

Rüdiger Köhling

Oscar-Langendorff-Institut für Physiologie  
Universitätsmedizin Rostock

### Zusammenfassung

Während sich ein Grossteil der Literatur der experimentellen Epileptologie den Mechanismen der Anfallsentstehung, also vor allem funktionellen, genetischen und epigenetischen Veränderungen bei Epilepsien bzw. in Epilepsiemodellen widmet, wird die Frage nach den Mechanismen der Anfallsbeendigung kaum bearbeitet. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die wesentlichen Überlegungen hierzu aus experimenteller Sicht.

**Epileptologie 2013; 30: 204 – 211**

**Schlüsselwörter:** Anfallsbeendigung, pH, Adenosin, K<sup>+</sup>, Neuromodulatoren

### Why Do Seizures Stop?

While much of the literature of experimental epileptology is devoted to elucidating the mechanisms of seizure generation, focusing primarily on functional, genetic and epigenetic changes in epilepsy or in epilepsy models, the question of the mechanisms of seizure termination is hardly addressed. This review article examines the key considerations of this experimental point of view.

**Key Words:** Seizure termination, pH, adenosine, K<sup>+</sup>, neuromodulators

### Pourquoi les crises s'arrêtent-elles ?

Alors qu'une grande partie de la littérature consacrée à l'épilepsie expérimentale traite des mécanismes déclencheurs d'une crise, avant tout des modifications fonctionnelles, génétiques, épigénétiques, voire des modèles d'épilepsie, la question de l'arrêt des crises et du mécanisme qui mène à cet arrêt est peu abordée. Ce travail décrit les considérations essentielles d'un point de vue expérimental.

**Mots clés :** cessation d'une crise, pH, adénosine, K<sup>+</sup>, neuromodulateurs

### Einleitung

Eine der wichtigsten Fragen in der Epileptologie ist eigentlich die folgende: Warum hören Anfälle wieder auf? Eine Klärung der Mechanismen der Anfallsbeendigung dürfte wegweisend sein für das Verständnis der endogenen erregbarkeithemmenden Prozesse und damit auch möglicher neuer therapeutischer Interventionsstrategien. Trotz dieser möglichen Bedeutung sind Untersuchungen zu Mechanismen der endogenen Anfallsunterbrechung selten. Die meisten der Hinweise aus tierexperimentellen Studien sind somit indirekter Natur. Dennoch wurden zahlreiche Hypothesen vorgebracht, die im Folgenden kurz diskutiert werden. Einen umfangreicheren Überblick bietet eine englischsprachige Übersichtsarbeit [1], deren Exzerpt die vorliegende Arbeit darstellt.

### Mathematische Modelle

Zunächst soll auf theoretische Arbeiten zu dem Problem eingegangen werden: In einer Studie, die auf der Basis von Patientendaten (EEG, Elektrokortikogramm (ECoG), lokale Feldpotenzial- und Multi-Einheit-Aufnahmen) mathematische Modelle zu Anfällen üblicher Dauer einerseits und zu Status epilepticus (SE) andererseits entwickelt, definiert während der Endphase von Anfällen vier charakteristische Merkmale: eine Abnahme der Leistung (sowie der Frequenz), eine Erhöhung der zeitlichen und räumlichen Korrelation und eine Bistabilität der spektralen Leistung, das heisst abwechselnd hohe und niedrige Varianz der frequenzspektralen Leistung [2]. Die Autoren folgern ferner, dass Anfälle als Folge eines diskontinuierlichen Übergangs von einem iktualen Attraktor zu einem postiktualen Attraktor enden. Während eines SE treten hingegen mehrfach sich wiederholend einander abwechselnde Perioden einer starken Korrelation und Anti-Korrelation der frequenzspektralen Leistung und zeitlicher Korrelationsmasse auf. Dabei nähert sich das System zwar wiederholt den Randbedingungen des iktualen Attraktors an, überschreitet diese allerdings (im Gegensatz zu normalen Anfallsgeschehen) nicht [2]. Insgesamt erscheint die Phase des Anfallsabbruchs als ein diskreter (wahrscheinlich zeitabhängiger und vielleicht sogar deterministischer) Prozess, statt eines kontinuierlichen Vorganges, wie auch durch andere theoretische Arbei-

ten suggeriert [3]. Die Untersuchungen legen zudem nahe, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass ein einziger Mechanismus wie zum Beispiel ein kritischer intrazellulärer  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg verantwortlich ist, wie in einer anderen Modellstudie spekuliert [4]. Vielmehr deuten die theoretischen Überlegungen darauf hin, dass ganz unterschiedliche Mechanismen in den gleichen Übergangszustand konvergieren können [2].

## Metabolische Erschöpfung

Metabolische Erschöpfung, also die Annahme, dass zum Beispiel Sauerstoff und/oder Glukoseversorgung unter fortgesetzter Anfallsaktivität kritisch sinken, und damit auch der intrazelluläre ATP-Gehalt, ist eine eingängige Hypothese zur Anfallsbeendigung [5]. Tatsächlich kommt es in chronisch epileptischem Gewebe (SE-Modell der Ratte) zu einer anfallsabhängigen Reduktion der NAD(P)H-Bereitstellung. Dies deutet prinzipiell auf einen Defekt der mitochondrialen Atmungskette oder der Glykolyse [6] und erklärt zudem den üblicherweise zu beobachtenden ikhtualen Hypometabolismus. Allerdings persistiert in den genannten Untersuchungen auch unter diesen Bedingungen die epileptische Aktivität, so dass dieser Mechanismus offenbar nicht ausreicht, Anfälle tatsächlich abbrechen zu lassen. Im Gegenteil vermuten die Autoren, dass die Reduktion der NADH-Produktion zur Chronifizierung und Pharmakoresistenzentwicklung massgeblich beitragen könnte [7]. Obwohl eine Hypoxie (und insbesondere die Reoxygenierung nach Hypoxie) Anfälle auszulösen vermag, wie auch eine schwere Hypoglykämie (während moderater Glukosemangel prokonvulsiv wirkt) [8], ist der lokale zerebrale Glukoseverbrauch unmittelbar postiktual reduziert. Dies deutet zum Anfallsende sogar auf einen reduzierten Glukosebedarf [9]. Eine metabolische Erschöpfung als massgeblicher Mechanismus der Anfallsbeendigung ist also insgesamt unwahrscheinlich.

## Neuronale Synchronisation

Der Verlust der Synchronisation im neuronalen Netzwerk (durch Abnahme des erregenden synaptischen Zustroms, durch zunehmenden Einfluss hemmender Mechanismen oder durch eine Dysfunktion der elektrischen Kopplung) stellt eine weitere attraktive Hypothese zur Anfallsbeendigung dar. Tatsächlich stützen in-vitro-Befunde diese Hypothese, da sie Hinweise auf eine progressive Erschöpfung der präsynaptischen Glutamatausschüttung im Rahmen fortschreitender epileptiformer Aktivität liefern [10]. Allerdings: Auch in diesem Modell bleibt die Aktivität als solche bestehen; lediglich die Dauer einzelner Spikes steigt tatsächlich mit verringerter und desynchronisierter Glutamatfreisetzung [11]. Letztlich spielt ein Ausfall der glutamater-

gen Aktivität also keine Rolle. Eine zunehmende hemmende Eindämmung des Anfallsgeschehens könnte alternativ eine Rolle spielen. Das Konzept der Umfeldhemmung wurde bereits in den sechziger Jahren entwickelt [12]. Offenbar sind hemmende Interneurone während epileptischer Aktivität ebenfalls stark aktiv [13]. Voraussetzung für eine Anfallsbeendigung wäre also ein weiteres Anwachsen der Umfeldhemmung. Trotz der nachgewiesenen, anfänglich starken Umfeldhemmung [14 - 16], kommt es aber offenbar im Gegenteil mit dem Fortschreiten der Anfälle, oder genauer mit deren räumlicher Ausbreitung, zu einem Zusammenbruch des hemmenden Umfelds, wie durch Trevelyan und Schevon [17] in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst. In der genannten Arbeit werden mehrere mögliche Gründe hierfür angeführt: die Entstehung eines Kathoden- bzw. Depolarisationsblocks (also Inaktivierung der Interneurone durch starke Depolarisation, die letztlich Natriumkanäle im geschlossenen Zustand verharren lässt), präsynaptische Hemmung der GABA-Freisetzung, Erschöpfung der synaptischen GABA-Vorräte oder postsynaptische Desensibilisierung, und zudem auch ein zunehmend positiver  $\text{Cl}^-$ -Gradient durch fortdauernden Einstrom des Ions, so dass GABA nun eine depolarisierende Wirkung entfaltet [18]. Aus diesen Gründen ist, zumindest in akuten Modellen, GABAerge Hemmung vermutlich nur transient eindämmend wirksam. Im weiteren Verlauf eines Anfalls bestimmt interneuronale Aktivität eher nur die Struktur des ikhtualen Ereignisses, ohne jedoch dessen Dauer zu begrenzen [19]. Tatsächlich führt die Aktivierung von Interneuronen und deren Ausschüttung von GABA letztlich wohl sogar unter bestimmten Bedingungen zu einer erhöhten Synchronisation, da so ein „Reset-Mechanismus“ vorgegeben wird [20, 21]. In chronisch epileptischem Gewebe ist GABAerge Aktivität offenbar auch anfallsunabhängig regelmässig depolarisierend (aufgrund einer Dysregulation von Chlorid-Transportern) [22 - 26]. Im schlimmsten Fall kann GABAerge Aktivität schliesslich auch zur Chronifizierung und Ausweitung des epileptischen Geschehens beitragen und die Entstehung von Spiegelfoci bedingen [27, 28]. Phasische GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-vermittelte Aktivität ist somit wahrscheinlich nicht für die Begrenzung der Anfallsdauer verantwortlich. Neben der phasischen GABA-Freisetzung an Synapsen kommt allerdings noch eine extrasynaptische, tonische Freisetzung (über Transporter und vesikulär) vor. Diese tonische Freisetzung ist in chronisch epileptischem Gewebe erhöht [29]. Unabhängig davon, ob diese Hochregulierung der tonischen GABA-Freisetzung durch Neurosteroiden vermittelt wird [30], oder dies wegen der reduzierten Neurosteroid-Empfindlichkeit in epileptischem Gewebe eher unwahrscheinlich ist [31], führt die gleichzeitige Abnahme der phasischen und Zunahme der tonischen GABA-Freisetzung zu einer erhöhten Empfindlichkeit von Neuronen gegenüber erregenden synaptischen Zuströmen [29]. Insgesamt ist somit die Bedeutung tonischer GABA-Freisetzung

für die Anfallsbeendigung nicht geklärt. Neben chemischen existieren zudem elektrische Synapsen, sog. „gap junctions“ (oder Nexus), die zwischen Neuronen, aber auch zwischen Gliazellen ausgebildet werden können. Es herrscht im wesentlichen Konsens darüber, dass „gap junctions“ zwischen Neuronen eher prokonvulsive, und solche zwischen Gliazellen eher antikonvulsive Auswirkungen haben. So zeigen Experimente unter Verwendung pharmakologischer oder genetischer Blockade von „gap junctions“, entweder eine erhöhte epileptische Aktivität bei genetischer Ausschaltung glialer „gap junctions“ (durch den Verlust von räumlicher Kalium-Pufferung und damit durch erhöhte Anstiege des extrazellulären  $K^+$ ) [32], oder eine Hemmung epileptischer Aktivität bei pharmakologischer Blockade (vermutlich dann mehrheitlich neuronaler) „gap junctions“ [33 - 36]. Obwohl anfallsabhängig Veränderungen des intrazellulären pH- bzw.  $Ca^{2+}$ -Spiegels auftreten [36], die funktionelle Veränderungen von „gap junctions“ erklären könnten, bleibt ein direkter Nachweis solcher Effekte bisher aus. Somit bleibt der Einfluss der „gap junction“-vermittelten Kopplung im Rahmen der Anfallsbeendigung ungewiss. Schliesslich könnten ephaptische Interaktionen, das heisst transmembranöse Ströme hervorgerufen durch extrazelluläre bzw. Membran-Widerstandsänderungen, ebenfalls neuronale Synchronisation beeinflussen [23]. Da es jedoch zu einer Zellschwellung während epileptischer Anfälle kommt [37], ist zu erwarten, dass die ephaptische Synchronisation dabei verstärkt ist. Dies schliesst sie als Mechanismus der Anfallsunterbrechung aus.

### Intrinsische Erregbarkeit

Einen möglichen Anfallsbeendigungsmechanismus könnte auch eine dynamische Veränderung der intrinsischen neuronalen Erregbarkeit oder der transmembranösen Ströme darstellen. Kaliumströme sind hierbei wesentlich an der Membranrepolarisation und damit an einer Normalisierung der Erregbarkeit beteiligt. Im Hinblick auf epileptische Aktivität wären hier vor allem solche Kaliumströme interessant, die lediglich bei (pathophysiologisch) prolongierten Entladungen aktiviert werden. Tatsächlich gibt es experimentelle Hinweise aus einem Spike-and-Wave-Tiermodell, dass insbesondere  $Ca^{2+}$ -aktivierte Kaliumkanalströme die Anfallsdauer begrenzen [38]. Da  $Ca^{2+}$  während epileptischer Aktivität intrazellulär akkumuliert, tragen  $Ca^{2+}$ -aktivierte Kaliumströme vermutlich tatsächlich zur zeitlichen Anfallsbegrenzung bei. Interessanterweise genau diese Ströme sind in chronisch epileptischem Gewebe reduziert, was offenbar dieses Gewebe zu verlängerten epileptiformen Entladungen prädisponiert [39]. Als möglicher weiterer Mechanismus wurden Veränderungen des Eingangswiderstandes von Neuronen diskutiert, der in Tiermodellen und menschlichem epileptischem Gewebe abfällt [40, 41]. Diese Widerstandsreduktion

bedeutet, dass die synaptische Ströme viel grösser sein müssen, wenn sie das Membranpotenzial verändern sollen; erregende synaptische Eingänge werden damit weniger wirksam. Im Gegenzug jedoch bedeutet dies auch, dass die maximale Entladungsfrequenz der Zelle als Folge einer Abnahme der Zeitkonstante erhöht ist [42]. Unabhängig von diesen Überlegungen sinkt der Eingangswiderstand im Laufe eines Anfalls weiter (wegen der oben bereits angesprochenen zunehmenden Kaliumkanalöffnung), so dass dieser Mechanismus ggf. ebenfalls zur Anfallsbeendigung beiträgt [38].

### Ionales Mikromilieu

Wie bereits erläutert, kommt es bei iktualen Ereignissen aktivitätsabhängig zur Öffnung von Kaliumkanälen. Im Extrazellulärraum führt dies konsequenterweise zu einem Anstieg der  $K^+$ -Konzentration. Neben dieser Verschiebung finden auch weitere Veränderungen des ionalen Mikromilieus (einschliesslich des pH) statt, wie in der Übersichtsarbeit von Lux et al. zusammengefasst [37]: Im epileptischen Fokus steigt das extrazelluläre  $K^+$  bis etwa 12 - 14 mM an; ein darüber hinausgehender Anstieg wird durch die räumliche Pufferung durch Glia verhindert. Der trans-gliale  $K^+$ -Strom wird durch einen entsprechenden  $Na^+$ -Gegenstrom ausgeglichen, wenn auch nicht vollständig. Dies führt zwar zu einem Anstieg auch von  $Na^+$  im Fokus, in der Summe aber zu einer Osmolaritätsabnahme und damit zu Zellschwellung.  $Ca^{2+}$  sinkt in seiner extrazellulären Konzentration durch Einstrom in Neurone auf etwa 0,6 mM ab, während  $Cl^-$  dem  $K^+$  entlang seines glialen Stroms folgt und somit im Fokus absinkt. Für die neuronale Erregbarkeit bedeuten diese Vorgänge, dass der Anstieg des  $K^+$  eine deutliche Depolarisation auslöst, die ggf. einen Depolarisationsblock (Inaktivierung der Natrium-Ströme; s.o.) einleiten kann und so die Anfallsbeendigung wahrscheinlich unterstützt [37, 42, 43]. Auch wenn in chronisch epileptischem Gewebe die  $K^+$ -Anstiege in der Regel geringer ausfallen als in gesundem Gewebe [44] und die  $K^+$ -Spiegel zum Anfallsende eher geringer sind als zu Beginn [45], ist es doch wahrscheinlich, dass diese Änderungen zumindest einen Einfluss auf die Anfallsdauer ausüben, auch wenn sie nicht den entscheidenden Faktor darstellen, vor allem dann, wenn die Kaliumpufferung gestört sein sollte. Dagegen spielt die Abnahme der extrazellulären  $Ca^{2+}$  eine zwiespältige Rolle: Sie erhöht zwar zum einen die Erregbarkeit, indem die Oberflächenladung sinkt und damit eine neuronale Depolarisation eintritt [46], zum anderen aber sorgen niedrige  $Ca^{2+}$ -Spiegel für eine Einschränkung der synaptischen Transmitterfreisetzung [47]. Der Rückgang der extrazellulären  $Cl^-$ -Konzentration wird wiederum wahrscheinlich die Erregbarkeit erhöhen, da dies das GABA-Gleichgewichtspotenzial zu positiven, depolarisierenden Werten verschiebt. Neben Verschiebungen der extrazellulären  $K^+$ -Konzentration

als mögliche unterstützende Mechanismen der Anfallsunterbrechung ist der pH ein weiterer wichtiger Faktor: Während aktueller Aktivität kommt es zur Ansäuerung des extrazellulären und intrazellulären Raums [48, 49]. Eine künstliche Ansäuerung (auch über einen  $\text{CO}_2$ -Partialdruckanstieg) unterbricht zuverlässig epileptische Aktivität [50, 51], wahrscheinlich über mehrere Mechanismen, u.a. die Aktivierung der säureempfindlichen Kanäle oder die Beeinflussung der glutamatergen synaptischen Übertragung [52, 53]. Jede Alkalinisierung zum Beispiel durch Hyperventilation hingegen verlängert Anfälle [54]. Eine aktivitätsabhängige Ansäuerung ist damit – zusammen mit der extrazellulären  $\text{K}^+$ -Akkumulation – wahrscheinlich ein entscheidender Mechanismus der Anfallsbeendigung.

## Neuromodulatoren

Bei epileptischen Anfällen kommt es auch zur aktivitätsabhängigen Freisetzung von Neuromodulatoren, das heisst von Stoffen, die zum Beispiel die synaptische Übertragung zu beeinflussen in der Lage sind. Unter diesen sind Adenosin und Neuropeptid Y (NPY) besonders interessante Kandidaten. Adenosin wird während eines Anfalles freigesetzt [55, 56]. Ferner scheinen langdauernde Anfälle auf einen Verlust der Adenosin-vermittelten Wirkung auf Neurone zurückzuführen sein [57], von der allgemein angenommen wird, dass sie im Wesentlichen hemmend ist [58]. So verwundert es nicht, dass neue therapeutische Strategien auf der Grundlage von Adenosin entwickelt werden [59]. Auch NPY wird während und vor allem nach Anfällen endogen freigesetzt [60] und hemmt die erregende synaptische Übertragung [61]. In chronisch epileptischem Gewebe sind sowohl seine Freisetzungswahrscheinlichkeit als auch seine Rezeptor-Expression hochreguliert, was als kompensatorische Reaktion interpretiert wurde [62]. Andere Modulatoren wie Zytokine, endogene Opioide und Cannabinoide sind ebenfalls potenzielle Modulatoren, deren Rolle jedoch im Einzelnen weiter geklärt werden muss. In der Regel wirken Zytokine prokonvulsiv. Allerdings wird in chronischen Epilepsiemodellen auch ein endogener Rezeptor-Blocker der Interleukin-1-Rezeptoren hochreguliert [63], was möglicherweise auch akut aktivitätsabhängig geschieht. Belege für diese Hypothese stehen derzeit allerdings noch aus. Für endogenes Dynorphin wurde gezeigt, dass es Anfälle so lang – vermutlich über  $\kappa$ -Rezeptoren [64] – einzudämmen vermag, wie die freisetzenden Fasern funktionell bleiben [65], was offenbar auch für menschliches Gewebe gilt [66, 67]. Allerdings sind auch Opioide janusköpfig: Sie schränken die GABA-Freisetzung über  $\mu$ -Rezeptoren ein [68], und fortgesetzte Aktivierung dieses Rezeptors führt schliesslich zur Induktion von Anfällen [69]. Endogene Cannabinoide werden schliesslich ebenfalls freigesetzt und sind in ihrer Wirkung ebenso uneindeutig, da sowohl anti- wie auch prokonvulsive Effekte be-

schrieben werden [70 - 72]. Auch sie kontrollieren die GABA-Freisetzung, und darüber hinaus erhöhen sie die Glutamatfreisetzung [73, 74]. Ein eindeutig prokonvulsiver und anfallsverlängernder Faktor scheint offenbar Substanz P zu sein [75], von der gezeigt wurde, dass sie während Anfällen freigesetzt wird, und deren Rezeptoren bei chronischer Epilepsie hochreguliert werden.

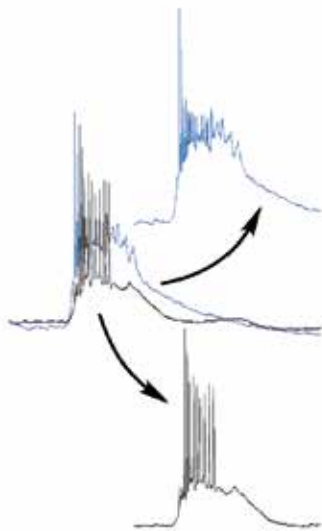
## Ausblick

Die hier bisher aufgeführten Mechanismen stellen letztlich weiterhin nur Hypothesen dar. Wie vor allem auch die Zusammenstellung der **Abbildung 1** zeigt, ist offenbar (a) jeder einzelne Mechanismus nicht in der Lage, einen Anfall wirklich zu beenden, da in allen Fällen trotz der gezeigten Veränderungen Anfälle oder anfallsartige Aktivität weiter persistiert und somit (b) sicher kein einzelner Mechanismus allein ausschlaggebend ist für die Anfallsbeendigung. Weitere Untersuchungen sind nötig, die sich vor allem der Phase der Anfallsbeendigung annehmen und hier dynamische Prozesse belegen, die aktivitätsabhängig zunehmen und zum Beispiel bei Überschreiten eines Schwellenwertes die kritischen Übergänge zwischen epileptischer Aktivität und postiktualer Phase markieren.

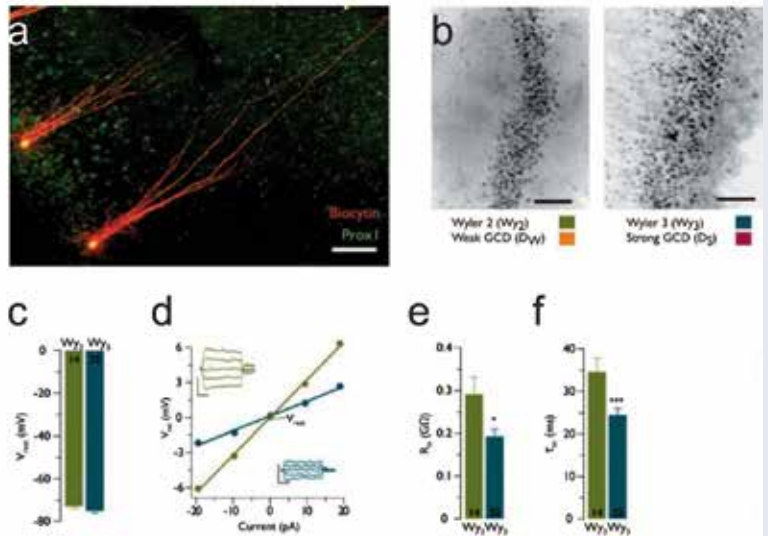
## Referenzen

1. Köhling R. Prolonged seizures: which mechanisms predispose, and which fail in prevention? A review on animal data. *Epileptic Disord* 2013; in press
2. Kramer MA, Truccolo W, Eden UT et al. Human seizures self-terminate across spatial scales via a critical transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 21116-21121
3. Suffczynski P, Lopes da Silva FH, Parra J et al. Dynamics of epileptic phenomena determined from statistics of ictal transitions. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 524-532
4. Kudela P, Franaszczuk PJ, Bergey GK. Reduction of intracellular calcium removal rate can explain changes in seizure dynamics: studies in neuronal network models. *Epilepsy Res* 2003; 57: 95-109
5. Doman G, Pelligra R. A unifying concept of seizure onset and termination. *Med Hypotheses* 2004; 62: 740-745
6. Kann O, Kovacs R, Njunting M et al. Metabolic dysfunction during neuronal activation in the ex vivo hippocampus from chronic epileptic rats and humans. *Brain* 2005; 128: 2396-2407
7. Heinemann U, Buchheim K, Gabriel S et al. Cell death and metabolic activity during epileptiform discharges and status epilepticus. *Prog Brain Res* 2002; 135: 197-210
8. Kirchner A, Veliskova J, Velisek L. Differential effects of low glucose concentrations on seizures and epileptiform activity in vivo and in vitro. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1512-1522
9. Namba H, Iwasa H, Kubota M et al. Local cerebral glucose utilization in the postictal phase of amygdaloid kindled rats. *Brain Res* 1989; 486: 221-227
10. Staley KJ, Longacher M, Bains JS et al. Presynaptic modulation of CA3 network activity. *Nat Neurosci* 1998; 1: 201-209
11. Jones J, Stubblefield EA, Benke TA et al. Desynchronization of glutamate

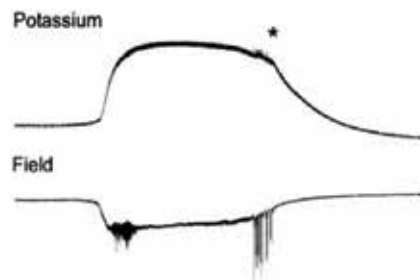
**A** Ca<sup>2+</sup>-aktivierte Kaliumströme



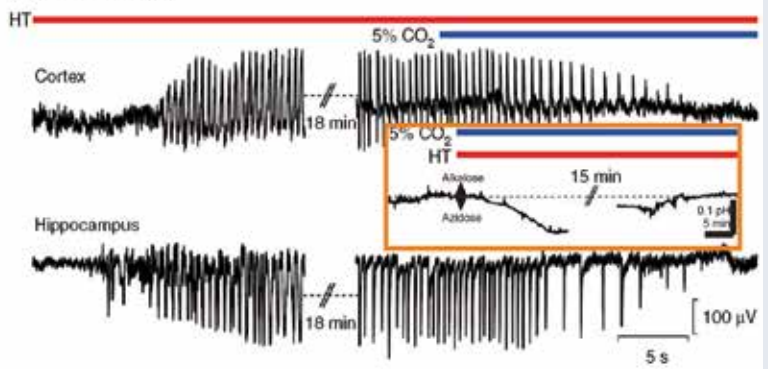
**B** Reduktion des Membranwiderstandes



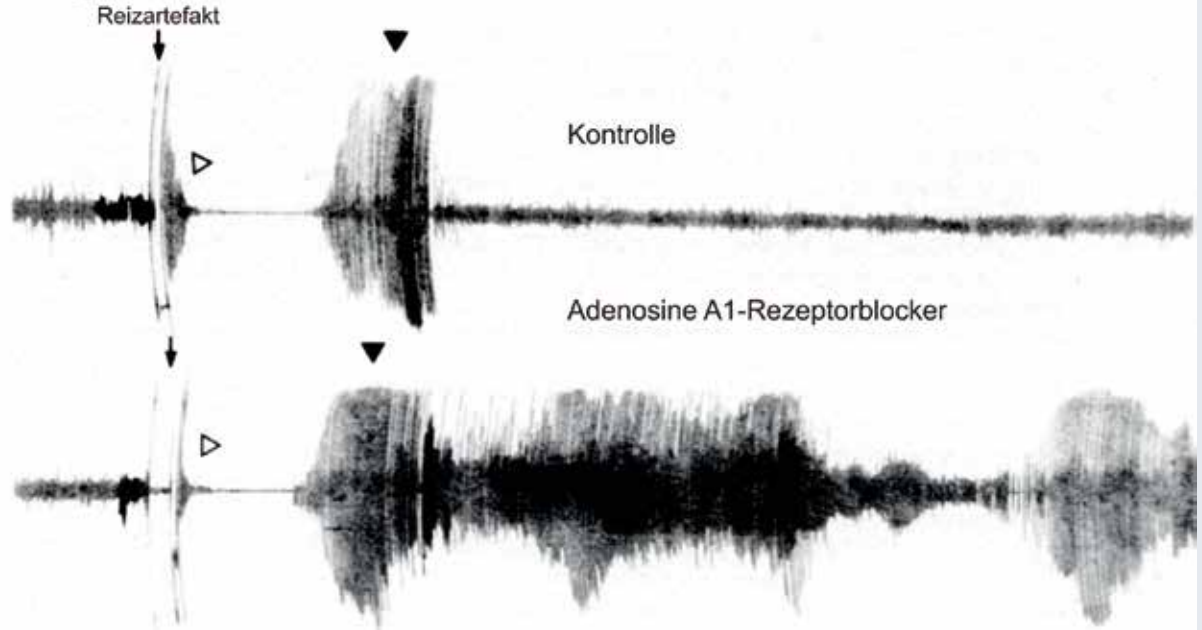
**C** Depolarisationsblock



**D** Ansäuerung



**E** endogenes Adenosin



**Abbildung 1: Überblick über potenzielle Mechanismen der Anfallsbeendigung.**

- A:** Ca<sup>2+</sup>-aktivierte Kaliumströme begrenzen die Dauer paroxysmaler Depolarisationen. Intrazelluläre Ableitung von PDS aus neokortikalen Neuronen der Katze. Die intrazelluläre Chelierung von Ca<sup>2+</sup> (durch BAPTA, blaue Kurve) führt zu einer deutlichen Verlängerung der Entladungen. Modifiziert nach [38; Timofeev et al.: Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2004; 92: 1133-1143].
- B:** Membranwiderstände sind in Abhängigkeit der Schwere der Epilepsie-assoziierten Veränderungen reduziert; damit einher geht eine geringe Reaktion des Membranpotenzials (MP) auf transmembranöse Ströme sowie eine niedrigere Zeitkonstante.
- (a) Immunhistochemische Färbung von Körnerzellen eines Patienten mit Temporallappenepilepsie. Skalierung 100 µm.
- (b) Histologische Schnitte mit Beispielen niedrig-gradiger Hippokampussklerose/Körnerzelldispersion (Wyler 2–2.5, Wy2 / Weak GCD, Dw) bzw. hoch-gradiger Hippokampussklerose/Körnerzelldispersion (Wyler 3–4, Wy3 / Strong GCD, Ds). Skalierung 100 µm.
- (c) Kein Unterschied zwischen Körnerzell-Membranpotenzialen aus Präparaten mit hoch- und niedrig-gradiger Hippokampussklerose (AHS).
- (d) Die geringere Steigung der Strom-Spannungsbeziehung von Körnerzellen aus Wy3-Präparaten (blau) als solchen aus Wy2-Präparaten (grün) zeigt den niedrigeren Widerstand in Abhängigkeit der Schwere der Epilepsie-bedingten Veränderungen. Skalierung 0.4 s / 5 mV.
- (e-f) Mittelwerte der Eingangswiderstände (e, R<sub>in</sub>) und Membranzeitkonstanten (f, sm) fielen in Zellen aus Wy3-Präparaten geringer aus als in Zellen aus Wy2-Präparaten. Modifiziert nach [41; Stegen et al: Increased leak conductance in dentate gyrus granule cells of temporal lobe epilepsy patients with Ammon's horn sclerosis. *Epilepsia* 2009; 50: 646-653].
- C:** Sistieren epileptiformer Aktivität in einem in-vitro Anfallsmodell während maximaler Anstiege der extrazellulären K<sup>+</sup>-Konzentration (Depolarisationsblock). Originalregistrierungen der K<sup>+</sup>-Konzentration (Potassium) mit ionensensitiver Elektrode sowie der Netzwerkaktivität mit Feldpotenzialableitung (Field). \*: Ende der iktaformen Aktivität. Modifiziert nach [42; Bikson et al.: Depolarization block of neurons during maintenance of electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2402-2408].
- D:** Unterbrechung eines elektrographischen Anfalls durch Ansäuerung. Originalregistrierungen des EEG aus Neokortex und Hippokampus einer neonatalen Ratte. Auslösung eines Fieberkrampfes durch Temperaturerhebung (HT = high temperature; roter Balken). Beatmung mit Atemgasgemisch mit 5% CO<sub>2</sub>-Anteil (blauer Balken). Bildeinsatz (oranger Rahmen): pH-Messung nach Beginn der CO<sub>2</sub>-Beatmung zeigt Entwicklung der Azidose. Modifiziert nach [54; Schuchmann et al.: Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006; 12: 817-823].
- E:** Blockade des Adenosin-A1-Rezeptors führt zur Steigerung der Anfallsaktivität und Entwicklung eines Status epilepticus nach Elektrostimulation. Originalregistrierungen des EEG nach 2s intrahippokampaler Elektrostimulation (Beginn: Stimulusartefakt, Pfeil). In Raten ohne Rezeptorblockerapplikation (Kontrolle) treten lediglich eine erste (offener Pfeilkopf) und kurze zweite (schwarzer Pfeilkopf) Nachentladung auf. Wird die Wirkung endogenen Adenosins durch Rezeptorblockade verhindert, entwickelt sich aus der zweiten Nachentladung ein Status epilepticus. Modifiziert nach [57; Young D, Dragunow M. Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience* 1994; 58: 245-261].

release prolongs synchronous CA3 network activity. *J Neurophysiol* 2007; 97: 3812-3818

12. Prince DA, Wilder BJ. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. *Arch Neurol* 1967; 16: 194-202
13. Domann R, Uhlig S, Dorn T et al. Participation of interneurons in penicillin-induced epileptic discharges. *Exp Brain Res* 1991; 83: 683-686
14. Schevon CA, Weiss SA, McKhann G Jr et al. Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans. *Nat Commun* 2012; 3: 1060. doi:10.1038/ncomms2056
15. Trevelyan AJ, Sussillo D, Yuste R. Feedforward inhibition contributes to the control of epileptiform propagation speed. *J Neurosci* 2007; 27: 3383-3387
16. Trevelyan AJ, Sussillo D, Watson BO et al. Modular propagation of epileptiform activity: evidence for an inhibitory veto in neocortex. *J Neurosci* 2006; 26: 12447-12455
17. Trevelyan AJ, Schevon CA. How inhibition influences seizure propagation. *Neuropharmacology* 2013; 69: 45-54
18. Dzhala VI, Kuchibhotla KV, Glykys JC et al. Progressive NKCC1-dependent neuronal chloride accumulation during neonatal seizures. *J Neurosci* 2010; 30: 11745-11761
19. Swartzwelder HS, Anderson WW, Wilson WA. Mechanism of electrographic seizure generation in the hippocampal slice in Mg<sup>2+</sup>-free medium: the role of GABA<sub>A</sub> inhibition. *Epilepsy Res* 1988; 2: 239-245
20. Khazipov R, Holmes GL. Synchronization of kainate-induced epileptic activity via GABAergic inhibition in the superfused rat hippocampus in vivo. *J Neurosci* 2003; 23: 5337-5341
21. Köhling R, Lücke A, Straub H et al. Spontaneous sharp waves in human neocortical slices excised from epileptic patients. *Brain* 1998; 121: 1073-1087
22. Pathak HR, Weissinger F, Terunuma M et al. Disrupted dentate granule cell chloride regulation enhances synaptic excitability during development of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2007; 27: 14012-14022

23. Köhling R, Vreugdenhil M, Bracci E, Jefferys JG. Ictal epileptiform activity is facilitated by hippocampal GABAA receptor-mediated oscillations. *J Neurosci* 2000; 20: 6820-6829
24. Bragin DE, Sanderson JL, Peterson S et al. Development of epileptiform excitability in the deep entorhinal cortex after status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 611-624
25. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S et al. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science* 2002; 298: 1418-1421
26. Barmashenko G, Hefft S, Aertsen A et al. Positive shifts of the GABAA receptor reversal potential due to altered chloride homeostasis is widespread after status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52: 1570-1578
27. Khalilov I, Holmes GL, Ben-Ari Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1079-1085
28. Le Van Quyen M, Khalilov I, Ben Ari Y. The dark side of high-frequency oscillations in the developing brain. *Trends Neurosci* 2006; 29: 419-427
29. Walker MC, Kullmann DM. Tonic GABA(A) receptor-mediated signaling in epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds): *Jasper's Basic Mechanisms Of The Epilepsies*. Ort: Verlag, 2013: 1-13
30. Stell BM, Brickley SG, Tang CY et al. Neuroactive steroids reduce neuronal excitability by selectively enhancing tonic inhibition mediated by delta subunit-containing GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14439-14444
31. Lawrence C, Martin BS, Sun C et al. Endogenous neurosteroid synthesis modulates seizure frequency. *Ann Neurol* 2010; 67: 689-693
32. Wallraff A, Köhling R, Heinemann U et al. The impact of astrocytic gap junctional coupling on potassium buffering in the hippocampus. *J Neurosci* 2006; 26: 5438-5447
33. Köhling R, Gladwell SJ, Bracci E et al. Prolonged epileptiform bursting induced by 0-Mg(2+) in rat hippocampal slices depends on gap junctional coupling. *Neuroscience* 2001; 105: 579-587
34. Gigout S, Louvel J, Kawasaki H et al. Effects of gap junction blockers on human neocortical synchronization. *Neurobiol Dis* 2006; 22: 496-508
35. Roopun AK, Simonotto JD, Pierce ML et al. A nonsynaptic mechanism underlying interictal discharges in human epileptic neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 338-343
36. de Curtis M, Manfredi A, Biella G. Activity-dependent pH shifts and periodic recurrence of spontaneous interictal spikes in a model of focal epileptogenesis. *J Neurosci* 1998; 18: 7543-7551
37. Lux HD, Heinemann U, Dietzel I. Ionic changes and alterations in the size of the extracellular space during epileptic activity. *Adv Neurol* 1986; 44: 619-639
38. Timofeev I, Grenier F, Steriade M. Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2004; 92: 1133-1143
39. Schulz R, Kirschstein T, Brehme H et al. Network excitability in a model of chronic temporal lobe epilepsy critically depends on SK channel-mediated AHP currents. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 337-347
40. Isokawa M. Decrement of GABAA receptor-mediated inhibitory postsynaptic currents in dentate granule cells in epileptic hippocampus. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1901-1908
41. Stegen M, Young CC, Haas CA et al. Increased leak conductance in dentate gyrus granule cells of temporal lobe epilepsy patients with Ammon's horn sclerosis. *Epilepsia* 2009; 50: 646-653
42. Bikson M, Hahn PJ, Fox JE et al. Depolarization block of neurons during maintenance of electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2402-2408
43. Pinto DJ, Patrick SL, Huang WC et al. Initiation, propagation, and termination of epileptiform activity in rodent neocortex in vitro involve distinct mechanisms. *J Neurosci* 2005; 25: 8131-8140
44. Köhling R, Lücke A, Nagao T et al. Extracellular potassium elevations in the hippocampus of rats with long-term pilocarpine seizures. *Neurosci Lett* 1995; 201: 87-91
45. Avoli M, Barbarosie M, Lücke A et al. Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *J Neurosci* 1996; 16: 3912-3924
46. Bikson M, Fox JE, Jefferys JG. Neuronal aggregate formation underlies spatiotemporal dynamics of nonsynaptic seizure initiation. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2330-2333
47. Cohen JE, Fields RD. Extracellular calcium depletion in synaptic transmission. *Neuroscientist* 2004; 10: 12-17
48. Somjen GG. Acidification of interstitial fluid in hippocampal formation caused by seizures and by spreading depression. *Brain Res* 1984; 311: 186-188
49. Xiong ZQ, Saggau P, Stringer JL. Activity-dependent intracellular acidification correlates with the duration of seizure activity. *J Neurosci* 2000; 20: 1290-1296
50. Velisek L, Dreier JP, Stanton PK et al. Lowering of extracellular pH suppresses low-Mg(2+)-induced seizures in combined entorhinal cortex-hippocampal slices. *Exp Brain Res* 1994; 101: 44-52
51. Caspers H, Speckmann E-J. Cerebral pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub> and pH: Changes during convulsive activity and their significance for spontaneous arrest of seizures. *Epilepsia* 1972; 13: 699-725
52. Velisek L. Extracellular acidosis and high levels of carbon dioxide suppress synaptic transmission and prevent the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Hippocampus* 1998; 8: 24-32
53. Ziemann AE, Schnitzler MK, Albert GW et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci* 2008; 11: 816-822
54. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006; 12: 817-823
55. Lewin E, Bleck V. Electroshock seizures in mice: effect on brain adenosine and its metabolites. *Epilepsia* 1981; 22: 577-581
56. During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol* 1992; 32: 618-624
57. Young D, Dragunow M. Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience* 1994; 58: 245-261
58. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 31-55
59. Boison D. Adenosine and epilepsy: from therapeutic rationale to new therapeutic strategies. *Neuroscientist* 2005; 11: 25-36
60. Marksteiner J, Sperk G, Maas D. Differential increases in brain levels of neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide after kainic acid-induced seizures in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1989; 339: 173-177
61. Tu B, Timofeeva O, Jiao Y et al. Spontaneous release of neuropeptide Y tonically inhibits recurrent mossy fiber synaptic transmission in epileptic brain. *J Neurosci* 2005; 25: 1718-1729
62. Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 1999; 22: 25-30
63. Vezzani A, Moneta D, Richichi C et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 5): S30-S35
64. Loacker S, Sayyah M, Wittmann W et al. Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid

- receptors. *Brain* 2007; 130: 1017-1028
65. Wasterlain CG, Mazarati AM, Naylor D et al. Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental status epilepticus. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 5): S20-S29
66. Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ et al. Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures. *Lancet* 1998; 352: 952-955
67. Hammers A, Asselin MC, Hinz R et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain* 2007; 130: 1009-1016
68. Avoli M, Köhling R, Barbarosie M. Anoxia blocks the presynaptic control of GABA release at inhibitory terminals in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1996; 75: 999-1002
69. Zhang HN, Ko MC. Seizure activity involved in the up-regulation of BDNF mRNA expression by activation of central mu opioid receptors. *Neuroscience* 2009; 161: 301-310
70. Wada JA, Sato M, Corcoran ME. Antiepileptic properties of 9-tetrahydrocannabinol. *Exp Neurol* 1973; 39: 157-165
71. Wada JA, Wake A, Sato M et al. Antiepileptic and prophylactic effects of tetrahydrocannabinols in amygdaloid kindled cats. *Epilepsia* 1975; 16: 503-510
72. Karler R, Calder LD, Turkanis SA. Prolonged CNS hyperexcitability in mice after a single exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol. *Neuropharmacology* 1986; 25: 441-446
73. Isokawa M, Alger BE. Retrograde endocannabinoid regulation of GABAergic inhibition in the rat dentate gyrus granule cell. *J Physiol* 2005; 567: 1001-1010
74. Bhaskaran MD, Smith BN. Effects of TRPV1 activation on synaptic excitation in the dentate gyrus of a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2010; 223: 529-536
75. Wasterlain CG, Liu H, Mazarati AM et al. Self-sustaining status epilepticus: A condition maintained by potentiation of glutamate receptors and by plastic changes in substance P and other peptide neuromodulators. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 6): S134-S143

**Prof. Rüdiger Köhling**  
**Oscar-Langendorff-Institut für Physiologie**  
**Universitätsmedizin Rostock**  
**Gertrudenstrasse 9**  
**D 18057 Rostock**  
**Tel. 0049 381 4948000**  
**Fax 0049 381 4948003**  
**[ruediger.koehling@uni-rostock.de](mailto:ruediger.koehling@uni-rostock.de)**