

Aus der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik der Freien Universität Berlin
(Direktor: Professor Dr. med. H. SELBACH)

Untersuchungen zur Verlaufsdynamik corticaler Krampfpotentiale*

I. ECG-Dynamik beim Kaninchen mit corticalem Strychnin-Einzel-Focus

Von

H. HIPPIUS, L. ROSENKÖTTER und H. SELBACH

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 26. Juni 1957)

Die Neurophysiologie hat jüngst große Fortschritte in der Erforschung der *Einzelmechanismen* der Nervenzell-Tätigkeit erzielt. Untersuchungen über die physiologische und die durch Reizung veränderte Tätigkeit der neuronalen Einzelemente gewähren Einblick in deren „funktionale Mikrostruktur“. Dennoch lassen sich *komplexe Vorgänge* bei der Tätigkeit größerer Nervenzell-Verbände nicht als einfache Summation dieser „gewissermaßen atomaren Vorgänge“ (JUNG) erklären. Es muß daher immer erneut nach den *Ordnungsprinzipien* gesucht werden, die die Tätigkeitsäußerungen zahlreicher Einzelemente integrieren. Für die EEG-Forschung mündet die Untersuchung dieses Problems in die Frage: wie entstehen die normalen und die pathologisch veränderten Rhythmen des corticalen Elektrencephalogramms?

Die experimentelle EEG-Forschung hat zentrale Strukturen aufgefunden, durch die bioelektrische Potentiale der Hirnrinde *hemmend* oder *fördernd* beeinflußt werden. Man kann in diesen subcorticalen „unspezifischen Projektionssystemen“ anatomisch faßbare und in ihrer Funktion eindeutig charakterisierte Substrate sehen, zu deren Aufgaben die Anregung, die Modifizierung und die Integration der corticalen Potentialbildung gehört.

Die *Lokalisierung* dieser zentralen Steuerungs-Substrate und die Beschreibung ihrer *Wirkungsqualitäten* unter wechselnden Bedingungen lassen aber noch keine Aussagen über die *Dynamik des Zusammenspiels der einzelnen Reaktionspartner* zu.

SELBACH hat nun seit 1938 die *Dynamik biologischer Vorgänge*, die von entgegengesetzt wirksamen Steuerungsmechanismen beeinflußt werden, ausführlich untersucht. Ausgehend von der klinischen Epilepsieforschung deutete er den Ablauf des Krampfanfalls mit präparoxysmaler,

* Ausgeführt mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

paroxysmaler und postparoxysmaler Phase als das Ergebnis der konkurrierenden Funktionsäußerungen polar differenzierter vegetativer Halbzentren. Diese Analyse der Dynamik des Krampfgeschehens nach dem Regelkreis-Prinzip ließ dessen Allgemeingültigkeit für alle die Funktionsabläufe vermuten, die von polar differenzierten Substraten abhängig sind. Diese Ansicht hat sich bisher auf verschiedenen Gebieten der klinischen und experimentellen Medizin bestätigt.

Am übersichtlichsten lassen sich die Regeln, die diesen Regulationsprinzipien zugrunde liegen, am Beispiel des vegetativen Nervensystems erläutern, da dessen polare Struktur mit dem trophotrop-endophylaktischen und dem ergotropen Teilpartner seit den grundlegenden Untersuchungen von W. R. HESS sichergestellt ist.

1. Ein ungestörtes System mit polarer Differenzierung befindet sich im allgemeinen in einer mittleren Funktionslage („Homeostase“; CANNON). In dieser „physiologischen Mittellage“ halten sich die beiden vegetativen Partner die Waage. In ihrer Reagibilität sind sie nicht unabhängig voneinander: Nach dem „*Prinzip der induktiven Tonussteigerung*“ (SELBACH) bewirkt ein Reiz in der Funktionsrichtung des einen Partners nicht nur eine Erregungszunahme dieses spezifisch gereizten Partners, sondern es kommt „induktiv“ zu einer bremsenden Miterregung des konkurrierenden Teilpartners.

2. Die Reagibilität der Teilpartner hängt ab von der beim Reizeintritt vorliegenden Grunderregung: Unter gleicher Reizstärke ist die Erregungszunahme bei niedriger Grunderregung größer als bei hoher Grunderregung („*Ausgangswertregel*“; WILDER).

3. Bei jedem homeostatischen System bestehen für die konkurrierenden Teilpartner Toleranzgrenzen, die auch bei extrem hoher Grunderregung und maximalen Reizgrößen nicht überschritten werden. Erreicht die Auslenkung eines vegetativen Partners unter extremer Wirkungsäußerung die Toleranzgrenze des Systems, so kommt es schlagartig zu einer Wirkungsumkehr mit maximaler Wirkungsäußerung des anderen Partners. Solche Phänomene der Notfallsregulation laufen nach dem Bilde einer „*Relaxations- oder Kippschwingung*“ (SELBACH) ab. Dieses schnelle Nacheinander maximaler Erregungsäußerungen beider vegetativer Teilpartner ist begründet in der obengenannten induktiven Koppelung ihrer Erregungsgrößen.

Problemstellung

Auf Grund dieser Funktions-Regeln der dynamischen Grundlagen eines homeostatischen Gleichgewichts war daher auch für das EEG eine Beeinflussung durch polar differenzierte Regulationspartner zu erwarten. Dies um so mehr als DAVIS (1950) den Begriff der „homeostase of cerebral excitability“ geprägt hatte und die Ansicht vertrat, daß die im EEG sichtbare corticale Potentialbildung einer homeostatischen Regulation unterliege bzw. Ausdruck einer solchen Regulation sei.

Neuere neurophysiologische Untersuchungsbefunde weisen nun für die corticale Potentialbildung tatsächlich eine Modifizierung durch subcorticale, miteinander rivalisierende Regelsubstrate nach. Der durch die Spontanaktivität der corticalen Neurone charakterisierte corticale

Grundrhythmus (BREMER) wird durch die Einflüsse subcorticaler Strukturen modifiziert (Literatur-Übersicht s. bei MÜLLER-LIMBROTH u. CASPERS).

Auf schwache, niederfrequente Reizung der dorsomedialen Anteile der thalamischen Retikulärformationen kommt es am Cortex zu einer Frequenzerniedrigung mit Amplitudenvergrößerung (MORISON u. DEMPSEY; KOELLA, AKERT u. HESS; CASPERS u. WINKEL; GELLHORN u. a.). Diese Änderungen der corticalen Potentialbildung lassen sich als Einflüsse eines retikulären *Dämpfungssystems* auf den Cortex auffassen.

Auf höherfrequente Reizungen (insbesondere in mehr caudal gelegenen Abschnitten der Retikulärformationen) kommt es am Cortex dagegen zu einer Frequenzerhöhung und einer Amplitudenverminderung (MORUZZI u. MAGOUN; JASPER; SCHÜTZ u. CASPERS u. a.). Diese Änderungen der corticalen Potentialbildung sind als Einflüsse eines retikulären *Aktivierungssystems* auf den Cortex anzusehen.

Frequenz und Amplitude der corticalen Rhythmen erweisen sich somit abhängig von subcorticalen Einflüssen, deren Wirkungen einander entgegengesetzt sind. Auch die corticale Potentialbildung kann daher als ein biologischer Vorgang angesehen werden, der von zwei polar differenzierten Regelpartnern modifiziert wird.

Es erhob sich nun die Frage, ob die dynamischen Regelmäßigkeiten, die für biologische Vorgänge mit bipolarer Regelung allgemein abgeleitet worden waren, auch bei der Analyse corticaler *Potentialabläufe* — und insbesondere corticaler Krampfpotentiale — nachweisbar und gültig sind. Die Untersuchung gerade der corticalen *Krampfpotentiale* lag deswegen besonders nahe, weil die klinische Epilepsieforschung der Ausgangspunkt für die Entwicklung und Ableitung der oben aufgeführten dynamischen Regelprinzipien gewesen war. Es lag uns nun daran, in einem methodisch präzisen Versuchsgang an einem definierten Substrat die empirisch abgeleiteten Regeleffekte zu objektivieren.

Methodik

Es wurden insgesamt 63 Versuche an 17 Kaninchen (Gewicht 2,0—3,0 kg) durchgeführt. Jedes Tier wurde durchschnittlich viermal verwendet; bei Versuchen am gleichen Tier lag zwischen den Ableitungen immer ein Zeitraum von mindestens 1 Woche. Die Versuchsdauer betrug jeweils 3—5 Std. Die Ableitungen wurden immer zur gleichen Tageszeit vorgenommen (14—19 Uhr), um mögliche tageszeitliche Schwankungen der Hirnrhythmik auszuschalten.

Zur Ableitung wurden die Tiere an ein Tierbrett fixiert. In die knöcherne Schädeldecke wurden in Lokalanästhesie frontoparietal und occipital seitensymmetrisch Silberschrauben („Einschraub-Elektroden“ nach KOENMÜLLER) eingelassen. Die Lokalisierung der Ableitpunkte erfolgte nach den Angaben von M. und S. ROSE durch Orientierung nach den Knochennähten. Es wurde immer bilateral-symmetrisch abgeleitet von der Area präcentralis agranularis und von der Area striata; von einer histologischen Kontrolle der Ableitpunkte wurde abgesehen, da sie für

die vorliegende Fragestellung nicht wesentlich war. Bei der Anlage der Bohrlöcher wurde beachtet, daß die Dura im allgemeinen unverletzt blieb; nur wenn der Ableitpunkt gleichzeitig als Focus (siehe unten) dienen sollte, wurde die Dura durchstoßen. Die Ableitungen bei intakter und bei durchstochener Dura (aber intakter Hirnrinde) entsprachen einander; die von der Dura abgeleiteten Potentiale konnten daher als Elektro-Corticogramme (ECG) angesehen werden.

Die unipolaren Ableitungen (indifferente Elektrode am Ohr des Tieres) wurden mit einem 4-Kanal-Gerät der Firma Schwarzer registriert.

Den Versuchen ging jeweils eine Periode der Vorbeobachtung voraus, in der vom noch nicht mit einem Strychnin-Focus (siehe unten) versehenen Cortex abgeleitet wurde. In dieser Vorperiode wurde elektrobiologisch geprüft, daß durch die Operation keine Schädigungen des Cortex gesetzt worden waren, durch die die Versuchsergebnisse hätten beeinträchtigt werden können. (Dauer der Vorperiode: mindestens 30 min). Zu Beginn der eigentlichen Versuche wurde dem Tier cortical Strychnin (Strychninsulfat, neutral, gepulvert, Merck) appliziert. Hierzu wurde nach dem Vorschlag von JANZEN die angefeuchtete Einschraub-Elektrode mit dem Strychnin-Pulver in Berührung gebracht und dann mit dem anhaftenden Strychnin in ein Bohrloch im knöchernen Schädel eingeschraubt. Unter dem Bohrloch für den Focus war die Dura vorsichtig durchstoßen worden. Wenige Minuten nach dieser lokalen Applikation des Strychnins ließen sich vom Focus die ersten Krampfspitzen ableiten.

Bei 24 Versuchen wurde *ein* Strychninfocus gesetzt. Bei 39 Versuchen wurden an *zwei* verschiedenen Ableitestellen des Cortex (gleichzeitig oder mit zeitlichem Abstand bis zu 1 Std) Strychninfoci gesetzt. (Die Ergebnisse dieser „bifocalen Versuche“ werden in einer zweiten Mitteilung veröffentlicht.)

Der Hauptversuch wurde so lange ausgedehnt, bis es zur spontanen (resorptionsbedingten) Abnahme der Amplituden der Strychninspitzen am primären Focus kam.

Bei dem Ziel, dynamische Regelmäßigkeiten der corticalen Potentialbildung zu erfassen, mußten Frequenz und Amplitude des corticalen Grundrhythmus im Verlauf der Ableitungen durch geeignete Versuchsbedingungen variiert werden. Hierzu erwiesen sich nach Vorversuchen als wirksam: Applikation bzw. Abschirmung von optischen, akustischen, taktilen und Schmerzreizen; Inhalationen von Diäthyl-Äther (kurz- und langfristig), Evipan i.v. (Methyl-cyclohexenyl-N-methyl-Barbitursäure); Adrenalin i.v.; Pervitin i.v. (1-Phenyl-2-methylamino-propan-hydrochlorid).

Ergebnisse

A. Befunde in der Vorperiode (Cortex ohne Strychnin-Focus)

Durch die *Fixierung* des Kaninchens an das Tierbrett tritt zumeist mehr oder minder schnell eine Änderung der corticalen Spontanrhythmen im Sinne einer Aktivitätsabnahme mit Frequenz-Erniedrigung und Amplituden-Vergrößerung auf (vgl. GRÜTTNER). Das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Eintritts der Aktivitätsabnahme ist bei verschiedenen Tieren sehr unterschiedlich; aber auch beim gleichen Tier können bei mehreren Versuchen verschieden intensiv ausgeprägte Aktivitäts-Änderungen durch die Fixierung beobachtet werden.

Die bei allen Tieren im Verlauf der Vorperiode auftretenden mehr oder minder trägen Potentialbilder können bekanntlich durch *äußere* Reize (akustische Reize, Schmerzreize) schlagartig für mehrere Sekunden durch höherfrequente und amplitudenreduzierte („aktive“) Potentialabläufe unterbrochen werden. Die Dauer der „Aktivitäts“-Perioden wechselt bei verschiedenen Tieren und auch beim gleichen Tier in verschiedenen Versuchsstadien erheblich. (Als Nebenfund sei die sehr deutliche und langanhaltende Aktivierungswirkung von geringen Mengen Zigarettenrauchs im Versuchsraum erwähnt — eine Beobachtung, die auch GRÜTTNER schon machte; das Rauchen im Versuchsraum unterblieb seitdem).

Außer diesen durch die Fixierung des Versuchstieres oder durch äußere Reize *provozierten* Änderungen des Aktivitätsgrades der corticalen Potentialbildungen, lassen sich bei allen Tieren auch spontane Schwankungen der Aktivitätslage nachweisen: trotz Ausschaltung aller äußeren Reize treten bei vorwiegend trägen ECG-Kurven immer wieder spontan kurze Aktivitätsstrecken auf; vorwiegend aktive ECGs zeigen häufig kurze Phasen mit herabgesetzter Grundfrequenz und relativ

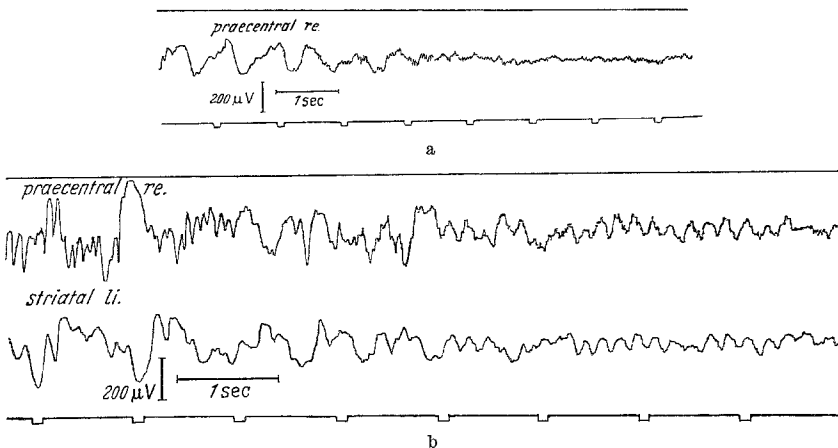


Abb. 1a u. b. a Spontaner Übergang eines „trägen ECG“ mit hohen, trägen Wellen in ein „aktives ECG“ mit Potentialabläufen hoher Frequenz und niedriger Amplitude; b Spontaner Übergang eines extrem „trägen ECG“ mit hohen, trägen Wellen und Spindelabläufen in den präzentralen Ableitungen in ein „ECG mittlerer Aktivität“ mit einem Grundrhythmus von 5–6 Hz, der besonders präzentral von schnellen Frequenzen überlagert ist

hohen Amplituden. Der *Übergang* zwischen den Phasen tritt zumeist so *plötzlich* ein, daß aktive und träge ECG-Perioden gut gegeneinander abgrenzbar sind (Abb. 1a und b).

Wenn ein Tier an mehreren Tagen im Versuch ist, so fällt häufig auf, daß die Charakteristik der corticalen Potentiale (vorherrschende Frequenz und mittlere Amplitude) innerhalb weniger Tage deutliche Änderungen aufweisen kann, auch wenn die Ableitungen stets zur gleichen Tageszeit und bei konstant gehaltenen Umgebungsverhältnissen durchgeführt werden.

B. Befunde im Hauptversuch (Cortex mit Strychnin-Einzel-Focus)

Allgemeine Befunde. Unabhängig von der Lokalisation des Strychnin-Focus läßt sich regelmäßig beobachten, daß die durch die Fixierung des Tieres am Tierbrett eintretende Aktivitätsabnahme des corticalen Grundrhythmus nach Applikation des Strychnins — zumindest teilweise — wieder aufgehoben wird; mit anderen Worten: ist nach genügend langer Vorperiode durch die Immobilisation des Versuchstieres ein vorwiegend träges Grund-ECG aufgetreten, so kommt es nach der Strychnin-Applikation wieder zur Frequenz-Steigerung und Amplituden-Reduktion. Diese Aktivierung macht sich zuerst am Focus selbst bemerkbar, so daß bis zum Auftreten der ersten Krampfpotentiale der Focus elektro-

biologisch an der höheren Frequenz und niedrigeren Amplitude des Grundrhythmus zu erkennen ist. Sind am Focus dann deutliche Strychnin-Spikes abzugrenzen, so geht die anfangs auf den Focus beschränkte Aktivitäts-Steigerung auch auf die anderen corticalen Ableitpunkte über.

Der Grundrhythmus am Focus unterscheidet sich im gesamten Versuchsverlauf weiterhin von den Potentialen, die von den übrigen corticalen Elektroden ableitbar sind. Die auch nach der lokalen Strychnin-Applikation noch nachweisbaren *spontanen*, phasenhaften und plötzlich auftretenden Frequenzänderungen machen sich am Focus jeweils weniger bemerkbar als auf den Strychnin-freien Ableitpunkten. Der Grundrhythmus am Focus bleibt einheitlicher. Auch die Veränderung der Hirnpotentiale auf *Pharmaka* treten am Focus verzögert ein und sind nicht so deutlich und charakteristisch ausgeprägt wie an den strychninfreien Cortex-Arealen.

Spezielle Befunde. 1. Bei einem *präzentralen Strychnin-Focus* lassen sich bereits nach wenigen Minuten Krampfstrom-Einzelentladungen (KSE) vom Focus ableiten, die rasch an Amplitude zunehmen. Bleibt das Tier völlig unbeeinflusst, so kann dieses „Stadium der KSE“ (JANZEN u. Mitarb.) für mehrere Stunden fortbestehen. Dabei fällt auf, daß die Art der Anordnung der KSE im Grund-ECG *spontanen*, phasenhaften Schwankungen unterliegt: einmal können isoliert stehende KSE mit mehr oder minder regelmäßigen Zwischenstrecken unauffälligen ECGs beobachtet werden; dann lassen sich Phasen abgrenzen, in denen die KSE zu Gruppen zusammengefaßt sind.

Der Vergleich der Grund-ECG dieser beiden, durch die verschiedene Anordnung der KSE charakterisierten Phasen zeigt, daß der *spontane Wechsel in der KSE-Charakteristik regelhaft an einen Wechsel im Aktivitätsgrad des Grund-ECG gekoppelt ist*: bei vorwiegend trägem Grund-ECG stehen die KSE isoliert; bei aktiverem Grund-ECG stehen die KSE in Gruppen (Abb. 2). Die enge Koppelung zwischen dem Grund-Rhythmus des ECG und der KSE-Charakteristik zeigt sich besonders augenfällig dann, wenn ein vorwiegend träger Rhythmus spontan durch ein aktiveres ECG abgelöst wird (bzw. umgekehrt; vgl. unter 1.): ebenso *schlagartig* wie der Wechsel im Grundrhythmus tritt auch die spontane Änderung der KSE-Charakteristik auf.

Die Koppelung der Spike-Gruppen an das *aktive* ECG und die entsprechende Koppelung der *isolierten* KSE an das *träge* ECG läßt sich nicht nur bei den *spontanen* Aktivitäts-Schwankungen im Grund-ECG beobachten, sondern tritt auch bei experimentell *provozierten* Beeinflussungen des Grundrhythmus auf: bei Tieren mit vorwiegend trägen Potentialabläufen und isolierten KSE tritt nach Schmerz-, Geruchs- und akustischen Reizen ein aktives Grund-ECG mit KSE-Gruppen auf. Die Bildung von KSE-Gruppen bei Aktivierung des Grundrhythmus führt

einerseits zu einer Verringerung des Abstandes der einzelnen KSE innerhalb einer Gruppe — zum anderen wird der Abstand der Gruppen voneinander so groß, daß durch die Aktivierung insgesamt eine Verminderung der KSE/Zeiteinheit resultiert.

Dadurch ist die *Möglichkeit gegeben, den Aktivitätsgrad des ECG im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen auch nach Anordnung und Zahl der KSE/Zeiteinheit zu beurteilen.*

Nicht so einheitlich wie die Beziehungen zwischen der KSE-Charakteristik und dem „Aktivitätsgrad“ des Grund-ECG sind die *Zusammenhänge der KSE-Charakteristik mit den sogenannten „spindle bursts“* über

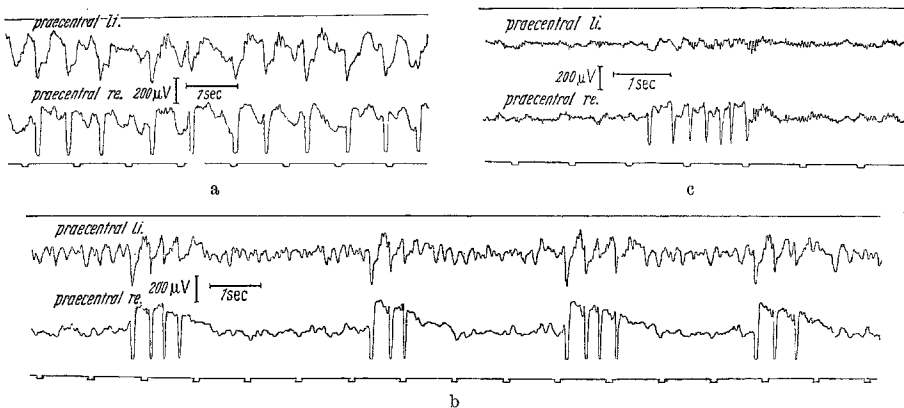


Abb. 2 a—c. Abhängigkeit der KSE-Charakteristik von der Aktivität des Grund-ECG bei präzentralem Strychnin-Focus (Focus präzentral links); a Isoliert stehende KSE bei sehr tragem Grund-ECG; am symmetrischen Punkt der kontralateralen Hemisphäre treten regelmäßig synchrone steile Wellen auf; b Bildung von KSE-Gruppen in Stadien mittlerer Aktivität; das Auftreten von synchronen steilen Wellen am kontralateralen symmetrischen Punkt ist geringer geworden: nicht jeder KSE am primären Focus entspricht eine „fortgeleitete“ KSE; c Mit zunehmender Aktivität des Grund-ECG verlängern sich die KSE-Gruppen. Gleichzeitig wird das Auftreten „fortgeleiteter“ KSE unterdrückt

den vorderen Hirnabschnitten. Bei einem großen Teil der Tiere sind die Spindeln im Stadium der KSE-Gruppen nachzuweisen; sie verschwinden phasenhaft, wenn die KSE-Gruppen sich auflösen und das Grund-ECG weiter in der Aktivität absinkt. Bei einem kleineren Teil der Tiere treten die Spindeln gerade dann auf, wenn bei einem ausgeprägt aktiven Grundrhythmus mit gut abgegrenzten KSE-Gruppen der aktive Grundrhythmus verschwindet und isolierte KSE an Stelle der Gruppen treten.

Trotz dieser sich scheinbar widersprechenden Befunde lassen sich dennoch einige interessante Beobachtungen über die Zusammenhänge zwischen „spindle bursts“ und KSE machen: bei Tieren, die vor der Strychnin-Applikation sehr deutliche, regelmäßig auftretende Spindeln über den präzentralen Ableitpunkten aufweisen, *treten nach dem Setzen des Strychnin-Focus die ersten kleinen Krampfpotentiale (in Gruppen)*

immer dann auf, wenn auf der focusfreien Seite die Spindeln in unveränderter Regelmäßigkeit zu beobachten sind. Am Focus selbst werden die Spindeln im allgemeinen — wie schon KORNMÜLLER sowie JANZEN u. Mitarb. beschrieben haben — sofort nach der Strychnin-Applikation unterdrückt (vgl. unter 2. allgemeine Befunde: lokale Aktivierung am Focus). Je mehr die KSE am Focus an Amplitude und an Zahl mit der Dauer der Strychnin-Wirkung zunehmen, desto mehr verwischt sich diese enge Koppelung; dadurch ist dieser Befund nur in den ersten Minuten nach der lokalen Strychnin-Verabreichung zu erheben.

Haben sich die KSE am Focus dann bis zu vollen Höhe entwickelt, so ist ihr Auftreten nicht mehr gekoppelt mit den Spindelabläufen der anderen Hemisphäre. Die KSE — in Gruppen oder isoliert — entwickeln ihren eigenen Rhythmus, und es zeigt sich nun umgekehrt, daß die Spindeln am symmetrischen Punkt der kontralateralen Hemisphäre immer dann einsetzen, wenn am Focus eine KSE zu beobachten ist. Die Häufigkeit der Spindeln über der nicht gereizten Hirnhälfte ändert sich dabei wenig — nur das Einsetzen der Spindeln wird jeweils durch eine KSE bestimmt. Da im allgemeinen die Häufigkeit der KSE wesentlich größer ist als die der Spindeln, wird bei isoliert stehenden, frequenten KSE nicht durch jede KSE eine Spindel induziert; bei KSE-Gruppen können aber durch jede Gruppe Spindel-Potentiale auf der Gegenseite ausgelöst werden.

Zumeist beschränkt sich die Beeinflussung des symmetrischen Punktes der kontralateralen Hemisphäre durch einen Focus nicht auf die Induzierung von Spindeln: nach unterschiedlicher Dauer der Strychnin-Wirkung kommt es auch hier zur Ausbildung steiler Potential-Schwankungen, die synchron (nach JANZEN: Latenz von 10 msec) mit den KSE am Focus sind. Dadurch ergibt sich schließlich nach genügend langer Strychnin-Wirkung — wie auch ERIKSON sowie JANZEN u. Mitarb. beschrieben haben — immer folgendes Bild: am primären Focus treten KSE einzeln oder in Gruppen auf; zum *kontralateral-symmetrischen Rindenpunkt wird diese KSE fortgeleitet und induziert dort Spindel-Potentiale.* (In mehreren unserer Versuche wurden bei ausgeprägt trägem Ausgangs-ECG Spindeln auch am primären Reizort durch die KSE induziert.)

Die „fortgeleitete KSE“ mit den sich anschließenden Spindel-Potentialen zeigt nun auch *Abhängigkeiten vom Aktivitätsgrad des Grund-ECG*: tritt im Grundrhythmus auf äußere Reize oder spontan eine plötzliche Frequenzerhöhung und Amplitudenreduktion auf, so wird an der gegenüberliegenden Hemisphäre die „fortgeleitete KSE“ mit der sich anschließenden Spindel nicht mehr beobachtet.

Die Modifikationen der Art, der Anordnung und der Ausbreitung von Krampfpotentialen, die mit Spontan-Schwankungen in der Aktivität des Grund-ECG einhergehen und die nach äußeren Reizen auftreten,

beschränken sich insgesamt auf Änderungen der corticalen Rhythmik in den Grenzen eines physiologischen *Mittelbereichs*. Um nun die Krampfpotentiale auch bei solchen Änderungen des Grundrhythmus untersuchen zu können, die außerhalb dieses physiologischen Mittelbereiches liegen, wurden die Versuchstiere im Rahmen jedes Einzelversuchs durch Pharmaka in Extremsituationen gebracht, die entweder im Sinne extremer *Aktivierung* oder exzessiver *Dämpfung* der corticalen Spontan-Rhythmik charakterisiert waren. Aus unten näher aufgeführten Gründen (s. Diskussion) wurden als aktivierende Agentien Adrenalin (i.v.) und in Einzelversuchen Pervitin (i.v.), als dämpfende Pharmaka Evipan (i.v.) und Äther (Inhalationsnarkose) benützt.

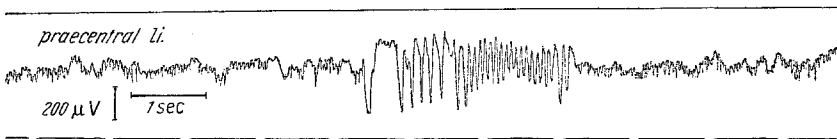


Abb. 3. „KSE-Salve“ nach Adrenalin-Injektion (Focus präzentral links). Während der „KSE-Salve“ (insbesondere in ihrem zweiten Teil) ist das Grund-ECG zwischen den einzelnen KSE verschwunden. Der Grundrhythmus wird von schnellen, sehr deutlich ausgeprägten Frequenzen beherrscht

Adrenalin-Injektionen (Dosis: pro Kilogramm Gewicht 0,1—0,3 ml einer Lösung 1:1000) *verstärken die Effekte, die bereits bei Spontan-Aktivierungen bzw. nach peripheren Reizen zu beobachten waren*: im Grundrhythmus kommt es zu einer erheblichen Amplitudenreduktion und Frequenzsteigerung. Gleichzeitig formieren sich die Strychnin-Spikes zu scharf abgesetzten KSE-Gruppen. Der Übergang der Krampfpotentiale auf den symmetrischen Punkt der kontralateralen Hemisphäre wird völlig unterdrückt. Je intensiver die Aktivierung im Grund-ECG ausgeprägt ist, desto größer ist die Zahl der zu einer Gruppe gehörenden KSE. Beim Überblick über die gesamte Aktivierungs-Periode zeigt sich aber, daß die Zahl der KSE im Verhältnis zur Zeiteinheit insgesamt *abnimmt*. Innerhalb einer Gruppe werden die Grundrhythmus-Strecken, die zwischen den einzelnen KSE noch abzugrenzen sind, mit zunehmender Aktivierung immer kürzer, bis sie schließlich bei extremer Aktivität des Grundrhythmus (Höhepunkt der Adrenalin-Wirkung) völlig verschwinden: die KSE-Gruppen werden zu Salven engstehender KSE („KSE-Salven“) (Abb. 3). Die KSE-Salven können in Stadien extremer Aktivierung durch zusätzliche, plötzlich einsetzende Reize (Schmerzreize) bei einem Großteil der Tiere regelmäßig provoziert werden, bleiben aber im allgemeinen auch dann streng auf den Focus begrenzt. Nur bei einzelnen Tieren breiten sich die durch zusätzliche Reize provozierten KSE-Salven kurzfristig über die gesamte Hirnrinde aus und imponieren dadurch als kurze generalisierte Krampfstromanfälle (KSA).

Nach *Pervitin-Injektionen* ließen sich im Prinzip die gleichen Befunde erheben wie nach der Adrenalin-Applikation.

In den verschiedenen Stadien des ECG in der *Narkose* (Evipan und Äther) lassen sich charakteristische Veränderungen der Krampfpotentiale beobachten¹.

Nach i.v.-Injektionen von *Evipan* tritt beim Kaninchen nach genügend hoher Dosierung (30—120 mg/kg) verhältnismäßig schnell ein Stadium weitgehender elektrobiologischer Ruhe ein („black outs“ mit einzelnen „secondary discharges“)²; die verschiedenen Stadien bis zum Auftreten der „electrical black outs“ werden gerade beim Evipan ziemlich schnell durchlaufen. Die Krampfpotentiale bei frontalem Strychninfocus wurden auch durch die Evipanwirkung in charakteristischer Weise modifiziert. Bei einem Grund-ECG von mittlerer Aktivität kommt es im Beginn der Barbiturat-Wirkung sofort zu einer Auflösung der KSE-Gruppen. Die Zahl der isoliert stehenden KSE im Verhältnis zur Zeiteinheit *vergrößert* sich, und am symmetrischen Punkt der focusfreien Hirnhälfte treten „fortgeleitete KSE“ auf, wenn sie vor der Evipan-Injektion nicht nachweisbar waren. Mit weiterer Zunahme der Evipan-Wirkung kann sich die Häufung und die Ausbreitungstendenz der isoliert stehenden KSE noch mehr verstärken; gelegentlich kommt es zu elektrobiologischen Generalisierungen der Krampfpotentiale über die gesamte Hirnrinde. Dieses Stadium wird schnell durchlaufen und abgelöst durch eine Periode mit allmählicher Amplituden- und Frequenz-Reduktion des Grund-ECG; gleichzeitig verringert sich sukzessiv die Zahl der KSE/Zeiteinheit und die Ausbreitungstendenz der KSE nimmt ab, bis schließlich mit dem Eintritt weitgehender Potentialruhe keine KS-Abläufe mehr nachzuweisen sind.

Da bei der Verabfolgung der Gesamtdosis des Evipans dieses Stadium der tiefen Narkose sehr schnell (innerhalb 1—2 min) erreicht wird, lassen sich die Zusammenhänge zwischen KS-Charakteristik und corticalem Grundrhythmus besser in der *Rückbildung* der Evipan-Narkose als bei ihrer Einleitung verfolgen (bis zum Wiederauftreten des Wach-ECG verstreichen etwa 10—30 min).

Dabei zeigt sich nun, daß beim langsamen Rückgang der Evipan-Wirkung andere Beziehungen zwischen corticaler Potentialbildung und KS-Produktion bestehen als bei der schnellen Entwicklung der tiefen Narkose. Mit oder gelegentlich noch vor dem Wiederauftreten der ersten fortlaufenden, niedrigen Potential-Schwankungen im Grund-ECG lassen sich am Focus KSE-Gruppen beobachten. Diese KSE-Gruppen werden in Stadien fast völliger Potentialruhe besonders leicht durch kurze Äther-Inhalationen (bis zu 3 Atemzügen) provoziert und sind nicht nur vom Focus, sondern auch von der zum Focus symmetrisch liegenden Stelle der kontralateralen sowie vom striatalen Ableitpunkt der gleichseitigen Hemisphäre abzuleiten (Abb. 4). Diese „fortgeleiteten KSE-Gruppen“ haben immer eine kleinere Amplitude als die „primäre KSE-Gruppe“ am Focus. Überraschenderweise kommt es gelegentlich in diesem Narkose-Stadium zu elektrobiologischen Generalisationen in Form kurzer KSA.

Bei allmählichem Rückgang der Evipan-Wirkung verschwinden die KSE-Gruppen und in dem Grund-ECG mit polymorphen trägen Wellen sind relativ seltene, *einzelne KSE* nachzuweisen (Abb. 5). Mit dieser Veränderung geht eine Verringerung

¹ Bezüglich der Veränderung des ECG bei focusfreiem Cortex in der Evipan- und in der Äther-Narkose muß hier auf frühere Mitteilungen verwiesen werden (ROSENKÖTTER u. SELBACH 1952; ROSENKÖTTER 1953; dort weitere Literatur).

² Bezeichnung der verschiedenen Narkose-Stadien des ECG: Zusammenfassung und Literaturübersicht bei SCHNEIDER u. THOMALSKE 1956.

der Ausbreitungstendenz der Krampfpotentiale auf andere Hirnareale einher: zuerst verschwinden die „fortgeleiteten KSE“ am striatalen Ableitpunkt der gleichseitigen Hemisphäre; nach zunehmender Verringerung ihrer Amplitude sind schließlich auch die KSE vom präzentralen Ableitpunkt der anderen Hirnhälfte nicht mehr nachzuweisen. Mit weiterer Annäherung an den Wachzustand wird ein

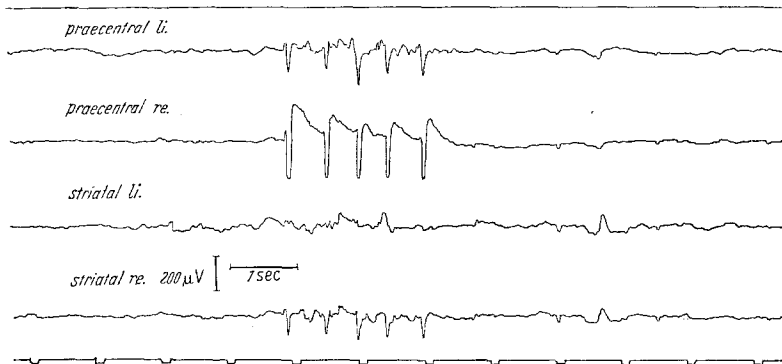


Abb. 4. Auftreten von KSE-Gruppen im Stadium der tiefen Evipan-Narkose nach kurzfristiger Äther-Beatmung (Focus präzentral rechts). Von dem linksseitig präzentralen sowie von dem rechtsseitig striatalen Rindenpunkt sind „fortgeleitete KSE-Gruppen“ abzuleiten

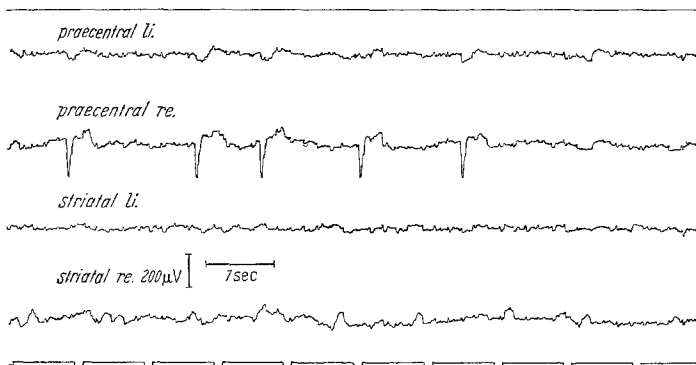


Abb. 5. Rückgang der Ausbreitungstendenz der KSE mit Rückbildung der Evipan-Narkose (Focus präzentral rechts). Die KSE stehen einzeln und gehen nicht auf andere Hirnabschnitte über (8 min nach Abb. 4)

Stadium durchlaufen, in dem die KSE am Focus zwar isoliert stehen, aber dabei so regelmäßig und dicht aufeinanderfolgen, daß insgesamt ebenso wie im Beginn der Evipan-Wirkung ein Maximum der Zahl der KSE/Zeiteinheit bei gleichzeitig erhöhter Generalisationstendenz besteht.

Bei der Fortführung der Ableitung wechselt das ECG dann bis zum endgültigen Übergang in den Wachzustand häufig zwischen Phasen mit und ohne „spindlebursts“ hin und her. Die KS-Charakteristik zeigt zu diesen Phasen parallel verlaufende Änderungen: *sind im Grund-ECG Spindeln abzugrenzen, so stehen die KSE in Gruppen — sind im Grund-ECG keine Spindeln nachzuweisen, so stehen die KSE isoliert*; dieser Befund entspricht den Beobachtungen am unbeeinflussten Tier bei den Spontanschwankungen des Grund-ECG (siehe oben).

Bei der Ausbildung und Rückbildung einer *Äther-Inhalations-Narkose* treten Änderungen der Charakteristik der Krampfpotentiale auf, die denen bei der Evipan-Narkose ähneln, daneben aber einige typische Besonderheiten aufweisen:

a) Im Induktions- und Excitations-Stadium, also *im Beginn* einer Äther-Inhalation, kommt es jeweils zu einer deutlichen *Aktivierung* des Grund-ECG; die KSE formieren sich gleichzeitig zu scharf abgegrenzten *Gruppen*. Ein aktivierender Effekt durch kurzfristige Ätherbeatmung läßt sich nicht nur im Wach- und Ruhe-ECG, sondern auch in den verschiedenen Stadien der Evipan-Wirkung nachweisen: Grund-ECG und Krampfpotentiale werden für einige Sekunden jeweils deutlich aktiviert; dann kehrt das ECG zu der vor der Ätherstimulation vorhandenen bioelektrischen Potential-Charakteristik zurück.

b) *Im weiteren Verlauf* der Äther-Narkose kommt es zu den bei der Evipan-Narkose beschriebenen Veränderungen der Anordnung und Ausbreitung der Krampfpotentiale; die KSE verschwinden beim Äther bereits beim Übergang von monorhythmischen zu sehr trägen Wellen, während das gleiche Phänomen in der Evipan-Narkose erst im Stadium der „black outs“ auftritt. (Dabei ist anzumerken, daß auch nach längerer Dauer des Stadiums der „black outs“ in der Evipan-Narkose eine völlige Restitution der Tiere zu erreichen ist, während die Ätherbeatmung sofort unterbrochen werden muß, da die Tiere sonst sterben.)

c) Die ersten Potentialschwankungen nach intensiver Äther-Inhalation (Äthergabe bis zum Stadium der „black outs“; dann Ende der Ätherbeatmung) sind völlig rhythmische KSE, die nur am Focus nachzuweisen sind, nicht auf andere Hirnareale übergehen und gegenüber der Häufigkeit der KSE beim gleichen Tier im Wachzustand ganz excessiv vermehrt sind.

d) Die Ausbreitung auf andere Hirnareale ist in jedem Stadium der Äther-Narkose wesentlich geringer als in der Evipan-Narkose und wird häufig überhaupt nicht beobachtet.

2. Bei einem *striatalen Strychnin-Focus* treten ebenso wie bei einem präzentralen Focus zuerst KSE auf. Die „striatalen KSE“ unterscheiden sich aber deutlich von den „präzentralen KSE“: die für den präzentralen Strychninreiz so charakteristischen KSE-Gruppen (siehe oben) lassen sich beim striatalen Reizversuch nur bei einzelnen Tieren mit spontan mäßig aktivem oder bereits trägem Grund-ECG nachweisen. In der Regel werden striatal im Beginn der Strychnin-Wirkung isoliert stehende KSE abgeleitet, die bei ausgeprägter Aktivität des Grundrhythmus *keine*, bei zunehmender Trägheit *deutliche Nachentladungspotentiale* aufweisen. Diese Abhängigkeit der Nachentladungspotentiale von der Aktivität des Grund-ECG zeigt sich besonders eindrucksvoll, wenn beim gleichen Tier häufig ein spontaner, schlagartiger Wechsel zwischen aktiveren und trägeren Phasen im Grundrhythmus auftritt.

Weit typischer als das „Stadium der KSE“ ist für den striatalen Focus aber das „Stadium des Krampfstromanfalls (KSA)“. Meist schon wenige Minuten nach der lokalen Applikation des Strychnins treten lokale KSA am Focus auf (Abb. 6). Diese KSA nehmen elektrobiologisch ihren Ausgang von einem Strychnin-Spike und können als extrem verlängerte Periode der Nachentladungspotentiale aufgefaßt werden. Solchen lokalen

KSA gehen zumeist mehrere KSE mit Nachentladungspotentialen voraus. Mit Annäherung an den KSA verlängern sich die Nachentladungspotentiale. Ebenso wie das Auftreten der KSE mit Nachentladungspotentialen ist das Auftreten der KSA an eine zunehmende Trägheit im Grundrhythmus gebunden. Diese Zusammenhänge zwischen *spontanen* Änderungen der Aktivität des Grund-ECG und dem Auftreten von KSA bestätigen sich, wenn die Frequenz des Grundrhythmus *experimentell* beeinflußt wird.

Bei Tieren mit ausgesprochen aktivem Grund-ECG treten spontane KSA selten auf. Nach *Evipan-Injektionen* dagegen kommt es im Beginn der Evipan-Wirkung zu einer *Aktivitätsabnahme* des Grundrhythmus. In diesem Stadium treten regelmäßig häufige, *gut ausgebildete KSA* auf. Bei Verstärkung der Evipan-Wirkung werden die KSA allmählich unterdrückt, so daß insgesamt beim striatalen Strychnin-Focus ein KSA-provozierender Effekt der frühen und ein KSA-bremsender Effekt der tiefen Stadien der Evipan-Narkose angenommen werden muß.

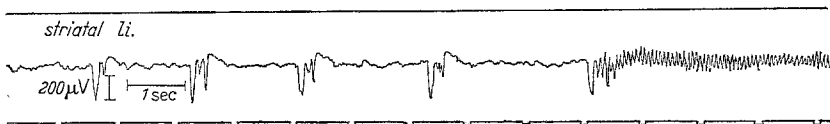


Abb. 6. Beginn eines „focalen KSA“ (Focus striatal links). Dem KSA gehen einzelne KSE mit Nachentladungspotentialen voraus

Richtet man das Augenmerk weniger auf die Evipan-Wirkung als auf die durch das Pharmakon gegebenen Beeinflussungen des Grundrhythmus, so läßt sich folgendes feststellen:

Während sich beim *frontalen* Strychnin-Focus eine Abhängigkeit der *KSE-Charakteristik* (KSE-Gruppen oder isolierte KSE) vom Grundrhythmus zeigt, besteht beim *striatalen Focus* eine Abhängigkeit der lokalen *KSA-Entstehung* von der Aktivität des Grundrhythmus.

Doch nicht nur die KSA-Entstehung weist Beziehungen zum Grundrhythmus auf: der nach striatalem Focus auftretende KSA zeigt eine erhebliche *Ausbreitungstendenz* auf die anderen corticalen Ableitungsstellen. *Zuerst* breitet sich der striatal entstandene KSA auf die *gleichseitige präzentrale* Ableitungsstelle aus. Erst wenn dort Krampfpotentiale nachweisbar sind, dann kommt es auch zu KS-Abläufen auf dem *gegenseitigen präzentralen* Ableitpunkt; der *kontralaterale*, zum Focus symmetrische *striatale* Punkt wird erst *zuletzt* von dem sich ausbreitenden KSA erfaßt. Weckreize (z. B. periphere Berührungs- und Schmerzreize) und Adrenalin-Injektionen unterdrücken diesen Ausbreitungsmechanismus des striatal ausgelösten KSA: die Krampfpotentiale bleiben auf den primären Focus beschränkt; das Grund-ECG zeigt gleichzeitig eine deutliche Frequenzsteigerung. Werden Weckreize oder Adrenalininjektionen in Versuchsstadien vorgenommen, in denen am striatalen Focus nur KSE abzuleiten sind, so werden die Nachentladungspotentiale unterdrückt und die Häufigkeit der KSE wird reduziert. (In einzelnen Versuchen provozierten Adrenalininjektionen kurze KSA; ebenso wie beim präzentralen Focus blieben diese KSA streng auf den primären Focus begrenzt, so daß besser von einer „KSE-Salve“ gesprochen wird.)

Außer dem hier angeführten Ablauf der *sukzessiven KSA-Ausbreitung* läßt sich noch ein anderer Generalisierungsablauf beobachten: der KSA am primären

striatalen Focus beginnt, wie schon erwähnt, stets mit einer biphasischen Potentialschwankung mit hoher Amplitude, die den vorausgehenden KSE gleicht. An diese KSE schließt sich eine Periode äußerst regelmäßiger Krampfpotentiale am Focus an (Frequenz: 8–14 Hz). Von den strychninfreien Cortex-Arealen läßt sich während

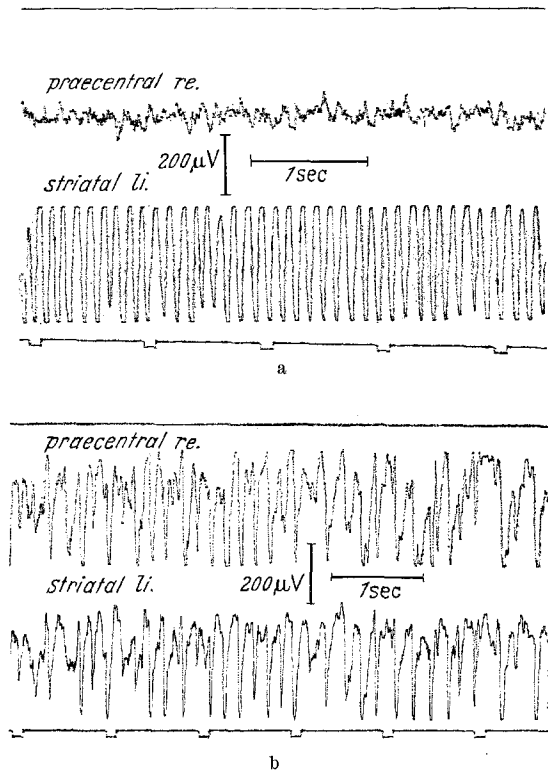


Abb. 7 a u. b. a „Regelmäßiger KS-Rhythmus“ am Focus; gleichzeitige Aktivierung an den übrigen corticalen Arealen (Focus striatal links); b „Intermittierender KS-Rhythmus“ über der gesamten Hirnrinde

dieser regelmäßigen, focal begrenzten KS-Entladungen ein deutlich aktiviertes ECG ableiten. In dieser Phase der regelmäßigen Krampfpotentiale kann das Tier motorisch noch völlig ruhig erscheinen. Mit dem Auftreten der ersten motorischen Symptome (Zuckungen in Form eines Bewegungsstoßes in der gesamten Körpermuskulatur) kommt es zu einem *schlagartigen* Wechsel in der ECG-Charakteristik. Am Focus wird der regelmäßige KS-Rhythmus ersetzt durch intermittierende KS-Abläufe. Während der regelmäßige KS-Rhythmus auf den Focus begrenzt ist, sind die intermittierenden Krampfpotentiale, die gleichzeitig mit den motorischen Symptomen auftreten, vom gesamten Cortex abzuleiten (Abb. 7)¹.

¹ Diese beiden elektrobiologisch so unterschiedlichen Perioden des striatal ausgelösten KSA werden häufig „tonische“ und „klonische Krampfphase“ genannt; diese Bezeichnungen könnten zu der Annahme verleiten, daß es beim experimentellen Krampf nach corticaler Strychnin-Applikation ebenso wie beim „Großen Anfall“ eine tonische und eine klonische Phase in der Krampfsymptomatik gäbe.

(Fortsetzung s. nächste Seite)

Der Befund, daß die Generalisierung vom Focus über den gesamten Cortex mit gleichzeitigem *Übergang eines regelmäßigen, lokalen KS-Rhythmus* in einen *intermittierenden, generalisierten KS-Rhythmus* eng verknüpft ist mit einem kurzen motorischen Bewegungsstoß, ist bei dieser Art der Ausbreitung des KSA stets zu erheben.

Das Ende eines *generalisierten KSA* tritt fast immer schlagartig über dem gesamten Cortex ein und geht mit einem gleichen klonischen Bewegungsstoß der gesamten Körpermuskulatur einher, wie er am Beginn der *schlagartigen KSA*-Ausbreitung über den gesamten Cortex gestanden hatte.

Es ergibt sich somit als bemerkenswerter Befund, daß abrupte Generalisierung ebenso wie abrupte Beendigung eines KSA in Zusammenhang stehen mit klonischen Zuckungen der Muskulatur. Während des generalisierten KSA kann das Tier motorisch dagegen völlig ruhig bleiben — nur gelegentlich treten generalisierte klonische Zuckungen auf.

Ebenso wie für den KSA-Beginn eine *sukzessive* und eine *schlagartige Generalisierung* zu unterscheiden sind, läßt sich am Ende des KSA außer der *schlagartigen Normalisierung* gelegentlich auch eine *sukzessive Normalisierung* beobachten: bei dieser bleibt die kontinuierliche Krampfaktivität am Focus bestehen, während die anderen Ableitestellen bereits wieder normale Potential-Verläufe aufweisen. (Nach einzelnen generalisierten KSA war das merkwürdige Phänomen zu beobachten, daß die sukzessive Normalisierung am Focus eher einsetzte als an den übrigen, strychninfreien Ableitpunkten.)

Regelmäßigkeiten als Erklärung dafür, warum einmal der eine und dann wieder der andere „Generalisierungs“- bzw. „Normalisierungs-Ablauf“ eintritt, konnten bisher nicht ermittelt werden.

Das Grund-ECG unmittelbar *nach dem Ende eines KSA* ist charakterisiert durch eine mehr oder weniger lange Phase (bis zu 50 sec) ohne jede Krampfströme. Der Grundrhythmus in dieser „spike-freien Phase“ ist gekennzeichnet durch das Auftreten eines trägen Rhythmus, der gelegentlich über den präzentralen Ableitpunkten am deutlichsten ausgeprägt ist; ähnliche träge Potentialschwankungen sind auffallend häufig auch unmittelbar *vor dem* focalen Beginn eines KSA nachzuweisen (Abb. 8).

In Einzelfällen zeigen die nach der „spike-freien Phase“ auftretenden KSE für kurze Zeit, in der das Grund-ECG noch nicht seine Ausgangsaktivität vor dem KSA wieder erreicht hat, eine besonders starke Ausbreitungstendenz. Dann gleichen sich die corticalen Potential-Verläufe wieder dem ECG an, wie es vor dem generalisierten KSA bestand, und die KSA-Verläufe zeigen eine Ausbreitungstendenz, die den oben

Man beobachtet aber bei dieser Versuchsanordnung *klinisch nie tonische*, sondern nur *klonische, motorische Phänomene*. Das elektrobiologische Bild des KSA mit der deutlichen Zweiteilung (a. kontinuierlicher, b. intermittierender KS-Rhythmus) war wohl die Veranlassung, für die elektrobiologischen Phänomene die Bezeichnungen „tonisch“ und „klonisch“ zu übernehmen. Um Verwechslungen zu vermeiden, scheinen uns allenfalls die Bezeichnungen „elektrobiologisch tonische Phase“ und „elektrobiologisch klonische Phase“ zulässig.

aufgeführten Regelmäßigkeiten für den Bereich der physiologischen Mittellage entspricht.

Die bisher geschilderten Charakteristika der Verlaufs-dynamik eines KSA nach striatalem Strychninfocus sind am klarsten nach spontanen KSA-Abläufen zu beobachten. Wird durch *Adrenalin*-Injektion ein auf den primären Focus begrenzt bleibender KSA-Ablauf („KS-Salve“; siehe oben) provoziert, so

kommt es nach Beendigung der Krampfaktivität im normalisierten Grund-ECG weder zu einer „spike-freien Phase“, noch läßt sich mit Sicherheit eine „postkonvulsive Trägheit“ des Grundrhythmus abgrenzen.

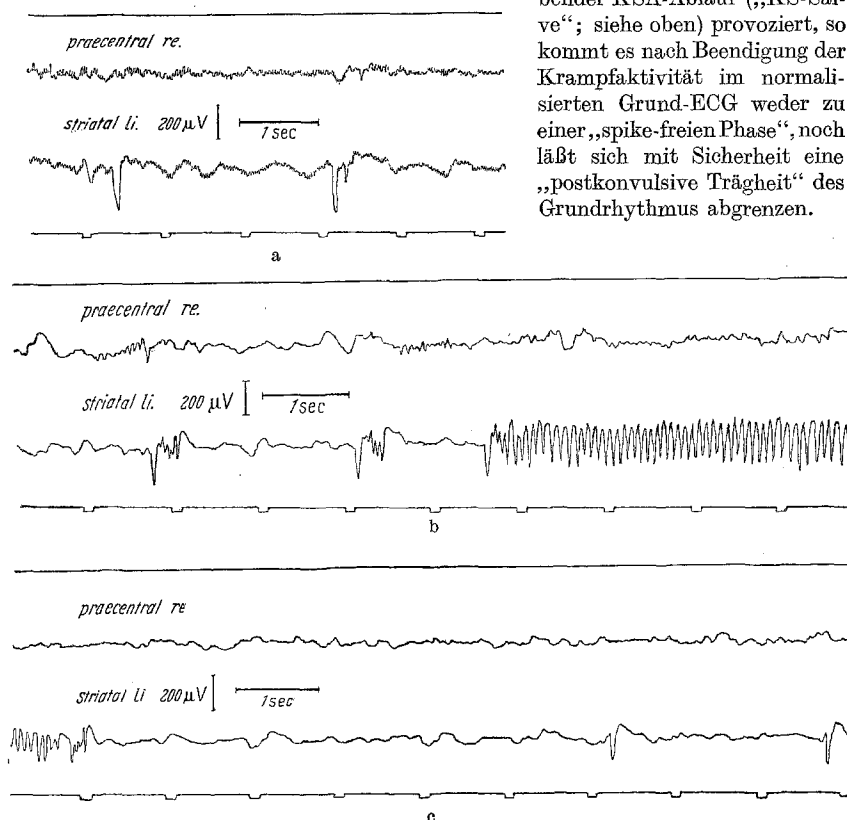


Abb. 8 a—c. Bei aktivem Grund-ECG einzelstehende KSE am striatalen Focus ohne wesentliche Nachentladungen; b 30 sec später: An Stelle der niedrigen Wellen mit hoher Frequenz ist der Grundrhythmus jetzt durch einzelne träge Wellen und Spindelpotentiale charakterisiert. Die KSE zeigen Nachentladungspotentiale. Nach Einsetzen des KSA am Focus sind präzentral keine Spindeln mehr nachzuweisen und im Grundrhythmus zeigt sich eine mehr oder weniger ausgeprägte Desynchronisierung; c 45 sec nach b. Nach Beendigung des focalen KSA wird das Grund-ECG durch träge Potentialabläufe charakterisiert. Es tritt eine 6 sec andauernde „spike-freie“ Strecke auf

Einzelheiten über die Wirkungen der *Evipan*-Narkose auf die corticalen Potentialbildungen bei striatalem Strychninfocus wurden bereits oben mitgeteilt (KSA-provozierender Effekt der leichten und KSA-hemmender Effekt der tiefen *Evipan*-Narkose). Diesen Einfluß auf die Auslösung des KSA kann man am häufigsten bei allmählicher Zunahme der *Evipan*-Wirkung nach langsamer Injektion beobachten. Zuvor läßt sich häufig noch eine Periode abgrenzen, in der durch das *Evipan* eine Verstärkung und Verlängerung der Nachentladungspotentiale der KSE ausgelöst wird. Schließlich gehen die stark verlängerten Nachentladungspotentiale in einen

KSA über (als Unterscheidungskriterium zwischen Nachentladungspotentialen und KSA dient hier die Feststellung, ob eine Generalisierung über dem Cortex auftritt oder nicht). Verfolgt man aus den gleichen Gründen, wie sie bei Versuchen am frontalen Focus näher erläutert wurden, die Rückbildung der Evipan-Narkose aus dem Stadium der fast völligen Potentialruhe, so treten ebenso wie beim präzentralen Focus als erste Potentialbildungen sehr zahlreiche, striatal allerdings isoliert stehende KSE mit starker Ausbreitungstendenz auf. Der KSA-provozierende Effekt der fast abgeklungenen Evipan-Narkose ist weniger deutlich als der der leichten Evipan-Narkose kurz nach der Injektion.

Die frequenten KSE mit starker Ausbreitungstendenz lassen sich aus dem Stadium der „black outs“ besonders leicht durch kurze *Ätherinhalationen* provozieren. Kurze Ätherbeatmungen während eines spontanen KSA können unter Aktivierung des Grund-ECG den KSA unterbrechen. Längere Ätherinhalationen bewirken, daß die striatalen KSE langsam zunehmende Nachentladungspotentiale und erhöhte Ausbreitungstendenz aufweisen, bis schließlich KSA auftreten. Wird die Ätherbeatmung fortgesetzt, werden schließlich alle Krampfpotentiale unterdrückt. Bei der Mehrzahl der Ätherversuche tritt die Unterdrückung der gesamten Krampfaktivität direkt im Anschluß an die Phase mit verlängerten Nachentladungspotentialen auf, ohne daß zuvor ein KSA provoziert wurde.

Diskussion¹

1. Die von BAGLIONI (1900) erstmalig durchgeführte lokale Applikation von Strychnin auf nervöse Substrate hat sich in den letzten 50 Jahren zu einer bevorzugten Methodik der neurophysiologischen Forschung über das Krampfgeschehen entwickelt. Besonders umfangreiche Untersuchungen wurden durchgeführt, seit von DUSSERDE BARENNE unter Anwendung elektrophysiologischer Methoden die sogenannte „Strychnin-Neuronographie“ beschrieben wurde (Literaturübersicht bis 1950 s. bei MORUZZI).

Da für unsere Untersuchungen über die Verlaufsdynamik corticaler Krampfpotentiale eine Versuchsdauer von mehreren Stunden notwendig war, erschien uns die Anwendung des chronisch wirksamen Strychninreizes zur Erzeugung corticaler Krampfpotentiale gut geeignet.

Bei ihren Untersuchungen über die Ausbreitung der „epileptischen“ Erregung am Cortex hat die Arbeitsgruppe von JANZEN u. MAGUN in Bestätigung älterer Befunde KORNMÜLLERS eine *topische* Differenzierung der Krampfpotentiale nach focalem Strychninreiz beschrieben. Unsere Befunde bestätigen diese Annahme einer topischen Charakteristik der bioelektrischen Potentialbildung bei corticalem Strychnin-Focus: Für die *präzentralen* Rindengebiete sind KSE-Gruppen am primären Focus ohne Generalisierungsneigung sowie fortgeleitete KSE mit anschließenden Spindelpotentialen am symmetrisch zum Focus gelegenen kontralateralen Rindenpunkt charakteristisch.

Für die *striatalen* Rindengebiete sind KSA mit Generalisierungstendenz typisch. Der symmetrisch zum primären Focus liegende kontralaterale Rindenpunkt wird von diesen KSA am spätesten erfaßt.

¹ Eine ausführliche Diskussion der Literatur unter Einschluß der Besprechung der Befunde bei *zwei* corticalen Strychninfoci findet sich am Schluß der II. Mitteilung.

Diese topischen Eigentümlichkeiten der corticalen Krampfpotentiale erweisen sich aber in längeren Versuchen in einem bestimmten Umfang als nicht völlig konstant: die KSE können bei einem präzentralen Strychninreiz isoliert oder in Gruppen stehen; die Zahl der KSE/Zeiteinheit ist Schwankungen unterworfen; am symmetrisch zum primären Focus gelegenen kontralateralen Rindenpunkt können fortgeleitete Krampfpotentiale phasenhaft auftreten und wieder verschwinden. Die KSA bei einem striatalen Focus sind in der Häufigkeit und in der Ausbreitungstendenz phasenhaft wechselnd.

Diese Änderungen der Krampfpotentialbildung stehen in Zusammenhang mit Änderungen der „Aktivität des Grund-ECG“ (background activity). Dabei ist es im Prinzip gleichgültig, ob die Aktivitätsänderungen des Grund-ECG spontan auftreten oder durch experimentelle Maßnahmen hervorgerufen werden. Zwar lassen sich reizspezifische Unterschiede bei der Modifizierung der topischen KS-Charakteristik nachweisen (vgl. z. B. die unterschiedlichen Befunde bei Äther- und Evipan-Narkose) — ausschlaggebend für die KS-Modifizierung ist aber weniger, wie die Änderung der „background activity“ hervorgerufen wird, als vielmehr die Qualität der Änderung des Grund-ECG, die erreicht wird (Aktivitätszunahme bzw. Aktivitätsabnahme).

Diese Beobachtungen mit Makroableitungen finden ihre Entsprechung in den Befunden von VERZEANO, NAQUET u. KING, die mit Mikroelektrodenteknik die Abhängigkeit des Entladungstyps neuronaler Einzelelemente von der Grundaktivität bei Ableitungen aus verschiedenen Thalamuskernen beschrieben.

Da nun die Arbeiten von MORISON u. DEMPSEY, AKERT, KOELLA u. HESS, MORUZZI u. MAGOUN u. a. die Steuerung und Modulierung des corticalen Aktivitätsniveaus durch die retikulären unspezifischen Projektionssysteme bewiesen haben (s. S. 381), muß letztlich angenommen werden, daß die Ausprägung corticaler Krampfpotentiale auch abhängig ist von den corticopetalen Einflüssen der Retikulär-Formationen.

Die Zusammenfassung der präzentralen KSE zu Gruppen unter gleichzeitiger Verringerung der Zahl der KSE/Zeiteinheit, die Unterdrückung fortgeleiteter KSE am symmetrischen kontralateralen Rindenpunkt, die Abschwächung der Nachentladungspotentiale bei striatalem Strychnin-Focus und die herabgesetzte Generalisierungstendenz striataler KSA — also alle die Phänomene, die bei einer spontanen oder experimentell provozierten Aktivitätszunahme des Grund-ECG auftreten — sind somit dadurch zu erklären, daß die Impulse aus dem retikulären Aktivierungssystem mit ihrem *desynchronisierenden* Effekt die Beeinflussung des Cortex durch das Dämpfungssystem überwiegen. Diese Ansicht wird durch Befunde nach Adrenalin-Injektionen bestätigt: die in den Arbeiten von DROHOCKI, GOLDSTEIN u. MINZ nachgewiesene corticale Frequenz-

steigerung nach i.v. Adrenalin-Injektionen ist nach BONVALLET, DELL u. HIEBEL auf eine Stimulierung des Aktivierungssystems zurückzuführen. In unseren Versuchen ließ sich die Aktivierung des Grund-ECG nach Adrenalin-Injektionen bestätigen. Darüber hinaus zeigen die Krampfpotentiale je nach Lage des Focus alle die Veränderungen, die für einen hohen corticalen Aktivitätsgrad charakteristisch sind¹.

Andererseits sind alle Veränderungen der Krampfpotentiale, die bei spontan *absinkender Aktivität* des Grund-ECG und in den Stadien leichter Narkose auftreten (Auflösung der präzentralen KSE-Gruppen unter gleichzeitiger Vermehrung der KSE/Zeiteinheit; Auftreten von fortgeleiteten präzentralen KSE am symmetrischen kontralateralen Rindenpunkt; Verstärkung der Nachentladungspotentiale im Anschluß an striatale Krampfpotentiale; Zunahme der Generalisierungstendenz striataler KSA), auf ein Überwiegen des *synchronisierenden* Einflusses des Dämpfungssystems auf die corticale Potentialbildung zurückzuführen.

Daß die Befunde in den Stadien *leichter* Narkose diesen Änderungen der KS-Charakteristik bei spontan eintretender Aktivitätsabnahme im Grund-ECG weitgehend entsprechen, findet seine Erklärung darin, daß das unspezifische Aktivierungssystem des Hirnstammes besonders narkoseempfindlich ist (FRENCH, VERZEANO u. MAGOUN; SCHNEIDER u. THOMALSKE). In den tieferen Narkosestadien kommt es dann zu einer allgemeinen Reduktion der bioelektrischen Aktivität.

Schlußfolgerung. Das corticale Grund-ECG ist also aufzufassen als ein elektrobiologischer Vorgang, der durch ein Aktivierungs- und ein Dämpfungssystem des Hirnstammes regulatorisch beeinflusst wird. Die *topische Spezifität der Krampfpotentiale* nach monofocaler Applikation von Strychnin am Kaninchen-Cortex erweist sich als *abhängig von der Aktivität des Grund-ECG*. Wir sehen in dieser *Abhängigkeit des Reizeffekts vom Ausgangswert* der regulatorisch beeinflussten Grundaktivität einen Hinweis für die Richtigkeit der eingangs angeführten Annahme, daß die corticale Krampfpotential-Bildung nach Strychninreiz den bekannten Regelmäßigkeiten in der Dynamik biologischer Vorgänge gehorcht (vgl. *Ausgangswertregel*, WILDER 1930/31; *Regelkreisprinzip*, SELBACH 1949/56).

2. Wichtiger noch als allein der Nachweis einer Abhängigkeit corticaler Krampfpotentiale vom Ausgangswert einer geregelten Grundaktivität ist

¹ Daß andererseits in Stadien extremer Adrenalinwirkung ebenso wie nach Pervitin focale KS-Salven mit gelegentlicher Generalisierungstendenz auftreten können, steht im Einklang mit den Befunden von RUF, der in seinen umfangreichen Untersuchungen über Dauerkrämpfe Adrenalin und Pervitin als krampffördernde Faktoren erkannte. Auch die von ДРОГОКТИ u. Mitarb. vertretene und experimentell belegte Annahme, daß nach Adrenalin eine zunehmende Zahl corticaler Neurone im Sinne eines „recruitment“ tätig wird, zeigt, daß Adrenalin außer einer stimulierenden Wirkung auf das Aktivierungssystem des Hirnstammes unter bestimmten Bedingungen auch noch einen krampffördernden Effekt haben kann.

für unsere Problemstellung die Tatsache, daß sich bei den Ableitungen elektrobiologische Phänomene finden, die nach unserer Ansicht als Effekt einer „*induktiven Tonussteigerung*“ zu erklären sind.

Voraussetzung für die Deutung der Dynamik corticaler Krampfpotential-Bildungen durch das Prinzip der induktiven Tonussteigerung war der Nachweis, daß die corticale Rhythmik der Regulation durch ein polar differenziertes subcorticales Steuerungssystem unterliegt. Wie nun bereits mehrfach hervorgehoben, haben neurophysiologische Untersuchungen der letzten Jahre in der Tat diese Regelung der Rindenrhythmik durch zwei, in ihrer Wirkung miteinander rivalisierende subcorticale Regelsubstrate bewiesen. Dadurch stellt sich die Frage, ob diese entgegengesetzt gerichteten Einflüsse voneinander unabhängig wirksam werden können oder ob sie bei ihrer Wirkungsentfaltung im Sinne der induktiven Tonussteigerung aneinander gekoppelt sind. Nach den Ansichten SELBACHS über die Dynamik der vegetativen Regelung wird der Vorgang des „stillen Ausgleichs“, des Pendelns um die physiologische Mittellage, ebenso wie das Phänomen des „kritischen Ausgleichs“, die krisenhafte Wiederherstellung der physiologischen Mittellage, am besten durch die Annahme einer induktiven Tonussteigerung erklärbar (hierzu vgl. auch die Ergebnisse DRISCHELS an der Pupillen-Motorik 1957).

Experimentell am leichtesten faßbar ist die induktive Tonussteigerung beim Auftreten sogenannter „Kipp-Phänomene“, bei denen rasch aufeinanderfolgend einander entgegengesetzte Wirkungsäußerungen beider Regelpartner in Erscheinung treten. SELBACH hat bei der Untersuchung der Pathophysiologie des epileptischen Anfalls den plötzlichen Wechsel von maximaler parasympathicotoner zu maximaler sympathicotoner Funktionsrichtung als Ursache für den abrupten Übergang aus der präparoxysmalen in die paroxysmale Phase epileptischer Anfälle aufgezeigt. Dieses Umkippen maximaler Erregungsphasen ließ sich aber am zwanglosesten mit der Annahme erklären, daß der klinisch manifeste Erregungsanstieg des einen (parasympathischen) Halbzentrums gleichzeitig oder sukzessiv von einem ebenso starken aber latenten Erregungsanstieg des anderen (sympathischen) Halbzentrums begleitet ist; im Augenblick des Umschwungs bricht die Maximalerregung des ersten Partners zugunsten der nun manifest werdenden Maximalaktion des anderen Partners zusammen.

Für die corticale Potential-Bildung und insbesondere für die corticale Krampfpotential-Bildung scheinen analoge Beziehungen als Folge subcorticaler Dämpfungs- und Aktivierungs-Einflüsse zu bestehen. Die Untersuchungen von CASPERS zeigten, daß die corticalen Spindelserien, die als „abrupt einschließende Gegenregulations-Impulse des retikulären Aktivierungssystems“ aufzufassen sind, immer dann auftreten, wenn beim Einschlafvorgang als Ausdruck einer kurzfristigen Aktivitätserhöhung des

Dämpfungssystem am Cortex träge Wellen auftreten. Den Spindelpotentialen folgen dann nochmals einige träge Wellen nach, die CASPERS als Ausdruck des „Zurückpendelns“ in die mittlere Funktionslage auffaßt.

CASPERS konnte also nachweisen, daß dem kurzfristigen Überwiegen des Dämpfungssystems regelhaft eine gegenregulatorische Funktionsäußerung des Aktivierungssystems folgt, die wiederum ein Überwiegen des Dämpfungssystems zur Folge hat, bis sich (in positiv gedämpfter Schwingung) das Grundniveau wieder einstellt (Dreiphasen-Vorgang, vgl. SELBACH 1938/54).

Bei unseren Untersuchungen konnten ähnliche dynamische Abläufe mit wechselndem Überwiegen der Dämpfungs- und der Aktivierungseinflüsse beobachtet werden. Unter striatalem Strychninreiz tritt nach einer kurzen Periode *träger* Wellen am Focus abrupt der KSA ein und dann manifestiert sich auf allen anderen corticalen Ableitpunkten als Ausdruck des einseitigen Überwiegens des Aktivierungssystems ein aktiveres, zumeist deutlich desynchronisiertes ECG. Aus diesem Befund läßt sich folgern, daß der Entstehung des focalen, regelmäßigen KS-Rhythmus vor dem Eintritt der Generalisierung das Zusammenwirken von focalem Strychninreiz und Impulsen aus dem Aktivierungssystem zugrunde liegt. Dem einseitigen Überwiegen der corticopetalen Impulse aus dem *Dämpfungssystem*, das durch die kurze Periode träger Wellen erkennbar wurde, folgt also auch hier abrupt eine Periode einseitigen Überwiegens der corticopetalen Einflüsse des *Aktivierungssystems*. Dann erst tritt die Generalisierung des KSA im Anschluß an einen kurzen Bewegungsstoß ein und am gesamten Cortex ist ein intermittierender KS-Rhythmus nachzuweisen. Diese labile Phase läßt sich als „Wettstreit“ zwischen den Einflüssen aus dem Aktivierungs- und denen aus dem Dämpfungssystem auffassen. Dem schlagartigen Verschwinden der Krampfpotentiale im gesamten Cortex folgt dann nochmals eine kurze Periode träger Wellen als Zeichen dafür, daß nun wieder die Impulse des Dämpfungssystems einseitig überwiegen, bis dann ebenfalls im Dreiphasen-Ablauf mit Rückkehr zur Mittellage die Einflüsse des Dämpfungs- und des Aktivierungssystems wieder die Homeostase eingenommen haben.

Schlußfolgerung. Dieser regelhafte Wechsel von vorherrschenden Einflüssen einerseits des Dämpfungs- und andererseits des Aktivierungssystems auf die corticale Potentialbildung im Ablauf eines KSA ist nach unserer Ansicht als Beweis für die Koppelung beider Systeme nach dem *Prinzip der induktiven Tonussteigerung* anzusehen.

Zusammenfassung

Entstehung, Anordnung und Ausbreitung der Krampfpotentiale bei einem Strychnin-*Einzel*-Focus wurden im ECG des Kaninchens mit folgendem Ergebnis untersucht.

1. Die durch andere Autoren beschriebene *topische Differenzierung* der corticalen Krampfpotentiale ließ sich durch unsere Untersuchungen bestätigen.

2. Die *Aktivität des Grund-ECG* ist spontanen Schwankungen unterworfen, die als Ausdruck der regulatorischen Einflüsse polar-differenzierter Stammhirn-Strukturen aufzufassen sind. Die *topische Charakteristik der corticalen Krampfpotentiale* erweist sich in ihrer Ausprägung als *abhängig vom Aktivitäts-Niveau des Grund-ECG*.

3. Periphere Reize oder Adrenalin, Pervitin und Narkotica (Evipan und Äther) ändern die Aktivität der aktivierenden und dämpfenden Stammhirn-Strukturen und dadurch auch die Aktivität des Grund-ECG. Die corticalen Krampfpotentiale zeigen bei diesen experimentell provozierten Schwankungen des corticalen Aktivitäts-Niveaus ihrerseits *Modifizierungen der topischen Charakteristik*, die denen bei spontanen Aktivitäts-Schwankungen analog sind.

4. Die Verlaufs-Analyse corticaler Krampfpotentiale unter aktivierenden oder hemmenden Einflüssen weist eine Dynamik auf, die den Funktions-Prinzipien bipolarer Regel-Systeme der allgemeinen Biologie entsprechen (*Ausgangswert-Abhängigkeit; Dreiphasen-Ablauf*).

5. Der corticale Krampfstrom-Anfall wird als „*Kipp-Phänomen*“, die Dynamik seiner vorbereitenden Phasen durch das Prinzip der „*induktiven Tonus-Steigerung*“ erklärt.

6. Damit wurden die in klinischer Beobachtung empirisch angenommenen Regeln der vegetativen Funktions-Dynamik durch das Experiment für das Zentralnervensystem bestätigt.

Literatur

- AKERT, K., W. P. KOELLA and R. HESS jr.: Sleep produced by electrical stimulation of the thalamus. *Amer. J. Physiol.* **168**, 260 (1952). — BAGLIONI, S.: Physiologische Differenzierung verschiedener Mechanismen des Rückenmarks (Physiologische Wirkung des Strychnins und der Carbonsäure). *Arch. f. Anat. Suppl.* **1900**, 193. — BONVALLET, M., P. DELL et G. HIEBEL: Tonus sympathique et activité électrique corticale. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **6**, 119 (1954). — BREMER, F.: Considérations sur l'origine et la nature des „ondes“ cérébrales. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 177 (1949). — CANNON, W. B.: Organization for physiological homeostasis. *Physiologic. Rev.* **9**, 399 (1929). — CASPERS, H.: Über die Auslösung corticaler Krampfstrompotentiale und ihre Beziehungen zu vegetativen Tonuschwankungen im Schlaf. *Z. exper. Med.* **125**, 596 (1955). — CASPERS, H., u. K. WINKEL: Die Beeinflussung der Großhirnrindenrhythmik durch Reizungen im Zwischen- und Mittelhirn der Ratte. *Pflügers Arch.* **259**, 334 (1954). — DAVIS, H.: Homeostase of cerebral excitability. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **2**, 243 (1950). — DEMPSEY, E. W., and R. S. MORISON: A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.* **135**, 281 (1942). — DRISCHEL, H.: Untersuchungen über die Dynamik des Lichtreflexes der menschlichen Pupillen. I. u. II. Mitteilung. *Pflügers Arch.* **264**, 145 u. 169 (1957). — DROHOOCKI, Z., L. GOLDSTEIN et B. MINZ: Action de l'adrénaline sur l'activité corticale du lapin. *Revue neur.* **94**, 145 (1956). —

FRENCH, J. D., M. VERZEANO and H. W. MAGOUN: A neural basis of the anesthetic state. Arch. of Neur. **69**, 519 (1953). — GELLHORN, E.: Physiological foundations of Neurology and Psychiatry. Minneapolis: University of Minnesota Press 1953. — GRÜTTNER, R.: Hirnelektrische Untersuchungen zur Frage der α -Wellen beim Kaninchen. Z. Naturforsch. **1**, 400 (1946). — HESS, W. R.: Die funktionale Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel: Benno Schwabe 1948. — HESS, R. jr., W. KOELLA and K. AKERT: Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **5**, 75 (1953). — JANZEN, R., R. MAGUN u. F. BECHER: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Ausbreitung der epileptischen Erregung. I. Mitteilg. Dtsch. Z. Nervenheilk. **166**, 223 (1951). — JASPER, H.: Diffuse projection systems: The integrative action of the thalamic reticular system. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **1**, 405 (1949). — JASPER, H., C. AJMONE-MARSAN and J. STOLL: Corticofugal projections to the brain stem. Arch. of Neur. **67**, 155 (1952). — JUNG, R.: Allgemeine Neurophysiologie. Hdbch. Inn. Med. V/1, p. 1. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953. — KORNMÜLLER, A. E.: Die bioelektrischen Erscheinungen der Hirnrindfelder. Leipzig: Thieme 1950. — MORISON, R. S., E. W. DEMPSEY and B. R. MORRISON: (1) Cortical responses from electrical stimulation of the brain stem. Amer. J. Physiol. **131**, 732 (1941). — (2) On the propagation of certain cortical potentials. Amer. J. Physiol. **131**, 744 (1941). — MORUZZI, G.: L'épilepsie expérimentale. Paris: Hermann & Cie. 1950. — MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem formation and the activation of the EEG. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **1**, 455 (1949). — MÜLLER-LIMMROTH, W., u. H. CASPERS: Theorien über den Entstehungsmechanismus der Spontanrhythmen im normalen Elektroencephalogramm. Klin. Wschr. **1956**, 337. — ROSE, M., u. S. ROSE: Die Topographie der architektonischen Felder der Großhirnrinde am Kaninchenschädel. J. of Psychol. **45**, 264 (1933). — ROSENKÖTTER, L.: Der „Excitationseffekt“ des Äthyläthers in der Evipannarkose im EEG des Kaninchens. Mschr. Psychiatr. **125**, 38 (1953). — ROSENKÖTTER, L., u. H. SELBACH: (1) Der Excitationseffekt des Äthyläthers in der Evipannarkose im EEG des Kaninchens. Klin. Wschr. **1952**, 477. — (2) Der Excitationseffekt und andere elektrobiologische Phänomene in Hirnrinde und Hypothalamus während der kombinierten Evipan-Äthernarkose. Anaesthesist. **1**, 110 (1952). — RUF, H.: Experimentelle Untersuchungen über Krampfverlängerung durch Sauerstoff und Adrenalin: Dauerkrämpfe nach einmaliger elektrischer Reizung oder Cardiazolgabe. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. **187**, 97 (1951). — SCHNEIDER, J., u. G. THOMALSKE: Betrachtungen über den Narkosemechanismus unter besonderer Berücksichtigung des Hirnstammes. Zbl. Neur. **16**, 185 (1956). — SCHÜTZ, E., u. H. CASPERS: Über die bioelektrische Hirnrindenaktivität und ihre Steuerung durch Stammhirnstrukturen. Z. Inn. Med. **9**, 1037 (1954). — SELBACH, H.: (1) Das Kippschwingungsprinzip in der Analyse der vegetativen Selbststeuerung. Fortschr. Neur. **17**, 128 (1949). — (2) Grundregeln der vegetativen Dynamik. Arch. Ohren- usw. Heilk. **163**, 250 (1953). — (3) Die cerebralen Anfallsleiden. Hdbch. Inn. Med. V/3, p. 1082. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953. — (4) Der generalisierte Krampfanfall als Folge einer gestörten Regelkreisfunktion. Ärztl. Wschr. **1954**, 845. — VERZEANO, M., R. NAQUET and E. E. KING: Action of barbiturates and convulsants on unit activity of diffusely projecting nuclei of thalamus. J. of Neurophysiol. **18**, 502 (1955). — WILDER, J.: (1) Zur Pharmakotherapie und -diagnostik der vegetativ-nervösen Erkrankungen. 20. Verh. Ges. Dtsch. Nervenärzte, Dresden, 18.—20. Sept. 1930, p. 362. — (2) Das Ausgangswert-Gesetz — ein unbeachtetes biologisches Gesetz; seine Bedeutung für Forschung und Praxis. Klin. Wschr. **1931**, 1889.

Professor Dr. H. SELBACH, Psychiatrische u. Neurologische Klinik
der Freien Universität, Berlin-Charlottenburg 9, Ulmenallee 30