

# Die bioelektrisch kontrollierte Krampfbehandlung der endogenen Psychosen in Narkose und Relaxation

## II. EEG und Interpretation des Pentamethylentetrazolkrampfes

B. ROTH und J. STEIN

Neurologische Klinik der Karls-Universität Prag  
(Direktor: Prof. Dr. O. STARÝ, Dr. Sc.)

H. SCHULZ und J. MÜLLER

Psychiatrische und Nervenlinik der Humboldt-Universität Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. K. LEONHARD)

Eingegangen am 18. April 1968/20. September 1968

### *Bioelectrically Controlled Convulsion Treatment of Endogenous Psychoses under General Anaesthesia and Muscular Relaxation*

#### *II. EEG and Neurophysiological Interpretation of the Metrazol Convulsion*

**Summary.** The EEG of convulsions induced by Metrazol under general anaesthesia and muscular relaxation was studied in 86 patients with endogenous psychoses. 621 seizures were analysed. The authors distinguished the following 8 successive stages of the seizure: 1. Desynchronization, 2. bursts of "polyspikes and wave" complexes, 3. second phase of desynchronization, 4. rhythmical, sinusoidal high voltage activity of a frequency of approximately 10c/s, 5. spike and wave complexes, 6. phase of isoelectricity, 7. episodic delta activity, 8. diffuse delta activity.

The initial clonic stage of the seizure corresponds to EEG phase 2, the tonic stage to phases 3 and 4, the clonic stage to phase 5, the postictal period to phase 6 to 8.

The authors analysed the neurophysiological mechanisms of the different stages studied; they consider that the convulsion induced by Metrazol is a suitable model of the major epileptic seizure. In their opinion, phase 2 is due to a partial activation of non-specific thalamic nuclei. Phase 4 is considered to be a recruiting reaction. The clonic and the isoelectric stages are produced by an activation of an antiepileptic caudato-thalamic inhibitory system, which first rhythmically interrupts, and later fully suppresses, the epileptic activity.

**Key-Words:** Metrazol Convulsion — EEG stages — Interpretation of cerebral mechanisms.

**Zusammenfassung.** Das EEG des Pentamethylentetrazolkrampfes (PK) in Narkose und Relaxation wurde bei 86 Patienten mit endogenen Psychosen untersucht. Insgesamt wurden 621 Anfälle analysiert. Das EEG des Anfalls haben die Verfasser in 8 aufeinanderfolgende Stadien eingeteilt: 1. Desynchronisierung, 2. Ausbrüche von Komplexen in Form von „polyspikes-waves“, 3. erneute Desynchronisierung, 4. spannungshohe, rhythmische, sinusoidale Aktivität von ungefähr

10/s, 5. sw-Komplexe, 6. isoelektrisches Stadium, 7. episodische Deltaaktivität, 8. diffuse Deltaaktivität. Vom klinischen Standpunkt entspricht dem 2. Stadium das sog. klonische Vorstadium, dem 3. und 4. Stadium die tonische und dem 5. Stadium die klonische Krampfphase, dem 6.—8. Stadium die postparoxysmale Periode.

Die Verfasser interpretieren die neurophysiologischen Entstehungsmechanismen der einzelnen beschriebenen Stadien, wobei sie den PK für ein geeignetes Modell des epileptischen grand mal-Anfalles halten. Das 2. Stadium wird als partielle Aktivierung unspezifischer Thalamuskern gedeutet, das 4. Stadium als sog. "recruiting reaction". Die Entstehung des klonischen sowie des isoelektrischen Stadiums wird durch Einwirkung eines caudothalmschen Inhibitionssystems erklärt, welches die epileptische Entladung zuerst rhythmisch unterbricht und später völlig unterdrückt.

*Schlüsselschwörter:* Cardiazol-Krampf — EEG — Stadien — Deutung der cerebralen Mechanismen.

Das Ziel dieser Arbeit besteht in einer elektroencephalographischen Analyse des beim Menschen aus therapeutischen Gründen (endogene Psychosen) durch schnelle intravenöse Deumacardinjektion hervorgerufenen Krampfanfalles sowie in einem Versuch seiner neurophysiologischen Interpretation. Wie GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963) betonen, „reproduziert nur der Cardiazolanfall genau den epileptischen grand-mal-Anfall des Menschen“. Sein Studium könnte deshalb ein besseres Verständnis der Entstehungsmechanismen des menschlichen grand-mal-Anfalles herbeiführen. Eine EEG-Analyse des Pentamethylen-tetrazolkrampfes (PK) wird, ähnlich wie beim spontanen grand-mal-Anfall, durch Muskelartefakte, die durch die Krämpfe hervorgerufen werden, erschwert bzw. beinahe unmöglich. Sie wurde deshalb im Prinzip erst nach der Einführung von Narkose und Muskelrelaxation in die psychiatrische Schocktherapie möglich. Zur Zeit der Einführung dieser Methodik wurde jedoch meist schon die Elektroschocktherapie dem PK vorgezogen. Aus diesem Grund ist die Zahl der Veröffentlichungen, die sich mit dem Studium des Cardiazolkrampfes beim Menschen in Narkose und Relaxation befassen, relativ gering (DAVIS u. SULZBACH, 1940; CREMERIUS u. JUNG, 1947; JUNG, 1949; MEYER-MICKELEIT, 1949; MÜLLER, 1950; CHATRIAN u. PETERSEN, 1960; MEZAN u. Mitarb., 1963; LUGARESI u. Mitarb. 1966, u. a.). Die meisten von diesen Arbeiten stützen sich auf ein geringes Beobachtungsgut. Experimentelle Arbeiten am Tier sind etwas häufiger; ihre Ergebnisse können aber nicht immer ohne Vorbehalt auf den Menschen übertragen werden.

Aus all diesen Gründen hielten wir es für gerechtfertigt, die Ergebnisse unserer eigenen Beobachtungen, die sich auf 621 PK beim Menschen in Narkose und Relaxation stützen, mitzuteilen.

Beobachtungsgut und Methode wurden in der vorangehenden Mitteilung beschrieben.

### Ergebnisse

Durch Deumacard hervorgerufene EEG-Veränderungen kann man in folgende Phase einteilen, die acht Stadien des EEG entsprechen:

1. präparoxysmale Veränderungen (EEG-Stadium 1, 2),
2. eigentlicher Krampfanfall (EEG-Stadium 3, 4 und 5),
3. postparoxysmale Veränderungen (EEG-Stadium 6, 7 und 8).

Der eigentliche Krampfanfall besteht aus den folgenden Stadien:

- a) Initialstadium (auch myoklonisches Vorstadium),
- b) Tonisches Stadium,
- c) Klonisches Stadium.

#### *1. Präparoxysmale Veränderungen*

Die ersten Veränderungen, die nach der Deumacardinjektion beobachtet werden, bestehen in einem Oberflächlicherwerden der EEG-Zeichen der Narkose. Die vor der Deumacardinjektion meist dominierende Delta-Thetaaktivität geht weitgehend zurück, im Hirnstrombild dominiert ein Gemisch von Wellen mit Frequenzen von 4/s bis ca. 18/s, wobei die schnelleren Frequenzen im Alpha-Betabereich überwiegen. Die Spannungshöhe ist meist viel geringer als vor der Injektion, sie beträgt ungefähr 50—100  $\mu$ V. Das EEG ist zu diesem Zeitpunkt vom normalen Wachzustand oft kaum zu unterscheiden. Die beschriebenen Veränderungen erscheinen meist 8—20 sec nach Injektionsbeginn und dauern ungefähr 5—15 sec.

#### *2. Eigentlicher Krampfanfall*

a) *Initialstadium*. Ungefähr 10—35 sec nach Injektionsbeginn, direkt anschließend an die soeben geschilderten Zeichen der Aufwachreaktion, erscheinen EEG-Veränderungen, die dem sog. myoklonischen Vorstadium entsprechen. Sie beginnen meist synchron über allen Convexitätsbereichen. In einem Teil der Fälle sind sie zuerst in der frontopräzentralen Region sichtbar, zeigen aber immer vom Anfang an eine bilaterale Synchronie. Es handelt sich um spannungshohe Graphoelemente von etwa 150—140  $\mu$ V, die oft gehäuft auftreten (sog. polyspikes), weiter um steile Wellen sowie um langsame Wellen einer Frequenz von 1—3/s, die sich mit den Spitzen zu Spitze-Welle-Komplexen kombinieren. Diese EEG-Zeichen werden von klonischen Muskelzuckungen begleitet, die infolge der Relaxation äußerst gering ausgeprägt, immerhin aber nachweisbar sind, besonders auch durch die EMG-Registrierung. Bei den Patienten, bei denen eine Extremität vor der Succicuraninjektion abgeschnürt wurde, sind dagegen diese Zuckungen klar ausgeprägt. Das klonische Vorstadium ist ein sehr konstantes Zeichen des Deumacardschocks und fehlt in unserem Material niemals. Es dauert etwa 4—15 sec,

in seltenen Fällen auch etwas länger. Bei einem Abortivschokk kann sich das klonische Vorstadium auf längere Zeit (bis zu 90 sec) ausdehnen, um allmählich abzuklingen. Eine rechtzeitige nochmalige Injektion von Deumacard führt dann meist rasch zu einem voll ausgeprägten Anfallsbild.

Die EEG-Zeichen des myoklonischen Vorstadiums haben ihr Maximum über den vorderen Hirnbereichen, was besonders bei herabgesetzter Empfindlichkeit der Verstärker zu sehen ist. Dies gilt auch für die EEG-Erscheinungen aller folgenden Anfallstadien.

b) *Tonisches Stadium.* Dem soeben beschriebenen myoklonischen Vorstadium folgt eine plötzliche und stark ausgeprägte Abflachung des Hirnstrombildes, die ungefähr 3–10 sec dauert. Sie entsteht oft zur gleichen Zeit in allen Ableitungen, was aber nicht immer der Fall ist. Es handelt sich um eine Aktivität, deren Frequenz sich zwischen 20 bis 8/s bewegt mit einer Spannungshöhe von ungefähr 20–100  $\mu$ V. Unmittelbar nach der soeben geschilderten Abflachung des Hirnstrombildes wird die Aktivität nach und nach spannungshöher, die schnellen Frequenzen gehen zurück, bis sich im Laufe von einigen Sekunden eine rhythmische, monomorphe, spannungshohe Aktivität entwickelt. Die Frequenz dieser Aktivität beträgt 7–12/s. In typischen Fällen beträgt ihre Frequenz zu Beginn 10/s und sinkt im Laufe von 2–6 sec auf 8–9/s. Ihre Form ist meist sinusoidal. Seltener findet man keine wirkliche sinusoidale Aktivität, sondern rhythmische, spannungshohe Spitzen. Die Spannungshöhe bewegt sich meist zwischen 250–750  $\mu$ V. Die Gesamtdauer dieser Aktivität beträgt meist 3–15 sec. In einem Teil der Fälle ist die rhythmische, spannungshohe Aktivität des tonischen Stadiums nicht gut ausgeprägt und von Anfang an mit Zeichen des klonischen Stadiums, besonders mit Spitzen, vermischt.

Die klinischen Zeichen des tonischen Krampfstadiums fallen meist mit der Abflachung des Hirnstrombildes, die dem klonischen Vorstadium folgt, zusammen, können aber auch 1–2 sec früher oder später auftreten (Abb. 1).

c) *Klonisches Stadium.* Wie schon gesagt, der Übergang der tonischen in die klonische Phase erfolgt schleichend. Die rhythmische Aktivität, die am Ende des tonischen Stadiums eine Frequenz von 7–8/s hat, wird unregelmäßig. Zwischen den rhythmischen Wellen erscheinen Spitzen, die zunächst vereinzelt sind. Später werden die Spitzen multipel (polyspikes) und kombinieren sich mit langsamen Wellen zu Komplexen (polyspikes-waves), deren Frequenz nach und nach von 7–8/s bis auf ca. 1/s sinkt. Die beschriebene Aktivität ist ungefähr ebenso spannungshoch wie diejenige des vorangegangenen Stadiums, oft sogar höher.

Die Graphoelemente des klonischen Stadiums, besonders die Spitzen, weisen eine bilaterale Synchronie auf. Jeder Spitze bzw. jedem Polyspike

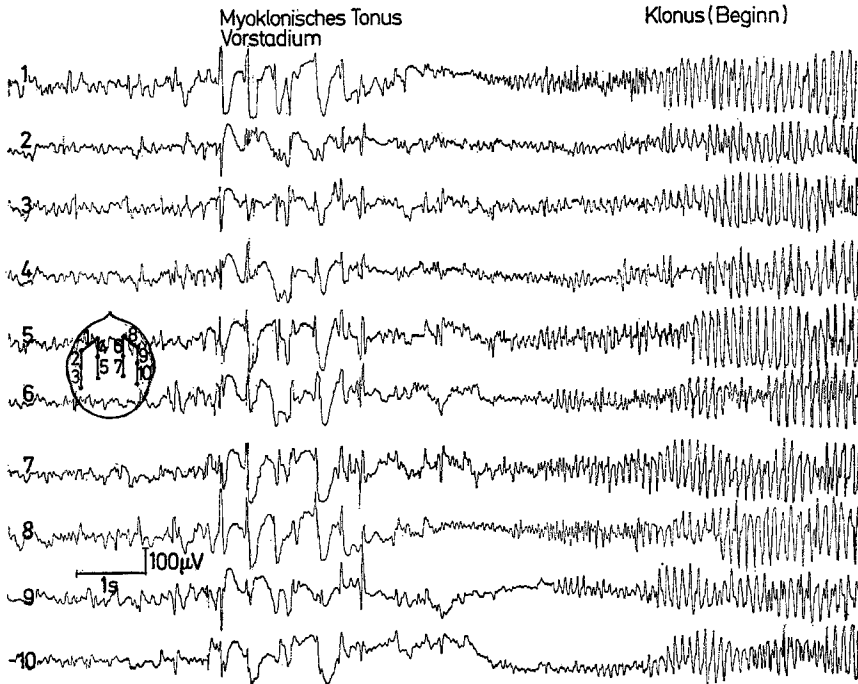


Abb. 1. *Myoklonisches Vorstadium* (links im Bild) gefolgt von der 2. *Desynchronisierungsphase* (Bildmitte) sowie der Phase der rhythmischen, spannungshohen Rekrutierungsaktivität (rechts im Bild) A 455/65, D.-Schock (50 Jahre, siehe auch Abb. 2 u. 3)

entspricht eine klonische Zuckung der Muskulatur. Die langsamen Wellen werden dagegen von einer Erschlaffung der Muskulatur begleitet. Die Gesamtdauer des klonischen Stadiums schwankt zwischen 30–300 sec. Die klinischen und EEG-Zeichen des klonischen Stadiums erscheinen nicht immer zur gleichen Zeit. In manchen Fällen gehen die EEG-Zeichen den klinischen voran, häufiger sind aber klonische Muskelzuckungen schon zu einem Zeitpunkt bemerkbar, zu dem im EEG noch die rhythmischen spannungshohen Wellen des „tonischen Stadiums“ vorherrschen (Abb. 1 und 2).

### 3. Postparoxysmale Veränderungen

Das klonische Krampfstadium endet plötzlich synchron in allen Ableitungen und geht in eine vollkommene Isoelektrizität über, die meist 10–30 sec dauert. Nach der Phase einer absoluten Isoelektrizität erscheinen zunächst nur paroxysmal wieder Zeichen einer elektrischen Hirntätigkeit. Es handelt sich anfangs um kurze Episoden von Delta-

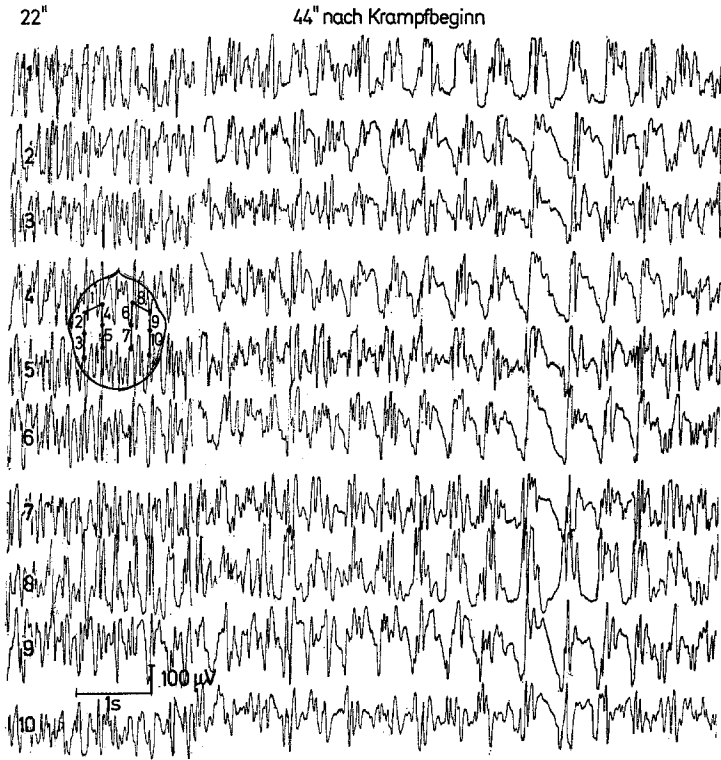
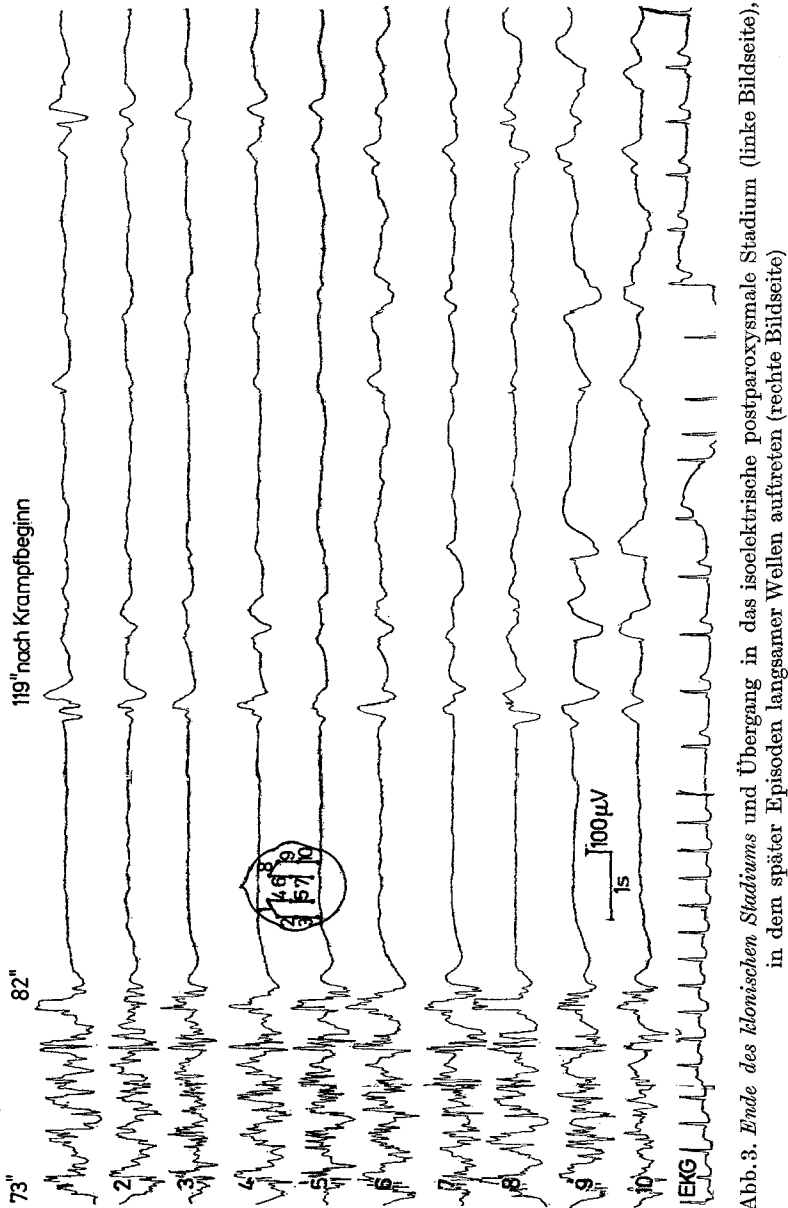


Abb. 2. *Klonisches Stadium*. Rechts im Bild spätere Phase dieses Stadiums

oder Thetawellen, die synchron über den vorderen Hirnbereichen auftreten. Diese Episoden, die mit den ersten spontanen Atembewegungen verbunden sind, werden dann häufiger und bestehen später aus Gruppen von mehreren Wellen, die dann über allen Bereichen sichtbar sind, eine bilaterale Synchronie aufweisen und die größte Spannungshöhe über den vorderen Hirnregionen erreichen. Die Frequenz der beschriebenen Wellen beträgt im Anfang meist 3–5/s, später verlangsamt sie sich bis auf 1/s–0,5/s. Die Spannungshöhe beträgt zuerst 50–200  $\mu\text{V}$ , später steigt sie bis auf ungefähr 400  $\mu\text{V}$  (Abb. 3). Schließlich kommt es zu einer sehr langsamen (1–0,5/s), diffusen, unregelmäßigen und spannungshohen Deltaaktivität, die für das postparoxysmale Stadium charakteristisch ist. Vereinzelt können in diesem Stadium erneute Krampferscheinungen auftreten.

Die dem isoelektrischen Stadium folgende diffuse spannungshohe Deltaaktivität dauert mehrere Minuten (meist 5–15 min) an. Nach und nach wird die Spannungshöhe geringer, die Frequenz beschleunigt sich,



die Deltawellen gehen zurück, es erscheinen Theta-, dann auch Alpha-  
wellen und schließlich kommt es wieder zum präparoxysmalen Hirn-  
strombild. Die völlige Wiederherstellung des EEG kommt erst nach  
längerer Zeit (15 min bis zu einigen Stunden) zustande. Die Patienten

reagieren gewöhnlich auf äußere Reize, wenn sich die Deltaaktivität teilweise zurückbildet und bereits Thetawellen nachweisbar sind. Dies ist im allgemeinen etwa 10–15 min nach der Deumacardinjektion der Fall.

### Diskussion

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den meisten vorangehenden Untersuchungen. Sie gestatten darüber hinaus, dank der Größe unseres Beobachtungsgutes, genauere Schlußfolgerungen und ergeben interessante Aspekte des Cardiazolkrampfes. Besondere Beachtung verdient die Tatsache, daß das *klonische Vorstadium* in keinem einzigen unserer 621 PK-Ableitungen fehlt. Weiter möchten wir die Tatsache unterstreichen, daß im tonischen Anfallsstadium meist ein rhythmisches EEG mit gleichwertigen Alpha-ähnlichen Sinuswellen einer Frequenz um 10/s auftritt.

Versuchen wir nun eine systematische Analyse der Entstehungsmechanismen der einzelnen Anfallsstadien.

#### 1. Präparoxysmale Veränderungen

Die Desynchronisierung des Hirnstrombildes nach der Deumacardinjektion kann ohne Zweifel als Aufwachreaktion bezeichnet werden, bei der es infolge der stimulierenden Wirkung des Deumacards auf den aufsteigenden aktivierenden Teil der *Formatio reticularis* des Hirnstammes zu einer bedeutenden Herabsetzung der Narkosetiefe kommt.

#### 2. Eigentlicher Krampfanfall

a) *Initialstadium*. Das Hirnstrombild dieses Stadiums wird überwiegend durch „polyspikes-waves-Komplexe“ charakterisiert. In klinischer Hinsicht entspricht ihnen das sog. klonische Vorstadium. In klinischen und bioelektrischen Schilderungen des grand-mal-Anfalles beim Menschen wird dieses Stadium nur selten erwähnt. Eine Reihe von Autoren haben es jedoch beschrieben. SERVIT (1958) schreibt, daß dem grand-mal-Anfall des Menschen in der großen Mehrzahl der Fälle ein klonisches Stadium vorangeht. Derselbe Autor beobachtete dieses Stadium auch bei durch Elektroschock hervorgerufenen grand-mal-Anfällen der höheren und niederen Säugetiere sowie der Reptilien und Vögel. Entsprechend betont auch GASTAUT (1963), daß in der großen Mehrzahl der Fälle dem grand-mal-Anfall des Menschen ein klonisches Vorstadium vorangeht. Auch in den Hirnstrombildern kann man nach GASTAUT beim menschlichen grand-mal-Anfall meist Zeichen dieses Stadiums nachweisen. Von den älteren Autoren beschreiben das klonische Vorstadium beim grand-mal-Anfall des Menschen z. B. RUSSEL (1882) und MUSKENS (1924). Spätere Beschreibungen gaben STRAUSS, LANDIS u.



HUNT (1939), DAVIS u. SULZBACH (1940), MEYER-MICKELEIT (1949), CHATRIAN u. PETERSEN (1960), MEZAN u. Mitarb. (1963) u. a.

Das Hirnstrombild des klonischen Vorstadiums ist mit dem des myoklonischen Stadiums, welches wir bei der Aktivierung des Hirnstrombildes durch eine langsame intravenöse Cardiazolinjektion hervorrufen, identisch. Man kann annehmen, daß es sich um Veränderungen handelt, die durch eine partielle Aktivierung der unspezifischen Thalamuskern bei einem Cardiazolspiegel, der noch nicht genügend hoch ist, um einen voll ausgeprägten Anfall auszulösen, hervorgerufen werden. In Übereinstimmung mit dieser Auffassung ist auch die Tatsache, daß beim abortiven Anfall nur ein langdauerndes klonisches Stadium beobachtet wird. In solchen Fällen kann durch eine erneute Cardiazolinjektion meist ein vollausgeprägter Anfall mit allen Stadien ausgelöst werden. Wie GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963) betonen, kommt es zum klonischen Vorstadium immer in den Fällen, in denen sich die zum epileptischen Anfall führende Störung entsprechend langsam entwickelt. Unserer Ansicht nach ist dem auch so beim spontanen grand-mal-Anfall des Menschen.

b) *Tonisches Stadium.* In der ersten Phase des tonischen Anfalls kommt es meist zu einer Desynchronisierung des Hirnstrombildes, die dem klonischen Vorstadium folgt.

Es folgt das Stadium der rhythmischen, spannungshohen, sinusoidalen Aktivität. Diese erinnert stark an die sog. recruiting response (DEMPSEY u. MORISON, 1942) und zwar sowohl durch die Frequenz der Wellen als auch durch ihren spindelförmigen Charakter und ihre diffuse Ausbreitung auf der Hirnoberfläche. Diesen Aktivitätstyp kann man beim Versuchstier, wie bekannt, durch eine Reizung gewisser unspezifischer Thalamuskern mit Impulsen einer Frequenz von 6–10/s hervorrufen.

Auch GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1957, 1963) betrachten die erwähnte sinusoidale Aktivität als eine "recruiting reaction". Sie sind der Ansicht, daß sie durch eine Aktivierung unspezifischer Thalamuskern zustandekommt.

Eine rhythmische sinusoidale Aktivität der beschriebenen Art kann man auch beim spontanen grand-mal-Anfall bei Menschen und Tieren feststellen. Sie ist jedoch oft durch Muskelartefakte verdeckt. Die sinusoidale Wellenform ist besonders bei schwächerer Verstärkung sichtbar, während sie bei der üblichen Verstärkung infolge ihrer Spannungshöhe deformiert wird.

Die dem klonischen Vorstadium folgende Desynchronisationsphase über der Rinde entsteht, nach unserer Ansicht zum Zeitpunkt des Ingangkommens der recruiting reaction im Thalamus. Erst einige Sekunden später entwickelt sich das voll ausgeprägte Bild einer thalamo-corticalen Rekrutierungsaktivität.

Ähnlich wie GASTAUT (1963) und andere Autoren glauben wir, daß dies zum funktionellen Ausschluß weiter thalamo-corticaler Bereiche führt. Dies könnte auch den Bewußtseinsverlust erklären, der unmittelbar vor Beginn des tonischen Stadiums des epileptischen grand-mal-Anfalles entsteht. Die funktionelle Exklusion dieser Gebiete führt weiter zur Enthemmung der distalen Abschnitte des Hirnstamms, in denen die für die Regulation des Muskeltonus entscheidenden Strukturen liegen. Nur ein kleiner Teil der *Formatio reticularis* des distalen Hirnstammes hat einen hemmenden Einfluß auf den Muskeltonus. Ein viel größerer Teil übt eine aktivierende Wirkung aus, ähnlich wie das Vestibulär-system. Deshalb kommt es bei einer globalen Aktivierung oder Enthemmung der distalen Hirnstammstrukturen zu einem Überwiegen der den Muskeltonus faszitierenden Wirkung und dadurch zu tonischen Krämpfen. Viele experimentelle Arbeiten bestätigen diese Ansicht. Beim rhombencephalen Tier kann man nur tonische Krämpfe auslösen (GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS, 1957, 1963), was beim spinalen Tier dagegen nicht mehr möglich ist (WARD, 1947).

Tonische Krämpfe erhielten BINSWANGER (1904) bei Cortexreiz nach Extirpation der motorischen Rinde und WORTIS u. KLEMKE nach Ponsreizung. Auch SPIEGEL u. NISHIKAWA (1923) konnten durch Reizung der *Formatio reticularis* des Hirnstammes caudal vom Nucleus ruber nur tonische Krämpfe hervorrufen. Alle diese Tatsachen stehen in guter Übereinstimmung mit dem bekannten Entstehungsmechanismus der Decerebrationsrigidität, die auch als tonische Innervation infolge der Trennung des distalen Hirnstammes von den proxymalen Abschnitten des Zentralnervensystems. Wie NEVŠIMAL u. ROTH (1963) zeigten, werden auch die tonischen Krämpfe bei der Tetanie durch Strukturen des distalen Hirnstammes integriert. Nach BREMER (1941) entstehen auch die Krämpfe beim Tetanus durch diesen Mechanismus. Auch die Arbeiten von GASTAUT u. Mitarb. (GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS, 1963; GASTAUT u. HUNTER, 1950), die sich mit den Entstehungsmechanismen der anoxischen Krämpfe, Strychnin- sowie Cardiazolkrämpfe befaßt haben, zeigen eindeutig, daß tonische Krämpfe immer durch eine Aktivierung oder Enthemmung von Strukturen des distalen Hirnstammes entstehen.

c) *Klonisches Stadium*. Das klonische Anfallsstadium entwickelt sich allmählich aus dem tonischen Stadium. Es treten bilateral synchrone SW-Komplexe auf, die sich von einer Frequenz von 8/s bis auf ungefähr 1/s verlangsamen, um schließlich synchron über allen Ableitungsbereichen in das isoelektrische Stadium überzugehen.

Die bilaterale Synchronie aller Manifestationen des klonischen Stadiums sowie ihres Überganges in das isoelektrische Stadium sind ein überzeugender Beweis dafür, daß diese Erscheinungen nicht nur durch

eine Erschöpfung und Asphyxie des Gehirngewebes hervorgerufen werden können. Es ist nämlich nicht denkbar, daß die Asphyxie in allen Bereichen des Gehirns und in allen Rindenarealen zur gleichen Zeit genau das gleiche Ausmaß erreicht, um so mehr, als ihre unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel sowie ihre ungleiche Gefäßversorgung bereits lange bekannt sind. Man kann daraus folgern, daß im Verlauf des Anfalles eine Aktivierung von *antiepileptischen Inhibitionsmechanismen* entsteht, deren Aufgabe es ist, einen normalen Funktionszustand des Zentralnervensystems wieder herzustellen sowie das Nervensystem vor einer allzu langen Dauer generalisierter epileptischer Entladungen zu schützen.

Ein weiterer Hinweis auf ein solches System ist die Tatsache, daß bei gleichzeitiger Registrierung von EEG und EMG festgestellt werden kann, daß die einzelnen Muskelzuckungen des klonischen Stadiums immer von Spitzen begleitet werden, die Perioden der Muskeler schlaffung zwischen den einzelnen klonischen Zuckungen dagegen von einer langsamen Welle, die von manchen Autoren auch „Bremswelle“ (JUNG u. TÖNNIES, 1950) genannt wird. Damit sinkt die Frequenz der klonischen Zuckungen parallel mit der Frequenz der SW-Komplexe des klonischen Stadiums.

Nach diesen Beobachtungen und tierexperimentellen Arbeiten wurde im Gehirn ein antiepileptisches Inhibitionssystem angenommen (JUNG, 1949; GASTAUT u. HUNTER, 1950; sowie GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS, 1957, 1963). JUNG hat bereits 1949 besonders ausgeprägte „Inhibitionswellen“ im Nucleus caudatus nachgewiesen, was GASTAUT u. HUNTER (1950) sowie STARZL u. Mitarb. (1951, 1953) auch in den intralaminären Kernen sowie in den Kernen der Mittellinie (mid-line nuclei) des Thalamus gelang.

Daher postulierten GASTAUT u. Mitarb. (GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS, 1957, 1963; GASTAUT, 1963) die Existenz eines *caudato-thalamischen antiepileptischen Inhibitionssystems*, das durch epileptische Entladungen im „Rekrutierungssystem“ des Thalamus aktiviert wird.

In tierexperimentellen Arbeiten zeigten GASTAUT u. Mitarb., daß das klonische Anfallsstadium nur dann zustandekommen kann, wenn das erwähnte Inhibitionssystem erhalten ist und durch epileptische Entladungen im Thalamus aktiviert wird. Bei anoxischen Krämpfen, bei welchen im Telencephalon nur eine Suppression der Aktivität nachgewiesen werden kann, kommt es ausschließlich zu tonischen, nicht aber zu klonischen Krämpfen und zwar infolge einer Enthemmung rhombencephaler Strukturen. Ähnliche tonische Krämpfe können auch länger dauernde synkopale Anfälle begleiten. Hierbei kann man eine völlige elektrische Stille der Hirnrinde nachweisen.

Auch bei der Strychninintoxikation können tonische Krämpfe mit direkter Aktivierung der Formatio reticularis des distalen Hirnstammes auftreten. Das thalamocorticale System beteiligt sich an den epileptischen Entladungen nicht, weshalb das Bewußtsein erhalten bleibt. Vereinzelte klonische Zuckungen, die bei

der Strychninintoxikation beobachtet werden können, werden durch kurzdauernde phasische Erregung der distalen *Formatio reticularis* erklärt, ohne Beteiligung des erwähnten Inhibitionssystems.

Das Cardiazol kann dagegen zu einer maximalen Aktivierung des thalamo-corticalen Systems führen. Dadurch könnte eine funktionelle Exklusion dieses Systems entstehen, die eine Enthemmung von Strukturen des distalen Hirnstammes hervorruft und dadurch tonische Krämpfe verursacht. Diesen folgt das klonische Stadium, wahrscheinlich durch Aktivierung des antiepileptischen Inhibitionssystems. Damit kommt es zu einer intermittierenden, rhythmischen Unterbrechung der tonischen Krämpfe (gleichbedeutend mit dem klonischen Stadium), später zu einem völligen Stillstand der epileptischen Krampftätigkeit. Bei mesencephalen Tieren, denen das Inhibitionssystem fehlt, sind deshalb die Cardiazolkrämpfe ausschließlich tonisch, wie GUTTIEREZ-NOBLEGA (1951) sowie GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963) gezeigt haben. Wie GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963) weiter festgestellt haben, kann man bei Versuchstieren, die sich in tonischen Strychninkrämpfen befinden, klonische Krämpfe durch eine Cardiazolinjektion, die zu einer Aktivierung des Inhibitionssystems führt, hervorrufen.

GASTAUT (1963) hat in seinen Arbeiten die Rolle des erwähnten Inhibitionssystems bei allen Epilepsieformen diskutiert. Er ist der Ansicht, daß bei gewissen Menschen, besonders bei Kindern, dieses System besonders wirkungsvoll sei. Vielleicht haben Kinder deshalb so häufig *petit-mal*-Anfälle, weil bei ihnen die epileptischen Entladungen in unspezifischen Thalamuskernen sofort zu einer Aktivierung des Inhibitionssystems führen. Dadurch kommt es zu rhythmischen SW-Komplexen, denen klinisch Absencen ohne Krämpfe entsprechen. Bei Erwachsenen wird das Inhibitionssystem weniger wirkungsvoll, so daß die *petit-mal*-Anfälle seltener werden und *grand-mal*-Anfälle überwiegen. Diese interessante und stimulierende Hypothese kann an dieser Stelle nicht weiter diskutiert werden.

Es ist notwendig, auch die *Rolle der Hirnrinde* beim Zustandekommen des Cardiazolanfalles zu untersuchen. Die Ergebnisse experimenteller Arbeiten zeigen, daß es beim Cardiazolkrampf zu starken epileptischen Entladungen in der Hirnrinde kommt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dadurch die funktionelle Exklusion der Hirnrinde, die durch die Aktivierung des thalamischen Rekrutierungssystems hervorgerufen wurde, noch weiter vertieft wird.

Die Hirnrinde und die Pyramidenbahnen sind jedoch für die Entstehung des epileptischen *grand-mal*-Anfalles nicht unerläßlich, wie schon PRUS (1889), ECONOMO u. KARPLUS (1910) sowie METTLER u. METTLER (1940) gezeigt haben. ZANCHETTI u. BROOKHART (1955) stellten fest, daß nach einer Cardiazolinjektion keine Veränderungen in der Tätigkeit der Pyramidenbahnen nachweisbar sind. JUNG (1949) betont, daß bei abortiven Anfällen Entladungen nur im Thalamus und Subthalamus nachweisbar sind. Auch GASTAUT u. HUNTER (1950) haben bei Cardiazolkrämpfen ein früheres Erscheinen der Entladungen im Diencephalon als in der Hirnrinde festgestellt. STARZL u. Mitarb. (1951,

1953) haben allerdings die ersten Entladungen in der Hirnrinde beobachtet. Nach GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963) nehmen die epileptischen grand-mal-Anfälle ihren Ursprung nicht in der Hirnrinde und für ihr Zustandekommen ist die Pyramidenbahn nicht notwendig.

Anders verhalten sich die Dinge bei fokaler Epilepsie mit sekundärer Generalisation, d. h. mit sekundärer Entstehung von grand-mal-Anfällen. Die Erregung diencephaler Zentren kommt hierbei via thalamischer Bahnen vom primären Herd zustande, der in solchen Fällen häufig in der Hirnrinde lokalisiert ist. Wie MORUZZI (1950) gezeigt hat, kann eine normale Nervenzelle infolge eines anhaltenden Bombardements durch epileptische Entladungen über neuronale Verbindungen epileptisch werden. Auf diese Weise kommen auch die sog. epileptischen Spiegelherde (mirror foci) zustande.

a) *Isoelektrisches Stadium*. Das isoelektrische Stadium entsteht, wenn das Inhibitionssystem, welches im klonischen Anfallsstadium die epileptische Rekrutierungsaktivität nur rhythmisch unterbrochen hatte, diese zum völligen Stillstand bringt. Zweifellos beteiligt sich hier neben der Tätigkeit des erwähnten Inhibitionssystems auch Erschöpfung und Asphyxie der Gehirnzellen. Der völlig synchrone Beginn des isoelektrischen Stadiums über allen Rindenbezirken zeigt jedoch zweifellos, daß es sich um ein zentral integriertes Phänomen handelt.

b) *Stadium der langsamen Wellen (Delta-Stadium)*. Dieses Stadium betrachten wir als ein Zeichen der Erschöpfung und Asphyxie des Zentralnervensystems infolge des Anfalles. Die Episoden von bilateral synchronen Deltawellen, die in der ersten Phase dieses Stadiums meist vorkommen, zeugen für eine noch andauernde Funktionsstörung der diencephalen Strukturen.

Wie wir bereits im ersten Teil unserer Arbeit erwähnt haben, kann man im postparoxysmalen Stadium manchmal ein vorübergehendes Wiederauftreten der Krampfaktivität beobachten, die klinisch und im EEG meist dem klonischen Anfallsstadium entspricht. Selten kann man auch einen vollausgeprägten Anfall mit allen Anfallsstadien sehen. Wie glauben, daß es sich um Verschiebungen des Gleichgewichts im Aktivierungsgrad des thalamischen Rekrutierungssystems und des caudatotalamischen Inhibitionssystems handelt. Viele Fragen der Anatomie und Physiologie der antiepileptischen Inhibitionssysteme bleiben noch unbeantwortet. Immerhin scheint ihre Existenz wahrscheinlich. Vielleicht ergeben sich daraus Fortschritte für das Verständnis der epileptischen Anfallsmechanismen.

### Literatur

BINSWANGER, O.: Die Epilepsie. In (H. NOTHNAGEL, Hrsg.): Spezielle Pathologie und Therapie. Bd. 12, 1. Hälfte, 1. Abt., S. 1—503. Wien: Hölder 1904.

- BREMER, F.: Strychnine tetanus and mechanism of neuronal synchronization. *Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.)* **46**, 627—628 (1941).
- CHATRIAN, G. E., and M. C. PETERSEN: The convulsive patterns provoked by indoklon, metrazol and electroshock: some depth electrographic observations in human patients. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 715—725 (1960).
- CREMERIUS, J., u. R. JUNG: Über die Veränderungen des Elektrencephalogramms nach Elektroschockbehandlung. *Nervenarzt* **18**, 193—205 (1947).
- DAVIS, P. A., and W. SULZBACH: Changes in the electroencephalogram during metrazol therapy. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **43**, 341—355 (1940).
- DEMPSEY, E. W., and R. S. MORISON: The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.* **135**, 293—300 (1942).
- — The electrical activity of a thalamocortical relay system. *Amer. J. Physiol.* **138**, 283—296 (1943).
- ECONOMO, K. v., u. J. P. KARPLUS: zit. nach GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963).
- GASTAUT, H.: Epilepsies. In: *Encyclopédie médico-chirurgicale* 1963, fasc. 17045 A 10, p. 1—44.
- , and M. FISCHER-WILLIAMS: Electroencephalographic study of syncope; its differentiation from epilepsy. *Lancet* **1957**, 1018—1025.
- — The physiopathology of epileptic seizures. In: J. FIELD, H. W. MAGOUN, and V. E. HALL (edit.): *Handbook of Physiology*, sect. I. (Neurophysiology), vol. I., p. 329—363. *Amer. Physiol. Assoc.*, Washington 1963.
- , and J. HUNTER: An experimental study of the mechanism of photic activation in idiopathic epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **2**, 263—287 (1950).
- GUTTIEREZ-NORIEGA: In: *Cardiazol*. Ludwigshafen am Rhein: Knoll A.G. 1951.
- JUNG, R.: Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokrampf: die Erregungsabläufe in corticalen und subcorticalen Hirnregionen bei Katze und Hund. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **183**, 206—244 (1949).
- LUGABESI, E., G. CIPRIANI, G. ORIOLI, D. GAMBÌ e V. VOLTERRA: La crisi gran male di cardiazol e da elettroschock in soggetti curarizzati. *Riv. Neurol.* **36**, 178—190 (1966).
- METTLER, F. A., and C. C. METTLER: Conversion of phasic into tonic movements by pyramid lesions. *J. Neurophysiol.* **3**, 527—537 (1940).
- MEYER-MICKELETT, R. W.: Das Elektrencephalogramm beim Elektrokrampf des Menschen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **183**, 12—33 (1949).
- MEZAN, J., K. MILENKOV, S. SAEV, and K. TENEV: Electrographic study on therapeutic cardiazolic convulsions under muscle relaxation. *C. R. Acad. Bulg. Sci.* **16**, 429—432 (1963).
- MORISON, R. S., and E. W. DEMPSEY: A study of thalamocortical relations. *Amer. J. Physiol.* **135**, 281—292 (1942).
- — Mechanism of thalamocortical augmentation and repetition. *Amer. J. Physiol.* **138**, 297—308 (1943).
- MORUZZI, G.: *L'épilepsie expérimentale*. Paris: Hermann 1950.
- MÜLLER, H. W.: Über die elektroencephalographischen Veränderungen beim experimentellen Krampfanfall durch Cardiazol-Teilinjektionen. *Z. ges. exp. Med.* **116**, 318—326 (1950).
- MUSKENS, J. J.: *L'épilepsie*. Antwerpen: De Vos-Van Kleef 1926.
- NEVŠÍMAL, O., u. B. ROTH: Tetanie und Zentralnervensystem. Berlin: VEB Volk und Gesundheit 1963.
- PRUS, J.: *Wien. klin. Wschr.* **11**, 857 (1898), zit. nach GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963).

- RUSSEL, J.: Cases of suspended cerebral function occurring among the phenomena following epileptic fits. *Med. Times Gaz.* (1882); zit. nach GASTAUT u. FISCHER-WILLIAMS (1963).
- SERVÍT, Z.: *Základy evoluční pathologie epilepsie.* (Die Grundlagen der Evolutionspathologie der Epilepsie.) Prag: Nakladatelství ČSAV 1958.
- SPIEGEL, E. A., u. Y. NISHIKAWA: Der zentrale Mechanismus der Tetaniekrämpfe und ihre Beziehungen zur Enthirnungsstarre. *Arbeiten aus dem Neurol. Inst.* Wien **24**, 221—252 (1923).
- STARZL, T. E., and H. W. MAGOUN: Organization of diffuse thalamic projection system. *J. Neurophysiol.* **14**, 133—146 (1951).
- W. T. NIEMER, M. B. DELL, and P. R. FORGRAVE: Cortical and subcortical electrical activity in experimental seizures induced by metrazol. *J. Neuropath. exp. Neurol.* **12**, 262—276 (1953).
- STRAUSS, H., C. LANDIS, and W. A. HUNT: The metrazol seizure and its significance for the pathophysiology of the epileptic attack. *J. nerv. ment. Dis.* **90**, 439—452 (1939).
- WARD, A. A.: Decerebrate rigidity. *J. Neurophysiol.* **10**, 89—103 (1947).
- WORTIS, S. B., and D. KLENKE: Experimental convulsions following lesions of the tuber cinereum. *Amer. J. Psychiat.* **12**, 1039—1047 (1933).
- ZANCHETTI, A., and J. M. BROOKHART: Measurement of electrical responsiveness of corticospinal efferents in cat and monkey. *J. Neurophysiol.* **18**, 288—298 (1955).

Dozent Dr. B. ROTH  
Dr. J. STEIN  
Neurologische Klinik  
der Karls-Universität  
Prag 2, Kateřinská 30, ČSR

Dr. H. SCHULZ  
Dr. J. MÜLLER  
Psychiatrische und Nervenklinik der  
Charité der Humboldt-Universität  
X 104 Berlin, Schumannstr. 20/21