

Aus der Neurologisch-Psychiatrischen Universitätsklinik in Debrecen, Ungarn

## Krampfpotentiale des menschlichen Ammonshorns im Wachzustand und im Evipanschlaf

Von  
**F. KAJTOR**

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. Juni 1957)

Die konvulsive Aktivität des Hippocampus und deren Zusammenhänge mit den elektrischen Erscheinungen von benachbarten und entfernten, anatomisch damit verbundenen Strukturen wurden in Tierversuchen ausführlich untersucht; die einschlägigen literarischen Angaben sind von KAADA (1951), CADILHAC (1955) und CREUTZFELDT (1956) gesammelt worden. Die Untersuchung der Krampfpotentiale des menschlichen Hippocampus kam dagegen erst in neuster Zeit in Gang.

PASSOUANT u. Mitarb. (1954) führten bei 15 Patienten elektrische Reizungen an der ventrikulären Oberfläche des Ammonshornes in Verbindung mit Hemisphärektomie und temporaler Lobektomie durch. Sie fanden, daß das menschliche Ammonshorn, ähnlich dem Hippocampus der Tiere, unter dem Einfluß mechanischer und elektrischer Reize eine besondere Disposition zu Nachentladungen besitzt. In einer anderen Mitteilung (1955) analysierten sie bei vier Epileptikern die Ergebnisse der Corticographie des Ammonshornes; bei zwei Patienten beobachteten sie vereinzelte spontane Krampfspitzen und steile Wellen, bei einem die Reihe rhythmischer steilen Wellen und bei einem nur eine regelmäßige, hohe, langsame Aktivität. KELLAWAY (1956) nahm mit Hilfe von Tief-elektroden massenhafte repetitive Spitzen und steilen Wellen, oder beinahe stetige pathologische Aktivität aus der hippocampalen Region zweier temporalen Epileptiker im Wachzustand auf.

Unsere früheren Beobachtungen (KAJTOR 1955, 1956) haben gezeigt, daß man Krampfspitzen und steile Wellen mit Evipannarkose aus der mediobasalen Gegend von temporalen Epileptikern im allgemeinen leicht aktivieren kann. Bei diesen traten in vielen Fällen die ersten Anfälle, bzw. die überwiegende Mehrzahl der Anfälle nachts, während des Schlafens auf (KAJTOR u. NAGY). Bei einigen Patienten zeigte die histologische Untersuchung des ausgeschnittenen Temporallappens das typische Bild der Ammonshornsklerose (HABERLAND 1955). Darum setzten wir voraus, daß nicht nur der natürliche Schlaf, sondern auch die Barbiturnarkose

die epileptogenen Herde des menschlichen Hippocampus aktivieren kann. Aus diesem Grunde scheint die unmittelbare elektrographische Beobachtung der Oberfläche des Hippocampus im Wachzustand und in den verschiedenen Stadien des Evipanschlafes vor operativer Entfernung des Temporallappens von temporalen Epileptikern begründet. Wir fanden schließlich Anregung darin, daß bisher von solchen Untersuchungen nicht berichtet wurde.

### Methodik

Bei vier Patienten und vier Patientinnen wurde eine direkte elektrographische Beobachtung an der intraventrikulären Oberfläche des Hippocampus unternommen; man konnte an den Kranken die typischen klinischen und EEG-Symptome der temporalen Epilepsie feststellen. Ihr Lebensalter bewegte sich zwischen 11 und 32 Jahren; sie wünschten wegen der häufigen Anfälle und der Ergebnislosigkeit der Pharmakotherapie operiert zu werden.

Wir entfernten den vor der v. anastomotica parva befindlichen Teil des Temporallappens zusammen mit dem Uncus und dem Vorderteil des Hippocampus, in einem Stücke (Dr. J. HULLAY, Dr. L. FARAGÓ und Dr. P. TÖRÖK). Der entfernte Lappen wurde in jedem Fall histologisch untersucht (Dr. K. HABERLAND). Die in frontalen Flächen geschnittenen Präparaten, wurden mit den Hämatoxylin-Eosin, Nissl- und Malloryschen Glia-Methoden gefärbt.

Die EEG-Ableitungen führten wir vor und nach der Operation, im Wachzustand und unter verschiedenen Tiefenniveaus der Evipannarkose mittels eines Verstärkers mit 8 Ableitungen durch. Wir wandten die bipolare Technik an, und nur in einem einzigen Fall wurden auch unipolare Ableitungen mit der Goldmanschen „Durchschnittselektrode“ vorgenommen. Während der Operation bestimmten wir sorgfältig die sensorischen, motorischen und Sprachfelder mit Hilfe von Reizen durch Thyratronentladungen. Nur dann setzten wir rostfreie, biegsame Stahlelektroden direkt an der oberen Begrenzung der fossa Sylvii entlang, auf die vordere und hintere zentrale, die 3. frontale, die 3. und 1. temporale Windung und nahmen von den erwähnten neocorticalen Gebieten simultane Corticogramme auf.

In fünf Fällen fand nach dem ECG im Wachzustand ein etwa 25—30 mm langer Einschnitt vor der Labbéschen Vene statt, längs des 2. temporalen Gyrus, wodurch das untere Horn geöffnet wurde. Durchs Fenster stellten wir mit der erforderlichen Schonung zwei Elektroden auf die freie Oberfläche des Hippocampus: die eine auf den Pes hippocampi, die andere etwa 10—12 mm weiter hinten. Wir taten unser Möglichstes, um die mechanischen Reize zu vermeiden, da wir wußten, daß mechanische Reize, z. B. Nadelstich, selbst im gesunden Hippocampus lokalisierte elektrische Anfälle zu verursachen vermögen (GREEN u. SHIMAMOTO 1953). In drei Fällen wurden, durch die Umstände der Operation bestimmt, die Elektroden auf die Schnittoberfläche des Hippocampus erst nach der Resektion des Temporallappens angepaßt, und zwar auf die das Dach des unteren Horns bildende weiße Substanz, ferner auf die vordere und hintere Insel.

Corticographische Ableitungen erfolgten im Wachzustand und im Evipanschlaf. Die 10% Evipan-Na-Lösung wurde i. v. gegeben, etwa 0,25 ml je 25—20 sec, in Abhängigkeit von der individuellen Ansprechbarkeit. Während des Einschlafens, des oberflächlichen, des tiefen und manchmal auch des sehr tiefen Schlafes, sowie im Verlauf des Erwachens untersuchten wir die elektrische Tätigkeit des Hippocampus, gleichzeitig mit der Corticographie der neocorticalen Gebiete. Die Abnahme der Tiefe des Schlafes erfolgte in zwei Fällen spontan. In fünf Fällen wandten wir jedoch während des Schlafes intensive akustische Reize — lauter Namensanruf und starke

nociceptive Reize, starkes Kratzen der Fußsohlen mit einem harten, scharfen Gegenstand und schmerhaftes Zwicken der Haut der Extremitäten — nebeneinander an. Diese peripherische *sensorische Stimulation*, deren Dauer 5—1 min war, wurde im Laufe des Versuches wiederholt. Die vom Hippocampus aufgenommenen effektiven Ableitungen dauerten bis 15—22 min lang.

### Ergebnisse

Die Befunde unserer drei ersten Fälle wurden in einer vorläufigen Mitteilung beschrieben (KAJTOR u. Mitarb. 1957) und durch die hier hinzugefügten neueren Fälle bestätigt und wesentlich ergänzt.

**1. Spontane Krampfentladungen** konnten im Wachzustand *vom Hippocampus* in allen fünf Fällen aufgenommen werden, in welchen die hippocampale Corticographie vor Resektion stattfand. In einem dieser Fälle vermochten wir jedoch lediglich 3 niedrige Spitzen zu beobachten, wahrscheinlich wegen der oligodendrogliomatösen Infiltration, die den Hippocampus und die ganze inferomediale sowie vordere temporale Substanz schwer destruierte. Bei einem anderen Patienten aber erwiesen sich die niedrigen steilen Wellen (100—150  $\mu$ V) nur als Projektionserscheinungen aus der äußeren temporalen Rinde.

Bei zwei Patienten traten zerstreute, hauptsächlich negative Einzel spitzen und steile Wellen aus der vorderen hippocampalen Elektrode hervor; im ersten dieser Fälle konnte man typische Ammonshornsklerose ohne andere histologische Anomalien feststellen; bei dem zweiten befand sich eine traumatische corticale Narbe von der Größe einer Bohne unmittelbar hinter der v. anastomotica parva. In einem weiteren Fall zeigten sich negative steile Wellen, nicht zahlreich, ebenfalls im vorderen Hippocampus. Bei einem Patienten nahmen wir nur negative Krampfspitzen auf, und zwar fast ausschließlich aus dem hinteren Hippocampus.

Die Spannung der Entladungen übertraf zumeist 200  $\mu$ V, ja häufig 300. Viele Spitzen waren monophasisch, und diese ähnelten denjenigen, die PASSOUANT u. Mitarb. (1955) in bezug auf ihren 3. und 4. Fall beschrieben haben. Aber auch die biphasischen Abläufe waren häufig, ja es kamen auch triphasische vor. Die hippocampalen Entladungen hingen im allgemeinen nicht von den vom temporalen Neocortex aufgenommenen ab, d. h. man konnte selten synchrone Hippocampus- und Neocortex entladungen beobachten.

In der *temporalen Rinde* fanden sich in allen acht Fällen bereits während des Wachseins Krampfspitzen und steile Wellen. Bei sechs Patienten beschränkte sich die konvulsive Aktivität lediglich auf den Temporalpol und auf die unmittelbare Umgebung. In zwei Fällen ergaben nur die in der Nähe der v. anastomotica liegenden Gebiete Krampfpotentiale. Bei dem einen befand sich die schon erwähnte corticale Narbe und bei dem anderen das ebenfalls erwähnte Oligodendroliom. Die neocorticalen Entladungen waren vereinzelt, negativ und betrugen zwischen 400

und 700  $\mu$ V. Der Fall mit corticaler Narbe wies auch zahlreiche positive Spitzen neben der Narbe auf.

**2. Wirkung der Evipannarkose auf die Krampfpotentiale.** Bei jedem Patienten bestrebten wir die Veränderungen der konvulsiven Aktivität in sämtlichen Stadien der Evipannarkose zu beobachten und die Geschehnisse im Hippocampus mit den Erscheinungen der neocorticalen Felder zu vergleichen. Um den numerischen Änderungen genau folgen zu können, zählten wir die Krampfpotentiale in jedem Falle während des ganzen Verlaufs der hippocampalen und neocorticalen Corticographie, und wir stellten die quantitativen Verhältnisse graphisch dar. Die Tiefenniveaus des Schlafes bestimmten wir auf Grund der Rhythmusänderungen der zentralen Region und der motorischen Reaktionen des Patienten (KAJTOR u. Mitarb. 1957).

a) Die Krampftätigkeit des *Hippocampus* wuchs lediglich in einem einzelnen Falle, wo Ammonshornsklerose bestand (Fall 1), während des Einschlafens bedeutend, doch nur vorübergehend an. Mit der Vertiefung des Schlafes nahm jedoch die Zahl der Entladungen gesetzmäßig ab, ja sie hörten in zwei Fällen während der Periode des Tiefschlafes ganz auf. Auch die Fortleitung blieb in jenem einzigen Falle aus, in welchem sich im Wachzustand vom Hippocampus nur von dem temporalen Neocortex fortgeleitete Potentiale zeigten (Fall 2).

Mit der Aufhellung des Tiefschlafes vermehrten sich aber die Krampfspitzen und steilen Wellen des Hippocampus wieder, und auch ihre Spannung wuchs an, so daß die hippocampale konvulsive Aktivität sich im Vergleich mit dem Wachzustand verdoppelt hat (Abb. 1). Zur Aktivierung der Entladungen des Hippocampus erwiesen sich also als optimale Schlaftiefe der oberflächliche Schlaf und der Rausch, besonders in der Periode des Erwachens aus der Narkose und, ausnahmsweise, während des Prozesses des Einschlafens.

b) Die neocorticale, äußere *temporale Rinde* antwortete vom Hippocampus gewissermaßen verschieden auf die Dosierung des Evipans. Mit der Vertiefung des Schlafes nahm die Anzahl der temporalen Krampfspitzen und steilen Wellen mit Ausnahme zweier Fälle auffallend zu, ja kulminierte die Krampftätigkeit in fünf Fällen im Tiefschlaf; hingegen wurde die konvulsive Aktivität in einem Fall bedeutend reduziert, und zwar schon bei dem Übergang in den oberflächlichen Schlaf. Nur in einem einzigen Fall hat der sehr tiefe Schlaf die Entladungen ausgelöscht (Fall 2). Das temporale Entladungsgebiet breitete sich aus, bzw. der Focus verschob sich auf ein neues Gebiet. Unter Tiefschlaf wurden in gewissen Fällen sogar die Krampfpotentiale auch in den zentralen oder insulären Elektroden aktiviert, wenn auch in mäßiger Zahl.

Es wurde dagegen während des Ausklingens des Schlafes die Aktivierung der Krampfpotentiale wesentlich geringfügiger im temporalen

Cortex als im Hippocampus, oder die temporale Krampftätigkeit selbst erhielt eine niedrigere Intensität als während des Wachzustandes. Im Laufe des Erwachensprozesses gewann die konvulsive Aktivität des Hippocampus über der temporalen Rinde immer die Oberhand.

In manchen Fällen konnte man in den Übergangsphasen des Schlafes, z. B. in dem Übergang des Rausches in den oberflächlichen Schlaf, oder an der Grenze des oberflächlichen und des tiefen Schlafes die Vermehrung

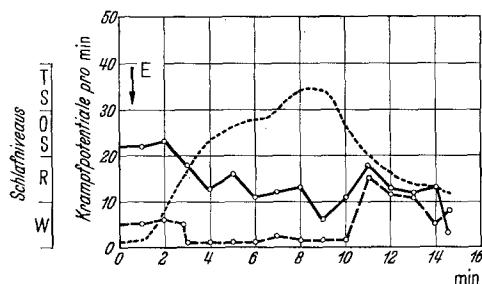


Abb. 1. Einfluß der Epipannarkose auf die konvulsive Aktivität des Hippocampus. Oberfläche des Hippocampus ·····; Oberfläche des temporalen Neocortex —; aufeinanderfolgende Stadien der Narkose ·····; W Wachzustand; R Rausch; OS oberflächlicher Schlaf; TS Tiefschlaf; E Epipan. Die Zahl der Krampfpotentiale nimmt an der Grenze des Rausches und des oberflächlichen Schlafes ab. Eine Vermehrung der Entladungen begleitet die Aufhebung der Narkose; die temporale Krampftätigkeit bleibt jedoch im Vergleich zum Wachzustand reduziert, während die hippocampale Aktivität verdreifacht wird. — Kleine traumatische Narbe unmittelbar hinter der Labbeschen Vene im 1. und 2. temporalen Gyrus

der synchronen Entladungen des Hippocampus und temporalen Neocortex bzw. die Verstärkung der hippocampalen Fortleitung der temporalen Krampfspitzen beobachten.

c) Auf gewissen Niveaus der Narkose bildete sich ein spezifischer, auffallend regelmäßiger Rhythmus der langsamem sinusoiden Wellen im Hippocampus aus. Diese Synchronisation, die in der Form der von JUNG u. KORNMÜLLER (1939) an Tieren beobachteten rhythmischen langsamem Aktivität sehr ähnlich ist, wird den Gegenstand einer späteren Mitteilung bilden.

3. Der Gedanke der Anwendung der peripherischen sensorischen Stimulation ging davon aus, daß die verschiedenen sensorischen Stimuli, die olfaktorischen, akustischen, visuellen, Tast- und Schmerzreize auf die elektrische Tätigkeit des tierischen Hippocampus eine überraschende Wirkung ausüben<sup>10,6,20,1,25</sup>. Der Einfluß der sensorischen Stimulation auf dem Hippocampus zeigte sich nicht nur während des Wachzustandes, sondern auch unter den verschiedenen Niveaus des natürlichen und des Barbiturschlafes<sup>21,25</sup>. Darum nahmen wir an, daß die bioelektrischen Erscheinungen des menschlichen Hippocampus, die Krampfpotentiale mit inbegriffen, durch Anwendung von sensorischen Stimuli, in erster Linie von nociceptiven Reizen verändert werden.

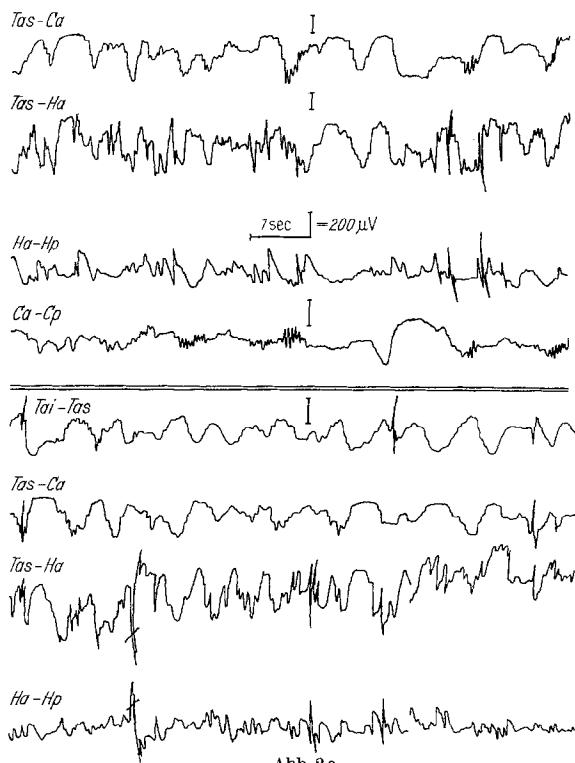


Abb. 2a

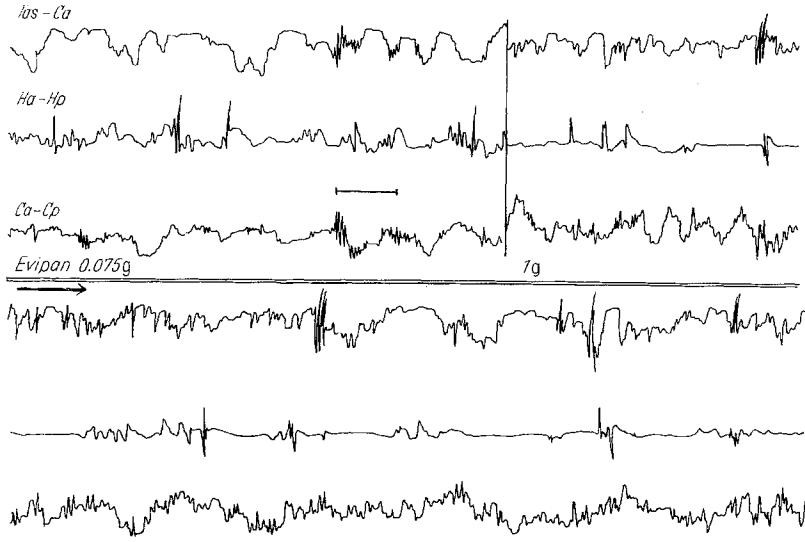


Abb. 2b

Abb. 2a-d. Fall 1. Simultane Corticographie von den äußeren temporalen, zentralen und parietalen Windungen, weiter, von der hippocampalen Oberfläche. — *Tas* vordere obere temporale Elektrode; *Tai* vordere untere temporale E.; *Ha* vorderer Hippocampus; *Hp* hinterer Hippocampus; *Ca g.* zentrale ant.; *Cp g.* centralis post.; *Fa* Parietallappen. Die Änderungen in der Schlafstufe spiegeln sich genug in den Frequenz- und Amplitudenverhältnissen der zentralen Region. a Wacheustand. Die Grundtätigkeit des Hippocampus ist von Rhythmen von 2—8 c/s gemischt; von der temporalen Rinde ständige, hohe langsame Wellen. Selbständige, spontane Krampfspitzen und steile Wellen sowohl vom Hippocampus als auch vom temporalen Cortex. b, c Evipannarkose. — Die Minutenbezeichnung gibt die Dauer der effektiven Ableitungen an. — Der Rausch aktiviert klar die hippocampale

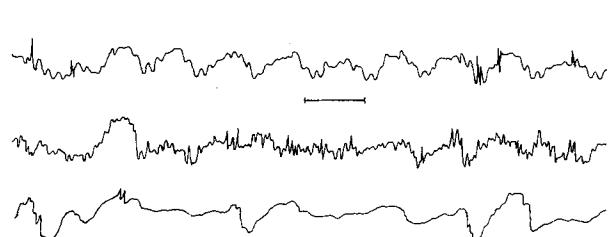
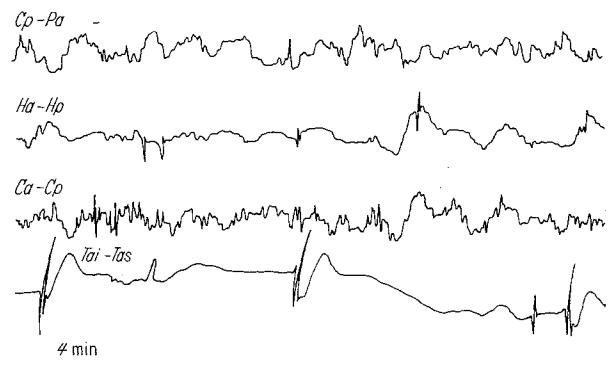


Abb. 2c

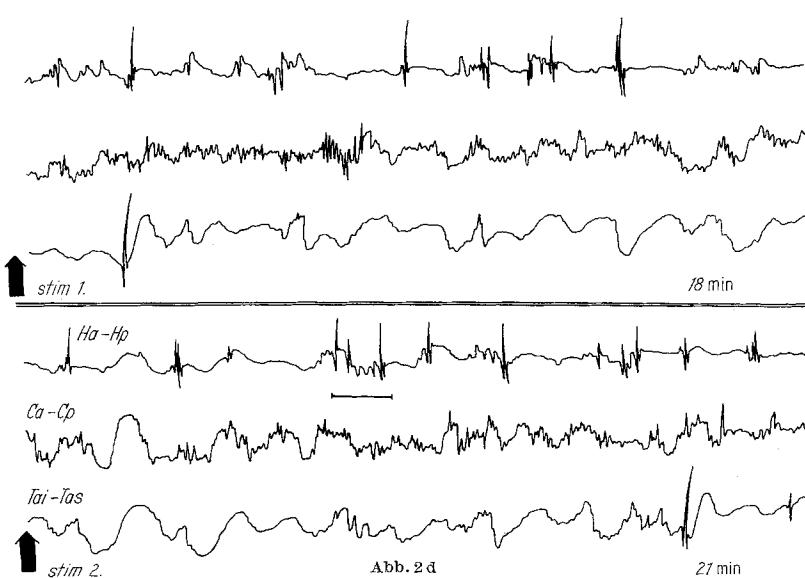


Abb. 2d

Entladungen und verstärkt die  $\beta$ -Spindeln der zentralen Region. Unter dem Tiefschlaf, nach 1 g Evi-nan, platten sich stark die Grundrhythmen des Hippocampus ab, und die hippocampale Krampftätigkeit nimmt auch ab; dagegen vermehren sich die Krampfpotentiale vom temporalen Cortex (4. min) und erreichen sehr hohe Amplituden. Mit Abnahme der Narkose (13. min) fällt die Zahl der temporalen Krampfpotentiale, demgegenüber verstärkt sich die hippocampale Krampftätigkeit wieder. — Vom Hippocampus beinahe kontinuierliche Zwischenwellen, *d Peripherische sensorische Stimulation im oberflächlichen Schlaf, nach der zweiten Eviapaninjektion. Infolge der Stimulationen je von 5 min Dauer steigt die Zahl der Krampfwellen des Hippocampus, die Amplituden nehmen auch zu; die temporale Krampftätigkeit verändert sich aber kaum*

Fünf Patienten wurden sensorischer Stimulationen unterworfen. Zum Vergleich führten wir in einem Falle eine reine Evipannarkose ohne sensorische Stimulation durch und verfolgten die Änderungen der Krampftätigkeit vom Wachzustand bis zum Rausche durch den Tiefschlaf (Abb. 1). In einem anderen Falle aber ist es uns gelungen, die Wirkung der bloßen Evipannarkose zu beobachten, dann aber, nach einer neuen Evipaninjektion, zu dem mit sensorischen Stimuli kombinierten Schlaf zu vergleichen (Abb. 3).

Die sensorische Stimulation begannen wir in je 2 Fällen im tiefen bzw. sehr tiefen Schlaf, und in einem Falle im oberflächlichen Schlaf. Die Reize

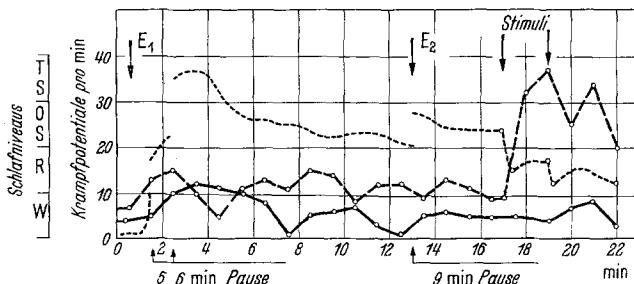


Abb. 3. Bezeichnung wie auf Abb. 1. —  $E_1$  erste,  $E_2$  zweite Evipandosierung. — Stimulationen je von 5 min Dauer. Die Aktivierung unter dem durch  $E_1$  hervorgerufenen Rausch und oberflächlichen Schläfe ist mit der Anwendung der sensorischen Stimulationen im oberflächlichen Schlaf nach  $E_2$  zu vergleichen. Es ist offenbar, daß die Stimulationen die Schlafaktivierung der Krampfpotentiale vom Hippocampus mehr als verdoppelten. — Die antagonistischen Erscheinungen zwischen dem hippocampalen und dem temporalen Cortex unter den verschiedenen Niveaus der Narkose sind bemerkenswert

bewirkten sowohl in der Grundtätigkeit des Hippocampus als auch in der Krampfaktivität dasselbe auffallende Geschehen. Nicht nur die hippocampalen Potentiale, sondern auch die neocorticalen Rhythmen zeigten die Zeichen der progressiven Abnahme der Schlaftiefe; mehrere Patienten kamen dem Niveau des Rauschzustandes nahe. Und dies war auch zu erwarten, da man die große Rolle kennt, welche die starken sensorischen Reize in der Aufhebung des Schlafzustandes spielen.

a) Am merkwürdigsten war jedoch die Wirkung der Reize auf die *konvulsive Aktivität des Hippocampus*. Die Krampfspitzen und steilen Wellen vermehrten sich stürmisch und erhielten sogar in zwei Fällen eine Steigerung der Amplitude. In einem dieser Fälle (Fall 1) stieg die Zahl der Entladungen aufs Fünffache im Vergleich zum Wachzustand und aufs Doppelte im Vergleich mit der durch bloße Narkose erreichten Aktivierung (Abb. 2a, b, c, d und Abb. 3). Im zweiten (Fall 2) mit fortgeleiteten Potentialen vom Hippocampus im Wachzustand, die unter vertieftem Schlafe verschwanden, die erste Stimulation wurde bald von Reihen der positiven steilen Wellen aus dem hinteren Hippocampus begleitet. Diese

wiesen immer ausdrücklichere Rhythmisität und flossen nach der zweiten Stimulation in einen Ausbruch von etwa 2 c/s Frequenz zusammen, welche mehr als 20 sec dauerte (Abb. 4a, b, c, d, e und 5).

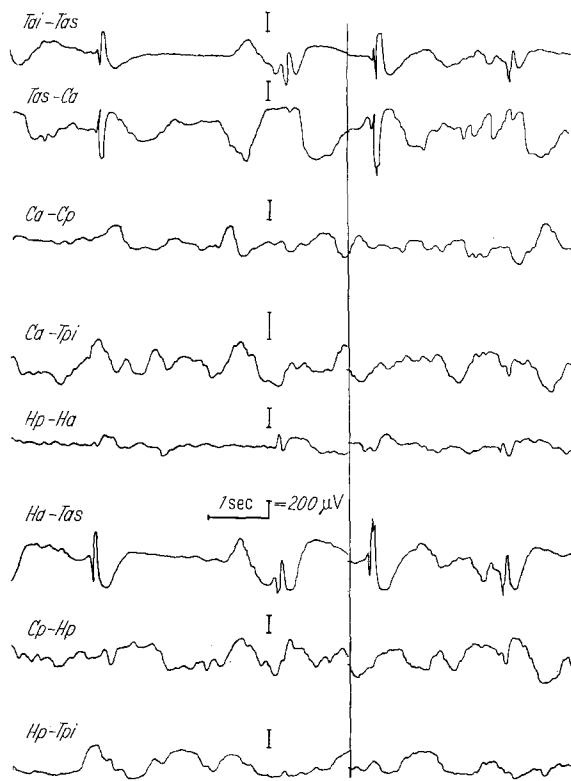
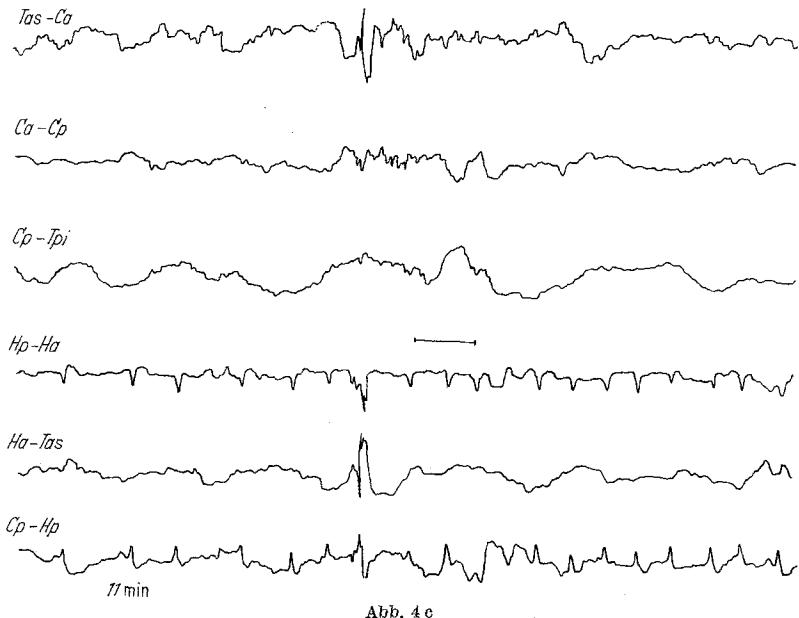
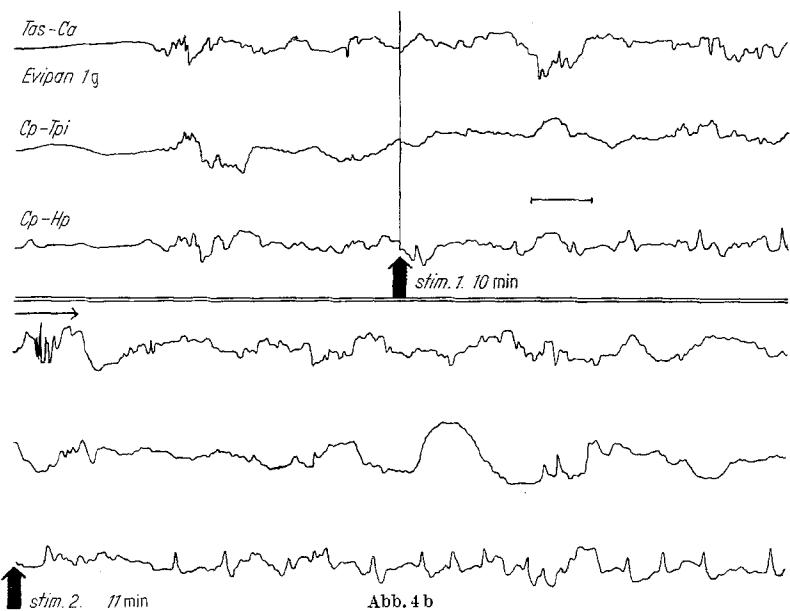


Abb. 4a

Abb. 4a—e. Fall 2. Die sensorischen Stimulationen provozieren unter der Narkose elektrische Anfälle aus dem hinteren Hippocampus

a Aufnahme im Wachzustand nach einem Krampfanfall infolge elektrischer Rindenreizung. — *Tpi* hintere untere temporale Elektrode; sonst wie auf Abb. 2. Negative Krampfpotentiale von Elektrode *Tas*, auf den Hippocampus mit niedriger Amplitude fortgeleitet

Als infolge der wiederholten Stimulationen die Tiefe des Schlafes viel nachgelassen hatte und die Übergangsphase zum Rauschzustand begann, nahmen im Fall 1 die Krampfspitzen des Hippocampus ab, während sie im Fall 2 ganz ausblieben. Im Fall 3 jedoch — wahrscheinlich wegen der zu tiefen Narkose — erschienen die hippocampalen Entladungen erst gegen Ende der Corticographie wieder, aber im Vergleich mit dem Wachzustand noch nicht vermehrt (Abb. 6a, b, c und 7). Dieser Fall hatte noch die Eigentümlichkeit, daß im Laufe der Narkose das Maximum der Krampftätigkeit sich vom hinteren Hippocampus in den vorderen verschob.



b Narkotischer Tiefschlaf mit isoelektrischen Phasen („black outs“). Infolge der 1. sensorischen Reizung irreguläre Serien der positiven steilen Wellen vom hinteren Hippocampus. Die Krampfabläufe während der 2. Stimulation sind organisierter, regelmäßiger und länger.

c—e Unmittelbar nach Beendigung der 2. Stimulation langdauernde Wellenfolgen von rhythmisch

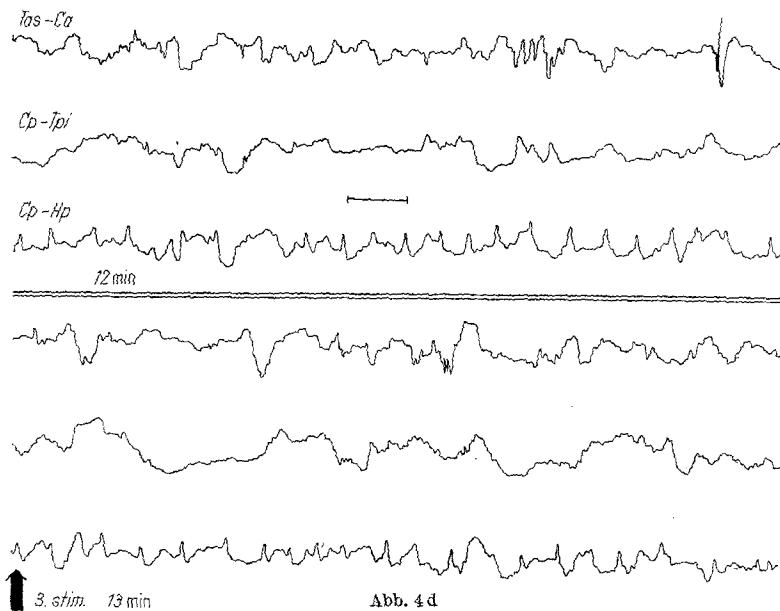


Abb. 4 d

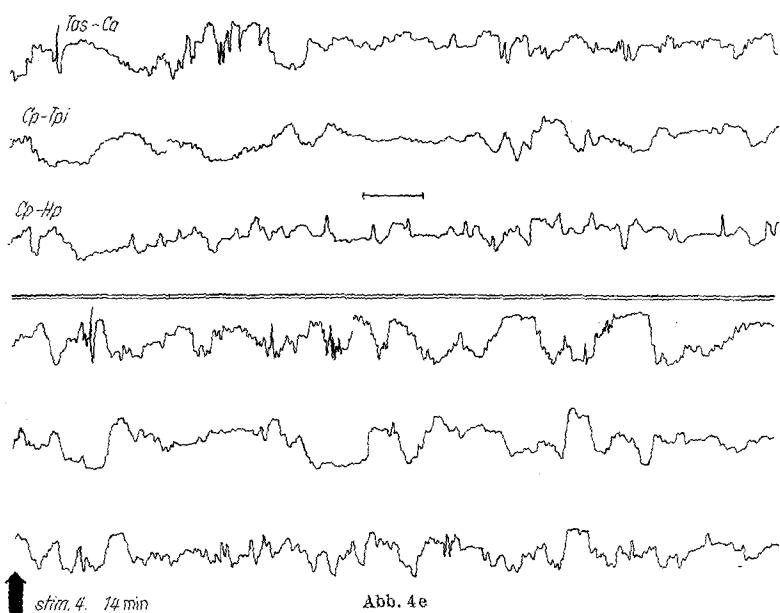


Abb. 4 e

geordneten positiven Krampfpotentialen. Manchmal gesellen sich die steilen Wellen mit einer langsamem Spike-and-wave Aktivität nachahmend. — Während und nach der 3. Stimulation verkürzen sich die Serien der steilen Wellen, und ihre Rhythmisit t wird schwächer. Die 4. Stimulation ist vom Verschwinden der organisierten Serien begleitet; nur einige einzelne steile Wellen melden sich nunmehr vom Hippocampus

In zwei Fällen, in welchem wir von der Oberfläche des Hippocampusstumpfes nach der Resektion das Corticogramm fertigten, und in einem anderen mit Oligodendrogiom, vermochten wir selbst nach Stimulationen keine Krampfpotentialen aufzunehmen.

b) Die Krampfspitzen und steilen Wellen des *temporalen Cortex* wurden durch die sensorischen Stimulationen unbedeutend aktiviert, ja sogar blieb in zwei Fällen die Anzahl der Entladungen geringer als in der entsprechenden Phase des Einschlafens; gleichzeitig wurden die hippocampalen Entladungen häufiger.

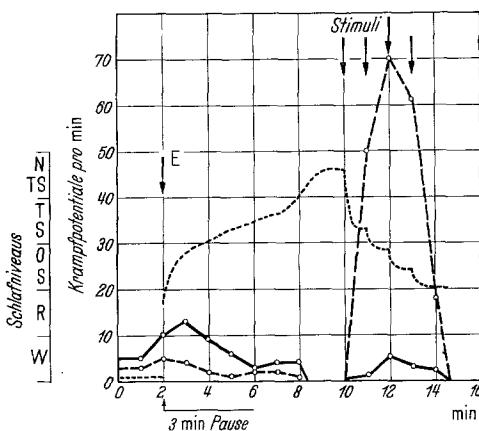


Abb. 5. Fall 2. Linien und Bezeichnungen wie auf Abb. 1. — NTS narkotischer Tiefschlaf (sehr tiefer Schlaf). Der narkotische Tiefschlaf löst die konvulsive Aktivität aus. Die Anwendung zweier sensorischer Stimulationen von je 1 min Dauer provoziert eine intensive Krampfaktivität vom Hippocampus, die jedoch von weiteren Stimulationen ganz ausgelöscht wird

tacke als großen Krampfanfall. Weitere zwei Jahre lang Anfälle immer nur nachts im Schlaf, manchmal bis 2–3 in einer Nacht; darauf war er immer total amnesisch. Tagesanfälle gesellten sich seit 1954 zu den nächtlichen Paroxysmen. Die Attacken bei Tag fingen mit Bewußtseinsverlust, mit Erstarrung des Blickes und Gesichts, mit Erblassen und Hypernoe an, denen dann Schmatz-, Kau-, Schluckbewegungen und eine automatische Haltung folgten. Auch des Nachts konnte man postictalen Automatismus beobachten, wenn auch nicht oft. Die Anfälle konnten durch verschiedene Hydantoinpräparate nicht verringert werden, selbst mit Barbituraten kombiniert nicht.

Die Untersuchung des Nervensystems, die serologischen Befunde und die pneumoencephalographischen Aufnahmen zeigten kein Pathologisches.

Das EEG enthielt in Evipannarkose zahlreiche Krampfspitzen, überwiegend oberhalb der li. vorderen temporalen und mediobasalen Gegend, sowie einige unabhängige Krampfpotentiale mediobasal re. — *Resektion des Lappens* mit Entfernung

Abb. 6a—c. Fall 3. *Tm* Elektrode am 2. temporalen Gyrus, etwa 8 mm vor der Labbéschen Vene; übrige Bezeichnungen wie auf Abb. 2, a Im Wachzustand unabhängige negative Entladungen von der Elektrode *Tai* und vom hinteren Hippocampus; b Evipan 25 mg/20 sec. Die hippocampalen Krampfspitzen verringern sich stufenweise. Die konvulsive Aktivität von der Elektrode *Tai* nimmt ausdrücklich ab: eine lebhafte Krampfaktivität entwickelt sich in der Elektrode *Tm*, die überwiegt im Tiefschlaf. Die Stimulationen gehen mit Reduktion der Krampfpotentiale ebenso im temporalen Cortex wie im Hippocampus ein

### Illustrative Fälle

Mit Rücksicht auf die Eigentümlichkeit der hier beschriebenen Beobachtungen erscheint die kurze Analyse der lehrreichsten Fälle als begründet.

**Fall 1** K. A., 32-jähriger Mann, der nichts von anderen Epileptikern in seiner Familie zu berichten weiß; in seinem 16. Lebensjahr Fieberzustand mit zweitägiger Ohnmacht. Erster Anfall 1952, nachts; die Angehörigen des Patienten beschrieben die At-



Abb. 6 a

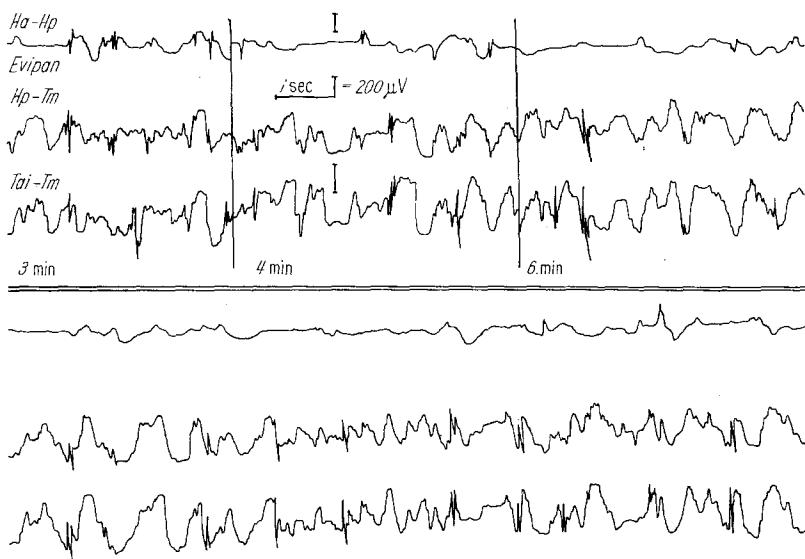
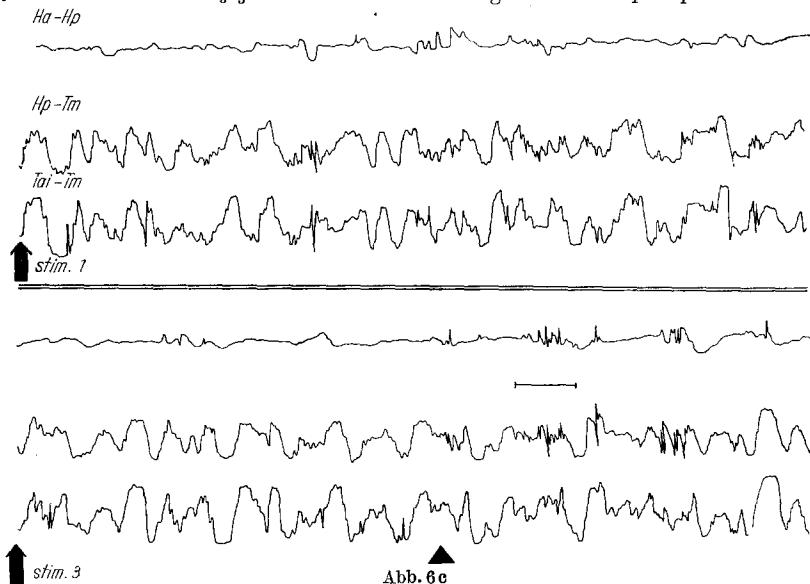


Abb. 6 b (Unterschrift s. S. 146)

des Uncus und des Vorderteils des Hippocampus am 29. 5. 1956 (Dr. J. HULLAY). — *Histologischer Befund.* Abnormität lediglich im Ammonshorn. Die Hälfte des Sommerschen Sektors ( $h_1$ ) und das  $h_2$  Feld enthalten keine Pyramidenzellen; auch die Pyramidenzellen der  $h_{3-5}$  haben sich sehr verringert. — Das *postoperative EEG*



e Die Krampfaktivität in der Elektrode Tm ist von der Stimulation 1. unterdrückt, während in der Elektrode Tal verstärkt. ▲ Pause von 3 min Dauer. Nach der Stimulation 3 kein Krampfpotential in der Elektrode Tm. Später, unmittelbar vor Notbeendigung der Cortieographie, Einzelspitzen und kleine Gruppen von Krampfspitzen auf der hippocampalen Oberfläche; gleichzeitig, dem Rausch nahe, die Entladungen des temporalen Neocortex zurückgedrängt

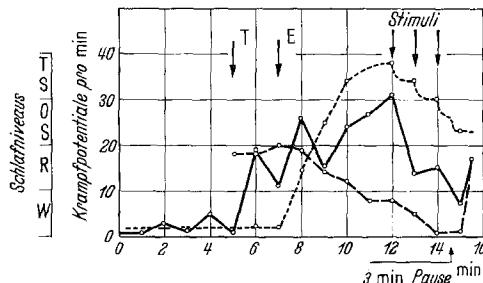


Abb. 7. Fall 3. T Traumatisierung des temporalen Cortex infolge Eröffnung des unteren Hornes. Die Traumatisierung vermehrt offenbar die temporalen Krampfpotentiale. Auffallenderweise führen Stimulationen zu einem Abfall der konvulsiven Aktivität, wahrscheinlich durch inhibitorischen Effekt der sensorischen Stimulationen

zeigte an der Seite der Operation keine Krampfpotentiale; an der anderen Seite verstärkte sich etwas die konvulsive Aktivität mediobasal.

**Fall 2 G. E.** 13 Jahre alt, Mädchen, das im zweiten Lebensjahr einen Luftangriff erlitt. Häufige „grand mal“ Anfälle in der Nacht, während des Schlafes seit 1952, und vor drei Monaten auch bei Tag. Die Attacken bei Tag beginnen mit dem Ausruf „o weh, mein Herz!“, was aller Wahrscheinlichkeit nach auf eine Sensation in der Herzgegend hinweist; gleich tritt Bewußtseinsverlust mit generalisiertem Krampf ein; incontinentia urinæ trifft zumeist nicht ein; Amnesie ist total.

Neurologische, pneumoencephalographische und serologische Untersuchung ohne Abweichungen.

Das *präoperative EEG* deckte rechtsseitige vordere temporale und mediobasale Krampfpotentiale unter Cardiazolbelastung. — *Resektion* in der oben beschriebenen Weise am 26. 9. 1956 (Dr. HULLAY). — *Histologie*. Keine Schädigung in dem auch das inferomediale Gebiet in sich schließenden Material. — *Postoperatives EEG*. Keine konvulsive Potentiale selbst während der Kombination der Evipannarkose mit sensorischer Stimulation.

**Fall 3** T. J. 11 jähriger Knabe, machte zur Zeit seiner Geburt eine langgezogene Asphyxie durch. Seit seinem anderthalbjährigen Alter leidet er an kleinen Unwohlseinsfällen; da schaut er starr vor sich hin, macht Schluckbewegungen, bleibt stehen oder fällt um, hat aber keine Inkontinenz und kommt in einigen Sekunden zu sich. Er hat täglich mehrere solche kleinen Attacken; doch hatte er insgesamt zwei große Krämpfe. Er kann sich der Anfälle nicht erinnern.

Die neurologischen, pneumoencephalographischen und serologischen Untersuchungen ergaben negative Resultate.

*Präoperatives EEG*. Mediobasaler Krampfherd mit selbständigen vorderen temporalen Krampfpotentiale rechts. — *Resektion* ähnlich den vorigen Fällen am 30. 1. 1957 (Dr. P. TÖRÖK). — *Postoperatives EEG*. Keine Krampfspitzen und steile Wellen sowohl unter Cardiazolbelastung als auch im Evipanschlaf. Doch Gruppen von δ- und Zwischenwellen frontal und temporal rechts.

### Besprechung der Ergebnisse

Unsere Fälle zeigen, daß Krampfpotentiale bei temporalen Epileptikern in großer Zahl von der Oberfläche des Hippocampus vom temporalen Neocortex unabhängig aufgenommen werden können. Ähnlich dem temporalen Neocortex kann auch die Krampftätigkeit des Hippocampus durch Evipannarkose gesteigert bzw. aktiviert werden. Diese unsere Beobachtung stimmt wesentlich mit denjenigen von GOZZANO u. Mitarb. (1955) überein, die die Spitzenentladungen des Hippocampus an Katzen aktivieren konnten, indem sie Dial intraperitoneal gaben.

Unsere Ergebnisse zeigen zugleich, daß das Maximum der Aktivierung im Hippocampus bei einer anderen Schlaftiefe erfolgt als im Neocortex. Die hippocampalen Entladungen werden hauptsächlich durch den oberflächlichen Schlaf und durch den Rauschzustand aktiviert, besonders im Laufe des Erwachens, während sie durch den Tiefschlaf unterdrückt werden. Ein Barbiturpräparat (z. B. Nembutal), wenn anaesthetisch dosiert, verringert entsprechend die Nachentladungen im Katzenhippocampus bzw. unterdrückt sie völlig (GREEN u. SHIMAMOTO 1953), oder erhöht die Schwelle der Nachentladungen und verkürzt ihre Dauer. Weiterhin wird die Frequenz und die Amplitude der Krampfspitzen vermindert (ANDY u. AKERT 1955). Die Spitzenpotentiale fehlen bei den Narkosekrämpfen, und die Variationen des Krampfbildes sind nicht so ausgeprägt wie beim unnarkotisierten Tier und hängen wohl zum Teil von der Narkosetiefe ab (CREUTZFIELDT 1956).

Umgekehrt erreichen die Entladungen des temporalen Neocortex bei der Hälfte unserer Fälle die größte Intensität im Tiefschlaf, während die Aktivierung unter dem Einschlafen seltener ist. Außerdem weist die temporale Rinde eine schwächere konvulsive Aktivität im Stadium des

Erwachens aus der Narkose als im Wachzustand selbst auf. Folglich ist eine gewisse Gegensätzlichkeit zwischen dem Hippocampus und dem temporalen Neocortex in bezug auf die Zahl der Krampfpotentiale vorhanden (Abb. 3 und 7). Es ist wahrscheinlich, daß dieser Gegensatz die strukturellen, funktionellen und chemischen Unterschiede zwischen Allo- und Neocortex widerspiegelt (MACLEAN u. Mitarb. 1955/6). Diese Unterschiede scheinen jedoch nicht zu verhindern, daß die neocorticalen temporalen Herde sekundäre Foci im Hippocampus und umgekehrt bilden.

Die Entladungen vom Hippocampus waren in unseren Fällen zumeist negativ und meldeten sich in der Mehrzahl entweder von der vorderen oder von der hinteren hippocampalen Elektrode. In einem einzigen Fall jedoch (Fall 2) traten nur positive steile Wellen auf, und zwar ausschließlich vom hinteren Hippocampus. Auf Grund der hier beschriebenen Untersuchungen ist es zumeist unmöglich zu entscheiden, ob die vom Hippocampus aufgenommenen Krampfpotentiale vom Hippocampus selbst stammen, oder von irgendeiner benachbarten, nicht-neocorticalen Struktur.

Nur in zwei Fällen gelang es, eine pathoanatomische Läsion im Hippocampus zu entdecken. Bei der Patientin mit temporaler Geschwulst hat unstreitig das Oligodendrogiom den epileptogenen Fokus begründet. Es ist anzunehmen, daß auch im Fall 1 die Ammonshornsklerose primär war und als pathoanatomischer epileptogener Herd wirkte. Der in der Anamnese erwähnte schwere Fieberzustand (als ein potentieller Faktor für Auslösung einer hypoxischen Schädigung im Ammonshorn) läßt ebenso darauf schließen wie das Fehlen jeder anderen histologischen Veränderung, ebenso das Aufhören des elektrischen Herdes nach der Operation. Man kann natürlich auch die Möglichkeit nicht ausschließen, daß die Ammonshornsklerose durch die Eigenanfälle des Hippocampus selbst verursacht worden war, und zwar durch eine iktale relative Hypoxie (JUNG 1950).

In drei anderen Fällen taucht die Möglichkeit der Propagation bzw. der „Fernauslösung“ aus den Amygdala, den septalen, hypothalamischen und thalamischen Zellgruppen auf. JUNG u. TÖNNIES (1950), dann CREUTZFEELDT (1956) haben nachgewiesen, daß die elektrische Reizung des Thalamus (besonders der intralaminären Teile), des Corpus mamillare, der Septumkerne und — weniger — der Amygdala zuerst einen lokalisierten Ammonshornkrampf auslöst, und nur dessen zurückgeleitete Entladungen verursachen sekundär den elektrischen Krampf im gereizten Zwischenhirngebiet selbst. Es ist also möglich, daß sich irgendeine epileptogene Läsion im Thalamus, Hypothalamus oder im Septum sich in der Form eines einseitigen Ammonshornherdes manifestieren kann. Dafür würden unter anderem unsere EEG-Untersuchungen bei Patienten mit Septumcysten sprechen (LEEL-ÖSSY u. KAJTOR 1956). Mit dieser Annahme läßt sich auch der Umstand in Einklang bringen, daß die Entfernung des Temporallappens samt dem Ammonshorn den elektrischen

Herd und die Attacken in unseren drei Fällen eliminierte; die Operation vermag vielleicht den „Schrittmacher“ irgendeines diencephalischen Herdes entfernt haben.

Die Aktivierung durch peripherische sensorische Stimulationen kann nur zum Teil darauf zurückgeführt werden, daß die Reize den Erwachensprozeß beschleunigt und so zu den für die Aktivierung günstigen Schlafniveaus beigesteuert haben. Dies beweisen zwei unserer Fälle überzeugend in welchen die mit Stimulationen kombinierte Abnahme der Schlaftiefe wenigstens zweimal so wirksam war als die Aktivierung während des aus der Evipannarkose spontan erfolgten Erwachens. Das massenhafte Einströmen der sensorischen Impulse kann also die Narkosenaktivierung des Hippocampus verstärken. Diese Tatsache scheint jenen Berichten zu widersprechen, nach welchen intensive Geruchsreize an Katzen (GOZANO u. Mitarb. 1954, 1955) und auch an einem temporalen Epileptiker (EFRON 1956) die hippocampalen bzw. nasopharyngealen Krampfspitzen, ja die Entwicklung eines Uncinatusanfalls konsequent verhinderten. Bei unserem Fall 3 konnten wir bemerken daß die konvulsive Aktivität nach den Stimulationen abfiel und sie erst nach einer Pause aufzusteigen begann (Abb. 7). Diese Reaktion der Krampftätigkeit war durch die Veränderungen der Schlaftiefe gar nicht motiviert, folglich darf man in diesem Falle einen inhibitorischen Effekt der Stimulationen annehmen.

Die sensorische Stimulation führte zu keiner hervorragenden Aktivierung am temporalen Cortex. Wahrscheinlich lassen sich die Entladungen des Hippocampus durch peripherie sensorische Reize in hohem Maße aktivieren eventuell hemmen, speziell im Schlaf. Die Beziehungen zwischen der Modalität des sensorischen Stimulus und den quantitativen Verhältnissen der Aktivierung vermochten wir nicht zu untersuchen. Man kann jedoch supponieren, daß die nociceptiven Reize sich für die Aktivierung des Hippocampus im Schlaf besonders eignen. Die nociceptiven Stimuli lösen im Hippocampus des Kaninchens die intensivste Synchronisation aus, während die akustischen Reize sich als weniger wirksam erweisen (JUNG u. KORNmüLLER 1939). Die bioelektrischen Antworten des Hippocampus können durch affektive Stimuli verstärkt werden (GREEN u. ARDUINI 1954; RIMBAUD u. Mitarb. 1955). Die Bedeutung des affektiven Charakters der sensorischen Stimuli in den Reaktionen des Hippocampus ist auch zu erwarten, da seit PAPEZ (1937) eine ausgedehnte Literatur die Rolle des Hippocampus in der Ausbildung der emotionellen Antworten bezeugt.

Die aktivierende Wirkung der sensorischen Stimulation ging parallel mit der Schlaftiefe. Es ist eine offene Frage, warum die Stimulation während der Evipannarkose die Krampftätigkeit des Hippocampus aktiviert, anstatt sie zu unterdrücken, da im Wachzustand die olfaktorielle Reizung die Krampfbereitschaft deprimieren kann. Vielleicht kann

man dem Problem näher kommen, wenn man mit der Photocardiazolaktivierung Analogien sucht. Der Grund der Analogie wird dadurch gegeben, daß beide Methoden die Krampfschwelle der Neurone des epileptogenen Herdes durch Dosierung von chemischen Mitteln herabsetzt, obwohl über ganz differente Mechanismen. Wenn man nun sensorische Stimuli anwendet, kann man mit beiden Methoden fokale Krampfentladungen von solchen Neuronpopulationen aktivieren, die keine spezifischen sensorischen Funktionen leisten.

Unsere Beobachtungen tragen auch zum Verständnis des Mechanismus des Auftretens von epileptischen Anfällen während des Schlafes bei. Vier Patienten mit elektrischem Hippocampusherd, berichteten über Nachtanfälle; bei zwei von ihnen beobachtete man jahrelang Anfälle nur unter dem Schlafe. Diese Tatsachen sowie auch der Umstand, daß im oberflächlichen Schlaf und im Rausch sich hauptsächlich die Krampfpotentiale des Hippocampus vermehren, begründen die Annahme, daß die Anfälle, welche in der Nähe des Erwachens oder unter dem Einschlafen auftreten, meistens aus dem Hippocampus starten.

#### Zusammenfassung

1. Bei acht Patienten mit temporaler Epilepsie wurden von der Oberfläche des Hippocampus im Wachzustand und unter Evipannarkose Elektrogramme abgeleitet.
2. In vier Fällen wurden zahlreiche, selbständige Krampfpotentiale vom Hippocampus registriert. Ähnlich dem Verhalten des temporalen Neocortex gelang es auch, die konvulsive Aktivität des Hippocampus mittels Evipanschlafs zu steigern.
3. Die hippocampalen Entladungen wurden durch den *oberflächlichen Schlaf* und Rausch aktiviert, während sie vom *Tiefschlaf unterdrückt* wurden. Die Krampfpotentiale waren zumeist elektronegativ und traten im vorderen oder hinteren Hippocampus auf. In einem Falle jedoch zeigten sich ausschließlich positive rhythmische Entladungen isoliert vom hinteren Hippocampus.
4. *Nociceptive und akustische Reize* im Evipanschlaf bewirkten in zwei Fällen eine beträchtliche Verstärkung bzw. Provozierung der konvulsiven Aktivität des Hippocampus, doch verminderte sich die Krampftätigkeit bei einem Patienten.
5. Auf Grund der mitgeteilten elektrographischen und klinischen Beobachtungen glaubt der Verfasser, daß die im Schlafe, bei Weckreizen oder unter dem Einschlafen auftretenden Anfälle hauptsächlich aus dem Hippocampus starten.

#### Literatur

- <sup>1</sup> ANDY, O. J., and K. AKERT: Seizure patterns induced by electrical stimulation of hippocampal formation in the cat. *J. of Neuropath.* **14**, 198—231 (1955). —
- <sup>2</sup> CADILHAC, J.: Hippocampe et épilepsie. *Déhan. Montpellier*, 1955. — <sup>3</sup> CREUTZ-

- FELDT, O.: Die Krampfausbreitung im Temporallappen der Katze. Schweiz. Arch. Neur. **77**, 163—194 (1956). — <sup>4</sup> EFRON, R.: The effect of olfactory stimuli in arresting uncinate fits. Brain. **79**, 267—281 (1956). — <sup>5</sup> GOZZANO, M., G. RICCI u. R. VIZIOLI: Risposte rinencefaliche a stimoli olfattori. Arch. di Fisiol. **54**, 320—328 (1954). — <sup>5a</sup> GOZZANO, M., G. RICCI u. R. VIZIOLI: Osservazioni sull'attività epilettica spontanea del rinencefalo. Riv. Neur. **25**, 697—702 (1955). — <sup>6</sup> GREEN, J. D., and A. A. ARDUINI: Hippocampal electrical activity in arousal. J. of Neurophysiol. **17**, 533—557 (1954). — <sup>7</sup> GREEN, J. D., and T. SHIMAMOTO: Hippocampal seizures and their propagation. Arch. of Neur. **70**, 687—702 (1953). — <sup>8</sup> HABERLAND, K.: Ein Beitrag zur makro- und mikroskopischen Pathologie der Temporallappen-Epilepsien. Ideggyógyászati Szemle. (Budapest) **8**, 112—120 (1955) (Ungarisch). — <sup>9</sup> HULLAY, J.: Surgical treatment of temporal epilepsy. Acta. med. (Budapest) **7** 295—321 (1955). — <sup>10</sup> JUNG, R., u. A. E. KORNMÜLLER: Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcortikalen Hirngebieten. Arch. f. Psychiatr. **109**, 1—30 (1939). — <sup>11</sup> JUNG, R.: Über die Beteiligung des Thalamus, der Stammganglien und des Ammonshorns am Electrokrampf. Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur. **184**, 261—265 (1950). — <sup>12</sup> JUNG, R., u. J. F. TÖNNIES: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur. **185**, 707—735 (1950). — <sup>13</sup> KAADA, B. R.: Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation of „rhinencephalic“ and other structures in primates, cat and dog. Acta. physiol. scand. (Stockh.) vol. 24, Suppl. 83, p. 165 (1951). — <sup>14</sup> KAJTOR, F.: Epileptogenic areas in the human temporal lobe as studied by electrography. Acta. med. (Budapest) **8**, 217—233 (1955). — <sup>15</sup> KAJTOR, F.: Aktivierung und Analyse der steilen Wellen und Krampfspitzen in Evipannarkose bei Temporallappen-Epilepsie. Arch. f. Psychiatr. u. Z. f. d. ges. Neur. **194**, 238—262 (1956). — <sup>16</sup> KAJTOR, F., J. HULLAY, L. FARAGÓ and K. HABERLAND: Effect of barbiturate sleep on the electrical activity of the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. (A preliminary report.) EEG Clin. Neurophysiol. Im Druck. — <sup>17</sup> KAJTOR, F., u. T. NAGY: Strukturelle Zusammenhänge der Nachtanfälle. In Vorbereitung. — <sup>18</sup> LEEL-ÖSSY, L., u. F. KAJTOR: Epileptische Manifestationen im Fällen mit Cysta septi pellucidi. Ideggyógyászati Szemle, Suppl. s. 288—290 (1956). — <sup>19</sup> KELLAWAY, P.: Depth recording in focal epilepsy. EEG Clin. Neurophysiol. **8**, 527—528 (1956). — <sup>20</sup> LIBERSON, W. T., and K. AKERT: Hippocampal seizure states in guinea pig. EEG Clin. Neurophysiol. **7**, 211—222 (1955). — <sup>21</sup> MACLEAN, P. D., M. H. HORWITZ and F. ROBINSON: Olfactory-like responses in pyriform area to non-olfactory stimulation. Yale. J. Biol. Med. **25**, 159—172 (1952). — <sup>22</sup> MACLEAN, P. D., S. FLANIGAN, J. P. FLYNN, CH. KIM and J. R. STEVENS: Hippocampal function: tentative correlations of conditioning EEG, drug and radiographic studies. Yale. J. Biol. Med. **28**, 380—395 (1955/6). — <sup>23</sup> PAPEZ, J. W.: A proposed mechanism of emotion. Arch. of Neur. **38**, 725—743 (1937). — <sup>24</sup> PASSOUANT, P., C. GROS, J. CADILHAC et B. VLACHOVITCH: Les poséd-charges par stimulation électrique de la corne d'Ammon chez l'homme. Revue neur. **90**, 265—274 (1954). — <sup>25</sup> PASSOUANT, P., J. CADILHAC et Th. PASSOUANT-FONTAINE: Influence, en cours de sommeil spontané, de la stimulation électrique réticulaire et des stimuli sensoriels sur les rythmes hippocampiques du chat. J. de Physiol. **47**, 715—718 (1955). — <sup>26</sup> PASSOUANT, P., C. GROS, L. VAN BOGAERT et J. CADILHAC: Étude anatomique et électrique de la corne d'Ammon chez quatre épileptiques ayant subi une hémisphérectomie. Revue neur. **92**, 96—111 (1955). — <sup>27</sup> RIMBAUD, L., P. PASSOUANT et J. CADILHAC: Participation de l'hippocampe à la régulation des états de veille et de sommeil. Revue neur. **93**, 303—308 (1955).