

Aus der Abteilung für Neurophysiologie der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut) und der Kinderabteilung des Städt. Krankenhauses Schwabing, München 23

## Die Entwicklung der visuellen Reizantwort bei Kindern

Von

H. WEINMANN, O. CREUTZFELDT und G. HEYDE

Mit 6 Textabbildungen

*(Eingegangen am 2. September 1965)*

Die bioelektrischen Korrelate der Entwicklung des kindlichen Gehirns sind bisher nur hinsichtlich der spontanen EEG-Tätigkeit bekannt. Erst in den letzten Jahren war es möglich, auch die Reaktionspotentialie auf visuelle oder akustische Reize genauer zu untersuchen. ELLINGSON (1958, 1960, 1964a), ENGEL u. BUTLER (1964) und HRBEK (1964) haben in den letzten Jahren über die Veränderungen der visuellen Reizantwort besonders bei Frühgeburten und Neugeborenen während der ersten Lebensmonate berichtet, wobei allerdings bisher mangels technischer Einrichtungen offenbar zunächst nur eine relativ kleine Auswahl von Individuen mit besonders stark ausgeprägten Reaktionspotentialen untersucht werden konnte (ELLINGSON 1964b). Es wurde besonders über eine rasche Latenzverkürzung der occipitalen Reizantwort während der ersten Lebensmonate und die zunehmende Ausbreitung der Reizantwort auf nichtoccipitale Cortexgebiete berichtet.

Wir selbst haben in den letzten 2 Jahren die visuellen Reizantworten bei Kindern von der Geburt bis zum 14. Lebensjahr mit Hilfe eines CAT-400 Computers registriert und dabei besonders versucht, die Differenzierung der Reizantwort mit zunehmendem Lebensalter zu analysieren. Es wird versucht, diese Befunde mit den schon länger bekannten Reifungskriterien des kindlichen Gehirns wie EEG, morphologische Reifung und Verhaltensentwicklung in Beziehung zu bringen. Die Untersuchungen wurden im wesentlichen mit dem Zweck unternommen, ein Bild der normalen visuellen Reizantwort in verschiedenen Lebensaltern zu gewinnen, um Kriterien zur Beurteilung der Reizantworten von entwicklungsgestörten oder kranken Kindern zu erhalten. Über einige Ergebnisse dieser Untersuchungsserie wurde bereits vorläufig berichtet (WEINMANN u. Mitarb. 1965).

### Untersuchungsmaterial und Methodik

*Material.* Die Untersuchungen wurden an 230 Kindern von der Geburt an bis zu 14 Jahren durchgeführt. Frühgeburten wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt. Bei den meisten Kindern handelte es sich um organisch gesunde, normal entwickelte Kinder, die sich entweder wegen einer Kontrolluntersuchung oder als Rekonvaleszenten nach einer nichtcerebralen Erkrankung im Krankenhaus befanden. Von jedem Kind wurden ein oder mehrere Ruhe-EEGs abgeleitet. Der organische und psychische Reifezustand entsprechend den üblichen Kriterien (Alter, Dauer der Schwangerschaft, Gewicht, intellektuelle und Verhaltensentwicklung etc.) waren in jedem Fall bekannt. — Bei Kindern zwischen 3 Monaten und 2 Jahren war die Untersuchung in der Regel nur im Schlaf möglich, der durch 2 mg/kg Truxal (Chlorprothixene C.N.) 2 Std vor der Ableitung eingeleitet wurde. Die Kinder befanden sich in einem erweckbaren Schlafzustand.

*Ableitung und Reizung.* Die Ableitung erfolgte stets monopolar gegen das Kinn, bei kleinen Säuglingen gegen das gegenseitige Ohr. Die Ableitpunkte sind dargestellt in Abb. 1 A. — Gereizt wurde mit einem Stroboskop (Knott-Schwarzer), die Lichtquelle befand sich 100 cm vor dem liegenden oder sitzenden Patienten. Die Augen waren während der Ableitung geschlossen. Die Intensität des Blitzes betrug 0,725 Joule (Stärke III), die Dauer etwa 10  $\mu$ sec. Die Reize wurden in unregelmäßigen Intervallen mit Hand ausgelöst, das Mindestintervall betrug 1 sec, bei Säuglingen 2—4 sec. — Die Reaktionspotentiale wurden über ein Schwarzer-EEG-Gerät verstärkt und jeweils 100 Blitzreize in einem CAT 400 summiert. Die Analysezeit betrug in der Regel 500 msec, so daß der Abstand zwischen den einzelnen Analysepunkten 5 msec betrug. Die im CAT 400 gespeicherten Potentiale wurden mit einem xy-Drucker dargestellt. Für Abbildungen wurde eine Pause der gedruckten Registrierung vorgenommen. Bei der Numerierung der einzelnen Wellengipfel und -täler wird die Nomenklatur von CIGÁNEK (1961 a und b) zugrunde gelegt (zur Begründung der Nomenklatur siehe CREUTZFELDT 1964).

Bei der *Beurteilung der Reaktionspotentiale* sind einige methodische Schwierigkeiten zu berücksichtigen. Bei Säuglingen und Kleinstkindern ist die Ableitung gegen das Kinn häufig nicht möglich, so daß als indifferente Elektrode ein anderer Ableiteort gewählt werden muß. In verschiedenen Kontrollexperimenten bei Kindern und Erwachsenen zeigte sich, daß sich hierfür die Mastoidelektrode am besten eignet. Bei einer Ableitung vom Mastoid gegen das Kinn zeigt sich zwar, daß das Mastoid keine völlig inaktive Elektrode ist, aber Vergleiche von occipitalen Ableitungen gegen Kinn und gegen Mastoid ergaben nur relativ geringe Unterschiede der occipitalen Reaktionspotentiale (siehe Abb. 1 B). Wenn überhaupt, fanden sich geringe Amplitudenunterschiede und ent-

sprechend etwas verschiedene Steilheiten der Potentiale, beides Größen, die für die vorliegende Untersuchung von untergeordneter Bedeutung sind.

Die zweite Schwierigkeit ergibt sich aus der Notwendigkeit, daß bei einer Reihe von Kindern, besonders Kleinstkindern und Säuglingen, die

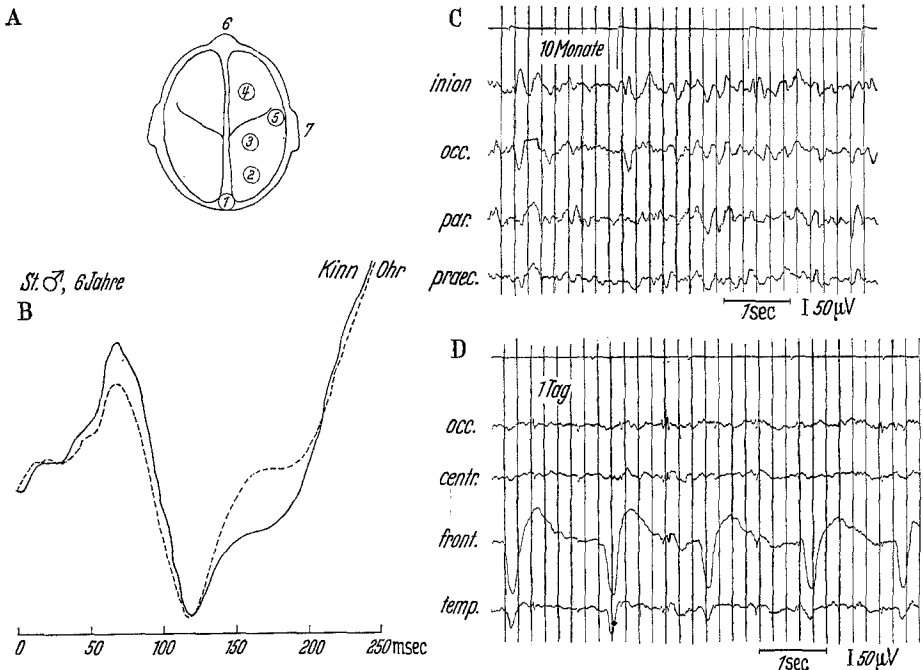


Abb. 1. A Ableiteschema, das in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde. Es wurde unipolar gegen das Kinn (6) oder das Mastoid (7) abgeleitet. 1 Inion; 2 Occipital; 3 Parietal; 4 Zentral; 5 Temporal. B Vergleich des visuellen Reaktionspotentials (Mittelung von 100 Einzelreizen) eines 6jährigen Kindes in der Occipitalregion bei Ableitung gegen das Kinn (durchgezogene Linie) und gegen das Ohr (gestrichelte Linie). C Original-EEG-Kurve eines 10 Monate alten Säuglings während Blitzreizung (oben: Registrierung der Photozelle). Occipital ist das positive Potential gut erkennbar, das in den vorderen Ableitungen nur klein und inkonstant vorhanden ist. D Original-Kurve eines 1 Tag alten Säuglings. Frontal Ableitung großer Zwinkerartefakte nach Blitzreiz. Ein Reaktionspotential ist occipital praktisch nicht erkennbar

Ableitungen nur im natürlichen oder durch Truxal induzierten Schlaf möglich sind. Über den Einfluß von Schlaf auf die Reaktionspotentiale von Erwachsenen liegen einzelne Untersuchungen vor, die im wesentlichen jedoch nur eine Änderung der Amplituden einzelner Komponenten zeigen (KOOI u. Mitarb. 1964; WILLIAMS u. Mitarb. 1964; GROSS 1964; WEITZMANN u. KEMEN 1965). Dies entspricht auch Untersuchungen an implantierten Tieren (HERZ u. Mitarb. 1966), wo es zu einer Betonung der unspezifischen Komponenten besonders in den nicht primären Projektionsarealen im Spindelschlaf kommt. ELLINGSON (1960) und

ENGEL u. BUTLER (1964) sahen keine wesentlichen Unterschiede der visuellen Reizantworten bei schlafenden und wachen Säuglingen, und sie berücksichtigten deshalb bei ihren Ableitungen nicht, ob das Kind während der Reizung schlief oder wach war. Ein direkter medikamentöser Einfluß von Truxal auf die Reizantworten kann im Rahmen der Fragestellung noch eher vernachlässigt werden, da von Tierversuchen in unserem eigenen Laboratorium bekannt ist, daß bei derartigen Dosierungen der unmittelbare Medikamenteneffekt auf das Reaktionspotential im Vergleich zum Effekt des Schlafes ganz in den Hintergrund tritt (HERZ 1965).

Schließlich muß in jedem Fall geprüft werden, ob es sich bei den abgeleiteten Potentialen nicht um Zwinkerartefakte handelt. Dies fällt in der Regel nicht schwer, wenn die Registrierungen bei gleichzeitiger EEG-Kontrolle vorgenommen werden. Zwinkerartefakte sind in den frontalen Ableitungen größer als in den occipitalen, also umgekehrt wie die Amplituden der Reaktionspotentiale. Außerdem unterscheiden sich Zwinkerartefakte in Form und zeitlichem Verlauf meist gut von Reaktionspotentialen, trotz gewisser Ähnlichkeiten in den ersten Monaten. Beispiele sind in Abb.1C und D gezeigt. In Abb.1C ist das visuelle Reaktionspotential in den occipitalen Ableitungen deutlich ausgeprägt, ein Zwinkerartefakt ist nicht erkennbar. In Abb.1D dagegen ist ein echtes Reaktionspotential kaum, dagegen ein großes Zwinkerartefakt in den vorderen Ableitungen erkennbar.

### Ergebnisse

#### *A. Die Differenzierung der visuellen Reizantwort in der Occipitalregion*

Eine übersichtliche Darstellung der occipitalen Reaktionspotentiale ist in Abb.2 gegeben. Die gemittelten Reizantworten von verschiedenen Individuen wurden in Altersgruppen zusammengefaßt und übereinander gezeichnet. Die Altersgruppen ergaben sich aus der jeweils ähnlichen Form von Reizantworten. Darüber hinaus fiel auf, daß in jeder Gruppe jeweils eine Anzahl von Individuen eine sehr ähnlich ausgeprägte Reizantwort zeigte (Abb.2A), während eine zweite Gruppe durch größere Unregelmäßigkeit und intraindividuelle Variabilität auffiel (Abb.2B). In der höchsten Altersgruppe schließlich (5—14 Jahre) ließ sich noch — wie beim Erwachsenen — eine dritte Gruppe von occipitalen Reizantworten zusammenfassen (Abb.2C), die durch die besonders stark ausgeprägte Welle 5 mit einer relativ konstanten Gipfellatenz von 130—150 msec gekennzeichnet ist.

In der Gruppe A ist in den ersten beiden Lebensmonaten im wesentlichen nur ein relativ kleines positives Potential unter oder bis 10  $\mu$ V erkennbar. In den ersten 2 Lebenswochen beginnt es durchschnittlich 170 msec nach dem Reiz und hat eine Gipfellatenz von durchschnittlich

220 msec. Wie bereits von ELLINGSON (1960) beschrieben, verkürzt sich die Latenz dieser positiven Welle in den ersten Lebenswochen und -monaten rasch, um sich dann langsamer dem Wert des Erwachsenen

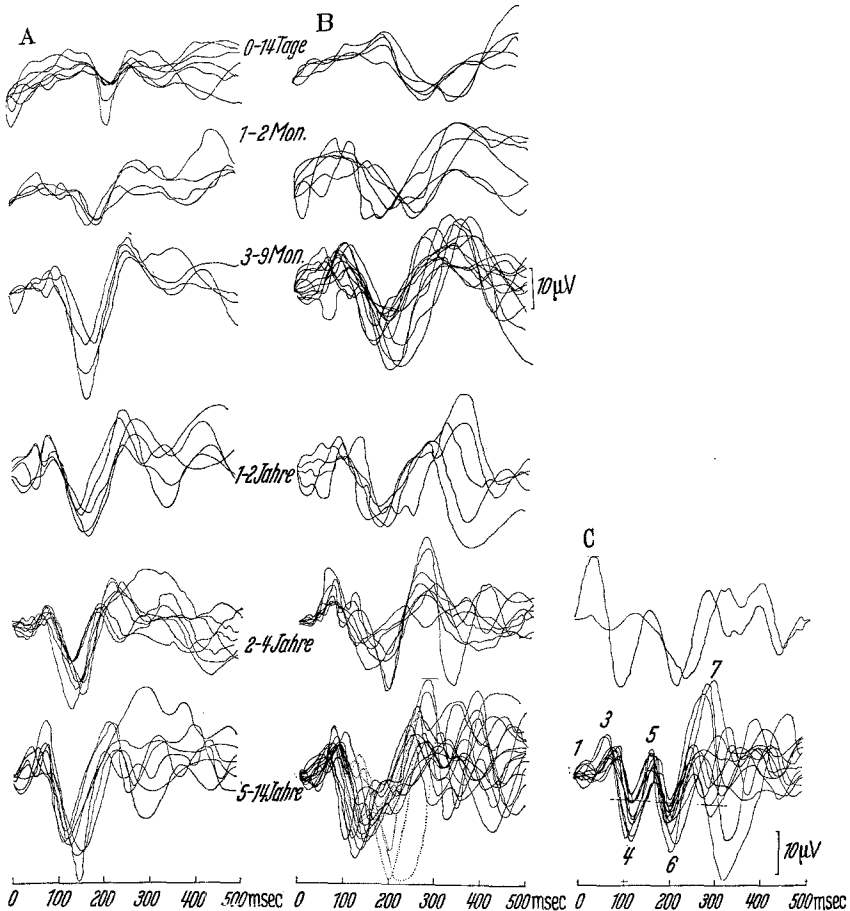


Abb. 2 A—C. Occipitale Reaktionspotentiale nach Blützreiz. Die aus 100 Einzelreizen mit dem CAT 400 gemittelten Reaktionspotentiale einzelner Individuen sind übereinandergezeichnet. Ableitung von Punkt 2 der Abb. 1A. Die Reaktionspotentiale wurden nach Altersgruppen zusammengefaßt. Außerdem wurden in jeder Altersgruppe zwei (in den höchsten Altersgruppen drei) „Typen“ von Reaktionspotentialen unterschieden (Kolonne A—C). Klassifizierungskriterien siehe Text. Numerierung der einzelnen Komponenten des Reaktionspotentials entsprechend der Nomenklatur von CIGANEK (1961) in der untersten Kurve in C. In dieser und folgenden Kurven Negativität nach oben

anzugleichen, der zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr erreicht wird. Die positive Welle nimmt in den ersten 3 Monaten außerdem rasch an Amplitude zu und wird schon in der Gruppe von 3—9 Monaten von zwei deutlich ausgeprägten negativen Wellen eingerahmt, die der 3. und 7. Welle beim Erwachsenen entsprechen. Die Latenzabnahme dieser

Wellen in den folgenden Lebensjahren entspricht im wesentlichen derjenigen der großen positiven Welle. Auch nimmt nach dem 9. Monat ihre Breite ab, während die Amplitude vom 2. Lebensjahr an im Gegensatz zu derjenigen der positiven Welle kleiner wird. Vom 2. Lebensjahr an sind bei einer Reihe von Individuen zum erstenmal eine 1. und 3. Welle erkennbar, deren Latenz vom 3. Lebensjahr an der beim Erwachsenen entspricht. Insgesamt ist also die Differenzierung der visuellen Reizantwort in Gruppe A im 3.—5. Lebensjahr im wesentlichen abgeschlossen.

Neben der eben geschilderten Gruppe, die im wesentlichen durch die besonders klare Positivität mit relativ steilen Flanken und durch eine geringe intraindividuelle Variabilität in allen Altersgruppen gekennzeichnet ist, fällt eine zweite Gruppe (Abb.2B) auf. Wie erwähnt, war das Hauptkriterium, Reizantworten in Gruppe B einzuordnen, ihre Abweichung von den mehr einheitlichen Antworten der Gruppe A. Es zeigten sich dabei in den ersten Altersgruppen (bis 4 Jahre) gewisse konstante Phänomene innerhalb der Gruppe B: Die Gipfellatenz der positiven Welle ist durchwegs etwas länger, ihre Amplitude kleiner und die gesamte positive Schwankung breiter. Entsprechend ist auch die Latenz der 7. Welle länger, während diejenigen der 3. und der erst im 2. Lebensjahr, allerdings auch hier noch inkonstant auftretenden 1. Welle im wesentlichen der Gruppe A entsprechen. Vom 3. Lebensjahr an ist bei den meisten Reizantworten der Gruppe B der Positivität eine kleine negative Welle überlagert, die entweder während des abfallenden oder des aufsteigenden Schenkels der Positivität auftritt. Es handelt sich hierbei um die 5. Welle nach ČIGÁNEK. Bei einer Reihe von Kindern ist diese 5. Welle besonders groß und tritt genau in der Mitte der Positivität auf, so daß diese scheinbar in zwei positive Wellen geteilt wird. Diese Reizantworten wurden in einer eigenen Gruppe (Abb.2C) zusammengefaßt. Sie lassen klar die einzelnen Komponenten 1—7 entsprechend der Nomenklatur von ČIGÁNEK erkennen<sup>1</sup>.

Besondere Faktoren, die mit den Ausprägungen von visuellen Reaktionspotentialen entsprechend den Kolonnen der Abb.2A—C korreliert sind, ließen sich nicht finden. In den ersten vier Altersgruppen fanden sich in Kolonne A und B etwa gleich viel schlafende und wache Kinder. Die EEGs in beiden Gruppen zeigten nach den üblichen Kriterien keine besonderen Auffälligkeiten oder systematischen Abweichungen, und die Kinder beider Gruppen waren gleicherweise normal entwickelt. Es kann auch keine Aussage darüber gemacht werden, ob im Laufe der Entwicklung ein Wechsel von einer in die andere Gruppe

<sup>1</sup> Die primäre Positivität (COBB u. DAWSON 1956, 1960) wurde bei der Entwicklung nicht berücksichtigt, da es sich um ein sehr inkonstantes Phänomen handelt, das nur unter besonders günstigen Ableitebedingungen bei wenigen Individuen gefunden werden kann.

stattfindet, da bisher keine ausreichenden Längsschnittuntersuchungen durchgeführt wurden.

In Abb.3 sind die Gipfellatenzen der einzelnen Komponenten der visuellen Reizantwort in den verschiedenen Altersgruppen mit den entsprechenden Streuungen ( $\sigma$ ) graphisch dargestellt. Der größte Latenzsprung ist, wie bereits erwähnt, zwischen der Gruppe 0—14 Tage

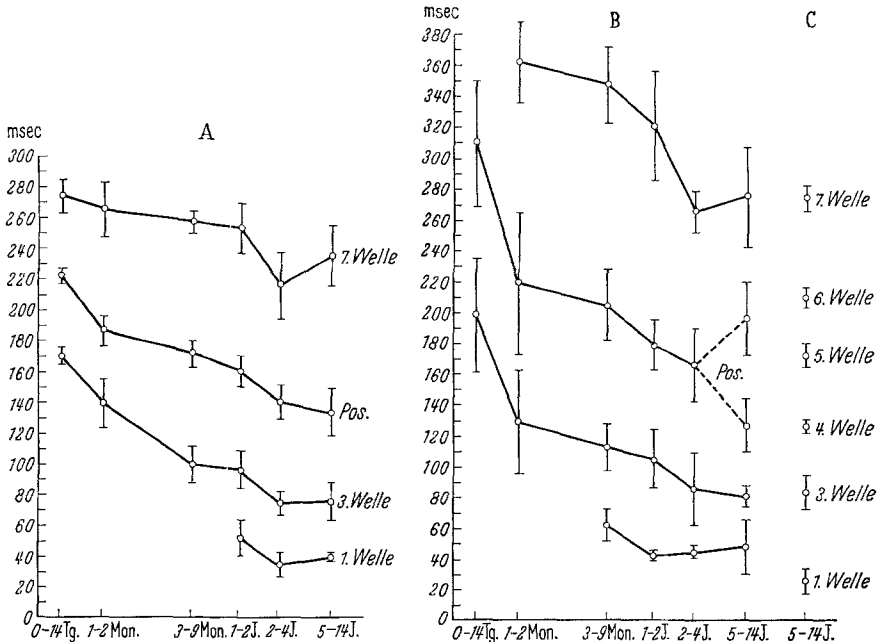


Abb.3 A—C. Gipfellatenzen der verschiedenen Komponenten des occipitalen Reaktionspotentials nach Lichtreiz in Abhängigkeit vom Alter und deren intraindividuelle Streuung. A—C Verschiedene Typen entsprechend Abb.2 A—C. Abszisse: Alter in Monaten und Jahren, Altersklassen entsprechend Abb.2. Ordinate: Latenzen in Millisekunden mit deren Streuung (Standardabweichung,  $\sigma$ , vertikale Striche). Es wurden jeweils die Gipfellatenzen bestimmt. Die Alterswerte der verschiedenen Komponenten sind miteinander verbunden

und 1—2 Monate festzustellen. Dies entspricht den Messungen von ELLINGSON (1960), der einen Knick der Latenz zwischen der 4. und 6. Woche fand. Etwas abweichend von ELLINGSON zeigen in unserem Material allerdings alle Komponenten noch eine weitere Latenzverkürzung über den 4. Monat hinaus, und die endgültigen Latenzen, wie sie auch im Erwachsenenalter gefunden werden (CREUTZFELDT 1964), sind erst in der Gruppe 2—4 Jahre vorhanden. Die 7. Welle ist als Beginn der „Nachentladung“ anzusehen, worauf in Abschnitt 3 noch näher eingegangen werden soll.

### B. Die Ausbildung der visuellen Reizantwort in den übrigen Hirnregionen

Während in den ersten Lebenswochen die visuelle Reizantwort am besten in der sagittalen occipitalen Ableitung, also über dem Inion ausgeprägt ist, finden sich vom 2.—3. Monat an die klarsten Antworten in den parasagittalen occipitalen Ableitungspunkten. Dies ist aus Abb. 4a—d

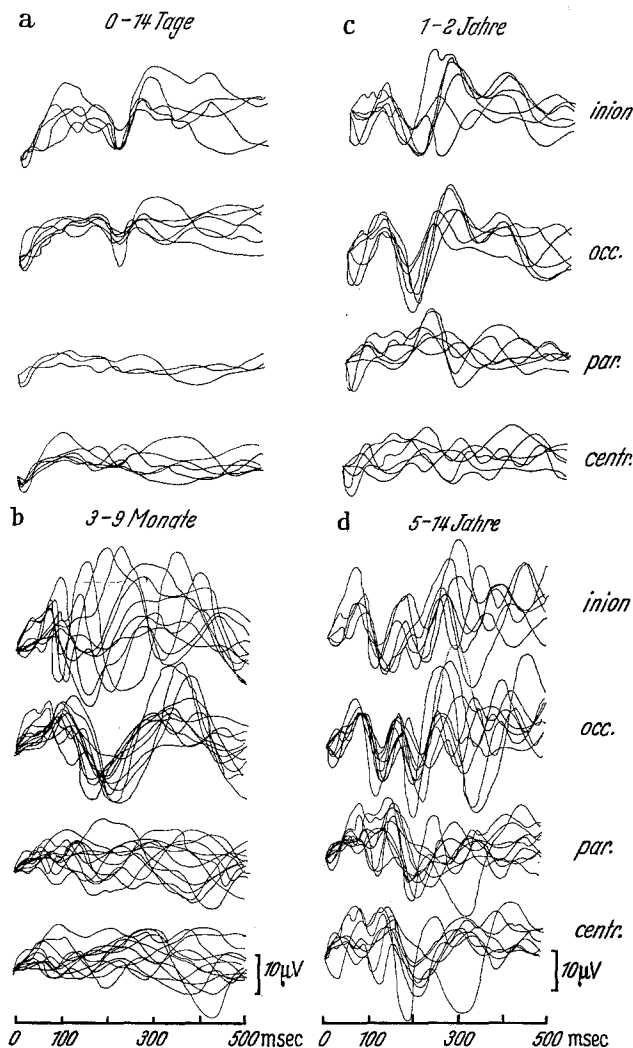


Abb. 4a—d. Reaktionspotentiale nach Lichtblitzen in verschiedenen Hirnregionen bei verschiedenem Alter. Darstellung wie in Abb. 2. In jeder Gruppe sind die gleichzeitig abgebildeten Potentiale vom Inion, von occipital, parietal und zentral dargestellt. Die Zusammenstellung der einzelnen Gruppen erfolgte entsprechend der Alters- und Typenklassifizierung der occipitalen Reizantwort wie in Abb. 2. a Reizantwort von 0—14 Tage alten Säuglingen, deren occipitale Antwort dem Typ A in Abb. 2 entspricht; b 3—9 Monate alte Säuglinge, occipitale Reizantwort Typ B; c 1—2 Jahre alte Kinder, occipitale Reizantwort Typ A; d 5—14 Jahre, occipitale Reizantwort Typ C

erkennbar, in der bei einigen Gruppen simultane Ableitungen aus verschiedenen Hirnregionen übereinander gezeichnet dargestellt sind. Außer dieser „Focuswanderung“ findet sich mit zunehmendem Lebensalter auch eine Ausbreitung der visuellen Reizantwort in weitere Hirnregionen. Dies geht bereits aus den Beispielen der Abb. 4 hervor und ist für die zentrale Ableitung nochmals in Abb. 5 dargestellt. Hier wurden die gleichzeitig mit den occipitalen Reaktionspotentialen aufgenommenen zentralen Potentiale in der gleichen Gruppierung wie in Abb. 2 über-

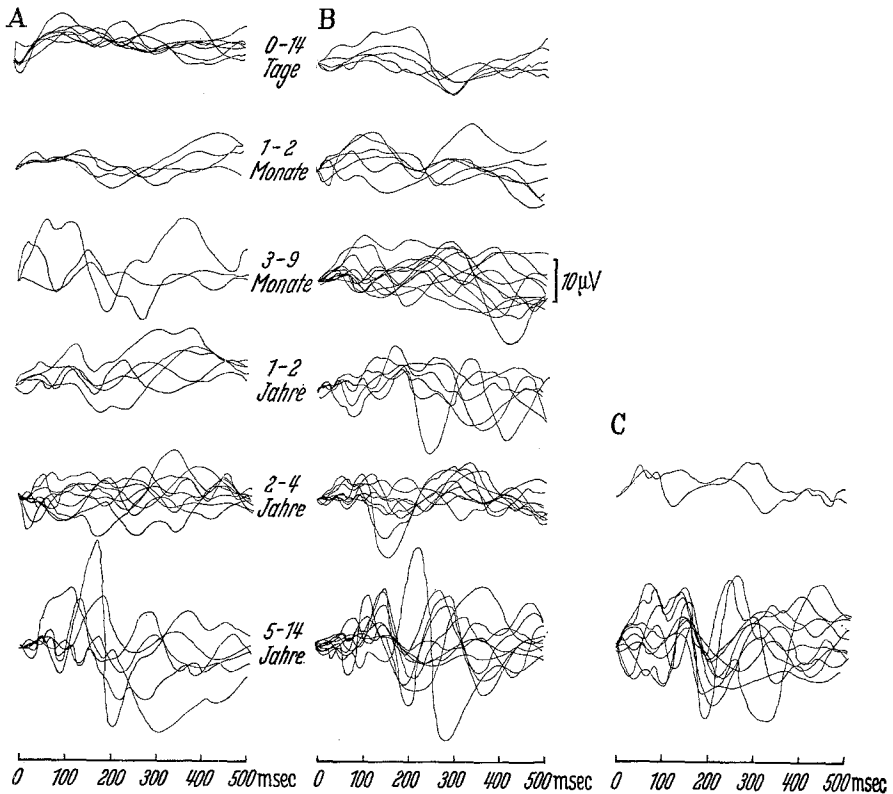


Abb. 5 A—C. Von der Zentralregion abgeleitete Reizantworten nach Lichtblitzen in verschiedenen Altersgruppen. Darstellung wie Abb. 2 und 4. Die Kolonnen A—C entsprechen den Typen der bei den gleichen Individuen abgeleiteten occipitalen Reizantworten, wie sie in Abb. 2 dargestellt sind. Zentral sind keine charakteristischen Unterschiede in A—C erkennbar

einandergezeichnet. In den ersten Lebensmonaten und -jahren ist nur bei einigen Individuen eine zentrale Reaktion zu erkennen, die in einer flachen oberflächenpositiven Schwankung besteht. Sie ist vereinzelt von flachen, negativen Schwankungen eingerahmt entsprechend der viel deutlicher ausgeprägten 3. und 7. Welle der occipitalen Ableitung.

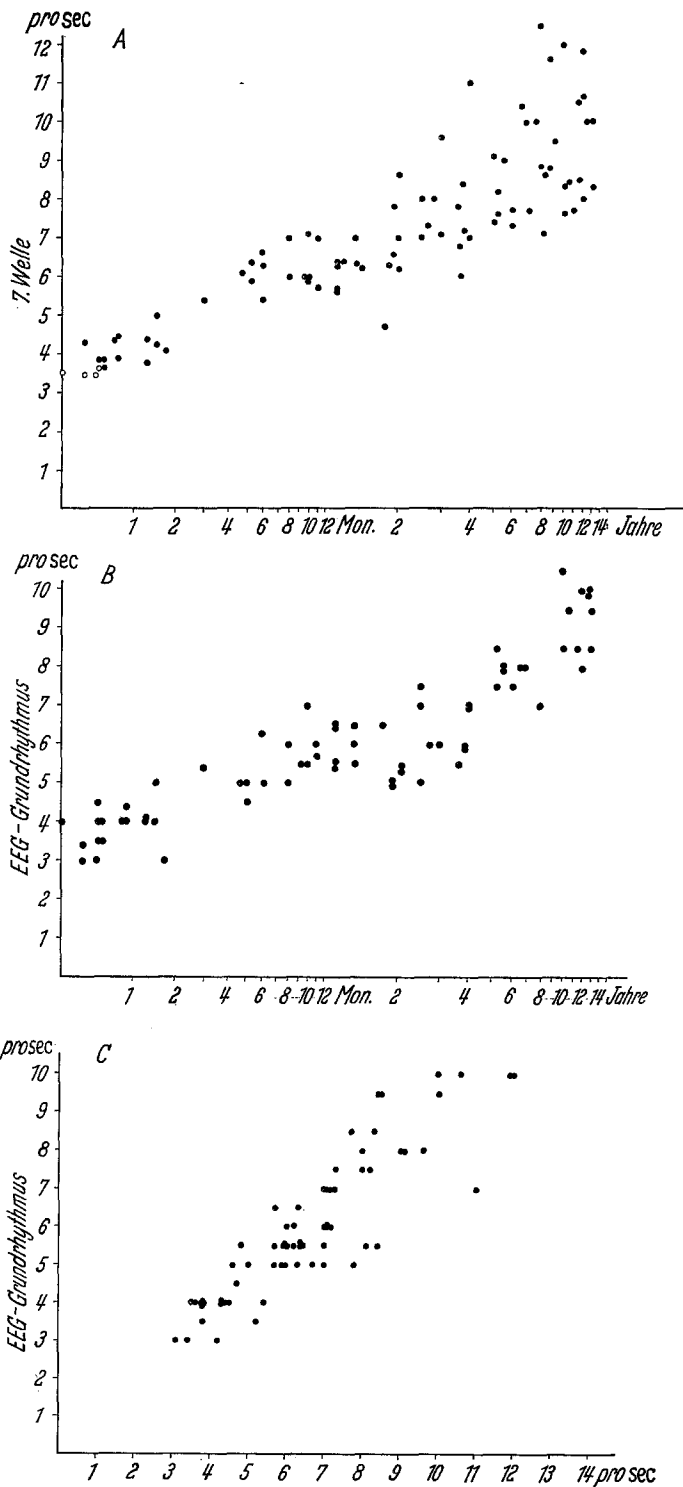


Abb. 6 A—C. Legende siehe S. 333

Parietal zeigen einige Kinder der Gruppe 1—2 Jahre bereits eine deutlicher ausgeprägte negative Welle bei 150 msec. Diese Welle ist vom 2. Lebensjahr an bei wenigen Individuen auch zentral erkennbar, um aber erst in der Gruppe 5—14 Jahre deutlicher und regelmäßiger hervorzutreten. Wie aus den Abb. 3, 4 und 5 hervorgeht, handelt es sich bei diesem großen negativen parieto-zentralen Potential um die 5. Welle, die occipital der großen positiven Welle überlagert ist. Diese negative Welle mit einer Gipfellatenz von etwa 150 msec ist das konstanteste und größte Potential in der zentralen Ableitung bei 5—14-jährigen, wie auch bei Erwachsenen. In der parietalen Ableitung kann es umrahmt sein von zwei positiven Potentialen, so daß hier, ähnlich wie in der occipitalen Ableitung, eine breite positive Welle von einer negativen Welle unterbrochen wird, entsprechend dem Komplex 4—5—6. Für die Identität der occipitalen Welle 5 mit dem zentroparietalen negativen Potential bei 150 msec spricht auch, daß die occipitale Welle 5 etwa im gleichen Lebensalter prominent wird, wo sie zentral deutlich wird, d. h. zwischen 5 und 14 Jahren. In Abb. 4d schließlich ist erkennbar, daß die Latenz dieser Welle parieto-zentral etwas kürzer als occipital ist. Dies entspricht auch den Messungen bei Erwachsenen, bei denen die 5. Welle postzentral am kürzesten ist und nach occipital, frontal sowie temporal zunimmt (CREUTZFELDT 1964). Wahrscheinlich handelt es sich bei dieser 5. Welle um den „point vertex“, wie bereits von CIGÁNEK diskutiert wurde.

Die primären Potentiale (Welle 1 und 3) sind zentral auch bei den älteren Kindern inkonstant und heben sich in der Regel nicht sicher aus der Grundlinie heraus, so daß meist zweifelhaft bleibt, ob es sich hier um Reaktionspotentiale oder nicht ausreichend geglättete Grundlinienschwankungen handelt. Parietal ist dagegen die 3. Welle bei Kindern von 5 Jahren an häufig gut erkennbar, gelegentlich ist sie mit der 1. Welle verschmolzen, wenn ein entsprechend frühes Potential überhaupt vorhanden ist.

### C. Die Ausbildung der Nachentladung

Der Begriff „Nachentladung“ wird hier für die rhythmischen Nachschwankungen verwendet, die dem eigentlichen Reaktionspotential, also den Wellen 1—6 folgen. Da beim Erwachsenen Frequenz, Ausprägung und topographische Verteilung der Nachentladung genau der Verteilung

Abb. 6A—C. Beziehung zwischen der Dauer der occipital abgeleiteten 7. Welle und dem EEG-Grundrhythmus bei verschiedenem Alter. A Dauer der 7. Welle (umgerechnet in Frequenz pro Sekunde, Ordinate) in Abhängigkeit vom Alter (Abszisse). Jeder Punkt entspricht der Messung bei einem Individuum. Die offenen Kreise links sind von solchen Ableitungen, bei denen die 7. Welle wegen der Begrenzung durch die Analysezeit nicht vollständig abgeleitet werden konnte (siehe z. B. Abb. 2B, 0—14 Tage). Diese Werte wurden durch Extrapolation gewonnen. B Abhängigkeit der Frequenz des EEG-Grundrhythmus (Ordinate) vom Lebensalter (Abszisse). Es wurden jeweils etwa 10—20 sec ausgezählt. Jeder Punkt entspricht der Messung bei einem Individuum. C Beziehung zwischen Frequenz des EEG-Grundrhythmus (Ordinate) und der Dauer der 7. Welle (umgerechnet in Frequenz pro Sekunde, Abszisse)

des  $\alpha$ -Rhythmus entsprechen (MOROCUTTI u. Mitarb. 1964; HELMCHEN u. KÜNKEL 1964) wurde von verschiedenen Autoren angenommen, daß es sich weniger um eine echte „Nachentladung“ als um die Wiederaufnahme des durch den Reiz synchronisierten Grundrhythmus nach Abschluß der unmittelbaren Reizantwort handelt. Wir selbst neigen auch dieser Auffassung zu. — Bei Übereinanderzeichnung von Reaktionspotentialen verschiedener Individuen hebt sich nur der Beginn der Nachentladung deutlich aus der Grundlinie heraus, d. h. die Welle 7 mit einer Gipfellatenz von 230–270 msec beim Erwachsenen. Dem folgt entsprechend der intraindividuellen Variabilität ein unentflechtbares Gewirr (siehe Abb. 2A–C, Altersgruppe 5–14 Jahre).

Vom Neugeborenen aufwärts entwickelt sich die Nachentladung etwa entsprechend der Ausprägung und Frequenz rhythmischer Wellen des EEG, wie dies besonders deutlich an der Entwicklung der 7. Welle erkennbar ist: Während der ersten 2 Wochen ist in der Regel noch keine oder nur eine sehr flache negative Nachschwankung nach der Positivität erkennbar, die erst im 2. Lebensmonat, deutlicher dann vom 3. Monat an in Erscheinung tritt. Die Gipfellatenz dieser 7. Welle nimmt bis zum 5. Lebensjahr ab, wo sie sich etwa dem Wert des Erwachsenen angeglichen hat. Gleichzeitig wird sie steiler und entsprechend nimmt ihre Dauer mit zunehmendem Lebensalter ab. Die Abnahme der Dauer zeigt die gleiche Abhängigkeit vom Lebensalter wie die Zunahme der Frequenz der rhythmischen EEG-Wellen. Wenn man daher die Dauer der 7. Welle (gemessen vom Beginn, d. h. im Tal der vorausgehenden positiven Schwankung bis zum Ende der Welle) zu der Frequenz des Grundrhythmus in Beziehung setzt, ergibt sich eine enge Korrelation zwischen beiden Werten (Abb. 6).

In den übrigen Hirnregionen ist eine regelmäßige Nachentladung außer in den parietalen Ableitungen meist nicht erkennbar. In anderen Hirnregionen läßt sich nicht sicher entscheiden, ob es sich um spontane, während der Mittelung übereinanderfallende Wellen oder um eine echte „Nachentladung“ handelt. Erst bei Kindern über 5 Jahren ist häufiger auch zentral ein der 7. Welle entsprechendes Potential erkennbar (Abb. 5), das allerdings mit 150 msec länger als das entsprechende occipitale Potential ist. Es entspricht damit mehr dem bei Kindern dieser Altersgruppe noch vorwiegenden  $\delta$ -Rhythmus in den zentralen und frontalen Ableitungen.

### Diskussion

Die hier dargestellte Entwicklung der visuellen Reizantwort beim Kind läßt eine Reihe von Fragen nach der Bedeutung dieser Befunde aufkommen. Die Latenzänderung, die mit geringen Abweichungen alle Komponenten des Reaktionspotentials betrifft, ist zunächst das hervor-

stechendste Ergebnis. Die hier beschriebene Latenzverkürzung der ersten Komponenten ist in weitgehender Übereinstimmung mit den Befunden von ELLINGSON (1960) und ENGEL u. BUTLER (1964), die für die ersten Lebenswochen eine noch differenziertere Alterskorrelation aufgestellt haben, als dies in der vorliegenden Arbeit möglich war. Etwas abweichend sind in unserem Material die endgültigen Latenzen erst in der Altersgruppe 2—4 Jahre und nicht schon am Ende des 1. Lebensjahres erreicht. Allerdings haben die genannten Autoren ihr Augenmerk vorwiegend auf das 1. Lebensjahr gerichtet.

Während die Form der bei uns abgeleiteten Reaktionspotentiale bei Neugeborenen im wesentlichen den Registrierungen von ELLINGSON (1960, 1964) entspricht, besteht ein gewisser Unterschied gegenüber den Ableitungen von HRBEK (1964), der bei Neugeborenen schärfere oder stärker ausgeprägte Potentiale fand. Es wäre möglich, daß diese Unterschiede vorwiegend durch die etwas höhere Reizfrequenz in unseren Versuchen bedingt ist. Wir haben bei Neugeborenen und Kleinstkindern in der Regel mit Reizabständen von 2—4 sec gereizt, während HRBEK die etwas abweichenden Potentiale bei Reizabständen von 10 sec fand. Ob allerdings die Reizfrequenz der einzige Faktor ist oder ob nicht vielmehr Reizintensität, Ableitung (uni- bzw. bipolare Ableitelektroden) oder auch unterschiedliche Zeitkonstanten der Verstärkersysteme verantwortlich zu machen sind, müssen weitere Untersuchungen zeigen. Betrachtung der Original-EEG-Kurven von unseren Blitzreizserien zeigte nämlich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Reaktion auf den ersten und spätere Reize.

Es ist auf Grund der corticalen Ableitungen nicht zu sagen, inwieweit retinale oder zentrale Reifungsvorgänge für die Latenzverkürzung verantwortlich zu machen sind. ZETTERSTRÖM (1951) untersuchte die Entwicklung des ERG bei Kindern und fand in den ersten Tagen noch keine Reaktion, dann bis etwa zum 5.—6. Monat eine vom Erwachsenen abweichende Form (Fehlen der a-Welle und wahrscheinlich der Komponente III nach GRANIT (1945)) und eine um ca. 30% verlängerte Latenz (60—70 gegenüber 40—50 msec). Die Entwicklung des ERG ist nicht vom absoluten Alter abhängig, sondern zum Teil von der Dauer der Lichtexposition des Auges, wie ZETTERSTRÖM (1952) an Frühgeborenen feststellte. Histologisch sind Stäbchen und Zapfen in der Peripherie bereits zur Zeit der Geburt, in zentralen Retinaanteilen erst im Alter von 4 Monaten voll entwickelt (nach ZETTERSTRÖM 1951). Auf Grund dieser Befunde ist anzunehmen, daß die initiale Latenzverkürzung des corticalen Reaktionspotentials während der ersten Lebensmonate zumindest partiell durch retinale Faktoren bedingt ist. Für eine derartige Annahme sprechen auch Untersuchungen von MARTY (1962) an Katzen und Kaninchen. Auch bei diesen Tieren findet sich in den ersten 3 Lebenswochen eine anfangs sehr rasche Latenzverkürzung nach Blitzreizen, obwohl die Latenz des corticalen Reaktionspotentials nach elektrischer Reizung des N. opticus zwar auch erhöht, aber in den ersten 10 Tagen fast konstant bleibt und sich erst in der 3.—4. Woche deutlich verkürzt.

Analog wird man also auch beim Menschen die *weitere* stetige Latenzverkürzung in den ersten Lebensjahren auf intracerebrale Reifungsmechanismen (vorwiegend Myelinisation und Querschnittszunahme der Fasern mit entsprechender Zunahme des Internodalabstandes sowie zunehmende Beschleunigung des synaptischen Übertragungsmechanismus, siehe unten) zurückführen können.

Abgesehen von der Latenzabnahme der einzelnen Komponenten des visuellen Reaktionspotentials fällt eine Differenzierung mit zunehmendem Lebensalter auf. Diese besteht in den ersten Lebensmonaten vor allem in einer Amplitudenzunahme des anfangs im wesentlichen triphasischen negativ-positiv-negativen Potentials, während vom 2. bis 4. Lebensjahr an neue Komponenten (Welle 1 und 5) auftreten. Etwas vereinfachend sind die auffälligsten Differenzierungsstufen in der Gruppe „3–9 Monate“ gegenüber den Neugeborenen und in der Gruppe „5–14 Jahre“ gegenüber den 1–4 jährigen festzustellen. Dies entspricht auch besonderen Entwicklungssprüngen im EEG: mit 3–4 Monaten erstes Auftreten eines langsamen Grundrhythmus, ab 6. Lebensjahr Stabilisierung des  $\alpha$ -Rhythmus. Es ist naheliegend, diese sich zeitlich entsprechenden Veränderungen des Reaktionspotentials und des Spontan-EEG auf die gleichen Reifungsvorgänge cerebraler Organisation zurückzuführen (siehe unten). Besonders deutlich wird die Parallelität zwischen spontanen und reizgekoppelten EEG-Potentialen bei der 7. Welle, die in ihrer Frequenz ebenso wie in der relativen Amplitude direkt dem EEG-Grundrhythmus entspricht. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, daß es sich bei den Spontanwellen des EEG und der Nachentladung des Reaktionspotentials, als deren erste Welle die 7. Welle aufgefaßt wird, um identische Phänomene handelt (MOROCUTTI u. Mitarb. 1964). — Bei der Korrelation zwischen Perioden der 7. Welle und von EEG-Wellen (Abb. 6) ist darauf hinzuweisen, daß hierbei nur die Frequenz der *rhythmischen* EEG-Wellen ausgezählt wurde. Die langsamen Schwankungen um 0,5–1 Hz, die diesen Wellen zum Teil überlagert sind und auf die kürzlich besonders PRECHTL hingewiesen hat, wurden nicht berücksichtigt. Wahrscheinlich liegen derartig langsamen Potentialen auch andere Mechanismen als den rhythmischen Spindelwellen bzw. der Nachentladung zugrunde.

Als weiteres Differenzierungsmerkmal schließlich wurde die Ausbreitung des visuellen Reaktionspotentials auf nichtvisuelle Areae hervorgehoben, die vom 2. Lebensjahr an deutlich wird. Es ist naheliegend, die Reaktionspotentiale außerhalb der occipitalen Ableitpunkte mit den von BUSER u. BORENSTEIN (1959) an Katzen untersuchten „Assoziationspotentialen“ zu vergleichen. Im Vergleich zu Katzen (MARTY 1962) wäre dann die Entwicklung der nichtprimären Projektionen beim Menschen ebenso wie die der spezifischen Potentiale stark verzögert.

Es ist vorläufig noch nicht möglich, mit Sicherheit die einzelnen Komponenten des beim Menschen ableitbaren Reaktionspotentials auf entsprechende celluläre Vorgänge zurückzuführen. In Analogie zu bisher vorliegenden tierexperimentellen Analysen (CREUTZFELDT u. Mitarb. 1966) muß jedoch angenommen werden, daß die einzelnen Komponenten des Reaktionspotentials durch summierte excitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale verursacht sind. Aus der Differenzierung des Reaktionspotentials während der ersten Lebensjahre wird man daher auch auf eine entsprechende Differenzierung der synaptischen Organisation der Hirnrinde schließen können. Die breiteren Potentiale während der ersten beiden Lebensjahre sprechen für verlängerte postsynaptische Polarisationen und Depolarisationen im frühkindlichen Gehirn. Derartig langsame EPSP bedingen auch eine verlängerte synaptische Durchgangszeit im Corpus geniculatum laterale und sind wahrscheinlich wesentlich an den langen Latenzen bei Säuglingen beteiligt<sup>1</sup>.

Wie erwähnt, ist die Entwicklung der visuellen Reizantwort auch bei Katzen und Kaninchen untersucht worden (MARTY 1962; ELLINGSON u. WILCOTT 1960). Insgesamt reift sie bei diesen Tieren innerhalb der ersten 3 Wochen hinsichtlich Form und Latenz voll aus, wie auch das spontane EEG (SCHEIBEL u. SCHEIBEL 1964) schon nach 2–3 Wochen im wesentlichen dem EEG des ausgewachsenen Tieres entspricht. Die beim Menschen innerhalb von etwa 5 Jahren ablaufende Entwicklung scheint also bei Katzen bereits in etwa 4 Wochen abgeschlossen zu sein. Die mit der EEG- und Reaktionspotentialentwicklung einhergehenden histologischen Änderungen bestehen in einer Markscheidenreifung und Faserdickenzunahme im afferenten visuellen System (N. und Tr. opticus, Radiatio optica) und in einer zunehmenden Verzweigung der apikalen und besonders der basalen Dendriten in der Hirnrinde, einer Zunahme der synaptischen Sporne im Bereich der apikalen Dendriten und damit einer Zunahme der spezifischen cortico-petalen Fasern im Bereich der 4. Schicht, sowie einer Zunahme der Axon-plexus der Golgi II-Zellen (MARTY 1962; PURPURA u. Mitarb. 1960; SCHEIBEL u. SCHEIBEL 1964). Diese Befunde unterstützen die Annahme, daß den corticalen Reaktionspotentialveränderungen abgesehen von der Markscheidenreifung Differenzierungsvorgänge der corticalen Dendriten-, Synapsen- und Zwischenneuronorganisation zugrunde liegen, ohne daß bisher eine befriedigende Zuordnung der einzelnen Befunde auf jeweils einzelne Mechanismen möglich ist. Beim Vergleich zwischen den Ableitungen von Tieren und Menschen fällt auf, daß das erste deutliche Potential bei neugeborenen Tieren eine negative Welle ist (MARTY 1962), während bei neugeborenen Menschen die große Positivität das deutlichste Potential ist. Es ist daher anzunehmen, daß die vorausgehende flache, breite Negativität auch beim Menschen das primäre Ereignis ist, jedoch nicht immer deutlich in Erscheinung tritt. Grundsätzlich bestehen also keine Unterschiede zwischen Tier und Mensch.

<sup>1</sup> Während des Druckes dieser Arbeit publizierten PURPURA u. Mitarb. [PURPURA, D. P., R. J. SHOEFER, and T. SCARFF: Properties of synaptic activities and spike potentials of neurones in immature neocortex. *J. Neurophysiol.* 28, 925–942 (1965)] intracelluläre Ableitungen von corticalen Neuronen bei neugeborenen Katzen. Tatsächlich fanden sich hier wesentlich verbreiterte excitatorische und besonders inhibitorische postsynaptische Potentiale (EPSP und IPSP), so daß die hier aufgestellte Vermutung zumindest im Tierversuch nachgewiesen ist.

Schließlich kann festgestellt werden, daß sich befriedigende Korrelationen zwischen der Entwicklung des Reaktionspotentials, des EEGs und der Leistung des kindlichen ZNS aufstellen lassen: Beim Neugeborenen ein nur kleines Reaktionspotential langer Latenz, dessen Amplitude in den ersten Wochen rasch zu- und dessen Latenz abnimmt, bis das Neugeborene zu fixieren beginnt. Zu gleicher Zeit etwa erscheinen auch im EEG größere Wellen, deren Frequenz derjenigen der 7. Welle, also der 1. Welle der Nachentladung entspricht. Zwischen dem 3. und 6. Jahr erreicht das visuelle Reaktionspotential in der Occipitalrinde seine volle Differenzierung, und während dieser Zeit treten auch in den nichtvisuellen corticalen Areae „unspezifische“ Potentiale auf. Mit 6 Jahren ist die Entwicklung praktisch abgeschlossen, zu einer Zeit also, in der das EEG einen voll ausgeprägten  $\alpha$ -Rhythmus zeigt und das Kind die sogenannte Schulreife erreicht hat.

Trotz dieser guten allgemeinen Korrelationen ist die interindividuelle Variabilität aller hier zusammengestellten Reifungskriteria noch so groß, daß aus dem visuellen Reaktionspotential allein nicht auf den allgemeinen Entwicklungszustand geschlossen werden kann. Ob genauere Korrelationsstudien hier weiterführen werden, muß langwierigen Längsschnittuntersuchungen vorbehalten bleiben. Bisher haben auch die Untersuchungen von ELLINGSON (1960) und ENGEL u. BUTLER (1963) außer einer gewissen Aussagemöglichkeit für das Konzeptionsalter von Frühgeburten bei Ableitung in den ersten Lebenswochen noch keine befriedigenden Ergebnisse erbracht.

### Zusammenfassung

1. Bei 230 neurologisch gesunden Kindern von 0—14 Jahren wurde das visuelle Reaktionspotential (VRP) über verschiedenen corticalen Gebieten mit einem CAT 400-Computer abgeleitet. Seine Entwicklung in der *Occipitalregion* ist in Abb. 2 gezeigt. Innerhalb jeder Altersgruppe findet sich eine gewisse interindividuelle Variabilität des VRP, wobei etwas grob drei differente Typen unterschieden werden können (siehe Abb. 2A—C). Diese verschiedenen Typen können vorläufig noch nicht zu anderen Entwicklungskriterien korreliert werden, und es kann auch noch nicht gesagt werden, ob sie bei verschiedenen Individuen durch die verschiedenen Alter hindurch bestehenbleiben. Abgesehen von einer Abnahme der Latenz (Abb. 3), zeigen alle Komponenten des VRP eine zunehmende Differenzierung, besonders während der ersten 3 Monate. Vom 4. Monat an kann eine Spaltung des ersten negativen Potentials in eine 1. und 3. Welle beobachtet werden. Vom 2.—3. Jahr an zeigen einige Kinder eine 5. Welle, die der großen späten Positivität überlagert ist. Die 7. Welle hat dieselbe Periode wie die spontanen, rhythmischen EEG-Wellen während verschiedener Alter (Abb. 6) und kann daher als

die 1. Welle der sogenannten rhythmischen „Nachentladung“ angesehen werden. Während der ersten Monate wandert der Ort maximaler Amplitude des VRP vom *Inion* zur *Occipitalregion*. In der *Parietalregion* kann eine größere späte Negativität (entsprechend der 5. Occipitalwelle) beobachtet werden, während eine entsprechende Welle in der *Zentralregion* konstant erst vom 6. Jahr an gefunden wird.

2. Es wird versucht, die Entwicklung des VRP in Zusammenhang mit bisherigen Kenntnissen der Reifung des Gehirns zu bringen. Retinale Faktoren scheinen nur während der ersten 2 Monate eine Rolle zu spielen, während später die Reifung der zentralen visuellen Leitungsbahnen im Vordergrund steht. Die breiten Potentiale bei Neugeborenen werden als Hinweis auf entsprechend verbreiterte postsynaptische Potentiale bei Neugeborenen gewertet. Die Hauptstufen in der Entwicklung des VRP bei 3 Monaten und nach 5 Jahren entsprechen zeitlich besonderen Entwicklungsstufen im EEG und im kindlichen Verhalten.

### Summary

1. In 230 neurologically healthy children from 0–14 years the photically evoked potential (ep) in different cortical areas was recorded with a CAT 400 computer. Its development in the *occipital area* is shown in Fig. 2. Within each age group a certain interindividual variability can be observed which, however, can be reduced to the distinction of three different types (see Fig. 2A–C). These types cannot yet be related to other developmental criteria and their individual persistence throughout different ages has not yet been ascertained. Besides the decrease in latency (Fig. 3) all components of the ep show an increasing differentiation especially during the first 3 months. From the 4th month on, a splitting of the first negative potential is seen so that a 1. and 3. wave (after CIGÁNEK) can be distinguished. From the 2.–3. year on some individuals begin to show a 5th wave arising from the late positivity. The 7th wave has the same period as the spontaneous rhythmical EEG-waves in the different ages (Fig. 6) and is thus considered to be the first wave of the “afterdischarge”.—During the first months the maximal amplitude of the occipital ep moves from the *inion* towards the occipital area. In the *parietal area* a prominent wave is seen as a long latency negativity from the 2. year on, whereas in the *central areas* a late negative wave is constantly seen but from the 6th year on.

2. It is tried to interpret the development of the ep in the light of present knowledge on the maturation of the brain. Only during the first 1–2 months retinal factors seem to be of major significance, whereas later on the maturation of central visual pathways seems more important. The broad potentials in newborns are taken as an indication for prolonged postsynaptic potentials in the immature cortex. The main steps in the

development of the ep at 3 months and after 5 years correspond well to simultaneous steps in the development of EEG and infantile behaviour.

### Literatur

- BUSER, P., et P. BORENSTEIN: Réponses somesthésiques visuelles et auditives, recueillies au niveau du cortex «associatif» suprasylvien chez le chat curarisé non anesthésié. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 285 (1959).
- CIGÁNEK, L.: The EEG-response (evoked potential) to light stimulus in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 165 (1961a).
- Die elektroencephalographische Lichtreizantwort der menschlichen Hirnrinde. Bratislava: Verlag der slow. Akademie der Wissenschaften 1961b.
- COBB, W. A., and G. D. DAWSON: The form and latency in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. XX. Int. Physiol. Congr. p. 182 (1956).
- — The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. *J. Physiol. (Lond.)* **152**, 108 (1960).
- CREUTZFELDT, O.: Diskussion in: GASTAUT, H., u. R. NAQUET (Herausg.): Institution internat. d'Etudes supérieures en Electroencephalographie Humaine, Marseille, 7.—19. Sept. 1964. (Im Druck.)
- S. WATANABE, and H. D. LUX: Relations between EEG-phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epi-cortical stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 1—18 (1966).
- ELLINGSON, R. J.: Occipital evoked potentials in human newborns. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 189 (1958).
- Cortical electrical responses to visual stimulation in the human infant. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 663 (1960).
- Cerebral electrical responses to auditory and visual stimuli in the infant (human and subhuman studies). pp. 78—116. In KELLAWAY, P., and I. PETERSEN (Eds.): Neurological and electroencephalographic correlative studies in infancy. New York and London: Grune & Stratton 1964a.
- Electrical activity of the developing brain, pp. 35—53. In: Progress in Brain Research **9**. The developing Brain. Amsterdam, London, New York: Elsevier Publ. Co. 1964b.
- , and R. C. WILCOTT: Development of evoked responses in visual and auditory cortices of kittens. *J. Neurophysiol.* **23**, 363 (1960).
- ENGEL, R., and B. V. BUTLER: Appraisal of conceptual age of newborn infants by electroencephalographic methods. *J. Pediat.* **63**, 386 (1964).
- GRANIT, R.: Sensory mechanism of the retina. Oxford University Press 1945. Zit. nach ZETTERSTRÖM (1951).
- GROSS, H. M.: Diskussion. In: WHIPPLE, H. F., and R. KATZMANN (Eds.): Sensory evoked response in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **112**, 179 (1964).
- HELMCHEN, H., u. H. KÜNKEL: Befunde zur rhythmischen Nachschwankung bei optisch ausgelösten Reizantworten (evoked responses) im EEG des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 397 (1964).
- HERZ, A.: Persönliche Mitteilung (1965).
- I. NIEDNER, F. FRALING u. J. SOMMER-SMITH: Corticale und subcorticale Reaktionspotentiale nach sensorischer Reizung beim wachen und schlafenden Tier. *J. exp. Brain. Res.* (im Druck) (1966).
- HRBEK, A.: Entwicklung der Reaktion des kindlichen ZNS auf Fotostimulation (tsch.). Praha: Statní Zdravotnické Nakladatelství 1964.

- KOOI, K. A., B. K. BAQCHI, and R. N. JORDAN: Observations on photically evoked occipital and vertex waves during sleep in man. In WHIPPLE, H. F., and R. KATZMANN (Eds.): Sensory evoked response in man. Ann. N. Y. Acad. Sci. **112**, 270 (1964).
- MARTY, R.: Développement post-natal des réponses sensorielles du cortex cérébral chez le chat et le lapin. Aspects physiologiques et histologiques. Arch. Anat. micr. Morph. exp. **51**, 129 (1962).
- MOROCUTTI, C., J. A. SOMMER-SMITH e O. CREUTZFELDT: Studio dei potenziali evocati visivi in soggetti normali et in soggetti affetti da malattie cerebrali. Riv. Neurol. **34**, 57 (1964).
- PURPURA, D. P., M. W. CARMICHAEL, and E. M. HOUSEPIAN: Physiological and anatomical studies of development of superficial axodendritic synaptic pathways in neocortex. Exp. Neurol. **2**, 324 (1960).
- SCHEIBEL, M., and A. SCHEIBEL: Some structural and functional substrates of development in young cats. — Progr. in Brain Res. **9**, 6—25 (1964).
- WEINMANN, H., G. HEYDE u. O. CREUTZFELDT: Entwicklung der visuellen corticalen Reizantwort und pathologische Störungen im Kindesalter. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. **180**, 9 (1965).
- WEITZMANN, E. D., and H. KEMEN: Auditory evoked responses during different stages of sleep in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **18**, 65—70 (1965).
- WILLIAMS, H. L., H. C. MORLOCK, J. V. MORLOCK, and A. LUBIN: Auditory evoked responses and the EEG stages of sleep. In WHIPPLE, H. F., and R. KATZMANN (Eds.): Sensory evoked response in man. Ann. N. Y. Acad. Sci. **112**, 172 (1964).
- ZETTERSTRÖM, B.: The clinical electroretinogram. IV. The electroretinogram in children during the first year of life. Acta ophthal. (Kbh.) **29**, 295 (1951).
- The electroretinogram in premature children. Acta ophthal. (Kbh.) **30**, 405 (1952).

Dr. H. WEINMANN,

Kinderabt. d. Städt. Krankenhauses Schwabing, 8 München 23, Kölner Platz 1

Priv.-Doz. Dr. O. CREUTZFELDT,

Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, 8 München 23, Kraepelinstr. 2