

Aus der Neurologisch-Psychiatrischen Universitätsklinik in Debrecen, Ungarn
(Vorstand: Prof. P. JUHASZ)

Einfluß der Tiefe der Barbiturat-Narkose und der sensorischen Stimulation auf die „Schlaf-Aktivierung“ des Epilepsie-EEG

Von
FERENC KAJTOR

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Dezember 1963/8. April 1964)

Seit die Aufmerksamkeit durch GIBBS u. GIBBS²⁴ auf den Wert des *Schlaf-EEG* für diagnostische und lokalisatorische Fragen der Epilepsie hingelenkt wurde, bildete die „aktivierende“ Wirkung des natürlichen und künstlichen Schlafes auf Krampfpotentiale den Gegenstand zahlreicher Studien*.

In unserem EEG-Laboratorium werden seit 11 Jahren systematisch EEG in *Evipannarkose* abgeleitet, deren Gesamtzahl über 4000 liegt. In vorangehenden Arbeiten^{29-33,35} haben wir darauf hingewiesen, daß in einem Großteil der Fälle von Schläfenlappenepilepsie eine deutliche zeitliche Verschiebung, häufig sogar ein Antagonismus der maximalen „Aktivierung“ zwischen außen temporal und innen basal (nasopharyngeal, tympanisch und hippocampal) lokalisierten Elektrodenableitungen nachzuweisen ist. Fernerhin fanden wir, daß epileptiforme Potentiale an häufigsten in tiefer, in bestimmten Fällen in sehr tiefer Anaesthesia aufgezeichnet werden können. Auf Grund dieser Erfahrungen nahm ich an, daß das Schlafniveau für eine optimale Aktivierung der Krampfpotentiale in Hirngebieten verschiedener Struktur und Funktion verschieden sein dürfte.

In der vorliegenden Arbeit möchte ich diese Annahme durch weitere Beobachtungen stützen; zugleich möchte ich einige Faktoren und Mechanismen umreißen, welche die für die Aktivierung optimale Narkosetiefe und die Ergiebigkeit der Aktivierung determinieren können. Die wesentlichsten Ergebnisse dieser Untersuchungen und die daraus gezogenen Konsequenzen wurden andernorts bereits kurz beschrieben³⁴.

Material und Methoden

Es wurden nicht die vielen Varianten der EEG-Lokalisation und des EEG-Typus untersucht, sondern nur die wichtigsten Ereignisse während der Narkose.

* 11, 19, 23, 25, 26, 26a, 30, 36, 41, 42, 45, 46.

Von unserem reichen Krankengut wurden *110 Patienten* ausgewählt, deren Alter zwischen 10 und 45 Jahren schwankt. Jeder Proband war neurologisch gründlich durchuntersucht und in der Mehrzahl der Fälle ist auch eine PEG durchgeführt worden. Während der EEG-Aufnahme im Wachzustand ließen wir jeden Patienten hyperventilieren; in 51 Fällen haben wir auch eine Lichtreizung mit variabler Frequenz vorgenommen. Anschließend wurde eine 10%ige *Evipanlösung* mit 25 mg/10 sec Geschwindigkeit, in einer Gesamtmenge von 600–750 mg i.v. injiziert; bei Kindern betrug die Injektionsgeschwindigkeit mitunter nur 25 mg/15 sec und die Gesamtmenge 350–500 mg. Es gelang uns auf diese Weise, mit Evipan in jedem Fall eine tiefe, vielfach auch eine sehr tiefe *Narkose* herbeizuführen. In der Regel haben wir die EEG-Aufnahme auch während der Abnahme der Narkosetiefe, häufig sogar im somnolenten Zustand fortgesetzt.

Nach Vollendung der Evipangabe haben wir die Patienten durch einzelne und in Serien verabreichte *sensorische Reize* (elektrische Glocke, Händeklatschen, Zwickeln, Stechen, Kratzen an der Fußsohle, Ruf mit dem Namen, Aufforderung zur Ausführung einer Handlung) stimuliert. In 33 Fällen wurde diese Prozedur bis zum Abschluß der EEG-Aufnahme mehrfach wiederholt.

Die EEG-Ableitung erfolgte mit zwei Achtkanal-Geräten. Anlässlich der chirurgischen Entfernung des elektrischen Focus haben wir bei 23 Patienten auch ein ECoG hergestellt, bei 8 auch ein Hippocampogramm^{31,33}. Die Intensitätsänderungen der elektrischen Krampftätigkeit habe ich an Hand von 144 EEG bearbeitet, da wir bei 20 Patienten unter gleichbleibenden Bedingungen 2–4 Ableitungen gemacht haben. Ich habe die Krampfpotentiale gezählt und die Mittelwerte derselben je Minute in der zeitlichen Reihenfolge in einem Koordinatensystem graphisch dargestellt. — Der entfernte Schläfenlappen wurde in jedem Fall histologisch untersucht²⁶.

Ergebnisse

Das gesamte Krankengut zeigte bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine beachtliche Schlafaktivierung mit Ausnahme der Fälle, in denen das EEG bereits im Wachzustand eine intensive, spontane Spitzentätigkeit aufwies. Wenn spontane elektrische Entladungen in großer Zahl vorlagen, hat die Anaesthesia allem Anschein nach nicht aktivierend, sondern vielfach reduzierend auf die Zahl der Spalten gewirkt. Wir fanden jedoch zahlreiche Patienten, deren EEG im Wachzustand keine oder seltene Krampfpotentiale aufwies, bei denen aber die Narkose zu einer intensiven Aktivierung geführt hat. Zu dieser Gruppe gehören die 110 Patienten, über deren Untersuchungen anschließend berichtet wird.

Die Zusammenhänge zwischen Morphologie des EEG und der Tiefe der Narkose

Zur Bestimmung der Narkosetiefe habe ich mich neben den bekannten wellenmorphologischen Kriterien^{6,30,45} auf die klinische Beantwortungsfähigkeit gestützt. Auf diese Weise gelang es mir, ein eigenartiges Stadium der Anaesthesia abzugrenzen, welches während der Abnahme der Schlaftiefe, durch Verschiebung der Frequenz aus dem Delta-Theta-Streifen in das 9–18 c/s Gebiet und Spannungsabfall, also durch „Desynchronisierung“ entsteht. Die morphologische EEG-Veränderung

wurde von Verengung der Pupillen, Abnahme oder Ausfall des Cornealreflexes, Erschlaffung der Muskulatur, ausgeprägter Abschwächung der Reaktion gegen Weckreize begleitet. Dieses Schlafniveau dürfte dem 1. Stadium nach DEMENT u. KLEITMAN¹⁰, der „paradoxaen“ Phase oder dem „rhombencephalischen“ Schlaf nach JOUVET u. Mitarb.²⁷, bzw. dem IV. Stadium nach DELANGE u. Mitarb.⁹ des menschlichen Spontanschlafes entsprechen. Nachfolgend will ich diese Schlaftiefe als *paradoxe Phase* bezeichnen.

Die sich vertiefende Evipannarkose wird in unserem Laboratorium in die nachfolgenden 4 Phasen eingeteilt:

1. *Induktionsstadium* oder *Schlummer* (60—120 sec; Beta- und Alpha-Spindeln; Theta-Wellen und Vertex-Potentiale in zunehmender Zahl),

2. *oberflächlicher Schlaf* (120—240 sec; 14—8 c/s Spindeln, die Theta- und Delta-Gruppen füllen den größeren Teil der Ableitung),

3. *tiefer Schlaf* (240—360 sec; die hochgespannte Delta-Synchronisation ist komplett),

4. *sehr tiefe Narkose* (360—480 sec; generalisierte Flachschnitte — „black outs“ — von 2—4 sec Dauer in einer langsamen Grundtätigkeit mit geringer werdender Spannung und sich vermehrender Frequenz).

Die paradoxe Phase hat sich für das generalisierte Auftreten der Krampftätigkeit, vor allem des 3 c/s Spitzen-Wellen-Musters und der myoklonischen multiplen steilen Wellen-Gruppen, als sehr ungünstig erwiesen. Ähnliches wurde von DELANGE u. Mitarb.⁹ während des IV. Stadiums des Spontanschlafes des Menschen beobachtet. Sie fanden, daß im IV. Stadium das P.M. Muster verschwindet, wogegen die temporalen steilen Wellen, wenn auch mit verringelter Spannung, erhalten bleiben. Wir beobachteten, daß diese an das IV. Stadium des Spontanschlafes gemahnende Phase der Anaesthesia auch eine sinusoide elektrische Tätigkeit des Hippocampus mit leichter Frequenzvermehrung bewirkt, unter gleichzeitiger prägnanter Abnahme der Spannung und hochgradiger Abschwächung der Krampftätigkeit (Abb. 4f).

Nach unserer Erfahrung wurde irgendeine Form der epileptiformen Entladungen sowohl während des Einschlafens, als auch während der Abnahme der Narkosetiefe, also während beinahe jeder Tiefe der Narkose maximal aktiviert. Wenn die EEG-Untersuchung in der Anaesthesia bei demselben Probanden unter gleichen Bedingungen wiederholt wurde, trat die größte Zahl der Krampfpotentiale bei der gleichen Schlaftiefe und annähernd zur gleichen Zeit auf wie in der vorangegangenen Ableitung. Auf der graphischen Darstellung wies die Verteilung der Spitzen und steilen Wellen zum annähernd gleichen Zeitabschnitt der Narkose die höchsten bzw. die geringsten Frequenzen auf; die Art der Verteilung erfuhr also keine Änderung.

Verhältnis von Typus und Lage der elektrischen Entladung zur Narkosephase mit optimaler Aktivierung

I. Generalisierte Epilepsien

a) Es erfolgte eine hochgradige Aktivierung des mit Anfällen vom P.M.-Typus vergesellschafteten bzw. interiktal auftretenden 2,5 bis 3,5 c/s *Spitzen-Wellen-Musters* bereits in der initialen Phase des Evipanschlafes *vor* der Dominanz der Delta-Synchronisierung (14 Fälle). Nach dem Auftreten von Delta-Gruppen nahm die Intensität der Aktivierung

im allgemeinen ab; sobald die Delta-Tätigkeit Raum gewonnen hatte, wurden die zusammenhängenden Serien kürzer, irregulär, die Spitzen-Komponenten nahmen an Zahl ab. Nach völliger Entfaltung des Delta-Rhythmus trat eine Desorganisation des P.M.-Musters ein, welches dann gänzlich verschwand. Während der spontanen oder durch periphere Reizung beschleunigten Abnahme der Narkosetiefe traten anfänglich Zwischenformen auf; allmählich erfolgte eine Reorganisation des typischen Musters und an der Grenze zwischen oberflächlichem Schlaf und Somnolenz erreichte die verzögerte Aktivierung ein neuerliches Maximum (Abb. 1). Der Ablauf der Aktivierung weist also

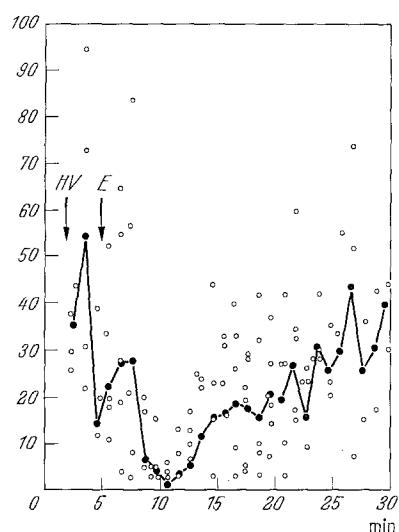


Abb. 1. Einfluß der HV und der Narkose (E) auf generalisierte 3 c/s S-W-M (6 Kranke). Ordinate: Zahl der Komplexe pro min

eine ausgesprochene Ähnlichkeit mit den Beobachtungen während des natürlichen Schlafes auf, da die P.M.-Muster und die myoklonischen Gruppen am häufigsten zu Beginn des natürlichen Schlafes, während des Einschlafens zu beobachten sind⁹.

b) Die *multiplen Spitzen-Gruppen* des myoklonischen Mechanismus haben sich gegen die Evipanwirkung als etwas stärker empfindlich erwiesen, unabhängig davon, ob sie mit primären (z. B. durch subakute Panencephalitis bedingten) oder sekundären (z. B. mit einem primären temporalen Herd verknüpften) myoklonischen Zuckungen vergesellschaftet waren (4 Fälle). Nach sehr kurzer und geringgradiger Aktivierung während des Einschlafens reduzierte sich ihre Zahl in kurzer Zeit bis zum völligen Verschwinden. Vor dem Aufwachen, während des Überganges vom oberflächlichen Schlaf in den Schlummerzustand, wiesen sie jedoch eine ausgiebige Aktivierung auf (Abb. 2).

c) Das Maximum der Entladungen wurde in einer kleineren Gruppe von Epileptikern von den *nasopharyngealen* Elektroden aufgenommen; in dieser Probandengruppe erwies sich die sehr tiefe Anaesthesia als die

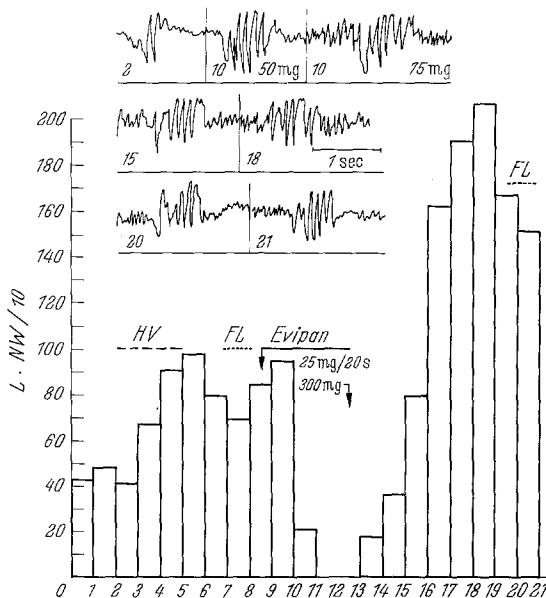


Abb. 2. Durch *HV*, *Fl* (Flicker) und *E.* verursachte Änderungen. Bilaterale Gruppen von steilen Wellen im Falle von primärer myoklonischer Epilepsie (Panencephalitis). Die Nummer an jedem Kurvenstück ist identisch mit der an der Abszisse gegebenen Minute der Ableitung. An der Ordinate sind die Längen der Gruppen und die Zahl der die Gruppen bildenden steilen Wellen nach der Formel $\frac{L \cdot NW}{10}$ je min dargestellt. *L* Länge in mm gegeben; *NW* die Zahl der steilen Wellen

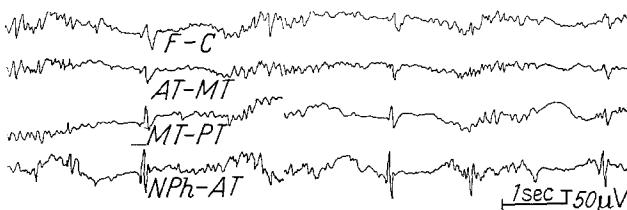


Abb. 3. Die Aktivierung kulminiert in der sehr tiefen Narkose. *AF* vordere frontale; *C* centrale; *AT* vordere temporale; *MT* mittlere temporale; *PT* hintere temporale; *NPh* nasopharyngeale

optimale Narkosetiefe (7 Fälle). Die beidseitig gleichzeitigen, auffallend steilen Wellen traten in den flachen Perioden („black outs“) auf, seltener zu Beginn oder Ende der Ausbrüche („bursts“) zwischen diesen flachen Perioden (Abb. 3).

II. Fokale (partielle) Epilepsien

1. Bei Herden des *Temporallappens* war in der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine hochgradige Verstärkung der Krampftätigkeit

während der Narkose zu verzeichnen. In bezug auf die optimale Schlaftiefe waren bei der Aktivierung sowohl mit äußerem temporalen als auch mit basalen Elektroden verschiedene Typen zu erkennen (70 Fälle).

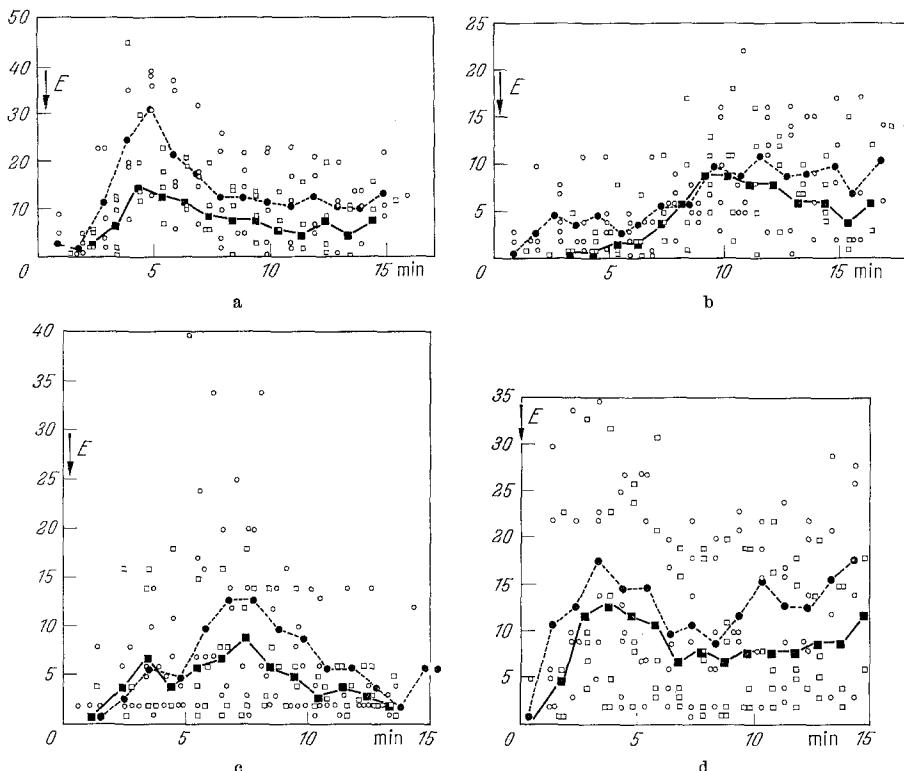


Abb. 4. a Häufung der Krampfpotentiale im tiefen Schlafe (5 Fälle). Die gefüllten Kreise zeigen die durchschnittliche Zahl der mit der nasopharyngealen Elektrode aufgenommenen Entladungen; die großen Vierecke schildern die Mittelwerte der über dem äußeren temporalen Gebiete abgeleiteten Krampfpotentiale pro min. b Der Höhepunkt der Aktivierung ist während der Abnahme der E zu finden (5 Patienten). Bezeichnung wie auf Abb. 4a, c Die tiefe und sehr tiefe Anästhesie enthalten beide die reichlichste Aktivierung (6 Epileptiker mit temporalem Herd). d Die aktivierten Entladungen weisen je eine Häufung während des Einschlafens und des ausklingenden Epipanektes auf (6 Fälle mit Temporallappen-Epilepsie)

a) Die zahlenmäßige Vermehrung der Krampfpotentiale erreichte das Maximum während des Einschlafens, während des Zustandekommens der vollständigen Delta-Synchronisierung. Durch eine weitere Vertiefung der Anästhesie wurden die Entladungen bereits gehemmt, durch die sehr tiefe Narkose in einigen Fällen beinahe gänzlich zum Verschwinden gebracht (Abb. 4a).

b) Die Aktivierung wies ihren Höhepunkt im Laufe der Abnahme der Narkosetiefe, im oberflächlichen Schlaf sowie an der Grenze der Somnolenz auf (Abb. 4b).

c) Die steilen Wellen und Spitzen traten in der tiefen und sehr tiefen Anaesthesia in der größten Zahl auf (Abb. 4c).

d) Eine Häufung von Krampfpotentialen bildet sich während des Einschlafens, die andere vor dem Erwachen. In bestimmten Fällen war auch ein drittes Maximum zu sehen, in der sehr tiefen Narkose (Abb. 4d).

e) Die Aktivierung war schwach: die Zahl der Entladungen war nicht hochgradig genug, um die Aktivierung zumindest durch eine überragende Spitze zu charakterisieren, die Krampfpotentiale bildeten nur kleine Gruppen.

f) Die Reaktion des hippocampalen und äußereren temporalen corticalen Herdes auf das Evipan war bei demselben Probanden verschieden (vier Fälle). Während des Einschlafens wurde der Hippocampus bei keinem Probanden in nennenswertem Ausmaß aktiviert; im tiefen Schlaf wurden die Entladungen bei 3 Patienten ausdrücklich gehemmt. Im Gegensatz hierzu war an der temporalen Rinde in drei Fällen eine sehr deutliche Verstärkung der elektrischen

Krampftätigkeit während der Vertiefung der Narkose zu beobachten. So ist zwischen Hippocampus und Temporalrinde ein gewisser Antagonismus entstanden^{31,33}. Interessanterweise sind in diesen Fällen von den basalen Elektroden zahlreiche, unabhängige oder auch gleichzeitig aufgetretene Spitzen in dem präoperativen EEG aufgezeichnet worden.

Die Änderungen der Summen der Krampfpotentiale je Minute während der Anaesthesia waren bei Gebrauch von temporalen Haut- und basal angebrachten Elektroden unter 70 Fällen von Temporallappen-Epilepsie in 47 Fällen annähernd parallel. Innerhalb der gemessenen Zeiteinheiten wiesen jedoch die Maxima der Entladungen Schwankungen zwischen den beiden Gebieten auf. In den restlichen 23 Fällen war beim Vergleich der temporalen und basalen Ableitung eine wechselnd stark ausgeprägte Verschiebung des Zeitpunktes mit maximaler Aktivierung festzustellen. Im allgemeinen fanden wir, daß die basalen Ausbrüche während des Einschlafens, in der oberflächlichen Narkose, die äußere temporale Krampftätigkeit hingegen während der tiefen Narkose am intensivsten waren (Abb. 4e).

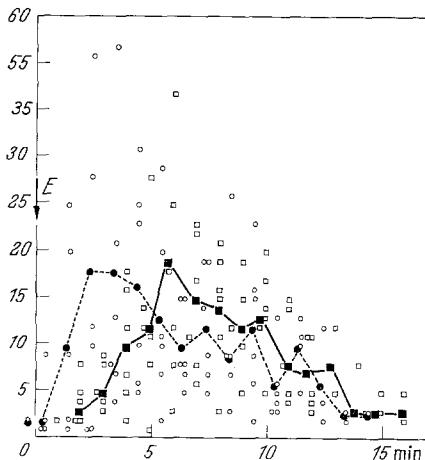


Abb. 4e. Die Aktivierung in der basalen Ableitung geht der in den äußeren temporalen Elektroden voraus (6 Fälle mit temporalem Herd)

2. Die epileptiforme Aktivität der Herde der *zentralen* Region wurde durch die Narkose nur geringgradig verstärkt bzw. induziert (13 Fälle; Abb. 5a). Die Aktivierung war nur ausnahmsweise von einer Ausgiebigkeit, wie wir sie an der Mehrzahl der Patienten mit Temporallappen-



Abb. 4f. Basotemporaler elektrischer Herd; Schlaf-ECOG von der freigelegten vorderen hippocampalen Oberfläche; 1 Wachzustand; 2 unmittelbar nach 1 g Evipan; 3 am Ende der 9. min ein 6—7 c/s sinusoider Rhythmus; 4 Anfang der 15. min; 5 Ende des 17. min, Ablachung des sinusoiden Rhythmus mit deutlicher Abnahme der Spizentätigkeit; 6 Ende der 19. min unmittelbar vor der sensorischen Stimulation; 7 unmittelbar nach der Stimulation 1.; riesige Aktivierung der hippocampalen Krampfspitzen mit gleichzeitigem Verschwinden des sinusoidalen Rhythmus; 8 unmittelbar nach der Stimulation 2.; 9 die 24. min, sogleich nach dem Erwecken Verringerung der Krampfspitzen mit Rückkehr der Delta-Wellen der Hintergrundtätigkeit. (Patient mit partieller Ammoniaksklerose im entfernten vorderen Schläfenlappen)

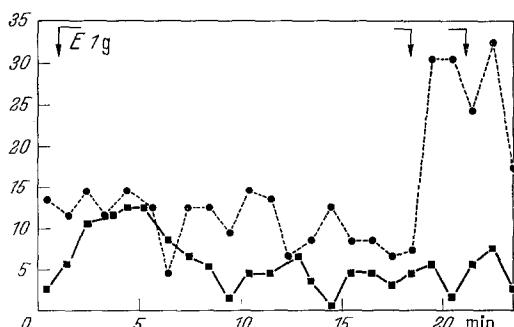


Abb. 4g. Diagrammatische Darstellung der auf Abb. 4f vorgeführten ECOG. Die Kreise zeigen die Summe der hippocampalen Spizten und die Vierecke die Zahl der äußeren temporalen Spizten. Die zwei Pfeile nebeneinander deuten die zweimaligen, prothriahierten, durch akustische und nociceptive Reize ausgelösten Stimulierungen an

Epilepsie beobachtet hatten. Eigenartigerweise waren während des Evipanschlafes Spitzen in großer Zahl bei einer Patientin aufgetreten, deren klinische fokale Anfälle im EEG beinahe ohne Krampfpotentiale und sonstige Abnormitäten abliefen (Abb. 5 b). Als optimale Schlaftiefe erwies sich hier diejenige, in welcher die langsamten Wellen mit 9—13 c/s hohen Spindeln vermischt waren, d. h. in der initialen und finalen Phase der Narkose, im oberflächlichen Schlaf. Dies stimmt mit Beobachtungen von SCHWARTZ u. GUILBAUD⁴³ überein. Nach ihren Erfahrungen entstehen Jackson-Anfälle vorwiegend zu Beginn des spontanen Nachschlafes und in der Zeit vor dem Erwachen.

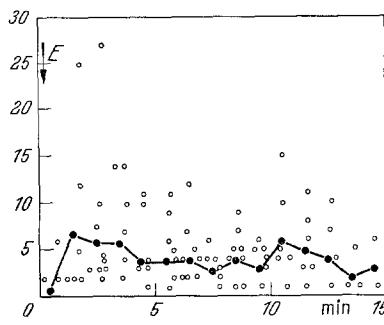


Abb. 5a. Aktivierung zentraler Herde durch E
(9 Patienten)

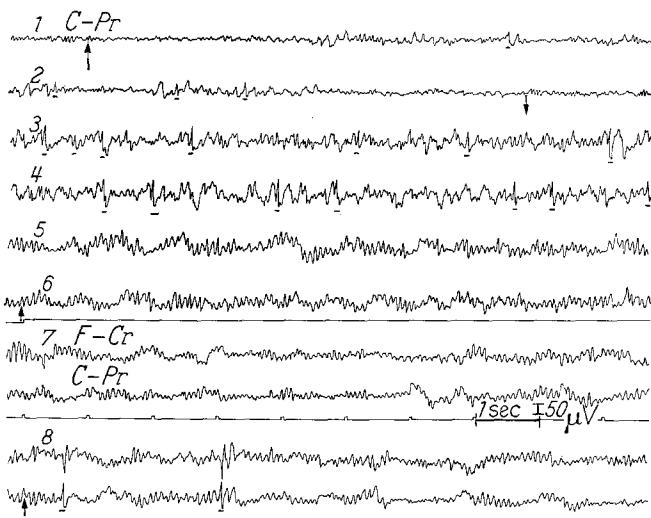


Abb. 5 b. Eine Patientin mit *fokalen motorischen Anfällen*; alle Kurvenstücke wurden aus demselben EEG ausgeschnitten. C central; P parietal; F frontal; r rechts. Streifen 1—2: spontaner klinischer Anfall zwischen den zwei Pfeilen; Streifen 3—4: durch E ausgelöste Schlaftaktivierung mit einer Kulmination während des Einschlafens im oberflächlichen Schlaf; Streifen 5—6: fortlaufende Ableitung in der ausklingenden Narkose, in welcher die elektrische Glocke keine Aktivierung zur Folge hat; Streifen 7—8: zeigen eine durch akustische Stimulierung präcipitierte kurze Aktivierung am Anfang des Streifens 8

III. Kombination des generalisierten und partiellen Mechanismus

Bei zwei Patienten, die nach mehreren Jahren von Anfällen temporaler Genese an hiervon unabhängigen, generalisierten myoklonischen Zuckungen gelitten haben, haben sich die beiden epileptischen bio-

elektrischen Muster während der Narkose verschieden verhalten. Die beidseitigen Spitzengruppen, die im Wachzustand ziemlich häufig waren, sind 2 min nach Beginn der Evipan-Darreichung verschwunden, wogegen die Aktivierung des basalen

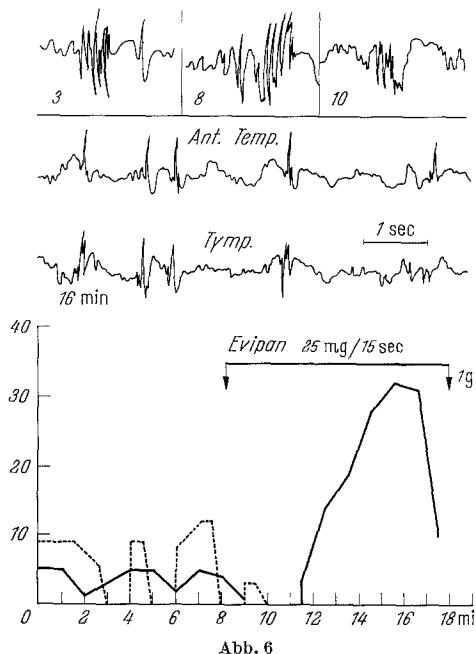


Abb. 6

Abb. 6. Temporale Epilepsie mit sekundärer Myoklonie. Die Nummer an allen Kurvenstücken ist identisch mit der an der Abszisse gegebenen Minute des EEG; auf der Ordinate ist die Zahl der Spitzen pro Minute zu lesen; unipolare Ableitung mit „average“ Elektrode. - - - myoklonische; — temporale Krampfpotentiale; — tymp. tympanische Elektrode

Abb. 7a. Patient mit äußerem elektrischem Herd des linken Temporalpols. Reihenpaar 1 und Streifen 2 sind während der paradoxen Phase in der 13. min, Streifen 3—6 und Reihenpaar 4 in 17. min und 7—9 in 21. min fortlaufend abgeleitet; am Anfang 8 beim Pfeile Augenöffnung infolge imperativer Aufforderung; in 9 orientierende Kopfdrehung mit geöffneten Augen (durch eine Linie markiert)

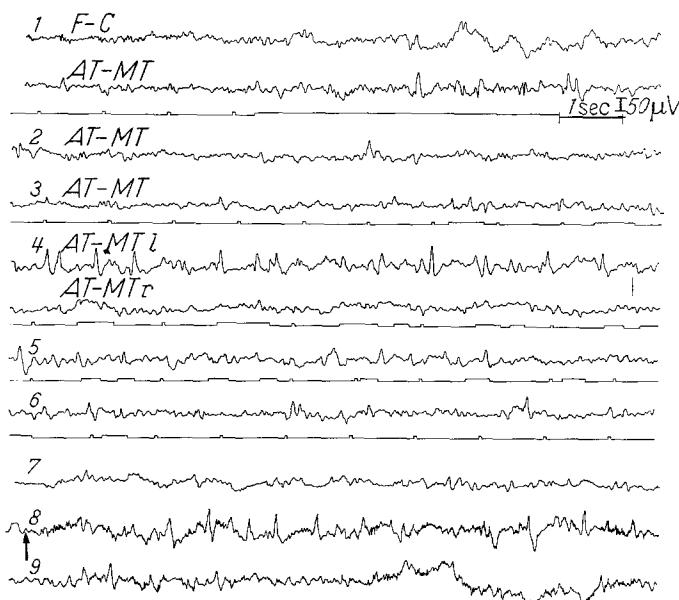


Abb. 7a

und vorderen temporalen Herdes in der 4. min angefangen und das Maximum in der 7—8. min, in der sehr tiefen Narkose erreicht hat (Abb. 6).

IV. (Sekundärer) Spiegelherd

Bei der Mehrzahl der Patienten, besonders mit temporaler oder centrofrontaler epileptiformer Aktivität, wurden die Entladungen über beide Hemisphären durch die Narkose facilitiert, obwohl sich im Wachzustand das eine homologe Gebiet beinahe gar nicht manifestiert hatte. Die aktivierten Krampfpotentiale waren in variabler Proportion zu beobachten, unabhängig voneinander oder zu gleicher Zeit in identischen Regionen. Die Entladung des Spiegelherdes erfolgte im allgemeinen etwas später in einer weiter fortgeschrittenen Phase der Barbituratnarkose, sie wurde aber beim beginnenden Nachlassen der Schlaftiefe schlagartig schwächer. Der Spiegelherd verstärkt also seine Tätigkeit später und kommt aus der optimalen Schlaftiefe früher heraus als der Hauptherd (Abb. 7a und b). Bei sehr vertiefter Narkose sieht man aber mitunter, daß die Aktivierung des sekundären Herdes gegen den antikonvulsiven Effekt des Barbiturats widerstandsfähiger ist, also ein tieferes Narkoseniveau verträgt als der Primärherd.

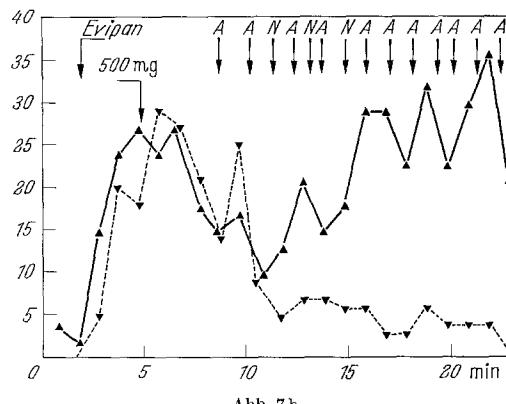


Abb. 7 b

Aus demselben elektrographischen Material; an der Ordinate die Zahl der Krampfpotentiale pro Minute. — dominanter Focus; - - - Spiegelherd; A akustische; N nociceptive Stimuli

Der Effekt der sensorischen Reizung während der Narkose

Während der iterativen und akustischen oder nociceptiven Reizung in der Anästhesie waren die peripheren Reize vielfach von keiner, auf eine verstärkte epileptiforme Tätigkeit hinweisenden Änderung des EEG gefolgt. Wenn auch eine sensorische Aktivierung auftrat, war diese zumeist von kurzer Dauer, weder auffallend, noch konsequent nachweisbar. Die wiederholte Auslösung reichlicher Krampfpotentiale konnte eher nur ausnahmsweise beobachtet werden; sie trat vor allem bei Temporal-lappenherden in Erscheinung^{29-31,33}. Dieser Befund zeugt dafür, daß der Erfolg der Stimulation von mehreren Faktoren abhängt, von welchen einige auch angegeben werden können:

a) Die aktuelle Phase der Narkose (Tiefe, definiert durch die Wellenmorphologie und durch die Responsivität); b) das Ausmaß der durch die Reize bedingten Verringerung der Schlaftiefe, was von der Intensität, Dauer der Stimulation, von der Art des applizierten Reizes sowie von der Menge der injizierten Evipans abhängt; c) die in der Grundtätigkeit ausgelöste morphologische Änderungen („Synchronisation“ bzw. „Desynchronisation“); d) die Progression des lokalen, epileptogenen Gewebsprozesses, d. h. die Zahl der epileptisch gewordenen Neurone, der Grad ihrer Hyperexcitabilität, ferner die Stärke der auf organisierte, synchronisierte epileptiforme Entladungen gerichteten Tendenzen.

In denjenigen Fällen, in welchen die Schlafaktivierung in der tiefen und sehr tiefen Anaesthesia ihren höchsten Grad erreicht, werden die Entladungen durch die sensorisch-stimulatorisch bedingte Verringerung der Schlaftiefe in der Regel schlagartig unterdrückt.

Das Wiederauftreten der generalisierten 3 c/s Spitzen-Wellen-Serien und der myoklonischen Wellengruppen nach der Suppression in vertiefter Narkose wird durch die Reizung so lange gefördert, bis die Schlaftiefe in den Bereich der einfachen klinischen Responsibilität verringert wird. Auf diesem Schlafniveau, in einem der Somnolenz naheliegenden Zustand, werden die spontan auftretenden elektrischen Anfälle durch eine intensive Stimulation, wie intermittierendes Läuten über 2–5 sec, bereits unterbrochen bzw. ausgelöscht.

Wesentlich abwechslungsreicher ist die fokale Krampftätigkeit während der Einwirkung der sensorischen Stimulation. Auch hierbei tritt der günstige Effekt der abnehmenden Narkosetiefe in Erscheinung, wenn die Anaesthesia ausreichend tief war. Wenn jedoch der Weckkreis zu intensiv zur Geltung kommt, kann die Aktivierung infolge der Entstehung der paradoxen Schlafphase in eine Hemmung (Inhibition) umschlagen. In der paradoxen Phase kommt wiederum ein neuer Facilitationsfaktor zur Geltung: die Responsivität vom *generellen Synchronisierungscharakter*, welche durch die Stimulation in der verhältnismäßig frequenten und abgeflachten Hintergrundtätigkeit präcipitiert wird. Die reizungsbedingte generelle, aber in der Hemisphäre des Focus stärker ausgeprägte Verlangsamung und Spannungszunahme stellt ebenfalls einen, vor allem für die Entladung der temporalen epileptogenen neuronalen Organisation günstigen Zustand dar (Abb. 7a).

Die Stimulierung während einer „spontanen“ Synchronisierungsperiode kann sofort einige Spitzen produzieren („on effect“, Abb. 5b). Wenn jedoch die Reizung in der abgeflachten und irregulären Phase, im paradoxen Stadium einsetzt, nimmt es etliche Sekunden in Anspruch, bis die Aktivierung in Gang kommt (Abb. 7a und b). Die manifest gewordene Aktivierung kann auch durch fortlaufende Stimulation nicht am Maximum erhalten werden; im Gegenteil, es setzt bald eine Abnahme

der Spannung und der Zahl der Spitzen ein, zum Schluß hört die Entladung während der Stimulation auf. Dieses Phänomen zeugt für die allmähliche Manifestation eines Hemmungsfaktors (Abb. 7 a und b).

Die Stimulation kann aber auch eine *sofortige Hemmwirkung* entfalten, wenn sie während einer spontan entstandenen rhythmischen Entladung appliziert wird. In diesem Fall kann durch die einsetzende Stimulation jegliche Entladung binnen 1 sec unterdrückt werden (Abb. 8).

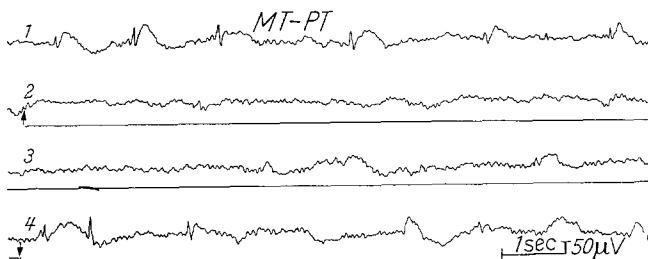


Abb. 8. Einseitiger temporaler Herd, fortlaufende Aufnahme; zwischen den Pfeilen ununterbrochene Stimulierung (durch eine Linie markiert) mit elektrischer Glocke

Während der Hemmung ist zugleich eine Verflachung und Frequenzvermehrung der Grundtätigkeit wahrzunehmen. Nach Aufhören der Stimulation können die Krampfpotentiale rückschlagartig zurückkehren, und zwar in Form einiger weniger steiler Wellen („off effect“, Abb. 7 a—b und 8). Es kann auch vorkommen, daß die protrahierte Stimulation während der oberflächlichen Narkose in dem hochgespannten, langsame Wellen enthaltenden EEG keine Krampfpotentiale aktiviert, sondern diese nur in einen der paradoxen Phase entsprechenden elektromorphologischen Zustand umwandelt.

Bei einzelnen Patienten mit Temporallappenepilepsie löst eine anhaltende akustische Reizung während der paradoxen Phase „recruitment“ nachahmende Entladungen aus, wobei die steilen Wellen Gruppen von allmählich zunehmender, dann abnehmender Spannung bilden (Abb. 7 a und b). Diese lebhafte Responsivität läßt sich mitunter mehrere Minuten lang verfolgen; auf dem Wege zum Erwachen wird sie immer stärker, bis sie gleichzeitig mit dem Auftreten orientierender Bewegungen verschwindet. An einem Kranken konnten wir diese Aktivierung von „waxing and waning“-Charakter 13 min lang studieren. Nach meinen Beobachtungen trat die recruitment-artige Entladung also bei Applikation von für den Kranken bedeutungsvollen akustischen Reizen auf, und zwar im Anschluß an das Öffnen der Augen ohne Adversion, während der Kranke die Augen offenhielt; sie wurde durch den Orientations-attentiven Mechanismus der spontanen Kopfdrehung gänzlich unterdrückt

(Abb. 7a). Es konnte aber auch bei anderen Patienten die Beobachtung gemacht werden, daß, sobald der grobe Orientierungsprozeß den somnolenten Zustand durchbrochen hatte, die Krampfpotentiale parallel mit der Desynchronisierung des EEG verschwanden.

Vom *Hippocampus* kann während des Nachlassens der Narkose ein kontinuierlicher, regelmäßiger, sinusoider 7–8 c/s Rhythmus aufgenommen werden, der von verhältnismäßig geringer Spannung ist³³; zugleich läßt sich von der Großhirnrinde Beta-Spindelbildung ableiten. Dieser Zustand dürfte aller Wahrscheinlichkeit nach die wellenmorphologische Manifestation der „paradoxen“ Schlafphase des Menschen im Hippocampus sein — ähnlich der an Katzen gemachten Beobachtungen³⁴. Wenn wir während der Vorherrschaft dieses sinusoiden Rhythmus eine nociceptive oder akustische Stimulation applizieren, stört bzw. unterbricht diese den paradoxen Schlafmechanismus, und im Hippocampus entsteht — parallel mit der Zerstörung des sinusoiden Musters — eine hochgradige Aktivierung der Krampfpotentiale (Patient mit Ammonshornsklerose); jedoch ist dem gleichzeitig von der äußeren temporalen Rinde gewonnenen ECoG nur eine unbedeutende Spitz-Aktivierung abzuleiten (Abb. 4f und g^{33,35}). Dieselbe Stimulierung kann aber — in tiefer Anaesthesia appliziert — die Entladung im Hippocampus und in den Temporalrinde gleichzeitig unterdrücken; das Absetzen der Stimulation kann in beiden Gebieten eine Rückschlagsaktivierung induzieren³¹.

Bei temporaler Epilepsie wird der *dominante Focus* im Verhältnis zum Spiegelherd früher, intensiver und anhaltender aktiviert, wenn während des Schlafes peripherie Stimulationen angewandt werden. Vom peripheren Influx wird der dominante Herd zu Entladungen in zunehmendem Maße angeregt, während der schwächere homologe Herd durch die Stimulation unterdrückt werden kann (Abb. 7b). Zur Aktivierung gesellt sich eine Frequenzabnahme und Amplitudenvergrößerung des Hintergrund-EEG, was auf der Seite des Spiegelfocus geringgradig ist. Differente Natur und differentes Verhalten der verschiedenartigen zwei Herde spiegeln sich scharf in ihrer Reaktion auf sensorische Stimulation.

Formänderungen des epileptiformen Potentials in der Narkose

Die während des Epipanschlafes auftretenden steilen Wellen und Spitzen sind mit den im Wachzustand, interiktal oder ictal beobachteten der Form nach nicht identisch; dies gilt in gleicher Weise für die in verschiedenen Narkosetiefen aktivierten Krampfpotentiale. In den meisten Fällen wachsen Spannung und Dauer der Potentiale parallel mit dem Ausmaß der Synchronisation der Grundtätigkeit. Sobald aber die Aktivierung kulminiert, löst sowohl die weitere Vertiefung der Narkose als

auch die Unterbrechung der Evipan-Darreichung einen entgegengesetzt gerichteten Prozeß aus.

In bestimmten Fällen erleiden die ein vorderes temporales Maximum aufweisenden aktivierten, negativen Spitzen an der Grenze der tiefen und sehr tiefen Anaesthesia einen Phasenwechsel; sie werden positiv, zugleich aber wesentlich niedriger. Dieses Phänomen ist die Folge einer Verschiebung des Epizentrums der Entladung vom temporalen Pol auf das mittlere temporale Gebiet. Die geschilderte Veränderung ist reversibel: beim Nachlassen der Schlaftiefe kehrt die Positivität der Spitzen in Negativität um, das Epizentrum der Krampftätigkeit liegt wieder am Temporalpol.

Diskussion

Nach den Angaben der Literatur ist im natürlichen wie im künstlich herbeigeführten Schlaf das Stadium der Somnolenz bzw. des oberflächlichen Schlafes für die Facilitierung epileptiformer Abnormitäten am günstigsten^{11,23,48,50,51}. Man könnte daher den Schluß ziehen, daß der Schlafaktivierung verhältnismäßig einfache, generelle, an allen Epileptikern identische funktionelle Veränderungen zugrunde liegen. Wir haben bildlich gezeigt, daß die Patienten mit generalisierter oder auch fokaler Epilepsie in bezug auf die reichste Aktivierung herbeiführende, individuell-optimale Narkosetiefe in verschiedene Gruppen einzuteilen sind. Man kann also verschiedene Typen unterscheiden, deren Optimum in nicht-identischen Bereichen der Narkosetiefe liegt; die paradoxe Phase stellt nie das Optimum dar.

Wahrscheinlich sind die in der sehr tiefen Anaesthesia gehäuft auftretenden bihemisphärialen, gleichzeitig oder alternierend erscheinenden Entladungen subcorticalen Ursprungs, wie dies von SCHNEIDER u. THOMALSKE⁴⁵ bereits früher angenommen wurde. Die zu den oben geschilderten Entladungen führenden Pathomechanismen können keinesfalls mit denjenigen identisch sein, welche das generalisierte 3 c/s Spitzen-Wellen-Muster bzw. die myoklonischen multiplen Spitzen bedingen. Insbesondere fällt die Verschiedenheit des Typus in den Narkose-Elektrogrammen auf, die mit basalen und temporalen Elektroden aufgenommen wurden. Unsere Erfahrungen lassen uns vermuten, daß die Schlafaktivierung das Ergebnis mehrerer lokaler Faktoren und mehrfacher Einflüsse ist, wobei in der Determination des Erfolges der Barbiturat-Aktivierung die nachfolgenden Faktoren anzunehmen sind:

- a) Die Quantität der im Wachzustand spontan auftretenden Krampfpotentiale;
- b) die Sicherung der optimalen Narkosetiefe;
- c) das klinische und elektrische Bild der Entladung;
- d) der Ursprung der Entladung, d. h. die anatomisch-funktionelle Beschaffenheit der epileptischen Neuron-Gruppen;
- e) die Barbiturat-Empfindlichkeit derselben Neuron-Massen;
- f) die primäre Dominanz oder der sekundäre Spiegel-Charakter

des Herdes; g) die in der elektrischen Hintergrundtätigkeit aktuell manifeste Synchronisationseignung; h) der Einfluß peripherer Stimuli; i) spezielle bahnende und hemmende Mechanismen (recruitment, rebound, Habituation, „paradoxe“ Schlafphase).

Der Ablauf der Entstehung der chronischen epileptiformen Abnormitäten des Menschen ist trotz zunehmender Angaben¹ noch nicht bekannt. Unter Berücksichtigung der geschilderten Faktoren und Mechanismen darf man annehmen, daß diese die epileptischen Tendenzen während der Narkose in ihrer Mehrzahl mittels unspezifischer (retikulärer) Gebilde beeinflussen. Bei Tieren wird die Krampfbereitschaft der Großhirnrinde zu Beginn der Barbiturat-Narkose verstärkt; im Gegensatz hierzu weisen die unspezifischen Strukturen des Hirnstammes zugleich — im akuten Versuch — eine verringerte Excitabilität auf^{7,8}. Die natürliche, periphere Reizung der Merktätigkeit-sichernden Weckstrukturen kann das 3 c/s Spalten-Wellen-Muster unterdrücken²⁸; es ist auch möglich, daß — bei pyknoleptischen Patienten — während der präparoxysmalen Weckreaktion auch erregungsbegrenzende Mechanismen ablaufen^{38a}.

Die elektrische Reizung der retikulären Substanz des oberen Hirnstammes kann die von der Großhirnrinde ableitbare Krampftätigkeit hemmen oder fördern^{2,7,20,21,38} — je nach dem Grad der konvulsiven Tätigkeit des experimentellen Herdes sowie den Parametern der Stimulation. Umschriebene Läsionen der mesencephalen retikulären Formation bewirken eine Schwellenwerterhöhung der elektrisch ausgelösten corticalen Anfälle^{18,49}.

Der Einfluß der unspezifischen Strukturen auf die konvulsive Hirntätigkeit wurde von ATZEV⁴ gründlich studiert. Seines Erachtens liegt der Grund der Schlafaktivierung in einer Abnahme der unspezifischen Afferenz. Er betont auch die Wichtigkeit der Wechselwirkungen zwischen dem epileptischen Herd und dem funktionellen Zustand der extrafokalen Hirnsubstanz sowie die Bedeutung der gegenseitigen Beziehungen zwischen dem inneren und äußeren Milieu. In einer vorausgehenden Mitteilung habe ich die Aufmerksamkeit auf dieselben Faktoren gelenkt³⁴. Es wurde auch darauf hingewiesen, daß die retikulären Gebilde sich gegenseitig hemmen können, und diese Hemmung durch die Barbiturat-Narkose aufgehoben werden kann⁶. Es könnte durch eine derartige Enthemmung erklärt werden, daß Potentiale von langer Latenz erst bei tieferem Niveau der Narkose durch Reizung hervorgerufen werden^{14,15}.

So erscheint die Annahme berechtigt, daß die Schlafaktivierung im Grunde genommen ein *Enthemmungsphänomen* ist, d. h. das Ergebnis der Lähmung einer weckenden bzw. hemmenden Struktur, welche durch additionelle Einflüsse modifiziert werden kann. Sowohl die inhibierende

retikuläre Organisation, deren Lähmung die „Enthemmung“ ermöglicht, als auch der komplexe Prozeß der Kombinierung der für die Aktivierung optimalen Bedingungen kann bei Anfallsleiden vom verschiedenen Typus und von differenter Genese verschieden sein. Es ist auch möglich, daß die Barbiturat-Empfindlichkeit der die individuelle Krampfbereitschaft kontrollierenden Retikulärsysteme variabel ist. Es kommt dann zur maximalen Aktivierung, wenn durch die entsprechende Tiefe der Narkose der individuell vorherrschende Hemm-Mechanismus unterdrückt, ausgeschaltet wird. Der Aktivierung sind durch Übergang in ein tieferes Schlafniveau Grenzen gesetzt, in welcher der unmittelbare, celluläre antikonvulsive Effekt des Barbiturates auf die Aggregate der epileptischen Neurone manifest werden kann. In den Fällen, in welchen die unilateralen Temporallappen-Entladungen im Anschluß an die „black out“-Phänomene der sehr tiefen Narkose auftreten³⁰, könnte ein Aktivationsmechanismus in Betracht gezogen werden, welcher die Supersensitivität, die vermehrte Krampfbereitschaft des isolierten Cortex aufrechterhält¹².

Die verschiedenen Gebiete des Gehirns reagieren auf gleiche physiologische oder unphysiologische Einflüsse nicht auf gleiche Weise. Die Krampfschwelle des Hippocampus ist für elektrische und mechanische Reize, für hypoxische Schäden und periphere Stimulationen am niedrigsten^{22,37}. Zur Produktion einer Nachentladung sind die Neurone der motorischen und prämotorischen Rinde, des Gyrus temporalis superior und des Temporalpols, der Area parietalis und der Regio cingularis posterior inhärenterweise stärker geneigt als andere Rindengebiete¹⁶. Es bestehen auch regionale Unterschiede in bezug auf den konvulsiven Effekt des unmittelbar auf die Hirnrinde applizierten Acetylcholins, welche den Unterschieden in bezug auf Nachentladungen entgegengesetzt sind¹³.

Es bestehen auch Differenzen für die Barbiturat-Empfindlichkeit. Die Nachentladungsschwelle der motorischen Rinde von Affen wird durch Pento- und Phenobarbital mehr verstärkt als jene des Hippocampus³. Das Barbiturat bewirkt im Hippocampus Spizentladungen in Dosen, welche die Tätigkeit der Großhirnrinde unterdrücken und die Weckreaktion blockieren⁵. Dies kann durch die Annahme erklärt werden, daß die vom hypothalischen Wecksystem auf den Hippocampus ausgeübte Hemmkontrolle durch die Narkose aufgehoben wird.

Die sensorische Stimulation dürfte allem Anschein nach nur durch Vermehrung des unspezifischen Influxes die Aktivierung des Spizentwellen-Musters und der multiplen Spizentladungen fördern. — Die centrale Spizentbildung ist auch durch den Synchronisationscharakter der elektrischen Reaktion facilitiert; Temporallappen-Entladungen werden weiterhin auch durch den „recruiting“ (augmenting)-Mechanismus gefördert. Die differenzierende Wirkung peripherer Stimuli auf den

stärkeren (primären) und schwächeren (Spiegel-) Focus lässt sich mit GELLHORNS^{20,21} experimentellen Befunden vergleichen, der durch elektrische Reizung des hinteren Hypothalamus oder des ARAS eine Suppression von schwachen corticalen Strychnin-Herden — gleichzeitig mit einer Verstärkung stark feuernder Herde — erzielen konnte.

Nach STEVENS⁴⁸ werden durch rhythmische periphere Reize im Wachzustand generalisierte epileptiforme Entladungen stärker präcipitiert als fokale. Der Unterschied in der Responsibilität der beiden Gruppen besteht nach unseren Erfahrungen auch in der Barbituratnarkose, allerdings im umgekehrten Sinne.

Die hemmende oder fördernde Wirkung äußerer Reize scheint von der Tätigkeit desynchronisierender und antikonvulsiver, aber auch synchronisierender und konvulsiver unspezifischer Systeme abzuhängen. Es ist der Bestand von einander überdeckenden, diffusen und regionalen multisynaptischen Systemen anzunehmen, welche die lokalen spezifischen Funktionen und die synaptische Durchgängigkeit modulierender Netze bilden; diese werden durch den „Reifungsprozeß“⁴⁰ des epileptischen Herdes allmählich destruiert. Je fortgeschritten der die Läsion im Netz ist, um so weniger ist diese befähigt, die exzessiven und hypersynchronen Entladungen der hyperexcitabel gewordenen Neurone zu verhindern. Wenn die Läsion der lokalen antikonvulsiven Strukturen bereits schwerwiegend ist, geht auch im Wachzustand eine intensive interiktale epileptiforme Tätigkeit vor sich. In dieser Entwicklungsphase des Herdes kann eine Schlafaktivierung („Enthemmung“) kaum oder gar nicht mehr zustande kommen; es kommt lediglich oder in erster Linie zur Manifestation des antikonvulsiven Barbiturateffektes.

In bezug auf die Aktivierbarkeit kann das Verhältnis zwischen der normalen physiologischen Funktion des epileptisch gewordenen Neuron-Aggregates und der den Grad des Wachseins bzw. die Tiefe des Schlafes beeinflussenden Strukturen von determinierender Bedeutung sein. Hierdurch ist zu erklären, daß diejenigen Herde durch die Barbiturat-Anaesthesia³² bzw. durch natürlichen Schlaf⁵⁰ wesentlich stärker aktiviert werden, welche ausschließlich oder vorwiegend Nachtanfälle — ohne die Kranken erwecken zu lassen — hervorrufen.

Zusammenfassung

110 Kranke mit generalisieter oder fokaler Epilepsie zeigten mit zunehmender Tiefe der zur maximalen „Aktivierung“ geeigneten Evipan-narkose verschiedene EEG-Typen. Dies spricht dafür, daß die Bahnung der elektrischen epileptiformen Tätigkeit nicht durch einen in jedem Fall identischen Mechanismus entsteht, sondern von zahlreichen Faktoren abhängt.

Solche epilepsiebahnenden Faktoren sind: a) die Quantität der im Wachzustand spontan, interiktal auftretenden Krampfpotentiale; b) die optimale Tiefe der Narkose; c) der klinische und elektrische Typus der Entladung; d) die Lokalisation der Entladung, d. h. die normalen anatomisch-funktionellen Eigenschaften der epileptischen Neuron-Population mit ihren Beziehungen zu den Weckstrukturen; e) die Barbiturat-Empfindlichkeit dieses Neuron-Aggregates; f) die primäre Dominanz oder der sekundäre Spiegel-Charakter des Focus; g) die aktuelle Synchronisierungstendenz des elektrischen Hintergrundes; h) der Einfluß äußerer und innerer sensorischer Stimuli; i) spezifische bahnende und hemmende Mechanismen („recruitment“, „rebound“, Habituation, „paradoxe“ Schlafphase).

Mit Bezug auf experimentelle Erfahrungen läßt sich der Schluß ziehen, daß die „Schlafaktivierung“ ein Enthemmungsphänomen ist. Die Manifestierung der verschiedenen aufgezählten Faktoren und Mechanismen ist abhängig vom funktionellen Zustand gewisser diffuser und regionaler (lokaler), unspezifischer (retikulärer) Systeme und Subsysteme. Die Barbiturat-Empfindlichkeit dieser Strukturen ist wahrscheinlich verschieden, so daß die zwischen ihnen bestehenden, aber im Wachzustand verdeckten Hemmwirkungen mit zunehmender Narkose sukzessiv behoben werden. Ergebnis dieser Enthemmungen ist die Aktivierung.

Literatur

- ¹ AJMONI MARSAN, C.: Changing concepts in focal epilepsy. *Epilepsia (Amst.)* **2**, 217—228 (1961).
- ² ANDY, O. J., R. MCC. CHINN, M. B. ALLEN, and E. F. SHAWYER jr.: Influence of mesencephalic and diencephalic stimulation on limbic system seizures. *Neurology (Minneap.)* **8**, 939—952 (1958).
- ³ ASTON, R., and E. F. DOMINO: Differential effects of phenobarbital and diphenylhydantoin on motor cortical and reticular thresholds in Rhesus monkey. *Psychopharmacologia (Berl.)* **2**, 304—317 (1961).
- ⁴ ATZEV, E. S.: The influence of nonspecific afference on epileptic activity of the brain. *Epilepsia (Amst.)* **3/4**, 281—292 (1963).
- ⁵ BRADLEY, P. E., and A. N. NICHOLSON: The effects of some drugs on the electrical activity of the hippocampus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 824—834 (1962).
- ⁶ BRAZIER, M.: The action of anaesthetics on the nervous system. Brain mechanisms and consciousness, p. 163—169. Eds. Adrian, Bremer and Jasper. Oxford: Blackwell 1954.
- ⁷ CASPERS, H.: Die Beeinflussung der corticalen Krampferregbarkeit durch das aufsteigende Reticulärsystem des Hirnstammes. I. Reizwirkungen. *Z. exp. Med.* **129**, 128—144 (1957).
- ⁸ — II. Narkosewirkungen. *Z. exp. Med.* **129**, 582—600 (1958).
- ⁹ DELANGE, M., PH. CASTAN, J. CADILHAC et P. PASSOUANT: Etude du sommeil de nuit au cours d'épilepsies centrencephaliques et temporales. *Rev. neurol.* **106**, 106—113 (1962).

¹⁰ DEMENT, W., and N. KLEITMAN: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 673—690 (1957).

¹¹ DUENSING, F.: Die Beeinflussung und Provokation pathologischer Herdbefunde im Elektroenzephalogramm durch geringe Epipandosen. *Nervenarzt* **22**, 281—288 (1951).

¹² ECHLIN, F. A.: The supersensitivity of chronically isolated cerebral cortex as a mechanism in focal epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 697—722 (1959).

¹³ —, and A. BATTISTA: Regional differences in the epileptiform electrical response of the anaesthetized cerebral cortex to acetylcholine. *Neurology (Minneap.)* **12**, 551—559 (1962).

¹⁴ FELDMAN, S., and F. W. PORTER: Long latency responses evoked in the anterior brain stem under pentothal anaesthesia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 111—118 (1960).

¹⁵ FORBES, A., and B. R. MORISON: Cortical response to sensory stimulation under deep barbiturate narcosis. *J. Neurophysiol.* **2**, 112—128 (1939).

¹⁶ FRENCH, J., B. E. GERNANDR, and R. B. LIVINGSTON: Regional differences in seizure susceptibility in monkey cortex. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **75**, 260—274 (1956).

¹⁷ — M. VERZEANO, and H. MAGOUN: A neural basis of the anaesthetic state. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **69**, 519—525 (1953).

¹⁸ FREEDMAN, D. A., and J. MOOSSY: Effect of mesencephalic lesions on the cortical electroconvulsive threshold. *Neurology (Minneap.)* **3**, 714 (1953).

¹⁹ FUSTER, B., E. L. GIBBS, and F. A. GIBBS: Pentothal sleep as an aid to the diagnosis and localization of seizure discharge of the psychomotor type. *Dis. nerv. Syst.* **9**, 199—202 (1948).

²⁰ GELLHORN, E.: Further experiments on the influence of afferent stimulation on strychnine discharges. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 613—619 (1960).

²¹ — H. M. BALLIN, and M. KAWAKAMI: Studies on experimental convulsions with emphasis on the role of the hypothalamus and reticular formation. *Epilepsia (Amst.)* **1**, 233—254 (1959/1960).

²² GREEN, J. D.: The Hippocampus. *Handbook of Physiology. Section 1. Neurophysiology.* Vol. II, p. 1373—1389. Eds. FIELD, MAGOUN and HALL. Amer. Physiol. Soc. Washington D. C. 1960.

²³ GIBBS, F. A., L. AMADOR, and C. RICH: Electroencephalographic findings and therapeutic results in surgical treatment of psychomotor epilepsy. *Temporal lobe epilepsy.* p. 358—367. Eds. BALDWIN and BAILEY. Springfield: Thomas 1958.

²⁴ GIBBS, E. L., and F. A. GIBBS: Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.* **26**, 366—376 (1946).

²⁵ — — and B. FUSTER: Psychomotor epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **60**, 331—339 (1948).

²⁶ HABERLAND, K.: Histological studies on temporal lobe epilepsy based on biopsy material. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **135**, 12—29 (1958).

^{26a} HUGHES, J. R., R. E. SCHLAGENHAUFF, M. J. CURTIN, and V. P. BROWN: Electroclinical correlation in temporal lobe epilepsy with emphasis on inter-area of the temporal lobe. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 333—339 (1961).

²⁷ JOUVENT, M. F., F. MICHEL et D. MOUNTER: Analyse électroencéphalographique comparée du sommeil physiologique chez le chat et chez l'homme. *Rev. neurol.* **103**, 189—205 (1960).

²⁸ JUNG, R.: Blocking of petit-mal attacks by sensory arousal and inhibition of attacks by an active change in attention during the epileptic aura. *Epilepsia (Amst.)* **3**, 435—437 (1963).

²⁹ KAJTOR, F.: Epileptogenic areas in the human temporal lobe as studied by electrography. *Acta med. (Budapest)* **8**, 217—233 (1955).

³⁰ — Aktivierung und Analyse der steilen Wellen und Krampfspitzen in Evipan-narkose bei Temporallappen-Epilepsie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **194**, 238—262 (1956).

³¹ — Krampfpotentiale des menschlichen Ammonshorns im Wachzustand und im Evipanschlaf. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **196**, 135—153 (1957).

³² — Some anatomo-functional factors which may predispose to epileptic seizures occurring during sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 400—410 (1961).

³³ — J. HULLAY, L. FARAGÓ, and K. HABERLAND: Electrical activity of the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **80**, 25—38 (1958).

³⁴ — The role of the depth of anaesthesia in "sleep activation" and its neurophysiological implications. 5th Int. Cong. EEG Clin. Neurophysiol. *Excerpta Medica, International Congress Series No. 37*, 46—47 (1961).

³⁵ — K. HABERLAND, and J. HULLAY: Electroclinical studies on patients with Ammons-horn sclerosis treated by temporal lobectomy. The First International Congress of Neurological Sciences. Vol. III. EEG, Clinical Neurophysiology and Epilepsy, p. 627—640. London: Pergamon Press 1959.

³⁶ KELLAWAY, P.: The use of sedative-induced sleep as an aid to electroencephalographic diagnosis in children. *J. Pediat.* **37**, 862—877 (1950).

^{36a} LEHMANN, H. J.: Präparoxysmale Weckreaktion bei pyknoleptischen Absencen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **204**, 417—426 (1963).

³⁷ NIEMER, W. T., E. W. POWELL, and E. F. GOODFELLOW: The subcortex and hypothalamic afterdischarge in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 345—358 (1960).

³⁸ OKUMA, T., R. LINAS, and F. R. ERVIN: Effect of mesencephalic reticular formation lesion on epileptic seizure threshold in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 304 (1961).

³⁹ PASSOUANT, P., et J. CADILHAC: Les rythmes theta hippocampiques au cours du sommeil. *Physiologie de l'hippocampe*, p. 331—347. Paris: CNRS 1962.

⁴⁰ PENFIELD, W., and H. JASPER: Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain, p. 896. Boston: Little, Brown and Co. 1954.

⁴¹ ROVIT, R. L., P. GLOOR, and TH. RASMUSSEN: Intracarotid amobarbital in epileptic patients. *Arch. Neurol. (Chic.)* **5**, 606—626 (1961).

⁴² ROVETTA, P.: Electrocorticographic changes in temporal lobe epilepsy at rest and during induced sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 521—538 (1959).

⁴³ SCHWARTZ, B. A., and G. GUILBAUD: Electroclinical study of Bravais-Jacksonian seizures recorded during a night of sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 777 (1962).

⁴⁴ SCHWARTZ, M., C. SHAGASS, R. BITTLE, and M. FLAPAN: Dose related effects of pentobarbital on somatosensory evoked response and recovery cycles. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 898—903 (1962).

⁴⁵ SCHNEIDER, J., u. G. THOMALSKE: Die Pentothalstimulation und ihr Wert für die Erkennung subcorticaler Beteiligung scheinbar corticaler Epilepsien. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **192**, 564—572 (1954).

⁴⁶ SILVERMAN, D., and A. MORISAKI: Re-evaluation of sleep electroencephalography. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 425—431 (1958).

⁴⁷ STEINMANN, H. W., u. K. SCHMALBACH: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Problem der Anfallsentwicklung. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **183**, 187—193 (1961).

⁴⁸ STEVENS, J. R.: Central and peripheral factors in epileptic discharge. *Arch. Neurol. (Chic.)* **7**, 330—338 (1962).

⁴⁹ WALKER, E. A., and H. R. SERRANO: Brain stem reticular formation influence on convulsions in monkey. *Arch. Neurol. (Chic.)* **8**, 248—256 (1963).

⁵⁰ WHITE, P., M. DYKEN, P. GRANT, and L. JACKSON: Electroencephalographic abnormalities during sleep as related to the temporal distribution of seizures. *Epilepsia (Amst.)* **3**, 167—174 (1962).

⁵¹ WHITE, J. D., E. EIDELBERG, and J. D. FRENCH: Experimental assesment ofpileptogenesis in the cerebral cortex. *Arch. Neurol. (Chic.)* **2**, 376—383 (1960).

Dr. F. KAJTOR, Debrecen (Ungarn),
Neurologisch.-Psychiatrische Universitätsklinik