklären. Im erregbaren Cortex ist ein maximales  $a_K$  von 10 mequ/l zu finden, das auch

\* Herrn Professor Dr. med. Gerd Peters zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.

während epileptiformer Aktivität nicht überschritten wird. Dieser Kaliumspiegel ist nicht ausreichend, neuronale depolarisierende Inaktivierung und demnach das Krampfende einzuleiten.

Erregung cortikaler afferenter Fasern kann duale Wirkung auf  $a_K$  zeigen. Es werden durch Erregung häufig subnormale Werte des extrazellulären  $a_K$  gefunden, die möglicherweise durch eine aktivierte Reabsorption von Kalium hervorgerufen werden. Epileptiforme Entladungen können durchaus auch bei subnormalem  $a_K$  beginnen. Mögliche Effekte der K-Reabsorption, z. B. eine Hyperpolarisation terminaler Afferenzen und Anstieg evozierter Transmitterfreisetzung werden diskutiert im Hinblick auf den Befund initial verstärkter synaptischer Erregungsvorgänge während paroxysmaler neuronaler Entladungstätigkeit.

SCHLÜSSELWÖRTER: Cortex cerebri - Kalium - Ionen-spezifische Mikroelektroden - Epilepsie.

### EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Unsere Vorstellungen beim epileptischen Krampfanfall orientieren sich weitgehend an tierexperimentellen Epilepsie-Modellen. Die klinischen und auch die tierexperimentellen Formen der Epilepsie unterscheiden sich erheblich entsprechend den jeweils betroffenen zentralnervösen Strukturen. Ebenso vielfältig sind die Einwirkungen und Störungen, die den Krampfanfall mit variabler Latenz und Dauer hervorrufen. Der elektrophysiologisch erfaßbare epileptische Krampfanfall hingegen läuft gesetzmäßig, fast stereotyp ab. Das durch die Gesetzmäßigkeit des Anfalls nahegelegte gemeinsame letzte Wirkungsglied, der "epileptogene Reiz", ist jedoch nicht bekannt.

Die Krampferscheinungen sind durch synchrone Massenentladungen von Nervenzellen gekennzeichnet. Dies legt nahe, das zentralnervöse Netzwerk nach strukturellen Eigenschaften zu untersuchen, die die Bereitschaft zur epileptischen "Hypersynchronie" erklären. Unsere Kenntnisse vom Hirn sind allerdings zu begrenzt, um diesen Ansatz mit Nutzen verfolgen zu können. Es ist einfacher und zunächst zweckmäßiger, nach Störungen im Bereich der erregbaren Membran zu suchen, die viele Nervenzellen gleichzeitig betreffen können. Bereits frühzeitig, vor Entdeckung der synaptischen Hemmung (Coombs, Eccles & Fatt, 1955), schlugen Jung & Tönnies (1950) als epileptogene Ursache eine neuronale Enthemmung vor, die zum Übergewicht erregender Systeme führt. Reduzierte synaptische Hemmung wurde tatsächlich in den letzten Jahren bei verschiedenen tierexperimentellen Epilepsien beschrieben. Es gelang ferner, den Mechanismus der Disinhibition bei einigen krampferzeugenden Stoffwechselstörungen aufzuklären (Lux, Loracher & Neher, 1970; Lux, 1971). Hierbei kommt es zu einer Erhöhung der Ammonium-Konzentration im Gehirn, wodurch der Transport von Chloridionen durch die Nervenzellmembran blockiert wird, was zu einer Störung der hemmenden Potentialbildung führt.

Analoge Vorgänge finden sich wohl bei Epilepsien, die z. B. bei genetisch bedingten Defekten des Aminosäurestoffwechsels beobachtet werden. Eine gestörte neuronale Hemmung kann eine wichtige Voraussetzung der pathologischen Übererregbarkeit sein. Eine solche Störung erklärt jedoch nicht unmittelbar die Entstehung des Krampfanfalls. Es bleibt die Frage, wie eine latente epileptogene Störung neuronaler Aktivität überschwellig wird und sich ausbreitet.

In dieser Hinsicht kommt den intra- und extrazellulären Elektrolytverteilungen im Zentralnervensystem und den metabolischen Prozessen, auf denen die Verteilung beruht, besondere Bedeutung zu. Der epileptische Fokus zeigt Veränderungen im intra- und extrazellulären Ionen-Gehalt (vorwiegend von Kalium und Natrium) (Tower, 1960). Es ist ferner bekannt, daß während des Krampfes Kalium in beträchtlich erhöhter Menge in der Hirnflüssigkeit gefunden wird (Brinley, Kandel & Marshall, 1960). Dieser Befund verweist schon auf mögliche excessive K-Akkumulation. Wird andererseits ein Rindenareal mit geringer Krampfschwelle für kurze Zeit einer kaliumangereicherten Hirnflüssigkeit ausgesetzt, so kann ein Krampfanfall erfolgen (Zuckermann & Glaser, 1970). Krampffördernd wirken ferner Eingriffe in den Metabolismus des Ionen-Transports, die zum Anstieg extrazellulären Kaliums führen (Bignami & Palladini, 1966; Pedley, Zuckermann & Glaser, 1969).

Diese und andere Befunde sprechen für die Hypothese (Fertziger & Ranck, 1970), daß das während der Erregung im Extrazellulärraum erscheinende Kalium vermutlich bei einer Schwellenkonzentration regenerativ erregungsfördernd wirkt. Das relativ kleine Volumen des Extrazellulärraums läßt zudem erhebliche Akkumulationen von freigesetztem Kalium als durchaus möglich erscheinen. Es war daher interessant, während des Krampfes die intracortikale Kaliumaktivität zu verfolgen. Hier wurde eine von uns entwickelte Technik ionensensitiver Mikroelektroden (s. Abb. 1 u. 2) angewandt, die es erlaubt, schnelle Aktivitätsänderungen zu messen.

## VORAUSSETZUNGEN UND METHODEN

### Neuronale Erregungsvorgänge

Unsere Vorstellungen von den Vorgängen beim Krampf beruhen auf gut belegten Befunden über die elektrische und chemische Erregung von Nerven- und Muskelzellen. Untersuchungen an unterschiedlichen erregbaren Strukturen bestätigen die Grundzüge des Modells der neuronalen Membran von Hodgkin & Huxley (1952), das die Signalentstehung und Weiterleitung in Nervenzellen durch Membranpotentialänderungen<sup>1</sup> beschreibt.

Wird das Ruhemembranpotential der elektrisch erregbaren Nervenzellen und -fasern durch Änderung etwa des K-Konzentrationsgradienten oder bei synaptischer Erregung verringert (Depolarisation), so tritt bei einem kritischen Schwellenpotential ein zunehmender Stromfluß auf (Na-Strom), der die Membran weiter depolarisiert, bis das (innen positive) Na-Potential nahezu erreicht ist. Es entsteht das (fortgeleitete) Aktionspotential. Mit geringer Verzögerung nimmt ein entgegengesetzter (K) Strom zu. Untersuchungen unter potentiostatischen Bedingungen (Voltage Clamp) zeigen, daß der Na-Strom nach seinem Auftreten wieder spannungs- und zeitabhängig verschwindet (Na- "Inaktivierung"). Die Na-Inaktivierung führt zu-

<sup>1</sup> Konventionsgemäß wird die Potentialdifferenz zwischen Zellinnerem und -äußерem Membranpotential (MP) genannt. Verringerung (Depolarisation) des innen negativen Ruhe-MP bedeutet "weniger negativ"; dementsprechend meint Vergrößerung (Hyperpolarisation) größerer Betrag des MP.

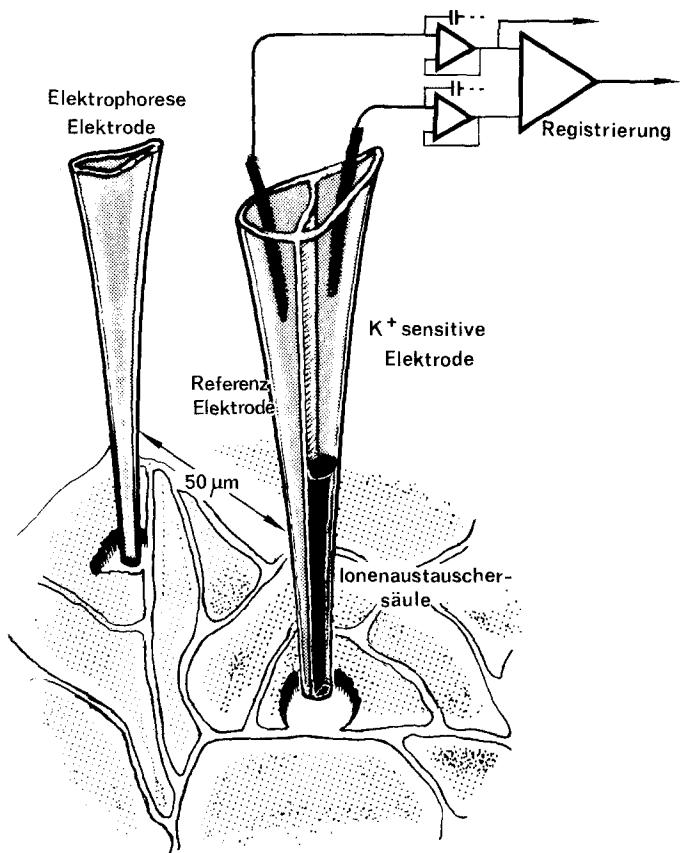


Abb. 1. Übersicht der Versuchsanordnung zur Messung der Kaliumaktivität im Hirngewebe. Stark idealisierter Schnitt durch die Hirnrindengewebe in Höhe der Elektroden spitzen. Das Gewebe ist in Wirklichkeit sehr viel feiner strukturiert und hat dichtere und schmälere interzelluläre Spalträume

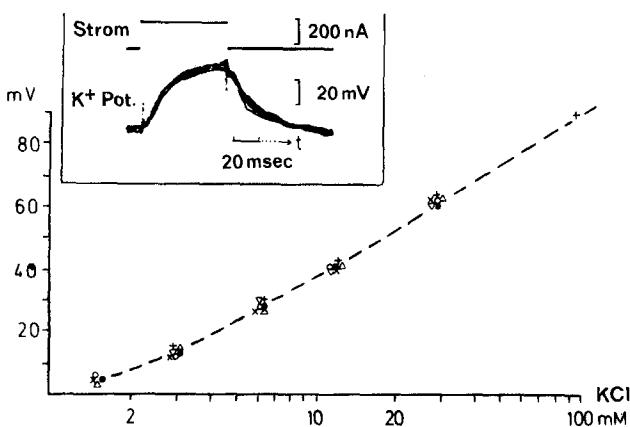


Abb. 2. Eichkurven von 6 K-sensitiven Elektroden. Elektrodenpotentiale (Ordinate) sind gegen den log der KCl-Konzentration der Testlösungen aufgetragen. Oben links: Verlauf des K-Potentials, das in unmittelbarer Nähe einer K-Quelle in Testlösung (mit 3 mM KCl und 150 mM NaCl) registriert wurde. Die K-Ionen wurden mittels eines Strompulses aus einer KCl-gefüllten Elektrophorese-Pipette emittiert

sammen mit dem auftretenden K-Strom zu einem raschen Rückgang des Aktionspotentials (etwa innerhalb 2 msec bei Neuronen des ZNS). Der während der Erregung auftretende Strom kann mehr als das Hundertfache des Memranstroms in Ruhe betragen.

Nervenzellkörper und in geringerem Maß auch deren Axone zeigen zudem eine zeitabhängige Abnahme der K-Ströme mit einem bedeutend längeren Zeitverlauf als die Inaktivierung der Na-Ströme. Die Inaktivierung des K-Stroms ist jedoch mit wenigen Ausnahmen nur unvollständig. Demnach ist eine anhaltende Membranpolarisation in der Regel mit einem kontinuierlichen Auswärts-(K) Strom verbunden, der auch nach Verschwinden der Na-Ströme bestehen bleibt. Auch nach Repolarisation ist noch für etwa 100 msec bei vielen Nervenzellen des ZNS eine erhöhte K-Leitfähigkeit festzustellen. Es gelang übrigens, einige durch die Ionentheorie der Erregung vorausgesagten Konsequenzen der Membranströme zu überprüfen, z. B. den getrennten Ladungstransport durch Na- und K-Ionen. Ein Beispiel ist in Abb. 3(B) gegeben. In diesen Experimenten findet sich eine gute quantitative

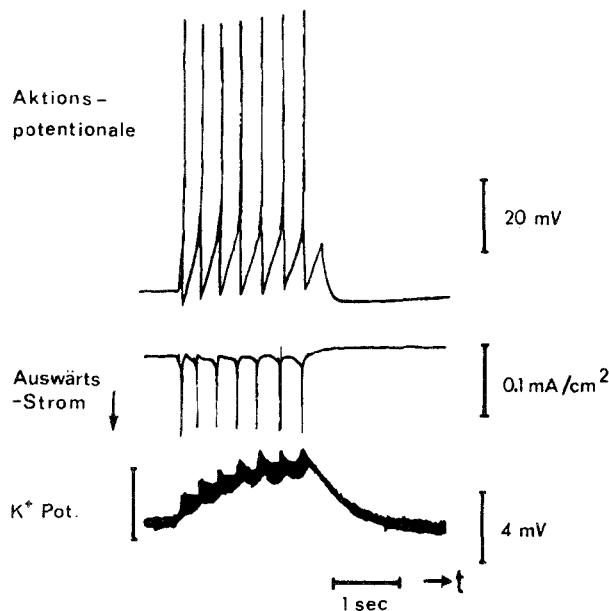


Abb. 3. A: K-Potentiale während einer Entladungsfolge einer einzelnen Nervenzelle (*Helix-pomatia*-Präparation in physiologischer Lösung). Die Zelle wurde durch einen depolarisierenden Strompuls zu Entladungen gebracht. Gleichzeitig mit dem Membranpotential wurde der durch ein Oberflächenareal der Zelle fließende Strom registriert (Abb. Mitte). Die Potentialänderung der K-sensitiven Elektrode wurde in unmittelbarer Nähe der Zelloberfläche beobachtet; die K-Emissionen der einzelnen Entladungen summieren sich

Übereinstimmung zwischen dem Strom-Zeit-Produkt des Auswärtsstroms und der im Außenraum erscheinenden molaren Menge von Kalium (Neher & Lux, 1973).

Über die Zellgrenzen hinweg erfolgt durch synaptische Kontakte eine gerichtete elektrisch-chemische Erregungsübertragung und -umwandlung zwischen den Nervenzellen. Bei der Erregung durch Synapsen reagiert die infolge des "präsynaptischen" Spannungssignals aus den Synapsen freigesetzte Transmittersubstanz mit spezifischen Rezeptorstellen der nachgeschalteten Membran. Diese Reaktion verursacht die Permeabilitätsänderung der Effektormembran. Enzymatische Inaktivierung oder Diffusion des Transmitters terminiert den Reiz. Der über eine Mobilisierung von extrazellulärem Calcium zur Transmitterfreisetzung führende Prozeß hat sich in den bisher untersuchten Substraten als sehr stark abhängig von der Spannungs-Amplitude des präsynaptischen Signals erwiesen. In typischen Fällen (Liley, 1956; Hagiwara & Tasaki, 1958; Llinás, 1968) nimmt das postsynaptische Potential infolge vermehrter Transmitterausschüttung etwa zehnfach zu, wenn das präsynaptische Aktionspotential nur um je 15 mV wächst.

#### Messung mit K<sup>+</sup>-sensitiven Mikroelektroden

Von besonderem Nutzen für die Messung ionaler Aktivitäten sind flüssige Ionenaustauscher (Walker, 1971). In unserem Fall wurden Mikroelektroden mit einem Spitzendurchmesser von 1-3 µm verwendet, die eine wenige 100 µm lange Säule K-Ionenaustauscher enthielten. Ohne Anspruch auf eine exakte Beschreibung kann folgendes Prinzip der Messung zugrunde gelegt werden: Eine Grenzfläche der Säule steht in Kontakt mit einer Standard-KCl-Lösung konstanter Aktivität (100 mM/l). An der Oberfläche zugängliche (Carrier-)Moleküle treten aufgrund ihrer sterischen Konfiguration und Ladung speziell mit K-Ionen in Wechselwirkung. An der Grenzfläche zwischen Austauscher und KCl-Lösung entsteht ein konstantes elektrochemisches Potential, ebenso, entsprechend der K-Aktivität des Gewebes, zwischen dem anderen Ende der Säule (an der Elektroden spitze) und der Gewebsflüssigkeit. Die Potentialdifferenz über der Austauschersäule bildet das gemessene Signal, konventionsgemäß K- "Potential" genannt. Die Wechselwirkung an den Grenzflächen der Säule ist offensichtlich sehr schnell. Reaktionen auf Änderungen der K-Konzentration verlaufen mindestens so rasch wie die auf Spannungsänderungen (Neher & Lux, 1973; Lux & Neher, 1973). Selbstverständlich nimmt diese Elektrode auch Spannungsdifferenzen wahr, die an der Elektrodenspitze im elektrisch aktiven Hirngewebe (gegenüber einer entfernten inerten Elektrode) auftreten. Es gelang, diese elektrischen Signale durch eine separate Referenzelektrode (Abb. 1) in unmittelbarer Nähe der K-sensitiven Elektrode mitzuregistrieren. Das Potential der Referenzelektrode wird von dem der K-Elektrode subtrahiert, es verbleibt demnach (im interessierenden Zeitbereich der Messung) das durch die Ionenaktivität erzeugte Signal. Auf die Darstellung der etwas komplizierten Details der Elektrodenherstellung soll hier verzichtet werden. Aufgrund des sehr geringen Ladungstransports durch die Carrier-Moleküle haben Ionenaustausch-Elektroden eine sehr kleine Leitfähigkeit, was für die Messung besondere elektronische Vorkehrungen notwendig machte. Es gelang, die Eigenschaften moderner Verstärker so auszunutzen, daß Aktivitätsänderungen mit Zeitkonstanten von etwa 20 msec noch befriedigend gemessen werden konnten (Lux & Neher, 1973).

Die K-Sensitivität der Elektroden wurde vor und nach den Versuchen in Lösungsreihen mit verschiedener KCl-Konzentration bestimmt. Jede Lösung enthielt zusätzlich NaCl in einer dem extrazellulären Medium bzw. der Ventrikelflüssigkeit (liquor cerebrospinalis) vergleichbaren Konzentration. Auf diesem Wege wurden die den gemessenen Aktivitäten entsprechenden K-Konzentrationen ermittelt (Abb. 2). Es ergab sich angenähert eine Nernstsche Beziehung zwischen K-Konzentration und K-Potential, die etwa 50 mV / Dekade Konzentrationsänderung beträgt. Die Abweichungen im Bereich kleinerer Aktivitäten können auf Interferenz durch Natrium-Ionen zurückgeführt werden, da die Selektivität des Austauschers für Na nur  $10^2$  bis  $10^3$ -fach geringer ist als die für K. Es seien noch typische Amplituden in der Hirnrinde beobachteter K-Konzentrationen genannt: 3 mM/l in Ruhe; bis zu 10 mM/l bei maximaler Erregung im elektrisch ausgelösten Krampf; etwa 50 mM/l bei der "Spreading Depression", einem Zustand, in dem es wahrscheinlich zum vorübergehenden Ausgleich des extra- und intrazellulären K-Gehalts kommt. Die Normal- und Spreading-Depression-Werte wurden ebenfalls von der Gruppe von Bures (Vyskocil, Kriz & Bures, 1972) beschrieben, die unabhängig und gleichzeitig Messungen mit K-sensitiven Mikroelektroden in der Hirnrinde vorgenommen hat. Mit anderen Verfahren (Hirnperfusion mit radioaktiven Isotopen) erzielte Ergebnisse ergaben neuerdings, daß der Kationengehalt der Extrazellulärflüssigkeit im Hirngewebe des Versuchstiers (Katze) nahezu dem des Liquor cerebrospinalis gleicht. Dessen K-Konzentration von annähernd 2.9 mM/l ist deutlich kleiner als die des Blutplasmas (5.5 mM/l) (van Harreveld, 1966).

## ERGEBNISSE

Im Hirngewebe der Katze werden mit K-sensitiven Elektroden langfristig Aktivitäten, vergleichbar einer KCl-Testlösung von etwa 3 mM/l, registriert. Diese Werte entsprechen den K-Konzentrationen des Liquor- oder Extrazellulärraums. Nur bei Penetration offenbar größerer Zellelemente werden erheblich höhere K-Aktivitäten gefunden. Dieser Befund ist deshalb so überraschend, weil sich in Hirn, wie das Elektronenmikroskop zeigt, offensichtlich kein Extrazellulärraum vorfindet, der die Dimension einer noch so kleinen Mikroelektrodenspitze erreicht. Man muß deshalb annehmen, daß die Elektrode einen künstlichen Extrazellulärraum oder Totraum schafft, der in freiem Austausch mit den Extrazellulärspalten steht. Plötzliche Änderungen der K-Konzentration im Extrazellulärraum des intakten, elektrisch aktiven Gewebes teilen sich (durch Diffusion) über den Totraum jedoch verhältnismäßig schnell den Elektroden mit (Lux & Neher, 1973). Im Experiment werden bei kurzzeitiger neuronaler Erregung K-Anstiegszeiten von 50 bis 100 msec gefunden. Dies läßt darauf schließen, daß schon in geringem Abstand ( $< 20 \mu\text{m}$ ) von der Elektrode aktives Gewebe vorhanden ist.

Im weiteren wird unreflektiert der Ausdruck "Extrazellulärraum" benutzt. Dies ist der experimentelle Raum mit geringer K-Aktivität, der den Elektroden-Totraum und den intakten Extrazellulärraum einschließt. Untersuchungen der K-Änderung nach örtlich (elektrophoretisch) erhöhter K-Konzentration in der Nähe der K-sensitiven Elektroden zeigten im Hirngewebe gegenüber Diffusion in einer Vergleichslösung einen deutlich 5- bis 6-fach verzögerten Konzentrationsausgleich. Entsprechend stärker sind auch die örtlichen K-Akkumulationen im Hirngewebe bei gleicher örtlich freigesetzter

$K^+$ -Menge. Die Befunde stimmen mit neueren Daten über die Größe des cortikalen Extrazellulärraums (siehe van Harreveld, Cromwell & Malhotra, 1965) gut überein.

Kurzfristige lokale Erhöhungen des extrazellulären K werden wahrscheinlich zu einem großen Teil durch Diffusion im Extrazellulärraum ausgeglichen. Einwärtsdiffusion in Gliazellen, die den extraneuronalen Raum säumen, könnte besonders bei lokalisierter K-Akkumulation an der Außenseite der Gliamembran stattfinden. Solange das örtliche elektrochemische K-Potential geringer ist als das Gliamembranpotential, wirkt eine treibende Kraft für einen K-Einwärtsfluß in die Gliazelle (K-*"Puffer"*-Hypothese der Glia, Kuffler & Potter, 1964). Die Wirkung dieser K-*"Pufferung"* hängt von der Größe der K-Permeabilität der Gliamembran, der Ausdehnung ihrer Oberfläche und des Akkumulationsbereiches ab. Die Gliamembran ist zwar vorwiegend K-permeabel und stellt deshalb eine gute "K-Elektrode" dar; ihre Leitfähigkeit ist jedoch, ebenso wie die der neuronalen Ruhemembran, so gering, daß sie für kurze Zeiten (Sekunden) eher als Barriere für einen diffusionsbedingten Ladungstransport angesehen werden kann (Lux & Neher, 1973).

Der Verlauf der K-Einstellung während und nach cortikalen Erregungsvorgängen läßt sich indes nicht vollständig durch Diffusionsvorgänge beschreiben. In der Rückkehr, nach starken K-Erhöhungen, wird das K-*"Ruhe"*-Niveau nicht sogleich angestrebt, sondern zunächst (über Minuten) deutlich unterschritten.

Die Messung des extrazellulären K in "Ruhe" mittelt im Gewebsraum offensichtlich die Wirkung zweier entgegengesetzter Vorgänge: den Austritt von K aus erregbaren Zellelementen in den Extrazellulärraum (während der neuronalen Ruheaktivität im Zentralnervensystem) und die ständig wirksame K-Diffusion und Wiederaufnahme. Einige Daten machen wahrscheinlich, daß das "Gleichgewicht" verhältnismäßig schnell nach beiden Seiten ausgelenkt und geregelt werden kann: Der K-Gehalt im typischen extraneuronalen Spaltraum von 100-300 Å Weite und  $1 \text{ cm}^2$  Ausdehnung beträgt einige  $10^{-12}$  M. Ein sekündlicher Kationenfluß der gleichen Größenordnung kann der Ruheaktivität des aktiven Na-K-Transports von Nervenzellen zugeschrieben werden (Ito & Oshima, 1964). Die während eines Aktionspotentials freiwerdende K-Menge wird ebenfalls auf  $10^{-11}$  bis  $10^{-12}$  M  $\text{cm}^2$  geschätzt.

Neuronale Reizung bewirkt in der Regel einen sofortigen extrazellulären K-Anstieg im Cortex, der über Sekunden wieder abklingt. Eine schnell (innerhalb von Sekunden) einsetzende extrazelluläre K-Verarmung, meist nach geringem initialen K-Anstieg, ist häufig bei Reizung von thalamo-cortikalen Afferenzen im Cortex zu beobachten (Lux & Singer, 1973); ein Beispiel findet sich in Abb. 6. Dieser Effekt tritt bei schwachen Serienreizen auf, während mit höherer Reizintensität und -frequenz ein kontinuierlicher Anstieg erzielt wird. Die nächstliegende Erklärung für diesen Befund ist eine reizbedingte neuronale Hemmung, die Erregungen und damit K-Ausstrom in den Extrazellulärraum unterdrückt. In Hirnstammkernen, die eine Reizung bestimmter Afferenzen primär mit neuronaler Hemmung beantworten, ist der Effekt jedoch nur schwach ausgeprägt. Auch durch elektrophoretische Zufuhr oder Injektion einer im Cortex wahrscheinlich zentralen inhibitorischen Transmittersubstanz ( $\gamma$ -Aminobuttersäure) konnte der Befund nicht reproduziert werden. Agonistische Wirkung ließ sich bei gleicher Methode mit Noradrenalin nachweisen, ähnliche Effekte ergab cyklisches Adenosin-

monophosphat (Zander, Heinemann & Lux, 1976). Nach anfänglicher für Hemmungsvorgänge typischer Reduktion des kortikalen evozierten Potentials kann dessen Amplitude erheblich während des ausgeprägten subnormalen K-Spiegels variieren und selbst isolierte Krampfentladungen können sich in diesem Zustand bei krampfbereiter Rinde auslösen lassen. Diese Merkmale gesteigerter Erregbarkeit sprechen gegen eine dominante Hemmung als einzige Ursache der extrazellulären K-Verarmung.

### Paroxysmale Erregungsmuster und extrazelluläre K<sup>+</sup>-Signale

Der Anfall beginnt mit zunächst abgesetzten gruppierten Entladungen (Matsumoto & Ajmone-Marsan, 1964; Creutzfeldt, Watanabe & Lux, 1966; Prince, 1971), sie werden durch unvermittelt und schnell einsetzende Depolarisationswellen hervorgerufen, die üblicherweise etwa 50 bis 300 msec lang anhalten. Aktionspotentiale treten oft während der gesamten Dauer der Depolarisationen auf. Bei starken Depolarisationen kann die Erregungsschwelle (durch Inaktivierung des Na-Stroms) so schnell ansteigen, daß nur initiale Entladungen auftreten. Die Entladungsgruppen erscheinen mehr oder weniger periodisch und können nach zusätzlichen Reizen oder auch spontan in sogenannte selbstunterhaltende Nachentladungen übergehen. Hierbei zeigt sich eine beständige starke Depolarisation der erregbaren Membran. Diese erklärt die kontinuierliche Verlangsamung und Verkleinerung der Aktionspotentiale und ihr schließlich Verschwinden. Aktionspotentiale finden sich

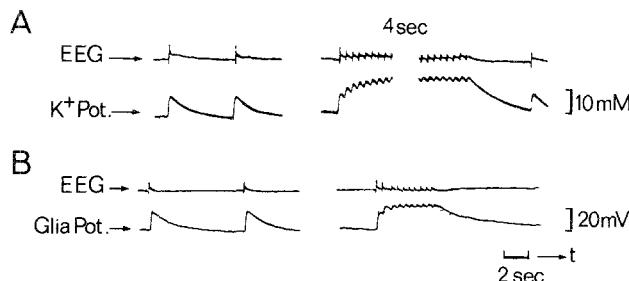


Abb. 4. EEG-, K<sup>+</sup>- und Glia-Potentiale im Krampf-Fokus. Ein lokalisierter Rindenkrampf wurde durch Na-Penicillin-Lösung erzeugt, die lokal auf die Hirnrinde aufgebraucht wurde. A: Beobachtungen extrazellulärer K-Signale bei spontanen Krampfentladungen. Links: während spontaner paroxysmaler Einzelentladungen. Rechts: bei "getriggerten" Entladungsfolgen. Die Entladungen wurden durch eine Serie normalerweise unterschwelliger peripherer Nervenreize (Pfote) ausgelöst. B: Versuchsbedingungen wie A; während der Krampfentladungen wurden Potentialänderungen einer Gliazelle der Hirnrinde beobachtet. Die Registrierung hat D. A. Prince (1971) zur Verfügung gestellt. Gleiche Zeitbasis in beiden Versuchen. Langsame Vorgänge sind im EEG nicht mitregistriert. Bemerkenswert ist die Ähnlichkeit von K- und Glia-Potentialen

jedoch noch in Nervenfasern, einschließlich der Axone der Nervenzellen. Nach starker und anhaltender Entladungstätigkeit tritt die typische Phase paroxysmaler Ruhe ein, in der häufig eine beträchtliche Hyperpolarisation der neuronalen Membran beobachtet wird.

Während der kurzen Entladungsgruppen finden sich schnell ansteigende K-Signale (Prince, Lux & Neher, 1974), die ihren Gipfel nach etwa 150-300 msec erreichen und mit Halbwertzeiten von 0,5-2 sec abklingen (Abb. 5A). Der Zeitverlauf ist uniform und scheint im wesentlichen von der ört-

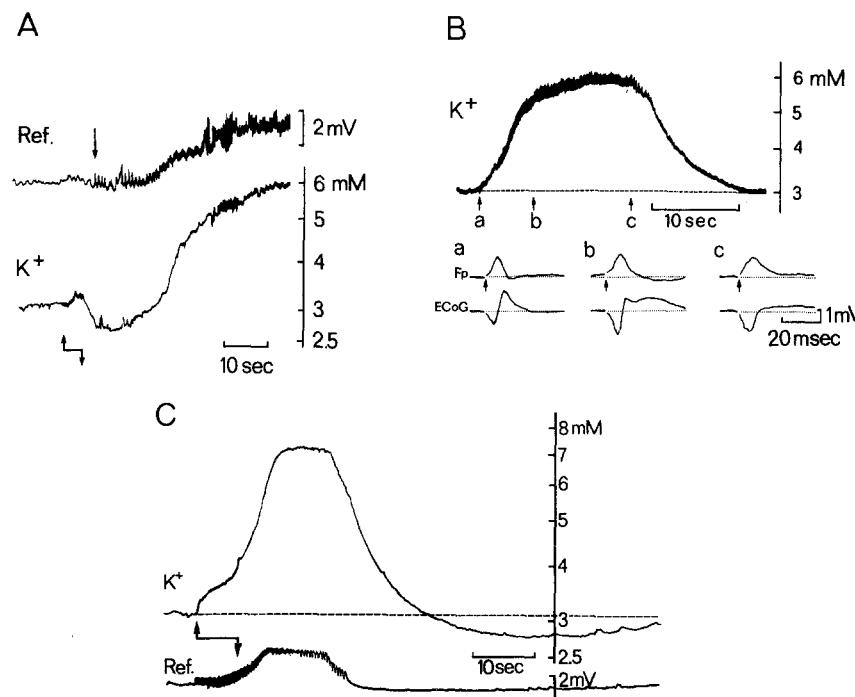


Abb. 5. Änderungen der K-Aktivität und der Erregbarkeit im Cortex. A: Iktale Aktivität im Gyrus postcrucialis, Ableitetiefe etwa 500  $\mu\text{m}$ . 15 mg/kg Metrazol wurden etwa fünf Minuten vor der Ableitung intravenös injiziert. Beginn und Ende der elektrischen Reize des n. VPL thal. (10/sec) sind mit auf- und abweisendem Pfeil in der unteren K<sup>+</sup>-Registrierung markiert. Die subnormale Phase des Kaliums tritt nach Reizung auf. Während dieser Phase werden von der Referenzelektrode (obere Registrierung, REF) Spontanentladungen sichtbar, die in einen zusammenhängenden Krampf übergehen. B: Ähnliche Ableitung im normalen Cortex bei 1/sec Reizung des n. VPL thal. während verschiedener Phasen des K-Anstiegs. Im Elektrocorticogramm (ECoG) und am Ort der K-Messung (von der Referenzelektrode) werden Einzelpotentiale registriert und mit größerer Zeitauflösung dargestellt; a, b, c, unten sind zu Zeiten a, b, c, oben registriert; Mittel aus je fünf sukzessiven Potentialabläufen. C: Iktale Nachentladungen treten auf während extrazelluläre K-Aktivität akzeleriert zunimmt und bedingen die zweite Phase des K-Anstiegs: Große Entladungsdichte während dieser Phase, Einzelentladungen bei erreichtem Gipfel der K-Aktivität

lichen Situation der K-Elektrode - z. B. von ihrer Lage zu benachbarten Nervenzellen - abzuhängen. Die K-Erhöhungen betragen einige mM/l. Die Rückbildungszeiten der K-Signale sind deutlich größer als die für die Membrandepolarisationen typischen Erholungszeiten. Bei länger anhaltenden Entladungen finden sich entsprechend andauernde K-Potentiale (Abb. 4 und 5C), die zudem verzögert abklingen. Das extrazelluläre Ruhe-K-Niveau bleibt zwischen den Einzelentladungen niedrig. Erst bei genügend langer Dauer oder repetitiver Auslösung der Krämpfe wächst es schließlich um einige mM/l an, wobei die paroxysmalen K-Signale mit abnehmender Krampfneigung fortschreitend kleiner werden.

Während der Dauerentladungen, der "tonischen" Krampfphase, steigt die extrazelluläre K-Konzentration zumeist beträchtlich an. Da extrazelluläre K-Anstiege bis zu 10 mM (mehr als das 3-fache des Ruhewertes) beobachtet werden, kann eine erhebliche Verminderung des K-Gradienten an der neuronalen Membran und an terminalen Afferenzen erwartet werden. Die Beobachtungen während dieser Krampfphase sind am ehesten mit der eingangs erwähnten Hypothese (Fertziger & Ranck, 1970) verträglich, nach der die extrazelluläre K-Akkumulation eine wesentliche Krampfursache ist: Dadurch könnten Afferenzen bis zur Entladung depolarisiert und damit der synaptische Erregungszstrom sowie sekundär die Membrandepolarisation und der K-Austritt unterhalten werden.

Eine alternative Hypothese besagt, daß der neuronale K-Strom während der Membrandepolarisation fortschreitend inaktiviert wird und schließlich nicht mehr ausreicht, eine Repolarisation der Nervenzellmembran zu bewirken. Die Beobachtung des K-Potentials macht diese Deutung jedoch unwahrscheinlich. Anstatt eines Rückgangs des K-Spiegels, wie er nach Versiegen des neuronalen K-Ausstroms erwartet werden muß, meist nach anfänglichem Überschwingen, stellt sich während der iktales Krampf andauert eine konstante, erhöhte extrazelluläre Konzentration ein. In dieser Krampfphase und in der paroxysmalen Ruhe hat der Verlauf des K-Signals Ähnlichkeit - bei umgekehrter Polarität - mit langsamem Potentialbewegungen im EEG der Cortexoberfläche. Dies weist darauf hin, daß die Potentialänderungen gleichzeitig an größeren Neuronenkollektiven stattfinden. Die Dauer des iktales Krampfes zeigt keine offensichtliche Beziehung zur beobachteten lokalen K-Konzentration; die Krampfbeendigung und der Abfall des Kalium-Spiegels auf Normalwerte (über eine subnormale Phase) erfolgt unvermittelt. Wenn ein K-abhängiger Prozeß bei der Unterbrechung des iktales Zustandes mitwirkt, so muß der Wirkungszusammenhang indirekt sein: Anhaltende Erregung kann bei ungünstigem (kleinem) Verhältnis von Volumen zu Oberfläche (z. B. bei terminalen Verzweigungen von Afferenzen) schnellere Änderungen im intrazellulären Ionengehalt herbeiführen, die durch metabolische Leistung nicht kurzfristig ausgleichbar sind. Der anwachsende Na-Gehalt und der gleichzeitige K-Verlust reduzieren die prä-synaptischen Aktionspotentiale. In weit stärkerem Maße als ihre Amplitude nimmt die Transmitterausschüttung ab. Die Krampfursache wird damit besiegt.

### Interiktale Beobachtungen

Die Übergangsphase zur paroxysmalen Ruhe ist durch mangelnde neuronale Erregbarkeit gekennzeichnet. Eine Reabsorption von extrazellulärem K durch aktive Transportmechanismen würde die Oberhand gewinnen, wenn

sie nicht mehr in Gleichgewicht mit der K-Ausschüttung steht. Hieraus kann sich die erheblich (bis auf 2 mM/l) verminderte extrazelluläre K-Niveaubildung in der Ruhephase nach dem Krampf erklären. Auch an eine überdauernde Wirkung des durch intrazelluläre Na-Aufnahme stimulierten Na-K-Transports ist zu denken.

Bei den relativ kurzzeitigen isolierten (interiktalen) Krampfentladungen ist die extrazelluläre K-Ansammlung wahrscheinlich nur ein Indikator der Erregung und kaum direkte Ursache der plötzlichen Erregungssteigerung. Der gesamte Zeitbedarf des K-Anstiegs ist gering. Diffundierendes K kann benachbarte Nervenzellen kaum schnell genug erreichen, um aus einem begrenzten Herd einen nahezu momentan aktiven größeren Erregungsbereich entstehen zu lassen. Allerdings ist eine K-Depolarisation unmittelbar benachbarter, z. B. an den Nervenzellen inserierender Faserterminale und Synapsen infolge einer postsynaptischen starken Erregung durchaus möglich. K-Konzentrationen in der unmittelbaren Nachbarschaft von erregten Membranen sind wahrscheinlich stark genug, um auf Afferenzen zurückzuwirken: Die entsprechende Beobachtung von "synaptic backfiring" bei Krampfentladungen, d. h. repetitiver rückläufiger Erregung und (thalamo-cortikalen) Afferenzen liegt bereits vor (Gutnick & Prince, 1972).

Für die Erregungsauslösung muß offensichtlich ein zusätzlicher Mechanismus gefordert werden. Hier sei zunächst auf Beobachtungen hingewiesen, nach denen isolierten Gruppenentladungen im Beginn des Krampfanfalls unvermittelt auftretende synaptische excitatorische Potentiale (EPSP) zugrunde liegen. Es wird sogar angenommen, daß die zu paroxysmalen Entladungsgruppen führende Depolarisation der Nervenzellmembran im wesentlichen ein polysynaptisches "Giant-EPSP" (Matsomoto & Ajmone-Marsan, 1964; Prince, 1971) darstellt.

### Überdauernde paroxysmale Erregung

Von besonderem Interesse sind Änderungen der Erregungsübertragung, die während Anstieg und Abfall der extrazellulären Kaliumaktivität zu beobachten sind; Abb. 5 gibt zwei Beispiele.

In dem durch eine vorausgehende intravenöse Injektion von Metrazol® (15 mg/kg) krampfdisponierten Cortex ließen sich durch Reizung des spezifischen Thalamuskerns (N. VPL) während subnormaler K-Aktivität Nachentladungen auslösen, die in paroxysmale Dauerentladungen einmündeten (Abb. 5A). Die den iktalen Zustand einleitenden Gruppenentladungen treten schon auf, während sich das K-Potential auf subnormale Werte hin bewegt und dort für einige Sekunden verharrt. Im darauf folgenden Anstieg der K-Aktivität ist, wie typisch, eine Frequenz-, nicht unbedingt eine Amplitudenzunahme der Entladungen zu beobachten. Während eines durch Reizung des gleichen Thalamuskerns im normalen Cortex erzeugten (und nicht von Krampferscheinungen begleiteten) Anstiegs der K-Aktivität zeigen die gleichzeitig mit der Referenzelektrode und an der Cortexoberfläche verfolgten evozierten Potentiale deutliche Veränderungen (Abb. 5B). Die primären, die einlaufende Erregung charakterisierenden positiven Deflektionen der Cortexableitung nehmen im Verlauf des K-Anstiegs zu, während die sekundären, oberflächen-negativen Schwankungen an Amplitude stark abnehmen. Diese Abnahme ist besonders deutlich bei starker Erhöhung der K-Aktivität, während bei geringer K-Aktivität (in der Anstiegsphase) auch tertiäre Kompo-

nenten des ECoG (s. Abb. 5 Bb) zu beobachten sind, die wahrscheinlich einen zusätzlichen zeitlich versetzten Erregungseinstrom kennzeichnen (Abb. 5C). Zusammenfassend lässt sich sagen, daß subnormale Phasen der K-Aktivität, die einen Krampf einleiten, durch erhöhte synaptische Erregbarkeit gekennzeichnet sein können. Diese erhöhte Erregbarkeit findet sich initial auch während des Anstiegs der extrazellulären K-Aktivität. Erreicht die Aktivität größere Werte (über 5 mM/l), nehmen postsynaptische Reaktionen regelmäßig (und häufig auch einlaufende Aktionspotentiale) deutlich an Amplitude ab. Ein starker Anstieg des extrazellulären Kaliums geht deshalb nicht mit einer Erhöhung sondern mit einer Verminderung der Erregbarkeit einher (Abb. 5C).

Die Erhöhung der K-Aktivität findet eine obere Grenze bei etwa 10 mM/l, die sich sowohl im epileptischen wie auch im normalen Neocortex findet. Es ist nicht möglich, durch Reizung etwa zusätzlicher Afferenzen diese obere Grenze des extrazellulären K-Potentials zu überschreiten. Dieses als "ceiling" (Lux, 1974; Moody, Futamachi & Prince, 1974) gekennzeichnete Phänomen ist deshalb interessant, weil es auf eine Limitierung von Erregungen hinweist, die sich auch im epileptischen Cortex findet. Neue Untersuchungen (Heinemann & Lux, in Vorb.) zeigen, daß die Erregungsvorgänge selbst nicht inaktiviert sind; z. B. sind neuronale Elemente in der Hirnrinde noch zu weiterer Entladungstätigkeit fähig. Der Zustand des "ceiling" ist also nicht durch Inaktivierungsvorgänge der neuronalen Membran zu erklären. Es liegt die Annahme nahe, daß für die Ausbildung der oberen Grenze der K-Aktivität sowohl eine verminderte synaptische Erregbarkeit wie auch eine vermehrte Rückresorption von Kalium verantwortlich sind. Das "ceiling" selbst gibt keinen Hinweis darauf, warum ein iktaler Zustand "spontan" abbrechen kann. Die Terminierung selbstunterhaltender Krampfentladungen kann schon unterhalb des sogenannten ceiling-levels stattfinden. Andererseits steht die Ausbreitung der Krampfaktivität offensichtlich nicht in Beziehung mit dem ceiling-Phänomen. Während des Anstiegs der K-Aktivität und während die positiven primären Deflektionen im ECoG an Amplitude zunehmen, finden sich schon bei extrazellulären K-Spiegeln von etwa 4 bis 5 mM/l zusätzliche Anstiege im Kalium, die immer paroxysmale Aktivität begleiten. Diese bi-phasischen Verläufe im K-Potential beruhen darauf, daß zusätzliche Strukturen in die ursprünglich thalamocortikalen Erregungsabläufe einbezogen werden, wie neuere Untersuchungen zeigten (Gutnick, Heinemann & Lux, in Vorb.).

## DISKUSSION

Der Extrazellulärraum des Zentralnervensystems (ZNS) ist sehr viel kleiner als das intrazelluläre Volumen. Dies bedingt die bei Erregungsvorgängen anzutreffenden beträchtlichen extrazellulären Kalium-Akkumulationen. Überlegungen über die Bedeutung der K-Akkumulation für die Initiierung von Krämpfen wurden schon angestellt, bevor Messungen der K-Aktivität möglich waren (Zuckermann & Glaser, 1970; Fertziger & Ranck, 1970; Prince, 1971). Zuckermann & Glaser beobachteten, daß Superfusion des Hypocampus mit Kalium angereicherter Tyrodelösung Krampferscheinungen auslösen kann. Diese Resultate fanden wir im visuellen Cortex der Katze bestätigt, während wir im somato-sensorischen Cortex eine erniedrigte Krampfschwelle vorfanden (Heinemann & Lux, in Vorb.). Dies steht in scheinbarem Widerspruch mit dem Befund, daß eine erhöhte Krampfbereitschaft bei subnormalen Werten

der extrazellulären K-Aktivität vorliegen kann und ebenso mit der Beobachtung, daß starke K-Erhöhungen mit Erniedrigungen der Erregbarkeit einhergehen. Man könnte deshalb geneigt sein, Änderungen der extrazellulären K-Aktivität und Krampferscheinungen für nur lose verknüpft zu halten. Es gibt jedoch durchgehende Beziehungen zwischen beiden. Im kleineren Aktivitätsbereich steigert vermehrtes extrazelluläres K die Krampfausbreitung, während durch sehr hohe K-Aktivität der Krampfzustand selbst gedämpft wird. Der subnormale Wert des extrazellulären K hingegen ist in Gegenwart eines zusätzlichen Krampf-provozierenden Agens mit erhöhter Krampfbereitschaft verbunden. Ebenso ist festzustellen, daß durch mittlere K-Spiegel (Zunahme um etwa 0,8 bis 2,0 mM/l) der paroxysmale Zustand unterhalten werden kann (Abb. 5C). Sowohl die Auslösung interiktaler Entladungen als auch iktale Prozesse, wie auch deren Beendigung, sind jedoch nicht mit bisher vorliegenden Hypothesen - insbesondere zur Bedeutung der K-Akkumulation - zu erklären.

In den Diskussionen möglicher krampferzeugender Mechanismen ist ein Hauptcharakteristikum synaptischer Erregung unberücksichtigt geblieben: Die bedeutende Verstärkung der Transmitterausschüttung als Folge der wachsenden Amplitude des Aktionspotentials im präsynaptischen erregenden Element.

Bei Hyperpolarisation der Nervenfasermembran, z. B. durch extrazelluläre K-Erniedrigung, nimmt die Amplitude eines einlaufenden Aktionspotentials entsprechend zu. Das "Ruhe"-Membranpotential erweist sich in verschiedenen erregbaren Strukturen nicht nur abhängig von den an den Membranen bestehenden Gradienten der K-(und Cl)-Konzentration, sondern auch von der Wirkung eines "elektrogenen" aktiven Kationentransports. Dieser stelle eine besonders an unmyelinisierten Fasern und Nervenzellen beobachtete Variante des aktiven Na-K-Transports dar (Ritchie & Straub, 1957; Kerkut & Thomas, 1965). "Elektrogen" wirkt dieser Transport dadurch, daß positive Ladungen (Na) im Überschuß zellauswärts transportiert werden. Die Energie dieses Ladungstransportes wird zum Aufbau eines elektrischen Feldes über der Membran benutzt, woraus eine Hyperpolarisation der Membran resultiert.

Besonders interessant ist die Beobachtung, daß dieser Transportmechanismus durch extrazelluläres K stimuliert wird, allerdings unter der Voraussetzung einer gleichzeitig erhöhten intrazellulären Na-Konzentration. Als paradoxer Effekt einer sehr geringen extrazellulären K-Erhöhung wird unter diesen Umständen eine erhebliche Hyperpolarisation beobachtet (Kerkut & Thomas, 1965; Rang & Ritchie, 1968), die den Reiz überdauern kann. Selbstverständlich wird auch die elektrogen arbeitende Pumpe durch K-Rückresorption eine K-Verarmung im Außenraum verursachen. In dieser Hinsicht wurde die Frage interessant, wie die beschriebene extrazelluläre K-Abnahme nach Reizung zustande kommt. Um zu überprüfen, ob dem Befund die Anregung eines aktiven Na-K-Transportes zugrunde liegt, wurde lokal in geringem Abstand von der K-Elektrode durch eine Glas-Mikropipette Ouabain (G-Strophantin) zur Hemmung des Transports (der Na-K-ATPase) appliziert. Es ist zu erwarten, daß Fasern, die im Cortex "spontan" aktiv sind und im Wirkungsbereich dieser Substanz liegen, während der ATPase-Hemmung vermehrt Na aufnehmen. In größerem Abstand von dem Anwendungsort, d. h. bei der gegebenen Versuchsanordnung etwa einige 100 µm entfernt, bleiben Metabolismus und Erregbarkeit neuronaler Elemente wahrscheinlich weit-

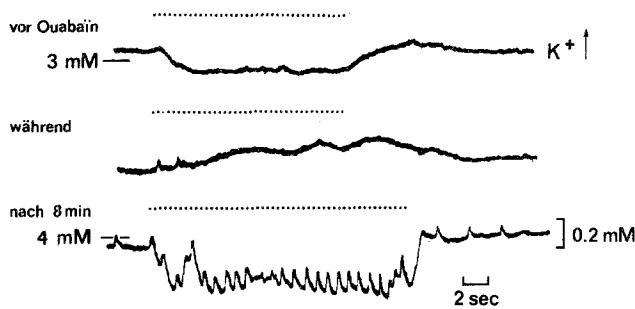


Abb. 6. Rückgang des extrazellulären K-Potentials in der Hirnrinde während schwacher frequenter Reizung im Thalamus (Reizdauer 0,1 msec, Reizfrequenz 25/sec). Die Dauer der Reizfolgen ist durch Punktlinien angegeben

gehend intakt. Abb. 6 gibt Beobachtungen während eines solchen Experiments wieder.

Die von der K-sensitiven Elektrode registrierte Aktivität wächst während der Ouabaingabe innerhalb von Minuten langsam an. Die reizbedingte K-Verarmung ist nach einiger Zeit nicht mehr auslösbar und kehrt sich unter den gleichen Reizbedingungen sogar in eine Erhöhung des extrazellulären K um. Erst einige Zeit nach Entfernung der Ouabain-Mikropipette - wenn das Ausgangs-K-Niveau annähernd erreicht ist - führt Reizung wieder zur K-Verarmung (Abb. 6 unten). Dabei schießen gehäuft K-Potentialbildung ein, die Ähnlichkeit mit den Potentialverläufen bei "spontanen" fokalen Krampfentladungen haben. Ähnliche Effekte sind auch zu Beginn der Ouabain-Applikation zu beobachten, nicht mehr jedoch bei erhöhtem extrazellulären K-Niveau bei offenbar maximaler Wirkung des blockierenden Agens. Die Amplituden dieser Potentialverläufe sind wesentlich geringer als bei üblichen Krampfentladungen; andererseits zeigen sie einen schnellen Anstieg und klingen rasch ab. Die Verlaufsform weist darauf hin, daß die K- "Entladungen" von nahe am Ableite- und Applikationsort liegenden Elementen herrühren. Es handelt sich offenbar um "Miniatürkrämpfe", d. h. um paroxysmale Entladungen einzelner Nervenzellen oder -fasern. Das Experiment zeigt, daß Zunahme des durchschnittlichen extrazellulären K-Niveaus und fokale krampfartige Erregung durchaus nicht korrespondieren. Dagegen sind - besonders deutlich in der Restitutionsphase nach der Gabe des ATPase-Hemmers - K-Entladungen dann vorzufinden, wenn das mittlere K-Niveau wieder zur Norm zurückgeht. Dieser Befund ist nicht mit der Annahme vereinbar, daß der Ouabain-induzierte Krampf auf einer K-bedingten allgemeinen Depolarisation erregbarer Membranen beruht. Übrigens zeigt auch der Verlauf des makroskopischen Ouabain-Krampfes (z. B. nach Ventrikelperfusion) Eigenarten, die mit dieser Hypothese nicht verträglich sind (Pedley, Zuckermann & Glaser, 1969). Ohne auf weitere vielleicht wichtige Details einzugehen, sprechen die Beobachtungen für die Möglichkeit einer erregungsabhängigen Aktivierung des K-Na-Transportsystems in der Hirnrinde. Die elektrogene Wirkung dieses Transports und seine Konsequenzen für die Krampf-

entstehung - die Hyperpolarisation der nicht myelinisierten Terminalverzweigung von Afferenzen und demzufolge ihre Fähigkeit zu vermehrter Transmitterfreisetzung bei Erregung - bleibt eine Hypothese, die noch geprüft werden muß. Wegen der Kleinheit der infrage kommenden Elemente ist es schwierig, entsprechende Untersuchungen im Cortex durchzuführen.

Wird für den Augenblick die Hypothese als zutreffend unterstellt, so mag am Einzelement oder an kleinen neuronalen Aggregaten die Krampfentstehung eine plausible Erklärung finden, die zudem an Vorgängen orientiert ist, die bei verwandten Strukturen bekannt sind. Wird durch übermäßige Erregung oder nach einem vorübergehenden örtlichen Block des Na-K-Transports (Ouabain-Modell) eine intrazelluläre Na-<sup>+</sup>-Schuld angehäuft, so wächst die Bereitschaft einer terminalen Afferenz, "elektrogen" zu reagieren. Die Reaktion wird durch eine K-Erhöhung in der Umgebung der Faser stimuliert, etwa durch die Entladung von Nachbar-Afferenzen oder -zellen. Eine folgende Erregung in der inzwischen hyperpolarisierten Afferenz löst ein bedeutend erhöhtes synaptisches Potential in der nachgeschalteten Struktur aus. Finden diese Vorgänge mehr oder weniger gleichzeitig "synchron" an vielen Faserstrukturen statt, die an der gleichen Nervenzelle synaptisch inserieren, so kann eine übermäßige Erregung dieses Neurons resultieren. Wie Zeitverlauf und Amplitude der beobachteten K<sup>+</sup>-Potentiale beim fokalen Krampf nahelegen, kann danach die Erregung durch K<sup>+</sup>-bedingte Depolarisation auf inaktive benachbarte Fasern übergreifen, mit dem Resultat einer weiteren Verstärkung der ursprünglichen Erregung.

Selbstverständlich wird eine reduzierte Hemmungsfähigkeit im neuronalen Netzwerk des Cortex zu einem Übergewicht synaptisch ausgelöster Erregung führen und demnach eine Voraussetzung für den beschriebenen Zusammenhang schaffen: die intrazelluläre Natriumanreicherung bei übermäßiger Entladungstätigkeit von Afferenzen. Für eine primär gestörte Hemmung als eine epileptogene Voraussetzung sprechen die eingangs erwähnten Befunde.

Es wäre sicher wichtig, die morphologisch funktionellen Gemeinsamkeiten der verschiedenen Hirnstrukturen im Hinblick auf die gemeinsamen Krampferscheinungen zu erörtern. Zunächst ist die Möglichkeit aufgewiesen, Krampf in kleinen und deshalb vielleicht überschaubaren Bereichen zu erzeugen. Die weitere Ausarbeitung eines einfachen und nicht zuletzt für therapeutische Untersuchungen anwendbaren Modells kann hierdurch erleichtert werden.

## LITERATUR

- Bignami, A., Palladini, C.: Experimentally produced cerebral status spongiosus and continuous pseudorhythmic EEG discharges with a membrane ATPase inhibitor in the rat. Nature 109, 413-414 (1966)
- Brinley Jr., F. J., Kandel, E. R., Marshal, W. H.: Potassium outflux from rabbit cortex during spreading depression. J. Neurophysiol. 23, 246-256 (1960)
- Coombs, J. S., Eccles, J. C., Fatt, P.: The specific ionic conductances and ionic movements across the motoneuronal membrane that produces the inhibitory post-synaptic potential. J. Physiol. (Lond.) 130, 326-373 (1955)

- Creutzfeldt, O. D., Watanabe, S., Lux, H. D.: Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 20, 1-18 (1966)
- Del Castillo, J., Katz, B.: Quantal components of the end-plate potential. *J. Physiol. (Lond.)* 124, 560-573 (1954)
- Fatt, P., Katz, B.: The analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J. Physiol. (Lond.)* 115, 320-370 (1951)
- Fertziger, A. P., Ranck, J. B., Jr.: Potassium accumulation in interstitial space during epileptiform seizures. *Exp. Neurol.* 26, 571-585 (1970)
- Gutnick, M. J., Heinemann, U., Lux, H. D.: Intra-thalamic neuronal activity and changes in  $[K^+]_o$  during cortical seizure. (In prep.)
- Gutnick, M. J., Prince, D. A.: Thalamocortical relay neurons: Antidromic invasion of spikes from a cortical epileptogenic focus. *Science* 176, 424-425 (1972)
- Hagiwara, S., Tasaki, I.: A study of the mechanism of impulse transmission across the giant synapse of the squid. *J. Physiol. (Lond.)* 143, 114-137 (1958)
- Harreveld van, A.: Brain Tissue Electrolytes. Washington D. C.: Butterworths (1966)
- Harreveld van, A., Cromwell, J., Malhotra, S. K.: A study of extracellular space in central neurons tissue by freeze-substitution. *J. Cell. Biol.* 25, 117-137 (1965)
- Heinemann, U., Lux, H. D.: Intra-thalamic neuronal activity and changes in  $[K^+]_o$  during cortical seizure. (In prep.)
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F.: Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol. (Lond.)* 116, 449-472 (1952)
- Ito, M., Oshima, T.: The extrusion of sodium from cat spinal motoneurons. *Proc. Roy. Soc. B*, 161, 109-131 (1964)
- Jung, R., Tönnies, J. F.: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 185, 701-735 (1950)
- Kerkut, G. A., Thomas, R.: An electrogenic sodium pump in snail nerve cells. *Comp. Biochem. Physiol.* 14, 167-183 (1965)
- Kuffler, S. W., Potter, D. O.: Glia in the leech central nervous system: Physiological properties and neuron-glia relationship. *J. Neurophysiol.* 27, 290-320 (1964)
- Liley, A. W.: The effects of presynaptic polarization on the spontaneous activity at the mammalian neuromuscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* 134, 427-443 (1956)
- Llinás, R.: A possible mechanism for presynaptic inhibition. In: *Structure and Function of Inhibitory Neuronal Mechanisms*. Ed. von Euler, C., Skoglund, B., Söderberg, U.; pp. 249-250, London: Pergamon Press (1968)
- Lux, H. D.: Ammonium and chloride extrusion: Hyperpolarizing synaptic inhibition in spinal motoneurons. *Science* 173, 555-557 (1971)
- Lux, H. D.: The kinetics of extracellular potassium: Relation to epileptogenesis. *Epilepsia* 15, 375-393 (1974)

- Lux, H. D., Loracher, C., Neher, E.: The action of ammonium on postsynaptic inhibition of cat spinal motoneurons. *Exp. Brain Res.* 11, 431-447 (1970)
- Lux, H. D., Neher, E.: The equilibration time course of  $[K^+]_o$  in cat cortex. *Exp. Brain Res.* 17, 190-205 (1973)
- Lux, H. D., Singer, W.: Changes of extracellular potassium concentration in cat visual cortex after stimulation of specific and unspecific afferents. *Pflügers Arch. Suppl.* 343, R137 (1973)
- Matsumoto, H., Ajmone-Marsan, C.: Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Exp. Neurol.* 9, 286-304 (1964)
- Moody Jr., W. J., Futamachi, K. J., Prince, D. A.: Extracellular potassium activity during epileptogenesis. *Exp. Neurol.* 42, 248-263 (1974)
- Neher, E., Lux, H. D.: Rapid changes of potassium concentration at the outer surface of exposed neurons during membrane current flow. *J. Gen. Physiol.* 61, 385-399 (1973)
- Pedley, T. A., Zuckermann, E. C., Glaser, G. H.: Epileptogenic effects of localized ventricular perfusion of ouabain on dorsal hippocampus. *Exp. Neurol.* 25, 207-219 (1969)
- Prince, D. A.: Cortical cellular activities during cyclically occurring interictal epileptiform discharges. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 31, 469-484 (1971)
- Prince, D. A., Lux, H. D., Neher, E.: Measurement of extracellular potassium activity in cat cortex. *Brain Res.* 50, 489-495 (1973)
- Rang, H. P., Ritchie, J. M.: On the electrogenic sodium pump in mammalian non-myelinated nerve fibres and its activation by various external cations. *J. Physiol. (Lond.)* 196, 183-221 (1968)
- Ritchie, J. M., Straub, R. W.: The hyperpolarization which follows activity in mammalian non-medullated fibres. *J. Physiol.* 136, 80-97 (1957)
- Tower, D. B.: Neurochemistry of Epilepsy. Springfield, Ill. 1960
- Vyskocil, F., Kriz, N., Bures, J.: Potassium-selective microelectrodes used for measuring the extracellular brain potassium during spreading depression and anoxic depolarization in rats. *Brain Res.* 39, 255-259 (1972)
- Walker, J. L., Jr.: Ion specific liquid ion exchanger microelectrodes. *Anal. Chem.* 43, 89A-93A (1971)
- Zander, K., Heinemann, U., Lux, H. D.: Effects of norepinephrine, DB-c-AMP and theophylline on the extracellular potassium activity in the visual cortex of the cat. *Pflügers Arch. Suppl.* 359, R87 (1975)
- Zuckermann, E. C., Glaser, G. H.: Arch. Neurol. (Chic.) 23, 358 (1970)