EPILEPSIE 89

Frontallappen-Epilepsien

Eigenschaften epileptischer Gewebe und experimentelle Ergebnisse

Auslösung und Hemmung

Epilepsie, Pädagogik und Gesellschaft

Klinik der Epilepsien, Kasuistiken

Antiepileptika

29. Jahrestagung der
deutschen Sektion der Internationalen
Liga gegen Epilepsie
21.-23. September 1989
in Bielefeld-Bethel

Herausgegeben von
P. Wolf

Einhorn-Presse
Verlag

Transcorticale Reflex-Triggerung: SSEP bei steigender corticaler Erregbarkeit

M. Reker[1, 2], A. Lehmenkühler[3], E.-J. Speckmann[1, 3]
[1] Institut für Experimentelle Epilepsieforschung der Universität Münster
[2] Epilepsie-Zentrum Bethel
[3] Institut für Physiologie der Universität Münster

Einleitung
In der klinischen Epileptologie ist der Myoklonus ein schwer interpretierbares Phänomen. Ein Kriterium zur näheren Differenzierung verschiedener Myoklonusformen sind die sog. "giant somatosensory evoked potentials (SSEPs)", die sich bei der progressiven Myoklonusepilepsie und bei der Spätepilepsie des M. Alzheimer regelmäßig nachweisen lassen (6). Zur näheren Analyse dieser Potentialschwankungen wurde in den vorliegenden Untersuchungen der afferente Schenkel des transcorticalen Reflexes bei steigender corticaler Erregbarkeit im Tierexperiment untersucht.

Methodik
Die Untersuchungen wurden an narkotisierten, relaxierten und künstlich beatmeten Ratten durchgeführt. Durch Reizung des N. ischiadicus mit einem Intervall von 10 s wurden SSEPs ausgelöst und epicranial und intracortical in verschiedenen Tiefen der sensomotorischen Hirnrinde DC-gekoppelt (uGF: 0 Hz; oGF 1 kHZ) abgeleitet. Als epicraniale Elektrode diente eine Glaskapillare mit poröser Membran und einem Durchmesser von 1,2 mm. Für die Ableitung im Hirngewebe wurden Mikropipetten mit einem Spitzendurchmesser von 2 µm benutzt. Beide Elektroden wurden mit physiologischer Kochsalzlösung (150 mmo1/l NaC1 gefüllt. Darüber hinaus wurden mit doppelläufigen ionenselektiven Mikroelektroden SSEP-begleitende Änderungen der extrazellulären K^+-Konzentration registriert. In diesen Fällen wurde die Referenzelektrode der K^+-selektiven Mikroelektrode gleichzeitig als Ableiteelektrode der corticalen Feldpotentiale benutzt. Die gemeinsame Referenzelektrode für die epicranialen und intracorticalen Ableitungen befand sich auf dem vorderen Nasenbein. Die Messungen erfolgten vor und nach wiederholten i.p. Injektionen von Pentylentetrazol (PTZ; jeweils 50 mg/kg, initial: 90 mg/kg Körpergewicht).

Ergebnisse
SSEPs vor PTZ-Applikation: Das epicranial registrierte SSEP bestand aus den konventionellen Komponenten. Die laminaren SSEPs wiesen im wesentlichen zwei Komponenten auf, die in einer Tiefe von 700-1000 µm ihre maximale Amplitude erreichten. Die erste, rasche Komponente, mit einer Dauer von 50 - 80 ms, zeigte eine Polungsumkehr in einer Tiefe von 1600 µm (Abb. 1A; vgl. auch Abb. 2A).

Das SSEP ging mit einer lang anhaltenden Erhöhung der extrazellulären Kaliumkonzentration ($[K^+]_o$) einher, die in einer Tiefe von 1000-1300 µm ihr Maximum aufwies (25 µmol/l; Abb. 1B). Die $(K^+)_o$ erreichte ihren Ausgangswert nach ca. 2 s (Abb. 1B).

SSEPs nach PTZ-Applikation: Die epicranialen SSEPs wiesen im wesentlichen dieselben Komponenten auf wie vor der PTZ-Applikation. Ihre Amplituden hatten deutlich zugenommen. Ebenso waren die intracorticalen SSEPs erheblich vergrößert (Abb. 2A). Auch die begleitenden Änderungen der $(K^+)_o$ nach PTZ-Injektion nahmen deutlich zu und betrugen ca. 75 µmol/l. Dabei wurde insbesondere in den Tiefen 700-1300 µm ein zweistufiger Anstieg der $(K^+)_o$ beobachtet (Abb. 2B).

Die simultane Registrierung der SSEPs und der $(K^+)_o$ in konstanter Tiefe von 700 µm bei steigender PTZ-Konzentration zeigte folgende Zusammenhänge, die in Abb. 3 dargestellt sind: Bei niedriger PTZ-Konzentration stellen sich zunächst wieder die rasche und die langsame Potentialschwankung dar. Diese nehmen bei steigender PTZ-Gesamtdosis an Amplitude zu. Dabei rückt das langsame Potential zunehmend näher an die initiale Komponente heran und verschmilzt schließlich nahezu vollständig mit dieser zu einer breitbasigen negativen Fluktuation, die für eine interiktale Potentialschwankung in einem epileptischen Fokus charakteristisch ist (3, 4). Die nach der ersten PTZ-Applikation zunächst zweistufige Erhöhung der $(K^+)_o$ (vgl. Abb. 2B) geht im Laufe der durch PTZ gesteigerten Erregbarkeit in eine hohe monophasische Schwankung über, die ebenfalls für eine epileptische Entladung charakteristisch ist. Das Auftreten und die Verschmelzung des langsamen Potentials mit der initialen raschen Potentialkomponente scheint aufgrund der Untersuchungen für die Genese einer somatosensorisch evozierten epileptischen Entladung im Hirngewebe von besonderer Bedeutung zu sein.

Diskussion

In den vorliegenden Untersuchungen zeigten die SSEP und die begleitenden Änderungen der extrazellulären K^+-Konzentration bei steigender corticaler Erregbarkeit ihre höchsten Amplitude in 700 bis 1000 µm Tiefe (Schicht IV und V). Dieser Befund spricht dafür, daß die beschriebenen Potentiale vornehmlich in diesem Bereich generiert werden. Die Ergebnisse korrelieren mit Befunden von Lockton und Holmes (5) am Penicillin-Fokus der Ratte, denen zufolge die höchste corticale Erregbarkeit in den Schichten III und IV zu finden ist.

Es wurde gezeigt, daß mit steigender PTZ-Dosis nicht nur die Amplituden der evozierten Potentiale zunahmen, sondern daß auch die verzögerte negative Potentialschwankung schrittweise näher an das initiale Potential heranrückt. Das zweite breite Potential kann daher als die durch das SSEP getriggerte epileptische Entladung interpretiert werden. Diese Annahme wird durch die simultan gemessenen Erhöhungen der $(K^+)_o$ unterstützt. Hier wird deutlich, daß ein $(K^+)_o$-Anstieg, wie er vom epileptischen Spike her bekannt ist, erst bei der zweiten, breiten Potentialfluktuation darstellbar ist. Insgesamt erscheinen die von Chauvel und Mitarbeitern (1) sowie von Gioanni und Lamarche (2) erarbeiteten Befunde zum transcorticalen Reflex am Penicillin-Fokus der Ratte

mit den vorliegenden Ergebnissen an einem generalisierten Epilepsiemodell unter PTZ vergleichbar. Auf der Grundlage der vorliegenden Befunde scheint eine weitere Differenzierung der Mechanismen möglich zu sein, die einer transcorticalen Reflextriggerung zugrunde liegen.

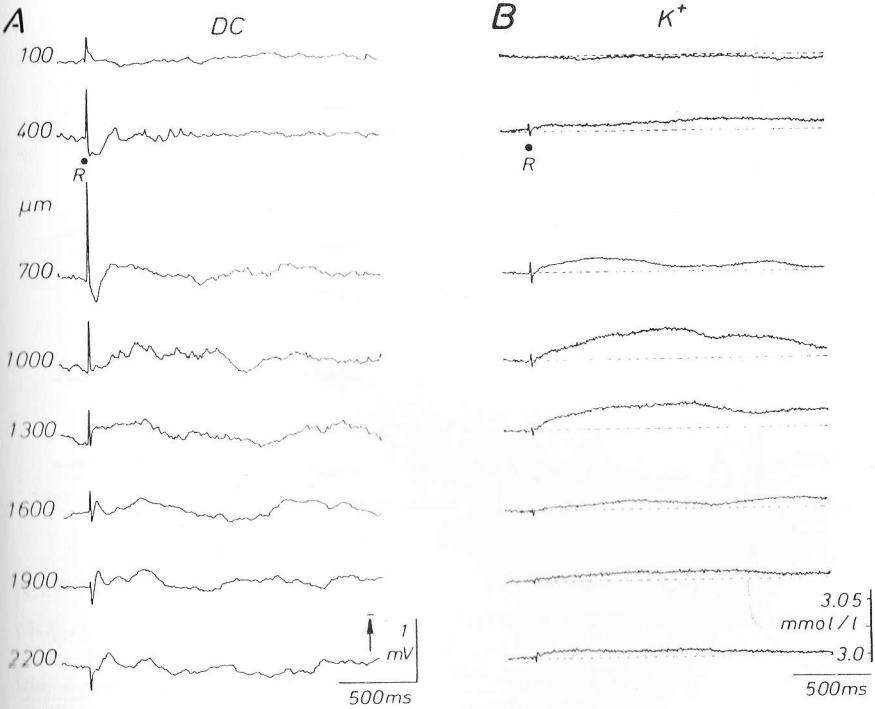

Abb. 1: Laminare SSEP-Verteilung und corticales Tiefenprofil somatosensorisch evozierter Potentiale (DC; A) und zugehörige Schwankungen der extrazellulären K^+-Konzentration (K^+; B). Die Zahlen am linken Rand jeder Zeile bezeichnen die corticale Ableitetiefe unterhalb der Piaoberfläche in µm. Registrierungen vor Gabe von Pentylentetrazol. Wie die Abbildung zeigt, geht das SSEP mit einer lang anhaltenden Erhöhung der extrazellulären K+-Konzentration einher, die in einer Tiefe von 1000 bis 1300 µm am größten ist und hier ca. 25 µmol/l beträgt. Das Ausgangsniveau wird erst nach ca. 2 s wieder erreicht.

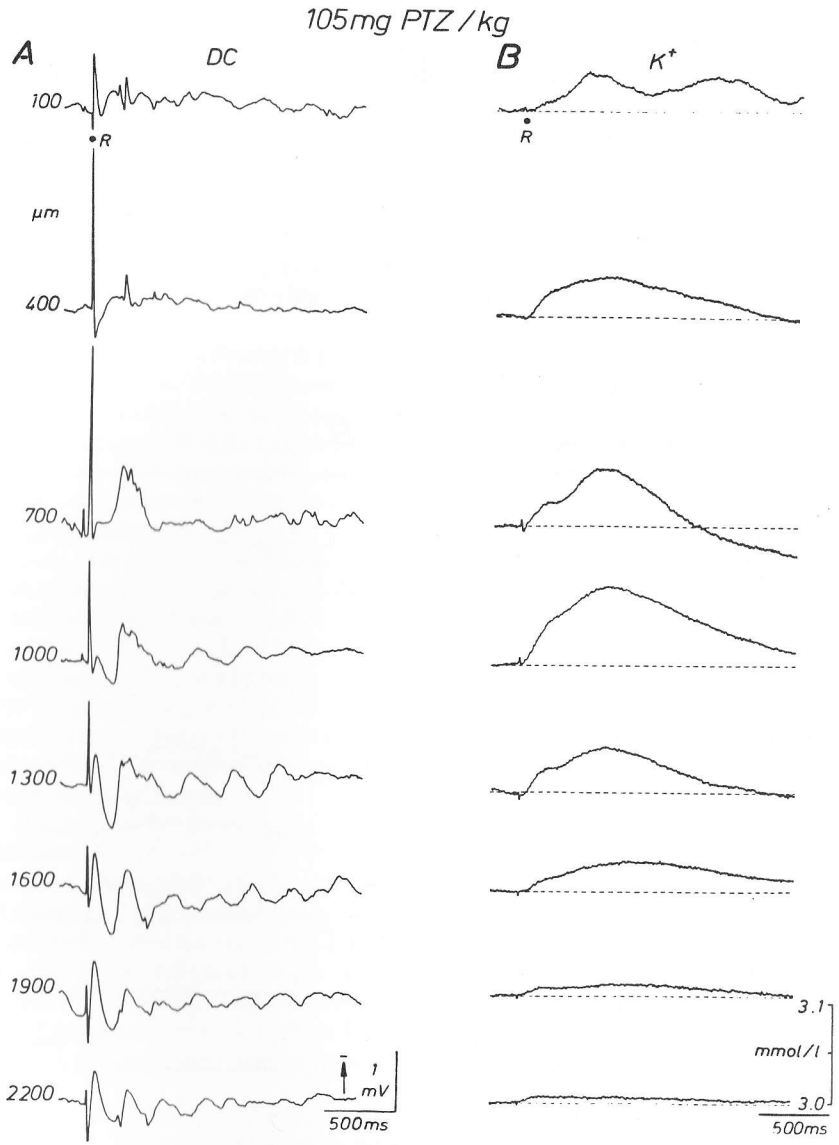

Abb. 2.: Simultane Registrierung der laminaren SSEP-Verteilung (DC;A) und der Schwankungen der extrazellulären K^+-Konzentration (K^+; B) im motorischen Cortex der Ratte nach PTZ-Applikation von 105 mg/kg. Die Zahlen am linken Rand jeder Zeile bezeichnen die corticale Ableitetiefe unterhalb der Piaoberfläche in µm. Das SSEP geht mit einem Anstieg der extrazellulären K^+-Konzentration einher, der in einer Tiefe von 1000 µm am größten ist und hier ca. 75 µmol/l beträgt. Dabei wird insbesondere in den Tiefen 700 - 1300 µm ein deutlich zweistufiger Anstieg der extrazellulären K^+-Konzentration beobachtet.

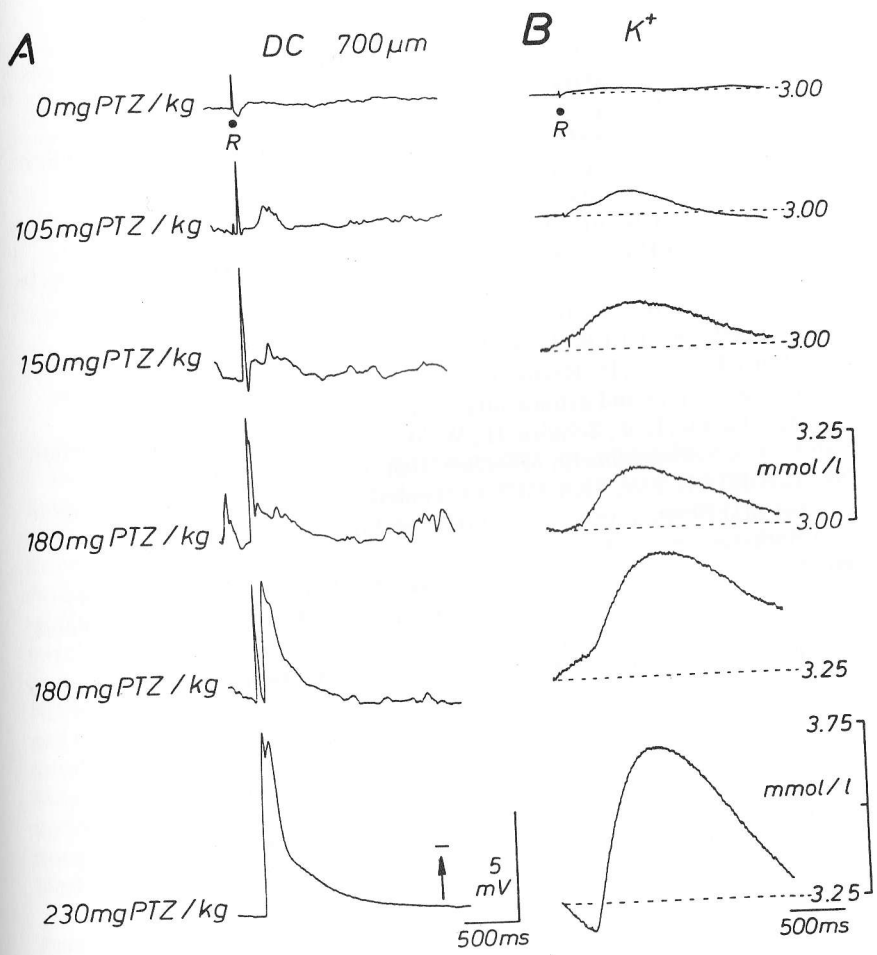

Abb. 3: Simultane Registrierung der SSEPs (DC; A) und der extrazellulären K^+-Konzentration (K^+; B) in konstanter Tiefe von 700 µm des motorischen Cortex der Ratte bei steigender PTZ-Konzentration. Die applizierte Gesamtdosis von PTZ ist jeweils am linken Rand jeder Zeile angegeben.

Literatur

(1) CHAUVEL, P., LOUVEL, J., LAMARCHE, M.: Transcortical reflexes and focal motor epilepsy.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 45, 309-318, 1978

(2) GIOANNI, Y., LAMARCHE, M.. Penicillin epileptogenic focus in the rat: requisites for transcortical reflex triggering.
Exp. Neurol. 92, 134-146, 1986

(3) LEHMENKÜHLER, A.: Änderungen des Mikromilieus von Nervenzellen in der Hirnrinde bei epileptischen Anfällen - Experimentelle Beobachtungen.
EEG-Labor 10, 145-161, 1988

(4) LEHMENKÜHLER, A., KERSTING, U., RICHTER, A., BOERRIGTER, P.: Relations of bioelectric activity, extracellular ion concentrations and extracellular volume in cortical epileptic foci. In: Speckmann, E.-J., Schulze, H., Walden, J., (Eds.): Epilepsy and Calcium, Urban, Schwarzenberg, München, Baltimore, 227-245, 1986

(5) LOCKTON, J.W., HOLMES, O.: Penicillin epilepsy in the rat: the responses of different layers of the cortex cerebri.
Brain research 258, 79-89, 1983

(6) OBESO, J.A., ROTHWELL, J.C., MARSDEN, C.D.: Somatosensory evoked potentials in myoclonus. In: Falm, S., Marsden, C.D., Van Woert, M., (Eds.): Myoclonus.
Adv. Neurol. Vol. 43, Raven, New York, 373-384, 1986