

ΙΑΤΡΙΚΗ.— Ἐπιδράσεις τῶν παρατεταμένων σπασμογόνων ἐπιληπτικῶν κρίσεων  
στὰ κινητικὰ κύτταρα τοῦ νωτιαίου μυελοῦ, ὑπὸ Σπύρου Σκαρπαλέζου -  
Μαριέττας Ἰσιδωρίδου\*, διὰ τοῦ Ἀκαδημαϊκοῦ κ. Σπύρου Σκαρπαλέζου.

Ἐχομε τὴν τιμὴ νὰ παρουσιάσουμε στὴν Ἀκαδημία τὰ πορίσματα μιᾶς ἔρευνας στὸν τομέα τῆς ἐπιληψίας, μιᾶς ἔρευνας, ἣ ὁποία, ξεκινώντας ἀπὸ γνωστὴ κλινικὴ παρατήρηση, στηρίχθηκε σὲ μιὰ ὑπόθεση, ποὺ διατυπώσαμε πρὸς ἐρμηνεῖαν αὐτοῦ τοῦ νευρολογικοῦ φαινομένου.

Ἡ κλινικὴ παρατήρηση εἶναι ἡ μετακριτικὴ παράλυση, ποὺ ἐπέρχεται μετὰ παρατεταμένες ἐστιακὲς ἐπιληπτικὲς κρίσεις σπασμῶν σὲ μιὰ περιοχὴ τοῦ σώματος. Ὅταν ἡ ἐπιληπτογόνος ἐστία ἐντοπίζεται στὴ κινητικὴ χώρα τοῦ φλοιοῦ τοῦ ἐνὸς ἔγκεφαλικοῦ ἡμισφαιρίου, τότε οἱ σπασμοὶ κατὰ τὴ κρίση ἐκλύονται στὴν ἀντίστοιχὴ περιοχὴ — πρόσωπο, ἄνω ἢ κάτω ἄκρο — τοῦ ἀντιθέτου ἡμιμορίου τοῦ σώματος.

Ὅταν οἱ ἐστιακὲς αὐτὲς κρίσεις παρατείνονται ἢ εἶναι ἀλλεπάλληλες καὶ συχνὲς ἐπὶ μακρὸ διάστημα, τότε ἡ κατάστασις αὐτὴ ἀποτελεῖ τὸ Status Epilepticus, σύμφωνα μὲ τὸν διεθνῶς καθιερωμένο λατινικὸ ὄρο.

Ἡ ὅλη ἐπιληπτικὴ δραστηριότης, ποὺ πυροδοτεῖται ἀπὸ τὴν ἐστία τοῦ κινητικοῦ φλοιοῦ, διαδραματίζεται μέσα στὸν ἐγκέφαλο. Οἱ βιοηλεκτρικὲς ἐκφορτίσεις ἀπὸ τὴν ἐπιληπτογόνου ἐστία φθάνουν στὰ κινητικὰ κύτταρα τοῦ νωτιαίου μυελοῦ, τὰ ὁποῖα ἀπλῶς παίρνουν τὴν ἐντολὴ καὶ τὴν διαβιβάζουν στοὺς μῦς. Ἐτσι προκαλοῦνται οἱ σπασμοὶ στὴν ἀντίστοιχὴ περιοχὴ τοῦ σώματος. Τὸ φαινόμενο τῆς μετακριτικῆς παραλύσεως θεωρεῖται εἴτε ὡς ἀποτέλεσμα ἐξαντλήσεως τῶν κινητικῶν κυττάρων τοῦ ἔγκεφαλικοῦ φλοιοῦ κατόπιν τῶν παρατεταμένων καὶ συχνῶν ἐκφορτίσεων, εἴτε ὡς μιὰ ἐνεργητικὴ παρέμβασις ἄλλων κυκλωμάτων τοῦ ἐγκεφάλου, ποὺ ἀσκοῦν ἀνασταλτικὴ δράσις. Πάντως τὸ φαινόμενο αὐτῆς τῆς ἐξαντλήσεως ἢ ἀναστολῆς ἀποδίδεται σὲ καθαρῶς ἐγκεφαλικὲς διεργασίες [1].

Ἐμεῖς σκεφθῆκαμε μήπως στὴ μετακριτικὴ παράλυση συμμετέχουν ἀλλοιώσεις ἀναστρέψιμες, ποὺ παθαίνουν τὰ κινητικὰ κύτταρα τοῦ νωτιαίου μυελοῦ κατὰ τίς παρατεταμένες αὐτὲς ἐπιληπτικὲς κρίσεις.

Πρὸς ἔλεγχον αὐτῆς τῆς ὑποθέσεως στὴν ἀρχὴ προσεγγίσαμε τὸ θέμα διὰ τῆς ὁδοῦ τῆς πειραματικῆς νευροφυσιολογίας.

Σὲ ἐπανειλημμένα πειράματα σὲ γάτα, μετὰ ἀποκάλυψη τῆς κινητικῆς περιοχῆς τοῦ φλοιοῦ διὰ κρानιοτομίας, προκαλοῦντο μὲ ἠλεκτρικὸ ρεῦμα ἐστιακὲς ἐπιλη-

\* S. SCARPALEZOS AND M. R. ISSIDORIDES, **Effects of prolonged convulsive epileptic seizures on spinal motor neurons.**

πτικές κρίσεις στο πρόσθιο ή το όπισθιο άκρο, αναλόγως του σημείου έρεθισμού του φλοιού. Μετά άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα κατέπαυαν οι σπασμοί, παρά τή συνέχιση του ήλεκτρικού έρεθισμού, και το άκρο έμεινε παράλυτο επί αρκετά λεπτά μετά τήν κατάπαυση τών ήλεκτρικών εκκενώσεων. Αναπαρήχθη δηλαδή πειραματικά το κλινικό φαινόμενο.

Αλλά τα όξέα αυτά πειράματα άπλώς μάς έδειξαν ότι στα πειραματόζωα εύκολα προκαλείται μετακριτική παράλυση, δέν μπορούσαν όμως να άποτελέσουν το κατάλληλο πρότυπο, το κατάλληλο μοντέλο, πάνω στο όποιο θα μπορούσε κανείς να έργασθει για μελέτη τής αντίστοιχης έπιληψίας του ανθρώπου. Σκεπτόμαστε να προχωρήσουμε σε χρόνια πειράματα. Δηλαδή να έμφυτευθοϋν ήλεκτρόδια στο κρανίο μετά διάνοιξη μικρών όπών, ώστε να είναι δυνατή ή πρόκληση έπιληπτικών κρίσεων κατά συχνά διαστήματα επί μακρό χρόνο [2], όπως συμβαίνει στην έπιληψία του ανθρώπου, και έν συνεχεία να θυσιασθοϋν τα πειραματόζωα και να έξεταστοϋν με ίστοχημικές μεθόδους, άφ' ενός μέν ο έγκέφαλος, άφ' έτέρου δέ τα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού, συγκριτικά του ήμιμορίου τής πλευράς τών σπασμών σε σχέση προς το άλλο ήμιμόριο. Δέν προχωρήσαμε όμως στη δεύτερη αυτή φάση, γιατί δύο γεγονότα έστρεψαν τήν έρευνα άπό το τεχνητό πειραματικό πεδίο σε ανθρώπινο νεκροτομικό ύλικό. Αυτό, που έπιζητούσαμε να πετύχουμε τεχνητά στα πειραματόζωα, ή ίδια ή φύση, δηλαδή οι νοσογόνες συνθήκες τής ζωής, έπέφεραν σε άνθρωπους, προκαλώντας άλλεπάλληλες έστιακές κρίσεις και τελικά Status epilepticus, που όδήγησε στο θάνατο.

Πάντως όμως το πειραματικό στάδιο τής έρευνας και γενικότερα ή έμμομη θεωρητική ένασχόληση με τήν ύπόθεση τής ένδεχομένης έντοπίσεως τών ύπευθύνων αλλοιώσεων στα κινητικά κύτταρα του νωτιαίου μυελού συνετέλεσαν στην άξιοποίηση του ανθρώπινου νεκροτομικού ύλικού.

Το πρώτο γεγονός είναι ή νοσηλεία στη Νευρολογική Κλινική του Αιγινητείου Νοσοκομείου άσθενούς ηλικίας 17 έτών, με πνευματική καθυστέρηση άπό παιδική έγκεφαλοπάθεια, ο όποιος είχε παρουσιάσει προ εξαμήνου άλλεπάλληλες έστιακές έπιληπτικές κρίσεις δεξιά επί αρκετές ήμέρες και μετά 1 1/2 μήνα όμοιες κρίσεις και Status epilepticus. Μετά προσωρινή διακοπή τών κρίσεων, έμφάνισε εκ νέου Status epilepticus έστιακό, αυτή τή φορά όμως άριστερά.

Οι κρίσεις ήταν άδιάκοπες, ή συνείδηση έπισκοτισμένη και ή κατάσταση αυτή, αύξομειούμενη, συνεχιζόταν χωρίς να σταματά με τήν ένδοφλέβιο έγχυση Diazepam και τών άλλων ειδικών φαρμάκων ούτε και με τήν γενική νάρκωση, που έγινε στο Αναπνευστικό Κέντρο τής Σωτηρίας.

Τελικά ο άσθηνής πέθανε 2 μήνες μετά τήν έναρξη του τελευταίου Status.



Κατόπιν τῆς ειδικῆς στροφῆς τῆς προσοχῆς μας πρὸς τοὺς περιφερικοὺς κινητικοὺς νευρῶνες, ἐζητήθη στὴ νεκροψία ἡ ἀφαίρεση ὄχι μόνο τοῦ ἐγκεφάλου, ἀλλὰ καὶ τοῦ νωτιαίου μυελοῦ.

Τὸ δεύτερο γεγονός εἶναι ἡ συλλογὴ νεκροτομικοῦ ὕλικου ἀπὸ τὸ Ἐργαστήριον Νευροπαθολογίας τῆς Salpêtrière τῶν Παρισίων, τὸ ὁποῖον ἐπισκεφθῆκαμε καὶ οἱ δύο ἀνακοινοῦντες εἰδικὰ γι' αὐτὸν τὸν σκοπό. Ἀπὸ τὸ τεράστιο ὕλικὸ μονιμοποιημένων ἐγκεφάλων ἐπιληπτικῶν, ποὺ διατηροῦνται στὴ συλλογὴ νευρολογικοῦ νεκροτομικοῦ ὕλικου, ἐπιλέξαμε τίς περιπτώσεις, ποὺ στὸ ἱστορικὸ ἀνεφέροντο ἐστιακὲς κρίσεις καὶ πρὸ τοῦ θανάτου Status epilepticus καὶ στὸ μονιμοποιημένο κεντρικὸ νευρικὸ σύστημα μαζί με τὸν ἐγκέφαλο ὑπῆρχε καὶ ὁ νωτιαῖος μυελός. Χάρις στὴν εὐγενῆ διάθεση τῶν γάλλων συναδέλφων μᾶς παραχωρήθηκαν πρὸς μελέτην στὸ Ἐργαστήριον Ἴστοχημείας τοῦ Αἰγινήτειου Νοσοκομείου τεμάχια ἀπὸ τὸν φλοιὸ τοῦ ἐγκεφάλου καὶ τὸ νωτιαῖο μυελό, εἰς τὰ ἐπίπεδα ἐννευρώσεως τῶν ἄκρων, ἀπὸ 9 συνολικὰ περιπτώσεις.

Στὴν πρότυπη περίπτωσή μας κατὰ τὴν ἱστοχημικὴ μελέτη τῶν παρασκευασμάτων [3], ἀπὸ πολλὰ ἐπίπεδα τοῦ νωτιαίου μυελοῦ, ἀποκαλύφθηκαν τελείως διαφορετικοῦ τύπου ἀλλοιώσεις στὰ κινητικὰ κύτταρα τοῦ δεξιοῦ ἡμιμορίου σὲ σύγκριση πρὸς τοῦ ἀριστεροῦ.

Στὸ δεξιὸ ἡμιμόριο, ποὺ ἀντιστοιχεῖ στὴ πλευρὰ τοῦ παλαιοῦ ἐστιακοῦ Status epilepticus, ἐνῶ οἱ περισσότεροι νευρῶνες εἶναι φυσιολογικοί, διαπιστώθηκαν σὲ μερικὰ κινητικὰ κύτταρα (1 ἕως 2 κατὰ ὀπτικὸ πεδίο): ἔκκεντρη θέσις τοῦ πυρῆνος, μείωσις τῶν σωματίων τοῦ Nissl καὶ κυρίως ἓνα παράξενο φαινόμενο γιὰ τοὺς νευρῶνες αὐτοῦς. Ὑπαρξὴ κοκκίων μελανίνης.

Τὰ φυσιολογικὰ κινητικὰ κύτταρα τοῦ νωτιαίου μυελοῦ, ὅπως ἄλλωστε καὶ τοῦ φλοιοῦ, εἶναι χολινεργικά. Δηλαδή ἔχουν ὡς νευρομεταβιβαστὴ στίς συνάψεις τοὺς τὴν ἀκετυλοχολίνη [4]. Ἀντιθέτως ἡ ὑπαρξὴ κοκκίων μελανίνης χαρακτηρίζει τὰ κατεχολαμινικά κύτταρα, αὐτὰ δηλαδή ποὺ χρησιμοποιοῦν ὡς νευρομεταβιβαστὴ κατεχολαμίνες, νοραδρεναλίνη ἢ ντοπαμίνη [5], κύτταρα ποὺ δὲν ὑπάρχουν στὰ πρόσθια κέρατα τοῦ N.M.

Καὶ ἂς ἔρθουμε τώρα στὸ ἀριστερὸ ἡμιμόριο, ποὺ ἀντιστοιχεῖ στὴν πλευρὰ τοῦ τελευταίου μοιραίου Status epilepticus. Διαπιστώθηκαν σὲ πολλοὺς κινητικοὺς νευρῶνες: Μεγάλῃ διάμετρος πυρηνίσκου, μικρὸ μέγεθος κυττάρων, μικροὶ διάμετροι πυρῆνος καὶ διάχυτο RNA στὸν πυρῆνα καὶ τὸ κυτταρόπλασμα. Οἱ ἀλλοιώσεις αὐτὲς ὑποδεικνύουν μεταβολικὴ ὑπερδραστηριότητα τοῦ κινητικοῦ νευρῶνος μετὰ τὴ φάση ἐξαντλήσεως γιὰ νὰ ἀναπλάσει τὸ RNA καὶ τίς πρωτεΐνες, ποὺ ξοδεύτηκαν κατὰ τοὺς ἀδιάκοπους σπασμούς. Σ' αὐτὴ τὴ φάση ὑπάρχει συνήθως

λειτουργική έκπτωση, όπως είναι γνωστό από πειραματικές έργασίες [6].

Διακρίνουμε επομένως στα κινητικά κύτταρα δύο τύπους αλλοιώσεων: 1ον τον τύπο των παλαιών αλλοιώσεων, που παρατηρούνται στο ήμισυ του νωτιαίου μυελού, στο οποίο είχαν παύσει από καιρό οι θυελλώδεις επίληπτικές εκφορτίσεις και 2ον τον τύπο των προσφάτων αλλοιώσεων, που διαπιστώνονται στο άλλο ήμισυ, στην πλευρά του οποίου το έστιακό Status Epilepticus διατηρήθηκε μέχρι του θανάτου.

Ας δοῦμε τώρα τα πορίσματα από την ιστοχημική μελέτη του ύλικού, που μας διετέθη από την Salpêtrière: 7 περιπτώσεις, στους οποίους ο θάνατος επήλθε σε γενικού τύπου Status Epilepticus και 2 περιπτώσεις με ετερόπλευρες επίληπτικές κρίσεις, αλλά χωρίς να αναφέρεται Status. Στη μία μάλιστα εξ αυτών οι κρίσεις είχαν σταματήσει προς 1 έτος. Είναι η μόνη περίπτωση, στην οποία η ιστοχημική μελέτη απέδειξε φυσιολογικό νωτιαίο μυελό. Φυσικά σε καμία από τις περιπτώσεις της Salpêtrière δεν αναφέρεται έστιακό Status πρώτα από την μία και ύστερα από την άλλη πλευρά του σώματος, όπως στον δικό μας άρρωστο.

Τα πορίσματα της ιστοχημικής μελέτης σε σύγκριση προς τα κλινικά δεδομένα, την εντόπιση, τον χρόνο και την διάρκεια των επίληπτικών φαινομένων, στο συνολικό ύλικό μας, μας επιτρέπουν να διαγράψουμε ως εξής τις διαδοχικές φάσεις των αλλοιώσεων στα κινητικά κύτταρα του νωτιαίου μυελού, τις οποίες υφίστανται από τις καταρρακτώδεις βιοηλεκτρικές έγκεφαλικές εκφορτίσεις.

1ον. Στο αρχικό στάδιο ή υπερβολική δραστηριότητα των νευρικών αυτών κυττάρων επιφέρει θρυμματισμό των σωματίων του Nissl, άποσύνδεση δηλαδή των πολυριβωσωμάτων, έξοιδηση λόγω αύξήσεως της όσμωτικής πίεσεως και προοδευτική μείωση του RNA, μέχρι εξαντήσεως των αποθεμάτων, όποτε παύει να εκφορτίζεται το κύτταρο. Τέτοιου τύπου αλλοιώσεις βρέθηκαν και στις τρεις όξεϊες περιπτώσεις, που η συνόλη επίληπτική κατάσταση μέχρι του θανάτου διήρκεσε 7 ήμερες στον πρώτο, 6 ήμερες στον δεύτερο και 24 ώρες στον τρίτο άσθενή.

2ον. Όταν επέλθει άναστολή της νευροφυσιολογικής δραστηριότητας, γρήγορα συντίθεται νέο RNA στον πυρήνα και συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα και τις άποφυάδες. Είναι το στάδιο της μεταβολικής υπερδραστηριότητας και λειτουργικής άκόμη άναστολής [6], που άποτυπώθηκε στις πρόσφατες, όπως είδαμε, αλλοιώσεις της πρότυπης περιπτώσεώς μας. Πρόσφατες, αλλά από 2μήνου εξελισσόμενες αλλοιώσεις.

Οι αλλοιώσεις των δύο αυτών σταδίων είναι άναστρέψιμες, όπως άποδεικνύεται και από την πρώτη μας περίπτωση.

3ον. Όταν οι διαδοχικές αυτές διαταραχές εκ του βομβαρδισμού των κινη-



τικῶν κυττάρων τοῦ νωτιαίου μυελοῦ ἀπὸ τὶς ἐγκεφαλικὲς ἐκφορτίσεις ἐπαναλαμβάνονται συχνὰ καὶ ἐπὶ μακρὸ διάστημα, τότε φαίνεται ὅτι σιγά-σιγά μεταπλάσσονται ὀρισμένα κύτταρα ἀπὸ χολινεργικὰ σὲ κατεχολαμινικά.

Στὴν ἐρμηνεία αὐτὴ καταλήξαμε ἀπὸ τὴν ἀποκάλυψη, μὲ τὴν ἐφαρμογὴ στὸ ὑλικό μας εἰδικῶν μεθόδων φθορισμοῦ, κινήτικῶν νευρῶνων μὲ διπλὴ ταυτότητα. Τὰ δυσπόστατα αὐτὰ κύτταρα διατηροῦν τὴν μορφολογία τῶν χολινεργικῶν κυττάρων καὶ συγχρόνως παρουσιάζουν ἔγκλειστα σφαιρικὰ χαρακτηριστικὰ κατεχολαμινικῶν κυττάρων (7, 8). Ἄν οἱ ἀλλοιώσεις στὰ ἐρμαφρόδιτα αὐτὰ κύτταρα εἶναι ἀνατάξιμες ἢ ὄχι, δὲν μπορούμε νὰ συμπεράνουμε ἀπὸ τὰ στοιχεῖα τῶν τριῶν περιπτώσεων, στὶς ὁποῖες τὶς διαπιστώσαμε.

4ον. Τελικά, ἀνευρίσκονται σὲ ὀρισμένα κύτταρα κοκκία μελανίνης, ὅπως ἤδη ἀναφέραμε, ἢ ὁποία μελανίνη συνιστᾷ τὸ τελικὸ προϊόν τοῦ μεταβολισμοῦ τῶν κατεχολαμινῶν. Οἱ ἀλλοιώσεις αὐτὲς προφανῶς δὲν εἶναι ἀναστρέψιμες, γιατί διαπιστώθηκαν στὴ μὲν πρότυπη περίπτωσή μας στὴν πλευρά, στὴν ὁποίαν εἶχαν παύσει ἀπὸ ἀρκετὸ χρόνον οἱ ἐστιακὲς κρίσεις, σὲ δύο δὲ ἀπὸ τὶς λοιπὲς περιπτώσεις μόνον στὸ ἓνα ἡμιμόριο, ποῦ ἀντιστοιχεῖ στὶς παλαιῆς ἐστιακὲς ἐπιληπτικὲς κρίσεις.

Τόσο οἱ πρόσφατες, ὅσο καὶ οἱ παλαιότερες κυτταρικές ἀλλοιώσεις, ποῦ διαπιστώθηκαν στὶς 10 περιπτώσεις ἐπιληψίας, γιὰ πρώτη φορὰ περιγράφονται, ὅσο μπορούμε νὰ συμπεράνουμε ἀπὸ τὶς μακρὲς καὶ ἐπίμονες ἀναζητήσεις μας στὶς πηγὲς τῆς διεθνοῦς βιβλιογραφίας.

Οἱ ἀλλοιώσεις τοῦ πρώτου καὶ δευτέρου τύπου δὲν ἔχουν περιγραφεῖ στὸ νωτιαῖο μυελὸ ἐπιληπτικῶν, εἶναι ὅμως γνωστὲς ἀπὸ πειραματικὰ δεδομένα σὲ ζῶα, στὰ ὁποῖα προκλήθηκε ὑπερβολικὴ μυϊκὴ κόπωση μέχρι πλήρους ἐξαντλήσεως [6].

Σημαντικότερο ὅμως εἶναι τὸ γεγονός ὅτι οἱ παλαιότερες ἀλλοιώσεις, ποῦ χαρακτηρίζονται ἀπὸ τὴν δυσπόστατη ταυτότητα ἢ τὴν χημικὴ μεταπλασία νευρῶνων ἀπὸ χολινεργικὸ σὲ κατεχολαμινικὸ τύπο, ὄχι μόνον δὲν ἔχουν περιγραφεῖ στὸν ἄνθρωπο, ἀλλὰ οὔτε καὶ σὲ πειραματόζωα ἐν ζῶῃ, κάτω ἀπὸ τὴν ἐπίδραση ἐπαναληπτικῶν σπασμογόνων ἐρεθισμῶν. Τέτοια μεταπλασία ἔχει περιγραφεῖ ἀπὸ νευροβιολόγους τοῦ Harvard μόνον σὲ πειραματικὸ ἐπίπεδο in vitro ὑπὸ συνθῆκες ὀργανοκαλλιεργείας, ἀλλὰ ὅμως σὲ συμπαθητικὰ γάγγλια ἐπιμύων νεογνικῆς ἡλικίας, ποῦ ἐπαναληπτικοὶ ἠλεκτρικοὶ ἐρεθισμοὶ κυττάρων χολινεργικοῦ τύπου μειώνουν καὶ ἐξαφανίζουν τὰ ἐπίπεδα ἀκετυλχολίνης καὶ ἐπάγουν τὴν σύνθεση κατεχολαμινῶν [9].

Τὰ εὐρήματά μας αὐτὰ τῶν παλαιότερων ἀλλοιώσεων ἔχουν μεγάλη σημασία καὶ θεωρητικὴ, γιατί ὑποδεικνύουν ὅτι, ὄχι μόνον ἄωρα, σὲ κατώτερα θηλαστικά, ἀλλὰ καὶ ὄριμα διαφοροποιημένα νευρικὰ κύτταρα, στὸν ἴδιον τὸν ἄνθρωπο, δυνατόν,

κάτω από την επίδραση επαναληπτικών έρεθισμών, να εμφανίσουν πλαστικότητα και την δυνατότητα να αλλάξουν ταυτότητα με την ίδια νομοτέλεια, που έχει διαπιστωθεί στο πειραματικό επίπεδο [9].

Τελειώνοντας την ανακοίνωσή μας επιστρέφουμε στο leitmotiv της όλης μελέτης: Στη σκέψη ότι η μετακριτική παράλυση στον άνθρωπο, που έπέρχεται ύστερα από παρατεταμένες έστιακές επιληπτικές κρίσεις, δεν είναι αποκλειστικό αποτέλεσμα έγκεφαλικών διεργασιών έξαντλήσεως ή άναστολης, όπως θεωρείται σήμερα, αλλά ότι θα συμμετέχουν άλλοιώσεις στο επίπεδο του νωτιαίου μυελού. Τα πορίσματα της έρευνητικής μας αúτης έργασίας δικαιώνουν την άρχική ιδέα, που απέτέλεσε την όδηγò παράσταση και τò έναυσμα για την άναζήτηση τών άλλοιώσεων στα πρόσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού.

Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί ότι, εκτός από τὰ νέα στοιχεία, που εισάγει η έργασία αúτη, όρισμένα πορίσματά της παρακινούν για σκέψεις γύρω από πιθανές θεραπευτικές ή προληπτικές προσεγγίσεις.

#### SUMMARY

The present study in epilepsy originated from a working hypothesis which we formulated in an attempt to explain the mechanism of postictal paralysis, a clinical phenomenon which may appear in a member of the body after prolonged Jacksonian seizures. Although postictal paralysis is attributed to purely cerebral processes its pathogenetic mechanism has not been elucidated. The hypothesis which constitutes the basis of this study proposes the participation in the evolution of this phenomenon of reversible cellular alterations of motor neurons, at the level of the spinal cord, resulting from the prolonged afferent impulses during seizures. In order to test this hypothesis we originally approached the problem by way of experimental neurophysiology in the cat. We soon, however, oriented our research to man after securing valuable postmortem material from several cases of epilepsy.

The first thoroughly studied case is of a patient of the Neurology Clinic of the University of Athens, which initially presented with Jacksonian seizures of the right arm with status epilepticus and, later, presented with status epilepticus on the left side which finally resulted in death. The spinal motor neurons in the postmortem material were actually found to display altered morphology and histochemistry, differing, however, on the two sides of the spinal cord. On the left side, the side of recent seizures, most neurons

showed the characteristics of «functionally exhausted» cells, i.e. reduced size of cell body and nucleus, enlarged nucleolus and a high concentration of nuclear and cytoplasmic RNA indicative of increased metabolic activity for protein synthesis, as this is observed in spinal motor neurons of experimental animals subjected to extreme motor fatigue. It is held that as long as this metabolic condition persists the neurons are unable to fire. On the other hand, the right side of the spinal cord, the side of the original past seizures, displayed normal motor neurons with large clear nuclei and RNA in compact Nissl bodies distributed in a clear cytoplasm. Unexpectedly, that side displayed also one or two neurons per section containing neuromelanin and possessing the morphology of typical catecholamine cells, i.e. scant Nissl bodies and an ovoid excentric nucleus. A preliminary survey of the spinal cords of 9 more cases of epilepsy, with varying case histories, but none with successive bilateral seizures, confirmed the occurrence of melanized neurons on the side of past epileptic seizures as well as the reversibility of the acute morphological and histochemical alterations of spinal motor neurons after the permanent interruption of seizure activity.

Our findings reveal that prolonged focal seizures induce in spinal motor neurons metabolic changes that imply arrested firing of these units. Such an event is compatible with a temporary paralysis of a member, since the metabolic changes were found to be reversible. Hence, our original hypothesis of spinal cord involvement in postictal paralysis appears to derive support from this study. The novel finding, with considerable theoretical significance, is the presence in epilepsy of spinal cord neurons with a catecholaminergic phenotype on the side of the cord subjected in the past to prolonged afferent volleys of impulses. In view of recent *in vitro* experiments on neuronal plasticity we tentatively interpret this finding as evidence of a change of phenotype — from cholinergic to catecholaminergic — due to the prolonged transynaptic modulation of neurotransmitter synthesis, as this is known to occur experimentally in neonatal neurons of the rat. The importance of this finding in epilepsy lies in its “suggestion” that plasticity may not be confined to immature neurons, but may be a property reappearing in some cases in adult neurons in man.



Μετά τὸ πέρασ τῆς ἀνακοινώσεως ὁ Ἀκαδημαϊκὸς κ. Γεώργιος Μερικάς, εἶπε τὰ ἑξῆς:

- I. Εὐρίσκω ἄξιο ἐξάρσεως τὸ γεγονός ὅτι ἡ ἐνδιαφέρουσα ἔρευνα τοῦ κ. Σκαρπαλέζου καὶ τῆς Κας Μαριέττας Ἰσιδωρίδου ξεκίνησε ἀπὸ κλινικὸ δεδομένο. Ἐχει πλέον καλῶς ἀποδειχθεῖ ὅτι ἡ καλὴ κλινικὴ παρατήρηση, ἀκόμα καὶ σήμερα, ὄχι σπάνια, χρησιμεύει ὡς βάση διαμόρφωσης ἐξαιρετικῶν πειραματικῶν μοντέλων. Καὶ αὐτὸ ἐπανελήφθη, στὴν ἔρευνα, ποὺ ἀνακοινώθη χάριν, ἀρχικά, στὴν κλινικὴ περιωπῆ, τῶν ἀνακοινούντων — καὶ στὴ συνέχεια στὴν σύγχρονη πειραματικὴ τους μεθοδολογία.
- II. Ἐξ ἄλλου ὁμολογῶ ὅτι ἐντύπωση μοῦ ἔκαμε ἡ διαπίστωση τόσο σαφῶν ιστοπαθολογικῶν εὐρημάτων στὸ νωτιαῖο μυελό, ἀλλ' ὅτι δὲν γνωρίζω ἂν αὐτὰ ἐνέχονται γιὰ κακὲς ἀπολήξεις τοῦ status epilepticus, ὅταν συμβαίνουν.
- III. Ἐνδεχομένως, τὰ εὐρήματα τῶν ἀνακοινούντων νὰ ἔχουν καὶ ἰατροδικαστικὰ ἐνδιαφέροντα.

#### BIBLIOGRAPHY

1. W. Penfield, and H. Jasper, (1954) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown and Co., Boston.
2. J. A. Wada, Ed. (1981) *Kindling 2*. Raven Press, N.Y.
3. H. Kluever, and E. Barrera, (1953) A method for the combined staining of cells and fibers in the nervous system. *J. Neuropathol. exp. Neurol.*, 12:400.
4. J. W. Phillis, (1970) *The Pharmacology of Synapses*. Pergamon Press, Oxford.
5. M. Bazelon, G. M. Fenichel, and J. Randall, (1967) Studies on neuromelanin: I. A melanin system in the human adult brain stem. *Neurology* 17:512.
6. H. Hydén, (1943) Protein metabolism in the nerve cell during growth and function. *Acta Physiol. Scand.* 6 (Suppl. 17), pp. 1 - 136.
7. M. R. Issidorides, and M. T. Panayotacopoulou, (1978) Histochemical protein markers of monoamine neurons. *Neurosci. Lett.* 1 (suppl): 270.
8. M. R. Issidorides, C. Mytilineou, W. O. Whetsell, Jr. and M. D. Yahr, (1978) Protein-rich cytoplasmic bodies of substantia nigra and locus coeruleus. A comparative study in parkinsonian and normal brain. *Arch. Neurol.*, 35:633.
9. D. D. Potter, S. C. Landis, E. F. Furshpan, (1980) Dual function during development of rat sympathetic neurons in culture. *J. Exp. Biol.* 89:57.
10. J. M. Masserano and N. Weiner, (1983) Tyrosine hydroxylase regulation in the central nervous system. *Mol. Cell. Biochem.*, 53/54:129.