

Das visuelle Reaktionspotential bei normalen Versuchspersonen und charakteristische Veränderungen bei Epileptikern

C. MOROCUTTI, J. A. SOMMER-SMITH und O. CREUTZFELDT

Neurophysiologische Abteilung der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie
(Max-Planck-Institut), München 23

Eingegangen am 28. Dezember 1965

In einer vorausgehenden Arbeit wurde die Entwicklung der visuellen Reizantwort bei Kindern beschrieben und festgestellt, daß vom 6. Lebensjahr an im wesentlichen die Reizantwort des Erwachsenen voll ausgeprägt ist (WEINMANN u. Mitarb., 1965). Im folgenden sollen einige Daten über Normalwerte der visuellen Reizantwort bei Erwachsenen und charakteristische Normabweichungen bei Epileptikern mitgeteilt werden. Trotz der inzwischen stark angewachsenen Literatur auf diesem Gebiet sind nur relativ wenige Daten über Normalwerte und Variabilität der visuellen Reizantwort vorhanden (CIGÁNEK, 1961; CONTAMIN u. CATHALA, 1961; KOOR u. BAGCHI, 1964a), so daß zum Teil unzureichende Daten zur Beurteilung eventueller pathologischer Veränderungen vorliegen.

Die bei Epileptikern gefundenen Normabweichungen sind von besonderem Interesse, da sie Anhaltspunkte für die Pathophysiologie der Epilepsie geben können.

Material und Methodik

Die Untersuchungen wurden an etwa 30 gesunden Versuchspersonen durchgeführt. Außerdem wurden visuelle Reaktionspotentiale an 120 Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen untersucht. Nachdem ausreichende Erfahrungen an einem mehr zufällig zusammengekommenen Krankengut¹ gesammelt waren, wurden gezielt Epileptiker mit klaren klinischen und EEG-Befunden ausgewählt. Es handelte sich hierbei in der Regel um unbehandelte Fälle, bei denen die Diagnose erst bei der Untersuchung in unserem EEG-Laboratorium gestellt wurde.

Die Reaktionspotentiale wurden durch *Lichtblitze* ausgelöst. Es wurde das Stroboskop Knott-Schwarzer benutzt, die Blitzstärke betrug 0,725 Joule, die Beleuchtungsquelle war etwa 1 m von den Augen entfernt. Die Blitzfolge war ent-

Dr. C. Morocutti war zur Zeit dieser Untersuchung Stipendiat der italienischen Regierung. Jetzige Adresse: Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Siena/Italien. Dr. J. A. SOMMER-SMITH, Instituto de Investigación de Ciencias Biológicas, Montevideo/Uruguay, war Stipendiat des DAAD.

¹ Diese Patienten wurden uns freundlicherweise von der Universitätsnervenklinik, München, zur Verfügung gestellt. Besonders Herrn Priv.-Doz. KUGLER danken wir für seine Hilfe bei der Auswahl des Krankengutes und für die Überlassung von EEG-Befunden und -ableitungen sowie die Beschaffung von klinischen Daten.

weder regelmäßig und betrug 0,8–0,5/sec oder war unregelmäßig zwischen 0,3 bis 1,5/sec. Die Augen waren geschlossen, der Versuchsräum dunkel. In den Versuchs-pausen war der Raum schwach beleuchtet und die Versuchsperson (Vp.) konnte die Augen öffnen. Vor Beginn einer Reizserie waren die Augen für ca. 0,5–1 min geschlossen. Da zwischen jeder Reizserie eine kurze Pause mit offenen Augen eingelegt war, wurde vermieden, daß die Vp. während der Ableitung einschlief.

Abgeleitet wurde stets monopolar von verschiedenen Hirnregionen, die entsprechend der internationalen Konvention bezeichnet werden (JASPER, 1958). Als Referenzelektrode wurden verschiedene Punkte ausprobiert. Trotz erhöhter Stör-anfälligkeit und der gelegentlich nicht zu vermeidenden Einstreuung von Muskel-artefakten wurde schließlich routinemäßig gegen das Kinn abgeleitet, um eine tatsächlich inaktive Bezugselektrode zu haben.

Die Reaktionspotentiale wurden über ein 8fach EEG-Gerät (Schwarzer) auf einem CAT 400 registriert. Bei Analysezeiten von 500 msec wurden je 100 Reize und bei Analysezeiten von 250 msec je 200 Reize addiert. Jeweils vier Ableitungen konnten gleichzeitig aufgenommen werden. Um von mehr als vier Hirnregionen Reaktionspotentiale zu erhalten, mußten daher aufeinanderfolgende Reizserien durchgeführt werden. Die Potentiale sind trotzdem miteinander vergleichbar, da bekanntlich die visuelle Reizantwort beim gleichen Individuum unter gleichen Ver-suchsbedingungen außerordentlich konstant ist (DUSTMAN u. BECK, 1963). Die Mittelwertskurven wurden auf einem XY-Schreiber ausgedruckt oder vom CAT-Oscilloskop mit einer Kamera photographiert. Für Abbildungen wurden Paus-zeichnungen von den gedruckten oder photographierten Kurven angefertigt.

Befunde

I. Die Reaktionspotentiale bei Gesunden

a) Die occipitale und parietale Reizantwort. Die durch einen starken Lichtblitz ausgelöste Folge von Potentialen läßt sich in der Regel in sieben Einzelpotentiale aufteilen, die entsprechend der ersten ausführlichen Beschreibung von CIGANEK (1961) mit den Zahlen 1–7 versehen werden. Als Welle 1, 3, 5, 7 werden die negativen Potentiale, als Wellen 2, 4, 6 die positiv gerichteten bezeichnet. Dem Komplex 1–7 vorausgehend kann bei einigen Vp. eine kurze positive Schwankung abgeleitet werden, die jedoch klein ist und meist im Rauschen verschwindet. Wir bezeichnen sie als CD-Welle nach den ersten Autoren, die sie beschrieben haben (COBB u. DAWSON, 1960). Dem gesamten Komplex folgt die von CIGÁNEK (1961) sogenannte Nachentladung, auf die später noch ein-gegangen werden soll.

Die interindividuelle Variabilität der gesamten Reizantwort sowie einzelner Potentiale ist bekanntlich sehr groß (KOOR u. BAGCHI, 1964 b). Dies geht aus der „Normkurve“ hervor (Abb. 1), die wir aus den Amplituden- und Latenzmittelwerten von 15 gesunden Vp. zusam-men gestellt haben. Die Amplituden wurden jeweils als relative Amplituden vom Gipfel der vorhergehenden bis zum Gipfel der numerierten Welle gemessen.

Die erste positive Schwankung, die *CD-Welle*, ist, wie erwähnt, nur bei einigen Individuen erkennbar. Da sie durchschnittlich nur etwa

5 msec lang ist, ist sie bei Ableitung mit dem CAT 400 und Analysezeiten von 500 msec nur eine, bei 250 msec nur zwei Analyseintervalle lang. Bei Mittelung von 100—200 Reizen liegt ihre Amplitude noch im Streubereich des Grundrausches. Aus diesen Gründen besteht die Gefahr, daß eine kleine Abweichung der Grundlinie irrtümlich als CD-Welle bezeichnet wird. Unseres Erachtens ist man daher nur dann berechtigt, eine primäre Positivität anzunehmen, wenn sie bei Analysezeiten von 125 msec und mindestens 4—500 Reizen nachgewiesen ist. Die Mittelwertsamplitude der CD-Welle erscheint in Abb. 1 relativ groß, da der Mittelwert nur aus den Fällen gebildet wurde, bei denen sie mit Sicherheit vorhanden war, während ihr Fehlen bei einer Reihe von Vp., also die 0-Amplituden, nicht berücksichtigt wurden.

Konstanter, aber auch nicht bei allen Vp. erkennbar, ist das *erste negative Potential (Welle 1)*. Ihm folgt eine kleine Schwankung nach positiv (*Welle 2*), bevor die bei praktisch allen Vp. gut erkennbare dritte, negative Welle erscheint. Ebenso ist die nachfolgende positive Schwankung wiederum ein konstantes Ereignis. Sie beginnt noch während der Welle 3 oder kurz nach deren Ende. Entweder im Beginn, auf dem Gipfel oder am Ende wird diese Welle von einer verschieden stark ausgeprägten negativen Schwankung (*Welle 5*) unterbrochen (siehe Abb. 2 in der Arbeit WEINMANN u. Mitarb., 1965). Der Abgangspunkt von Welle 5 wird als Welle 4, ihr Ende als Welle 6 bezeichnet. Die große Positivität, also die 6. Welle, geht unmittelbar in die 7. Welle über. Daran schließt sich eine Folge von rhythmischen Potentialen, die sogenannte *Nachentladung*, an. Wahrscheinlich ist die 7. Welle bereits die erste Welle der Nachentladung (siehe unten). Abgesehen von interindividuellen Unterschieden und gewissen kleineren Differenzen, die möglicherweise mit dem Vigilanztonus korreliert sind (HAIDER u. Mitarb., 1965) — Schlafveränderungen (siehe KOOR et al., 1964) sind auf Grund der Versuchsmethodik vermieden —, sind besonders die Veränderungen der Amplituden in Abhängigkeit von der Blitzintensität zu beachten. Diese intensitätsabhängigen Änderungen der Reaktionspotentialamplitude sind bei verschiedenen Individuen verschieden deutlich ausgeprägt. Desgleichen sind auch die einzelnen Komponenten meist verschieden stark betroffen. Einzelne Wellen wie die 1., 2. und 6. können bei schwachen Intensitäten ganz verschwinden, obwohl die 5. und 7. Welle noch vorhanden sind. Eine genauere Analyse der Lichtintensitätsabhängigkeit des visuellen Reaktionspotentials wird zur Zeit in unserem Laboratorium durchgeführt und soll andernorts veröffentlicht werden. Die in Abb. 1 angegebenen Normwerte gelten für die in der Methodik beschriebenen Versuchsbedingungen.

Die *Nachentladung* besteht in einer Folge von rhythmischen Wellen, deren Periodik im einzelnen etwas schwanken kann, deren Mittelwerte

jedoch dem des individuellen α -Rhythmus entsprechen bzw. im Durchschnitt um 0,5—1/sec darunterliegen (Abb. 2). WEINMANN u. Mitarb. (1965) haben gezeigt, daß auch die Dauer der 7. Welle allein der Periodik des Grundrhythmus in den verschiedenen Lebensaltern entspricht. Auch

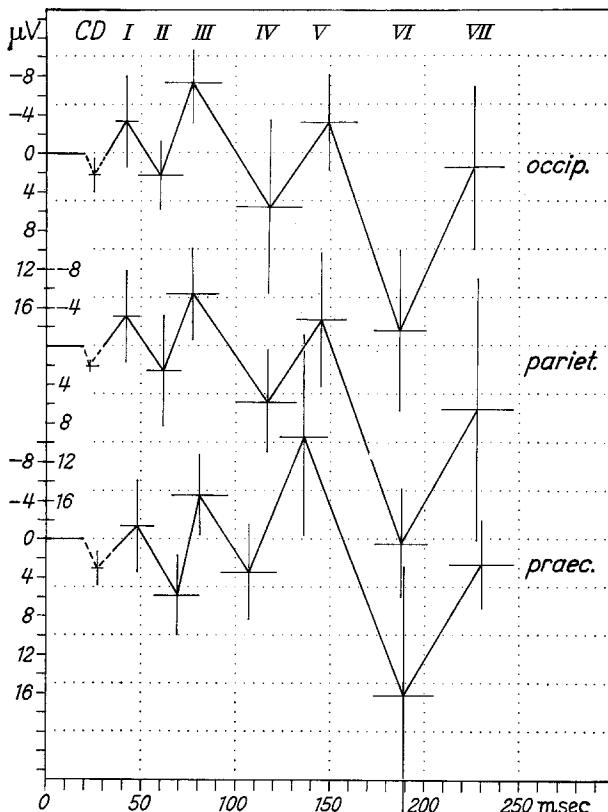


Abb. 1. Gemittelte „Normantwort“ in verschiedenen Hirnregionen nach einzelnen Blitzreizen. — Die Mittelwerte der Amplituden (gemessen von Gipfel zu Gipfel) und der Gipfelflatzenen der einzelnen Potentialanteile wurden mit ihren Streuungen (σ) eingetragen. Die Werte wurden von 15 Versuchspersonen gewonnen, bei denen ein aus 200 Einzelreizen gemitteltes Reaktionspotential bei einer Zeitablenkung von 250 msec vorlag. Blitzreize 0,75 Joule, 1 m Abstand des Blitzen, geschlossene Augen. Die Numerierung der einzelnen Wellen entspricht der Nomenklatur von CIGÁNEK (1961), die erste positive Schwankung wurde als CD-Welle bezeichnet. Sie ist gestrichelt gezeichnet, da sie nicht bei allen Versuchspersonen vorhanden ist und der Mittelwert nur die Fälle einschließt, wo sie sicher erkennbar war. In dieser und folgenden Abbildungen Negativität nach oben

die Ausprägung der Nachentladung korrespondiert zu der des spontanen α -Rhythmus der jeweiligen Vp. Bei offenen Augen ist sie ebenso wie der α -Rhythmus vermindert oder ganz unterdrückt. Die Amplitude der ersten Wellen erreicht bis zu maximal 30 μ V. Bei langsamer Zeitablenkung

findet sich eine gewisse Periodik der Amplitude mit Abnahme 500 bis 1000 msec nach dem Reiz und gelegentlichem Wiederanstieg danach, wie von HELMCHEN u. KÜNKEL (1964) bereits gezeigt. Bei einigen Vp. war eine Nachentladung bis zu 2—4 sec mit periodischem Amplitudenwechsel zu beobachten. In der Regel sind jedoch nach 1—1,5 sec nur

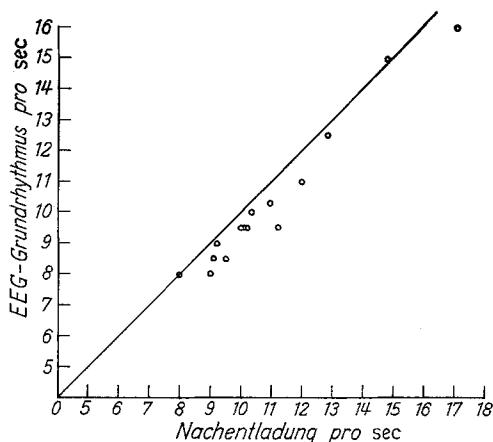


Abb. 2. Beziehungen zwischen Frequenz der Wellen der Nachentladung und dem EEG-Grundrhythmus. — Es wurden jeweils die ersten drei Wellen der Nachentladung und mehrere 5 sec-Abschnitte des α -bzw. Grundrhythmus ausgezählt

noch kleine Schwankungen der Grundlinie erkennbar. Bei stärkeren Seitendifferenzen des α -Rhythmus ist auch eine entsprechende Seiten-differenz der Nachentladung vorhanden.

Die gemittelte Amplitude der einzelnen Wellen der Nachentladung ist wesentlich kleiner als die von spontanen α -Wellen und gibt keinen reellen Wert für die Amplitude der Einzelwellen nach jedem Reiz. Dies hängt damit zusammen, daß es sich bei der Nachentladung um einen durch den Reiz nur partiell synchronisierten α -Rhythmus mit leichten Phasenverschiebungen handelt (CREUTZFEELDT u. Mitarb., 1965).

Aus dem Vorhergesagten geht hervor, daß die eigentliche Reizantwort aus den Wellen 1—7 besteht, während danach die „Ruheaktivität“ wieder einsetzt. Um die Frage zu beantworten, ob es sich bei der Reizantwort nach einem kurzen Blitz um eine Folge von on- und off-Reaktionen handelt, wurden die Potentiale nach Einzelblitzen mit solchen nach längeren Lichtimpulsen von 200—400 msec Dauer verglichen. Außer einer gewissen Intensivierung der gesamten Reizantwort fand sich kein wesentlicher Unterschied. Die verschiedenen Komponenten 1—7 zeigten die gleiche Sequenz und die Amplitudenrelationen waren ebenfalls etwa gleich.

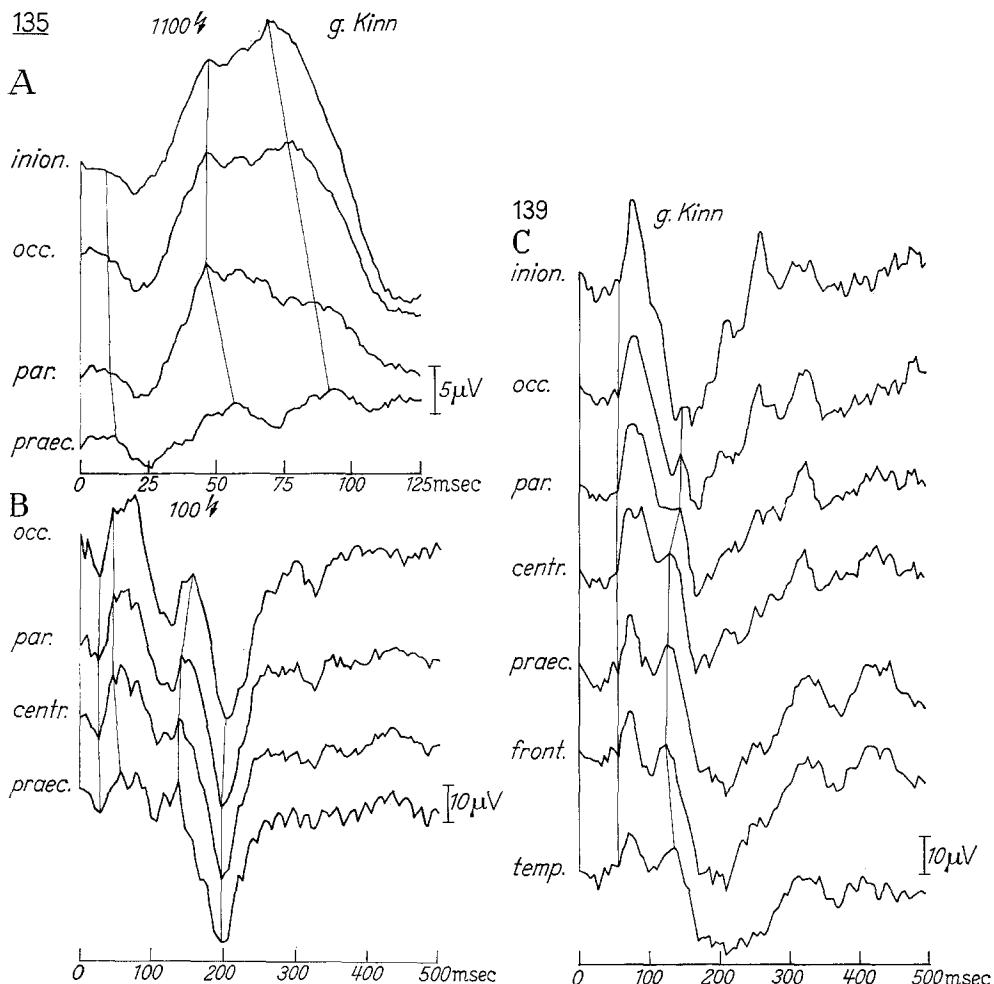


Abb. 3. Visuelles Reaktionspotential von verschiedenen Hirnregionen. A und B Gleiche Versuchsperson, verschiedene rasche Ablenkung. (Zeitbasis in A: 125 msec, in B: 500 msec.) In A wurden in den verschiedenen Ableitungen der Beginn der primären Positivität sowie die Gipfel der 1. und 3. Welle, in B die Gipfel der primären Positivität, der 1. und der 5. Welle durch eine vertikale Linie miteinander verbunden. C Visuelles Reaktionspotential bei einer anderen Versuchsperson. Hier wurden der Beginn der 1. und der Gipfel der 5. Welle verbunden

b) Die Reizantwort in anderen Hirnregionen. Bei Ableitung vom Inion findet sich in der Regel die gleiche Reizantwort wie occipital und parietal, jedoch sind die Amplituden meist etwas kleiner. In den parasagittalen Ableitungen sind bis nach zentral die gleichen Potentiale wie occipital erkennbar, häufig parietal sogar besser ausgeprägt. Meist nimmt die Amplitude der 3. Welle nach vorne zu ab, während die der 5. Welle zunimmt. Im Mittelwert verschwindet allerdings diese bei einigen Einzel-

individuen erkennbare Differenz. Welle 1 und 3 verschmelzen häufig in den zentralen Ableitungen. Frontal ebenso wie temporal ist meist nur ein langsames biphasisches Potential entsprechend etwa der 3. und 4. Welle vorhanden, doch können in einzelnen Fällen die gleichen Komponenten wie occipital erkennbar sein (siehe Abb. 3).

Die Latenzen von einzelnen Komponenten zeigen geringe Unterschiede in verschiedenen Hirnregionen. Am konstantesten ist eine geringe Zunahme der Latenz der 1. Welle von occipital nach präzentral um durchschnittlich 5 msec und eine deutliche Abnahme der Latenz der

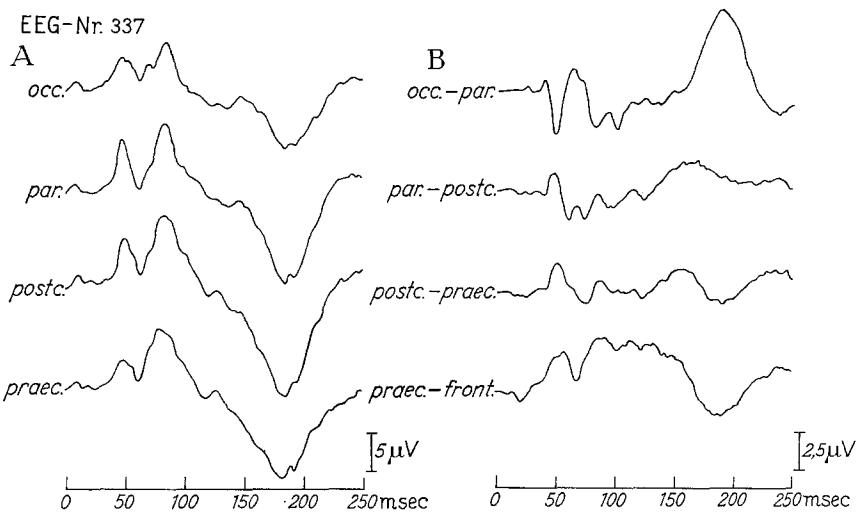


Abb. 4. Uni- und bipolare Ableitung des visuellen Reaktionspotentials bei der gleichen Versuchsperson. A Unipolare Ableitung gegen das Kinn; B Bipolare Ableitung. Beachte Phasenumkehr der 2. und 3. Welle parietal. Größere Verstärkung in B (siehe Eichung)

5. Welle von occipital nach präzentral um durchschnittlich 14 msec (siehe Abb. 1 und 3). Die 7. Welle, also der Beginn der Nachentladung, ist meist gleichzeitig in allen Ableitungen (siehe Abb. 1 und 3 C).

Bei bipolaren Ableitungen fanden sich noch größere interindividuelle Unterschiede als bei monopolaren Ableitungen. Diese Variabilität ist vorwiegend dadurch bedingt, daß die späteren Komponenten des Reaktionspotentials (Wellen 4–7) bei verschiedenen Individuen in den einzelnen Hirnregionen relativ verschieden stark ausgeprägt sind. Auf diese Weise kommt es durch Addition und Subtraktion der lokalen Potentiale zu Phasenumkehrungen in verschiedenen Ableiteorten und zu Potentialabläufen, deren einzelne Komponenten häufig schwer mit einzelnen Komponenten der unipolar abgeleiteten Normantwort zu identifizieren sind. Nur die primäre Positivität (CD-Welle) und die 1. Welle zeigen regelmäßig eine Phasenumkehr im Bereich der parietalen Elek-

trode (Abb. 4). Dies ist allerdings nur festzustellen, wenn diese Potentiale auch bei unipolarer Ableitung deutlich vorhanden sind. *Wegen der meist sehr unübersichtlichen Verhältnisse ist von bipolaren Routineableitungen grundsätzlich abzuraten.*

II. Veränderungen der Reaktionspotentiale bei Epileptikern

Abgesehen von Verminderungen der Reaktionspotentialamplitude bei massiven Hirnsubstanzschäden, Läsionen der zentralen Sehbahn oder schwereren Intoxikationen mit Bewußtseinseinschränkung (siehe MOROCUTTI u. Mitarb., 1964) sind besonders auffällig die Vergrößerungen oder Veränderungen bestimmter Potentialanteile bei Epileptikern. Bei etwa zwei Dritteln von 40 unbehandelten Epileptikern bzw. bei vier Fünftel der Fälle, die auch im EEG für Epilepsie typische Veränderungen zeigten, fanden sich deutliche Abweichungen von dem normalen Verlauf der Reizantwort. Diese Veränderungen betrafen im wesentlichen die Wellen zwischen 70 und 250 msec, also die 3.—7. Welle, sowie die Nachentladung. Die Wellen 1 und 2 sowie die primäre Positivität zeigen niemals auffällige Abweichungen. Der regelmäßigsste Befund ist eine große bi- oder triphasische positiv-negativ(-positive) Welle, deren erster positiver Gipfel zwischen 70—100 msec, deren negativer Gipfel um 120 msec und deren nachfolgender positiver Gipfel zwischen 150 und 200 msec liegt. Die Latenzen sind also gegenüber den Normlatenzen der 3.—7. Welle leicht verschoben. Die gemittelte Amplitude kann bis zu 100 μ V betragen.

Wenn das negative Potential, wie stets bei photosensiblen, gelegentlich auch bei generalisierten Epilepsien, occipital am größten ist und nach vorn sowie temporal an Amplitude abnimmt, ist seine Latenz auch occipital am kürzesten und wird nach vorne länger (siehe Abb. 7C und D, Abb. 8C). Die occipitale Latenz liegt bei solchen gesteigerten negativen Potentialen zwischen 100 und 120 msec, d. h. zwischen den Normlatenzen der 3. und 5. Welle. Es ist aus diesem Grund im einzelnen schwierig zu entscheiden, ob es sich um eine gesteigerte und verspätete 3. oder um eine gesteigerte und verfrühte 5. Welle handelt. Bei Fällen, in denen vorwiegend zentral ein gesteigertes negatives Potential gefunden wurde, ist die Gipfellatenz dieses Potentials durchschnittlich etwas länger (über 120 msec) und entspricht daher mehr der Normlatenz der 5. Welle.

Durch die vergrößerte und deutlich verbreiterte initiale Positivität des bi- oder triphasischen Potentials, das schon während der 2. Welle beginnen kann, ist ein negatives Potential im Bereich der Normlatenz der 3. Welle häufig nicht erkennbar. Desgleichen wird durch das große positive Nachpotential (entsprechend etwa der 6. Welle) die 7. Welle häufig ganz oder teilweise unterdrückt (siehe Abb. 6E und 7C).

Wenn ein großes triphasisches Potential vorhanden ist, ist meist auch die Nachentladung in charakteristischer Weise verändert. Statt einzelner rhythmischer Schwankungen sieht man ein breites 250 bis 300 msec langes Potential, dessen mittlere Amplitude 20—30 μ V beträgt

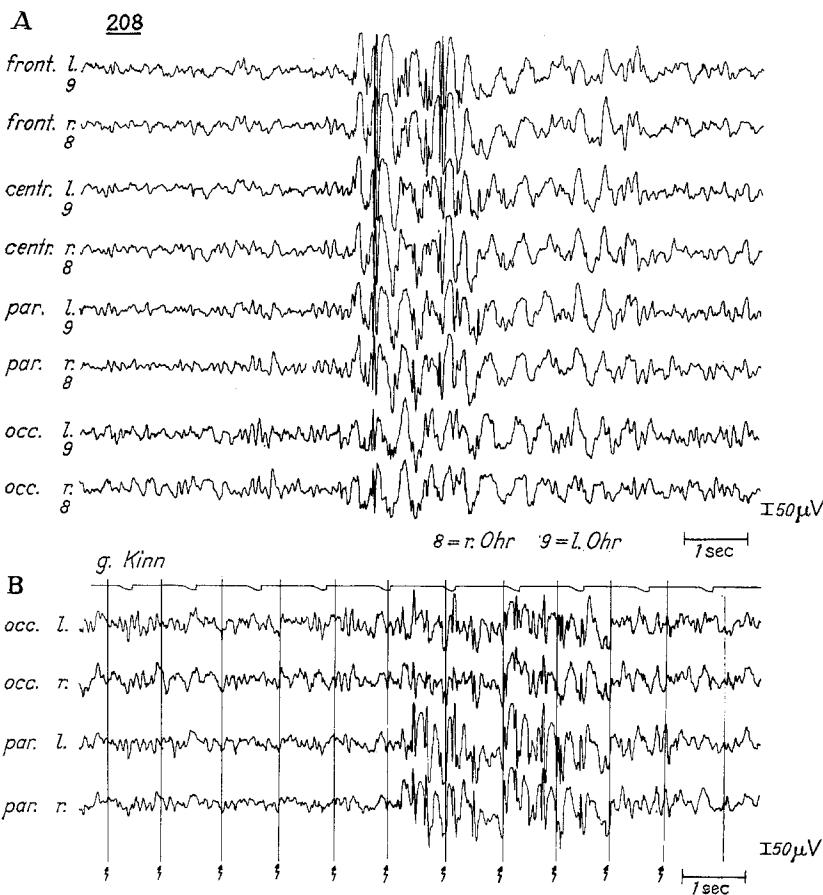


Abb. 5. EEG und visuelles Reaktionspotential bei einem Patienten mit Residualepilepsie. A Ruhe-EEG mit Ableitung einer kurzen spike-wave-Gruppe (Ableitung gegen gleichseitiges Ohr); B EEG während einer Blitzserie (Ableitung gegen Kinn). Die durchgezogenen Linien markieren den Blitzreiz. Die paroxysmale Tätigkeit hat keine zeitliche Beziehung zu einzelnen Blitzreizen

(siehe Abb. 6 E und 7 D). Der ganze Komplex entspricht dann einem spike-wave-Komplex. Der langsam negativen Welle können noch kleinere rhythmische Schwankungen der α -Frequenz überlagert sein. Entsprechend finden sich derartige Veränderungen des visuellen Reaktionspotentials auch vorwiegend bei Patienten, bei denen auch spontan spike-wave-Abläufe beobachtet werden.

Seltener findet sich ein etwas anderer Typ gesteigerter visueller Reizantwort (siehe Abb. 8C). Statt einer langsamen Nachwelle kommt es zu einer gesteigerten rhythmischen Nachentladung mit stark vergrößerter 7. Welle, die eine mittlere Amplitude bis 80 μ V erreichen kann.

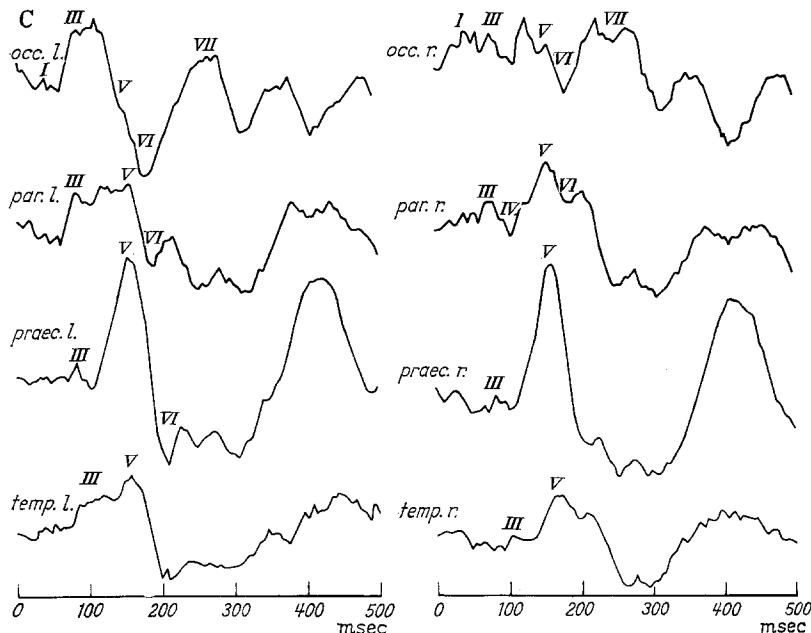


Abb. 5. C Visuelles Reaktionspotential (Mittel von 100 Reizen). Beachte Vergrößerung der 5. Welle präzentral

Die beschriebenen Veränderungen können generalisiert oder einseitig lokalisiert sein. Rein fokale Veränderungen sind ebenfalls möglich und entsprechen den Krampffoci im EEG. Andererseits ist die Steigerung der visuellen Reizantwort in der occipito-parietalen Gegend häufiger als auf Grund des EEG zu erwarten, also auch bei sicher nicht photogenen Epilepsien zu finden.

Im folgenden sollen die im vorhergehenden skizzierten Veränderungen an Hand einiger Fälle demonstriert werden. Der erste Fall (Abb. 5) zeigt ein Beispiel einer vorwiegend zentral gesteigerten 5. Welle mit anschließender verbreiterter Positivität und „waveartig“ veränderter „Nachentladung“.

Es handelte sich um einen 25jährigen Patienten mit *Residualepilepsie*. Klinisch bestanden bei dem mäßig wesensveränderten und leicht debilen Patienten vorwiegend nächtliche große Anfälle und häufige paroxysmale Angstzustände mit offensichtlich psychogenen Dämmerzuständen über 10–15 min. Das Ruhe-EEG (siehe Abb. 5A) zeigte paroxysmale Gruppen von diffus verteilten Delta- und

Thetaserien mit eingestreuten Spitzenpotentialen vorwiegend median ohne sichere Seitenbetonung, sowie gelegentliche spike-wave-Gruppen zwischen 3 und 5 sec Dauer. Die Spitzenpotentiale waren medio-zentral am größten ausgeprägt und hier meist polyphasisch. Durch Blitzserien wurden derartige kurze atypische spike-wave-Gruppen etwas häufiger ausgelöst, doch standen die einzelnen Spitzenpotentiale nicht in konstanter zeitlicher Beziehung zu den einzelnen Blitzreizen.

Das in Abb. 5A dargestellte visuelle Reaktionspotential wurde während einer Blitzserie ausgelöst, in der es nicht zu spike-wave-Gruppen kam. Auffällig ist hier besonders die starke Betonung der 5. Welle in der

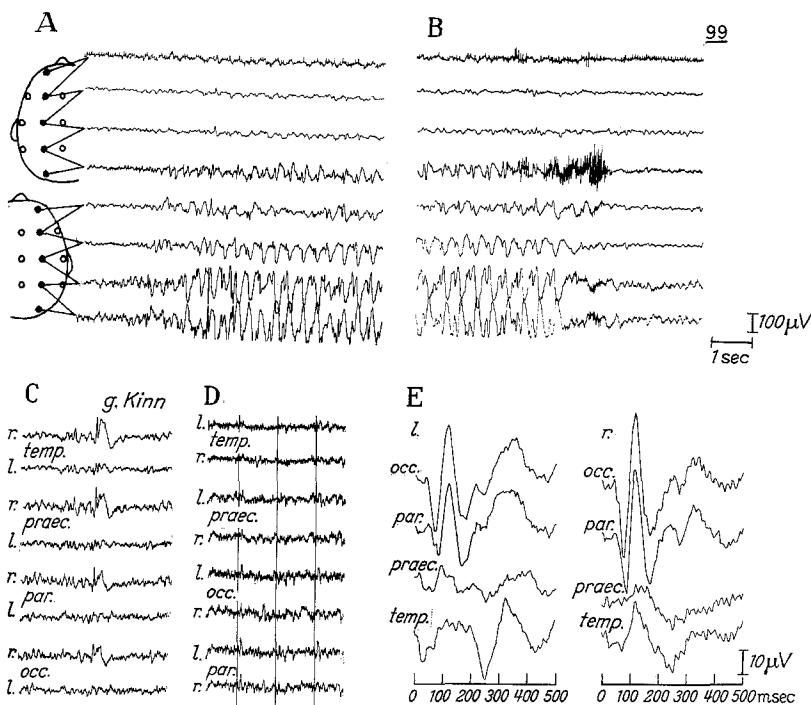


Abb. 6. EEG und visuelles Reaktionspotential bei einem Patienten mit Residualepilepsie bei Balkenaplasie. A und B Spontan auftretende, klinisch latente Absence mit nur rechtsseitiger paroxysmaler Tätigkeit (zwischen A und B 5 sec ausgelassen). C Ruheableitung mit einem rechtssseitig begrenzten spike-wave-Komplex. D Blitzserie mit auch im EEG erkennbarer, seitengleicher Lichtreaktion (Blitze durch vertikale Linie gekennzeichnet). In C und D unipolare Ableitung gegen das Kinn. E Visuelles Reaktionspotential. Beachte spike-wave-artige Ausgestaltung des occipitalen und parietalen Potentials

Präzentralregion, die deutlich verlängerte anschließende Positivität (6. Welle) und die späte breite negative Welle von etwa 250 msec Dauer, die die rhythmische Nachentladung ersetzt. Parietal und — mit leichter Phasenverschiebung — temporal sind gleichartige Potentialabläufe erkennbar, während das occipitale Reaktionspotential abgesehen von einer Seitendifferenz der 3. Welle im wesentlichen unauffällig ist.

Das zweite Beispiel (Abb. 6) zeigt ein spike-wave-ähnlich verändertes Potential mit im wesentlichen occipito-parietaler Lokalisation.

Es handelt sich um einen Patienten mit *Residualepilepsie bei Balkenaplasie*. Klinisch lag eine mäßige Demenz vor. Im EEG bestand eine leichte Allgemeinveränderung, eingestreut waren über der rechten Hemisphäre einzelne spike-wave-Komplexe (Abb. 6C), die nur frontal eine geringe Fortleitung nach links zeigten. Spontan und vor allem während der Blitzserien traten klinisch latente 10–15 sec lange, rechtsseitig begrenzte spike-wave Serien mit vorwiegend occipito-parietaler Lokalisation auf (Abb. 6A und B). Hier fand sich auch eine geringe Fortleitung nach links, wobei nicht sicher zu entscheiden war, ob es sich um eine biologische oder eine rein physikalische Ausbreitung handelt. Einzelne Blitze lösen im EEG inkonstant mono- oder biphasische Wellen nach 80–120 msec aus, deren Amplitude wechselt, aber nie diejenige spontan auftretender Spitzenspotentiale im EEG erreicht (Abb. 6D). Außerdem sind sie im Gegensatz zu den spontanen Spitzenspotentiale annähernd seitensymmetrisch ausgeprägt. Spike-wave-Komplexe, die während einer Blitzserie auftraten, standen auch hier nicht in enger zeitlicher Beziehung zu den einzelnen Reizen.

Das Reaktionspotential (Abb. 6E) ist gekennzeichnet durch eine große, deutlich rechtsüberwiegende triphasische Welle occipital und parietal, die von einer langsam, etwa 250–300 msec langen Welle gefolgt ist. Das positiv-negativ-positive Spitzenspotential entspricht mit seinem Gipfel den Wellen 4, 5 und 6. Die 7. Welle ist wiederum durch die verbreiterte 6. Welle weitgehend unterdrückt. Desgleichen ist die 3. Welle durch die vergrößerte Positivität (Welle 4) überlagert. Temporal und präzentral ist das Bild uncharakteristischer, doch finden sich auch hier auf der rechten Seite größere negative Wellen, die der großen occipito-parietalen 5. Welle entsprechen. Das Kurvenbild ist hier im übrigen etwas unruhiger, da während der Reizserie eine Absence auftrat und die großen paroxysmalen spike-wave-Komplexe das Mittelwertsbild störend überlageren.

Das 3. Beispiel (Abb. 7) zeigt ein vorwiegend occipitales spike-wave-ähnliches Potential, das sich nach parietal, zum Vertex und nach temporal ausbreitet, und eine deutliche Seitendifferenz zeigt.

Es handelt sich um eine 30jährige Patientin mit *Morbus Wilson*, bei der sich während der Penicillaminbehandlung eine *Epilepsie* entwickelte. Der Fall wurde uns freundlicherweise von Herrn H. WEINMANN zur Verfügung gestellt und ist an anderem Ort ausführlicher behandelt (WERNER u. WEINMANN, 1965). Außer einer deutlichen Demenz bestand eine Epilepsie mit generalisierten Anfällen. Zur Zeit unserer Untersuchung stand die Patientin unter Penicillamin- sowie zusätzlicher Vitamin B₆-Behandlung, wodurch die Anfallsbereitschaft deutlich herabgesetzt ist (letzter Anfall 2 Monate vor der Ableitung). Das EEG zeigte eine mäßige Allgemeinveränderung und einen Herdbefund mit α -Verminderung, vermehrter θ - und δ -Aktivität sowie spontanen spike-wave-Potentiale und seltenen paroxysmalen Dysrythmien occipital und temporal hinten links (Abb. 7A). Durch Photostimulation waren regelmäßig kleine spike-wave-Potentiale occipital links in enger zeitlicher Beziehung zu den einzelnen Blitzen auszulösen sowie gelegentliche generalisierte, jedoch deutlich links betonte paroxysmale Dysrythmien, die in keinem zeitlichen Zusammenhang mit einzelnen Blitzen standen (Abb. 7B).

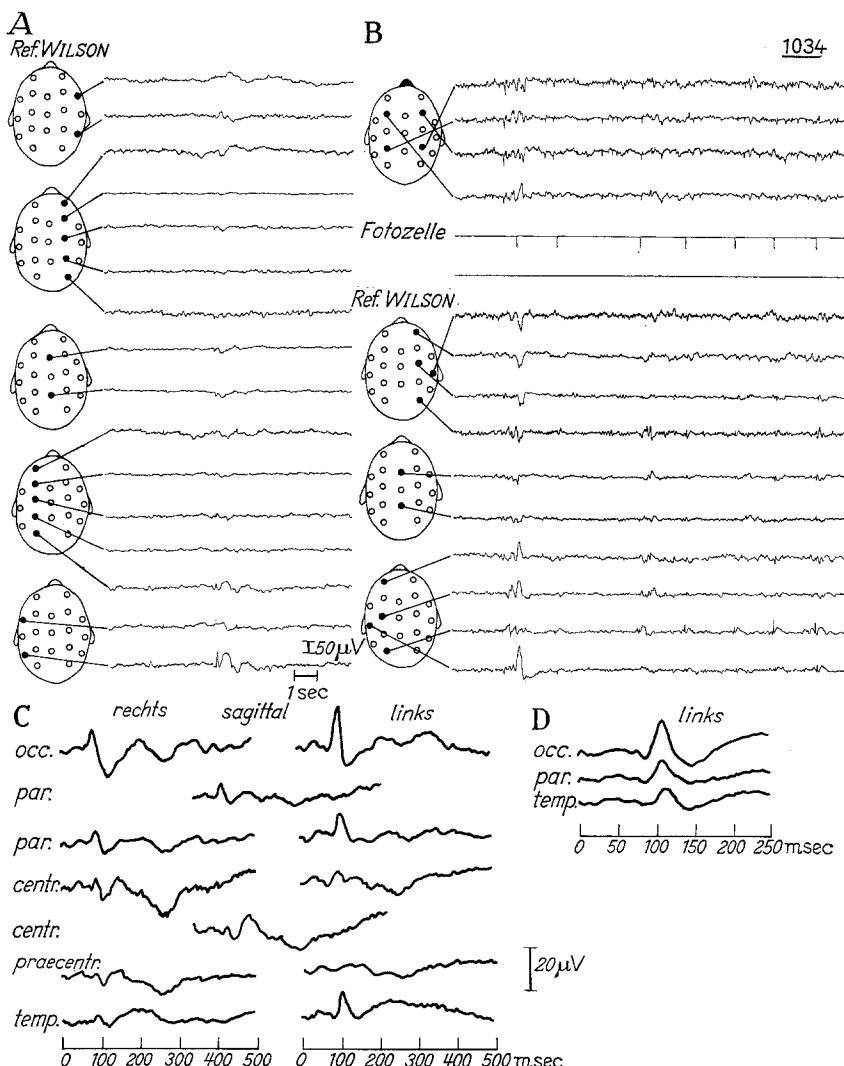


Abb. 7. EEG und visuelles Reaktionspotential bei Morbus Wilson mit symptomatischer Epilepsie.
A Ruheableitung; B Photostimulation; C Visuelles Reaktionspotential in verschiedenen Hirnregionen (500 msec Zeitbasis); D Raschere Zeitbasis (250 msec), 200 Reize

Das Reaktionspotential (Abb. 7C und D) zeigt links eine deutlich gesteigerte Negativität, deren occipitale Gipfellatenz 110 msec beträgt und nach vorn und occipital zunimmt (Abb. 7D). Umgekehrt nimmt die Amplitude nach vorne ab und präzentral ist keine vergrößerte Reaktion mehr erkennbar. Dem großen negativen Potential geht eine deutlich betonte, aber noch im Amplitudennormbereich der 2. Welle liegende

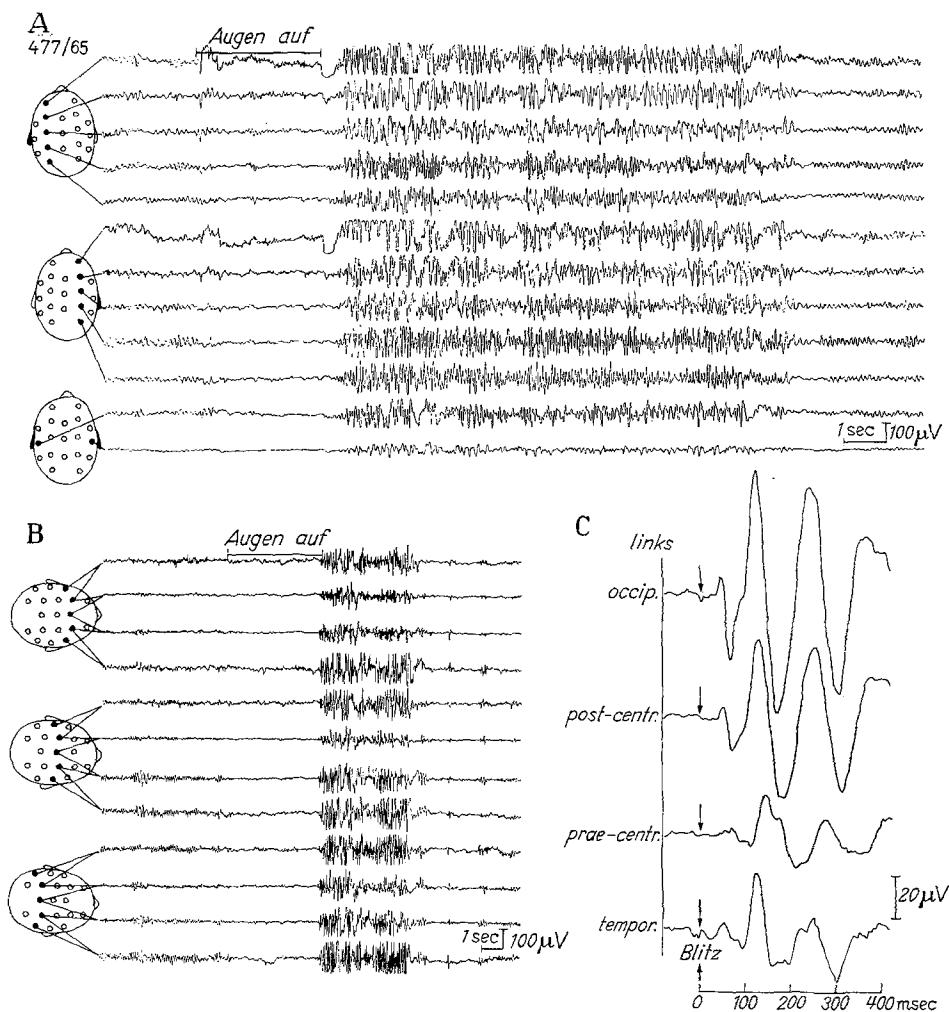


Abb. 8. EEG und visuelles Reaktionspotential bei einer ungewöhnlichen Form photogener Epilepsie.
A und B Ruheableitung; grand-mal-artige generalisierte Aktivität bei Augenschluß ohne klinische
Erscheinungen; C Visuelles Reaktionspotential

Positivität voraus. Ihm folgt eine vergrößerte und verbreiterte Positivität (Welle 6). Daran schließt sich occipital und temporal eine lange negative Welle von 320 msec Dauer, die noch occipital von einigen rhythmischen Wellen mit einer Periodik von 80—120 msec überlagert ist. Auf der Gegenseite ist das Reaktionspotential nicht sicher verändert und auch die Nachentladung ist nicht wesentlich von der Norm unterschieden.

Als letztes Beispiel (Abb. 8) wird ein Reaktionspotential mit deutlich gesteigerter 5. und 7. Welle sowie gesteigerter rhythmischer Nachentladung gezeigt.

Es handelte sich um eine 72jährige Patientin, bei der auf Grund des EEG-Befundes die Diagnose einer *photogenen Epilepsie ohne große Anfälle* gestellt wurde. Die Patientin wurde wegen eines akut aufgetretenen Schwindelanfalls in das Krankenhaus eingeliefert. Bei einer EEG-Untersuchung traten bei im wesentlichen unauffälligen Ruhe-EEG 400—500 msec nach Augenschluß fast regelmäßig 3—15 sec anhaltende generalisierte Serien großer 12—15/sec Wellen auf, die wie grand-mal Aktivität aussahen (Abb. 8A und B). Durch Augenöffnen konnte diese Aktivität abrupt unterbrochen werden. Die Patientin war klinisch während der pathologischen Aktivität unauffällig, reagierte korrekt und konnte Rechenaufgaben lösen. Nur wenn derartige paroxysmale Tätigkeit durch häufiges Augenöffnen und -schließen fast ununterbrochen über längere Zeit ausgelöst wurde, klagte sie über zunehmende Übelkeit, Schwindel und Angst, und war leicht bewußtseinsgetrübt. Eine genauere Exploration ergab, daß sie seit Kindheit „lichtempfindlich“ war, bei Sonnenschein unter gleichartigen Schwindelzuständen litt und stets eine Sonnenbrille tragen mußte. Echte epileptische Anfälle konnten nicht exploriert werden. Aus diesem Grunde wurde von einer „klinisch latenten“ photogenen Epilepsie gesprochen.

Das visuelle Reaktionspotential (Abb. 8C) ist praktisch in allen Ableitungen deutlich gesteigert, besonders jedoch occipito-parietal. Hier findet sich wieder die große positiv-negativ-positive Welle entsprechend dem Komplex 4—5—6. Auch hier setzt die initiale Positivität verfrüht, d. h. unmittelbar nach der noch im Normbereich liegenden 1. Welle ein, so daß die 3. Welle ganz unterdrückt ist. Es ist daher wie im Fall der Abb. 6 schwierig, zu entscheiden, ob man in diesem Fall die initiale Positivität der 2. oder 4. Welle zuordnen soll. Auch die 5. Welle erscheint etwas früher, doch noch im Streubereich der Durchschnittsnorm. Auffällig vergrößert sind die 7. Welle und die nachfolgenden Wellen der Nachentladung.

Bei dem gesteigerten Reaktionspotential der Abb. 8 handelt es sich nicht um eine off-Reaktion, da — wie oben erwähnt — nach Augenschluß eine Latenz von 4—500 msec bis zum Beginn der paroxysmalen Aktivität liegt, während Augenöffnen allein bereits im EEG Potentialfolgen hervorruft, die dem gemittelten Reaktionspotential entsprechen (siehe Abb. 8A und B).

Diskussion der Ergebnisse

Die hier dargestellten „Normwerte“ des visuellen Reaktionspotentials stimmen im wesentlichen mit den Angaben von CIGÁNEK (1961), COBB u. DAWSON (1960), CONTAMIN u. CATHALA (1961) und KOOR u. BAGCHI (1964a) überein. Die große interindividuelle Variabilität der gesamten Reizantwort von wachen Menschen wie auch ihrer einzelnen Komponenten kommt in der großen Streuung sowohl der Latenz als auch der Amplitude zum Ausdruck. Bisher wurden außer einer positiven Kor-

relation zwischen der Amplitude der 3. Welle und von α -Wellen (KOOI u. BAGCHI, 1964 b) noch keine gesetzmäßigen Korrelationen zu anderen Variablen gefunden. Man könnte daher mit WERRE u. SMITH (1964) überhaupt die Definition einer „Normantwort“ in Frage stellen. Aus Gründen der Nomenklatur scheint uns dies aber notwendig, damit einzelne Potentiale wenigstens auf Grund ihrer Latenz identifiziert werden können. Auf Grund tierexperimenteller Befunde (WINTERS, 1964; MARSH u. WORDEN, 1964) ist eine etwas geringere Streuung dann zu erwarten, wenn der Lichtreiz stets bei gleichartiger EEG-Grundaktivität, also z. B. nur während α -freier Perioden, gegeben wird. Dies ist bei Routineuntersuchungen schwierig durchzuführen, sollte jedoch bei quantitativen Studien berücksichtigt werden. — Die von mehreren Autoren erwähnte enge Korrelation zwischen Nachentladung und Grundrhythmus des EEG (MOROCUTTI u. Mitarb., 1964; HELMCHEN u. KÜNKEL, 1964; COHN, 1964) ließ sich auch in der gegenwärtigen Studie klar nachweisen. Wie bereits erwähnt, ist die relativ kleine Amplitude der gemittelten Wellen der Nachentladung im Vergleich zur eigentlichen α -Amplitude durch geringe Phasenabweichungen der Nachentladung zu erklären, wie sie auch in Autokorrelogrammen (BARLOW u. BRAZIER, 1957) zum Ausdruck kommen.

Weiterhin konnten in der vorliegenden Untersuchung Latenzverschiebungen einiger Komponenten der Reizantwort in verschiedenen Hirnregionen gezeigt werden. Diese Latenzverschiebungen betreffen vor allem die Wellen 4 und 5, die über den vorderen Ableitungen früher als über den hinteren erscheinen. Desgleichen ist auch die Amplitude der 5. Welle in der Regel vorn größer als occipital (siehe auch KOOI u. BAGCHI, 1964 a). Es ist daher naheliegend anzunehmen, daß es sich bei der 5. Welle um ein der pointe vertex (Y. GASTAUT, 1953; BANCAUD u. Mitarb., 1953) analoges Potential handelt (CIGÁNEK, 1961; KOOI u. BAGCHI, 1964 a; MOROCUTTI u. Mitarb., 1964). Doch zeigt sich, daß die pointe vertex eine kürzere Latenz als die 5. Welle hat (65 msec gegenüber 130 msec). Eine Identifizierung der zentralen 5. Welle mit der pointe vertex, die ja auch vorwiegend als Schreckreaktion bei akustischen Reizen auftritt, ist daher nicht möglich. Auch läßt sich die Hypothese (MOROCUTTI u. Mitarb., 1964), daß die 5. Welle ein von zentral nach occipital fortgeleitetes Potential ist, zur Zeit nicht beweisen, obwohl die zentral kürzeren Latzenzen hierfür sprechen würden. Die Beobachtung, daß die 5. Welle bei verschiedenen Individuen eine jeweils verschiedene Beziehung zu der großen occipitalen Positivität (Wellen 4 und 6) haben kann (siehe WEINMANN u. Mitarb., 1965), läßt auf eine Unabhängigkeit der 5. Welle gegenüber der großen Positivität schließen.

Eine befriedigende neurophysiologische Erklärung der verschiedenen Komponenten des visuellen Reaktionspotentials ist vorläufig noch nicht möglich.

Auf Grund neuerer tierexperimenteller Untersuchungen (CREUTZFIELDT u. Mitarb., 1966a; WATANABE u. Mitarb., 1966) kann zwar angenommen werden, daß die einzelnen Komponenten durch Summation excitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale und einige Potentialanteile durch afferente oder efferente Faseraktivität verursacht sind, doch lassen sich diese Befunde ohne Schwierigkeiten bisher nur auf die 7. Welle und die Wellen der Nachentladung anwenden. Bezuglich der Komponenten 1—6 haben die ersten orientierenden Untersuchungen in unserem Laboratorium ergeben, daß die Phasenbeziehungen zwischen cellulärer und EEG-Aktivität bei Anwendung physiologischer Reizung komplexer als bei elektrischer Reizung der entsprechenden Afferenzen sind, so daß die bisher bekannten Beziehungen nicht einfach auf die Verhältnisse bei physiologisch ausgelösten Reaktionspotentialen übertragen werden können. Für die intracortical abgeleiteten Reaktionspotentiale im visuellen Cortex nach Lichtblitzen sind enge Beziehungen zur Entladungswahrscheinlichkeit einzelner Zellen inzwischen nachgewiesen (FOX u. O'BRIEN, 1965), doch geht aus der Untersuchung noch nicht hervor, welche Beziehungen zwischen dem intracorticalen und dem epicorticalen Potential bestehen.

Wegen der noch unzureichenden Kenntnisse über die Genese der einzelnen Komponenten des Reaktionspotentials erscheint uns vorläufig eine rein deskriptive Bezeichnung entsprechend der Nomenklatur von CIGÁNEK (1961) am angebrachtesten. Eine andere Numerierung der einzelnen Komponenten (GASTAUT, 1965) ist zur Zeit nicht notwendig, da die von GASTAUT als Welle 1 bezeichnete primäre Positivität zu inkonstant und nicht bei allen Individuen zu finden ist, und die Beziehungen der Wellen 4—6 zueinander auch durch andere Bezifferung (5a, b, c) nicht zu klären sind. Die Numerierung nach CIGÁNEK (1961) ist zudem gut eingeführt. Gelegentliche Doppelgipfligkeiten einzelner Wellen sind inkonstant und vorläufig ohne physiologische Bedeutung. Doch muß auf Grund von direkten epicorticalen Ableitungen bei Affen (HUGHES, 1964), wo sich 40—60/sec-Oscillationen dem Reaktionspotential überlagert finden, angenommen werden, daß auch beim Menschen solche kleineren Oscillationen vorhanden sind, die aber von der Kopfhaut nicht abgeleitet werden können.

Hinsichtlich des Ursprungs einzelner Komponenten in verschiedenen Hirnregionen ist von COBB u. DAWSON (1960) die Entstehung der primären Positivität in der hinteren Occipitalregion nachgewiesen. Die kleine Amplitude dieser Welle und ihre Inkonsistenz machen es wahrscheinlich, daß es sich um ein in der Area 17—19 und der Sehstrahlung entstehendes und physikalisch auf die Konvexität projiziertes Potential handelt. Aus diesem Grund kann man es auch bei einigen Fällen in anderen parasagittalen Hirnregionen ohne meßbare Latenzverschiebung ableiten. Die häufig anzutreffende Phasenumkehr der 3. Welle in der Parietalregion spricht für eine maximale Ausprägung oder sogar die Entstehung dieser Welle in diesem Gebiet.

Hier finden sich auch Potentiale entsprechender Latenz nach akustischer und somaesthetischer Reizung (CIGANEK, 1965) und es ist daher naheliegend, diese

parietale 3. Welle mit dem „unspezifischen“ Reaktionspotential von Assoziationsfeldern (BUSER u. Mitarb., 1959) in Beziehung zu setzen. Dieses Potential wäre dann auf eine sekundär-unspezifische thalamo-corticale Projektion, wahrscheinlich aus den unspezifischen Thalamuskernen zurückzuführen. Dafür spräche auch ihre relativ enge Korrelation zur Variabilität des α -Rhythmus (KOOT u. BAGCHI, 1964 b), als dessen Schrittmacher ebenfalls unspezifische Thalamuskerne zu gelten haben (CREUTZFEELDT u. Mitarb., 1966). Doch sind auch in spezifischen Projektionsfeldern Potentiale mit gleicher Latenz wie die 3. Welle zu finden und auch schon in thalamischen Relaiskernen doppelgipflige Reizantworten nachweisbar, so daß die Hypothese eines „unspezifischen“ Entstehungsmechanismus dieses Potentials nicht für alle Ableitepunkte Gültigkeit hat.

Die Veränderungen der visuellen Reizantwort bei Epileptikern haben vorläufig nur Bedeutung für die Pathophysiologie der Epilepsie. Sie sind ohne wesentliche diagnostische Bedeutung, da sie nur bei einem Teil derjenigen Epileptiker zu finden sind, bei denen bereits im Ruhe-EEG bzw. nach Provokation für Epilepsie typische Veränderungen vorliegen. Außerdem wird man sich bei der bekannten interindividuellen Variabilität der Reizantwort nur ausnahmsweise dazu entschließen, bei einem normalen EEG auf Grund des veränderten Reaktionspotentials allein eine Epilepsie anzunehmen. Inwieweit Verlaufsbeobachtungen des Reaktionspotentials bei behandelten Epileptikern von Bedeutung sein können, müssen weitere Untersuchungen zeigen. (Das gleiche gilt auch für Verminderungen des Reaktionspotentials bei Substanzschäden des Gehirns: Auch hier zeigen sich Veränderungen nur, wenn auch im EEG deutliche Alterationen vorliegen.)

Für die Pathophysiologie der Epilepsie sind drei Befunde interessant:

1. Die Beobachtung, daß die ersten Wellen (CD-I-II) praktisch nie eine signifikante Veränderung aufweisen (siehe auch ČERNÁČEK u. CIGÁNEK, 1962), zeigt, daß die primäre Afferenz zum visuellen Cortex, also die spezifische Umschaltung im Corpus geniculatum lat. und die primäre corticale Reaktion auf die ersten retino-corticalen Impulse bei Epilepsien nicht gestört ist.

2. Das gesteigerte späte Potential nach Blitzreiz ist in seiner bi- bis triphasischen Form mit initialer Positivität den durch Cardiazol oder Strychnin ausgelösten Krampfpotentialen vergleichbar. Entsprechende celluläre Mechanismen (siehe CREUTZFEELDT u. Mitarb., 1966 b) sind daher für seine Elektrogenese anzunehmen. Seine relativ lange Latenz und das Auftreten in nicht-primären Projektionsgebieten spricht für eine Störung der intracorticalen Erregungsverarbeitung.

3. Die späte, 250–300 msec lange Negativität, die an Stelle der rhythmischen Nachentladung tritt, gibt dem ganzen Komplex ein spike-wave-ähnliches Aussehen. Da das „wave“-artige Nachpotential während einer Periode erhöhter Aktivierung und Erregbarkeit (d. h. an Stelle der Nachentladung) erscheint, ist weniger wahrscheinlich, daß

es sich nur um einen inhibitorischen Prozeß handelt, wie dies von POLLEN (1964) auf Grund von Beobachtungen bei elektrisch ausgelösten spike-wave-Potentialen im Tierversuch angenommen wurde. Wenn überhaupt spontane spike-wave-Komplexe mit reizausgelösten Potentialfolgen gleichen Verlaufs in Beziehung gebracht werden können, lassen unsere Befunde den Schluß zu, daß es sich bei der „wave“ eher um eine gesteigerte, nicht oder kaum mehr rhythmisierte Nachentladung, also um einen abnormen Erregungsprozeß und nicht um eine verstärkte Inhibition handelt. Eine solche Hemmung ist entsprechend tierexperimentellen Befunden (WATANABE u. Mitarb., 1966; CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966a) vielmehr während der vorausgehenden Positivität, also während der 6. Welle zu vermuten. Allerdings ist anzunehmen, daß bei allen komplexen Wellenmustern des EEG jeweils Erregungs- und Hemmungsvorgänge koordiniert sind. „Erregung“ oder „Hemmung“ kann daher bei größeren Neuronenpopulationen, die am EEG beteiligt sind, nur als Überwiegen des einen oder anderen in dem registrierten Cortexprozeß vermutet werden.

Zusammenfassung

1. Normative Daten des visuellen Reaktionspotentials (VRP) beim Menschen nach Lichtblitzen wurden mitgeteilt und in einer halbschematischen Skizze dargestellt. Die VRP in verschiedenen Hirnregionen wurden miteinander verglichen. Es fand sich eine Latenzzunahme der 1. und eine Latenzabnahme der 5. Welle in postero-anteriorer Richtung. Die früher beschriebene enge Korrelation zwischen Nachentladung und spontanen EEG-Wellen konnte bestätigt werden.

2. Veränderungen des VRP wurden bei zwei Dritteln von 40 Epileptikern gefunden: Vergrößerung der Potentiale zwischen 70—250 msec und Veränderung der rhythmischen Nachentladung in eine einzige langsame negative Welle. Wenn beide Veränderungen zusammen auftraten, war das VRP einem spike-wave-Komplex ähnlich. Die vergrößerten Potentiale hatten meist abweichende Latenzen von denen der Wellen 3—7. Seltener führte der Blitz zu einer Sequenz von großen oscillierenden Potentialen. Die Veränderungen konnten lokalisiert oder generalisiert auftreten.

3. Die Veränderungen des VRP bei Epileptikern wurden an vier Beispielen demonstriert: 1. Residualepilepsie, 2. Epilepsie bei Balkenaplasie, 3. Epilepsie bei Morbus Wilson und 4. eine ungewöhnliche Form der photogenen Epilepsie. Die pathophysiologische Bedeutung der Befunde wurde diskutiert.

Summary

1. Normative values of the visual evoked potential (VEP) after light flashes are presented in a semischematic drawing. The potentials in different cortical areas are compared. A latency increase of the first

and a latency decrease of the 5th wave in postero-anterior direction was found. The close correlation between after-discharge and spontaneous EEG-waves was confirmed.

2. Alterations of the VEP were found in about 2/3 of 40 patients with epilepsy: amplitude increase of the waves between 70 and 250 msec after the flash and alteration of the after-discharge into a slow negative wave. If both phenomena were present, the VEP looked similar to a spike-wave-complex. The increased potentials often had latencies different from waves 3—7. Rarely, the flash could lead to a longer sequence of oscillating potentials. The changes could be either localized or generalized.

3. The changes of the VEP in epileptics were demonstrated in 4 examples: 1. residual epilepsy, 2. epilepsy with agenesis of the corpus callosum, 3. Morbus Wilson with epilepsy and 4. unusual form of photo-genic epilepsy. Pathophysiological implications of the findings were discussed.

Wir danken den Damen Frl. v. POKORNY, SCHMITZ und WENDEBORN für die Hilfe bei Herstellung des Manuskriptes und der Abbildungen.

Literatur

- BANCAUD, J., V. BLOCH et J. PAILLARD: Contribution EEG à l'étude des potentiels évoqués chez l'homme au niveau du cortex. *Rev. neurol.* **89**, 399—418 (1953).
- BARLOW, J. S., and M. A. BRAZIER: The pacing of EEG-potentials of α -frequency by low rates of repetitive flash in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 161—162 (1957).
- BUSER, P., P. BORENSTEIN et J. BRUNER: Etude des systèmes „associatifs“ visuels et auditifs chez le chat anesthésié au chloralose. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 305—324 (1959).
- ČERNÁČEK, J., and L. CIGÁNEK: The cortical electroencephalographic response to light stimulation in epilepsy. *Epilepsia* **3**, 303—314 (1962).
- CIGÁNEK, L.: Die elektroenzephalographische Lichtreizantwort der menschlichen Hirnrinde. Bratislava: Verlag der slowakischen Akademie der Wissenschaften 1961.
- Vortrag „Institution internationale d'études supérieures en électroencephalographie humaine“. Marseille, 7.—19. 9. 1965 (im Druck).
- COBB, W. A., and G. D. DAWSON: The latency and form in man of the occipital potentials evoked by bright flashes. *J. Physiol. (Lond.)* **152**, 108—121 (1960).
- COHN, R.: Rhythmic after-activity in visual evoked responses. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **112**, 281—291 (1964).
- CONTAMIN, F., and H. P. CATHALA: Réponses électro-corticales de l'homme normal éveillé à des éclairs lumineux. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 674—694 (1961).
- CREUTZFELDT, O., S. WATANABE, and H. D. LUX: Relations between EEG-phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 1—18 (1966 a).
- — — Relations between EEG-phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 19—37 (1966 b).

- DUSTMAN, R. E., and E. C. BECK: Long-term stability of visually evoked potentials in man. *Science* **142**, 1480–1481 (1963).
- Fox, St., S., and J. H. O'BRIEN: Duplication of evoked potential waveform by curve of probability of firing of a single cell. *Science* **147**, 888–890 (1965).
- GASTAUT, H.: Vortrag „Institution internationale d'études supérieurs en électro-encephalographie humaine“. Marseille, 7.–19. 9. 1964 (im Druck).
- GASTAUT, Y.: Les pointes négatives évoquées sur le vertex. Leur signification psychophysiologique et pathologique. *Rev. neurol.* **89**, 382–399 (1953).
- HAIDER, M., P. SPONG, and D. B. LINDSLEY: Attention, vigilance and cortical evoked potentials in humans. *Science* **145**, 180–182 (1964).
- HELMICHEN, H., u. H. KÜNKEL: Befunde zur rhythmischen Nachschwankung bei optisch ausgelösten Reizantworten (evoked responses) im EEG des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **205**, 397–408 (1964).
- HUGHES, J. R.: Responses from the visual cortex of unanaesthetized monkeys. *Int. Rev. Neurobiol.* **7**, 99–152 (1964).
- JASPER, H. H.: The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 371–375 (1958).
- KOOR, K. A., and B. K. BAGCHI: Visual evoked responses in man: normative data. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **112**, 254–269 (1964a).
— — Observations on early components of the visual evoked response and occipital rhythms. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 638–643 (1964 b).
— — and R. N. JORDAN: Observations on photically evoked occipital and vertex waves during sleep in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **112**, 270–280 (1964).
- MARSH, J. T., and F. G. WORDEN: Auditory potentials during acoustic habituation: Cochlear nucleus, cerebellum and auditory cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 685–692 (1964).
- MOROCUTTI, C., J. A. SOMMIER-SMITH et O. CREUTZFIELDT: Studio dei potenziali evocati visivi in soggetti normali ed in soggetti affetti da malattie cerebrali. *Riv. Neurol.* **34**, 57–71 (1964).
- POLLEN, D. A.: Intracellular studies of cortical neurones during thalamic induced wave and spike. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 398–404 (1964).
- WATANABE, S., M. KONISHI, and O. CREUTZFIELDT: Postsynaptic inhibitory potentials in the cat's striate cortex. (In print.)
- WEINMANN, H., G. HEYDE u. O. CREUTZFIELDT: Die Entwicklung der visuellen Reizantwort bei Kindern. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **207**, 323–341 (1965).
- WERNER, T., u. H. WEINMANN: Die hepatozerebrale Degeneration (Wilsonsche Krankheit). Teil 2: Therapie. *Med. Klin.* **60**, 1856–1859 (1965).
- WERRE, P. F., and C. J. SMITH: Variability of responses evoked by flashes in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 644–652 (1964).
- WINTERS, W. D.: Comparison of the average cortical and subcortical evoked response to clicks during various stages of wakefulness, slow wave sleep and rhombencephalic sleep. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 234–245 (1965).

Privatdozent Dr. O. CREUTZFIELDT
Neurophysiologische Abteilung der
Deutschen Forschungsanstalt
für Psychiatrie, Max-Planck-Institut
8 München 23, Kraepelinstr. 2