

Experimenteller Beitrag zum Studium der antiepileptischen Wirkungen der Benzodiazepine (Valium und Mogadan)

G. DOLCE und J. LANOIR

Neurochirurgische Klinik der Universität Frankfurt a. M.

(Direktor: Prof. Dr. H. RUF)

Laboratoire de Neurophysiologie appliquée, Centre National de la Recherche
Scientifique, Marseille (Direktor: Dr. R. NAQUET)

Eingegangen am 4. August 1966

Der tierexperimentell festgestellte antikonvulsive Effekt von einigen neuen Medikamenten der Benzodiazepin-Gruppe (Valium und Mogadan) wurde auch bei Epileptikern festgestellt [1—3, 6]. Um den Aktionsmechanismus dieser Substanzen zu klären, wurde die von PLAS u. NAQUET erprobte Technik zur Untersuchung von psychotropen Substanzen verwendet [7].

Durch die Prüfung der pharmakologischen Wirkung auf die großen Funktionssysteme des Gehirns zielt diese Technik auf die Bestimmung des therapeutischen Profils einer Substanz.

Hierfür wurden folgende Untersuchungen durchgeführt, die zum Teil schon an anderen Stellen veröffentlicht wurden: 1. Wirkung auf die spontane hirnelektrische Aktivität des Cortex, des dorsalen Hippocampus und der *Formatio reticularis mesencephalis*. 2. Veränderungen der EEG-Rhythmen durch retikuläre Weckreaktion (arousal) oder die thalamische Reizung (recruitment). 3. Wirkung der Substanzen auf die Reaktionspotentiale, die von der Retina, dem Chiasma, dem Genuculatum laterale und der Area striata nach Photostimulation abgeleitet werden; ferner in Höhe der *Formatio reticularis mesencephalis* nach elektrischer Reizung des Ischiadicus oder der *Formatio reticularis bulbaris*. 4. Wirkung auf die von dem Gyrus cruciatus, sylvius, supra-sylvius und ecto-sylvius abgeleiteten Nachentladungen, die durch die Stimulation der Amygdala (latero-basaler Kern) ausgelöst werden. 5. Veränderungen der Cardiazol-schwelle. 6. Prüfung der EEG-Veränderungen des Isocortex, des Hippocampus, des Mandelkerns und des Verhaltens im sogenannten chronischen Experiment.

Methodik

Für die Untersuchungen wurden 58 Katzen, davon 49 für akute Versuche, verwendet. Zur elektrischen Reizung und Registrierung standen ein 8-Kanal-EEG-Gerät (Alvar), ein Oscillograph (Kossor), ein Stimulator Physiovar (Alvar) und ein

Multistimulator (Disa) sowie eine Filmkamera (Grass) und ein Enhancetron zur Verfügung. Die Lichtreize lieferte ein Stroboskop Alvar.

Das mit Äther narkotisierte Tier wurde auf dem stereotaktischen Apparat fixiert, tracheotomiert und curarisiert und sodann künstlich beatmet. Zur Lichtreizung wurde eine Atropin-Mydriasis erzeugt. Für jede Untersuchungsgruppe wurden Kontrollen im „Encephale isolé“ vorgenommen. Die oberflächlichen Registrierungen konnten mit Baumwollelektroden direkt von der Rinde, die mit Paraffin-Öl geschützt war, oder auch durch implantierte Schrauben durch die geschlossene Schädelkapsel abgeleitet werden. Die Registrierung der tieferen Strukturen wurde mit bipolaren, konzentrischen Elektroden durchgeführt, die unter stereotaktischer Kontrolle eingeführt waren. Die Koordinaten wurden dem Atlas von JASPER u. AJMONE MARSAN [4] entnommen.

Das EEG wurde monopolar von der Hirnrinde und zwar über dem Gyrus cruciatus, sylvius, supra-sylvius und ectosylvius abgeleitet. Mit einer bipolaren, konzentrischen Elektrode, die in den Koordinaten A 3; H + 7; L 6 eingeführt wurde, war es möglich, das EEG des Hippocampus und seine Nachentladungen durch Reizung der Amygdala abzuleiten. Die Formatio reticularis mesencephalis wurde über bipolare Reizelektroden (A 2; H 0; L 1,5) mit Rechteckreizen einer Frequenz von 250 Hz, 1 msec Dauer und 0,4–2 V Reizspannung stimuliert.

Der isolierte Nervus ischiadicus wurde mit einer Elektrode von Dastre gereizt (1 msec Dauer, 1–3 V). Die rekrutierte Antwort konnte man durch Rechteckreize im centro-lateralen Kern des Thalamus (A 9; L 3,5; H + 4) mit einer Frequenz von 8 Hz, 1 msec Dauer, 1,5–4 V erhalten. Die Nachentladungen im Hippocampus konnten durch Rechteckreizung der Amygdala (baso-lateraler Kern A 12; H – 5; L 11) sowohl durch Einzelreize als auch durch wiederholte Reize mit einer Frequenz von 40 Hz und einer Dauer von 1–1,5 msec bei 2–8 V hervorgerufen werden. Das ERG wurde monopolar durch eine Kontaktelektrode von der Sklera abgeleitet. Das Reaktionspotential mit Lichtblitzen wurde in Höhe des Chiasmas (A 14; L 2; H – 6), des Corpus geniculatum laterale (A 7,5; L 10; H – 3) und des Gyrus post-supra-sylvius registriert.

Die untersuchten Benzodiazepine wurden in akuten Versuchen i.v. gespritzt. Die i.m. Gabe im chronischen Versuch verursacht keine Veränderung des arteriellen Druckes, während auf die Elektrolyse die gleiche Wirkung wie bei der i.v. Applikation erreicht wird.

Ergebnisse

Nebenwirkung auf den arteriellen Druck: Gabe von 0,5 mg/kg Körpergewicht von Valium und Mogadan, die schon deutliche, elektroencephalographische Veränderungen verursacht, provoziert eine unbedeutende, nicht über 5 min dauernde Verminderung des intrafemorale gemessenen Blutdrucks. Während dieser Zeit treten Spindeln auf.

Neocorticale Rhythmen. Unter der Einwirkung von Valium und Mogadan (von 0,5–6 mg/kg Körpergewicht) bleibt die Frequenz der neocorticalen Aktivität unverändert und liegt nahe bei den im Wachzustand beobachteten raschen Frequenzen; demgegenüber nimmt die Amplitude dieser Wellen deutlich zu. Diese Zunahme entspricht bei kleinen Dosen proportional der injizierten Menge.

Mogadan. Die Injektion von 0,5 mg/kg Körpergewicht läßt rhythmische, spindelförmige Veränderungen mit 9 Hz auftreten; diese erscheinen alle 3–4 sec (Abb. 1). Häufig erscheinen sie symmetrisch über

beiden Hemisphären, aber sie können auch unabhängig voneinander auftreten. Nach $\frac{1}{2}$ Std bestehen die Spindeln immer noch, jedoch erscheinen sie nicht mehr so häufig. Unter den Spindeln ist der Grundrhythmus vermindert; diese Veränderungen sind keine Folge von Blutdruckschwankungen. Eine erneute Injektion von 0,5 mg/kg Körpergewicht läßt die Spindeln verschwinden und stellt den Grundrhythmus

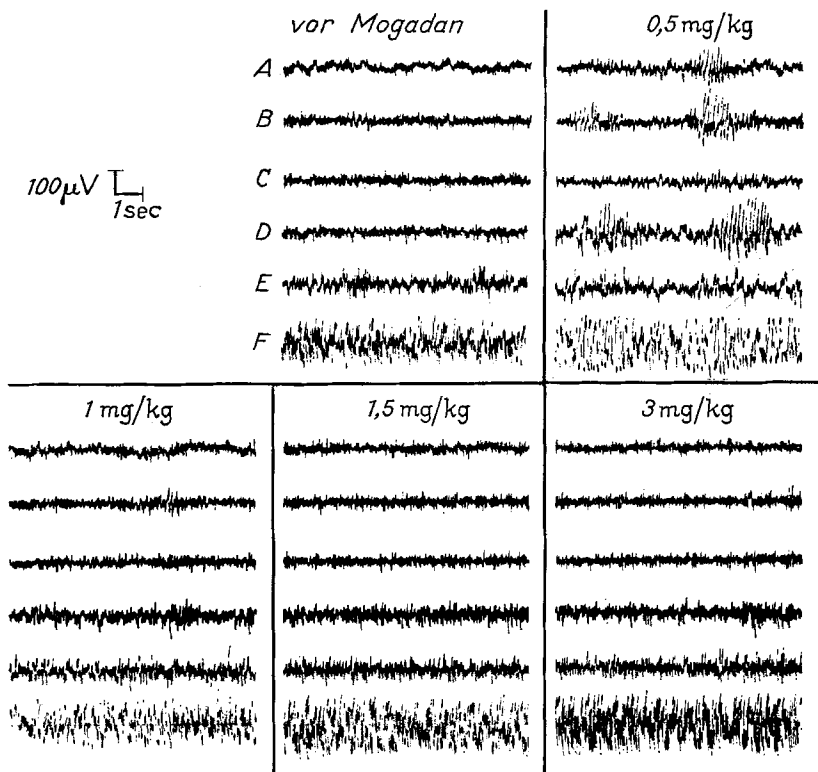


Abb. 1. *Mogadan-Wirkung* auf die spontane hirnelektrische Aktivität. (0,5–3 mg/kg) A motorischer Cortex rechts; B visueller Cortex; C motorischer Cortex links; D assoziativer Cortex; E auditiver Cortex; F dorsaler Hippocampus

wieder her, der aber immer noch rascher ist als der Wachrhythmus vor der Injektion. Bei Dosen von 3 mg/kg Körpergewicht kann eine vorübergehende Phase von weniger raschen Aktivitäten mit langsamen, sporadischen Wellen geringerer Amplitude in Erscheinung treten. Bei spontanem Erwachen oder provozierte Weckreaktion wird für 10 sec eine sehr schnelle, sehr regelmäßige Frequenz von hoher Amplitude hervorgerufen. Man könnte von einer „monorhythmischen, raschen hypersynchronen Aktivität“ sprechen (NAQUET).

Valium. Die niedrige Gabe von 1–2 mg/kg Körpergewicht verändert nicht die neocorticale Aktivität des Wachzustandes und verursacht eine Zunahme der Amplitude der raschen Frequenzen. Diese Veränderungen werden immer bei Dosen von 10 mg/kg Körpergewicht provoziert.

Rhythmen des Ammonshorns. Mogadan. Die rhythmischen Theta-Wellen von 6–7/sec, die im Hippocampus nach arousal und Sinnesreizen

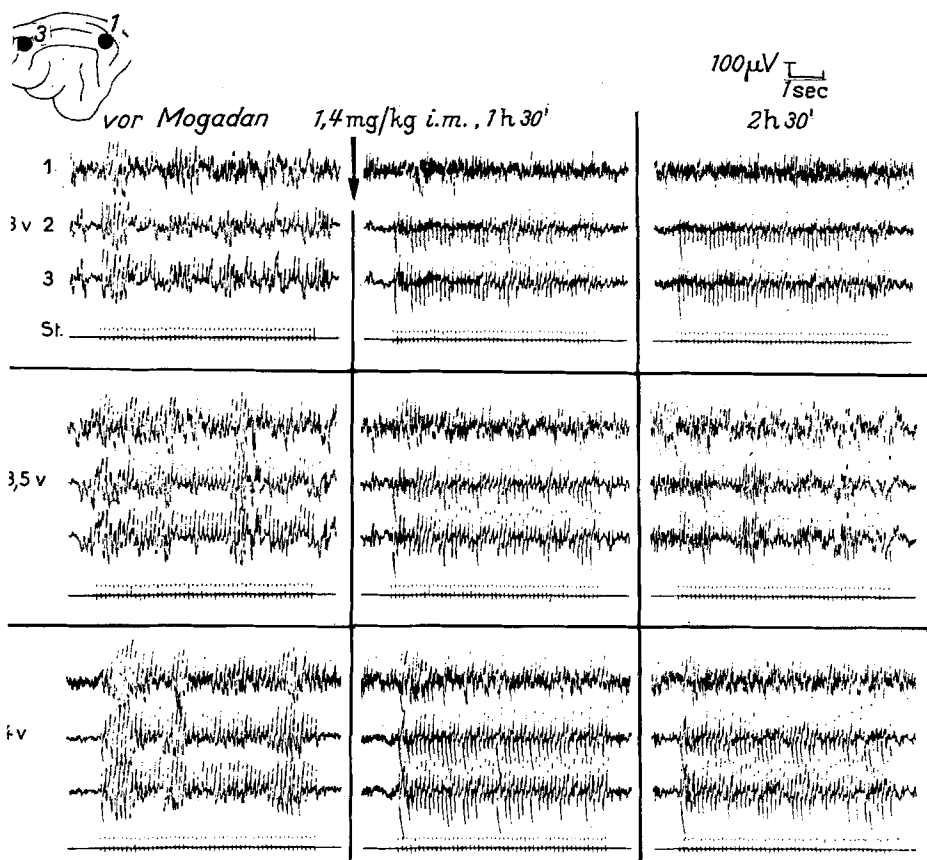


Abb.2. *Mogadan-Wirkung* auf die Veränderungen der EEG-Rhythmen, die durch thalamische Reizungen hervorgerufen werden (recruitment)

auftreten, verschwinden bei sehr geringen Dosen (0,5 mg/kg Körpergewicht). Sie werden durch eine komplexe Aktivität über dem Hippocampus ersetzt, die von einer Erhöhung rascher Frequenzen und einer Zunahme der Amplitude gekennzeichnet ist (Abb.1).

Valium. Die raschen Rhythmen von hoher Amplitude, die als Spindeln auftreten, überlagern auch die hippocampale Grundaktivität, während

gleichzeitig die monorhythmischen Theta-Wellen verschwinden. Die Aktivität des Hippocampus im Wachzustand wird vollständig durch eine fortlaufende Superposition von raschen und hohen Frequenzen um 200 μ V überdeckt bzw. vollkommen ersetzt. Im lateralen Anteil des Mandelkerns zeigen die raschen Frequenzen eine Zunahme der Amplitude im Vergleich zur Norm, und sie setzen sich aus spindelförmigen Veränderungen zusammen, die 400 μ V erreichen können.

Veränderung der Weckreaktions-Schwelle im EEG durch Stimulierung der Formatio reticularis mesencephalis (Ableitungen vom Gyrus cruciatus, supra-sylvius und ecto-sylvius). *Mogadan*. Die Weckreaktion unterscheidet sich von jener, die man vor Verabreichung der Medikation erzielt. Die hervorgerufenen Rhythmen sind langsamer und von größerer Amplitude (10–12/sec anstatt 14–16/sec). Die Weckreaktion ist von geringerer Dauer. Bei einer Dosierung über 4 mg/kg Körpergewicht erhöht sich die Reizschwelle von 2 V zu Beginn auf 3 V, während der Effekt gleichzeitig mit der Stimulation aufhört.

Valium. Wie auch *Mogadan* erhöht bei 3 mg/kg Körpergewicht die Schwelle. Bei stärkeren Dosen wird die Schwelle noch weiter erhöht und die Aktivität besteht aus raschen, hohen Rhythmen.

Veränderung der Schwelle und der Form der rekrutierten Antwort bei Stimulation eines unspezifisch thalamischen Kernes (centro-lateralis). Ableitungen von dem Gyrus cruciatus, supra-sylvius und ectosylvius. *Mogadan* läßt die Spindeln des „waxing and waning“ verschwinden und verwandelt die rekrutierte Antwort in eine konstante Antwort. Darüber hinaus vermindert sich die topographische Ausbreitung der Antwort auf der Rinde (Abb. 2).

Valium mit einer Gabe von 4 mg/kg Körpergewicht verursacht nur eine minimale Erhöhung der Schwelle der rekrutierten Antwort. Bei dieser Dosis und gleicher Schwelle verschwindet das „waxing and waning“, während die rekrutierte Antwort fort dauert, wenn auch mit kleinerer Amplitude. Bei einer supramaximalen Reizung kommt das „waxing and waning“ wieder zutage.

Mogadan und *Valium* wirken sich unterschiedlich auf das „waxing and waning“ der rekrutierten Antwort aus. Durch *Mogadan* werden die Spindeln bei einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht blockiert, während sie durch *Valium* immer noch auszulösen sind, sofern man die Reizschwelle erhöht. Beide Substanzen beeinflussen wenig die konstante Komponente der rekrutierten Antwort.

Reaktionspotentiale im optischen System. An 4 Punkten der Sehbahn wurde die Antwort auf Lichtblitze mit einer Frequenz von 0,5/sec registriert. Bei einer Dosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht von *Mogadan* und *Valium* reduziert sich in Höhe der Retina die Amplitude der Antwort um 25% der initialen Werte; in Höhe des Chiasmas werden auch die

Reaktionspotentiale in der Amplitude vermindert und zwar sowohl in der initialen, positiven Phase als auch in der langsamen, negativen Phase. In Höhe des thalamischen Relais (Corpus geniculatum laterale) modifiziert sich die Form der negativen, langsamen Wellen sehr stark. Tatsächlich zeigt sich eine Amplitudenreduktion und eine Serie von raschen,

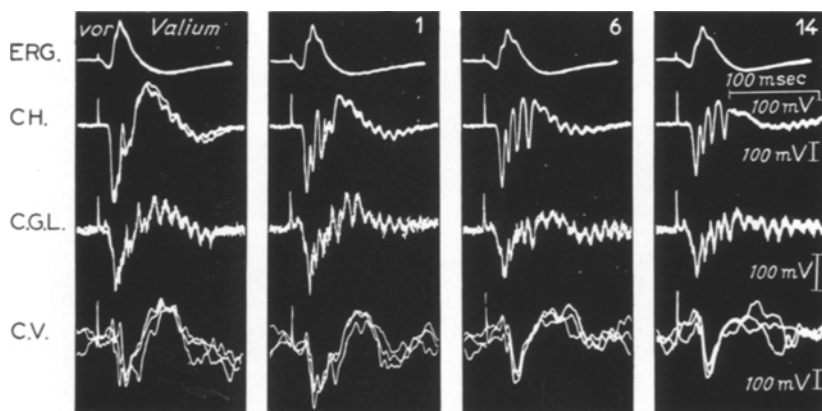


Abb.3. *Valium-Wirkung* auf die Reaktions-Potentiale im optischen System nach 1,6, 14 mg/kg i.v. *ERG* Elektroretinogramm; *Ch* Chiasma; *CGL* Corpus geniculatum laterale; *CV* visueller Cortex

sekundären Wellen, die noch deutlich bei einer Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht in Erscheinung treten. Das neocorticale Reaktionspotential, das auf dem spezifischen Cortexareal abgeleitet wird, erfährt auch Veränderungen: Wir beobachteten eine Verminderung der Amplitude im Bereich der initialen, raschen Komponente, die negative Welle verschwindet fast (Abb.3).

Beide Substanzen, jedoch vor allen Dingen Valium, verlängern die Latenzzeit der visuellen Antwort (unter 10 msec) bei gleichzeitiger Verminderung der Amplitude. Noch deutlicher ist die gleichartige Wirkung beider Substanzen auf die langsame, negative Welle, die fast vollständig bei einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht verschwindet. Dieser Effekt könnte als Folge der neocorticalen „raschen Synchronisation“, die durch beide Substanzen hervorgerufen wird, angesehen werden. Unter „rascher Synchronisation“ verstehen wir die eigentümliche Wirkung beider Substanzen auf die corticale Aktivität, die in einer Zunahme der Amplitude der raschen Wellen ohne Frequenzveränderung besteht.

Aktionspotentiale in der Formatio reticularis mesencephalis nach Ischiadicus-Stimulation und Stimulation der Formatio reticularis bulbaris. Mogadan. Die vergleichende Untersuchung des Reaktionspotentials vor und nach der Medikation wurde aufgrund einer Summation von je

30 Potentialen mit Hilfe des Enhancetron ausgearbeitet. Mit zunehmender Dosis vermindert sich die Amplitude der retikulären Antwort auf Ischiadicus-Stimulation bei gleichzeitiger Verlängerung der Latenz. Wenn keine reine retikuläre Antwort, sondern die Kombination mit einer lemniskalen Komponente vorliegt, wirkt Mogadan bei diesen beiden Typen der Antwort unterschiedlich. Unter dem Effekt von Mogadan

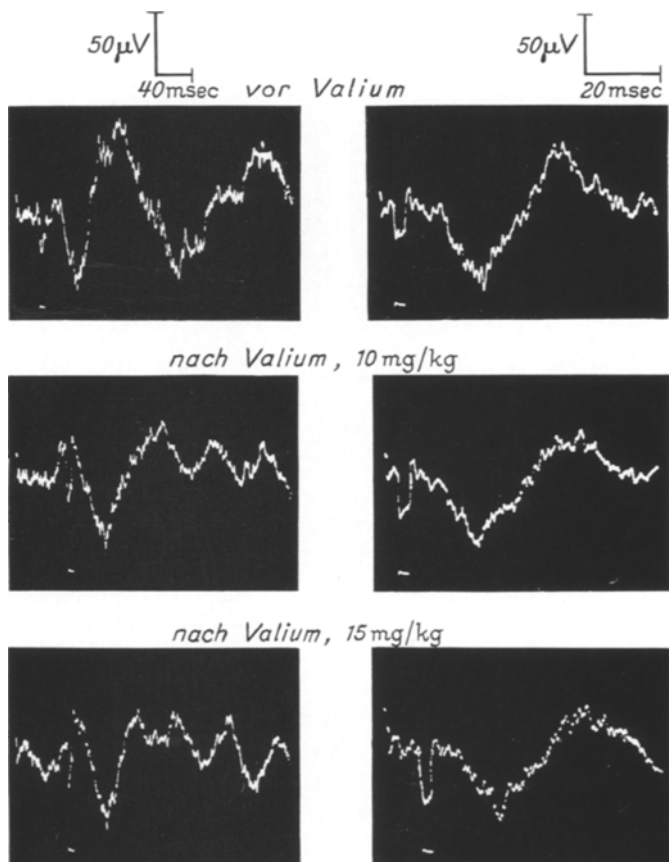


Abb.4. *Valium-Wirkung* auf die Reaktions-Potentiale in der Formatio reticularis mesencephali nach elektrischer Reizung des Ischiadicus (10–15 mg/kg)

zeigt die lemniskale Antwort eine minimale Verminderung der Latenz bei mäßiger Reduktion der Amplitude; die retikuläre Antwort dagegen eine stärkere Verminderung der Latenz (8 msec) und der Amplitude.

Valium. Selbst bei Dosen von 15 mg/kg Körpergewicht konnten wir keine Veränderungen beobachten außer einer minimalen Verminderung der Amplitude der negativen Welle. Die Latenz ist geringfügig beeinflusst.

Bei keiner Dosis nahmen wir eine Blockwirkung auf die retikulären Reaktionspotentiale wahr (Abb. 4).

Das spezifische und unspezifische Reaktionspotential auf bulbäre und Ischiadicus-Stimulation erfährt eine Verlängerung der Latenzzeit (von 6–8 msec) und eine Verminderung der Amplitude, jedoch keine komplette Blockierung. Auch wenn diese beiden Substanzen eine synaptische Übertragung der intraretikulären Afferenzen erlauben, so sind diese doch vermindert im Gegensatz zu der Wirkung z. B. von Chlorpromazin. Die Verlängerung der Latenz scheint durch eine Verminderung der Übertragungsgeschwindigkeit im Bereich der polysynaptischen Relais bedingt zu sein. Das Reticularis-Reaktionspotential auf Ischiadicus-Stimulation unter Effekt von Mogadan zeigt eine Veränderung der Form der einzelnen Komponenten. Diese Veränderung könnte die Folge einer Verlangsamung der Leitung in den polysynaptischen intraretikulären Relais sein.

Effekt auf die Nachentladungen bei Stimulation des Mandelkerns. Mogadan. Die Injektion von 1 mg/kg Körpergewicht genügt, um die durch wiederholte Stimulierung der Amygdala hervorgerufene Nachentladung über dem Gyrus cruciatus, sylvius, supra-sylvius und ectosylvius verschwinden zu lassen.

Valium. Bei Dosen von 1 mg/kg Körpergewicht Valium entsteht eine Veränderung der Form, eine Verminderung der Dauer und des Ausbreitungsfeldes der Nachentladungen. Bei einer Valium-Dosis von 0,35 mg/kg Körpergewicht bleiben in allen Ableitungen mit Ausnahme des akustischen Feldes die durch Reizung der Amygdala hervorgerufenen Nachentladungen aus. Bei Dosen von 7 mg/kg Körpergewicht verschwinden die Nachentladungen völlig (Abb. 5).

Cardiazolschwelle. Die Cardiazolschwelle wird vor der Injektion bestimmt. Eine Dosis Mogadan von 3–4 mg/kg Körpergewicht erhöht die Schwelle um das Neunfache. Bei Valium (bei 6 Katzen) beträgt die Erhöhung das Siebenfache. Der ausgelöste Anfall gleich dem, der vor der Injektion erzielt wurde, und zwar sowohl in seiner Ausprägung als auch in seiner Dauer. Der Beginn des Anfalls unterscheidet sich jedoch und zwar beginnt die Krise ohne Mogadan plötzlich und ohne Vorzeichen. Unter Wirkung von Mogadan kündigt sich der Anfall 10 min vorher durch paroxysmale, generalisierte Entladungen an.

Wirkung auf das Verhalten und auf die Spontanrhythmen im chronischen Versuch. Mogadan. 10–15 min nach der Injektion leckt sich das Tier ständig. Innerhalb der ersten $\frac{1}{2}$ Std erscheinen die ersten Veränderungen im EEG: Deutliche Frequenzzunahme der raschen Aktivitäten im Isocortex, im Hippocampus und im Mandelkern. Die Aktivität der Amygdala ist charakterisiert durch rasche Spindeln und sehr hohe Amplitude. Etwa $\frac{3}{4}$ Std nach der Injektion beobachteten wir eine „auf-

fällige Suchreaktion“. Nach 1 Std erscheinen die ersten Spindeln, es beginnt dann eine Phase, die etwa 2 Std dauert und in der Wach- und Schlafzustand abwechseln. 3 Std nach Gabe von 2 mg/kg Mogadan tritt tiefer Schlaf ein, in dem das Tier schwer zu wecken ist. Im EEG sind langsame Wellen von hoher Amplitude und kurze Spindeln mit kurzen Perioden von paradoxem Schlaf zu entdecken. Der physiologische

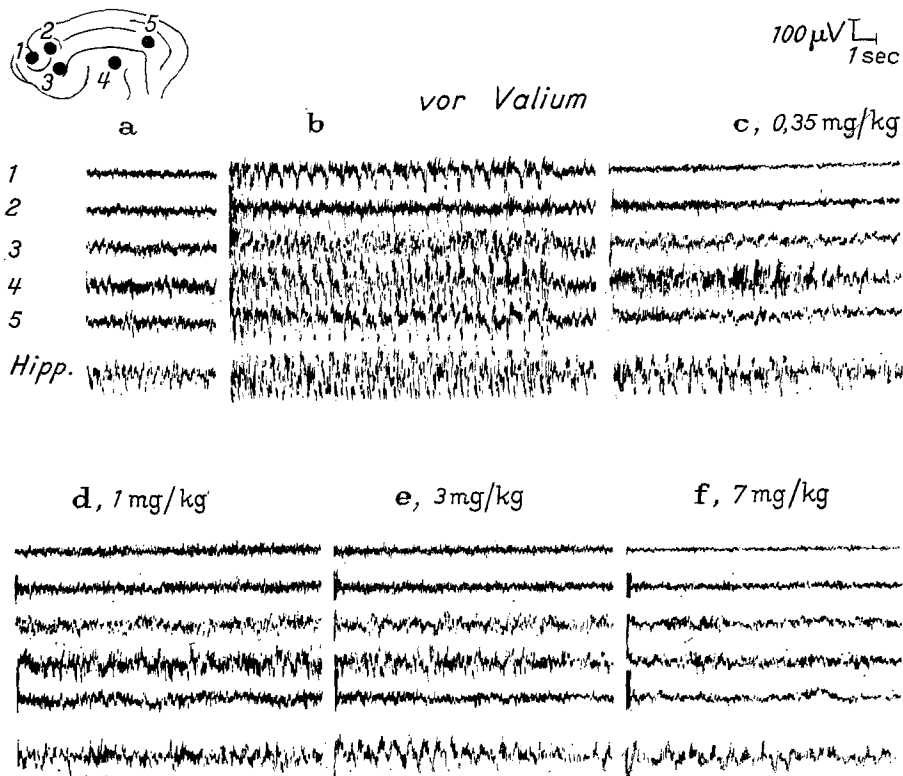


Abb.5. a Spontane Aktivitäten; b Nachentladungen durch Reizung des lateralen Anteiles des Mandelkernes; c Idem. Nach 0,35 mg/kg; d nach 1 mg/kg; e nach 3 mg/kg; f nach 7 mg/kg Valium i.v.

Schlaf besteht aus trägen Wellen mit langsamen und raschen Spindeln. Der durch Mogadan hervorgerufene Schlaf zeigt nicht mehr die langsamen (von 11–12/sec), sondern nur noch die raschen Spindeln über 16/sec. Die Wellen werden noch langsamer und zeigen eine größere Amplitude. Die langsamen Wellen sind von raschen Frequenzen von geringer Amplitude überlagert. Während des paradoxen Schlafes vermindern sich die Augenbewegungen bis zum Verschwinden.

Besprechung der Ergebnisse

Nach den vorliegenden Ergebnissen scheint sowohl Valium als auch Mogadan einen *hemmenden Einfluß auf die langsame Synchronisation der corticalen Strukturen zu haben*. Es ist bekannt, daß die langsame Synchronisation das Auftreten von einigen epileptischen Paroxysmen begünstigt, wie es z.B. während einer Entspannungsperiode oder während der langsamen EEG-Phase des Schlafes der Fall ist.

Andererseits blockiert die Stimulation der Reticularis das Entstehen von paroxysmalen Entladungen besonders von spike and wave-Komplexen, wie alle Zustände, die dazu neigen, eine rasche Aktivität von reduzierter Amplitude hervorzurufen (paradoxyer Schlaf). Die „rasche Synchronisation“, durch diese beiden Substanzen provoziert, hätte also den gleichen Wirkungsmechanismus wie die corticale Desynchronisation, die durch die Weckreaktion verursacht wird.

Sowohl die Wirkung dieser zwei Substanzen auf die Afferenzen als auch die Rolle des hemmenden Faktors über die langsame neuronische Synchronisation spricht also dem Valium und dem Mogadan eine besondere Wirksamkeit auf jene Epilepsieform zu, bei denen der Ausbruch von Paroxysmen eine Funktion des afferenten Reizeinstroms ist. Diese Epilepsieformen sind in Höhe des Cortex durch hypersynchrone Paroxysmen zusammen mit langsamen Wellen gekennzeichnet, wie z.B. beim Petit-mal in Form von Absencen und beim photosensiblen, myoklonischen Petit-mal und überhaupt beim Absence-Status. In klinischen Beobachtungen und experimentellen Ergebnissen finden diese hypothetischen Überlegungen weitgehende Bestätigung.

a) POIRÉ u. Mitarb. [8] haben bewiesen, daß die Entladungen von „spike and wave“ und „poly-spike and wave-Komplexen“ während der Photostimulation bei photosensiblen Epileptikern nach Valium i.v. Injektionen verschwinden. Um denselben Effekt zu erzielen, müßte man eine hundertfache Dosis von Trimetadion applizieren.

b) DOLCE u. NAQUET (in Vorbereitung) fanden bei Katzen eine hemmende Einwirkung auf fokale Anfälle unter dem Effekt von Valium.

c) Im Experiment erhöhen die Diazepine erheblich die Cardiazol-schwelle, während in der Klinik die Konvulsionen durch Elektroschock unbeeinflußt bleiben (MEHMET EKINSI [5]).

d) GASTAUT, der an Fälle von KUGLER und KÄSER erinnert, erzielte durch einzelne i.v. Gaben von Valium in mehreren Fällen die Unterbrechung eines Petit-mal-Status. Damit hält er dieses Medikament für das zur Zeit „spezifischste und unfehlbarste“ Mittel beim Petit-mal-Status.

Der anhand der experimentellen Ergebnisse angenommene Aktionsmechanismus kann mit der in der Klinik festgestellten Wirkung beider Substanzen auf einige Formen der Epilepsie (Petit-mal-Status, reine

Absencen, Absencen mit hypertonen, atonischen und automatischen Erscheinungen) verglichen werden. Die von uns angewandte Methodik scheint daher aussichtsreich für die experimentelle Testung.

Zusammenfassung

1. Mit der von PLAS u. NAQUET beschriebenen Ableitungsmethodik wird die Wirkung von Benzodiazepinen (Valium und Mogadan) auf corticale und tiefe Hirnstrukturen der Katze untersucht.

2. Beide Substanzen erzeugen eine *monorhythmische Synchronisation der raschen EEG-Frequenzen* (Zunahme der Amplitude schneller EEG-Wellen bei unveränderter Frequenz). Rasche Frequenzen überlagern auch die Aktivitäten des Hippocampus und sehr hohe Spindeln bis zu 400 μ V erscheinen im Bereich der Amygdala (latero-basaler Kern).

3. Die *Weckreaktion* über dem Gyrus cruciatus, supra-sylvius und ectosylvius durch Stimulierung der Formatio reticularis wird verkürzt, die Rhythmen sind langsamer und von größerer Amplitude. Mogadan und Valium wirken unterschiedlich auf „waxing and waning“ der rekrutierten Antwort: Mogadan blockiert die Spindeln, während sie unter Valium immer noch zu erhalten sind, wenn man die Reizschwelle erhöht.

4. Die *spezifischen und unspezifischen Reaktionspotentiale (evoked potentials)* im optischen System auf Lichtblitze und in der Formatio reticularis mesencephalis nach elektrischer Reizung des Ischiadicus oder der Formatio reticularis bulbaris zeigen eine *Verlängerung der Latenzzeit und eine Verminderung der Amplitude*, jedoch keine komplette Blockierung. Die durch Reizung der Amygdala hervorgerufenen Nachentladungen erfahren eine Veränderung der Form, eine Verkürzung und besonders eine Verminderung der Ausbreitung. Mogadan erhöht die Cardiazolschwelle um das Neunfache, Valium auf das Siebenfache.

5. Der unter Mogadan im chronischen Versuch beobachtete *Schlaf* unterscheidet sich durch die Abwesenheit der sonst vorhandenen langsamen Spindeln, während die raschen Spindeln über 16/sec unverändert bleiben. *Während des paradoxen Schlafes vermindern sich die Augenbewegungen bis zum Verschwinden.*

6. Wir vermuten, daß Mogadan und Valium die Erregungsausbreitungen in polysynaptischen Relais verzögern und langsame neuronale Synchronisationen *hemmen*. Die antiepileptische Wirkung auf Epilepsieformen mit hypersynchronen Paroxysmen und langsamen EEG-Wellen (petit-mal, Absencen) könnte damit zusammenhängen.

Literatur

1. BOMBERGER, PH., u. A. MATTHES: Eine neue Therapiemöglichkeit des Status epilepticus im Kindesalter mit Valium i.v. Z. Kinderheilk. **95**, 155–163 (1966).

2. GASTAUT, H., R. ROGER, H. SOULAYROL, H. LOB et C. A. TASSINARI: L'action du Diazepam (Valium) dans le traitement des formes non convulsives de l'épilepsie généralisée. *Rev. neurol.* **112**, 99—118 (1965).
3. — R. NAQUET, R. POIRÉ, and C. A. TASSINARI: Treatment of status epilepticus with diazepam (Valium). *Epilepsia* (im Druck 1967).
4. JASPER, H. H., and C. AJMONE-MARSAN: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Published by the National Research Council of Canada — Ottawa 2, Canada, 1960.
5. MEHMET EKINSKI, HSU, J. J. MORRIS BRUCK et R. A. BRAUN: Diazepam as an anticonvulsant agent in electroshock therapy. *Amer. J. Psychiat.* **120**, 903—904 (1964).
6. NAQUET, R., R. SOULAYROL, G. DOLCE, C. A. TASSINARI, R. BROUGHTON, and H. LOB: First attempt at treatment of experimental status epilepticus in animals and spontaneous status epilepticus in man with diazepam (Valium). *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **18**, 427 (1965).
7. PLAS, R., et R. NAQUET: Contribution à l'étude neurophysiologique de l'imipramine. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **155**, 840 (1961).
8. POIRÉ, R., M. DEGREAVE et L. BECK: Comparaison des propriétés anticonvulsivantes du chlor-diazépoxide (Librium) et du Diazepam (Valium), par l'étude électroclinique de l'inhibition des réponses praxysstiques à la stimulation phénotique intermittente. Note préliminaire. *C.R. Congrès de Psychiatrie et de Neurologie, Nancy*, 9—14 septembre 1963, pp. 570—582.

Dr. G. DOLCE
Neurochirurgische Klinik der Universität
6000 Frankfurt/Main