

Aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie
der Universität Freiburg i. Br.

Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns*.

Von

RICHARD JUNG und JAN FRIEDRICH TÖNNIES.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Juni 1950.)

Die Phänomene der elektrischen Reizung und des Krampfes im Zentralnervensystem sind durchaus abnorme Funktionsweisen, die sich grundsätzlich von der gesunden Hirntätigkeit unterscheiden. Die *Gegenreaktionen*, durch die das Gehirn normalerweise solche synchronen Entladungen und Krampferregungen *verhindert*, sind von größerem physiologischen Interesse als die Krampferscheinungen selbst. Ferner sind sie für die Frage der Krampfverhütung und Behandlung der Epilepsie wichtig.

Unsere Frage ist: Warum entsteht nach starken Sinnesreizen oder elektrischen Einzelreizen bei den zahllosen Querverbindungen im Gehirn keine lawinenartige Ausbreitung der Erregung? Warum kommt es im normalen Nervensystem bei plötzlichen Aktivitätsumstellungen, etwa beim morgendlichen Erwachen, nicht zu einem epileptischen Anfall, obwohl doch die *potentielle* Energie für solche Massenentladungen vorhanden ist? Gegen eine solche pathologische Erregungsausbreitung müssen Regulationen einer gesetzmäßigen physiologischen *Erregungsbegrenzung* wirksam sein. Die Krampfentladungen müssen durch irgendwelche *bremsenden Mechanismen* verhindert werden, die das eigentliche Thema unserer Untersuchungen sind. Obwohl uns durch die klinische Schocktherapie die Auslösung von Krämpfen bei Nichtepileptikern ein gewohntes Bild geworden ist, wissen wir doch über die Vorgänge bei der Entstehung des Krampfes sehr wenig.

Früher mitgeteilte hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokampf nach Wechselstromreizung²⁵ ergaben einige Hinweise auf cerebrale Anfallsmechanismen und die Grundlagen der Krampfausbreitung im Gehirn. Über Beginn und Entstehung der Krämpfe konnten

* Unseren Lehrern OSKAR VOGT zum 80. Geburtstag und CÉCILE VOGT zum 75. Geburtstag verehrungsvoll gewidmet.

diese Versuche mit diffuser Reizung wenig aussagen. Es erschien daher wünschenswert, sie durch Beobachtungen der bioelektrischen Veränderungen *während des Reizens* und am *Reizort* selbst zu ergänzen.

Vor allem der Zeitpunkt des *Übergangs von der normalen zur krampfenden Hirntätigkeit* ist für die Hirnphysiologie und -pathologie von großem Interesse. Die elektrischen Begleiterscheinungen dieses Übergangs darzustellen, ist Aufgabe unserer Arbeit.

Mit einer besonderen Elektrodenanordnung gelang es, diese elektrischen Phänomene der Krampfentstehung und Krampferhaltung am Reizort zu registrieren. Das Ergebnis unserer Untersuchungen ist, daß nicht Steigerung der Erregbarkeit, sondern ein *Versagen der normalerweise vorhandenen bremsenden Hirnmechanismen* die epileptischen Phänomene verursacht.

Methodik.

Die Untersuchungen wurden an 15 Katzen durchgeführt. Die Veränderung der Reizeffekte bei Krampfentstehung und Krampferhaltung am *Reizort* wurde nur am *Isocortex* der oberen Konvexität (sensomotorische Region und Gyrus suprasplenialis) untersucht. Daneben wurden für die Fragen der Krampfausbreitung auch *Allo-cortex* (Ammonshorn) und subcorticale Hirnregionen (Striatum, Thalamus, Hypothalamus) gereizt und abgeleitet.

Die Reizung und Ableitung der Hirnpotentiale geschah mit der früher^{27, 52} beschriebenen Modifikation der Hessschen Methode¹⁹. Mit diesen Nadelelektroden von 0,2 mm Durchmesser wurde immer bipolar gereizt und ebenfalls bipolar abgeleitet, Elektrodenabstand 1,5 oder 3 mm. Die Polung war einheitlich so, daß Negativität der oralen Elektrode in der Registrierung einen Ausschlag nach oben erzeugte. Die Setzung der Elektroden erfolgte in Lokalanästhesie, die Reizung meist ohne Narkose. Nur in einigen Versuchen, bei denen es für die Ableitung am Reizort auf besonders genauen Sitz der Elektroden in den Rindenschichten ankam, wurde Pernoceton oder Dialnarkose gegeben. 2 Ableitungen wurden durch *Gleichstrom-rückstellverstärker mit 2 Kathodenstrahloszillographen* beobachtet und photographisch registriert. Zur Registrierung der Reizausbreitung in verschiedenen Hirnregionen wurden 4 *CW-Verstärkeranordnungen* mit Oscillographenschleifen benutzt. Die mechanischen Bewegungseffekte wurden mit pneumatischer Übertragung durch FRANKSche Kapseln auf demselben Papierstreifen aufgezeichnet (Abb. 7).

Für die Bearbeitung der Fragestellung war es notwendig, den Ort der elektrischen Reizung mit dem Ort der Potentialableitung so nahe wie möglich zu vereinigen und das Reizartefakt möglichst schwach zu machen. Die hierfür gewählte Anordnung zeigt Abb. 1 in schematischer Darstellung. Da die unmittelbar auf den Reiz folgende Aktivität in der nervösen Substanz beobachtet werden sollte, wurde mit *kurzdauernden Impulsen von 0,3 — 1 msec Dauer gereizt*. Die Reize wurden nach Abb. 1 als *Thyratronentladungen* eines auf 400 V geladenen Kondensators von 0,1 oder 0,25 oder 1 μ F erzeugt. Die Entladung des Thyratrons fließt über ein 500 Ohm Potentiometer, an dem die Reizstärke stufenlos einstellbar ist. Die Spannung an den Reizelektroden muß bei solchen kurzen Reizen zur Auslösung von deutlichen Wirkungen etwa 10—100 V Spitzenwert haben. Bei dem ziemlich hohen Widerstand der feinen Nadelelektroden (z. B. 2000 Ohm), beträgt die Spitzenstromstärke dann 5—50 mA. Wenn die bipolar abgeleiteten Potentiale der Reizwirkung eine Größe von etwa 0,5 mV haben, besteht bei z. B. 50 V Reizspannung zwischen Reiz und Ableitung ein Verhältnis von 100 000 : 1.

Reiz- und Ableitelektroden haben unvermeidbar durch die räumliche Nähe in einem dreidimensionalen Gewebe eine starke Kopplung miteinander. Deswegen bedurfte es besonderer technischer Maßnahmen, um das Artefakt des Reizes und seine physikalischen Polarisationswirkungen so klein zu halten, daß die Beobachtung der dem Reiz folgenden Potentiale möglichst wenig beschränkt wurde: Der Reiz wurde über einen speziellen Transformator übertragen, dessen Primärwicklung am Abgriff des 500 Ohm Potentiometers liegt und dessen Sekundärwicklung eine möglichst geringe Kapazität gegen die Primärwicklung und gegen geerdete Teile haben muß. Durch die magnetische Streuung in diesem Transformator kann auf der Sekundärseite nach dem Reiz noch eine umgekehrt gerichtete Spannungswelle

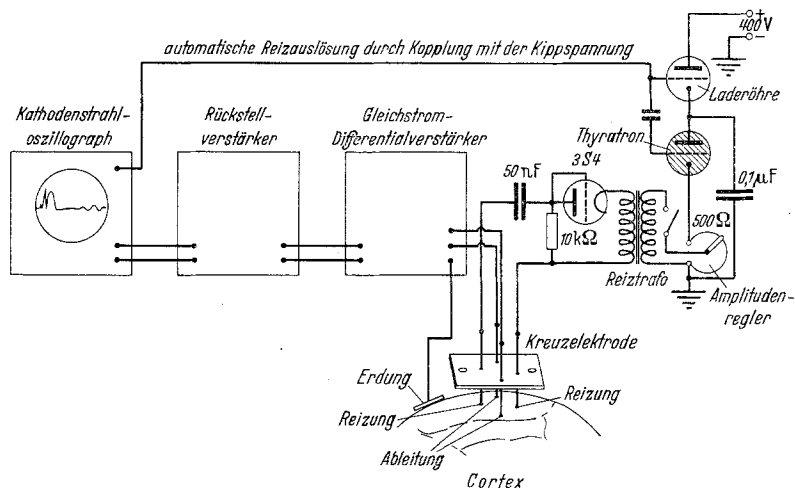


Abb. 1. Schematische Darstellung der Methodik für die Ableitungen am Reizort. Eine Kreuzelektrodenanordnung ermöglicht engste Nachbarschaft von Reiz- und Ableitelektroden bei kleinstem Artefakt. Links Registrierapparat schematisch, rechts Reizeinrichtung schematisch.

folgen, die bis zu 50 msec dauert. Sie ist zwar klein gegen den Reiz selbst, kann aber wegen der längeren Dauer noch sehr störend sein. Darum wird die Nachwelle des Reizes durch einen mit Trockenelement geheizten, auch kapazitätsarm aufgebauten Gleichrichter (3S4), der zwischen den Ausgang der Sekundärwicklung und einen Widerstand von 10 K Ω geschaltet ist, unterdrückt. Es erwies sich noch die Einschaltung eines Kondensators von 10 nF oder 50 nF als vorteilhaft.

Bei der Kathodenstrahlregistrierung wurden sorgfältig abgeglichen Gleichstrom-Differentialverstärker⁴⁶ benutzt. Drei weitere Stufen verstärken in Gleichstromkopplung und speisen einen Kathodenstrahl-oscillographen, der mit doppelt belegtem Schirm gleichzeitig photographisch gut wirkt und ein lange zu beobachtendes Nachleuchtbild bietet⁴⁸. Die Gleichstromverstärkung ist deswegen erwünscht, weil in CW-Kopplungen durch den Reiz-Artefakt eine Blockierung der Kondensatoren durch Gitterstrom eintritt. Der Gleichstromverstärker arbeitet mit automatischer Rückstellung auf den Arbeitspunkt⁴⁸.

Die Auslösung des Reizes erfolgt automatisch stets an einer bestimmten Stelle der Zeitablenkung des Kathodenstrahls, unabhängig von der gewählten Geschwindigkeit der Zeitablenkung. Die Reizfolge ist dann gegeben durch die Dauer der einzelnen Kippablenkung. Das kontinuierlich laufende Registrierpapier zeichnet die einzelnen Reize in Zeilenschreibung übereinander aufgereiht auf und gibt so

eine deutliche Darstellung der Veränderungen in den auf den Reiz folgenden nervösen Reaktionen. Zum Ausgleich der Papierbewegung während der Querbewegung der Zeitablenkung kann auf dem Oscillographenschirm eine entgegengesetzte *Zeilenneigung* eingestellt werden, die jeweils für eine bestimmte Ablenkgeschwindigkeit eine auf horizontale Lage korrigierte Registrierung liefert.

Während der Versuche ist durch die Übereinanderschreibung der Nachleuchtbilder der einzelnen Zeilen sehr eindrucksvoll die Gesetzmäßigkeit in der Wiederholung einzelner Merkmale, wie auch deren Veränderung mit zunehmender Wiederholungszahl zu beobachten.

Bei Untersuchung der Veränderungen am *Reizort* wurde meistens eine *gekreuzte Anordnung von Reiz- und Ableiteelektroden* benutzt, wobei in die Mitte zwischen die in 3 mm Abstand stehenden Reizelektroden quer dazu die bipolaren Ableiteelektroden mit 1,5 oder 3 mm Abstand gesetzt waren. Alle 4 Elektroden müssen im gleichen Gyrus stehen, weil sonst die erstrebenswerte Symmetrie der Reizeinwirkung auf die Ableiteelektroden verloren geht und auch die Reiz- und Ableitebedingungen unklar und undefiniert werden. In einigen Fällen wurden parallel stehende Reiz- und Ableiteelektroden benutzt.

Ergebnisse.

Die Vorgänge am Reizort.

Die folgende Darstellung der Reizortveränderungen gilt nur für die Reizung des *Isocortex*. Im *Allocortex* (Ammonshorn) und in subcorticalen Strukturen finden sich zum Teil abweichende Befunde, die hier noch nicht besprochen werden.

a) Die Primärentladung und ihre Veränderungen bei der Krampfentstehung.

Mit der oben beschriebenen Anordnung gekreuzter oder sich überschneidender Reiz- und Ableiteelektroden ließen sich regelmäßige Ergebnisse erzielen, die für die Krampfentstehung und Krampferhaltung von Bedeutung sind. Bei bipolarer Ableitung innerhalb des Reizfeldes, die meistens mit Kreuzelektroden vorgenommen wurde, um ein kleines, relativ polarisationsfreies Reizartefakt zu erhalten, läßt sich ein brauchbares Bild der elektrobiologischen Vorgänge am Reizort gewinnen. Nach kurz dauerndem Einzelreiz (0,5 msec und 5—50 mA Spitzenwert) entsteht in den corticalen Neuronengebieten zwischen den Reizelektroden eine typische Aktivitätsfolge, die über 1 sec andauern kann. Die Abb. 2 zeigt deren charakteristischen Verlauf. Unmittelbar auf den Reiz folgt der erste Abschnitt, den wir *Primärentladung* nennen. Er besteht aus Spannungsschwankungen von 20—30 msec Dauer. Danach folgt der *Entladungsanhang* mit mehr oder weniger ausgeprägter elektrischer Ruhe und Perioden von Normalrhythmen (Abb. 2). Der Entladungsanhang wird im Abschnitt b genauer besprochen. Die einzelnen Merkmale des Kurvenbildes wechseln mit der Elektrodenlage und den abgeleiteten Strukturen.

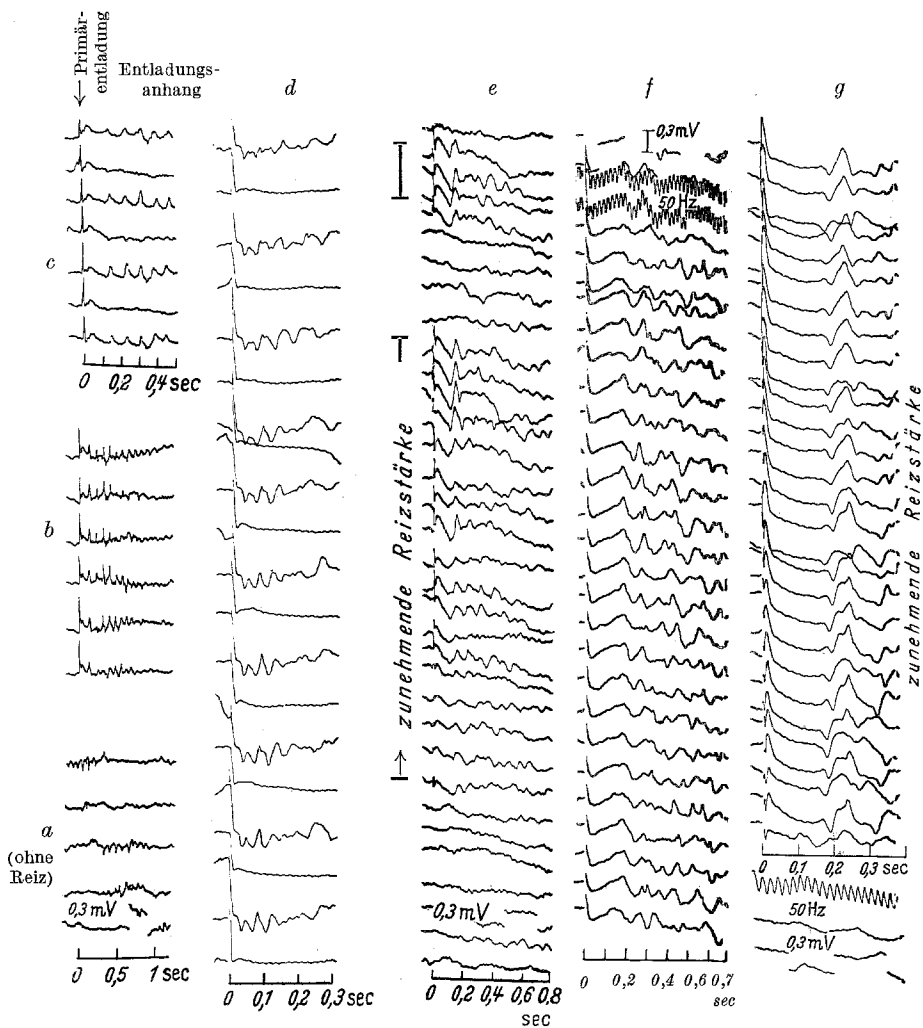
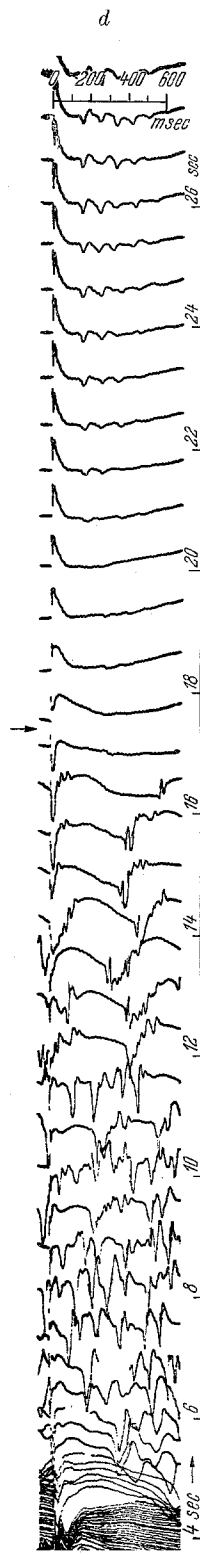
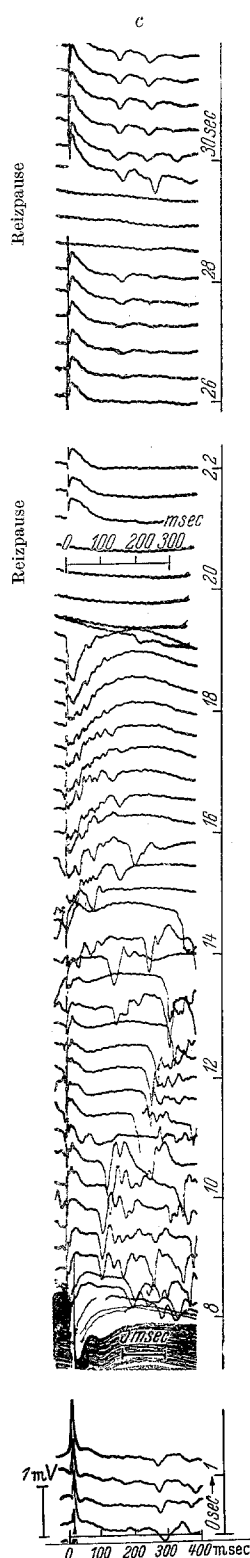
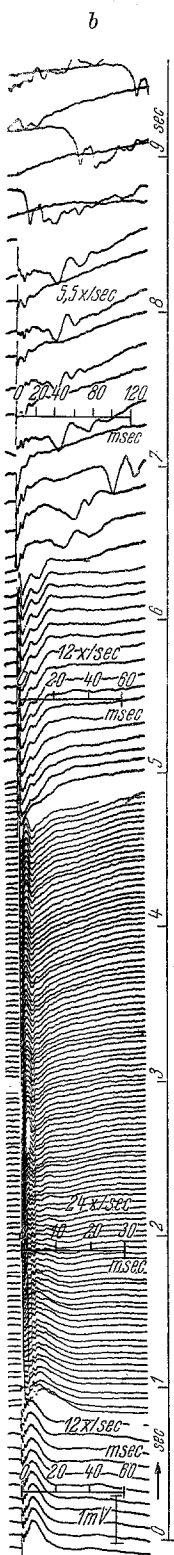
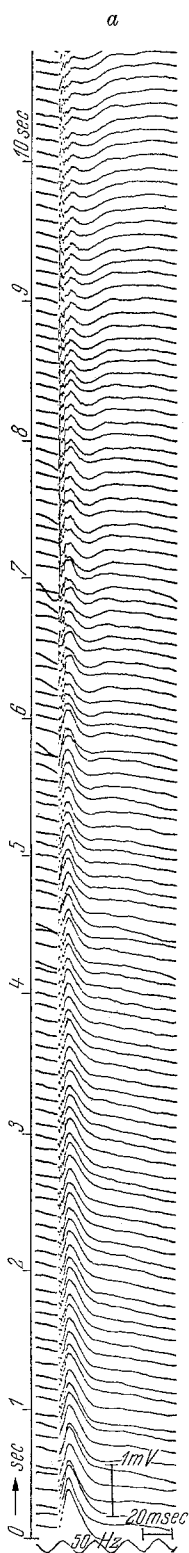


Abb. 2. Anstoß von Normalrhythmen durch elektrische Reize ; Primärentladungen mit Entladungs-anhang. Die Kurven sind wie alle folgenden von unten nach oben zu lesen.

Ableitung mit Kreuzelektrode am corticalen Reizort (vgl. Abb. 1). Verschiedene Reizfrequenz und entsprechende Kippgeschwindigkeit des Kathodenstrahles. Katze S 24 a—d (Dial), S 25 e (Dial), S 21 f, g (Pernocton). a—e Gyrus suprasplenialis (lateralis), f—g Gyrus sigmoid. post.

- a) Periodische Spontanrhythmen bei Dialnarkose ohne Reiz.
- b) Regelmäßige Aktivierung bei langsamem Reiz (0,8 pro sec).
- c) Alternierende Aktivierung bei höherer Reizfrequenz (1,8 pro sec).
- d) Noch stärkeres Alternieren schneller, krampfähnlicher Rhythmen bei frequenterem Reiz nach einem Lokalkrampf. Die silent period ist in allen Ableitungen nur kurz.
- e) Zunehmende Reizstärke mit deutlicher Entwicklung von 2 Wellen nach der Primärentladung.
- f) und g) Deutliche Gruppierung des Reizerfolges in 2 Anteile: Primärentladung (mit Spitze und Welle), durch silent period von den provozierten Normalrhythmen getrennt (Entladungsanhang).



Im allgemeinen besteht die *Primärentladung* im Isocortex I. aus kurzen *Spitzenpotentialen* und 2. aus einer längeren *Welle*. Die Entladungsspitzen dauern 3—10 msec; sie zeigen oft mehrere Gipfel und sind wahrscheinlich verursacht durch Aktionspotentiale der direkt gereizten und auf kurzen Wegen synaptisch angeregten Neurone und Fasern. Dann folgt unmittelbar eine *langsamere Welle* („*Bremswelle*“) von 20—30 msec Dauer, deren Form und Amplitude Veränderungen zeigen, die parallel gehen mit der Zunahme der Krampfbereitschaft. Die Primärentladung zeigt sonst bei Reizwiederholung im Rhythmus von 3—10 pro Sekunde eine ziemlich konstante Form. Nur die ersten 3—4 Reize können gewisse Veränderungen bei tief narkotisierten Tieren aufweisen* (Abb. 5 a). Bei konstanter Reizstärke und *langsamer Reizfolge* kann das nach den ersten 3 Reizen auftretende konstante Bild der primären Entladung sehr lang und unverändert wiederholt werden (150 mal und mehr). Bei dieser langsamen Reizfolge und unverändertem Bild der Primärentladung entsteht kein Krampf. Das Gehirn ist offenbar in der Lage, die auf Krampferzeugung gerichteten Wirkungen laufend zu kompensieren.

Ganz anders bei *rascher Reizfolge* im Rhythmus von 10—100 pro Sekunde, die mit genügender Reizstärke bald einen selbsterhaltenden Krampf erzeugt. Am geeignetsten zum Studium der Primärentladungsveränderungen sind Reize von 10—30 pro Sekunde, da sie Einzelheiten zwischen den Reizen zeigen (vgl. Abb. 3).

* Wenn derartige Veränderungen der Primärentladung bei den ersten 3 Reizen bis zum Erreichen der endgültigen Form des Reizeffektes auftreten, so sind sie sehr konstant und durch kurze Reizpausen bei gleichen Reiz- und Ableitungsbedingungen immer wieder zu reproduzieren. Diese Modifikation beruht offenbar auf einer Anpassung an die Reizung, die wenig mit den unten beschriebenen Veränderungen der Primärentladung beim Krampf zu tun hat.

Abb. 3. *Veränderungen der Primärentladung am Reizort bei Krampfauslösung durch frequente Reizfolge*. Bipolare Ableitungen mit Parallelelektroden vom motorischen Cortex rechts. Katze S 21 (Pernocton).

a) *Verminderung der Bremswelle in der Reizserie*. Bei einer Reizfrequenz von 11 pro sec erkennt man in den ersten 4 sec eine ziemlich konstante Primärentladung: unmittelbar nach dem Reiz 3—4 sehr kleine kurze Spitzen, die nach 5 msec in eine größere langsame Welle von 20 msec Dauer übergehen (Bremswelle). Nach 100 Reizen ist die Welle fast verschwunden und es tritt eine Umpolung ein. Nach 50 weiteren Reizen (nicht abgebildet, ähnlich d) entsteht der lokale Krampf.

b) *Umkehr der Bremswelle* bei frequentem Reiz. Dann klonusartige Krampfentladungen während langsamer Reizung. Nach Abschalten des Reizes abortiver klonischer Krampf von 6 sec Dauer.

c) Noch höhere Reizfrequenz erzeugt einen kräftigeren klonischen Krampf. Testreize während des Krampfes (8.—19. sec) ergeben nach einer umgekehrten Primärentladung eine deutliche silent period zunehmender Länge bis zur 14. sec, dann gesteuerter Klonus, der bei Reizabschaltung (19. sec) aufhört (postkonvulsive Ruhe 20. sec). Erneute Reizung ergibt wieder eine deutliche Bremswelle gleicher Richtung wie im Reizbeginn der 1. sec, aber gegenüber diesem erheblich verlängert (100 msec.) Dann allmähliche Verkürzung. Erst in der 28. sec beginnt wieder ein Entladungsanhang sichtbar zu werden.

d) *Stärkerer Lokalkrampf mit tonisch-klonischem Ablauf* nach 4 sec frequenter Reizung von 30 pro sec. Nach Umkehr der Bremswelle treten klonische Entladungen von 15—20 pro sec auf. Dauernde Testreize haben zunächst wenig Einfluß, später Andeutung eines gesteuerten Klonus. Mit der letzten Krampfentladung in der 16. sec tritt schlagartig *beim Krampfende eine Umpolung der verlangsamten Bremswelle* ein (→). Mit zunehmender Erholung Verkürzung der Bremswelle und Wiederauftreten des Entladungsanhangs.

Nachdem auch hier das Entladungsbild mit Erreichen der Standardfolge nach den ersten 3 Reizen zunächst konstant bleibt, zeigt sich *nach 50—100 Reizen*, also nach einigen Sekunden eine auffallende *Modifikation der primären Entladung*: Die ersten kurzen Entladungsspitzen verändern sich wenig, aber in allen Fällen findet man *Amplitudenverminderung der langsameren Welle* zusammen mit einer *Verlängerung* (Abb. 3, 4). Ferner entsteht oft nach dem Kleinerwerden eine sehr charakteristische *Polungsänderung* dieser „Bremswelle“ (Abb. 3b—d). Außer der stets vorhandenen *Verbreiterung* der Bremswelle (Abb. 3, 4), zeigt sich zuweilen ein Alternieren der Amplitude (Abb. 4a, b) oder *Doppelgipfligkeit* der vorher einfachen Welle mit Nachentladungen nach einer silent period. Reizt man weiter, aber mit relativ langsamen Frequenzen um 5/sec, so sieht man noch andere Einzelheiten zwischen den Reizen: Nachentladungen einzelner Krampferregungen, die mit einem deutlichen Alternieren der Primärentladung verbunden sind (Abb. 4). *Wenn die Verkleinerung und Verlängerung der Primärentladung auftritt, ist die Krampfentstehung erreicht und meistens auch eine Krampferhaltung gesichert*: Abschalten des Reizes führt zu einer weiterlaufenden, sich selbst unterhaltenden Krampfentladung des Gehirns am Reizort, die mehr oder weniger lange Zeit (6—50 sec) zunächst als *lokaler Krampf* abläuft (Abb. 3).

Bei Beobachtung dieser Veränderungen der Primärentladung auf der Kathodenstrahlröhre kann der Zeitpunkt der Krampfentstehung exakt bestimmt werden. Selbst bei sehr schneller Reizfolge, bei der keinerlei Zwischenentladungen sichtbar werden, *läßt sich die Entstehung selbständiger Krampfabläufe an der Form der Primärentladung ablesen*: der Zustand der Krampferhaltung mit längerer Nachentladung ist erreicht, sobald Polungsänderung, Verbreiterung oder Doppelgipfel der ersten Welle auftreten. Bei diesen lokalen Krämpfen fehlt zunächst eine Krampfausbreitung zu den übrigen Ableitungen. In den anderen Hirnregionen sind bei diesen Lokalkrämpfen keine oder geringere Veränderungen erkennbar als während der Reizung (Abb. 4). Dies spricht ebenso wie die Veränderung der Primärentladung dafür, daß die im Krampf aktivierten neuronalen Erregungsmuster nicht mit den primär gereizten identisch sind und daß sie nicht so synchron oder in anders wirkenden Kombinationen entladen werden wie beim elektrischen Reiz selbst.

Wird der frequente Reiz über den Zeitpunkt der lokalen Krampferhaltung mit ihren beschriebenen Merkmalen fortgesetzt, so entsteht bald eine Krampfausbreitung in andere Gebiete. Dies führt in den meisten Fällen zum generalisierten tonisch-klonischen Anfall mit Beteiligung aller Hirnregionen (vgl. S. 718).

In Abb. 3 ist ein besonders eindrucksvolles Beispiel für die Veränderung der Primärentladung bei der Krampfentstehung dargestellt.

Es wurde ausgewählt, weil der Polungswechsel der Bremswelle die Umstellung noch verdeutlicht. Doch ist die Verkleinerung und Verlängerung der Bremswelle (wie Abb. 4 u. 5) das wesentliche und nicht der Polungswechsel. Unsere normale Ableitungstechnik erlaubt nämlich keine sicheren Schlüsse aus der Polungsrichtung der abgeleiteten Potentiale, da die Lage der bipolaren Ableitungen im Cortex von Fall zu Fall nicht gleichartig determiniert ist. Wir haben deshalb einige ergänzende Versuche mit besonders kombinierten Elektroden am Reizort vorgenommen: 1. *Transcorticale* Ableitungen (senkrecht: von der Oberfläche zur Tiefe), 2. *Intracorticale* Ableitungen (waagrecht: parallel zu den Rindenschichten). Entgegen unseren Erwartungen zeigten die transcorticalen Ableitungen keine eindeutigen Ergebnisse elektro-positiver oder -negativer Polungsrichtung der Primärentladungen oder Krampfpotentiale. Es ergab sich lediglich, daß die Normalrhythmen in der transcorticalen, die Krampfentladungen dagegen in der intracorticalen oberflächenparallelen Ableitung größer erschienen. Auch das spricht für eine verschiedene Erregungsform der Normalrhythmen und der abnormen Krampfentladungen. Diese Befunde müssen noch durch weitere Untersuchungen ergänzt werden.

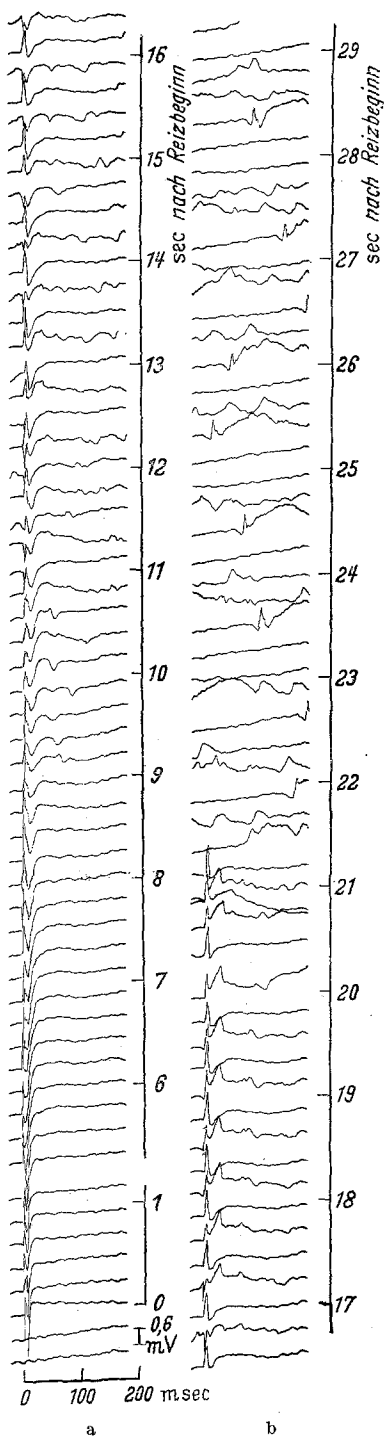
b) Der Entladungsanhang.

Der Entladungsanhang besteht aus einer *Periode von Wellen*, die den *Spontanrhythmen* der betreffenden *Hirnregion* in *Amplitude* und *Frequenz* gleichen. Da sie 0,2—1 sec dauern, sind sie nur bei *langsamem* Reiz von 1—4 pro Sekunde gut darstellbar (Abb. 2). Die Perioden der Normalrhythmen im Entladungsanhang sind besonders regelmäßig bei Barbitursäurenarkose des Tieres. Beim unnarkotisierten Tier können sie fehlen oder mit längerer Latenz auftreten (Abb. 4).

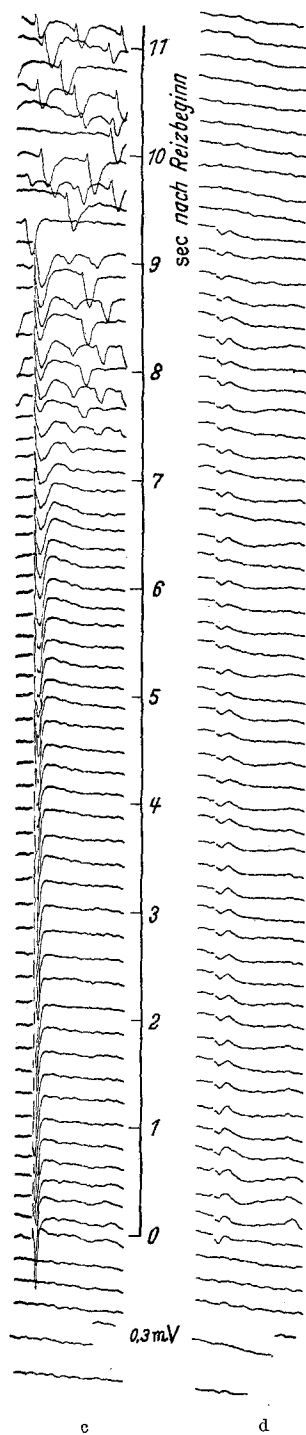
Die Primärentladung endet meistens mit einem langsamen Abfall der Welle und mehr oder weniger deutlichen Nachpotential-ähnlichem Anhang mit einer *silent period*. Die Dauer der silent period ist manchmal sehr kurz und kaum erkennbar, in anderen Fällen aber bis über 100 msec lang. Dann erscheint oft mit großer zeitlicher Konstanz eine zweite Welle, danach *Normalrhythmen* meistens von α -Frequenz (vgl. Abb. 2f und g). Die durch den Reiz angestoßene Periode der Normalrhythmen dauert etwa 0,5—1 sec. Bei niedriger Reizfrequenz um 1 pro Sekunde ist der Entladungsanhang mit absoluter Konstanz durch jeden Reiz zu provozieren, auch wenn die entsprechenden Normalrhythmen spontan und in sehr viel größeren Abständen auftreten (Abb. 2a und b).

Wird die Reizfrequenz bei frühem Auftreten des Entladungsanhangs auf 2—8 pro Sekunde gesteigert, so kann man ein deutliches *Alternieren* der provozierten Normalrhythmen sehen, indem diese nur auf jeden

Ableitung vom Reizort (Cortex).



Doppelableitung:
Reizort contralateraler Cortex



zweiten Reiz erscheinen (Abb. 2c, d). Offenbar handelt es sich um ein ziemlich träges System, das einige Zeit zur Entwicklung der rhythmischen Abläufe braucht. Dieses Alternieren entsteht auch mit schnellen, krampfähnlichen Rhythmen, wenn ein Lokalkrampf vorangegangen ist (Abb. 2d, 4a, b). Wird die *Reizfrequenz weiter gesteigert*, so wird der Entladungsanhang durch den nächsten Reiz immer mehr von hinten abgekürzt, so daß bei langer silent period und später Entwicklung des rhythmischen Entladungsanhangs bereits eine Reizfrequenz von 4 pro Sekunde nur die Primärentladung und eine Andeutung der ersten α -Welle durchläßt. *Die weitere Entwicklung des Entladungsanhangs wird durch den folgenden Reiz abgeschnitten*. Abb. 4 zeigt die oben beschriebene Verbreiterung der Primärentladung. Darauf erscheinen kleine Nachentladungen, die nicht mehr dem normalen Entladungsanhang entsprechen, sondern Anzeichen der Krampfbereitschaft sind (Abb. 4a, 10. sec). Bei weiterer Fortsetzung der Reize kann auch ein Alternieren dieser abnormen Nachentladung auftreten. Wird der Reiz jetzt abgesetzt, so erhalten sich die abnormen Entladungen selbst (Abb. 4b, 22 sec; c, 10 sec). Sie sind durch ihre steilen Komponenten von besonderer Form eindeutig von den Normalrhythmen zu unterscheiden. Obwohl sie noch nicht die großen Amplituden des Krampfes erreichen, handelt es sich zweifellos um abortive Krampfentladungen.

c) Die selbsttätige lokale Krampferhaltung.

Bei langsamer Reizfrequenz bis 4 pro Sekunde mit voller Entwicklung der normalen Primärentladung und des Entladungsanhangs mit seinen Normalrhythmen läßt sich niemals ein selbsttätiger lokaler Krampf hervorrufen. Auch nach sehr lang dauernder Reizung über 1 min bleibt der Ablauf der provozierten rhythmischen Potentiale genau der gleiche und nach Ende der Reizung stellen sich die Normalrhythmen nach kurzer Pause bald wieder her. Offenbar wirken die durch den Reiz ausgelösten rhythmischen Veränderungen als *Krampfschutz*. Insbesondere die provozierten Normalrhythmen scheinen dem Krampf entgegenzuwirken: Ein Krampf ist nur dann auszulösen, wenn die Entwicklung der Normalrhythmen durch frequentere Reizung *verhindert* wird, d. h. wenn zwischen den Reizen keine Zeit für den Ablauf des Entladungsanhangs bleibt.

Abb. 4. Veränderungen der Primärentladung mit Verbreiterung der Bremswelle am Reizort bei abortiver Krampfauslösung durch langsame Reizfrequenz am nicht narkotisierten Tier (Katze S 24). Kreuzelektrode im Gyrus suprasplenialis.

a—b) Mit zunehmender Dauer der Reizung wird die Bremswelle der Primärentladung allmählich kleiner und breiter. Bei stärkerer Verbreiterung treten in der 10. sec Nachentladungen auf und es erscheint ein deutliches *Alternieren* der Primärentladungen von der 13.—20. sec. Nach Abschalten des Reizes kleine unregelmäßige periodische Krampfentladungen.

c) Deutlicher *Lokalkrampf* mit ziemlich regelmäßigen Entladungen nach Eintreten der Verbreiterung der Primärentladung.

d) Gleichzeitige Registrierung vom kontralateralen Cortex (rechte Reihe) zeigt geringe Fernentladung bei Reizung, aber keine Auswirkung des lokalen Krampfes.

Dies geschieht bei schnellerer Reizfolge. Bei mäßiger Frequenz von 5—14 pro Sekunde kann es unter Umständen mehr als 1 min dauern, bis deutliche Veränderungen der Primärentladung und lokale Krämpfe ausgelöst werden. Aber schon bei solchen niedrigen Frequenzen gelingt dies an der nichtnarkotisierten Katze, wenn durch eine lange silent period keine Entwicklung des Entladungsanhangs möglich ist (Abb. 4). In solchen Fällen tritt die Verbreiterung und Verkleinerung der „Bremswelle“ der Primärentladung schon in wenigen Sekunden ein (Abb. 4a, 8 sec). Danach kommt es zu abnormen Nachentladungen, oft mit alternierendem Ablauf, die nach Absetzen des Reizes weiterlaufen und einen abortiven sich selbst erhaltenden lokalen Krampf darstellen (Abb. 4b, 22—29 sec; 4c, 9—11 sec).

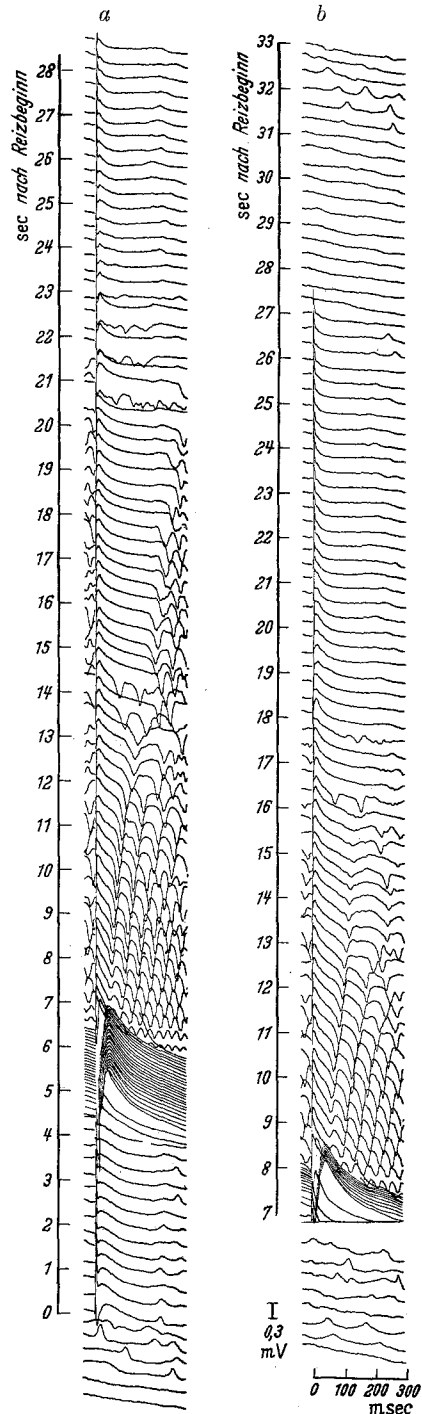
Der lokale Krampf am Reizort hat einen charakteristischen Ablauf, der in den verschiedenen Hirnregionen verschiedene Formen zeigt, aber im Prinzip dem tonisch-klonischen Krampfgeschehen entspricht. *Nur sind die lokalen Krämpfe viel kürzer als der generalisierte tonisch-klonische Anfall.* Die Dauer des Lokalkrampfes beträgt im Isocortex meistens 10—25 sec, wenn sich keine Ausbreitung auf andere Hirnregionen einstellt. Im Allocortex (Ammonshorn) ist der Lokalkrampf meistens länger mit schnellen Entladungen vom spike and wave-Typus (16—24 pro Sekunde) und hat eine Dauer von etwa 1 min. Krampfen benachbarte oder sogar kontralaterale Hirnregionen mit, was bei längerer frequenter Reizung der Fall sein kann, so dauert der Krampf länger und geht eventuell in einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall von 40—80 sec Dauer über. Diese Ausbreitung und Generalisierung der Krampfentladung wird an anderer Stelle genauer dargestellt.

Der Ablauf des Lokalkrampfes ist besonders klar am *narkotisierten* Tier darzustellen. Wenn unter Pernoctonwirkung nur bestimmte gleichartige Funktionseinheiten des Cortex sich am Krampf beteiligen, so findet man außerordentlich regelmäßige Bilder, die in Abb. 5 mit Weiterlaufen des Testreizes dargestellt sind. Die Krampfentladungen sind immer deutlich von der Spontanätätigkeit zu unterscheiden. Auch wenn die Form ähnlich ist wie bei den Entladungen einzelner „Einheiten“ in der Narkose, so ist die Polung doch oft entgegengesetzt (Abb. 5: Normalrhythmen negativ gerichtet, Krampfrhythmen positiv an der vorderen Elektrode). In der tonischen Phase zeigen die Entladungen im Beginn des Krampfes Frequenzen um 20 pro Sekunde, verlangsamen sich dann zunehmend auf 15, 10 und 5 pro Sekunde mit oder ohne Amplitudenvergrößerung. Dann werden sie klonisch mit größeren Entladungspausen. Entsprechend dieser Frequenzverlangsamung der Krampfentladungen zeigen Testreize im Krampf eine zunehmend verlängerte silent period (Abb. 5).

d) Die Wirkung von Testreizen
während des Krampfes.

Werden die elektrischen Reize mit niederer Frequenz von 1—5 pro Sekunde während des Ablaufes von Krampfentladungen fortgesetzt oder eingeschaltet, so ergeben sich charakteristische Merkmale. Das Verhalten der Primärentladung wurde schon oben beschrieben. Es findet sich während des Krampfes regelmäßig eine Verbreiterung und Verkleinerung der „Bremswelle“, die sich nach Aufhören der Krampfentladung sehr bald wieder auf die normale Größe und Kürze zurückbildet (Abb. 3 u. 5). Im Beginn der tonischen Phase kann die ziemlich kleine Primärentladung den Ablauf des Krampfes nicht beeinflussen. Nur bei starken Reizen sieht man während der Dauer der verlängerten primären Welle eine kurze Verzögerung der Krampfentladungen. Sobald sich der Rhythmus der Krampfentladungen aber auf 15

Abb. 5. Sehr regelmäßige Krampfentladungen corticaler „Einheiten“ nach kurzdauernder frequenter Reizung in tiefer Narkose. Reiz und Ableitung mit Kreuzelektrode vom Gyrus suprasplenialis. Katze S 22 (Pernoctonnarkose). Vor und nach der Reizserie langsame Reize von 3 pro sec als Testschocks: Jeder Reiz mit Bremswelle erzeugt eine Entladungspause (silent period) in Form des gesteuerten Klonus. Die zunehmende Dauer der silent period ist offenbar durch Ermüdung, nicht durch zunehmende Bremsung bedingt. Die Veränderungen der Primärentladungen sind atypisch: Umpolung bei den ersten beiden Reizen im Beginn. Nach Ende des Krampfes ist eine Vergrößerung und Verkürzung der während des Krampfes verlängerten und verkleinerten Bremswelle deutlich erkennbar (a 24—28 sec, b 18—27 sec). Die vor und nach der Reizung erkennbaren Spontanrhythmen unterscheiden sich durch umgekehrte Polung von den Krampfentladungen.



bis 5 pro Sekunde und weniger verlangsamt, erkennt man deutlich das Auftreten einer *silent period* im Anschluß an die Primärentladung, die in diesen Fällen auch eine sehr verlängerte Welle aufweist. Bei kurzen Lokalkrämpfen sieht man dann mit jedem Reiz eine *zunehmende Länge der silent period* (Abb. 3 u. 5). Erreicht die *silent period* dann annähernd die Länge des Reizintervalls, so kommt es zum *gesteuerten Klonus*. Die folgende klonische Entladung des Krampfes fällt mit dem Reiz zusammen (Abb. 3c). Zu Beginn des Kramp fzustandes verlaufen die Entladungen weitgehend *autonom*. Elektrische Reize am Orte des Krampfes oder in der Nachbarschaft verändern Rhythmus oder Amplitude der Krampfpotentiale nicht merkbar. Der funktionelle Zustand ist eindeutig beherrscht von der Tatsache des Krampfes und zeigt nachdrücklich, wie wenig Beziehung besteht zwischen den Regeln der Erregungsleitung innerhalb und außerhalb des Kramp fzustandes. Erst nach Ablauf der ersten frequenten Krampfentladungen beeinflussen die Testreize die Abfolge der Krampfpotentiale. Die Primärentladung ist auch jetzt typisch verändert und zeigt regelmäßig die oben beschriebene Verbreiterung und Verkleinerung.

Die Verbreiterung und Verkleinerung der primären Entladungswelle ist meistens auch innerhalb der gesteuerten Klonusperioden zu erkennen. Doch sind die Amplituden durch die häufigen Polungsverschiedenheiten oft schwerer auswertbar und man erkennt nicht immer eine eindeutige Verkleinerung der primären Bremswelle, wie sie im Beginn des Krampfes immer deutlich vorhanden ist. *Sobald die letzte klonische Entladung verschwunden ist, beginnt sich die alte Form der Primärentladung wieder herzustellen.* Die Verbreiterung bildet sich in wenigen Sekunden zurück. Die Umpolung wird, wenn vorhanden, schlagartig wiederhergestellt (vgl. Abb. 3d, 17.—18. sec). Die *Wiederkehr der Normalrhythmen* des Entladungsanhangs kommt erst einige Sekunden später mit zunehmender Amplitude (Abb. 3c und d oben). Die ursprüngliche Form der kürzeren Primärentladung ist meistens schon vorher wieder erreicht.

Die Vorgänge außerhalb des Reizortes.

e) Die Fernentladungen in anderen Hirnregionen.

Die synchronen Entladungen nach elektrischem Reiz haben eine sehr viel weitere Ausbreitung als die normale geordnete Aktivität, die einer gesetzmäßigen Erregungsbegrenzung gehorcht. Die Ausbreitung folgt nicht allein den bekannten großen Verbindungsbahnen. Bei stärkeren Strömen ist die Reizwirkung sehr ausgedehnt. Die Erregungen des elektrischen Reizes verlaufen sowohl innerhalb des Isocortex von einem Feld zum anderen wie vom Isocortex zum Allocortex und umgekehrt. Die fern vom Reizort entstehenden abnormen Reizpotentiale nennen wir Fernentladungen. Sie ähneln der Primärentladung am Reizort und können

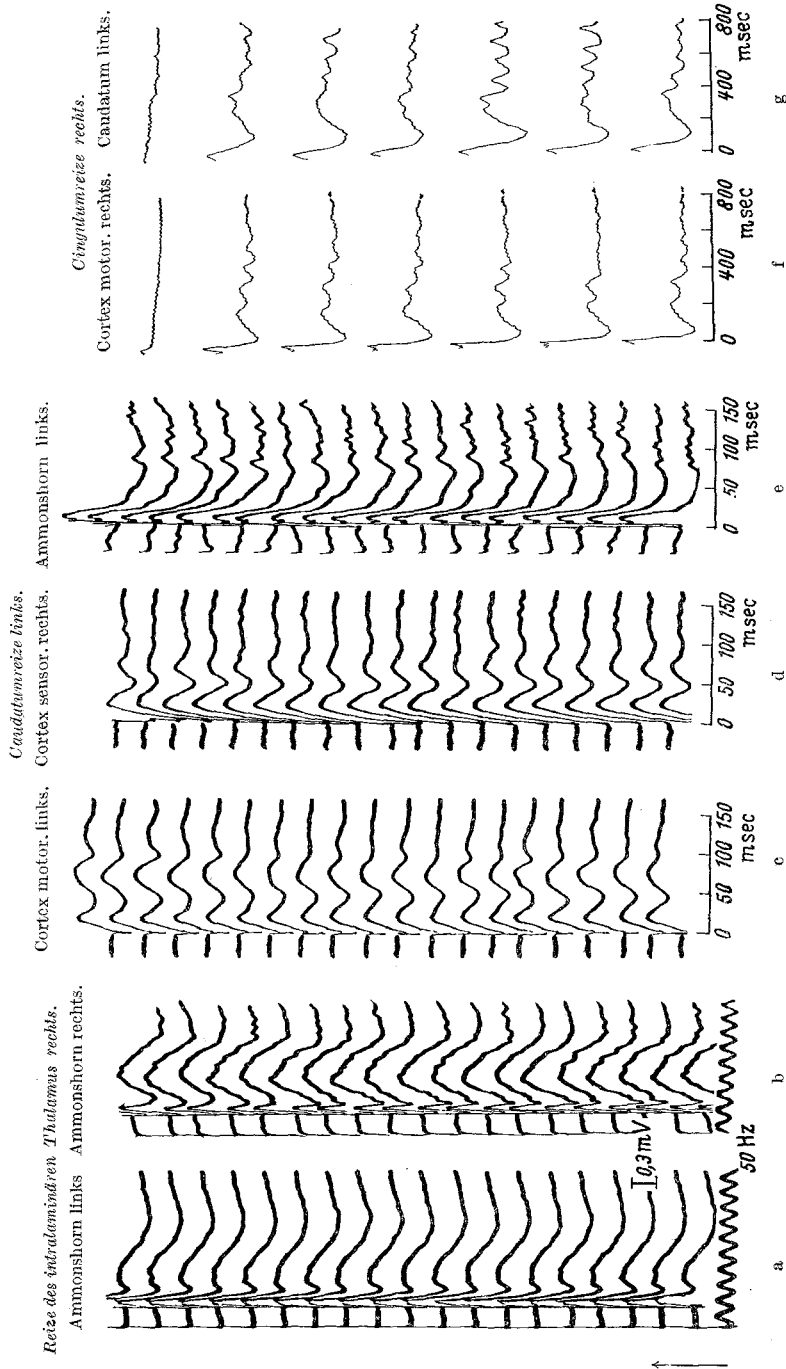


Abb. 6. Typen der Fernentladungen in verschiedenen corticalen und subcorticalen Hirnregionen. Katze S 17 (a-e), S 18 (f, g), beide ohne Narkose. a und b, Ammonsorn. Kleinere Welle bei größerer Primärentladung im kontralateralen Ammonsorn. c) bis e) Caudatumreiz links macht Wellen von 40-60 msec Dauer nach kurzer Primärentladung in der motorischen Hirnrinde rechts, im linken Ammonsorn mit großer Primärentladung, silent period und schnellen Rhythmen des Entladungsanhangs (30-70 pro sec).

f) und g) Cingulumreiz rechts mit α -Aktivierung. Provozierte Normalrhythmen um 10 pro sec im motorischen Cortex und Caudatum. Die erste Bremswelle ist im Caudatum langsamer als im Cortex. Angedeutete reziproke Tätigkeit in beiden Strukturen. Sobald der Cortex deutliche α -Wellen zeigt, sind sie im Caudatum geringer und umgekehrt.

auch von einem Anhang von Normalrhythmen gefolgt werden. *Die Zeitdauer der Fernentladung ist fast immer länger als die der lokalen Primärentladung.* Sie beträgt 50—300 msec (Abb. 6 und 7). Die ersten Spitzen, die am Reizort meist nur 3 msec betragen, zeigen bei der Fernentladung außer einer längeren Latenz auch einen gedehnten Ablauf von 10 bis 40 msec. Fast immer ist eine spike and wave-Form der Fernentladung erkennbar. Für die einzelnen Hirngebiete ist die Form und Dauer der Fernentladung weitgehend charakteristisch. Das Entladungsmuster ist ziemlich konstant und von der Reizstärke wenig beeinflusst, was auf eine strukturbestimmte Erregungskette schließen läßt. In seltenen Fällen ist nicht nur die Zeitdauer, sondern auch die Amplitude der Krampfwelle bei verschiedener Reizstärke weitgehend konstant. Diese Amplitudenkonstanz wurde vor allem im Allocortex nach Reizung des kontralateralen Ammonshorns oder Striatums beobachtet.

Der *Allocortex des Ammonshorns* wird besonders leicht von den verschiedenen Strukturen der Hirnrinde wie auch von den Stammganglien erregt. Er zeigt dann eine typische Form der Fernentladung mit großer Welle und vorangehender Spitze (spike and wave, Abb. 6b und 7c) besonders nach Thalamusmedialisreiz. Der ersten kurzen Krampfwelle von 60—80 msec Dauer (Abb. 6b) folgt eine noch langsamere Welle von 300 msec (Abb. 7c rechts unten), die ähnlich auch im Caudatum nachweisbar ist (Abb. 7c, 2. Kurve). Kommt es im Ammonshorn zum Krampf, so erscheinen die ersten kurzen Krampfwellen sich selbst unterhaltend im Rhythmus von 16—24 pro Sekunde.

Die *kontralateralen symmetrischen Hirnregionen* des Isocortex zeigen bei leichter und mittlerer Reizstärke mit einer Latenz von einigen msec sehr viel kleinere Wellen (Abb. 4d). Reine Lokalkrämpfe am Reizort wirken sich dagegen *nicht* auf die kontralaterale Seite aus, obwohl die Entladungen größer sein können als die Primärentladungen durch den Reiz (Abb. 4c oben). *Die elektrischen Reizeffekte breiten sich auch von der Hirnrinde in die subcorticalen Gebiete und umgekehrt nach Reizung der Stammganglien in die Hirnrinde aus.* Nach Caudatumreiz erhält man Wellen von α - und β -Frequenz im Isocortex als erste Fernentladung (Abb. 6c, d). Im Allocortex zeigen sich andere Entladungsformen (Abb. 6e). Nach intralaminärem Thalamusreiz findet man besonders bei schwacher Reizung zuerst eine Fernentladung im Ammonshorn und Caudatum (Abb. 7c). Erst bei stärkeren Reizen entsteht auch häufig die in der Literatur beschriebene spike and wave-Form im Isocortex. Wenn diese Isocortexwellen erscheinen, vermindern sich oft die langsamen Wellen im Ammonshorn. Doch sind diese petit-mal ähnlichen Krampfwellen nicht spezifisch für den Massa-intermediareiz, wie JASPER und FORTUYN²⁴ angenommen haben, sondern auch bei Reizen des lateralen Thalamus, des Subthalamus und des Striatum auslösbar. Ähnliche

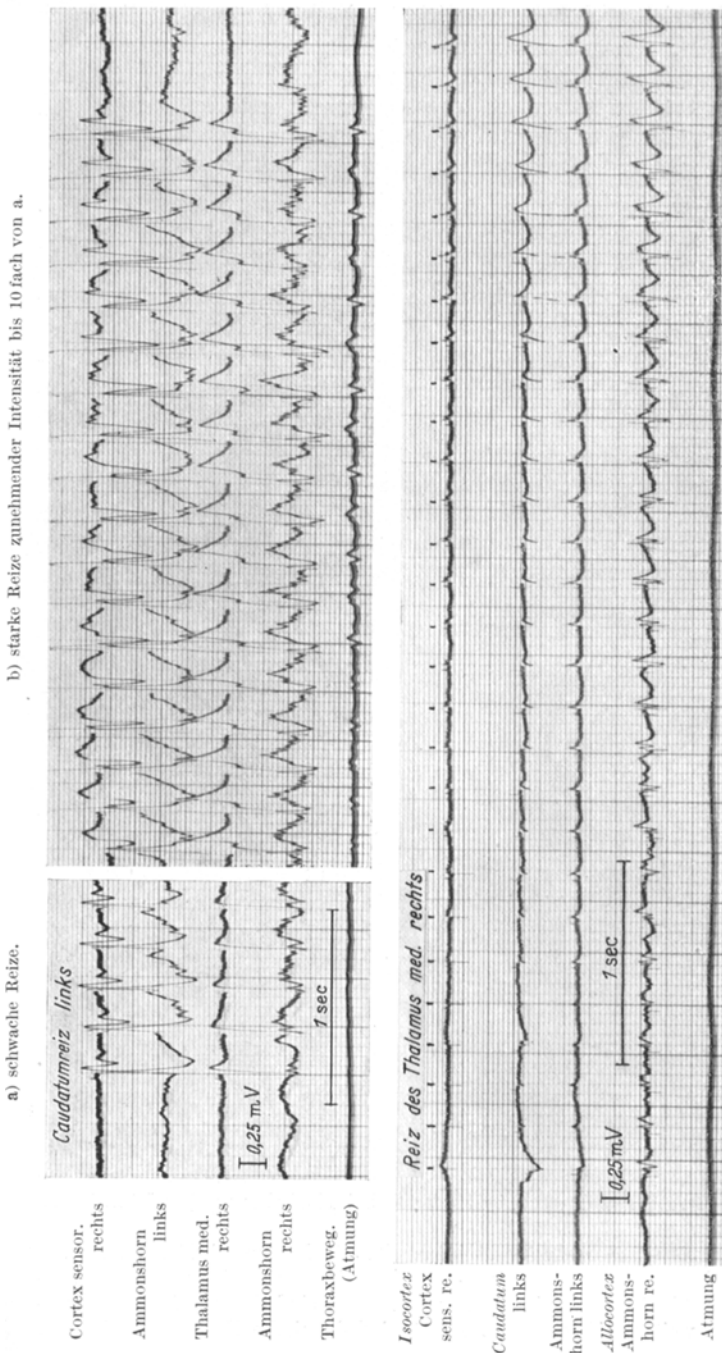


Abb. 7. Reizausbreitung der Fernentladungen (Katze S 17 ohne Narkose).
 a) u. b) Caudatumreiz links mit Fernentladungen im Isocortex, Allocortex und Thalamus. Bei Steigerung der Reizstärke (b) größere Fernentladungen in allen Hirnregionen mit motorischen Effekten (Beugung von Rumpf und Beinen), die einen alternierenden Rhythmus zeigen. Lange Latenz der Thalamuswelle (50 msec).
 c) Thalamus medialisreiz (intralaminär rechts) mit Fernentladungen im Allocortex und Isocortex. Zunehmende Reizstärke. Die Fernentladungen mit spike-wave-Typus erscheinen zuerst bei schwachem Reiz im homolateralen Ammonshorn (Allocortex), dann im Caudatum und erst bei stärkeren Reizen auch im Isocortex.

Abläufe finden sich auch bei generalisierten Elektrokrämpfen, die durch O₂-Gabe verlängert wurden⁴⁵. Nur die Wellen mit rasch zunehmender Bahnung (recruiting responses von MORISON und DEMPSEY³⁸) sind annähernd auf Reizwirkungen des intralaminären Thalamus beschränkt. In typischer Weise sind sie aber nur in Narkose auslösbar. Als Fernentladungen sind auch Aktivierungen der Normalrhythmen (entsprechend dem Entladungsanhang am Reizort) auszulösen, sowohl nach medialem Thalamusreiz wie nach Isocortexreiz. Besonders gut gelingt dies vom Cingulum (Abb. 6f). Bei Verstärkung des Reizes erhält man leicht eine Ausbreitung der Fernentladungen in sämtliche Hirnregionen beider Hemisphären. Bei Wiederholung des Reizes baut sich dann allmählich eine motorische Entladung auf, die auch von nicht-motorischen oder sogar von hemmend auf die Motorik wirkenden Hirnteilen wie dem Caudatum hervorzurufen ist. Dabei zeigen sich oft charakteristische Alternanzeffekte (Abb. 7). Die genauere Untersuchung der Reizausbreitung, der Fernentladungen und der dadurch hervorgerufenen Krämpfe ist Aufgabe einer anderen Arbeit. Es soll nur kurz erwähnt werden, daß die verschiedenen Hirnregionen typische Muster von *Eigenkrämpfen* zeigen, die offenbar von der Architektur des krampfenden Gebietes bestimmt werden.

f) Der generalisierte Anfall.

Wenn der lokale Reiz mit höheren Frequenzen über mehrere Sekunden fortgesetzt wird, nachdem kräftige lokale Krampfentladungen am Reizort und deutliche Fernentladungen in anderen Gebieten entstanden sind, so kommt es oft ziemlich plötzlich zum generalisierten Anfall. In vielen Fällen geht das *Ammonshorn* mit einem vom Isocortex angeregten lokalen Krampf voran, während dessen noch keine motorischen Entladungen erkennbar sind. Erst nach Ausdehnung des Krampfes auf die motorische Rinde und andere subcorticale Strukturen ist auch äußerlich ein *tonisch-klonischer Krampf* in der Motorik erkennbar. Die Besonderheiten der Krampfaktivität und die Unterschiede gegenüber der normalen Hirntätigkeit sind beim generalisierten Anfall besonders deutlich zu demonstrieren. Sie sind in Abb. 8 schematisch dargestellt.

Der Ablauf des generalisierten tonisch-klonischen Krampfes und die Beteiligung der verschiedenen Hirnregionen ist in einer Studie über den Elektrokrampf nach diffuser Wechselstromreizung²⁵ ausführlich behandelt worden. Die generalisierten Anfälle nach lokaler Reizung entsprechen im wesentlichen den dort beschriebenen Elektrokrämpfen. Die Anfallsdauer ist länger als beim Lokalkrampf, meist zwischen 20 und 100 sec.

Im Anfallsbeginn sind die ersten „tonischen“ Entladungen mit Frequenzen von 30–14 pro Sekunde in den verschiedenen Hirnregionen ungleich und wenig synchronisiert. Die klonischen Entladungen und Pausen sind dagegen in allen Großhirnstrukturen weitgehend *synchron*. Die tonisch-klonische Reihenfolge ist fast

immer erkennbar, aber weniger konstant als bei der menschlichen Epilepsie. Klonische Entladungen können von einem erneuten Tonus oder von den sehr regelmäßigen Abläufen des Uhrwerkstadiums abgelöst werden. Eine gerichtete Erregungsausbreitung der Einzelentladungen über dem Cortex findet sich vorwiegend beim Uhrwerkphänomen, seltener im klonischen Stadium. Das Uhrwerkstadium hat mit einem Rhythmus von 6—7 pro Sekunde eine Mittelstellung zwischen Tonus und Klonus. Zum Klonus rechnen wir Krampfrhythmen von weniger als 6 pro Sekunde mit zwischengeschalteter elektrischer Ruhe. Die Dauer dieser Entladungspausen wächst im Laufe des Anfalls von 50 bis 500 msec. Das Anfallsende tritt in allen Großhirnregionen mit der letzten klonischen Entladung plötzlich und gleichzeitig ein. Kurze Nachentladungen sind oberhalb des Mittelhirns ziemlich selten und werden meist nur im Thalamus und Ammonshorn beobachtet.

Testreize sind im tonischen Stadium des großen Anfalls immer unwirksam, stärkere Reize können später eine Steuerung des Klonus hervorrufen, wie sie oben beim Lokalkrampf beschrieben wurde.

Zwischen dem generalisierten Anfall und atypischen lokalen Krämpfen mit begrenzter Ausbreitung auf einzelne Strukturen gibt es die verschiedensten Übergänge. Bei erschöpften Tieren gelingt es leichter, einen isolierten subcorticalen Krampf in den Stammganglien hervorzurufen. Bei Caudatumreizung wurde mehrfach ein isolierter Krampf im Thalamus beobachtet.

g) *Das postconvulsive Stadium.*

Die postconvulsive Ruhe dauert bei den beschriebenen kurzen Lokalkrämpfen in unmittelbarer Elektrodennähe nur wenige Sekunden. Nach länger dauernden Krämpfen von 20—40 sec, die mehrere Hirnregionen beteiligen, und nach dem großen tonisch-klonischen Anfall, kann das postconvulsive Stadium bis zur Wiederkehr von Normalrhythmen mehrere Minuten dauern. Zunächst fehlt fast jede elektrische Aktivität, dann kommen langsame Rhythmen vom 0,5—3 pro Sekunde, die unter allmählicher Beschleunigung in die normalen Rhythmen der Hirnpotentiale übergehen. *Während der völligen elektrischen Ruhe nach dem Krampf besteht keine Unerregbarkeit des Gehirns.* Elektrische *Testreize* können dann noch eine Primärentladung hervorrufen. Nur der Entladungsanhang fehlt. Die Bremswelle der Primärentladung zeigt zunächst noch die für den Krampf charakteristische Verkleinerung und Verlängerung. Die normale praeconvulsive Polung der Testreize stellt sich früher wieder her, wenn Umpolung im Krampf vorhanden war (vgl. Abb. 3d nach Lokalkrampf).

h) *Die motorischen Entladungen.*

Bei schwacher und mittlerer elektrischer Reizung nichtmotorischer Hirnregionen erhält man zunächst keine motorischen Reizeffekte. Muskelzuckungen treten erst nach stärkeren Reizen mit großen Fernentladungen auf, die sich auf die motorische Region ausbreiten. Das ist

bereits ein Zeichen verminderter Erregungsbegrenzung und stärkerer Krampfbereitschaft. Die motorischen Effekte bei Reizen außerhalb der motorischen Region zeigen oft einen alternierenden Ablauf (Abb. 7b). Die lokalen Krämpfe nichtmotorischer Rindenregionen, des Thalamus oder des Ammonshorns gehen meist ohne Muskelzuckungen einher. Bei Krampfausbreitung und Generalisierung entsteht der sichtbare motorische Krampf zuweilen erst nach längerer Latenz. Reizt man nach Ende des Anfalls weiter, so erhält man während der postconvulsiven Ruhe oft noch deutliche motorische Entladungen nach relativ schwacher Reizung nichtmotorischer Regionen, die für eine abnorme Erregungsausbreitung in diesem Stadium sprechen. Auch durch Reize in den Entladungspausen des Klonus kann man solche Muskelzuckungen hervorrufen. Im klonischen Stadium finden sich oft auffallend lange Latenzzeiten zwischen Hirnpotentialen und motorischen Zuckungen von 20—50 msec. Dies muß noch systematisch mit Registrierung von Muskelaktionspotentialen untersucht werden, was wir bisher noch nicht getan haben.

Besprechung der Ergebnisse.

Die beschriebenen Untersuchungen am Reizort ergaben charakteristische elektrische Veränderungen nach Testreizen mit klarer zeitlicher Beziehung zu Beginn und Ende des Krampfgeschehens (Abb. 3). Zwei konstante Befunde bei der Krampfentstehung durch elektrischen Reiz sind hervorzuheben: 1. *Wenn die Normalrhythmen des Entladungsanhangs in ihrem Auftreten durch frequente Reize verhindert werden, so entsteht Krampfbereitschaft.* 2. *Die Welle der Primärentladung (Bremswelle) wird kleiner und länger, wenn der Krampf auftritt.* Von diesen beiden Befunden müssen alle weiteren theoretischen Ableitungen ausgehen. Wir deuten sie als Zeichen verminderter Bremsfähigkeit des Gehirns. Zur Erklärung dieser Befunde nehmen wir an, daß der elektrische Reiz sowohl erregende wie bremsende Vorgänge auslöst, daß oft wiederholte frequente Reizung die bremsenden Mechanismen stärker schädigt oder erschöpft und dadurch den Weg für die Krampfentladungen frei macht. *Der Krampf wird also durch einen Ausfall hemmender Vorgänge erklärt, die wir Bremsung nennen.* Nach unserer Vorstellung verhindern die normalen Rhythmen des Gehirns durch eine geregelte Abwechslung der tätigen Nervenzellen, daß zuviele Neurone gleichzeitig maximale Entladungsbereitschaft erlangen. *Die Normalrhythmen erhalten so eine Ordnung und ein relatives Gleichgewicht von Erregung und Hemmung im ZNS und würden damit unter anderem auch einen Faktor der Bremsung darstellen.*

Da diese Vorstellungen für die allgemeine Neurophysiologie und Hirnpathologie von Bedeutung sein können, lohnt es sich, sie aus-

fürlicher zu diskutieren. Dazu müssen zunächst einige *allgemeine Begriffe* definiert werden. Eine schematische Veranschaulichung unserer Definitionen und ihrer Anwendung auf das Krampfgeschehen zeigt Abb. 8. Oberhalb der dort dargestellten Krampfgrenze ist das normale geordnete Zusammenspiel der Nervenzellverbände nicht mehr möglich. Sie geraten dann in die ungeordnete Maximalaktivität des Krampfes.

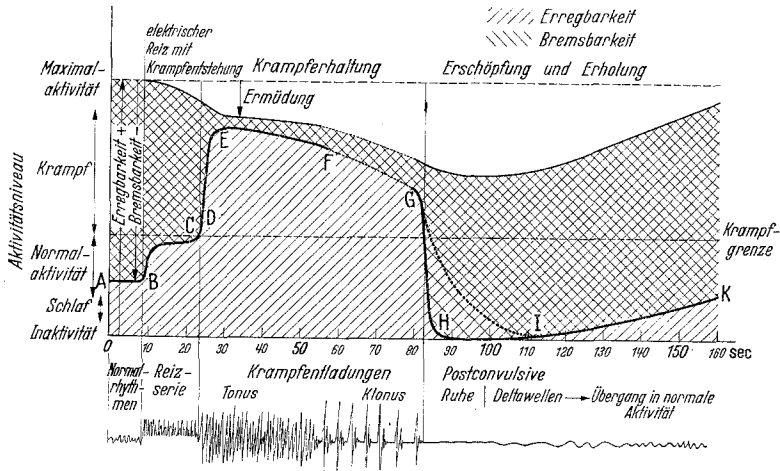


Abb. 8. Schematische Übersicht über die Beziehung zwischen Erregbarkeit und Bremsbarkeit bei Reizung und Krampfanfall. Die obere Begrenzungslinie innerhalb der /// Schraffierung zeigt die Erregbarkeit, gedacht als maximal mögliche Aktivierung der Nervenzellen (potentielle Energie). Der Erregbarkeit entgegen wirkt die Bremsbarkeit (Schraffierung \\\), gedacht als Fähigkeit, übernormale Erregungsausbreitungen abzubremesen. Die Differenz beider ergibt das aktuelle Aktivitätsniveau (—).

A B ungestörte Normalaktivität. B elektrische Reizung mit 10/sec, bei C Minderung der Bremsbarkeit durch summierte Reize (Verkleinerung der Bremswelle vgl. Abb. 3). Mit Überschreiten der punktierten horizontalen Linie --- (Krampfgrenze) geht das Erregungsniveau aus dem geordneten normalen Erregungsablauf in den Zustand der Krampfentladungen über. Bei D Auftreten der ersten Krampfentladungen, die ihrerseits einen raschen Zusammenbruch der Bremsbarkeit verursachen. Dadurch Krampferhaltung. E F tonisches, F G klonisches Stadium. Unterbrochene Aktivität durch Punktierung angedeutet. In den Klonuspausen zeitweise Ruhe. Bei G letzter Klonus, Aufhören der Krampferhaltung, Erschöpfung und Übergang in postkonvulsive Ruhe. Zunächst unvollständige Wiederherstellung der Bremsbarkeit (Reflexepilepsie möglich) durch punktierte Linie zwischen G und I dargestellt. I K zunächst verlangsamte Deltarhythmen im Schlaf- und Erholungsstadium. Mit den Normalrhythmen Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse. Oben ist die Ermüdung als Differenz der aktuellen Erregbarkeit gegenüber der Grenzlinie der maximalen potentiellen Aktivität angedeutet. Unten schematische Darstellung der Hirnpotentiale mit Zeitraster für 1 sec.

Die Ordinate des Aktivitätsniveaus kann man als Spannungsproduktion der Hirnpotentiale in mV pro sec ausdrücken (in logarithmischer Skala zu denken, entsprechend Abb. 9, JUNG²⁵). Die Zeitabszisse ist für einen generalisierten Anfall gewählt. Bei lokalen Krämpfen sind die Zeiten kürzer.

Wegen des außerordentlich vieldeutigen Gebrauches des Wortes „Hemmung“ sprechen wir hier von *Bremsung*, um die Gegenregulationen gegen die abnormen Krampfentladungen und Reize zu bezeichnen. Als *Bremsbarkeit* bezeichnen wir die allgemeine Fähigkeit des ZNS, ein bestimmtes, weit unterhalb der potentiellen Gesamterregbarkeit liegendes Aktivitätsniveau beizubehalten. Die Bremsung kann auch eine durch

fremde Reize erzeugte, nicht adäquate Erregungsintensität wieder auf das normale Maß ausgleichen. Die *Krampfentstehung* wird durch Verminderung der Bremsbarkeit erklärt. Als *Krampferhaltung* bezeichnen wir den Vorgang des selbsttätigen Weiterlaufens abnormer Entladungen einer erregten Struktur. Beim Krampf muß eine erhebliche Störung des normalerweise gesicherten Gleichgewichtes von Erregung und Bremsung vorliegen, die durch einen *Zusammenbruch der Bremsbarkeit* erklärt werden kann. Damit entstehen maximale Entladungen nahe der *potentiellen Gesamterregbarkeit*, die im Normalzustand infolge der Wirkung bremsender Funktionen nie zur vollen Entfaltung kommen kann. Das *aktuelle Erregungsniveau* wird im Krampf vergrößert, aber die potentielle Maximalaktivität (Gesamterregbarkeit) wird durch Ermüdung eher vermindert (vgl. Abb. 8 obere Grenze).

Es wird zwar allgemein angenommen, daß dem Krampfgeschehen eine vermehrte Erregbarkeit zugrunde liege. Unter bestimmten pharmakologischen und physikalisch-chemischen Einwirkungen muß auch die Möglichkeit zugegeben werden, daß eine Minderung des Schwellenwertes synaptischer Übertragungen ein begünstigender Faktor zur Krampfentstehung sein kann. Bei den beschriebenen elektrisch ausgelösten Krämpfen ist die direkte Reizschwelle aber nicht vermindert. Wenn die Erregbarkeit der krampfenden Hirnstrukturen allgemein durch Schwellenherabsetzung vermehrt wäre, so müßten Testreize während des Krampfes auch größere Reizeffekte hervorrufen. Bei Überschreiten der Krampfgrenze ergibt der elektrische Reiz aber keine Vergrößerung, sondern eine *Verkleinerung* der Primärentladung (Abb. 3). Die direkte Erregbarkeit ist daher vermindert. Verstärkt und begünstigt ist nur die *Erregungsausbreitung*, die sich in der Verlängerung der Primärentladung ausdrückt. Es handelt sich beim Krampf um eine *relative* Verschiebung des aktuellen Erregungsniveaus durch *Wegfall der Bremsung*.

Wir wissen nicht, auf welchen hirnpfysiologischen Grundlagen die Bremsungsvorgänge beruhen, die eine maximale Krampfentladung der vorhandenen potentiellen Energie verhindern. Aber man kann als wahrscheinlich annehmen, daß die *Bremsung weitgehend mit der normalen Ordnung der zentralnervösen Tätigkeit identisch ist*. In einem geordnet funktionierenden Nervensystem gibt es keine Krämpfe. Physiologische Leistungen des Nervensystems verlangen eine Erregungsbegrenzung. Um einen Funktionsablauf geordnet durchzuführen, müssen andere zur Manifestierung drängende Erregungen abgebremsst werden. Dies gilt ebenso für die normale rhythmische Hirnaktivität, deren Frequenz und Amplitude in bestimmten Grenzen bleibt. Darum scheint es nahelegend, die *normalen elektrischen Rhythmen des Gehirns* auch als einen Faktor der Bremsfähigkeit anzusehen. Ferner glauben wir, daß die aus

der Reflexphysiologie entwickelten hemmenden Mechanismen der „occlusion“⁴¹ und *Rückmeldung*^{47, 49} bei der Bremsung übernormaler Erregungsvorgänge eine Rolle spielen.

Man könnte einwenden, daß die Krampfantladungen nur eine Steigerung der normalen rhythmischen Aktivität darstellen. Wir lehnen diese Deutung deshalb ab, weil jeder *Krampf sich deutlich vom physiologischen Erregungsmuster des Gehirns unterscheidet*. Sicherlich sind die Krampfantladungen nicht nur eine Verstärkung des Entladungsanhangs, wie er bei langsamer Einzelreizung auftritt. Natürlich kann man in den verschiedensten Kurvenformen der Krampfpotentiale während eines Anfalls auch Teile finden, die in ihrer Frequenz den physiologischen Rhythmen ähneln³⁵. Dennoch sind die Krampfabläufe keine einfache Verstärkung dieser normalen Erregungsschwankungen. Der Krampf ist eine pathologische Störung, die nur einzelne physiologische Mechanismen der Erregungssynchronisierung benutzt. Im Beginn eines Krampfes ist weder durch Sinnesreize noch durch kräftige elektrische Reize ein Eingriff in das autonom ablaufende Entladungsmuster möglich, während die Normalrhythmen auch in ihren aktivsten Perioden schon durch leichte physiologische Sinnesreize verändert werden. *Die Normalrhythmen verhalten sich also labiler und anpassungsfähiger* und sind Teilvorgänge der physiologischen Koordination. *Die Krampfantladungen sind dagegen ungebremste und außerhalb normalphysiologischer Gesetze ablaufende Vorgänge*. Oben wurde beschrieben, daß selbstunterhaltende Krampfantladungen immer dann auftreten, wenn das Erscheinen der Normalrhythmen des Entladungsanhangs durch frequente Reizung verhindert wird. Die *normalen Rhythmen bringen Ordnung* in die Hirntätigkeit, die *Krampfantladungen* dagegen *Unordnung*. Durch den regelmäßigen rhythmischen Kreislauf der α -Wellen mit Abwechslung der tätigen Nervenzellen wird verhindert, daß sich zu viele Neurone gleichzeitig wie beim epileptischen Anfall entladen. Die Normalrhythmen erreichen dadurch, daß die einzelnen Nervenzellen in bestimmten Zeitabschnitten zur Entladung kommen, einen *Ausgleich der Aktivität*, so daß niemals alle Zellen gleichzeitig im Zustand längerer Aktivitätspause mit vermehrter Entladungsbereitschaft sind. Die normalen Rhythmen, die meistens einer α -Aktivität entsprechen, hätten dann die Aufgabe, ein *mittleres Erregungsniveau* zu bewahren, oder im Falle abnormer Reizung, einen mittleren Erregungszustand wiederherzustellen. Bei Einzelreizen ist dies in dem rhythmischen Entladungsanhang verwirklicht. Die Normalrhythmen sind damit wahrscheinlich ein *Ordnungsfaktor der physiologischen Bremsfähigkeit des Gehirns*.

Bremsende Wirkungen können offenbar auch durch die koordinatorische Zusammenarbeit verschiedener Hirnregionen bedingt sein. Zu dieser Vorstellung paßt die Beobachtung OBRADORS⁴², daß isolierte

Cortexteile eine epilepsieartige Übererregbarkeit zeigen. Das Wesen des elektrischen Reizes und seiner unphysiologischen Krampfwirkung ist offenbar die synchrone Erregung ganz heterogener Strukturen, die in der normalen Koordination niemals gleichzeitig tätig sind. Der elektrische Reiz bewirkt erhebliche Störungen der normalen Ordnung, die bei einzelnen und niederfrequenten Reizen noch durch bremsende Gegenreaktionen kompensiert werden, bei höherfrequenter Reizung dagegen zum Zusammenbruch der Bremsung und damit zum Krampf führen.

Das am Reizort beschriebene Bild einer Primärentladung (schnelle Spitze und langsame Bremswelle) mit Entladungsanhang (silent period und Normalrhythmen) ist aber nicht nur Folge von unphysiologischen elektrischen Reizen, sondern auch eine *allgemein verbreitete Antwort des Gehirns auf plötzliche adäquate Reizung von Sinnesorganen*. Starke synchrone Sinnesreize optischer^{3, 6, 29}, akustischer^{7, 31} und sensibler^{2, 18} Art erzeugen ähnliche corticale Effekte. In den akustischen Rindenfeldern hat BREMER⁸ Abfolgen von rascher und langsamer Welle, silent period und Normalrhythmen beschrieben, die unseren Ableitungen vom Reizort entsprechen. Wir deuten diese Befunde nach elektrischen und Sinnesreizen einheitlich als *Verarbeitung einer Störung des relativen Erregungsgleichgewichtes des Gehirns*. Die langsame Bremswelle, die bei allen diesen Entladungen auf den ersten schnellen Impuls folgt, hängt wahrscheinlich mit dem Ausklingen der Erregung und der Verarbeitung der „Ruhestörung“ zusammen.

Wir lassen die Frage offen, ob der erste und zweite Teil der Primärentladung in grundsätzlich verschiedenen Strukturen abläuft, wie BISHOP⁵ für die Fernentladungen nach elektrischen und Sinnesreizen postuliert hat. BISHOP hat angenommen, daß der erste Teil („spike“ der spezifischen Afferenzen) auch bei der Krampferregung allein tätig ist, während die mit der zweiten Welle identische α -Aktivität der „spontanen“ Normalrhythmen im Krampfe unterdrückt wird⁵. Diese Vorstellung paßt sehr gut zu unseren Befunden einer Verminderung der Bremswelle bei Krampfentstehung und zu dem oben entwickelten Gegensatz von Normalrhythmen und Krampfentladungen. Ob es auch morphologisch definierte Unterschiede zwischen dem Substrat der Normalrhythmen und der Krampfpotentiale gibt, können wir noch nicht sagen. Die Mitwirkung verschiedener subcorticaler und allocorticaler Hirnstrukturen bei der secondary response von FORBES und MORISON¹⁸, die wahrscheinlich unserer Bremswelle entspricht, ist zwar mehrfach experimentell untersucht worden^{13, 23, 24, 38, 39}. Doch sind die lokalisatorischen Beziehungen noch nicht klar. Neuerdings sind auch Gegenwirkungen aus dem unteren Hirnstamm beschrieben, die diese langsamen Wellen verhindern⁴⁰.

Unter den nicht-physiologischen Erregungsbedingungen des elektrischen Einzelreizes scheint der zweite Teil der beschriebenen Primärentladung („Bremswelle“) eine ähnliche Funktion zu haben, wie sonst die Normalrhythmen. Wir fühlen uns deshalb berechtigt, von „Bremswelle“ zu sprechen, weil mit ihr die durch den elektrischen Reiz ausgelöste abnorme Überaktivität ihr *Ende* findet. Der Entladungsanhang mit der silent period und den angestoßenen Normalrhythmen ist nicht mehr wie die Primärentladung eine eindeutig übernormale Aktivität. Die Bedeutung der „Bremswelle“ für die Krampfentladungen und die Berechtigung zu ihrer Namengebung ergibt sich daraus, daß sich immer gleichlaufend mit ihrer Modifizierung auch die Bereitschaft zu Krampfentladungen als gesteigert oder vermindert nachweisen läßt: 1. Verkleinerung und Verlängerung der „Bremswelle“ bei Entstehen des lokalen Krampfes und die Normalisierung nach Aufhören der Krampfentladungen (Abb. 3—5), 2. auf die Bremswelle folgende Entladungspause im klonischen Stadium (Abb. 3c, 5). Diese Entladungspause ist immer länger als der jeweilige Abstand der klonischen Krampfentladungen ohne Reiz. Allerdings kann man nicht behaupten, daß die Bremswelle direkter Ausdruck der Bremsungsvorgänge wäre. Doch kann die verlängerte Dauer das bevorstehende Versagen des Bremsmechanismus ankündigen. Was bei der Bremswelle in den Neuronenverbänden des Gehirns vor sich geht, darüber kann man sich nur sehr allgemeine Vorstellungen machen. Jedenfalls ist nach der Zeitdauer dieser Welle von mehr als 20 msec die Erregung längerer Ketten von Synapsen und Zwischenneuronen anzunehmen. Man kann sich vorstellen, daß dabei irgendwelche Vorgänge ablaufen, die das *reizbedingte unnatürliche Erregungsmuster der ersten synchronen Entladung wieder auslöschen*. Die Bremswelle wäre dann als multineuronale Reizantwort die Bemühung zur Wiederherstellung physiologischer Verhältnisse, deren Erfolg etwas später durch die Normalrhythmen des Entladungsanhangs sichtbar wird. Die Verlängerung der Bremswelle im krampfnahen Gehirn würde zeigen, daß die Bemühung mehr und mehr ausgedehnt werden muß und schließlich doch keinen Erfolg mehr hat.

Wir sind weit entfernt, die zahlreichen Vorgänge in den komplizierten Nervenzellstrukturen auch innerhalb kleinster Hirngebiete annähernd zu übersehen oder im einzelnen analysieren zu können. Wir müssen uns damit begnügen, die durch elektrische Ableitungen dargestellten Entladungen größerer Zellkomplexe zu registrieren.

Die bisherigen Untersuchungen über die Elektrophysiologie des Krampfes beschränkten sich im wesentlichen auf die Reiz- und Krampfausbreitung^{1, 25, 26, 35, 39, 41, 44}. Die *Krampfentstehung* wurde meistens mit chemischer Auslösung (Cardiazol, Strychnin usw.) studiert, auf die hier nicht einzugehen ist. Was am Ort der elektrischen Rindenreizung geschieht, darüber wußten wir fast nichts. Während über die Reizortveränderungen der peripheren Nerven eine große Literatur vorliegt, gibt es über die Vorgänge am corticalen Reizort nur ADRIANS¹ Untersuchungen über die negative oberflächliche und die positive tiefe Welle und ihre langsame Ausbreitung, sowie die Angabe von ROSENBLÜTH und CANNON⁴⁴, daß im Elektrodenabstand von 3—12 mm eine Verlängerung der Primärentladung auftritt. Wir haben daher mit der Methode der gekreuzten Reiz- und Ableitelektroden die *Veränderungen am Reizort* selbst genauer untersucht, weil diese für die Krampfentstehung

entscheidend sind. Bei nicht zu starken Reizen, die mit schwach überschwelliger Intensität und höherer Frequenz einen Krampf erzeugen, bleiben die Krampfentladungen auf den engsten Bereich des Reizortes beschränkt und rufen kaum eine Störung in den Nachbargebieten hervor. Auch daraus folgt die Notwendigkeit, die eigentliche Krampfentstehung innerhalb dieses engsten Bereiches zu beobachten.

Unsere Untersuchungen mit Kreuzelektroden und Testreizen am Reiz- und Krampfort zeigten immer bestimmte *Veränderungen der Primärentladung mit Beginn und Ende des Krampfes* (Abb. 3). Diese Veränderungen der Reizantwort sind regelmäßige Begleiterscheinungen des Krampfgeschehens am Reizort. Sobald die Verkleinerung, Verlängerung oder Umpolung der „Bremswelle“ in der Primärentladung auftritt, erhält man bei Abschalten des Reizes einen sich selbst unterhaltenden Krampf. Mit dem Krampfende erfolgt eine rasche Restitution der Primärentladung (Abb. 3 c : 22 sec, 3 d : 18 sec) während der Wiederaufbau des Entladungsanhangs längere Zeit benötigt (Abb. 3 c : 30 sec, 3 d : 25 sec). Da diese Veränderungen der Primärentladung also zeitlich eng mit dem Krampf verbunden sind, geben sie Hinweise für die veränderte Tätigkeit der Nervenzellgebiete beim Übergang von normaler Aktivität in den Kramp fzustand. Eine Verlängerung der Primärentladung bei wiederholter Reizung, oft verbunden mit polyphasischen Abläufen hatte auch ADRIAN¹ schon 1936 beobachtet. Er deutete diese Befunde als zunehmende synaptische Bahnung, ohne sie mit der Krampfaktivität in die gleiche Beziehung zu setzen, wie wir es getan haben.

Wir haben uns die in Abb. 8 schematisch wiedergegebene Vorstellung über den Mechanismus des selbstunterhaltenden Krampfes gemacht. Diese Vorstellung ist in manchem hypothetisch, hat aber bestimmte Grundlagen in den beschriebenen Befunden. Sie gibt zum mindesten ein Bild, in das die bekannten Erscheinungen ohne innere Widersprüche eingefügt werden können.

In der Abb. 8 ist dargestellt, wie man sich das dauernde Wechselspiel von Erregbarkeit und Bremsbarkeit vorstellen kann und wie sich das *aktuelle Erregungsniveau* im Normalzustand und im Verlaufe eines Krampfanfalles als *Differenz zwischen erregenden und bremsenden Wirkungen* ergibt. Obwohl das Krampfgeschehen die physiologischen Gesetze der normalen Hirnfunktion durchbricht, bleibt der Krampfablauf doch bestimmten Regeln unterworfen. Immer findet sich die Reihenfolge: tonisch-kontinuierliche, klonisch-intermittierende Entladung, postconvulsive Ruhe und Restitution der Normalaktivität, entsprechend dem Schema der Abb. 8.

In der *tonischen Phase* sind die verschiedenen Hirnregionen zwar gleichzeitig maximal tätig, aber ihre Entladungsrhythmen sind nicht voll synchronisiert²⁵. Beim Übergang zum Klonus beginnt eine stärkere

gegenseitige Beeinflussung. Im *klonischen Stadium* des generalisierten Anfalles finden sich weitgehend synchronisierte Krampfpotentialgruppen und Entladungspausen aller Großhirnregionen, wie sich aus den verschiedensten Studien^{25, 35, 44} über den Krampfablauf ergibt. Nach unserer Deutung wäre diese abnorme Synchronisierung Folge des völligen Zusammenbruchs der Bremsfähigkeit, die normalerweise eine totale gleichzeitige Entladung des Gehirns verhindert.

Die abnormen Krampfentladungen zeigen in den verschiedenen Hirnregionen nicht selten bestimmte Frequenzen der normalen Rhythmen und Reste physiologischer Mechanismen. Offenbar kann sich auch das weitgehend ungeordnete Krampfgeschehen nicht ganz außerhalb der zentralnervösen Gesetzmäßigkeiten abspielen. Der Krampf ist nicht nur eine unregelte Massenentladung, sondern zeigt auch eine abnorme Irradiation und Erregungsausbreitung über das Gehirn. Die gegenseitige Beeinflussung der Eigenkrämpfe verschiedener Hirnregionen erzeugt offenbar die unregelmäßigen Abläufe des generalisierten Anfalls²⁵, im Gegensatz zu den oft sehr regelmäßigen Entladungen lokaler Krämpfe, wie sie etwa Abb. 5 zeigt. Die gegenseitige Beeinflussung ist am stärksten im klonischen Stadium des großen Anfalls. Klonische Entladungen mit länger werdenden *Entladungspausen* finden sich aber nicht nur im generalisierten Anfall sondern sind in allen Isocortexteilen auch bei lokalen Krämpfen feststellbar. Sie hängen wahrscheinlich mit zunehmender Erschöpfung und Anoxie des Gewebes zusammen. In den häufigen zwischengeschalteten langsamen Wellen des Krampfes kann man den ungenügenden Versuch physiologischer Gegenreaktionen mit bremsender Einwirkung erkennen.

Das typische Merkmal des *klonischen Stadiums* ist das abwechselnde Auftreten sehr starker Entladungsgruppen mit eingeschobenen Pausen von zunehmender Länge. Die wahrscheinlichste Deutung ist die, daß in der Entladungspause eine Erholung der Nervenzellen eintritt. Im klonischen Stadium ist zwar eine maximale Entladung der Nervenzellen noch kurzzeitig möglich, doch ist die Leistungsfähigkeit durch Erschöpfung soweit vermindert, daß längere Pausen erforderlich sind. *Die Entladungspausen des Klonus haben nichts mit der normalen Bremsfähigkeit zu tun. Die Bremsung ist auch im klonischen Stadium noch weitgehend ausgeschaltet*, so daß es bei jedem neuen Klonus zu dem typischen steilen Entladungsanstieg mit abnormer synchroner Ausbreitung im ganzen Großhirn kommt. Da das klonische Stadium durch Sauerstoff- und Adrenalingabe wieder in ein tonisches übergeführt werden kann (RUF⁴⁵), ist die Deutung am wahrscheinlichsten, daß der klonische Entladungstyp durch eine *Anoxie* des Gewebes mitbedingt wird. Wieweit außerdem noch die Entladungen „hemmender“ Zentren den Rhythmus der klonischen Entladungen steuern können, ist noch nicht klar. Der eine von uns

(R. J.²⁵) hat früher eine besondere Rolle des Striatum für das Zustandekommen der klonischen Entladungspausen diskutiert, da beim Klonusrhythmus im Caudatum die größten regelmäßigen Wellen auftreten. Doch können klonische Krampfentladungen auch im isolierten Cortex entstehen⁴⁴.

Die *Krampfausbreitung der Fernentladungen* wird an anderer Stelle ausführlicher besprochen. Hier soll nur kurz darauf hingewiesen werden, daß auch diese Entladungen einen typischen Ablauf haben, der meist in einer steilen ersten Entladung und einer langsameren Welle besteht (spike and wave-Typus). Im Gegensatz zur Primärentladung am Reizort sind die Zeiten des ersten Spitzenpotentials und der Welle meist erheblich länger: 3—20fache Werte der Primärentladungen am Reizort. Dies ist nicht durch einfache temporale Dispersion des Reizes zu erklären, sondern nur durch bestimmte synaptische und strukturbedingte Veränderungen des Entladungsmusters. Bemerkenswert ist, daß nach intralaminärem Thalamusreiz, dessen Wirkungen von JASPER und Mitarbeitern mit dem petit mal der menschlichen Epilepsie in Parallele gesetzt wurden^{22, 24}, die Fernentladungen im Ammonshorn schon bei geringerer Reizintensität auftreten als in der Hirnrinde der Konvexität, daß also der *Allocortex vor dem Isocortex* diese Entladungsform zeigt. Die frühe Beteiligung des Ammonshorns paßt zu älteren Untersuchungen von MORISON und DEMPSEY³⁷, nach denen die langsame Welle der „secondary response“ über basale Temporalstrukturen läuft. Es erscheint uns wahrscheinlich, aber nicht bewiesen, daß die langsame Bremswelle der Fernentladungen den gleichen Erregungsablauf hat, wie die secondary response von FORBES und MORISON¹⁸, die am Cortex nach peripheren elektrischen Reizen beobachtet wird.

Es kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein, die Beziehungen unserer Befunde und Deutungen zum *menschlichen EEG* und zur *Epilepsie* zu diskutieren. Es mag nur erwähnt werden, daß eine gewisse Parallele besteht zwischen unseren Primärentladungen und den kurzdauernden Krampfspitzen („spikes“) des EEG, die bei corticalen Läsionen auftreten, und daß die Fernentladungen Ähnlichkeit haben mit den längeren Krampfwellen (spike and wave, petit mal), deren subcorticale Entstehung wahrscheinlich gemacht wurde^{22–24}. Die symptomatische Epilepsie nach Herderkrankungen des menschlichen Gehirns kann man als Folge einer anatomischen Schädigung des Substrats der normalen Ordnung und der Bremsungsvorgänge im Gehirn auffassen.

Die Auswertung der beschriebenen Krampfuntersuchungen soll auch zur Verdeutlichung *physiologischer Zusammenhänge* der Erregungsbegrenzung im ZNS dienen. Erst das Versagen der Erregungsbegrenzung bedingt die Reiz- und Krampferscheinungen und damit den Übergang in die pathologische Eigengesetzlichkeit des Krampfgeschehens.

Unsere physiologischen Begriffe der Erregbarkeit und Bremsbarkeit sind nicht ohne weiteres mit den in der Literatur beschriebenen Phänomenen der Bahnung, Hemmung oder Auslöschung nach elektrischer Reizung gleichzusetzen. Diese Bahnungs- und Auslöschungserscheinungen sind nur als abnorme Begleiterscheinungen des unphysiologischen elektrischen Rindenreizes beobachtet und untersucht. Demgegenüber muß betont werden, daß nach unserer Vorstellung *Bremsung und Erregung unter physiologischen Umständen dauernd wirksam sind und das relativ stabile Gleichgewicht des zentralnervösen Erregungsniveaus bedingen*. Allerdings können wir die Bedeutung dieser Mechanismen auch erst unter den unphysiologischen Bedingungen von Reiz und Krampf darstellen, d. h. nach dem *Zusammenbruch* der Bremsbarkeit.

Welche Beziehungen bestehen nun zwischen unseren allgemeinen Begriffen Erregbarkeit und Bremsbarkeit und den in der Literatur beschriebenen Reizphänomenen? Seitdem BUBNOFF und HEIDENHAIN¹⁰ 1891 Bahnungs- und Hemmungswirkungen in der Hirnrinde beschrieben haben, ist bekannt, daß *schwache Reize zunächst „Hemmung“ hervorrufen*. Dies entspricht etwa der von uns angenommenen *Aktivierung der Bremsungsvorgänge* bei niederfrequenter Reizung mit Anstoß der Normalrhythmen.

Nach unseren Vorstellungen von der Bremsfähigkeit des Gehirns und nach den lokalen Krampfwirkungen frequenter Reize werden manche widerspruchsvollen Effekte von Hirnrindenreizungen verständlicher. Schon in dem historischen Streit zwischen HITZIG²¹ und FERRIER¹⁷ über die Stromform beim Hirnrindenreiz war die weitere Ausbreitung und geringere lokalisatorische Spezifität frequenter faradischer Reize deutlich geworden. Nach unseren Befunden ist klar, daß man bei solchen faradischen Reizen sehr leicht *lokale Krämpfe* auslöst. Die in der Literatur oft beschriebene corticale Nachentladung (after discharge) ist nichts anderes als ein solcher lokal fortdauernder Krampf. Die gegensätzlichen Befunde LIVINGSTONS³² bei hoher und niederer Reizfrequenz am corticalen Augenfeld sind auch relativ einfach zu erklären, wenn man berücksichtigt, daß bei niederfrequenter Reizung vor allem die *bremsenden* Funktionen als Gegenregulation auf das unphysiologische Erregungsmuster des Reizes in Gang gesetzt werden (Reizerfolg: ipsilaterale Deviation wie bei Ausschaltung), während bei hohen Frequenzen das Aktivitätsniveau durch verminderte Bremsbarkeit ansteigt (Reizerfolg: contralaterale Deviation). Nach Zusammenbruch der Bremsfähigkeit kann sich dann ein lokaler Krampf entwickeln und durch die längere Nachentladung ein Überdauern des Reizerfolgs eintreten. Ähnliche entgegengesetzte Wirkungen niederer und hoher Reizfrequenzen sind zwar auch bei peripherer Vagusreizung beschrieben⁵³ aber wohl anders zu deuten.

DUSSER de BARENNE und McCULLOCHS^{16, 34} „Auslöschung“ (extinction), eine über mehrere Sekunden dauernde Verminderung der corticalen Reizeffekte, ist kein einheitlicher Begriff und nicht mit unserer Bremsung gleichzusetzen. Da diese Autoren während des Reizes keine Ableitungen vom Reizort registrierten, konnten sie eine reizbedingte Aktivierung hemmender Vorgänge und die postconvulsive Ruhe nach Lokalkrampf nicht genügend unterscheiden. Man muß *zwei verschiedene Arten der Auslöschung* scharf trennen. Die *primäre*, vor allem bei schwachen Reizen langsamer Frequenz eintretende Auslöschung ist wahrscheinlich dasselbe wie

unsere Aktivierung der *Bremmung* mit dem Entladungsanhang. Die *sekundäre* Auslöschung nach langdauernder frequenter Reizfolge und Krämpfen entspricht unserer postconvulsiven Ruhe. Der sekundären Auslöschung geht eine *Bahnungsphase* (facilitation) voraus. Diese Bahnung ist durch die von uns beschriebene *Beeinträchtigung der Bremsbarkeit* nach längerer Reizung zu erklären. Sie führt bei Fortsetzung des Reizes schließlich zum völligen Zusammenbruch der Bremsungsvorgänge, d. h. zum Krampf. *Manche „Bahnungen“ und Nachentladungen* (after discharges) der Literatur sind offenbar nichts anderes als lokale Krämpfe am Reizort, wie sie oben mit Abb. 3—5 dargestellt sind. Die *sekundäre* postexcitatorische Auslöschung entspricht unserer postconvulsiven Ruhe, die im ersten Stadium mit einer bedingten Fremderregbarkeit und abnormen Ausbreitung der Reizeffekte verbunden sein kann (postconvulsive Reflexepilepsie). Die postconvulsive Ruhe hängt offenbar mit einer Anhäufung von Stoffwechselprodukten und Hypoxie in den krampfenden Hirnregionen zusammen⁴⁵.

Nach unseren Ergebnissen und ihrer Deutung erscheint es nicht verwunderlich, daß DUSSEY de BARENNE¹⁵ auch simultanes Auftreten von Bahnung und Auslöschung beschrieben hat. Diese gleichzeitige Entwicklung gilt nach unseren Untersuchungen nur für die *sekundäre* Bahnung und Auslöschung nach einem Krampf oder nach krampfähnlicher starker und frequenter Reizung: trotz deutlicher Ermüdung und verminderter Gesamterregbarkeit (vgl. Abb. 8 oben) kommt es bei Reizung des vom Krampf erschöpften Gewebes noch zu ungebremssten, sich weiter ausbreitenden Einzelentladungen. Dieses unterschiedliche Verhalten im postkonvulsiven Stadium ist auf unserer Abb. 8 durch die punktiert gezeichnete verzögerte Wiederkehr der Bremsbarkeit zwischen G und I angedeutet.

Die postconvulsive Ruhe bedeutet noch nicht die volle Wiederherstellung der normalen Bremsung, sondern ist wahrscheinlich zunächst nur eine Inaktivität durch Hypoxie der Nervenzellen und Anhäufung von Stoffwechselprodukten, die beim Krampf mehrfach nachgewiesen wurden^{12, 28}. Die Bremsfähigkeit ist auch nach Ende des Krampfes noch geschädigt, solange die normalen Rhythmen fehlen. So kommt es auch nach dem Krampf zu einem Versagen der Erregungsbegrenzung und zu abnormen Entladungen bei elektrischen oder Sinnesreizen ähnlich den Klonusgruppen im Krampf. Diese abnorme Ausbreitung entspricht etwa der „sekundären Bahnung“ der älteren Literatur⁹.

Durch die Methode der laminären Thermokoagulation¹⁴ haben McCULLOCH und DUSSEY de BARENNE³⁴ nachgewiesen, daß Auslöschung auch nach Zerstörung der äußeren 3 Rindenschichten erhalten bleibt und daher eine Eigenschaft der unteren efferenten Rindenschichten sein kann. Wenn die Bremsung mit der primären Auslöschung zum Teil über die Dendriten als *Rückmeldung* wirksam ist, wie wir es früher⁴⁹ für die Hemmungsphase von Reflexen angenommen haben, so dürften nach laminärer Koagulation nicht die langen, in den äußeren Schichten auslaufenden Dendriten für die Bremsung verantwortlich sein, sondern die kürzeren in den unteren Rindenschichten vorhandenen Dendritenverbindungen.

Da die meist von uns verwendete intracorticale bipolare Ableitung für die Bestimmung von Polungsrichtungen der Hirnpotentiale wenig geeignet ist, haben wir Kontrollversuche mit *transcorticaler* Ableitung durchgeführt. Sie ergaben keine konstanten Befunde bestimmter Polungsrichtungen der Krampfpotentiale in der Rinde, wie man sie

nach ADRIANS¹ und MC CULLOCHS³³ Ergebnissen hätte erwarten können, die eine verschiedene Beteiligung tieferer und oberflächlicher Rindenregionen zeigten. Daß Krampfentladungen oft besser durch Markreiz als durch Rindenreiz auslösbar sind⁵¹, hat nichts mit den verschiedenen Rindenschichten zu tun, und ist einfach dadurch erklärbar, daß der Reiz im Mark größere Massen von Axonen synchron erregt. Bei Ableitung von Krämpfen findet man die größten Potentiale eindeutig in der Rinde. Dabei erscheinen wie oben beschrieben, die Krampfpotentiale und Reizentladungen bei *seitlicher*, den Rindenschichten paralleler Ableitung größer als bei senkrechter transcorticaler Ableitung, während für die Normalaktivität das Umgekehrte gilt. Danach wäre zu vermuten, daß sich Reizentladungen und Krampfphänomene, wie schon ADRIAN¹ angenommen hat, durch abnorme gegenseitige Erregung der Nervenzellen in den Rindenschichten seitlich ausbreiten. Dabei entsteht offenbar ein viel stärkeres Erregungsgefälle in seitlicher Richtung als bei den Normalrhythmen, die in den einzelnen Rindenfeldern annähernd synchron verlaufen können und ein größeres Potentialgefälle im Rindenquerschnitt haben. Viel mehr läßt sich über den Zusammenhang dieser hirnpathologischen und hirnpysiologischen Phänomene mit anatomischen Strukturen noch nicht sagen.

Genauere Beziehungen zur Rindenarchitektonik, wie sie C. und O. VOGT⁵⁰ in ihren klassischen Reizversuchen am Affen für die Art des peripheren Reizeffektes dargestellt haben, können wir bis jetzt für die Kurvenform der elektrischen Reizwirkungen noch nicht feststellen. Obwohl hier manche Beziehungen zu erwarten sind, muß man mit einer starken Modifikation durch den jeweiligen Zustand der Hirnrinde rechnen. Auch zeigt die Katze nicht die früher für das Kaninchen beschriebenen unterschiedlichen Feldeigenströme^{30, 31}.

Während wir für die Hirnrinde noch keine strukturbedingten Beziehungen darstellen können, finden sich doch beim Vergleich von *Isocortex* und *Allocortex*, *Striatum*, *Thalamus*, *Subthalamus* und *Mittelhirn* deutliche lokalisatorische Unterschiede in der Form der Krampfentladungen. Man kann typische Formen von „*Eigenkrämpfen*“ in diesen Gebieten unterscheiden. Besonders charakteristische Formen zeigt das sehr krampfbereite *Ammonshorn*, das im übrigen auch auf Reize anderer weit entfernter Strukturen typische Krampfwellen als Fernentladungen vom Typus spike and wave aufweist⁴³ (Abb. 6a, b, 7c). Diese Ammonshornentladungen zeigen eine bemerkenswerte Konstanz in der Form und Amplitude bei erheblicher Veränderung der Reizstärke. Die Bedeutung des Ammonshorns für die normalen Hirnfunktionen ist ebenso unklar wie die Rolle der Ammonsformationen beim Krampfanfall. Auch über die speziellen neurophysiologischen Mechanismen der Bremsung wissen wir ebenso wenig etwas Sicheres wie über die zentrale Hemmung überhaupt.

Dennoch erscheint uns die Heraushebung von Bremsungsvorgängen zur Erhaltung der zentralnervösen Ordnung für die Hirnphysiologie nützlich zu sein. Auch für die Hirnpathologie könnte die Deutung des epileptischen Krampfgeschehens als verminderte Bremsfähigkeit fruchtbarer sein als die bisher vorherrschende Erklärung des Krampfes durch Erregbarkeitssteigerung.

Zusammenfassung.

1. Nach lokalisierten, kurzen elektrischen Reizen werden die Hirnpotentiale der Katze am *Reizort* untersucht, um die Bedingungen der Krampfentstehung und Krampferhaltung zu klären. Die Registrierung der Reizortpotentiale wird ermöglicht durch eine besondere Schaltung der Reizquelle und eine Kreuzanordnung von Reiz- und Ableiteelektroden im Cortex. Reizstärke und Reizfolge werden so gewählt, daß die Hirnrinde zumindest am Reizort selbst aus dem normalen Aktivitätsniveau in den *Krampfzustand* überführt wird.

2. Durch *Einzelreize* des Cortex entsteht am Reizort eine *Primärentladung* von 15—30 msec Dauer, die sich aus sehr kurzen Spitzenpotentialen und einer Welle (Bremswelle) zusammensetzt. Danach folgt ein bis über 1 sec dauernder *Entladungsanhang*, der eine mehr oder weniger ausgeprägte Hemmungsphase (silent period) und Perioden von Normalrhythmen enthält.

3. Beim Übergang in den *Krampfzustand* zeigen Testreize charakteristische *Veränderungen der Primärentladung am Reizort*, die in bestimmtem Zusammenhang mit dem Krampfgeschehen stehen: *Verkleinerung und Verlängerung, zum Teil Umpolung der „Bremswelle“*, die auf die ersten kurzen Spitzenpotentiale folgt. Diese Veränderungen sind nach Ende des Krampfes rasch reversibel.

4. *Langsame Reizfrequenzen erzeugen eine bremsende Gegenreaktion des Gehirns*. Bei *langsamer Wiederholung* (1—8 pro Sekunde) von Reizen mittlerer Stärke stellt sich die gesamte Entladungsfolge mit den vom Reiz angestoßenen Normalrhythmen für längere Zeit auf einen relativ konstanten Wert ein. *Die Wirkungen des Einzelreizes werden trotz weiter Ausbreitung synchronisierter Entladungen vom nicht geschädigten Gehirn in kürzester Zeit auf Erregungsabläufe zurückgedrängt, die in Frequenz, Kurvenform und Amplitude den Normalrhythmen entsprechen*.

5. *Schnelle Reizfrequenzen führen zum Krampf nach Zusammenbruch der cerebralen Bremsvorgänge*. Bei *frequenter Reizfolge* von 10—80 pro Sekunde wird der Entladungsanhang durch den nächsten Reiz abgeschnitten, sodaß *nur die Primärentladung bleibt*. Mit zunehmender Reizwiederholung geht mit Verkleinerung und Verlängerung der Bremswelle in der Primärentladung die Fähigkeit verloren, die von dem elektrischen

Reiz ausgelöste abnorme synchrone Erregung abzufangen und auf das normale Aktivitätsniveau zurückzudrängen. *Die Bremsfähigkeit des Gehirns ist mit dem Auftreten dieser Veränderungen zusammengebrochen und die Krampfstehung gesichert.*

6. Nach Erscheinen der ersten vom elektrischen Reiz unabhängigen abnormen Entladungen kann der Krampf ohne Reiz selbsttätig weiterlaufen. Die Krampfentladungen wirken jetzt selbst reizend und krampferhaltend. Dieser *Zustand der Krampferhaltung* wird erklärt durch eine fast normale Erregbarkeit bei geschädigter Bremsbarkeit. Die potentielle Gesamterregbarkeit kann sich jetzt in maximalen Entladungen ungebremst auswirken.

7. Das *Ende des Krampfes* bedeutet noch keine Wiederherstellung der Bremsfähigkeit, sondern ist ein Absinken der Erregbarkeit durch Ermüdung, Sauerstoffmangel und Anhäufung von Stoffwechselprodukten. Diese bedingen eine Abschwächung der ungebremsten Entladungen unter das zur Krampferhaltung erforderliche Niveau. Die fehlende Bremsfähigkeit in der postkonvulsiven Ruhe ist nachweisbar durch abnorme Ausbreitung einzelner Entladungen nach elektrischen oder Sinnesreizen (Reflexepilepsie). Ordnung und Bremsfähigkeit werden erst allmählich mit dem Aufbau der Normalrhythmen wieder gewonnen.

8. Außerhalb des Reizortes können durch starke elektrische Reize *Fernentladungen* in anderen Hirngebieten ausgelöst werden, die oft lokalisatorisch typische Formen zeigen und wahrscheinlich von der Architektonik des betreffenden Gebietes bestimmt werden. Auch die durch Krampferhaltung selbsttätig weiterlaufenden lokalen Entladungen bestimmter Hirnregionen zeigen charakteristische Formen als *Eigenkrämpfe*. Die Fernentladungen nach *Reizung des intralaminären Thalamus*, deren Abfolge von Spitzenpotential und Welle mit dem petit mal der menschlichen Epilepsie verglichen wurde, entstehen im Ammons-horn des *Allocortex* schon bei *geringerer Reizstärke als im Isocortex*.

9. Die *Normalrhythmen* der elektrischen Hirntätigkeit folgen grundsätzlich anderen Regeln als die Krampfentladungen. Man kann die Normalrhythmen eher als Antagonisten der Krampfaktivität ansehen. Krampfauslösende Reizfrequenzen lassen kein genügendes Zeitintervall für die Entwicklung von Normalrhythmen. Im intakten Gehirn erzeugen die Normalrhythmen eine geregelte Abwechslung der Nervenzelltätigkeit und enthalten außer der aktivierenden Erregungsverteilung auch bremsende Effekte im Sinne der Hemmung und Erregungsbegrenzung. *Das mittlere Aktivitätsniveau der Normalrhythmen kann als ein Faktor des physiologischen Krampfschutzes angesehen werden.*

10. Mit einer schematischen Darstellung der Krampfabläufe nach elektrischem Reiz und ihrer Beziehung zu den Normalrhythmen

werden die entwickelten Vorstellungen über Erregbarkeit und Bremsbarkeit der Hirnaktivität erläutert. *Die normale Ordnung der zentralnervösen Tätigkeit verhindert die maximale Aktivierung der potentiellen Gesamterregbarkeit des Gehirns*, die nur unter den unphysiologischen Bedingungen des Krampfanfalls nach Zusammenbruch der Bremsbarkeit zur Wirkung kommt. Die Beziehung der Befunde und Deutungen zu anderen Untersuchungen über Erregungs- und Hemmungsvorgänge im Gehirn wird diskutiert und die Bedeutung für die gegensätzliche Wirkung verschieden frequenter Hirnrindenreize hervorgehoben.

Literatur.

- ¹ ADRIAN, E. D.: J. of Physiol. 88, 127 (1936). — ² ADRIAN, E. D.: J. of Physiol. 100, 159 (1941). — ³ BARTLEY, S. H., and G. H. BISHOP: Amer. J. Physiol. 103, 173 (1933). — ⁴ BISHOP, G. H.: Cold Spring Harb. Symp. quant. Biol. 4, 305 (1936). — ⁵ BISHOP, G. H.: EEG Clin. Neurophysiol. 1, 421 (1949). — ⁶ BISHOP, G. H., and J. O'LEARY: J. Neurophysiol. 1, 391 (1938). — ⁷ BREMER, F.: C. r. Soc. Biol. Paris 124, 842 (1937). — ⁸ BREMER, F.: Arch. internat. Physiol. 53, 53 (1943). — ⁹ BROWN, T. GRAHAM: in: BETHE, BERGMANN: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 10, 418 (1927). — ¹⁰ BURNOFF, N., u. R. HEIDENHAIN: Pflügers Arch. 26, 137 (1881). — ¹¹ CREED, R. S., D. DENNY-BROWN, J. C. ECCLES, E. G. T. LIDDELL and C. S. SHERRINGTON: Reflex activity of the spinal cord. Oxford: Clarendon Press 1932. — ¹² DAWSON, R. M. C., u. D. RICHTER: Amer. J. Physiol. 160, 1 (1950). — ¹³ DEMPSEY, E. W., R. S. MORISON and B. R. MORISON: Amer. J. Physiol. 131, 718 (1941). — ¹⁴ DUSSEY DE BARENNE, J. G.: Pflügers Arch. 233, 529 (1933). — ¹⁵ DUSSEY DE BARENNE, J. G.: Confinia Neurologica 1, 1 (1938). — ¹⁶ DUSSEY DE BARENNE, J. G., and W. S. McCULLOCH: J. Neurophysiol. 2, 319 (1939). — ¹⁷ FERRIER, D.: Die Funktionen des Gehirns. Braunschweig: Vieweg u. Sohn 1879. — ¹⁸ FORBES, A., and B. R. MORISON: J. Neurophysiol. 2, 112 (1939). — ¹⁹ HESS, W. R.: Die Methodik der lokalisierten Reizung und Ausschaltung subcorticaler Hirnabschnitte. Leipzig: G. Thieme 1932. — ²⁰ HESS, W. R.: Das Zwischenhirn. Basel: Benno Schwabe & Co. 1949. — ²¹ HITZIG, E.: Untersuchungen über das Gehirn. Berlin: A. Hirschwald 1874. — ²² HUNTER, J., and H. H. JASPER: EEG Clin. Neurophysiol. 1, 305 (1949). — ²³ JASPER, H.: EEG Clin. Neurophysiol. 1, 405 (1949). — ²⁴ JASPER, H. H., and J. DROOGLEEVER-FORTUYN: Res. Publ., Ass. Nerv. Ment. Dis. 26, 272 (1947). — ²⁵ JUNG, R.: Arch. f. Psychiatr. 183, 206 (1949). — ²⁶ JUNG, R.: Ber. Physiol. 139, 211 (1950). — ²⁷ JUNG, R., u. A. E. KORNMÜLLER: Arch. f. Psychiatr. 109, 1 (1938). — ²⁸ KLEIN, J. R., and N. S. OLSEN: J. of biol. Chem. 167, 747 (1947). — ²⁹ KORNMÜLLER, A. E., J. Psychol. u. Neur. 44, 447 (1932). — ³⁰ KORNMÜLLER, A. E.: Fsehr. Neur. 5, 391, 414 (1935). — ³¹ KORNMÜLLER, A. E.: Die bioelektrischen Erscheinungen der Hirnrindenfelder. Leipzig: G. Thieme 1937. — ³² LIVINGSTON, R. B.: Arch. f. Psychiatr. 185, 690 (1950). — ³³ McCULLOCH, W.: EEG Clin. Neurophysiol. 1, 19 (1949). — ³⁴ McCULLOCH, W. S., and J. G. DUSSEY DE BARENNE: Amer. J. Physiol. 113, 1 (1935). — ³⁵ MEYER-MICKELEIT, R. W.: Arch. f. Psychiatr. 183, 12 (1949). — ³⁶ MORISON, R. S., E. W. DEMPSEY and B. R. MORISON: Amer. J. Physiol. 131, 732 (1941). — ³⁷ MORISON, R. S., E. W. DEMPSEY and B. R. MORISON: Amer. J. Physiol. 131, 744 (1941). — ³⁸ MORISON, R. S., and E. W. DEMPSEY: Amer. J. Physiol. 135, 281 (1942). — ³⁹ MORUZZI, G.: Arch. internat. Physiol. 49, 33 (1939). — ⁴⁰ MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: EEG Clin. Neurophysiol. 1, 455 (1949). —

- ⁴¹ NOEL, G.: Arch. internat. Physiol. **51**, 162 (1942). — ⁴² OBRADOR ALCALDE, S.: Rev. clin. españ. **25**, 171 (1947). — ⁴³ RENSHAW, B., A. FORBES and B. R. MORISON: J. Neurophysiol. **3**, 74 (1940). — ⁴⁴ ROSENBLUETH, A., and W. B. CANNON: Amer. J. Physiol. **135**, 690 (1942). — ⁴⁵ RUF, H.: Nervenarzt **21**, 109 (1950). — ⁴⁶ TÖNNIES, J. F.: Rev. Sci. Instr. **9**, 95 (1938). — ⁴⁷ TÖNNIES, J. F.: Arch. f. Psychiatr. **182**, 478 (1949). — ⁴⁸ TÖNNIES, J. F.: Arch. f. Psychiatr. **183**, 245 (1949). — ⁴⁹ TÖNNIES, J. F., u. R. JUNG: Pflügers Arch. **250**, 667 (1948). — ⁵⁰ VOGT, C., u. O.: J. Psychol. u. Neur. **25**, Erg.-Bd. **1**, 277 (1919). — ⁵¹ VOGT, M.: J. Psychol. u. Neur. **45**, 248 (1933). — ⁵² WEISSCHEDEL, E., u. R. JUNG: Pflügers Arch. **241**, 169 (1938). — ⁵³ WYSS, O. A. M.: Pflügers Arch. **242**, 215 (1939).

Prof. R. JUNG, Universitäts-Nervenlinik Freiburg i. Br.