

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität Göttingen  
(Direktor: Professor Dr. J.-E. MEYER)

## Neurophysiologische Untersuchungen zur essentiellen Myoklonie

Von

K.-P. SCHAEFER und ST. WIESER

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. März 1964)

Die Seltenheit der myoklonischen Syndrome veranlaßte uns, in einer ersten Mitteilung über das klinische Bild einer sogenannten essentiellen Myoklonie mit familiärem Vorkommen zu berichten. Eine nähere differentialdiagnostische Abgrenzung einzelner Myoklonieformen — gedacht sei an die Myoklonusepilepsie von MUSKENS, die progressive Myoklonusepilepsie von UNVERRICHT-LUNDBORG und die verschiedenen Myoklonien ohne epileptische Manifestation — ermöglicht jedoch erst das EEG. Auch die myographische Untersuchung kann zur Vervollständigung des klinischen Bildes einige interessante Befunde beitragen, wenngleich die differentialdiagnostische Bedeutung dieser Methode geringer ist. In der vorliegenden Mitteilung soll daher auf die klinisch-neurophysiologischen Ergebnisse bei unseren 3 Patienten aus der ostfriesischen Familie A. näher eingegangen werden.

### Methodik

Die hirnelektrische Untersuchung erfolgte mit einem 12fach-Direktschreiber der Firma Schwarzer in der üblichen Weise nach einem in der Universitäts-Nervenklinik Göttingen gebräuchlichen Schema, das eine Modifikation der von KORN-MÜLLER angegebenen Elektrodenanordnung darstellt. Die Ableitung wurde am liegenden Patienten durchgeführt und jeweils mit einem Hyperventilationsversuch abgeschlossen. Außerdem erfolgte bei jedem Patienten eine Photostimulation mit Einzel- und Doppellichtblitzen verschiedener Frequenz (Stroboskop der Firma Schwarzer).

Die myographische Untersuchung wurde in zweierlei Weisen durchgeführt: Oberflächenableitungen mit den üblichen EEG-Pilz-Elektroden — bis zu 8 Ableitungen von symmetrisch angeordneten Muskeln des Rumpfes und der Extremitäten gleichzeitig — erfolgten ebenfalls mit einem Direktschreiber der Firma Schwarzer. Tiefenableitungen mit konzentrischen, unipolaren Nadelelektroden der Firma Diesa, Kopenhagen, registrierten wir dagegen mit einem 4-Strahl-Kathodenstrahlloscillographen der Firma Tönnies, Freiburg. Hierbei konnten jeweils die Aktionspotentiale von 4 Muskeln gleichzeitig aufgezeichnet werden.

Außer der Spontanaktivität der jeweils abgeleiteten Muskeln wurde bei allen Patienten auch die fremdreflektorische Erregbarkeit mit einem elektrischen Kontakthammer durch Schlag auf die Stirne oder das Sternum geprüft. Ferner interessierten myorhythmische Entladungen, die Tätigkeit einzelner motorischer Einheiten

bei der myographischen Ableitung sowie der optokinetische Nystagmus. Dieser wurde über bitemporal angelegte EEG-Pilz-Elektroden wieder mit einem Kathodenstrahloscillographen aufgezeichnet. Optokinetische Reize setzten wir durch Rotation einer Streifentrommel.

Die Ableitungen wurden in der Neurophysiologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. DUENSING) der Universität-Nervenklinik Göttingen durchgeführt.

## Befund

### *1. Myoklonische Entladungen*

Registriert wurden bei unseren 3 Patienten D., O. und T. die Aktionspotentiale der Mm. trapezius, deltoides, pectoralis, rectus abdominis, longissimus dorsi und quadriceps. Die simultane Ableitung von 8 symmetrisch angeordneten Muskeln mit Oberflächen Elektroden oder jeweils von 4 Muskeln mit konzentrischen Nadelelektroden ergab ein genaues Bild über Häufigkeit, Verteilung und Art der myoklonischen Zuckungen.

Bei allen Patienten konnten isolierte Zuckungen einzelner Muskeln oder Muskelbündel vom Typ der sogenannten essentiellen Myoklonie beobachtet werden. Die einzelnen Muskelzuckungen erfolgten asynchron, zeigten keine Rhythmusbildung und waren von wechselnder Intensität. Die Dauer einzelner Zuckungen betrug im allgemeinen 20–40 msec. Nur selten traten tetanische Entladungssalven auf, die länger als 40 msec anhielten. Mit konzentrischen Nadelelektroden ließen sich während einer Muskelzuckung oft nur einzelne Entladungen von motorischen Einheiten, häufiger auch Doubles oder Triples ableiten. Die Spike-Intervalle entsprachen in solchen Fällen nicht selten einer Frequenz von etwa 300/sec. Pathologische Potentialformen wie hypersynchrone Abläufe, polyphasische Einheiten oder Fibrillationspotentiale waren nicht eingestreut.

Weitere Gesetzmäßigkeiten ergaben sich bei der Auswertung längerer Kurvenstücke. Es fiel zunächst auf, daß myoklonische Zuckungen am liegenden Patienten besonders häufig auftraten. Bei simultaner Ableitung von 8 Muskeln fand sich bei den Patienten D. und O. eine Gesamtaktivität von etwa 30 Muskelzuckungen/min, bei unserem Patienten T. dagegen nur von 10 Zuckungen/min. Diese Werte schwankten allerdings beträchtlich. So hatte vermehrte Zuwendung, geistige Anspannung oder Ableitung des optokinetischen Nystagmus eine Zunahme der Entladungsfrequenz zur Folge. Wurden die Patienten aufgefordert, sich unter Anspannung aller Muskeln aufzurichten, ließen die Zuckungen deutlich nach. Die myoklonischen Muskelzuckungen bevorzugten überdies bestimmte Muskelgruppen, wobei der Verteilungstyp der myoklonischen Aktivität am liegenden oder am sitzenden Patienten im wesentlichen der gleiche blieb.

Bei simultaner Ableitung vom rechten und linken M. rectus abdominis sowie vom rechten und linken Quadriceps zeigten die Patienten O. und T. ein Entladungs-

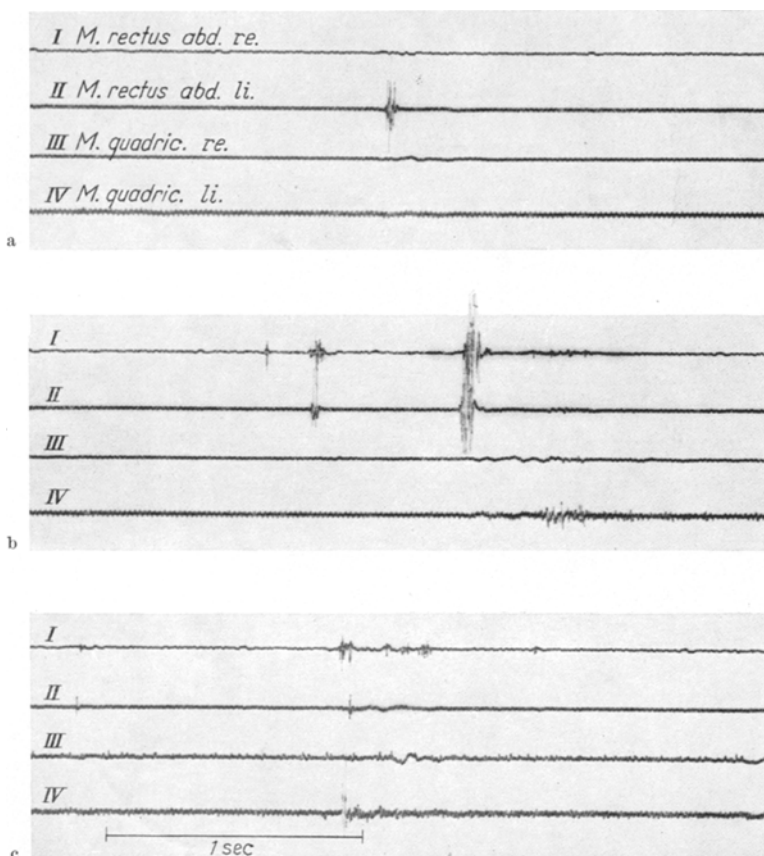


Abb. 1a—c. *Simultane Ableitung mit konzentrischen Nadelelektroden* (Pat. T.). Kanal I *M. rectus abd. rechts*; Kanal II *M. rectus abd. links*; Kanal III *M. quadriceps rechts*; Kanal IV *M. quadriceps links*. Auf den in kontinuierlicher Folge geschriebenen Kurvenstücken kann innerhalb weniger Sekunden eine *isolierte* myoklonische Muskelzuckung von 40 msec Dauer (a) eine *bilateral-synchrone* Aktivierung der *Mm. recti* (b) sowie eine annähernd *generalisierte* Reaktion (c) beobachtet werden

maximum im rechten Rectus abdominis, der in beiden Fällen über 50% aller Entladungen auf sich vereinigte. Bei unserem Patienten D. bevorzugten dagegen 42% der myoklonischen Entladungen bei gleicher Anordnung den linken *M. quadriceps*, während die übrigen Muskeln im Höchstfalle mit 20% an der Gesamtaktivität beteiligt waren.

Nicht berücksichtigt wurden bisher die bilateral-synchronen Entladungen in jeweils korrespondierenden Muskelgruppen, sowie die annähernd generalisierte Aktivierung von Muskeln verschiedener Körper-teile, die einem spontanen „Zusammenfahren“ ähnlich waren. Bilateral-synchrone Entladungen traten besonders häufig in den platten Muskeln des Rumpfes auf, weniger dagegen im Bereich der Extremitäten.

Gerade bei unseren Patienten O. und T., die eine starke myoklonische Aktivität der Mm. recti zu verzeichnen hatten, zeigten sich *bilateral-synchrone* Entladungen in diesen Muskeln besonders häufig. Berücksichtigt man allerdings die Aktivität der Mm. recti allein, so war bei unserem Patienten O. der rechte Rectus abdominis mit 42% beteiligt, der linke dagegen nur mit 18%. Die übrigen 40% entfielen auf bilateral-synchrone Entladungen beider Muskeln. Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch bei unserem Patienten T., während Patient O. nur wenige Entladungen dieser Art aufzuweisen hatte, die allerdings etwas häufiger den M. quadriceps betrafen.

Die Entladungen der einzelnen Muskeln waren in keinem Falle streng synchron, sondern folgten im allgemeinen mit Latenzen zwischen 10–100 msec dem erstentladenen Muskel nach. Eine relativ strenge Synchronisation beobachteten wir lediglich im Bereich der Mm. rectus abdominis und longissimus dorsi, doch konnte der Entladungsbeginn zwischen rechts und links auch hier um 10–20 msec, in einem Falle sogar um 100 msec differieren. *Besonders auffällig war der Befund, daß der in der Zeiteinheit am häufigsten sich entladende Muskel bei synchroner Spontanaktivität auch als erster entlud.*

So erfolgte bei unserem Patienten D. die initiale Aktivierung im linken M. quadriceps, während rechter Quadriceps und Rectus abdominis mit Latenzen von 20 bzw. 80 msec nachfolgten. Ähnliche Verhältnisse fanden sich auch bei unserem Patienten O., dessen rechter Rectus abdominis mit 42% an der Gesamtaktivität beteiligt war. Der linke Rectus abdominis entlud in diesem Falle sogar 100 msec später. Quadriceps und Trapezius entluden mit einer Latenz von 50 msec. Lediglich bei Patient T. waren beide recti führend, doch folgten auch in diesem Falle die übrigen Muskeln mit Latenzen zwischen 50 und 100 msec nach.

Auch bei generalisierten Entladungen oder Gruppenbildungen, bei denen mehrere Muskeln im Abstand von jeweils 80–100 msec klonusartig zum Einsatz kamen, wurden die beteiligten Muskeln in der beschriebenen Reihenfolge aktiviert. Derartige Entladungsformen (siehe Abb. 1, Kurve b und c) haben wir bei unseren Patienten allerdings nur selten beobachten können.

## 2. Andere Hyperkinesen extrapyramidalen Natur

Neben den bereits beschriebenen myoklonischen Muskelzuckungen konnten wir bei den Patienten D. und T. noch rhythmische Entladungsfolgen mit einer Frequenz um 5–6 sec ableiten. Diese fanden sich besonders im Bereich der Mm. rectus abdominis und longissimus dorsi und traten deutlicher hervor, wenn die genannten Muskelgruppen am sitzenden oder stehenden Patienten eine leichte Vorspannung erhielten. Ihre Amplitude war so klein, daß sie keinen sichtbaren lokomotorischen Effekt ausübte und von den Patienten selbst nicht bemerkt wurde. Aktivitäts- und Hemmungsphasen hatten jeweils eine Dauer von 80–100 msec. Es dürfte sich also um sogenannte rhythmische Myoklonien oder Myorhythmien (siehe HASSLER<sup>19</sup>; WEINGARTEN<sup>41</sup>) handeln, die mit Frequenzen um 300/min den bekannten Myorhythmien der Schlund- und Skelettmuskulatur entsprachen.

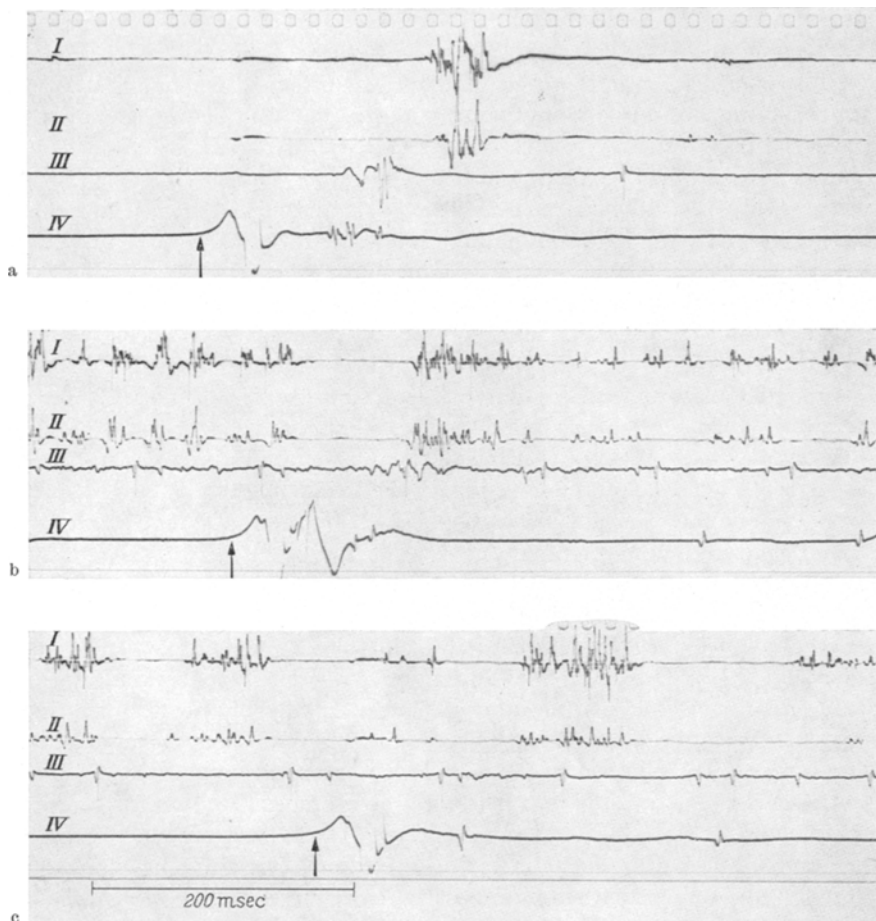


Abb. 2 a—c. Taktile Reiz mit einem Reflexhammer auf die Stirn (Pat. O.). Reizmarkierung zusätzlich auf Kanal IV, Anordnung im übrigen wie in Abb. 1. Kurve a zeigt eine typische Reaktion am liegenden Patienten. Als 1. Muskel entlädt der linke Quadriceps (IV) mit einer Latenz von 80 msec, es folgen rechter Quadriceps (III) mit 90 msec, linker (II) und rechter (I) Rectus mit je 160 msec Latenz. Auf Kurve b leichte tonische Anspannung der Recti. Mit einer Latenz von 40 msec nach Hammerschlag deutliche Entladungspause für etwa 90 msec, danach wieder stärkere Aktivierung. Auf Kurve c rhythmische Aktivität des Rectus mit einer Frequenz um 8/sec. Hammerschlag zu Beginn einer Aktivitätsphase führt zunächst zu einer Verminderung der Aktionspotentiale (Wirkung der in b sichtbaren präexcitatorischen Hemmung?). Der Reflexerfolg ist im übrigen mit der nächsten Aktivitätsphase der Myorhythmie korreliert. Der Entladungsrhythmus der beiden Recti wird jedoch nicht beeinflusst. Die Latenz der fremdreфлекторischen Reaktion beträgt gegenüber Kurve a nur noch 140 msec. Die beschriebene starke Aktivierung führt allerdings zu einer leichten Verlängerung der nachfolgenden Entladungspause

Bei Ableitung symmetrischer Muskelgruppen, insbesondere der Recti und der langen Rückenstrecker, zeigte sich ebenfalls eine bilateral-synchrone Entladungsfolge dieser Myorhythmien, die in zeitlicher Hinsicht jedoch streng eingehalten wurde und nicht die von v. HOLST be-

beschriebenen Phänomene einer relativen Koordination erkennen ließen. Die synchronen Entladungsfolgen blieben auch bei Frequenzsteigerungen bis auf 8/sec erhalten, welche durch willentliche Anspannung dieser Muskelgruppen, durch Reflexhammerschläge auf die Stirn oder andere Arousalreize erzielt werden konnten. Daß die myoklonische Aktivität unter diesen Bedingungen abnahm, haben wir bereits beschrieben. Traten in solchen Fällen noch einige myoklonische Zuckungen auf, so erfolgten diese immer während der durch die Myorhythmie bedingten Aktivitätsphasen, niemals dagegen in der Entladungspause.

Auf die Beziehungen zwischen Myorhythmie und reflektorischer Erregbarkeit der einzelnen Muskeln soll im folgenden noch eingegangen werden. Hier sei noch ein Symptom erwähnt, das unser Patient T. bot. Es handelte sich um einen grobschlägigen Haltetremor der linken Hand in dorso-volarer Richtung mit geringer supinatorischer Komponente. Dieser hatte eine gewisse Ähnlichkeit mit dem bekannten „Flügel-schlagen“, ohne daß es jedoch zu einer Mitbeteiligung des ganzen linken Armes gekommen wäre. Myographisch konnte eine Frequenz von 5–6/sec ermittelt werden.

### *3. Fremdrelektorische Erregbarkeit*

Schon bei der klinischen Untersuchung ließ sich in zwei Fällen (Patient D. und O.) eine lebhafte fremdrelektorische Erregbarkeit nachweisen. Bei unserem dritten und jüngsten Patienten (Patient T.) waren Fremdreleflexe durch Hammerschlag auf die Stirn oder das Sternum nur myographisch nachweisbar. Die Muskelantworten hatten in diesem Falle eine geringe Ausprägung und waren durch schnelle Ermüdbarkeit ausgezeichnet.

Im Gegensatz zu den sehr kurzen myoklonischen Muskelzuckungen betrug die Dauer der reflektorischen Entladungssalven 60–80 msec. Diese hatten ein spindelförmiges Entladungsmuster, dem asynchronen Einsatz der einzelnen Motoneurone entsprechend (siehe REIS<sup>28</sup>; DUENSING<sup>7</sup>; SCHAEFER u. WIESER<sup>30</sup>). Ihre Amplitude wechselte sehr und war von verschiedenen Faktoren wie Ausgangslage des betreffenden Muskels, Reizstärke und Reizfrequenz abhängig. Besonders auffällig war die für alle Fremdreleflexe charakteristische Neigung zu Nachentladungen, sei es in Form periodisch wiederkehrender spindelförmiger Entladungssalven oder als kontinuierlich abklingende Erregungswelle einzelner motorischer Einheiten. Die Frequenz solcher Entladungssalven betrug im allgemeinen ein ganzzahliges Vielfaches der Latenzzeit der Erstreaktion. Nacheffekte hielten nicht selten über 500 msec an, so daß bei taktilen Reizen mit einer Frequenz von 1–2/sec bereits eine deutliche Summation beobachtet werden konnte, wie in Abb. 3 wiedergegeben. Bei entsprechender Reizfrequenz setzten sich die periodischen Nachentladun-

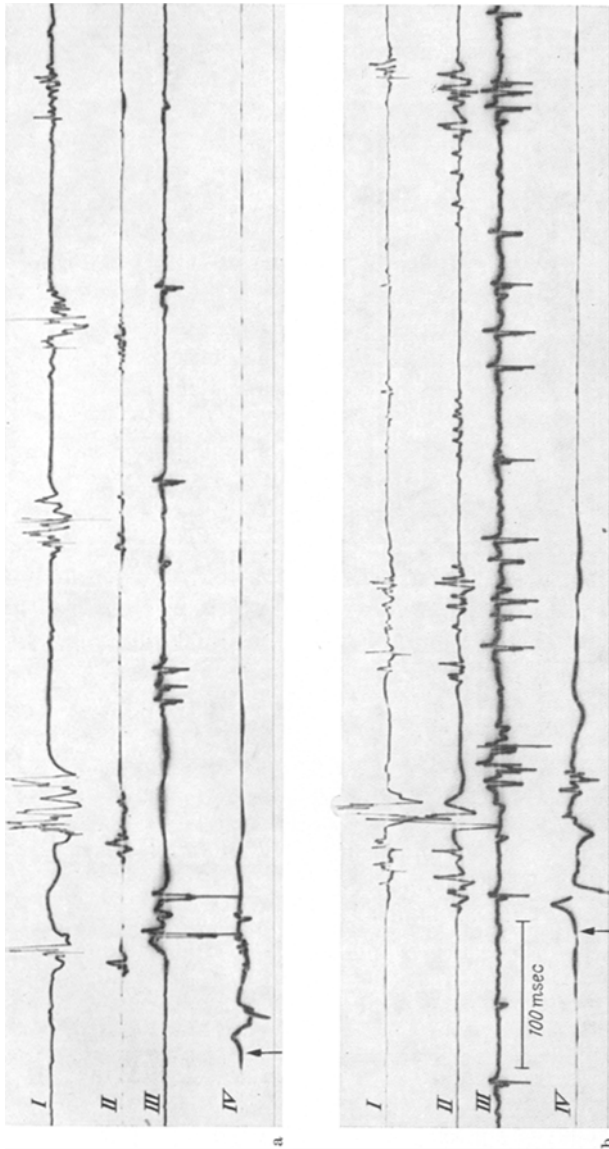


Abb. 3 a und b. Reflexhammerschläge auf das Sternum (Pat. O.). Versuchsanordnung wie in Abb. 2. Kurve a. Auffällig sind kurze, fremdreflektorische Entladungen mit einer Latenz von 40 msec, welche der in Abb. 2 beschriebenen tetanischen Reaktion vorgelegt sind. Diese werden auf Kurve b von Aktionspotentialen begleitet, die auf Grund der noch kürzeren Latenz als eigenreflektorische Entladungen der Reiz anzusehen sind. Die Reihenfolge der mit längerer Latenz auftretenden Muskelantworten bleibt im übrigen die gleiche wie in Abb. 2. Bemerkenswert sind in beiden Kurven die über 500 msec anhaltenden Nachentladungen. Die Latenz der einzelnen Tetanie beträgt immer ganzzahlige Vielfache der bei der Erstreaktion gemessenen Zeit

gen schließlich in einem kontinuierlichen Rhythmus fort, der sich in nichts von einer Myorhythmie unterschied.

Die Latenzzeiten waren bei allen Patienten durchschnittlich sehr lang und lagen je nach Muskel zwischen 40 und 200 msec. In den meisten Fällen handelte es sich also nicht um die typischen pathologischen

Fremdreflexe mit Latenzen um 40 msec, sondern um Reflexantworten, welche eher den generalisierten Schreckreaktionen DUENSING<sup>7</sup> entsprachen. Von Muskel zu Muskel konnten allerdings Übergangsformen beobachtet werden, und selbst der einzelne Muskel war in der Lage, je nach Ausgangssituation verschieden zu reagieren. Aufrichten aus liegender Position und die hiermit verbundene Anspannung der Muskulatur hatte eine allgemeine Verkürzung der Latenzzeiten um 10–20% zur Folge. Wie DUENSING<sup>7</sup> bereits mitgeteilt hat, konnte die Latenz je nach Frequenz der nociceptiven Reize beeinflußt werden. So beobachteten wir bei Serien von Reflexhammerschlägen mit einer Frequenz um 1/sec, die mit einer allgemeinen Anhebung des Erregungsniveaus verbunden waren, ebenfalls eine leichte Verkürzung der Latenzzeiten, bei Hammerschlägen um 5/sec dagegen die ersten Unregelmäßigkeiten der Reflexantworten im Sinne eines An- und Abschwellens (waxing und waning). Noch höhere Reizfrequenzen hatten stärkere „Ermüdungserscheinungen“ zur Folge.

Es sei jedoch hervorgehoben, daß die Latenzzeiten bei konstanter Ausgangslage, z.B. am liegenden und entspannten Patienten, außerordentlich konstant waren, selbst bei Reaktionszeiten zwischen 100 und 200 msec. Auch die Reihenfolge des Einsatzes der einzelnen Muskeln blieb während des Versuches und bei Ableitung an verschiedenen Tagen, sowie am liegenden und am sitzenden Patienten unverändert erhalten. *Wie bei spontanen Massenentladungen reagierte bei allen Patienten derjenige Muskel, der den größten Anteil an der myoklonischen Gesamtaktivität hatte, auch bei taktilen Reizen mit einer sehr kurzen Latenzzeit.*

Bei den Patienten D. und O. waren der rechte Rectus abdominis bzw. der linke Quadriceps führend, bei T. blieb der rechte Rectus abdominis nur 10 msec hinter dem führenden linken Rectus zurück. Bei den Patienten D und T zeigten die Mm. recti auch eine geringe „Ermüdungstendenz“, während der linke Quadriceps bei O relativ rasch adaptierte. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß der zeitliche Einsatz der einzelnen Muskeln bei dem Patienten O. nicht der jeweiligen Reaktionsbereitschaft entsprach, die von STRAUSS<sup>36</sup>, DUENSING<sup>7</sup>, WIESER<sup>43</sup> für das generalisierte Zusammenschrecken beschrieben wurde. Die schnelle „Ermüdbarkeit“ des M. quadriceps dürfte also noch eine physiologische Eigenschaft dieses Muskels im Rahmen des normalen Zusammenschreckens sein, die kurze Latenzzeit dagegen eine pathologische Variante.

#### 4. Beziehungen zwischen zentraler Eigenrhythmik und Reflexgeschehen

Die rhythmische Eigentätigkeit der Muskulatur einerseits und die lebhaftere fremdreflektorische Erregbarkeit andererseits ließen daran denken, auch die Beziehungen zwischen zentraler Eigenrhythmik und Reflexgeschehen in einem bestimmten Bereich der Motorik näher zu untersuchen. Eine quantitative Analyse dieser Vorgänge wurde allerdings dadurch erschwert, daß die Grundfrequenz der rhythmischen Myoklonien nicht über längere Zeit konstant gehalten werden konnte.



Die fremdreflektorische Reizung führte gleichzeitig zu einer Frequenzbeschleunigung der myorhythmischen Entladungen, die ihrerseits wieder die Latenz der Fremdreflexe beeinflusste. So konnte die Myorhythmie, die bei Serien von Reflexhammerschlägen auf die Stirn von einer Frequenz von 1/sec eine Frequenz von 6/sec hatte, durch taktile Reize von 2/sec auf eine Frequenz von 8/sec beschleunigt werden. Die am ent-

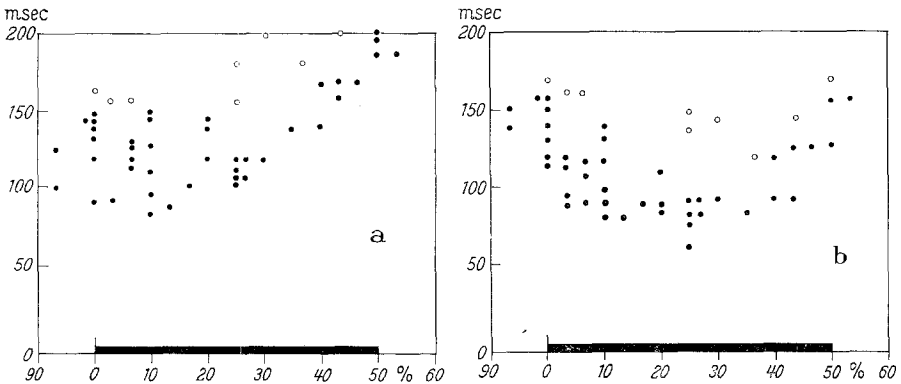


Abb. 4a und b. Phasenabhängigkeit der fremdreflektorischen Erregbarkeit von der Grundfrequenz der Myorhythmie. Um alle Frequenzbereiche der Grundfrequenz berücksichtigen zu können, haben wir für die Zeit-Abszisse ein relatives Maß gewählt und die Phasenbeziehungen der einzelnen Meßpunkte (Zeitpunkt der taktile Reize) in Prozent der zu erwartenden Periodendauer vom Beginn der jeweiligen Aktivitätsphase angegeben. a zeigt die Beeinflussbarkeit der Grundfrequenz durch den reflektorischen Reiz, insbesondere die Verlängerung der Periodendauer, wenn der Reiz das Ende der Aktivitätsphase trifft. Ordinate: Zeit der Periodendauer in msec. b stellt dagegen die Veränderung der fremdreflektorischen Erregbarkeit in Abhängigkeit von der jeweiligen Aktivitätsphase dar. Ordinate: Latenzzeit der fremdreflektorischen Entladungen in msec. Deutlich kommt die zunehmende Verkürzung der Latenzzeit bis zur Mitte der Aktivitätsphase zum Ausdruck, ferner die zunehmende Latenzzeit bei Reizen, welche das Ende dieser Phase treffen. Bemerkenswert sind außerdem die langen Latenzzeiten bei niedriger Grundfrequenz der Myorhythmie um 4—6/sec (weiße Punkte) sowie die kurzen Reflexzeiten bei Frequenzen um 7—8/sec (schwarze Punkte)

spannten Muskel relativ konstanten Latenzzeiten der Fremdreflexe zeigten unter diesen Bedingungen überdies eine erhebliche Schwankungsbreite.

Bei unserem Patienten T. gelang es immerhin, durch Reflexhammerschläge auf die Stirn 54 Einzelreize zu setzen und die reflektorische Muskelantwort zu der jeweiligen Aktivitätsphase der Myorhythmie in Beziehung zu setzen. Immer dann, wenn der Hammerschlag zu Beginn einer Aktivitätsphase erfolgte, entsprach die Reflexzeit der Periodendauer der Myorhythmie. Diese blieb weitgehend dominant und bestimmte auch den Zeitpunkt des Reflexerfolges, der in diesem Falle mit der nächsten Aktivitätsphase zusammenfiel. Auch bei Hammerschlägen, die in der ersten Hälfte einer Aktivitätsphase erfolgten, änderte sich der Grundrhythmus der Myorhythmie im allgemeinen nicht. Dies hatte aber zur Folge, daß die Reflexzeit um den gleichen Betrag verkürzt wurde. Erst wenn der taktile Reiz das Ende einer Aktivitätsphase traf, wurde die

Grundfrequenz der Myorhythmie gestört. In diesem Falle verlängerte sich dann die nachfolgende Entladungspause, möglicherweise als Folge des Zusammentreffens zweier Hemmungsvorgänge: der zu erwartenden Entladungspause und der präexcitatorischen Hemmungsphase des Reflexes (siehe Abb. 4b). Die Latenzzeit der fremdreфлекторischen Aktivierung nahm wieder zu, ohne jedoch den Ausgangswert am ruhenden Muskel zu erreichen.

Die beschriebene Phasenabhängigkeit ist im einzelnen in Abb. 4 wiedergegeben, wobei die einzelnen Werte der Kurve *a* und *b* einander entsprechen. Kurve *a* zeigt die Beeinflussbarkeit der Grundfrequenz durch den reflektorischen Reiz, insbesondere die Verlängerung der Periodendauer, wenn der Reiz das Ende der Aktivitätsphase trifft. Kurve *b* stellt die Veränderung der fremdreфлекторischen Erregbarkeit in Abhängigkeit von der jeweiligen Aktivitätsphase dar. Deutlich kommt die zunehmende Verkürzung der Latenzzeit bis zur Mitte der Aktivitätsphase zum Ausdruck, ferner auch die zunehmende Reflexzeit am Ende dieser Phase, welche nun der verlängerten Entladungspause entspricht. Bemerkenswert sind die langen Latenzzeiten bei niedriger Grundfrequenz (4–6/sec) sowie die kurzen Reflexzeiten bei Frequenzen um 7–8/sec. Um alle Frequenzbereiche in einer Kurve eintragen zu können, haben wir für die Zeit-Abszisse ein relatives Maß gewählt und die Phasenbeziehung der einzelnen Meßpunkte in % der zu erwartenden Periodendauer angegeben, jeweils vom Beginn der Aktivitätsphase an gerechnet.

### 5. EEG und optokinetischer Nystagmus

Das Hirnstrombild unserer Patienten D. (21 J.) und O. (19 J.) war durch einen relativ kontinuierlichen occipitalen 10 sec-Alpha-Rhythmus seitengleicher Ausprägung gekennzeichnet. In beiden Fällen waren frontal und temporal Zwischenwellen um 4–6/sec häufiger eingestreut, welche den Grundrhythmus hier unregelmäßig gestalteten. Bei D fanden sich einige solitäre Spitzenpotentiale, bei O traten dysrhythmische Abläufe streckenweise rechts temporal etwas deutlicher hervor. Unser jüngster Patient T (16 J.) hatte streckenweise noch stärkere Unregelmäßigkeiten aufzuweisen, indem im Bereich der frontalen Bezirke Wellen bis zu 3/sec herab eingestreut waren, ohne daß sich bei dem jugendlichen Alter des Patienten bereits pathologische Wellenformen nachweisen ließen. Bei Hyperventilation zeichnete sich eine etwas stärkere Verlangsamung des Grundrhythmus ab. Bei allen Patienten ließen sich aber weder bei Hyperventilation noch durch Flackerlicht-Provokation mit Einzel- und Doppellichtblitzen eindeutige Seitenunterschiede oder krampfstromverdächtige Abläufe aus der Latenz heben, insbesondere war den myoklonischen Zuckungen kein hirnelektrisches Äquivalent zugeordnet. Lediglich in einem Falle konnte bei gleichzeitiger Ableitung von EEG und Myogramm mit dem Oscillographen eine leichte Desynchronisation beobachtet werden, welche zeitlich mit einzelnen Muskelzuckungen zusammenfiel und diese um 100 msec überdauerte (siehe Abb. 5a).

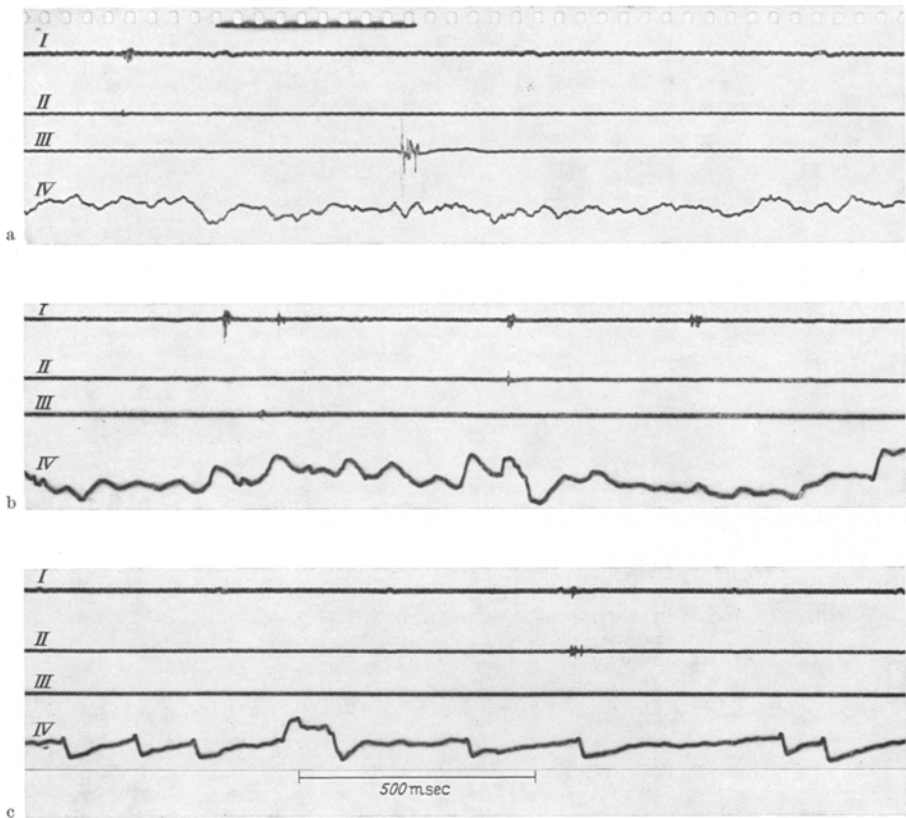


Abb. 5a—c. EEG und optokinetischer Nystagmus bei myoklonischer Spontanitätigkeit (Pat. T.). In allen 3 Kurven Ableitung des rechten Rectus abd. (I), des linken Rectus abd. (II) und des rechten Quadriceps (III). In Kurve a außerdem bipolare Ableitung der Hirnwellen von der Zentralregion bds. (IV). Bei isolierten Muskelzuckungen werden hirnelektrische Äquivalente vermißt. Allenfalls findet sich eine Amplitudenverminderung und Frequenzbeschleunigung, die schon 100 msec vor einer kurzen Kontraktion des rechten Quadriceps einsetzt. In Kurve b und c gleichzeitige Ableitung des optokinetischen Nystagmus = rasche Phase nach oben. Dieser ist nicht so deutlich ausgeprägt wie der optokinetische Nystagmus nach links auf Kurve c. In beiden Fällen treten die myoklonischen Zuckungen jedoch in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der raschen Nystagmusphase auf

Außerdem wurde bei den Patienten O. und T. neben der spontanen Muskeltätigkeit auch der optokinetische Nystagmus oscillographisch aufgezeichnet. Der optokinetische Nystagmus zeigte bei dem Patienten T., der überdies einen Haltetremor der linken Hand hatte, eine leichte Seitendifferenz, indem der Rechtsnystagmus nicht so deutlich ausgeprägt erschien wie der Linksnystagmus. In beiden Fällen konnten myoklonische Muskelzuckungen abgeleitet werden, die häufig mit der raschen Nystagmusphase in beiden Richtungen zeitlich korreliert waren.

## Diskussion

### *1. Myographische Untersuchungen*

Asynchrone Muskelzuckungen von kurzer Dauer und irregulärem Intervall kennzeichnen das Krankheitsbild unserer 3 Patienten aus der Familie A. Da weder neurologische Ausfälle vorliegen noch eine sichere epileptische Manifestation nachgewiesen werden konnte, erscheint die klinische Diagnose einer sogenannten essentiellen Myoklonie gesichert. In diesem Sinne sprechen auch die elektromyographischen Untersuchungen, insbesondere bei simultaner Ableitung von 4—8 symmetrisch angeordneten Muskeln. Auffällig ist jedoch das relativ häufige Auftreten bilateralsynchroner Muskelzuckungen, generalisierter Klonismen oder Gruppenbildungen anderer Art. Es handelt sich hierbei keineswegs um ein zufälliges Zusammentreffen einzelner Muskelzuckungen, wie seinerzeit FRIEDREICH<sup>9</sup> bei der Veröffentlichung eines Falles von Paramyoklonus multiplex angenommen hatte, sondern um echte Synchronisationsphänomene, die sich in ähnlicher Ausprägung auch bei der Myoklonusepilepsie von MUSKENS oder UNVERRICHT-LUNDBORG beobachten lassen. Solche Erscheinungen gehören natürlich nicht zum reinen Bilde einer sogenannten essentiellen Myoklonie, was in gleicher Weise auch für die bei unseren Patienten beschriebene fremdreflektorische Erregbarkeit und die anderen Hyperkinesen extrapyramidaler Natur zutrifft. Der in einem Falle beobachtete Tremor der linken Hand ließe sich sogar als Herdzeichen deuten und könnte Ausdruck einer Läsion der Ruber-Gegend sein. Es wäre jedenfalls verfehlt, die Möglichkeit einer Schädigung des unteren Hirnstammes ganz aus den Augen zu verlieren, zumal WEINGARTEN<sup>41</sup> auf einige Fälle aufmerksam gemacht hat, die zunächst unter der Diagnose einer essentiellen Myoklonie mitgeteilt wurden, später aber als cerebelläre Systematrophie entlarvt werden konnten. Klinische Mischbilder sind überdies auch bei familiärem Vorkommen beschrieben worden, sei es als Übergangsform zwischen Paramyoklonus multiplex und progressiver Myoklonie oder als Paramyoklonus mit stärkerem lokomotorischem Effekt der Kopf- und Rumpfbewegungen. SETZ<sup>32</sup> hat in einem ähnlich gelagerten Falle darauf hingewiesen, daß es sich häufig nur um ein klinisches Syndrom, nicht dagegen um ein geschlossenes selbständiges Leiden handelt.

Weisen die myographischen Befunde auch keine krankheitsspezifischen Merkmale auf, so verhalten sich die myoklonischen Entladungen doch nicht so regellos, wie es auf Grund des klinischen Bildes zunächst erscheinen möchte. Die bereits erwähnten spontanen Synchronisationserscheinungen und die fremdreflektorisch ausgelösten Entladungen stehen mit den myoklonischen Muskelzuckungen in einem engen funktionellen Zusammenhang, in dem die in der Zeiteinheit besonders häufig entladenden Muskeln bei synchroner Tätigkeit auch die kürzesten

Latenzzeiten besitzen. Andererseits zeigen die Untersuchungen noch deutlicher als die Befunde von DUENSING<sup>7</sup>, daß jeder Muskel auch im Rahmen einer generalisierten Schreckreaktion ein relativ selbständiges „Zentrum“ besitzt, das bei entsprechender Verteilung der zentralen Erregbarkeitsverhältnisse als Focus hervortreten kann. Dies hat zur Folge, daß auch das unter physiologischen Verhältnissen beobachtete Entladungsmuster des Zusammenschreckens abgewandelt werden kann. Denn nicht in allen Fällen zeichnen sich die cranialen und der Rumpfpartie zugehörigen Muskeln durch eine kurze Latenzzeit aus, und die jeweils korrespondierenden Muskeln entladen auch unter symmetrischen Ausgangsbedingungen nicht immer streng synchron. Wenn bei unserem Patienten T. der M. quadriceps eine wesentlich kürzere Latenzzeit aufweist als der M. rectus abdominis, so ist der physiologische Ablauf der Schreckreaktion jedenfalls als gestört anzusehen.

Man darf sich jedoch nicht dazu verleiten lassen — und in diesem Punkte sind sich die Kliniker nicht ganz einig — die hier beschriebenen Schreckreaktionen als willkürliche Abwehrhandlungen zu deuten. Die Asymmetrie der Bewegungen, die große Variationsbreite der einzelnen Reaktionen und nicht zuletzt die langen Latenzzeiten, die mit 100 bis 200 msec durchaus in den Bereich einer Willkürreaktion hineinreichen, würden diesen Gedanken natürlich nahelegen. Demgegenüber läßt sich jedoch zeigen, daß das Schreckverhalten auch bei Latenzen um 200 msec durchaus konstante Werte aufweisen kann, wenn die Vorbedingungen konstant bleiben. Eine geringe Anhebung des Erregungsniveaus genügt allerdings, um die Stabilität des Reflexgeschehens ins Wanken zu bringen. Die eigenen Versuche zeigen sehr deutlich, daß in solchen Fällen ein zentraler Eigenrhythmus deutlicher hervortreten kann, welcher eine Phasenabhängigkeit des Reflexerfolges und, hierdurch bedingt, eine größere Variationsbreite der Latenzzeit zur Folge hat. Die beschriebenen Interferenzerscheinungen zeigen andererseits, in welcher Weise auch das Schreckverhalten in einen reflektorischen und experimentell reproduzierbaren Vorgang eingebettet ist. Daß die zentrale Eigenrhythmik nicht immer so deutlich hervortritt wie bei unseren Patienten, ist verständlich und neuerdings auch für die zentralen Herz- und Kreislaufrrhythmen nachgewiesen worden<sup>22</sup>. Beim Parkinsontremor sind die Rhythmen oft weniger koordiniert und nur bei „Myorhythmien“ des Rumpfes stark synchronisiert<sup>19</sup>.

Ableitungen mit konzentrischen Nadelelektroden haben dagegen keinen pathologischen Befund erbringen können, insbesondere keinen Anhalt für eine Schädigung des peripheren motorischen Neurons. Dieser Befund ist nicht neu, jedoch insofern interessant, als FRIEDREICH<sup>9</sup> den zur Myoklonie führenden Prozeß zunächst in das Rückenmark verlegte. Auffällig war lediglich das häufige Auftreten von Einzelentladungen,

sogenannten Doublets und Multiplets. Diese wurden im Elektromyogramm schon von TURPIN et al.<sup>37,38</sup> gesehen und später von GRANIT, PESKOE u. STEG<sup>14</sup> an Motorneuronen mit starker rekurrerender Hemmung beschrieben. Bei niedrigen Calciumwerten konnten neuerdings SCHULTE u. Mitarb.<sup>32,33</sup> den interessanten Befund erheben, daß die dicken Nervenfasern in reichlichem Maße mit Doublets und Multiplets entladen, weniger dagegen die dünnen, wie z.B. die vegetativen Fasern. Es handelt sich also um unspezifische bioelektrische Erscheinungen, die im wesentlichen auf die jeweiligen Eigenschaften der nervösen Elemente zurückzuführen sind. Da die Calciumwerte bei unseren Patienten normal waren, käme u. a. eine Fehlsteuerung durch supraspinale Zentren als auslösende Ursachen in Betracht.

## *2. Hirnelektrische Befunde*

Das EEG ist für die differentialdiagnostische Abklärung der myoklonischen Syndrome unentbehrlich. Mit dem EEG kann vor allem die Myoklonusepilepsie ausgeschlossen werden, und myoklonische Syndrome mit und ohne Epilepsie sind mit einiger Sicherheit gegeneinander abzugrenzen. GASTAUT u. REMOND<sup>12</sup> weisen darauf hin, daß wir mit EEG sogar fünfmal häufiger Myoklonien diagnostizieren als nach dem klinischen Befund allein; denn klinische Myokloniesyndrome sind oft wenig ausgeprägt und werden in seltenen Fällen erst kurz vor einem großen Anfall manifest. Die von AIGNER u. MULDER<sup>1</sup> angegebenen Fälle mit Epilepsie besitzen in einem so hohen Prozentsatz EEG-Veränderungen, daß ihr Fehlen mit großer Wahrscheinlichkeit gegen eine Myoklonusepilepsie spricht. Die sogenannten essentiellen Myoklonien, Myorhythmien und myoklonischen Syndrome aus degenerativer Ursache gehen im allgemeinen auch ohne EEG-Veränderungen einher. Es liegt daher nahe, auch die eigenen Fälle vom hirnelektrischen Standpunkt aus in diese Gruppe einzuordnen, zumal die Eltern unserer Patienten ein normales EEG hatten und durch Photostimulation keine sicheren Krampfstromabläufe aus der Latenz gehoben werden konnten. Mit großer Wahrscheinlichkeit lassen sich auch die Myoklonien aus traumatischer Ursache wie Fleckfieber-Encephalitis und anderes ausschließen, da in solchen Fällen häufig eine stärkere Dysrhythmie auf den Residualzustand hinweist.

Die hirnelektrischen Befunde sind überdies in lokalisatorischer Hinsicht aufschlußreich. Nach tierexperimentellen Untersuchungen lassen sich bilateral-synchrone steile Wellen, welche den hirnelektrischen Erscheinungen bei der Muskensschen oder Unverricht-Lundborgschen Epilepsie nahezu entsprechen, auch durch elektrische oder chemische Reizung der intralaminären Thalamuskern hervorgerufen (siehe <sup>13,20,41</sup>). Ebenso können absenceähnliche Zustände oder myoklonische Zuckungen ausgelöst oder durch eine Läsion der thalamo-corticalen Ver-

bindung unterdrückt werden. Ist der Entstehungsort dieser Potentiale auch noch nicht im einzelnen bekannt, worauf besonders JUNG<sup>20</sup> hinweist, so lassen die nachgewiesenen EEG-Befunde bei unseren Patienten doch vermuten, daß der zur Myoklonie führende Prozeß weder in der corticalen Zone noch im thalamischen Bereich gelegen sein kann. Vermutlich ist das funktionelle Substrat der beschriebenen Myoklonie-syndrome in den *unteren Hirnstamm* zu verlegen und mit WEINGARTEN<sup>41</sup>, DOW u. MORUZZI<sup>4a</sup> u. a. eine Läsion im Bereich des Guillain-Mollaret-schen Dreieckes (Ruber-Olive-Dentatum) anzunehmen. Amyloid-Einlagerungen im unteren Hirnstamm und Cerebellum, Gefäßprozesse im Bereich des Nucleus dentatus oder die von MARIE u. FOIX<sup>26</sup>, LHERMITTE u. TRELLES<sup>24</sup> u. a. beschriebene Pseudohypertrophie der unteren Olive geben jedoch noch keine Auskunft über das als „Myokloniezentrum“ anzusprechende Substrat. Die anatomisch nachgewiesene Schädigung der genannten Kerngebiete könnte durchaus eine funktionelle Entzückelung untergeordneter Strukturen nach sich ziehen, welche als das eigentliche „Zentrum“ anzusehen sind.

### 3. Ergänzende Betrachtungen aus physiologischer Sicht

MUSKENS<sup>27</sup> und GASTAUT (mit FISCHER-WILLIAMS<sup>13</sup>) haben in diesem Zusammenhang auf die *Formatio reticularis* des unteren Hirnstammes hingewiesen und besonders jene Substrate in Betracht gezogen, welche nach neueren Untersuchungen als die supraspinalen Zentren der Gamma-Innervation anzusehen sind. Auch die hier vorgelegten myographischen Untersuchungen weisen zunächst auf eine wesentliche Mitwirkung der *Formatio reticularis* hin; denn die beschriebene Symptomatik läßt sich nur schwer mit den funktionellen Eigenschaften anderer Strukturen des unteren Hirnstammes und des Spinalmarkes in Einklang bringen. Asynchrone isolierte Muskelzuckungen, synchrone Entladungen symmetrischer Muskelgruppen oder generalisierte Entladungssalven können nur Ausdruck eines wechselnden Erregungszustandes bestimmter Teilstrukturen der *Reticularis* sein. Hierfür spricht auch die Adaptationsneigung bei fremdreflektorischer Aktivierung, die beschriebene Fokusbildung und die Abhängigkeit der myoklonischen Zuckungen vom Wachzustand. Auch der optokinetische Nystagmus, dessen rasche Phase häufig in zeitlicher Korrelation mit den myoklonischen Zuckungen stand, dürfte in diesem Zusammenhang einen lokalisatorischen Wert besitzen. Erst kürzlich haben SCHENK u. SCHENK<sup>31</sup> einen ähnlichen Befund erbringen können. Zahlreiche Koppelungsvorgänge, wie z.B. der myoklonischen Rhythmen mit dem Atemrhythmus und anderen Hyperkinesen im Gesichtsbereich, die hier nicht im einzelnen berücksichtigt wurden, weisen ebenfalls auf die zentrale Bedeutung der *Formatio reticularis* hin.

Es erhebt sich nun die Frage, wie man sich eine Entzügelung der retikulären Neurone bzw. eine Ausschaltung übergeordneter inhibitorischer Zentren vorzustellen hat. Gerade in der jüngsten Zeit mehren sich die Mitteilungen über zentralnervöse Hemmungsphänomene und den Nachweis einer rückgekoppelten Eigenhemmung in den corticalen und subcorticalen Bereichen, so daß auch von dieser Seite eine Aufklärung der myoklonischen Syndrome zu erwarten ist. Als inhibitorische übergeordnete Zentren der *Formatio reticularis* kommen zunächst das Kleinhirn und die Stammganglien in Betracht (siehe <sup>4a,21,35,35</sup>). Vom Kleinhirn wissen wir immerhin, daß es hemmende Wirkungen auf die *Formatio reticularis* ausüben kann. Reizung bestimmter Kleinhirnareale kann auch zu einer rhythmischen Tätigkeit einzelner Neurone der *Formatio reticularis* führen, während die Verletzung solcher Kerne eine Verstärkung der experimentell ausgelösten Myoklonien hervorrufen soll (siehe <sup>4a</sup>). Ferner besteht ein gewisser Antagonismus zwischen caudaler und rostraler *Formatio reticularis*, also zwischen ascendierendem und thalamo-corticalen System. GASTAUT hat aus diesen Beziehungen eine Hypothese entwickelt, wonach der Myoklonus ein verkürzter Grand-mal-Klonus wäre und durch aktive Hemmung seitens der thalamo-corticalen Neuronenkreise zustande käme. Diese Vorstellungen, die sich im wesentlichen auf Untersuchungen mit der Makroelektrode stützen, geben die wirklichen Verhältnisse natürlich sehr vereinfacht wieder. Es fragt sich nun, welche Folgerungen sich hieraus für die essentiellen Myoklonien ergeben, die bekanntlich nicht auf epileptischer Grundlage entstehen. Eine starke inhibitorische Wirkung des Caudatum auf die motorischen Neurone des Cortex gilt inzwischen als erwiesen<sup>35</sup>. Auf welchen Wegen die retikulären Neurone hiervon betroffen werden, bleibt jedoch weiteren Untersuchungen vorbehalten. Vielleicht sind die hemmenden Impulse gerade dieses Systems für die kurze Dauer der myoklonischen Entladungsalven und die geringe Generalisationstendenz bei den isolierten Myoklonismen unserer Patienten verantwortlich zu machen.

Erwähnt sei noch die erstaunliche Tatsache, daß EEG-Veränderungen und spinalmotorische Entäußerungen im Rahmen myoklonischer Syndrome einerseits synchron entladen können<sup>10-12</sup>, andererseits aber wieder unabhängig voneinander vorkommen oder, wie in unseren Fällen, überhaupt keine EEG-Veränderungen vorhanden sind. Die gleichzeitige Antwort corticaler und spinalmotorischer Strukturen, welche auf eine enge Verbindung ascendierender und descendierender Funktionen hinweist, leuchtet auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen unmittelbar ein. Gewisse Schwierigkeiten bereitet dagegen die Erklärung einer vollkommenen Dissoziation dieser beiden Systeme, wie sie der Kliniker in ausgeprägter Form bei der Absence oder dem affektiven Tonusverlust zu sehen bekommt. MORUZZI u. Mitarb. (siehe ROSSI u. ZANCHETTI<sup>29</sup>)



weisen zwar auf eine lokalisatorische Trennung dieser beiden Systeme hin, doch scheint der Eindruck einer Verbindung dieser Strukturen in Gestalt einer innigen interneuronalen Verknüpfung in der *Formatio reticularis* zu überwiegen. Mit GASTAUT u. a. (siehe <sup>13</sup>) ließe sich aus dem Antagonismus rostraler und caudaler Anteile der *Reticularis* die Möglichkeit einer Funktionsteilung im Sinne einer Dissoziation ascendierender und descendierender Systeme herleiten. Nicht zu übersehen ist aber der Befund, daß ein sensibler Reiz, welcher die *Formatio reticularis* trifft, in beiden Richtungen fortgeleitet wird und beide Systeme aktiviert. Vielleicht können wir mit den zur Verfügung stehenden Methoden bei der essentiellen Myoklonie einen die myoklonischen Zuckungen begleitenden ascendierenden Effekt noch nicht fassen, für den die in Abb. 5 dargestellte Kurve ja einen gewissen Hinweis gibt. Lediglich die Art der myoklonischen Entladungen bietet heute eine einleuchtende Erklärungsmöglichkeit, denn die im Myogramm dargestellten isolierten Einzelentladungen bestimmter Muskeln oder Muskelteile lassen erwarten, daß jeweils nur wenige Neurone der *Formatio reticularis* aktiviert werden. Diese reichen sicher nicht aus, um einen hirnelektrischen Effekt auszulösen. Auch im Tierexperiment sind Summation der elektrischen Reizeffekte und Synchronisation der Entladungen zahlreicher Neurone der *Formatio reticularis* Voraussetzung für eine Wirkung auf das EEG.

### Zusammenfassung

Die in einer ersten Mitteilung beschriebenen Fälle einer sogenannten essentiellen Myoklonie mit familiärem Vorkommen werden in der vorliegenden Arbeit einer klinisch-neurophysiologischen Analyse unterzogen. Es handelte sich um drei Brüder, die neben isolierten myoklonischen Muskelzuckungen eine sehr lebhaftere fremdreflektorische Erregbarkeit zeigten, in zwei Fällen überdies eine Myorhythmie und in einem Falle auch einen Tremor der linken Hand aufwiesen.

Bei der simultanen Ableitung von mehreren symmetrisch angeordneten Muskeln konnten neben isolierten Muskelzuckungen mit unregelmäßigem Intervall auch Synchronisationsphänomene in Gestalt bilateral-synchroner oder generalisierter Entladungen beobachtet werden. Die Latenzzeiten der fremdreflektorischen Muskelantworten lagen mit 50–200 msec häufig im Bereich der sogenannten Schreckreaktionen bzw. der willkürlichen Abwehrbewegungen. Die reflektorische Natur dieser Vorgänge dürfte auf Grund der vorliegenden Untersuchungen jedoch außer Zweifel stehen. Die hirnelektrische Untersuchung ergab dagegen *keine* sicheren pathologischen Veränderungen, auch nicht bei Hyperventilation und Flackerlicht-Provokation. Ferner hatten die Eltern unserer Patienten ein normales EEG. Auffällig war, daß der in zwei

Fällen untersuchte optokinetische Nystagmus eine Synchronisationstendenz der raschen Phase mit den myoklonischen Zuckungen erkennen ließ.

### Literatur

- <sup>1</sup> AIGNER, B. R., and W. MULDER: Myoclonus, clinical significance and an approach to classification. *Arch. Neurol. (Chic.)* **2**, 600 (1960).
- <sup>2</sup> BAGCHI, G.: Variable relationship and latencies in cerebral and electromyographic discharges in myoclonic epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 344 (1956).
- <sup>3</sup> BAUMGARTEN, R. v., u. K.-P. SCHAEFER: Kopplungsvorgänge an benachbarten Nervenzellen im Hirnstamm und im motorischen Cortex der Katze. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 264 (1957).
- <sup>4</sup> BENDER, M. B., M. NATHANSON, and G. G. GORDON: Myoclonus of muscles of the eye, face and throat. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **67**, 44 (1952).
- <sup>4a</sup> DOW, R. S., and G. MORUZZI: The physiology and pathology of the cerebellum. Minneapolis; University of Minnesota Press 1958.
- <sup>5</sup> DUENSING, F.: Pathologische Fremdrelexe bei Erkrankungen des extrapyramidal-motorischen Systems. Leipzig: Thieme 1940.
- <sup>6</sup> — Zur Pathologie der exterozeptiven Reflexe des Menschen. *J. nerv. ment. Dis.* **116**, 973 (1952).
- <sup>7</sup> — Schreckreflex und Schreckreaktion als hirnorganisches Zeichen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **188**, 162 (1952).
- <sup>8</sup> —, u. K.-P. SCHARFER: Die Aktivität einzelner Neurone der Formatio reticularis des nicht gefesselten Kaninchens bei Kopfwendungen und vestibulären Reizen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **201**, 97 (1960).
- <sup>9</sup> FRIEDREICH, N.: Neuropathologische Beobachtungen beim Paramyoclonus multiplex. *Arch. path. Anat.* **86**, 421 (1881)
- <sup>10</sup> GASTAUT, H.: L'activation cardiazolique. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 142 (1950).
- <sup>11</sup> —, and J. HUNTER: An experimental study of the mechanism of photic activation in idiopathic epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **2**, 263 (1950).
- <sup>12</sup> —, et A. REMOND: Etude électroencéphalographique des myoclonies. *Rev. neurol.* **86**, 596 (1952).
- <sup>13</sup> —, and M. FISCHER-WILLIAMS: The physiopathology of epileptic seizures. In: *Handbook of Physiology. Neurophysiology I*, p. 329. Washington: American Physiological Society 1960.
- <sup>14</sup> GRANT, R., J. E. PASCOE, and G. STEG: The behaviour of tonic alpha and gamma motoneurons during stimulation of recurrent collaterals. *J. Physiol. (Lond.)* **138**, 381 (1957).
- <sup>15</sup> GUILLAIN, G., et P. MOLLARET: Deux cas de myoclonies synchrones et rythmées vélo-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatique. Le problème anatomique et physio-pathologique de ce syndrome. *Rev. neurol.* **2**, 545 (1931).
- <sup>16</sup> — — Nouvelle contribution à l'étude des myoclonies vélo-pharyngo-laryngo-oculo-diaphragmatiques. *Rev. neurol.* **2**, 249 (1932).
- <sup>17</sup> HÄNEL, H., u. M. BELSCHOWSKI: Olivo-cerebellare Atrophie unter dem Bilde des familiären Paramyoclonus. *J. Psychiat. Neurol.* **21**, 285 (1915).
- <sup>18</sup> HASSLER, R.: Über Kleinhirnprojektionen zum Mittelhirn und Thalamus beim Menschen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **163**, 629 (1950).
- <sup>19</sup> — Extrapyramidal-motorische Syndrome und Erkrankungen. In: *Handb. Inn. Med. Neurologie*, Bd. V, 3, S. 676. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.

- <sup>19a</sup> JUNG, R.: Physiologische Untersuchungen über den Parkinsontremor und andere Zitterformen beim Menschen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **173**, 263 (1941).
- <sup>20</sup> — Zur Klinik und Elektrophysiologie des „petit mal“. IV<sup>e</sup> Congrès International d'Electro-encéphalographie et de Neurophysiologie clinique, Bruxelles, 1957. Rapports, Discussions et Documentation, p. 296—302. Les éditions „Acta Medica Belgica“, Bruxelles 1957.
- <sup>21</sup> —, and R. HASSLER: The extrapyramidal motor system. In: *Handbook of Physiology. Neurophysiology*, Vol. II, p. 863. Washington: American Physiological Society 1960.
- <sup>22</sup> KOEPFCHEN, H. P., P.-H. WAGNER, u. H. D. LUX: Über die Zusammenhänge zwischen zentraler Erregbarkeit, reflektischem Tonus und Atemrhythmus bei der nervösen Steuerung der Herzfrequenz. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **273**, 443 (1961).
- <sup>23</sup> LEEUWEN, M. A. VAN, and H. LAUWERS: A partial form of familial myoclonus (the family Gi.). *Brain* **70**, 479 (1947).
- <sup>24</sup> LHERMITTE, J., et M. J. O. TRELLES: L'hypertrophie des olives bulbaires. *Encéphale* **28**, 588 (1933).
- <sup>25</sup> LUNDBORG, H.: Die progressive Myoklonus-Epilepsie (Unverricht's Myoklonie). Uppsala: Almqvist u. Wiskel 1903.
- <sup>26</sup> MARIE, P., et C. FOIX: Sur la degeneration pseudo-hypertrophique d'olive bulbaire. *Rev. neurol.* **26**, 48 (1913).
- <sup>27</sup> MUSKENS, L.: L'épilepsie. Paris: Maloine 1928.
- <sup>28</sup> REIS, D. J.: The palmomental reflex. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **4**, 486 (1961).
- <sup>29</sup> ROSSI, G. F., and A. ZANCHETTI: The brain stem reticular formation, anatomy and physiology. *Arch. ital. Biol.* **95**, 199 (1957).
- <sup>30</sup> SCHAEFER, K.-P., u. ST. WIESER: Über nociceptive Reflexe des Gesichtes. II. Neurophysiologische Untersuchungen. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **183**, 544 (1962).
- <sup>31</sup> SCHENK, I., u. E. SCHENK: Klinische und physiologische Untersuchungen eines Rubersyndromes mit Myorhythmie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 321 (1962).
- <sup>32</sup> SCHULTE, F. J., J. KARSE u. J. MEYER-LOHMANN: Die spinale Motorik bei experimenteller Hypocalcämie. *Klin. Wschr.* **40**, 246 (1962).
- <sup>33</sup> — H. G. TEN BRUGGENCATE u. U. DOUTHEIL: Die Impulse in sensiblen Nervenfasern bei experimenteller Hypocalcämie. Unter besonderer Berücksichtigung von Herz-, Gefäß- und Lungenrezeptoren. *Klin. Wschr.* **42**, 140 (1964).
- <sup>34</sup> SEITZ, D.: Über die Beziehungen der Dyssynergia cerebellaris myoclonica (Hunt) zur Myoklonusepilepsie (Unverricht-Lundborg). *Z. Nervenheilk.* **173**, 111 (1955).
- <sup>35</sup> SPEHLMANN, R., O. D. CREUTZFELDT u. R. JUNG: Neuronale Hemmung im motorischen Cortex nach elektrischer Reizung des Caudatum. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **201**, 332 (1960).
- <sup>36</sup> STRAUSS, A.: Das Zusammenschrecken. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **39**, 111 (1929).
- <sup>37</sup> TURPIN, R., J. LEFEBVRE et J. LERIQUE: Les modifications de l'électromyogramme élémentaire et les troubles de la transmission neuromusculaire dans la tetanie. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **25**, 579 (1943).
- <sup>38</sup> TURPIN, R. A., J. LEFEBVRE, M. P. SCHUTZENBERGER et J. LERIQUE: Analyse statistique du tracé électromyographique de la tetanie. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **232**, 552 (1951).

- <sup>39</sup> UMBACH, W.: Zur Elektrophysiologie des Caudatum der Katze: Elektrische Reizung und Krampfauslösung in verschiedenen Großhirnstrukturen und ihre Beziehungen zum Nucleus Caudatus. Arch. Psychiat. Nervenkr. **199**, 553 (1959).
- <sup>40</sup> WATSON, C. W., and D. DENNY-BROWN: Studies of the mechanism of stimulus-sensitive myoclonus in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **7**, 341 (1955).
- <sup>41</sup> WEINGARTEN, K.: Die myoclonischen Syndrome. Wien. Beitr. Neurol. **5**, 117 (1957).
- <sup>42</sup> WEINSTEIN, E. A., and B. BENDER: Integrated facial pattern elicited by stimulations of the brain stem. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **50**, 34 (1943).
- <sup>43</sup> WIESER, St.: Das Schreckverhalten des Menschen. Bern u. Stuttgart: Huber 1961.
- <sup>44</sup> —, u. K. DOMANOWSKY: Zur Ontogenese und Pathologie des Schreckverhaltens. Arch. Psychiat. Nervenheilk. **198**, 276 (1959).
- <sup>45</sup> — — Das Schreckverhalten des Säuglings. Arch. Psychiat. Nervenheilk. **198**, 257 (1959).
- <sup>46</sup> WILSON, W. C., and H. W. MAGOUN: The functional significance of the inferior olive in the cat. J. comp. Neurol. **83**, 69 (1945).

Priv.-Doz. Dr. K.-P. SCHAEFER und Prof. Dr. St. WIESER,  
Psychiatrische Universitätsklinik, 34 Göttingen