

Schlaf-EEG und Epilepsie bei Katzen mit chronischen epileptogenen Hirnläsionen*

G. DOLCE, D. BLÜMLER und H. FROMM

Neurochirurgische Klinik der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. H. RUF)

Eingegangen am 10. Februar 1968

Sleep EEG and Epilepsy in Cats with Chronic Epileptic Lesions

Summary. The activation of focal epileptic activities during wakefulness, slow and REM sleep was studied in chronic experiments in 20 epileptic cats (Kopeloff's method). The lesions were produced in the nucleus amygdaloideus (pars basolateralis), hippocampus dorsalis, formatio reticularis mesencephali and in the isocortex. Each animal was observed from between 3 to 60 days and a total of 442 hours of polygraphy (E.E.G., E.M.G., Eye movements) were recorded. Within the first 7 days all animals showed E.E.G. paroxysms and most of them showed seizures from the beginning of the second week.

In those cats with subcortical lesions there was no change detected in the duration, distribution and organisation of the different sleep phases. The paroxysmal E.E.G. activity seen in the wakeful animal were not activated or focalised during slow-wave sleep; in REM sleep the paroxysms disappeared completely, only a few spindles were seen.

Animals with lesions in the isocortex rarely showed paroxysms during the slow wave sleep. However, during REM sleep a clear focalisation was seen, although there was no additional activation in the area of the lesion.

In all animals the most significant of the paroxysms was seen during a state which we should like to describe as; "Awake without any motor activity". It is assumed that this state corresponds to the state of falling asleep in man.

Key-Words: Sleep EEG — Experimental Epilepsy — Cat.

Zusammenfassung. Die Frage der Wach- oder Schlaf-Aktivierung der fokalen Epilepsien wird bei 20 epileptischen Katzen im chronischen Experiment untersucht (Kopeloff-Methode). Die Narben wurden im Nucleus amygdaloideus (Pars basolateralis), Hippocampus dorsalis, Formatio reticularis mesencephali, Isocortex gesetzt. Bei einer Untersuchungsdauer der einzelnen Tiere zwischen 3 und 60 Tagen, wurden insgesamt 442 Std in Polygraphie (EEG, EMG, Augenbewegungen) abgeleitet. Die Tiere zeigten innerhalb der ersten 7 Tage Krampfpotentiale im EEG und die meisten ab der 2. Woche Krampfanfälle.

Bei Katzen mit subcorticalen Narben war keine Veränderung der Dauer, der Verteilung und der Organisation der einzelnen Schlafstadien nachweisbar. Die im Ruhe-EEG vorhandenen Paroxysmen wurden während des langsamen Schlafes nicht aktiviert und fokalisiert. Im paradoxen Schlaf waren die Krampfpotentiale

* Wesentliche Teile dieser Arbeit sollen von Herrn DIETER BLÜMLER der Medizinischen Fakultät Frankfurt am Main als Dissertation vorgelegt werden.

völlig desaktiviert, es traten einzelne Spindeln auf. Die Tiere mit Narben im Iso-cortex zeigten im langsamen Schlaf seltene Paroxysmen. Während der häufigeren kurzen Phasen des paradoxen Schlafes war eine Fokalisierung der Spalten im Bereich der Läsion nachweisbar, jedoch, keine Aktivierung. Bei allen Tieren war die ausgeprägteste Aktivierung der Krampfbereitschaft stets in dem von uns als „Wach mit motorischer Inaktivität“ bezeichnete Phase zu bemerken. Daher wird angenommen, daß dieser Zustand bei der Katze mit dem Einschlafstadium des Menschen vergleichbar ist.

Schlüsselwörter: Schlaf-EEG — Experimentelle Epilepsie — Katze.

EEG-Untersuchungen bei Epileptikern haben eine unterschiedliche Aktivierung von Krampfpotentialen in verschiedenen Schlafstadien bei fokalen und generalisierten Epilepsien gezeigt. Da über diese Befunde in der Literatur keine Einigkeit besteht, erschien es lohnend, tierexperimentell den Einfluß der Schlafstadien, insbesondere des paradoxen Schlafs, bei chronischen epileptogenen Hirnläsionen zu untersuchen.

Der Beschreibung des paradoxen Schlafes beim Gesunden durch ASERINSKI u. KLEITMANN folgten zahlreiche Arbeiten über das *Spontan-Schlaf-EEG bei Epileptikern*. CADILHAC u. PASSOUANT [4] haben 1963 bei 40 Fällen die Häufigkeit und Verteilung der Krampfpotentiale bei Epilepsien in den verschiedenen Schlafstadien untersucht. Sie fanden, daß sich während der Stadien des langsamen Schlafes im EEG die Paroxysmen der generalisierten und fokalen Epilepsien deutlich aktivieren. Im paradoxen Schlaf dagegen beschrieben sie bei generalisierten Epilepsien eine auffällige Verminderung bzw. Verschwinden der Paroxysmen. Im Gegensatz dazu blieben die Paroxysmen der fokalen Epilepsien im paradoxen Schlaf weiterbestehen. GASTAUT u. Mitarb. sahen anhand einer größeren Kasuistik [7–11] das gleiche Verhalten der Paroxysmen im Schlaf-EEG von generalisierten Epilepsiformen einerseits und fokalen Epilepsiformen andererseits. Sie betonen die daraus resultierende Bedeutung der Schlaf-Ableitung für die Differentialdiagnose der partiellen Epilepsie. Diese Befunde waren nicht nur Anlaß zu theoretischen Überlegungen, sondern sie sicherten dem Schlaf-EEG auch eine weitere praktische Bedeutung für die Klinik (SCHWARTZ, GUILBAUD, FISCHGOLD [14]). Zur EEG-Differentialdiagnose der generalisierten und partiellen Epilepsie schien somit in der Registrierung des Schlaf-EEGs eine gute diagnostische Methode gefunden worden zu sein (DOLCE [6]).

BANCAUD u. Mitarb. [2], ANDRIOLI u. Mitarb. [1] veröffentlichten jedoch bei späteren Untersuchungen 1965 und 1966 neue, nicht damit übereinstimmende Ergebnisse, die den Wert der Schlaf-EEG-Ableitung für die Differentialdiagnose der Epilepsie beeinträchtigten. Diese Autoren hielten vor allem die Aktivierung der fokalen Epilepsiformen während des paradoxen Schlafes zur differentialdiagnostischen Wertung nicht für hinreichend signifikant.

Die vorliegende Arbeit soll ein tierexperimenteller Beitrag zu dieser Frage sein. Wir haben unsere Untersuchungen an Katzen durchgeführt, bei denen nach der Methode von KOPELOFF [13] eine chronische experimentelle Epilepsie durch Aluminium-Hydroxyd erzeugt wurde. Die entstandenen Glia-Narben verursachen eine fokale Epilepsie. Diese scheint uns in etwa mit der in der Klinik vorkommenden posttraumatischen partiellen Epilepsie vergleichbar zu sein.

Methodik

Die mit Nembutal narkotisierten Katzen wurden auf dem stereotaktischen Apparat fixiert. Entsprechend den Koordinaten aus dem Atlas von JASPERs u. AJMONE-MARSAN [12] wurde mittels einer Tropfspritze eine intracerebrale Läsion gesetzt. Von im Schäeldach implantierten Schrauben (frontal, temporal bzw. occipital beiderseits) wurde über eine fixierte Steckdose monopolar das EEG abgeleitet. Die Augenbewegungen wurden von Schraubenelektroden im Orbitaldach, das EMG durch Stahl- bzw. Goldlitzten von der Nackenmuskulatur abgeleitet.

Von so 29 vorbereiteten Tieren waren nur 20 für unsere chronischen Versuche geeignet. Im einzelnen wurden folgende Läsionen gesetzt: 9mal Nucleus amygdaloideus (Pars basolateralis), 3mal Substantia reticularis mesencephali, 3mal dorsaler Hippocampus, 3mal Isocortex und zwar im Bereich des Gyrus sigmoideus, supra-sylvius anterior und supra-sylvius posterior. Unter denselben Bedingungen wurden 2 gesunde Katzen ohne Aluminiumläsion als Kontrolle im Leerversuch abgeleitet. Insgesamt wurden die Tiere 442 Std abgeleitet. Die Dauer der einzelnen Versuche und Ableitungen ist in der Tabelle ersichtlich. Alle Tiere wurden mehrmals wöchentlich einige Stunden abgeleitet. In jeder Gruppe wurde mindestens eine 24stündige Ableitung vorgenommen und die Läsion histologisch kontrolliert. Die Ableitung in Polygraphie (EEG, EMG und Augenbewegungen) wurde mit einem Schwarzer 8-Kanal-Gerät und Elema-Schoenander 12-Kanal-Gerät registriert. Dabei konnten sich die Tiere frei im Käfig ohne Abschirmung gegen Geräusche und Licht bewegen.

Ergebnisse

Von allen polygraphischen Ableitungen wurde ein Hypnogramm angefertigt, das die Verteilung und die Dauer der einzelnen Schlaf- und Wachstadien graphisch darstellt. Die durchschnittliche Schlafdauer und die prozentuale Verteilung der Schlafstadien werden für jedes Tier errechnet (siehe Tabelle sowie Abb. 1 und 2).

Bei allen Tieren waren im Verhältnis drei Zustände zu unterscheiden:

1. Die Katze ist wach und motorisch aktiv, (sie bewegt die Augen, sie frisst, sie leckt sich usw.).
2. Die Katze ist wach und ruhig. Sie ist motorisch inaktiv.
3. Die Katze schläft. Aufgrund der polygraphischen Ableitung war hierbei der Schlaf deutlich in zwei Stadien unterteilbar: Langsamer Schlaf und paradoxer Schlaf.

Die Analyse der polygraphischen Ableitungen ergab für die verschiedenen Versuchstiergruppen folgendes:

Katzen mit Läsionen im Nucleus amygdaloideus

Im *Wachzustand* (Ableitungsdauer 86 Std bei 9 Katzen). Wir konnten bei motorischer Aktivität fast keine EEG-Veränderungen feststellen. Nur während der motorischen Ruhe traten pathologische Aktivitäten als paroxysmale Entladungen von Spikes oder steilen Wellen schon 5 Tage nach Setzen der Läsion auf. Die paroxysmalen Entladungen (Dauer 1–20 sec) konnten entweder bisynchron oder asynchron über beiden Hemisphären beobachtet werden. Meistens waren sie aber auf der kranken Seite deutlich betont. Im Durchschnitt zeigten sich diese Entladungen 400 msec nach Eintreten der motorischen Ruhe (Abb. 3). Fast immer war deutlich

Tabelle

Tier No.	anatomischer Sitz der epileptogenen Narbe	Koordinaten	Beobachtungs- dauer in Tagen	Gesamtableitungs- zeit in Std	Schlaf % der gesamten Ableitungszeit	Paradoixer Schlaf % des gesamten Schlafes
1	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)	Anterior + 10,5	18	20	54	16
2	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)	Lateral 10 Horizontal -6	31	25	50	21
3	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)		3	3	46	19
4	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)		35	15	49	24
5	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)		37	20	52	23
6	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)		28	30	58	25
7	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)		28	22	47	16
8	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)		17	24	56	22
9	N. amygdaloideus (Pars basolateralis)		30	20	57	30

10	Hippocampus dorsalis	Anterior + 3	28	35	45	23
11	Hippocampus dorsalis	Lateral 6	21	18	48	18
12	Hippocampus dorsalis	Horizontal + 7	8	7	46	11
13	Substantia reticularis mesencephali	Anterior + 2	52	19	40	15
14	Substantia reticularis mesencephali	Lateral 2,5	17	12	52	21
15	Substantia reticularis mesencephali	Horizontal - 2,5				
16	Isocortex, gyrus sylvius, anterior		18	10	19	26
17	Isocortex, gyrus signoi- deus posterior		21	16	33	16
18	Isocortex, gyrus sylvius posterior		11	20	37	24
19	Ohne Läsion		8	29	42	19
20	Ohne Läsion		60	72	54	23
	Summe	482 Tage		442 Std	47%	21%

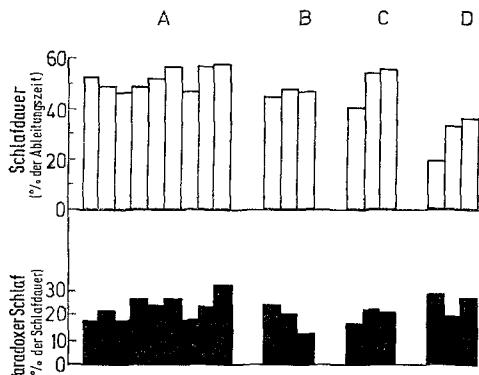


Abb. 1. *Schlafdauer und Anteil des paradoxen Schlafes im registrierten EEG.* A Katzen mit Aluminium-Hydroxyd-Läsion im Nucleus amygdaloideus (Pars basolateralis); B im Hippocampus dorsalis; C in der Formatio reticularis mesencephali; D im Isocortex. Hell: Prozentuale Schlafdauer zur gesamten Ableitungsdauer. Dunkel: Prozentuale paradoxer Schlafdauer zur gesamten Schlafdauer

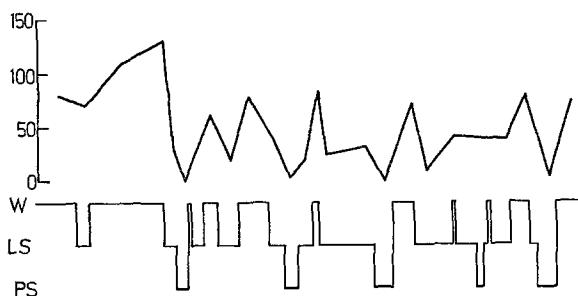


Abb. 2. *Hypnogramm 26 Tage nach Setzen der Läsion im Nucleus amygdaloideus.* LS langsamer Schlaf; PS paradoxer Schlaf. Die obere Kurve zeigt die innerhalb von jeweils 30 sec gezählten Krampfpotentiale

zu erkennen, daß der erneute Beginn der motorischen Aktivität die Entladungen im EEG unterbrach. Die Augenbewegungen begannen im Durchschnitt 160 msec vor dem Aufhören der paroxysmalen Entladungen. Die nach 10 Tagen im EEG vorhandenen Krampfpotentiale nahmen auch im weiteren Verlauf quantitativ nicht zu und zeigten keine Veränderung im Sinne einer Fokalisation bzw. Generalisation. Im Schlaf konnten wir keine nennenswerte Abweichung von den durchschnittlichen Werten der Verteilung und Organisation der einzelnen EEG-Schlafphasen feststellen.

Im *langsaamen Schlaf* (Ableitungsdauer 74 Std) war bei einigen Tieren eine Asymmetrie zwischen beiden Hemisphären vorhanden. Die langsamten Wellen waren auf der kranken Seite noch langsamer und von größerer Amplitude. Allerdings traten die Spindeln nie signifikant asymmetrisch auf.

Während dieser Schlafstadien konnten wir nie eine Aktivierung der im Wachzustand schon vorhandenen Krampfpotentiale beobachten.

Im *paradoxen Schlaf* (20 Std) bestand der Grundrhythmus aus Aktivitäten niedriger Amplituden und neigte zu Frequenzschwankungen. Er war nicht auffällig

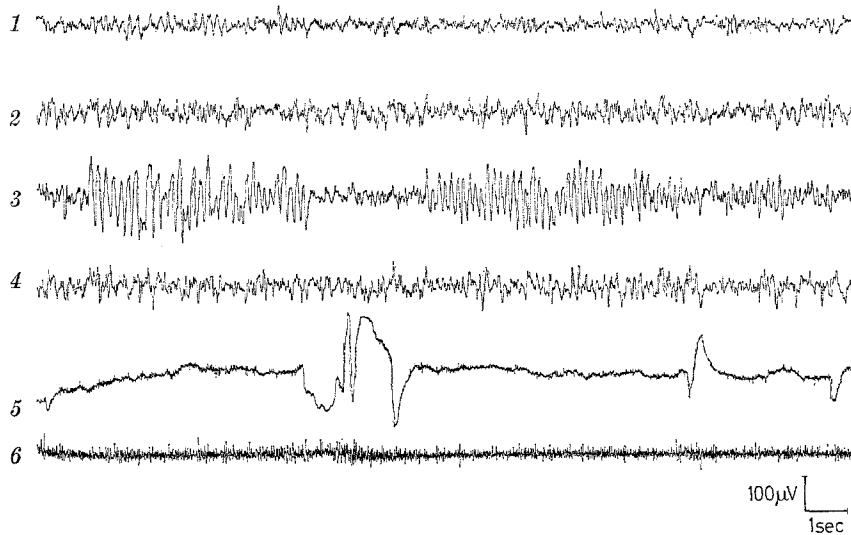


Abb. 3. *Polygraphische Ableitung 12 Tage nach Setzen der Läsion im Nucleus amygdaloideus links (Pars basolateralis). Wachzustand. Auftreten von deutlichen Paroxysmen links (Kanal 3) während der motorischen Ruhe (Aufhören der Augenbewegungen Kanal 5). 1 Motorischer Cortex rechts; 2 Assoziativer Cortex rechts; 3 Motorischer Cortex links; 4 Assoziativer Cortex links; 5 Augenbewegungen; 6 EMG der Nackenmuskulatur*

gegenüber der Norm verändert. Bemerkenswert waren lediglich einige Spindeln auf der kranken Seite, die jedoch nur selten beobachtet wurden. Im allgemeinen waren die im Ruhe-EEG vorhandenen Krampfpotentiale im paradoxen Schlaf völlig verschwunden (Abb. 4).

Katzen mit Läsion in der Formatio reticularis mesencephali

Im Wachzustand (Ableitungsdauer 29 Std bei 3 Katzen). Wir konnten während der motorischen Aktivität seltene EEG-Veränderungen in Form von einzelnen paroxysmalen Entladungen (Dauer 1–4/sec) von steilen und spitzen Wellen feststellen. Bemerkenswert war, daß diese Entladungen von steilen, spitzen Wellen und SW-Komplexen nur während des Wachzustandes in Wellenserien auftraten, wobei ihre Aktivierung vom Aufhören der motorischen Betätigung abhängig war. Mit dem Einsetzen von motorischer Aktivität (Augenbewegungen) wurden die Entladungen meistens, jedoch nicht immer, unterbrochen.

Die meist bisynchronen Paroxysmen waren gelegentlich auch asynchron zu beobachten. Auffälligerweise traten diese asynchronen Entladungen auf der kontralateralen Seite der Läsion auf. Die ersten pathologischen Aktivitäten haben wir schon 7 Tage nach Setzen der Läsion festgestellt.

Im *Schlaf* konnten wir keine nennenswerte Abweichung von den durchschnittlichen Werten der Schlafdauer und Organisation der EEG-Schlafstadien feststellen.

Im *langsamem Schlaf* (Ableitungsdauer 22 Std) war stets eine Asymmetrie der Aktivitäten zu verzeichnen. Über der nicht von der Läsion betroffenen Hemisphäre, d. h., auf der Seite, auf der auch im Wachzustand die meisten Krampfpotentiale

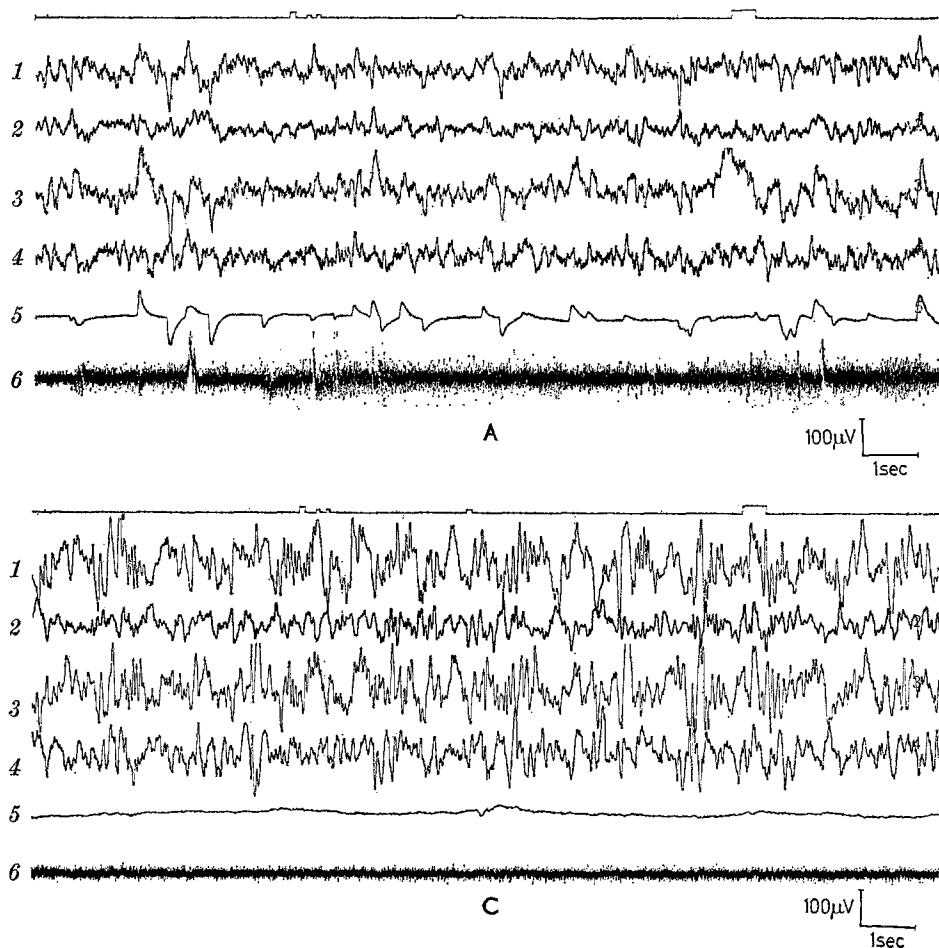
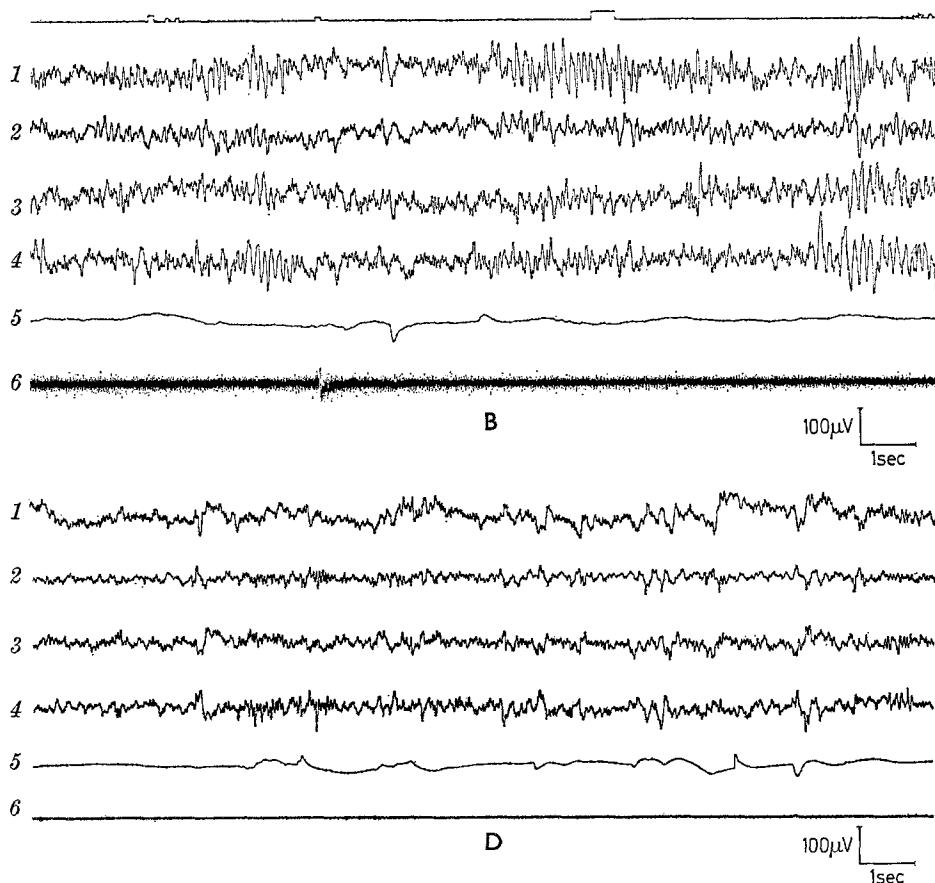


Abb. 4A—D. Polygraphische Ableitung 15 Tage nach Setzen der Läsion im linken *Nucleus amygdaloideus* (Pars basolateralis). Im Wachzustand mit aktiven Bewegungen des Tieres (A) treten keine Krampfpotentiale auf, während solche im Wachzustand ohne motorische Aktivität (B) sichtlich nachweisbar sind (Aktivierung). Im langen Schlaf (C) zeigte sich keine Aktivierung, wie auch im paradoxen Schlaf (D), wo einzelne Spindeln vorhanden sind. 1 Motorischer Cortex rechts; 2 Assoziativer Cortex rechts; 3 Motorischer Cortex links; 4 Assoziativer Cortex links; 5 Augenbewegungen; 6 EMG der Nackenmuskulatur; A Wach, motorisch aktiv; B Wach, motorisch inaktiv; C Langsamer Schlaf; D Paradoxer Schlaf

erschienen, wurden langsame Wellen noch langsamer und zeigten größere Amplituden als auf der Gegenseite. Die Spindeln traten im allgemeinen symmetrisch auf. Bei dieser Gruppe konnten wir im langsamen Schlaf einzelne, seltene paroxysmale Entladungen von angedeuteten SW-Komplexen (Dauer der Entladungen 1—2 sec) beobachten.



Im *paradoxen Schlaf* (Ableitungsdauer 5 Std) zeigten sich keine Abweichungen von der Norm, wenn man von einzelnen, sehr seltenen Spindeln absieht. Die im Wachzustand vorhandenen Krampfpotentiale waren während dieses Schlafstadiums fast völlig desaktiviert (Abb. 5 A).

Katzen mit Läsion des Hippocampus dorsalis

In dieser Gruppe (Ableitungsdauer 32 Std bei 3 Katzen) traten die ersten pathologischen Aktivitäten im EEG innerhalb der 1. Woche auf. Nach 16 Tagen wurden häufige Krampfanfälle beobachtet. Die in Form von kurzen paroxysmalen Entladungen organisierten Krampfpotentiale konnten im EEG meistens während des Wachzustandes ohne motorische Aktivität registriert werden.

Im *langsamem Schlaf* (23 Std) war keine Aktivierung der schon in Ruhe vorhandenen Paroxysmen festzustellen, jedoch waren mitunter Asymmetrien des Grundrhythmus vorhanden.

Im *paradoxen Schlaf* (5 Std) fand sich keine Auffälligkeit der EEG-Aktivitäten. Es bestand eine völlige Desaktivierung der Krampfpotentiale.

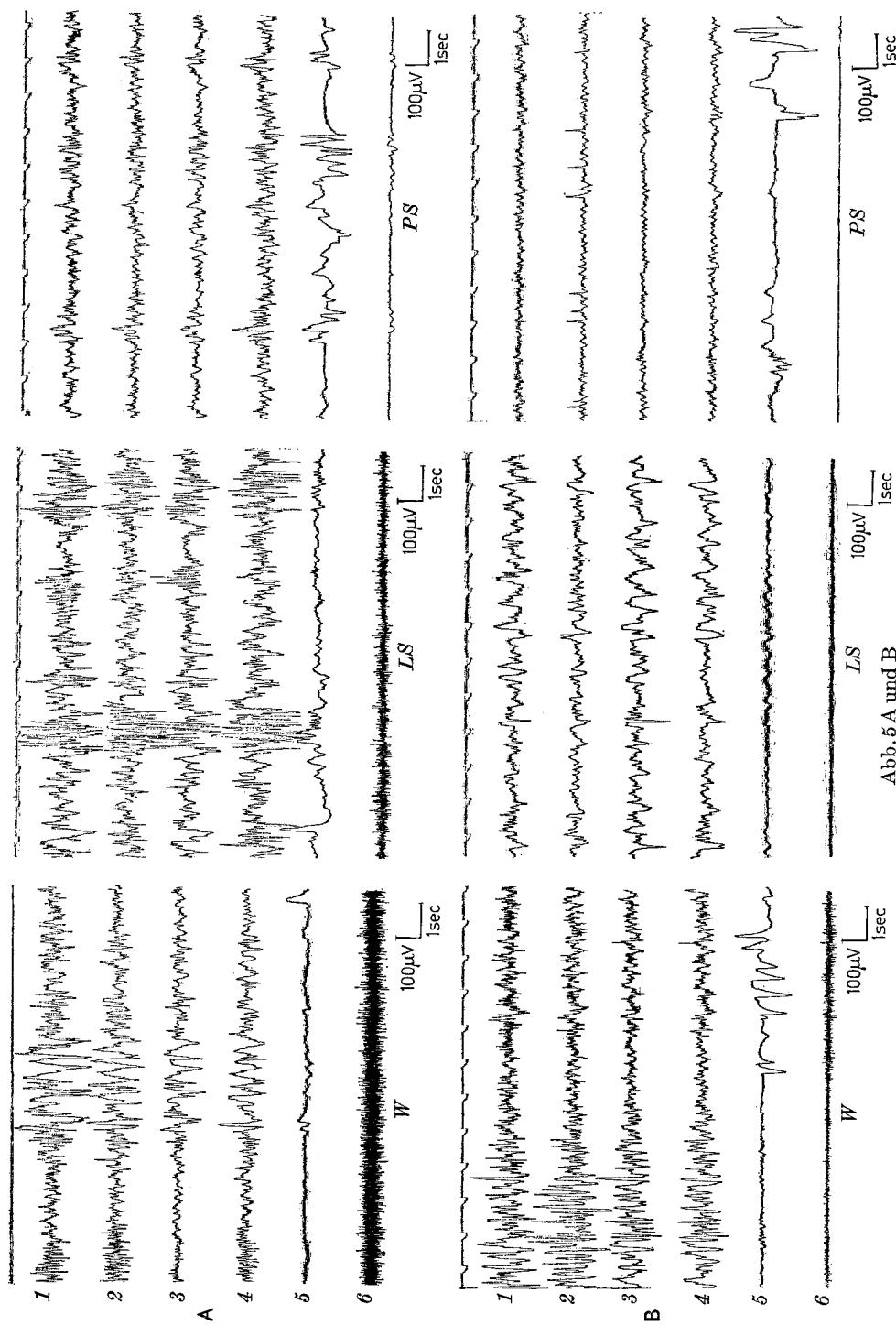


Abb. 5 A und B

Katzen mit Läsionen im Isocortex

Im *Wachzustand* (32 Std bei 3 Katzen) haben wir nach der 2. Woche Krampfanfälle gesehen. Bei allen Tieren waren im EEG schon in den ersten Tagen nach Setzen der Läsion Krampfpotentiale nachweisbar. Obwohl es sich um eine fokale Läsion handelte, traten die paroxysmalen Entladungen auch bisynchron über beiden Hemisphären auf, sie waren jedoch auf der kranken Seite deutlich betont und meistens asynchron. Die zeitliche Entwicklung und Verteilung der Krampfpotentiale zeigten eine Tendenz zur Ausbreitung und Generalisation, d. h., die Entladungen wurden mehr und mehr bisynchron. Im Wachzustand aktivierten sich die Krampfpotentiale meist nur dann, wenn die Tiere motorisch inaktiv waren.

Im *Schlaf* konnten wir eine bemerkenswerte Änderung der Organisation des Hypnogramms feststellen. Die Tiere dieser Gruppe zeigten verkürzte Stadien paradoxen Schlafes.

Im *langsamem Schlaf* (Ableitungsdauer 11 Std) konnten wir keine besondere Aktivierung der Krampfpotentiale beobachten, jedoch sahen wir einzelne Entladungen von isolierten steilen Wellen sowohl über der kranken als auch über der kontralateralen Hemisphäre. Im langsamen Schlaf konnten wir auch einige bisynchrone paroxysmale Entladungen von SW-Komplexen nachweisen. Über der von der Läsion betroffenen Hemisphäre waren die langsamen Wellen langsamer und von höherer Amplitude.

Im *paradoxen Schlaf* (Ableitungsdauer 3 Std) war keine auffällige Veränderung der für dieses Stadium charakteristischen Grundaktivität festzustellen. Die im Wachzustand vorhandenen paroxysmalen Entladungen waren erheblich desaktiviert. Es traten jedoch während des paradoxen Schlafes einzelne, meist negative Spitzen von 200 μ V (50 msec-Dauer) über der von der Läsion betroffenen Hemisphäre auf.

Bei der Katze, bei der die Läsion im Bereich des Gyrus supra-sylvius anterior lag und bei der sich im Wachzustand ein deutlicher Krampffocus entwickelt hatte, konnten wir gerade während des paradoxen Schlafes zahlreiche einzeln auftretende Spitzen über der Läsion beobachten (Abb. 5 B).

Diskussion

Wir haben die experimentelle Epilepsie nach der Methode von KOPELOFF ausgewählt, da bei dieser die epileptischen Erscheinungen nicht von einem chemischen Agens sondern von einer glialen Narbe ausgelöst werden. Damit ist sie der in der Klinik beobachteten partiellen

Abb. 5 A und B. *Polygraphische Ableitung im Wachzustand, im langsamem Schlaf und paradoxen Schlaf bei einer Katze mit subcorticaler Läsion (A) und einer Katze mit corticaler Läsion (B).* — Bei beiden Tieren deutliche Aktivierung der Krampfbereitschaft im Wachzustand ohne Bewegung (W). Im langsamem Schlaf keine Aktivierung bei beiden Tieren (LS). Im paradoxen Schlaf (PS) beim Tier mit Isocortex-Läsion einzelne, deutlich fokalisierte Spitzen im Bereich der Läsion, dazu beim Tier mit subcorticaler Läsion keine Aktivierung. 1 Motorischer Cortex rechts; 2 Assoziativer Cortex rechts; 3 Motorischer Cortex links; 4 Assoziativer Cortex links; 5 Augenbewegungen; 6 EMG der Nackenmuskulatur. A 40 Tage nach Setzen der Läsion in der Formatio reticularis mesencephali links; B 5 Tage nach Setzen der Läsion im Isocortex (Gyrus supra-sylvius anterior rechts); W Wach; LS Langsamer Schlaf; PS Paradoxer Schlaf

Epilepsie vergleichbar. Die Versuchstiere hatten abgegrenzte, anatomisch kontrollierte Läsionen in bestimmten Bezirken. (Nucleus amygdaloideus Pars basolateralis, Hippocampus dorsalis, Formatio reticularis mesencephali, Isocortex.) Wir haben absichtlich unsere Untersuchungen innerhalb der ersten 2 Monate nach Setzen der Läsion durchgeführt, um das Modell einer partiellen Epilepsie ohne spätere sekundäre Generalisation untersuchen zu können. Die gegebenen Versuchsbedingungen erlaubten es uns nicht, die klinischen Anfälle fortlaufend zu registrieren; diese wurden deshalb nur sporadisch beobachtet. Daher beziehen sich die vorgelegten umfangreichen Befunde nur auf die EEG-Erscheinungen des Wach- und Schlafstadiums.

Obwohl die anatomischen Läsionen bei allen Tieren genau umschrieben waren, konnten wir im EEG schon während der 1. Woche sowohl generalisierte Krampfpotentiale (in Form bisynchroner paroxysmaler Entladungen, von Spitzen, steilen Wellen und seltenen SW-Komplexen) als auch fokalisierte auf der Seite der Läsionen beobachten. Die epileptischen Entladungen traten bei den Tieren im Wachzustand nur während völliger motorischer Ruhe auf. Das heißt, im EEG waren während aktiver Bewegungen praktisch keine Krampfpotentiale festzustellen. Alle Paroxysmen sowohl die fokalisierten als auch die generalisierten, hatten eine Dauer von 1—20 sec und traten durchschnittlich 400 msec nach Aufhören jeglicher motorischer Betätigung auf (Abb. 3). In der Regel unterbrach der Wiederbeginn der Motorik die Entladungen. Dieser das Auftreten von Krampfpotentialen begünstigende Zustand war ohne Beziehung zu den Schlafphasen, d. h., er trat nicht vor oder nach einer Schlafphase auf.

Im EEG gelang es nicht, besondere Eigenschaften dieses Stadiums herauszustellen: Die Frequenz, Amplitude und Verteilung der Rhythmen zeigten keine faßbaren Veränderungen im Vergleich zu dem Wachstadium mit Bewegungen und völliger Desaktivierung der Krampfpotentiale. Die beobachtete Unterbrechung der Krampfpotentiale im EEG während der Bewegungen im Wachzustand läßt sich wahrscheinlich mit der von BAUMGARTEN u. Mitarb. [3] beschriebenen Beeinflussung der Formatio reticularis mesencephali durch die Aktivierung der Zellen im motorischen Cortex erklären. Sie beobachteten bei intracellulärer Ableitung an Katzen daß eine Aktivitätssteigerung der motorischen Zellen der spezifischen Area mit einer gleichzeitigen Zunahme der Aktivität der Zellen der Formatio reticularis mesencephali einherging. Das bedeutet, daß beim Auftreten der Motorik gleichzeitig eine Aktivierung der Formatio reticularis stattfindet, die durch eine Desynchronisation im EEG gekennzeichnet ist. Dies könnte die nahezu vollständige Desaktivierung der Entladungen im Wachzustand während der motorischen Betätigung erklären. Hört andererseits der aktivierende Einfluß des motorischen Cortex auf die Formatio reticularis auf (motorische Ruhe), so kommt

wahrscheinlich eine Synchronisation zustande, die für die Entstehung der paroxysmalen Entladungen besonders günstig ist.

Bei den Katzen mit chronischen epileptogenen Hirnläsionen haben wir im Schlaf-EEG zwei Fragen untersucht:

a) Beeinflussung der Verteilung und der Organisation der Schlafstadien durch die Epilepsie.

b) Die Aktivierung der Krampfpotentiale im EEG während des Schlafes.

Ad a): Die Tiere mit epileptogenen Narben im subcorticalen Bereich zeigen im Vergleich zu Kontrolltieren und auch zu den aus der Literatur bekannten Angaben keine nennenswerte quantitative bzw. prozentuale Veränderung der Dauer des langsamen und des paradoxen Schlafes. Während des langsamen Schlafes sind über der durch die Läsion betroffenen Hemisphäre die Wellen langsamer und von größerer Amplitude, so daß eine Asymmetrie des Grundrhythmus zu erkennen ist. Wir haben diesen Veränderungen keine Bedeutung im Sinne einer Krampfbereitschaft zugemessen. Die Spindelaktivitäten zeigen keine Besonderheit und keine Asymmetrie in der Verteilung. Im paradoxen Schlaf ist keine Veränderung des Grundrhythmus festzustellen. Lediglich einige Spindeln sind auf der von der Läsion betroffenen Seite zu beobachten. Dagegen ist bei den Tieren mit corticalen Läsionen eine bemerkenswerte Veränderung des Hypnogramms vorhanden. Obwohl prozentual zur Gesamtschlafdauer der paradoxe Schlaf nicht signifikant verändert scheint, treten doch wesentlich häufiger kürzere paradoxe Schlafphasen auf.

DI PAOLA u. ROSSI [5] konnten nachweisen, daß die elektrische Reizung in Cortexarealen während des langsamen Schlafes paradoxen Schlaf induziert. Wir vermuten, daß die aufgrund der epileptogenen Narbe entstandene Entladung denselben Effekt wie die elektrische Stimulation hat. Allerdings konnten wir in unseren Untersuchungen keine Beziehung zwischen den seltenen paroxysmalen Entladungen im langsamen Schlaf und dem Auftreten von paradoxem Schlaf feststellen. Daß die Entstehung des paradoxen Schlafes durch den Einfluß von corticalen epileptogenen Narben begünstigt wird, soll noch durch ein größeres Material bestätigt werden.

Ad b). Bei den Tieren, die eine Läsion im Nucleus amygdaloideus oder im Hippocampus dorsalis hatten, war im langsamen Schlaf keine Entladung von spitzen, steilen Wellen oder SW-Komplexen nachzuweisen. Bei Läsionen in der Formatio reticularis mesencephali und besonders bei Läsionen im Isocortex konnten wir im langsamen Schlaf einzelne, stets generalisierte paroxysmale Entladungen beobachten. Im paradoxen Schlaf zeigten alle Tiere mit subcorticalen Läsionen eine vollkommene Desaktivierung der Krampfbereitschaft im EEG. Bei den Tieren mit

Läsionen im Isocortex traten jedoch im paradoxen Schlaf deutliche Spitzen auf, die als Fokalisation aufzufassen sind.

Wenn man die paroxysmale Entladung von spitzen, steilen Wellen und sehr seltenen SW-Komplexen im Wachzustand ohne motorische Betätigung quantitativ auswertet und mit der Zahl der Entladungen im langsamen Schlaf vergleicht, ist festzustellen, daß die im Wachzustand vorhandene Krampfbereitschaft im langsamen Schlaf deaktiviert wird. Das gleiche gilt für den paradoxen Schlaf. Die Krampfpotentiale jedoch, die durch epileptogene Narben im Isocortex entstanden waren, konnten im paradoxen Schlaf zwar nicht aktiviert, aber fokalisiert nachgewiesen werden. Deshalb erscheint auch nach unserem Material die Annahme einer anatomisch-elektroenzephalographischen Korrelation zur Unterteilung von corticalen und subcorticalen Läsionen gerechtfertigt zu sein.

Die gewonnenen experimentellen Ergebnisse erlauben folgende Überlegungen:

1. Im paradoxen Schlaf lassen sich die von fokalen Narben verursachten Epilepsien unterscheiden in Formen mit corticalen und subcorticalen Läsionen. Dieser Unterschied könnte die Diskrepanz der bisherigen klinischen Mitteilungen der verschiedenen Autoren erklären.

2. Im Gegensatz zu den klinischen Erfahrungen bei Menschen fehlt im Experiment die Aktivierung der Krampfbereitschaft aller Epilepsieformen während des langsamen Schlafes.

Diese Abweichung zwischen Klinik und Experiment ist möglicherweise nur eine scheinbare. Denn beim Menschen kennt man fünf Schlafstadien; die Aktivierung des EEG's aller Epilepsieformen erfolgt meistens im Einschlafstadium (IA, IB, II), während in den Schlafstadien III und IV (eigentlicher langsamer Schlaf) die Aktivierung nachläßt. Bei Katzen dagegen kennt man im EEG nur die Stadien des langsamen und des paradoxen Schlafes; Einschlafstadien lassen sich nicht abgrenzen. In unseren Kurven waren vier verschiedene Phasen ersichtlich: Wach bei motorischer Aktivität, wach bei motorischer Inaktivität, langsamer Schlaf, paradoxer Schlaf. Die ausgeprägteste Aktivierung der Krampfbereitschaft war bei allen untersuchten Tieren stets in der von uns als „wach mit motorischer Inaktivität“ bezeichneten Phase festzustellen. Obwohl es uns nicht gelungen ist, die EEG-Eigenschaften dieser Phase zu determinieren, und es auch nicht möglich ist, die Korrelation zu den Schwankungen der Vigilanz im Tierversuch zu erfassen, liegt es nahe, anzunehmen, daß dieses Stadium im Tierexperiment mit dem Einschlafstadium des Menschen übereinstimmt. Die Ereignisse des Einschlafens würden also sowohl in der Klinik als auch im Experiment die Aktivierung der Krampfbereitschaft bei allen Epilepsieformen begünstigen.

Wir danken Herrn Dr. R. NAQUET, Direktor des Laboratoires de Neurophysiologie appliquée du Centre National de la Recherche Scientifique Marseille, für die wertvolle Anregung zu dieser Arbeit, die im Jahre 1963 in seinem Laboratorium begonnen wurde.

Literatur

1. ANDRIOLI, G., F. ANGELELLI, P. BERGONZI, P. CANTORE, A. FERRONI, A. GENTILOMO, S. MINGRINO, G. B. RICCI, G. ROSADINI e G. F. ROSSI: Inquadramento diagnostico dell'epilettico in Neurochirurgia. *Minerva neurochir.* **10**, 49—144 (1966).
2. BANCAUD, J., J. TALARAIICH, M. BORDAS-FERRER, J. L. AUBER et H. MARCHAND: Les accès épileptiques au cours du sommeil de nuit. In: *Le sommeil de nuit normal et pathologique*, pp. 255—274, Paris: Masson 1965.
3. BAUMGARTEN, R. VON, A. MOLLICA e G. MORUZZI: Modulazione della frequenza di scarica dei neuroni bulboreticolari prodotta con stricnizzazione dell'area corticale mortrice. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **29**, 1376 (1953).
4. CADILHAC, J., et P. PASSOUANT: L'influence des différentes phases du sommeil nocturne sur les décharges épileptiques chez l'homme. In: M. JOUVET (ed.): *Aspects anatomo-fonctionnelles de la physiologie du sommeil. Colloques Internationaux du Centre National de la Recherche Scientifique*, pp. 555 à 570. Paris: CNRS 1965.
5. DR PAOLA, M., e G. F. ROSSI: Induzione del sonno desincronizzato nel gatto mediante stimolazione elettrica di diverse aree della corteccia cerebrale. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **41**, 659—661 (1964).
6. DOLCE, G., e C. A. TASSINARI: L'E.E.G. nel sonno. In: *La elettroencefalografia nella clinica e nella pratica*. Roma: E.I.A.S. 1965.
7. GASTAUT, H., M. BALLETO, J. RHODE, C. BATINI et J. FRESSY: Etude du sommeil nocturne de 9 sujets présentant un état de mal épileptique généralisé ou focalisé. *Rev. neurol.* **108**, 173 (1963).
8. — C. BATINI, R. BROUGHTON, J. FRESSY et C. A. TASSINARI: Etude électrographique des manifestations paroxystiques, non-épileptiques au cours du sommeil nocturne. *Rev. neurol.* **110**, 309—310 (1964).
9. — — and J. FRESSY: On epileptic attacks recorded during the night sleep of epileptic children. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 142 (1963).
10. — — R. BROUGHTON et C. A. TASSINARI: Etude électrographique du sommeil nocturne chez les épileptiques. *Rev. neurol.* **110**, 311—313 (1964).
11. — — — — and F. VITTINI: Etude électroencephalographique des phénomènes épisodiques épileptiques au cours du sommeil. In: *Le sommeil de nuit normal et pathologique*, pp. 239—254. Paris: Masson 1965.
12. JASPER, H. H., and C. AJMONE-MARSAN: A stereotaxic atlas of the deencephalon of the cat. Publ. by National Research Council of Canada. OH... 2/1960.
13. KOPELOFF, N., J. R. WHITTIER, B. L. PACELLA, and L. KOPELOFF: The epileptogenic effect of subcortical alumina cream in the rhesus monkey. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **2**, 163—168 (1950).
14. SCHWARTZ, B. A., G. GUILBAUD, and H. FISCHGOLD: Single and multiple spikes in the night sleep of epileptics. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **16**, 56—67 (1964).

Dr. G. DOLCE
Neurochirurgische Klinik
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
6000 Frankfurt (Main)
Heinrich Hoffmann-Straße 10