

Aus dem EEG-Laboratorium der Neurologisch-Psychiatrischen Universitätsklinik
in Debrecen, Ungarn (Vorstand: Prof. P. JUHÁSZ)

Die Morphologie der EEG-Antworten auf periphere Elektrostimulation bei Schlafmittelvergiftung

Von

F. KAJTOR und O. J. OSZLÁNSZKY

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. August 1962)

Von BLACHLY u. BROOKHART (1955) wurde in Tierversuchen nachgewiesen, daß die elektrische Reizung des Kopfes und der hinteren Extremitäten über die peripheren sensiblen Fasern die Respiration verstärkt und in der Barbituratnarkose eine Weckwirkung ausübt. Es wurde fernerhin von JONES, BLACHLY u. BROOKHART (1955) sowie JONES (1957, 1959) festgestellt, daß das durch die therapeutische Hypoglykämie bedingte Koma durch eine auf die unteren Extremitäten gegebenen Elektrostimulation von 15—35 min Dauer auch bei einem Blutzuckerspiegel von 4 mg-% beendet werden kann.

Das von ihnen vorgeschlagene Verfahren wurde in unserer Klinik zur Behandlung von 45 Patienten mit Schlafmittelvergiftung verwendet; bei acht Patienten haben wir im Zusammenhang mit der *peripheren Elektrostimulation* (PES) auch EEG-Untersuchungen durchgeführt. Hierbei waren wir in erster Linie bestrebt die Frage zu klären, mit welchen morphologischen Veränderungen und mit welcher Verläßlichkeit sich im EEG die Vertiefung oder Abflachung des Barbiturat-Koma widerspiegelt. Des weiteren hielten wir die toxische Barbiturat-Narkose zum Studium der den Schlaf beeinflussenden Systeme für besonders geeignet, da die Wechselwirkungen zwischen den Regulationssystemen hier einfacher und mehr in die Länge gezogen sind, weshalb sie an denselben Personen wiederholt und über längere Zeitspannen untersucht werden können.

Methodik

Die Angaben über die Patienten sind in der Tabelle zusammengefaßt. Die EEG-Ableitungen wurden bei vier Patienten nach der Klinikaufnahme, vor der PES, angefangen und über die Perioden zwischen den Stimulationen fortgesetzt. Bei den anderen vier Patienten verstrich eine kürzere oder längere Zeit zwischen dem Beginn der PES und den EEG-Ableitungen. Die PES wurde serienweise durchgeführt; die Zahl der Wiederholungen hing vom Zustand der Patienten, d. i. von der Tiefe der Anaesthesia bzw. des Koma ab.

Die PES wurde vermittels eines Reiterschen C. W. 47 Gerätes durchgeführt, und zwar haben wir die Muskulatur der unteren Extremitäten mit auf die Seiten-

flächen der beiden Ober- und Unterschenkel wechselweise angelegten großflächigen Plattenelektroden mit 5—10 Milliamp. 5—10 min lang gereizt. Vor der Stimulation und danach haben wir mindestens je 3 min lang die elektrische Hirntätigkeit mit einem Achtkanalgerät abgeleitet, mit beidseitig symmetrisch angelegten frontalen, zentralen, parietalen sowie vorderen, mittleren und hinteren temporalen Elektroden. Während der PES wurde die Ableitung des EEG unterbrochen, nach Ende der PES aber sofort fortgesetzt.

Bei der EEG-Analyse hielten wir es zum Studium der Frequenz- und Amplitudenverhältnisse für überaus wichtig, festzustellen, wie die elektrische Tätigkeit unmittelbar vor der peripheren Stimulation war, welche Änderung sie sofort danach erfuhr und wie lange die durch die Stimulation verursachte EEG-Änderung anhielt. Sobald die Narkose flach genug war, haben wir durch Applikation von Reizen (Zwicken, rhythmische Licht- und Schallreize) die Antwortbereitschaft des EEG geprüft.

Zur Messung der Spannungs- und Frequenzänderungen haben wir das von FORBES u. Mitarb. (1956) angewandte Verfahren ergänzt. Unmittelbar vor und nach der PES haben wir in Kurven von je 40 sec Dauer die Wellen gezählt, welche zumindest die halbe Höhe der vor der Stimulation beobachteten höchsten Potentiale erreicht haben; daraus haben wir den auf 1 sec kommenden Durchschnitt (Wellen W/sec) errechnet. Anschließend haben wir die durchschnittliche Dauer und Spannung derselben Potentiale festgestellt (mm/sec). Beide Werte wurden in der Reihenfolge der PES-Applikationen in einem Koordinatensystem graphisch dargestellt.

Ergebnisse

a) Kein Patient wurde im schwersten (letalen) Zustand in die Klinik aufgenommen; die Narkose wies indessen bei allen eine Tendenz zur Vertiefung auf. Die Patienten sind — mit Ausnahme von zwei Kranken — nach der Loebischen Klassifikation (1958) im Zustand des tiefen Koma aufgenommen worden. Da wir bestrebt waren, zwischen dem Grade des Komas und den damit verknüpften Änderungen der elektrischen Gehirntätigkeit Zusammenhänge aufzudecken, haben wir außer den im Ruhezustand nachweisbaren klinischen Erscheinungen auch die Antworten auf die PES zur Bestimmung des verschieden tiefen Niveaus der Anaesthesia herangezogen.

Als *sehr tiefe* Narkose bezeichnen wir den Zustand, in dem keine spontane Bewegung wahrzunehmen ist; die durch PES hervorgerufene Bewegungsreaktion ist in den elektrisch nicht gereizten Muskeln sehr schwach (bei einer Reizung mit 10 Milliamp. während 5 min). Besserungen der Atmung, Änderungen der Pupillen wurden bereits in diesem Zustand zumeist vermerkt. — Von einer Narkose *mittlerer Tiefe* sprechen wir dann, wenn auf die gleichen Reize bereits beachtliche Bewegungsantworten erfolgten, die Bewegungen jedoch lax und unorganisiert waren; oft war auch ein leises Wimmern des Patienten wahrzunehmen. — Charakteristisch für die *oberflächliche* Anaesthesia sind die stärkere Lebhaftigkeit und das größere Ausmaß der Bewegungsreaktionen, der Versuch, sich auf die Reizung hin aufzusetzen, das Auftreten einer Schmerzmimik im Gesicht. Die Bewegungsreaktion ist zeitlich in die Länge

Tabelle

	Art und Menge (in Gramm) des eingenommenen Schlafmittels	Klinischer Befund zur Zeit der Klinikaufnahme	Gesamtzeit der Narkose während des Klinik- aufenthalts	Zeitabschnitt zwischen Ein- nahme des Schlafmittels und Beginn der EEG-Ableitung	Gesamtduer und Anzahl der EEG- Untersuchungen	Dauer der PES- Anwendung
1. U. I., 19 J.	Dorlotyn (ac. iso- amyläthyl-barb.) 10,5	RR: 70/50, P: 100 Dyspnoe, Cyanose, Atmungsstörung, enge, lichtstarre Pupillen, Fehlen der Corneal- und Tiefenreflexe, Muskel- atonie, keine Schmerzreaktion, Urin- Inkontinenz	97 Std	41 Std	116 min 3	44 Std
2. S.I., 35 J.	Dorlotyn 6,0	RR: 120/80, P: 90, keine Cyanose, keine Inkontinenz, sonst wie Fall 1.	40 Std	13 Std 2	34 min 2	17 Std
3. M. S., 45 J.	Doriden 10,0	RR: 110/80, P: 110 weite, lichtstarre Pupillen, keine In- kontinenz, sonst wie Fall 1.	41 Std	26 Std 4	105 min 4	5 Std 30 min
4. E. L., 53 J.	Dorlotyn 3,8	RR: 100/60, P: 108 keine Cyanose, keine Inkontinenz, sonst wie Fall 1.	24 Std	22 Std	45 min 3	1 Std
5. L.R., 40 J.	Dorlotyn 4,0	RR: 70/50, P: 96 keine Inkontinenz, sonst wie Fall 1.	71 Std	26 Std 6	207 min 6	19 Std
6. L. J., 68 J.	Dorlotyn 3,8	RR: 90/70, P: 72, keine Inkontinenz, sonst wie Fall 1.	57 Std	10 Std 2	123 min 2	10 Std 20 min
7. Sz. Gy., 39 J.	Dorlotyn 4,2	RR: 105/80, P: 110 enge, starre Pupillen, schwache Reflexe Muskelehypotonie, geringe Schmerz- reaktion	41 Std	22 Std 1	34 min 1	3 Std 20 min
8. B. A., 40 J.	Dorlotyn 4,0	RR: 130/70, P: 96 keine Inkontinenz, sonst wie Fall 1.	23 Std	2 Std 30 min 2	49 min 2	5 Std 30 min

gezogen, sie überdauert eindeutig die Reizung im Gegensatz zur kurzen, dem Wesen nach auf die Dauer der Reizung beschränkten Reaktionen im sehr tiefen Koma. — Die Periode des *Schlummerns* ist durch das rasche Auftreten, durch den geordneten, abwehrenden Charakter und

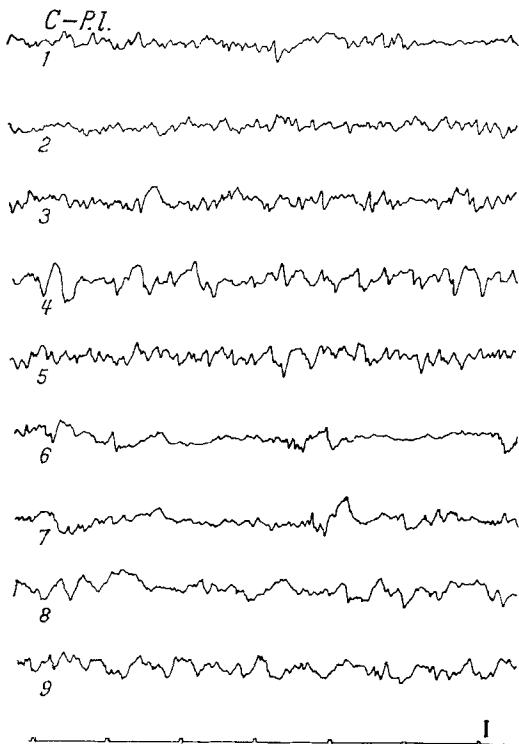


Abb. 1—4 und 8a stammen von der Patientin L. R.

Abb. 1. EEG-Ableitungen während der ersten 24 Std der klinischen Pflege. Eichungen: 50 μ V, 1 sec. Zeitkonstante 0,3; C zentral; P parietal; l links. 1. Reihe. Unmittelbar vor der 1. PES; 2 unmittelbar nach der 1. PES, keine nennenswerte Änderung; 3 unmittelbar vor der 10. PES; 4 unmittelbar nachher, eindeutige Synchronisation; 5 2 min nach der 10. PES; 6 nach 45 min Pause in der Stimulation; 7 etwas später, unmittelbar vor der 19. PES; 8 unmittelbar nachher, eindeutige Synchronisation; 9 nach 2 min

durch die längere Dauer der Bewegungsreaktionen zu erkennen. Das Bewußtsein des Kranken nähert sich der Schwelle des Erwachens; man konnte mit ihm einen lockeren Kontakt herstellen, seine Antworten waren jedoch kurz und dysarthrisch. Im nachfolgenden Text halten wir uns an diese Einteilung.

b) Die *EEG-Kurven* wiesen unmittelbar vor der PES in sechs Fällen gleichartige Charakteristica auf; es handelte sich hierbei um Patienten in sehr tiefer Narkose. Die elektrische Hirntätigkeit war von verhältnismäßig niedriger Spannung (30—70 μ V); sie bestand hauptsächlich aus 5—7 sowie 10—12 c/s-Frequenzen, während hohe Wellen des Delta-Bereiches nur selten nachzuweisen waren. Zeitweilig waren im EEG

dieser sechs Kranken kurzzeitige generalisierte Abflachungen (black outs) aufgetreten; die Dauer dieser sehr niedergespannten Abschnitte überstieg im allgemeinen 1—2 sec nicht; nur bei den Patienten L. R. und L. J. haben wir 3—5 sec Dauer gemessen. Klinisch entsprach die Tiefe der Narkose bei dem 19jährigen Mädchen U. I. den Kriterien des mitteltiefen Koma, der EEG-Befund vor der Behandlung wlich jedoch von dem der übrigen Patienten deutlich ab, da der vorherrschende Rhythmus

aus hochgespannten 1—2 c/s-Wellen bestand, auf welche ein 12 c/s-Rhythmus superponiert erschien. — Eine Aktivität von diesem Typus wird für gewöhnlich nach unseren Erfahrungen bis über 30 Jahre alten Personen in der Evipannarkose nicht beobachtet.

Die Doridenvergiftung des Patienten *M. S.* bot nur die für ein mitteltiefes Koma charakteristischen neurologischen Symptome; das EEG unterschied sich von den oben beschriebenen darin, daß flache Strecken nicht nachzuweisen waren; die spontanen Schwankungen der Spannung und der Frequenz waren häufiger und ausgiebiger; fernerhin taten spontan Spindeln von 14 bis 16 c/s auf.

Die elektrische Antwort unmittelbar nach der PES war — abgesehen von der Patientin *U. I.* — gleichartig, mit gewissen individuellen quantitativen Unterschieden. Über längere Zeit bis zum Übergang in das Schlummerstadium waren nur Antworten von gleicher Art zu erhalten: die flachen Strecken sind kürzer geworden bzw. gänzlich verschwunden, die Frequenz sank bis auf 4 bis 2 c/s, zugleich nahm die Spannung deutlich zu (Abb. 1, 5—8 b). Diese Synchronisation, deren Maximum über den frontalen Gebieten lag, ist keine sich rasch einstellende Reaktion; das Maximum wurde mitunter erst 20—30 sec nach Beendigung der Stimulation manifest, was für die Einschaltung humoraler Mechanismen spricht. Zu Beginn der Stimulationsbehandlung hielt dieser Effekt nicht

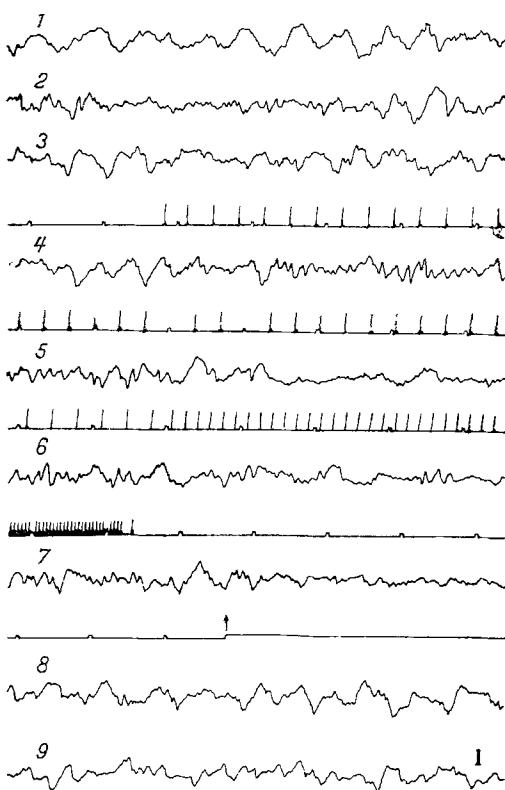


Abb. 2. EEG-Kurven 48 Std nach Beginn des Koma, in einem klinisch als oberflächliche Narkose anzusprechenden Zustand. 1. Reihe. Die dominante Spontanaktivität; 2 selten auftretende Abschnitte von höherer Frequenz und geringerer Amplitude; 3—4 Lichtreizung mit 3 c/s-Frequenz löst allmählich eine Desynchronisation aus; 5 der Wechsel auf eine Frequenz von 6 c/s bewirkt 12 sec lang einen frequenteren Rhythmus mit niedriger Spannung; 6 das Unterbrechen der Lichtreizung hat den gleichen Effekt; 7 die Schallreizung (Händeklatschen, Pfeil) bewirkt eine Desynchronisation; 8 unmittelbar vor der PES; 9 die PES (5 mA, 5 min) bewirkt ebenfalls eine Desynchronisation

länger als 1—2 min an; hernach kehrten die höhere Frequenz und die geringere Spannung zurück. Nach häufiger Wiederholung der PES hat sich die Antwort vom Synchronisierungscharakter verlängert. Spontane Änderungen der langsameren und frequenteren Rhythmen konnten auch vor der Behandlung sowie in den Pausen zwischen den einzelnen Stimulationen beobachtet werden.

Wenn die PES im Stadium der tiefen Narkose über längere Zeit — zumindest 45 min lang — unterbrochen wurde, kehrte der prästimulatorische bioelektrische Zustand teilweise oder auch ganz dann zurück, wenn der klinische oder elektrencephalographische Status des Kranken nach der Behandlung bereits eine weitgehende Besserung aufwies. Beim

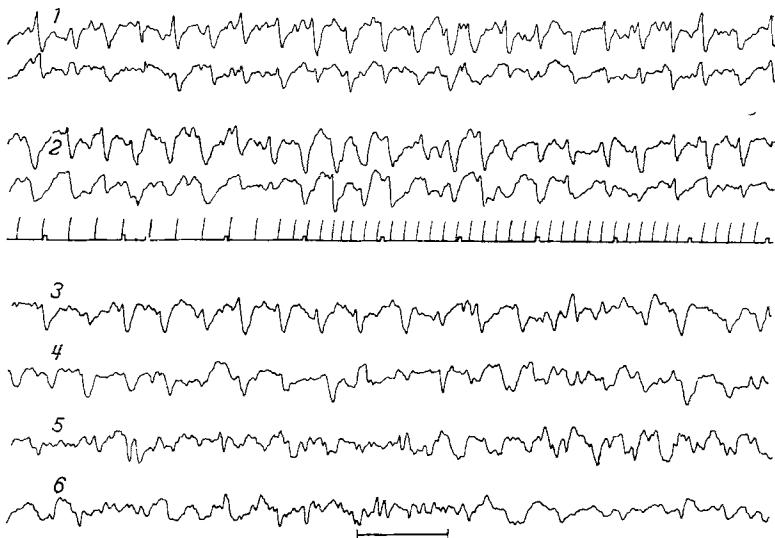


Abb. 3. Frontozentrale Ableitungen, 72 Std nach Koma-Beginn; Übergang in den Zustand des Dösen. In langen, zusammenhängenden Reihen ist eine 2,5 c/s Spitzen-und-Wellenmuster nachahmende Tätigkeit manifest (1. Reihenpaar), welche durch Licht- und Schallreizung unbeeinflußt bleibt (2. Reihenpaar); 3—6. Reihe fortlaufende Ableitungen; allmähliche spontane Desynchronisation, welche zum kurzen Öffnen der Lidspalte führt (unterstrichener Teil); 7 sec nach Lidschluß tritt wiederum das Spitzen- und Wellenmuster auf

Abb. 4. 96 Std nach Beginn des Koma. Somnolenter Zustand. 1—5. Reihen. Im EEG sind die Delta-Wellen verhältnismäßig selten; dem Rhythmus der Lichtreizung folgt die elektrische Tätigkeit nur teilweise; zeitweilig Synchronisierung; bei Frequenzänderung der Stimulation keine Desynchronisierung; 6 unmittelbar vor der PES; 7 unmittelbar nach der PES (5 mA, 5 min) mäßige Desynchronisation; 8—9 11 Tage nach Beginn des Koma zeigt der Alpha-Rhythmus noch gelegentlich spontan eine kurze, milde Synchronisation, doch bleibt die Beta-Tätigkeit während einer Hyperventilation von 3 min Dauer deutlich und niedrig

Abb. 5. Patientin L.J. Fronto-zentrale Ableitungen, 1—3. Reihe. Unmittelbar vor Anwendung der PES generalisierte flache Abschnitte, in denen häufig beidseitige epileptiforme Potentiale mit Maxima im fronto-zentralen Gebiet auftreten; 4 unmittelbar nach der PES verschwinden die flachen Abschnitte und die epileptiformen Potentiale; die Tätigkeit synchronisiert sich; 5 2 min nach der ersten PES; 6—7 unmittelbar bzw. 2 min nach der 6. PES; 8 20 sec nach der 10. PES; 9 20 sec nach der 13. PES; 10 20 sec nach der 14. PES, stärker in Erscheinung tretende Synchronisierungstendenz

Patienten *L. R.* konnte trotz der häufig wiederholten PES, nach einer transitorischen Besserung klinisch und elektrisch eine progressive Ver-

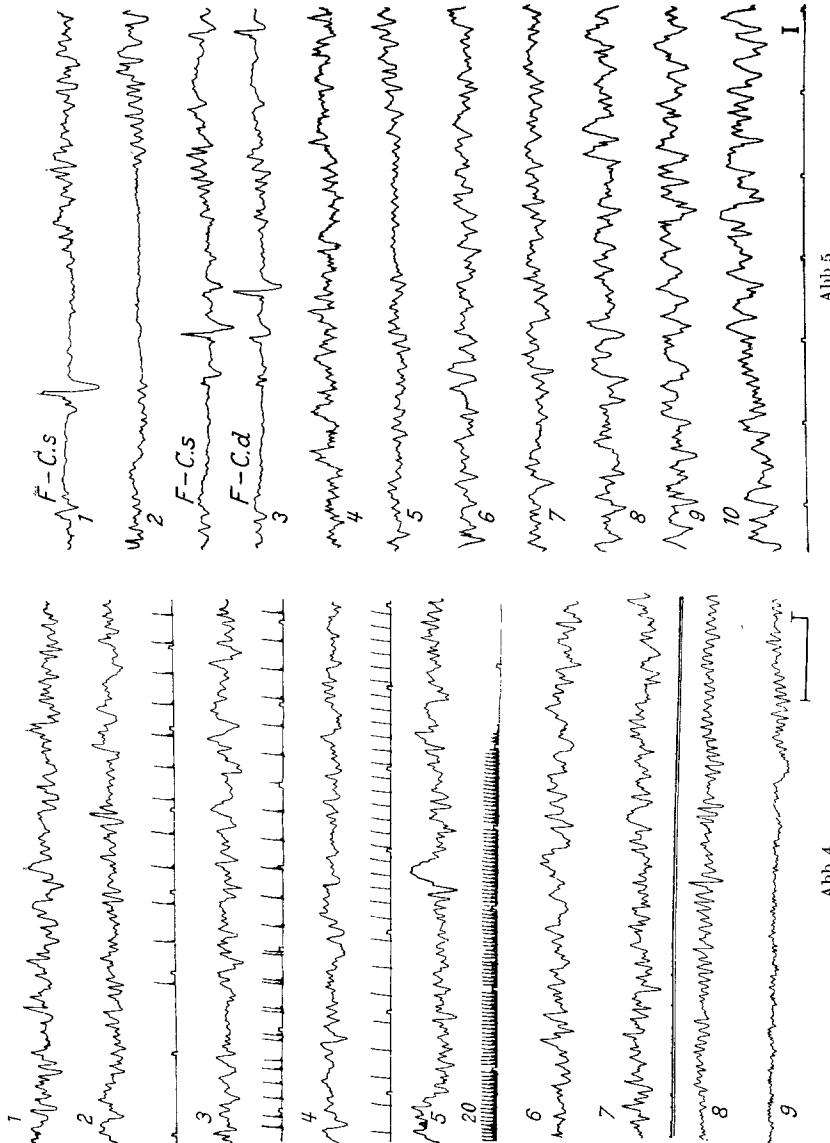


Abb. 4 und 5. Legenden siehe S. 44

Schlafmittels. Im EEG nahm die Spannung ab, die Frequenz zu, auch die flachen Phasen sind länger geworden (Abb.1).

Im Gegensatz hierzu folgte bei der Patientin *U. I.* auf die PES anfänglich eine Spannungs- und Frequenzzunahme, später war im EEG vorübergehend keine klare Antwort zu erhalten; erst in der auch klinisch oberflächlicher gewordenen Narkose traten auf die PES hin die aus Spannungszunahme und Frequenzabnahme bestehenden Antworten (Synchronisation) ein (Abb.7).

Erst als die Patientin über das tiefste und mitteltiefe Stadium des Koma hinweggekommen war, d. h. während des Überganges in die oberflächliche Narkose, war eine überraschende Facialitation der Reaktivität auf Sinnesreize zu beobachten. Obwohl der Charakter der Spontan-tätigkeit durch die hohen langsamen Potentiale bestimmt ist, konnte durch wiederholte Stimulationen leicht ein EEG mit Spannungsabnahme und Frequenzzunahme (Desynchronisation) hervorgerufen werden; nach Licht- und Schallreizen traten in Form von Abflachungen deutlich definierte Reaktionen auf (Abb.2). Diese Abschnitte mit niedriger Spannung, welche mitunter auch spontan auftraten, weisen morphologisch eine Ähnlichkeit mit dem im sehr tiefen Koma, im Prästimulationszustand beobachteten Depression-Burst-Typus auf. In dieser minder tiefen Phase der Narkose bewirkt auch die PES eine Desynchronisierung des EEG, selbst bei halber Intensität (Abb.2). Interessanterweise war der Effekt derselben sensorischen Impulse auf die Morphologie der Wellen in einer späteren Phase des nachlassenden Koma, in welchem das Auge bereits spontan geöffnet werden konnte (Abb.3), wesentlich schwächer.

Epileptiforme Entladungen waren an vier Patienten zu beobachten, zweimal in mitteltiefer, je einmal in sehr tiefer bzw. oberflächlicher Anaesthesia. Das Epizentrum der Entladung lag bei allen Patienten über den vorderen Hirnregionen, meist über einer Hemisphäre deutlicher ausgeprägt. In Zusammenhang mit den die tiefsten Stadien des Koma charakterisierenden flachen Strecken traten im Falle *L. J.* beinahe ohne Ausnahme epileptiforme Potentiale auf, selbst in den Depressionsphasen bzw. zu deren Beginn und Ende (Abb.5 und 6). Parallel mit der Verkürzung der flachen Strecken durch die PES nahm die Zahl dieser Entladungen ab (Abb.8c). Ähnliche epileptiforme Potentiale konnten wir an zahlreichen, klinisch diagnostizierten Epileptikern in Evinararkose hervorrufen, wenn die Schlaftiefe das durch den Wechsel der flachen Phasen und Ausbrüche (bursts) charakterisierte Stadium erreicht hatte (KAJTOR 1961). Mit Sicherheit als epileptisch zu wertende Anfälle konnten wir bei keinem Patienten nachweisen, ohne die Möglichkeit einer latenten epileptogenen Läsion ausschließen zu können.

c) Den unmittelbaren *klinischen Effekt* der Stimulationenbehandlung wollen wir an dieser Stelle nicht näher beschreiben. Wir wollen nur

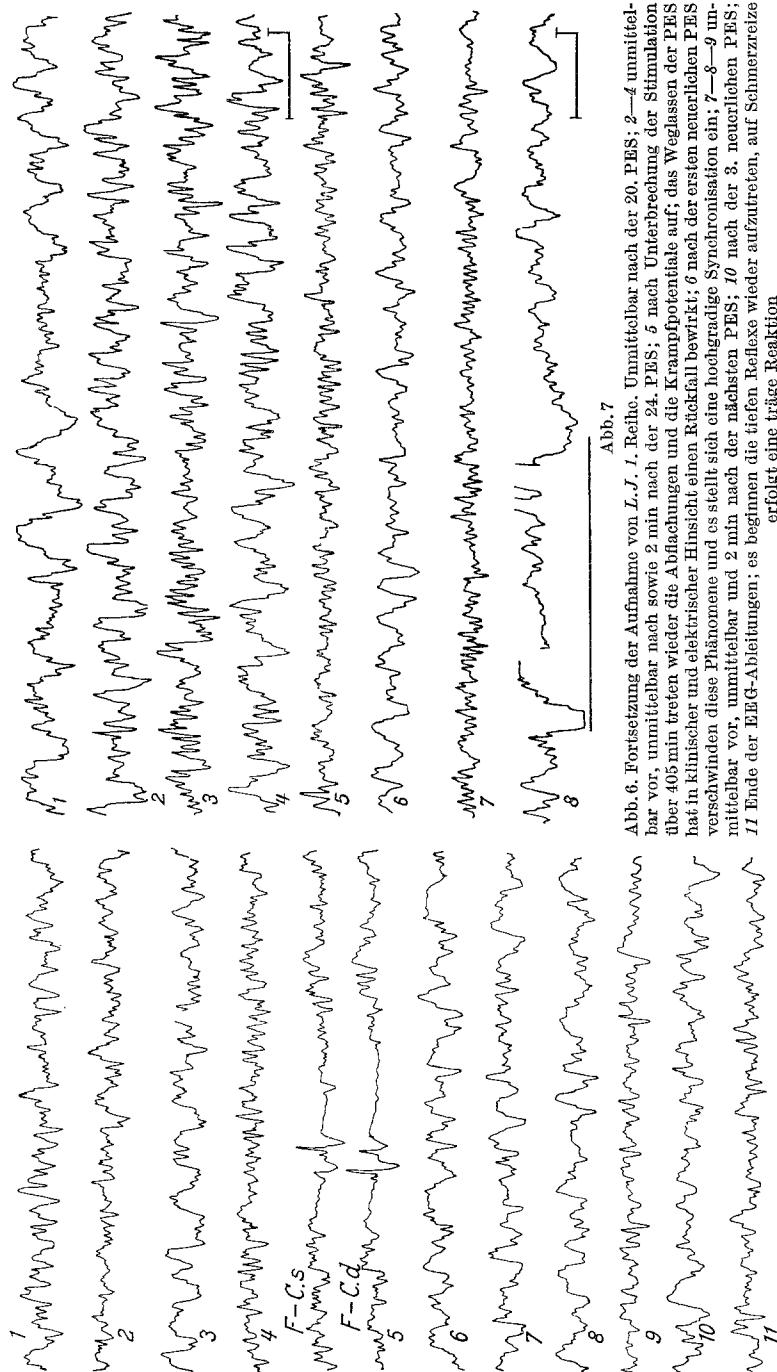


Abb. 6

Patientin U.J. I. Reihe. Ummittelbar vor der 1. PES; 2 unmittelbar danach, aus Frequenzzunahme bestehende Antwort; 3 vor der 3. PES; 4 nach der 3. PES Synchronisierung mäßigen Grados; 5 vor der 9. PES; 6 danach über kurze Zeit ausgesprogte Verlängsamung; 7-8 fortlaufende Ableitung 22 Std nach Beginn der PES; spontane Drehung des Kopfes (durch eine Linie markiert), zuvor und danach Synchronisation

Abb. 7

Abb. 6. Fortsetzung der Aufnahme von U.J. I. Reihe. Ummittelbar nach der 20. PES; 2-4 unmittelbar vor, unmittelbar nach sowie 2 min nach der 24. PES; 5 nach Unterbrechung der Stromulation über 405 min treten wieder die Ablachungen und die Krampfpotentiale auf; das Weglassen der PES hat in klinischer und elektrischer Hinsicht einen Rückfall bewirkt; 6 nach der ersten nemischen PES verschwinden diese Phänomene und es stellt sich eine hochgradige Synchronisation ein; 7-8-9 unmittelbar vor, unmittelbar und 2 min nach der nächsten PES; 10 nach der 3. nemischen PES; 11 Ende der EEG-Ableitung; es beginnen die tiefen Reflexe wieder aufzutreten, auf Schmetzneuze erfolgt eine träge Reaktion

hervorheben, daß die Atmung auf die PES auch im sehr tiefen Koma lebhaft mit Verbesserung aller Komponenten reagiert, wogegen der kardiovaskuläre Zustand sich nicht immer wesentlich geändert hat. Die Veränderung der Atmung und anderer vegetativen Funktionen folgte

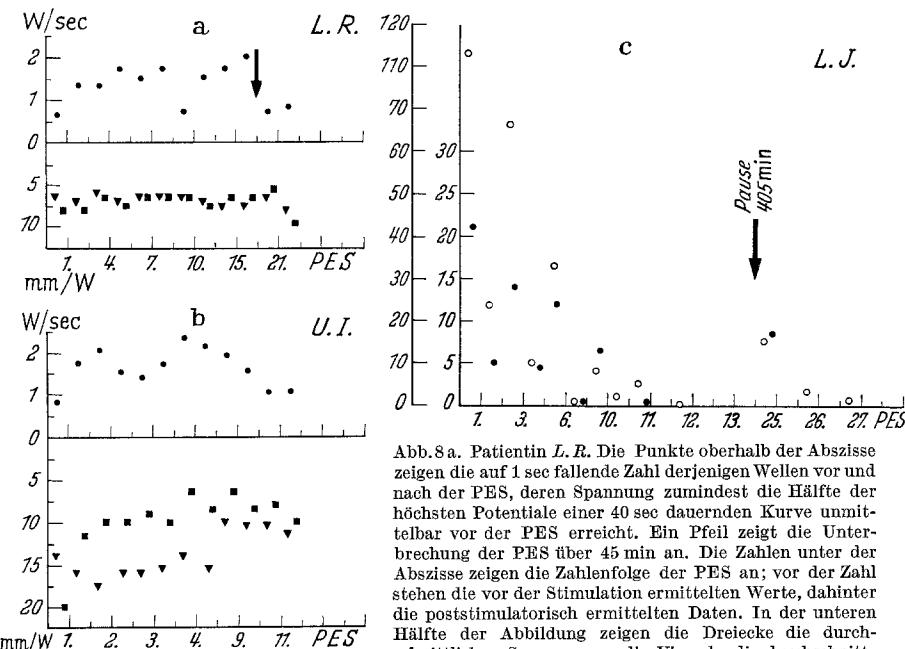


Abb. 8 a. Patientin L. R. Die Punkte oberhalb der Abszisse zeigen die auf 1 sec fallende Zahl derjenigen Wellen vor und nach der PES, deren Spannung zumindest die Hälfte der höchsten Potentiale einer 40 sec dauernden Kurve unmittelbar vor der PES erreicht. Ein Pfeil zeigt die Unterbrechung der PES über 45 min an. Die Zahlen unter der Abszisse zeigen die Zahlenfolge der PES an; vor der Zahl stehen die vor der Stimulation ermittelten Werte, dahinter die poststimulatorisch ermittelten Daten. In der unteren Hälfte der Abbildung zeigen die Dreiecke die durchschnittlichen Spannungen, die Vierecke die durchschnittliche Dauer in Millimeter an, bezogen auf die Potentiale in der oberen Hälfte der Abbildung. W Welle

Abb. 8 b. Patientin U. I. Zeichen wie in der vorangehenden Abbildung

Abb. 8 c. Patientin L. J. Dargestellt ist die Gesamtmenge der „flachen Abschnitte“ je Minute in Zentimeter (vordere Skala, leere Kreise), sowie die Zahl der steilen Wellen in derselben Zeitspanne (hintere Skala, volle Kreise) vor und nach der PES. Die Zahlen unter der Abszisse zeigen die Zahlenfolge der PES an wie in den vorangehenden Diagrammen

der Synchronisation des bioelektrischen Bildes. — Obwohl unsere Patienten durch die Stimulationstherapie eine Steigerung der Reaktivität erfuhren, folgte der Unterbrechung dieser Behandlung längere Zeit ein klinischer und bioelektrischer Rückfall.

Besprechung der Ergebnisse

Auf mit Schlafmitteln schwer vergiftete Patienten übte die rechtzeitig eingeleitete und auf adäquate Weise applizierte PES zweifellos einen guten Effekt aus. Die Änderungen der Narkosetiefe, die Zu- oder Abnahme der Rückfallstendenz konnten wir auch mittels der EEG-Analyse zeigen.

Als am leichtesten und sichersten verwertbares elektrophysiologisches Phänomen ist die Änderung der Frequenz und Dauer der Ab-

flachungen hervorzuheben. Diese Phasen sind nach unserer Einteilung für das sehr tiefe Koma, nach BRAZIER (1954) für die tiefe Barbituratnarkose charakteristisch. Ihr Auftreten, Wiederauftreten, die Zunahme ihrer Gesamtlänge pro Minute trotz der Behandlung zeugt für die Vertiefung der Anaesthesia, somit für die Insuffizienz der Intensität und Dauer der PES; die Verminderung ihrer Häufigkeit, die Verkürzung ihrer Dauer bzw. ihr Verschwinden sind Indicatoren eines gegenteiligen Effektes. Die Beurteilung der übrigen wellen-morphologischen Änderungen erfordert eine feinere Analyse auf Grund umfangreicherer Erfahrungen. Es gibt nämlich auch im tief komatösen Zustand EEG-Strecken, deren verhältnismäßig größere Frequenz und niedrigere Spannung eine Ähnlichkeit mit dem elektrischen Bild des oberflächlichen Schlafes, sogar des Wachzustandes aufweisen. Dagegen kann die in weniger tiefer Narkose auftretende spontane Verlangsamung und Spannungszunahme leicht als Zeichen der Vertiefung des Koma gewertet werden.

Frequenz- und Amplitudenänderungen haben also keine eindeutige funktionelle Bedeutung; in Abhängigkeit von der Tiefe der Narkose können Synchronisierung und Desynchronisierung auf gegensätzliche Änderungen des Funktionsniveaus hinweisen. Anlässlich der Analyse der EEG-Typen bei komatösen Zuständen infolge organischer, vor allem vasculärer Hirnläsionen hat LOEB (1958) festgestellt, daß „... dem Koma sich jeder Typus der elektrischen Hirntätigkeit zugesellen kann... Zwischen dem Grade des Koma und den begleitenden encephalographischen Veränderungen besteht kein fester Zusammenhang... Die Auslösbarkeit einer bioelektrischen Antwort mittels sensorischer Stimuli scheint mit der Tiefe des Koma in keinem Zusammenhang zu stehen, da die Antwort bei jedem Komagrad ausgelöst werden kann.“

Mit Rücksicht hierauf durften wir erwarten, daß in der EEG-Untersuchung die Tiefe des Koma und die Tendenz des Intoxikationsprozesses keine Widerspiegelung erfährt; doch das systematische Studium der Antworten nach peripherer Reizung, insbesonders nach PES hat wichtige Daten zur Beurteilung des Grades der Barbituratanaesthesia erbracht. Im sehr tiefen Koma konnten Reize von genügender Intensität und Zahl nur mittels der PES verabreicht werden, deren elektrische Beantwortung einer verlässlichen Analyse zugänglich war.

Nach unserer Feststellung ist die EEG-Frequenzabnahme und Spannungszunahme nach der PES bei Erwachsenen immer ein Zeichen dafür, daß das Koma oberflächlicher geworden ist und die Hirntätigkeit sich gebessert hat. Der spontane Übergang in ein höheres Frequenzgebiet sowie die Spannungsabnahme können theoretisch zu Schwierigkeiten in der Interpretation Anlaß geben, da derlei Änderungen der elektrischen Tätigkeit bei Vertiefung und Verflachung der Narkose vorkommen können wie auch beim Übergang in das 1. Stadium des Schlafes

nach DEMENT u. KLEITMAN (1957) bzw. in das von JOUVET (1961) als „rhombencephales Schlafen“ bezeichnete Stadium. Bei unseren Patienten konnte aber auf Grund der Beantwortung der sensorischen Stimulation im elektrischen Bild die Entscheidung getroffen werden, in welche Richtung der Prozeß tendiert: Wenn die Synchronisation in Begleitung einer unveränderten oder gar verringerten Bewegungsreaktion auftritt, spricht das für einen Rückfall; dagegen sind mit vermehrter Bewegungsreaktion vergesellschaftete Synchronisation sowie Desynchronisation Zeichen einer progressiven Besserung, einer Erleichterung der Narkose.

Die Kenntnis dieser Zeichen ist für die Beurteilung der PES als Intoxikationsbehandlung wichtig, da so mit großer Verlässlichkeit der Erfolg der Bekämpfung der Barbituratvergiftung bewertbar ist. Die Besserungs- oder Verschlechterungstendenz des Koma kann nach der zur Auslösung der maximalen Bewegungsreaktion erforderlichen Intensität und Dauer der Stimulation und nach der Dauer der klinischen und elektrischen Stimulationswirkung beurteilt werden.

Die Inkongruenz zwischen der Bewertung LOEBS (1958) und unseren encephalographischen Erfahrungen sind zum Teil dadurch bedingt, daß von LOEB progressive, irreversible, häufig asymmetrisch zerstörende Hirnläsionen untersucht wurden; zum Teil aber wahrscheinlich dadurch, daß von ihm keine so intensive und anhaltende sensorische Reizung wie von uns appliziert wurde. Natürlich erweist sich der Typus des EEG ebenso die Morphologie und der Ablauf der Antwort auf eine sensorische Reizung von der Natur und Lokalisation der zum Koma Anlaß gebenden Hirnläsionen ab. Wir stimmen mit LOEB u. Mitarb. (1959) darin überein, daß die alte Ansicht, wonach das tiefe Koma elektrencephalographisch immer durch diffus-langsame Rhythmen charakterisiert ist, auf Grund neuerer Erkenntnisse revidiert werden muß.

Es ist für das sehr tiefe Barbiturat-Koma bei Erwachsenen über 30 Jahre nicht die diffuse Delta-Synchronisation charakteristisch — eine solche kommt bei Personen unter 20 Jahren vor —, sondern die Abwechselung von Ausbrüchen (bursts) des Theta- und Alpha-Bereiches mit Flachabschnitten, ferner ein auf die Delta-Frequenz aufgelagerter rascherer Rhythmus. Eine derartige Burst-Tätigkeit ist wahrscheinlich die Folge der intermittierenden, schweren, aber reversiblen Läsion der diencephalo-corticalen Wechselwirkungen. Hierauf lassen die akuten Tierversuche von LINDSLEY, BOWDEN u. MAGOUN (1949) schließen, die durch beidseitige Zerstörung des aktivierenden retikulären ascendierenden Systems (ARAS) im Niveau des hinteren Hypothalamus über dem Cortex und in den unspezifischen Thalamuskernen eine gleichzeitige, periodische, langsame Burst-Tätigkeit hervorgerufen haben, wobei die Bursts voneinander durch flache (flat) Abschnitte getrennt waren. Dieses elektrocorticale Muster stimmt beinahe vollständig mit jenem überein,

welches wir im sehr tiefen Barbiturat-Koma regelmäßig beobachtet haben. Die beständige, diffuse isoelektrische Tätigkeit, die wir bisher nicht gesehen haben, ist ein Signum mali ominis und charakterisiert das terminale Stadium des Koma.

Es bedarf noch der Analyse, wie die respiratorische und kardiovaskuläre Tätigkeit sich im Gefolge der PES verbessert und in welchem Verhältnis diese Besserungen mit der Entstehung einer EEG-Antwort vom Synchronisationstypus stehen.

In oberflächlicher Barbituratnarkose (Nembutal) vermehrt sich der Blutumlauf im Gehirn auf nociceptive Reize bei der Katze auf mehr als den doppelten Wert, unabhängig vom systematischen Blutdruck. In der tiefen Anaesthesia, bei Blockierung der Weckreaktion und der den Vasomotorenzentren im Gehirn regulierenden Mechanismen ist die Vermehrung des Blutumlaufes im Gehirn mit der durch nociceptive Reize ausgelösten Blutdruckerhöhung proportional (INGVAR u. SÖDERBERG 1956). Durch äußere Reize wird die Tätigkeit der kardiovaskulären Zentren auch beim Menschen gebahnt; den im natürlichen und im Seconalschlaf durch äußere Reize hervorgerufenen K-Komplexen folgt eine plethysmographisch gut registrierbare periphere Vasoconstriction (ACKNER u. PAMPIGLIONE 1957). Eine anhaltende Zufuhr sensorischer Impulse ist aber auch zur Aufrechterhaltung der optimalen Tätigkeit des Atemzentrums erforderlich (BIRCHFIELD, SIEKER u. HEYMAN 1958; SIEKER, HEYMAN u. BIRCHFIELD 1960).

Die der PES folgende Respirationsverbesserung und Blutdruckerhöhung dürfte schon allein zum Zustandekommen der Synchronisation des EEG beitragen. Wenn nämlich der Druck im Sinus caroticus größer wird, verringern die aus den Barozeptoren der Sinuswand stammenden Entladungen die EEG-Frequenz (BONVALLET, DELL u. HIEBEL 1954). Durch elektrische Reizung des sensorischen Kernes in der Region des Tractus solitarius kann die Respiration intensiv verstärkt werden, in Barbituratnarkose sogar mehr als im Wachzustand (CROSS, HOLLOWELL u. DELGADO 1959). Sowohl der Baroceptor- als auch der Respirationsreflex verläuft über den Kern des Tractus solitarius, der seinerseits eine wichtige synchronisierende Struktur des unteren Hirnstamms ist. Die elektrische Reizung dieses Kernes mit niederen Frequenzen löst eine generalisierte langsame Tätigkeit von hoher Spannung aus, vor allem dann, wenn das EEG nicht voll aktiviert ist (MAGNES, MORUZZI u. POMPEIANO 1961). Nach den Beobachtungen LOEBS (1958) gesellt sich zur spontanen Hyperpnoe während des Koma eine 1–3 c/s-Aktivität und eine Amplitudenzunahme, wogegen in der apnoischen Phase die Frequenz sich bis auf 6 c/s vermehrt und die Spannung abnimmt.

Die Reaktivität des Gehirns auf periphere Impulse ist auch im sehr tiefen Barbiturat-Koma erhalten; die Reizschwelle ist beträchtlich erhöht,

es sind nur lang anhaltende massive und intensive, vor allem nociceptive und proprioceptive Reize (muskulärer Genese) wirksam. Der klinische Weckeffekt der peripheren Reizung manifestiert sich im Barbiturat-Koma im allgemeinen nicht unter dem Bild der für das Wecken durch das aufsteigende retikuläre System charakteristischen Desynchronisation. Der PES folgt eine Zunahme der Spannung und oft auch eine Abnahme der Frequenz des EEG, parallel mit dem klinischen Flacherwerden der Narkose. Wir haben also ein inverses Phänomen vor uns: den energetisierenden (intensivierenden und synchronisierenden) Effekt der durch peripheren sensorischen Influx am bewußtlosen Menschen ausgelösten Excitation auf die elektrische Gehirntätigkeit.

Der Entstehungsmechanismus sowie die biologische Bedeutung dieses Phänomens sind dagegen ungeklärt; in bezug auf den Menschen verdienen die Beobachtungen über den Ursprung und über die neurophysiologische Bedeutung des K-Komplexes in diesem Zusammenhang Beachtung*. Der einzige, auf einen kurzen Schallreiz eintretende K-Komplex ist sicherlich das Ergebnis einer Amplitudenzunahme und Tätigkeitsverlangsamung; er enthält somit diejenigen grundlegenden Charakteristica, welche in unseren Fällen in den poststimulatorischen Synchronisationsantworten zu sehen waren. Der Unterschied im Verlauf und in der Morphologie der beiden Antworten ist eine Folge des Unterschiedes einerseits der Reizmethodik, andererseits der Narkosentiefe. Im tiefen toxischen Barbiturat-Koma ist die Hemmung der Weckmechanismen wesentlich schwerer und prolongierter als im spontanen oder im oberflächlichen Barbiturat-Schlaf; daher ist der Übergang aus dem sehr tiefen Koma in das oberflächliche Narkosestadium sehr verzögert, selbst bei anhaltender Zufuhr massiver, intensiver afferenter Impulse.

Eine funktionelle Bedeutung kommt dem K-Komplex nur im Zustand der Bewußtlosigkeit zu, also im natürlichen sowie im Barbituratschlaf. Der Komplex ist eine spezielle Antwort auf vorübergehende störende Reize aus der äußeren Umwelt, welche durch eines der diffusen Projektionssysteme zur Hirnrinde vermittelt werden; er ist Bestandteil jenes rudimentären perzeptuellen Prozesses, welcher das Erwachen in Gang bringt (ROTH u. Mitarb. 1956). Durch rhythmisch wiederholte Schallreize werden am Menschen in den Stadien C bis E (nach LOOMIS) des natürlichen Schlafes neben der Auslösung der K-Komplexe eine allmähliche Verlangsamung der Grundtätigkeit und eine Spannungszunahme bewirkt (SCHWAB, PASSOUANT u. CADILHAC 1954). Diese Feststellungen lassen sich zwanglos mit den von uns zuvor beschriebenen Synchronisationserscheinungen in Verbindung bringen, ohne für deren Erklärung auszureichen. Die K-Komplexe sind nämlich gerade in den Stadien des

* 2, 6, 8, 14, 18, 29, 36, 37, 41.

Barbiturat-Koma (sehr tiefe und mitteltiefe Anaesthesia) nicht auszulösen, in welchen die PES noch eine vollkommene Synchronisation bewirkt. Ferner hängt die Amplitude des K-Komplexes ab vom Ergebnis der corticalen diskriminativen Analyse des auditorischen Stimulus (OSWALD, TAYLOR u. TRIESMAN 1960), welche während des tiefen Koma bei unseren Patienten ausgeschlossen werden kann.

Unter der Einwirkung der PES wandelt sich die aus Wellengruppen und Abflachungen bestehende elektrische Tätigkeit in eine dauernde langsame Aktivität um. Diese Umwandlung läßt den Schluß zu, daß in unseren Fällen der massive sensorische Influx die Wechselwirkungen zwischen Diencephalon und Cortex verbessert hat. Es darf auch angenommen werden, daß die Grundlage der poststimulatorischen Synchronisation eine verstärkte Gruppierung der Entladungen der an der elektrischen Antwort beteiligten Neurone ist. Diese Annahme stützt sich auf die Befunde von VERZEANO (1961), wonach die langsamten Wellen des während des Barbituratschlafes abgeleiteten EEG immer einen straffen Zusammenhang mit der periodischen, hochgradigen Synchronisation der Einheitsentladungen aufweisen (vor allem in den unspezifischen Thalamuskernen), wenn es sich auch nicht um eine volle Übereinstimmung handelt.

Die optimale Tätigkeit des ARAS ist an den bewußten Wachzustand gebunden; in tiefer Barbituratnarkose ist es gelähmt; und zwar infolge seiner multisynaptischen interneuronalen Organisation (FRENCH, VERZEANO u. MAGOUN 1953). Es könnte daher in Erwägung gezogen werden, daß in schwerer Barbituratvergiftung die extero- und interozeptiven Impulse vor allem die Aktivität der synchronisierenden Systeme* stimulieren, an denen sich im Wachzustand die aus dem ARAS stammenden Einflüsse manifestieren dürften. In der Narkose könnte der periphere Influx vom ARAS nicht aufgenommen und aufgearbeitet werden; daher käme es zu einer „passiven retikulären Desaktivierung“ (DELL, BONVALLET u. HUGELIN 1961) und zu einer Verschiebung des EEG-Musters zur Synchronisation.

Die von uns analysierte elektrische Synchronisation geht einher mit klinischen Befunden, die auf eine Abnahme der Koma-Tiefe hinweisen. Die synchronisierte Aktivität darf also als eine Sonderform der elektrischen Weckreaktion betrachtet werden, welche im Zustand der Bewußtlosigkeit auftritt. Diese Feststellung veranlaßt uns zur Vermutung, daß der Mensch neben dem ARAS andere diffuse Wecksysteme besitzt, welche bei verschiedenen Tiefen der Bewußtlosigkeit auf äußere und innere, neurale und humorale Reize in Aktion treten. Durch diese Systeme wird eine Facilitation gewisser visceraler und somatisch-motorischer Funktionen ausgelöst — begleitet von synchronisierter EEG-Tätigkeit. So erfährt die Bewußtlosigkeit eine Aufhellung zum Erwachen hin, und

* 9, 10, 22, 24, 32, 25.

es verbessern sich die Chancen für das Zustandekommen von diskriminativen cortico-retikulären Effekten (OSWALD, TAYLOR u. TRIESMAN 1960), welche später das zentrale Nervensystem in den Zustand des Wachbewußtseins überführen.

Es handelt sich also beim Auftreten der poststimulatorischen Synchronisation nicht bloß um die Wiederspiegelung des das Gehirn erreichenden neutralen afferenten Influx, wie dies im Zusammenhang mit dem K-Komplex von FISCHGOLD u. SCHWARTZ (1961) vermutet wird. Die hohen, langsamten Wellen zeigen wahrscheinlich, daß die durch die PES gesetzten Impulse in ein unspezifisches System einströmen, welches dadurch Energie erhält und so — unter Mithilfe neurohumoraler Effekte — in Funktion gesetzt wird. Dieses System ist gegen die Barbituratanaesthesia wesentlich widerstandsfähiger als das ARAS, und es produziert diffuse symmetrische, elektrische Antworten; es zeigt also eine Ähnlichkeit mit den Bahnen, welche die „sekundäre“ Antwort nach FORBES u. MORISON (1939) vermitteln.

Neuerlich wurden von BREMER (1961) Beobachtungen mitgeteilt, wonach in einzelnen Fällen beim generalisierten Wecken retikulärer Genese die spontane Tätigkeit der Hirnrinde nur eine Verstärkung (Intensivierung) aufweist. Es wurde von ihm auch festgestellt, daß diese elektrocorticale Aktivierung von einer Facilitation der initialen thalamocorticalen Prozesse begleitet ist, fernerhin daß diese Umkehr des retikulären Effektes wahrscheinlich mit der höhergradigen Synchronisation der thalamocorticalen Volleys zusammenhängt. BREMER hält es für möglich, daß „... die reticulocorticalen Entladungen, welche das Gehirn wecken, auf die thalamocorticalen Prozesse einen intensivierenden und auch einen differenzierenden Effekt ausüben . . .“

So halten wir die Annahme durchaus für akzeptabel, daß die bei unseren Patienten im sehr tiefen und mitteltiefen Koma auf die periphere afferente Stimulation hin auftretende EEG-Synchronisierung ein Zeichen der Energetisierung in einem diffusen neuronalen System ist. In diesem Sinne sind auch unsere Beobachtungen zu deuten, wonach in oberflächlicher Barbituratnarkose der durch innere oder äußere Stimuli verursachten Desynchronisation und den Spontanbewegungen eine kurze Synchronisation vorangeht (Abb. 7).

Unsere beschriebenen Beobachtungen und die daraus gezogenen Schlüsse können natürlicherweise keine Auskunft darüber erteilen, welche Mechanismen beim Menschen nach derselben sensorischen Stimulation in der Tiefe des Barbituratschlafes eine Synchronisation, in der Nähe des Erwachens hingegen eine Desynchronisation bewirken. Zur Erklärung sind noch weitere Untersuchungen erforderlich, durch die unsere Kenntnisse über die neurale und humorale Steuerung des Schlafes und des Weekens erweitert werden müssen. Hierdurch werden wir in die Lage

kommen, kompliziertere Konzepte zu fassen, wie dies beispielsweise von CREUTZFELDT u. JUNG (1961) sowie DELL, BONVALLET u. HUGELIN (1961) versucht wurde.

Zusammenfassung

Beginnend im Zustand des sehr tiefen oder mitteltiefen Koma wurde an acht Barbiturat-Vergifteten der Effekt der anhaltenden *peripheren elektrischen Stimulation* (PES) sowie sonstiger rhythmisch gegebener sensorischer Reize auf EEG, vegetative und somatomotorische Tätigkeit und Tiefe der Narkose untersucht.

Im tiefen Koma kann eine eindeutige EEG-Reaktion nur durch intensive proprio- und nociceptive Reize wie bei der PES bewirkt werden. Diese EEG-Reaktion zeigt bei Erwachsenen über 30 Jahre eine Amplitudenvergrößerung meistens auch eine Verlangsamung der elektrischen Aktivität. Diese „Synchronisation“ kommt allmählich zustande; sie ist mit einer Besserung der vegetativen Funktionen, besonders der Respiration verbunden.

Wenn im Laufe der klinischen Besserung das spontane EEG größtenteils aus hohen Delta-Wellen besteht, ist die EEG-Antwort auf PES vor allem durch eine *Amplitudenverminderung* und Frequenzzunahme („Desynchronisation“) charakterisiert. Im Zustand der ausklingenden Narkose zeigt sich während der sensorischen und elektrischen Stimulation nebst Dominanz der Desynchronisierung eine schwankende Synchronisierungstendenz.

Gewisse wellenmorphologische Typen können eine Information über die Tiefe des Barbiturat-Koma geben. Für die Feststellung der Schwere und der Tendenz des Koma zur Pro- oder Regression ist die Analyse des EEG und seiner Antwort auf sensible und elektrische Reize brauchbar.

Es wird angenommen, daß in sehr tiefem und mitteltiefem Barbiturat-Koma die auf sensorische Stimulation sich ergebende EEG-Synchronisation die Aktivierung eines diffusen Systems widerspiegelt. Dieses System wird offenbar durch proprio- und nociceptive Reize vielleicht unter humoralen Mechanismen aktiviert. Seine Tätigkeit besteht in der Bahnung vegetativer Funktionen sowie gewisser Bewegungstypen. Hierdurch wird der Zustand des Nervensystems dem Erwachen nähergebracht.

Literatur

- ¹ ACKNER, B., and G. PAMPIGLIONE: Some relationships between peripheral vaso-motor and EEG changes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* **20**, 58–64 (1957).
- ² BANCAUD, J., V. BLOCH et J. PAILLARD: Contribution EEG à l'étude des potentiels évoqués chez l'homme au niveau du vertex. *Rev. neurol.* **89**, 399–418 (1953).
- ³ BIRCHFIELD, R. J., H. O. SIEKER and A. HEYMAN: Alterations in blood gases during natural sleep and narcolepsy. *Neurology (Minneap.)* **8**, 107–112 (1958).
- ⁴ BLACHLY, P. H., and J. M. BROOKHART: The analeptic action of electrical stimulation in barbiturate poisoning. *Anaesthesia* **16**, 151–167 (1955).

- ⁵ BONVALLET, M., P. DELL et G. HIEBEL: Tonus sympathique et activité électrique corticale. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **6**, 119—144 (1954).
- ⁶ BRAZIER, M. A. B.: The action of anaesthetics on the nervous system. Brain mechanisms and consciousness, p. 163—199. Eds. Adrian, Bremer and Jasper. Oxford: Blackwell 1954.
- ⁷ BREMER, F.: Neurophysiological mechanisms in cerebral arousal. Ciba Foundation Symposium. On the Nature of Sleep, p. 30—56. Eds. Wolstenholme and O'Connor. London: Churchill 1961.
- ⁸ — Étude oscillographique des réponses de l'aire acoustique corticale chez le chat. *Arch. int. Physiol.* **53**, 53—103 (1943).
- ⁹ BUCHWALD, N. A., G. HEUSER, F. J. WYERS and C. W. LAUPRECHT: The caudate spindle III. Inhibition by high frequency stimulation of subcortical structures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 525—530 (1961).
- ¹⁰ CASPERS, H., u. K. WINKEI: Die Beeinflussung der Großhirnrindenaktivität durch Reizungen im Zwischen- und Mittelhirn bei der Ratte. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **259**, 334—356 (1954).
- ¹¹ CORDEAU, J. P., and M. MANCIA: Evidence for the existence of an electroencephalographic synchronisation mechanism originating in the lower brain stem. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 551—564 (1959).
- ¹² CROSS, H. D., O. W. HOLLOWELL and J. M. R. DELGADO: Respiratory effects of cerebellar and brain stem stimulation in monkeys. *Neurology (Minneapolis)* **9**, 35—41 (1959).
- ¹³ CREUTZFELDT, O., and R. JUNG: Neuronal discharge in the cat's motor cortex during sleep and arousal. A Ciba Foundation Symposium. On the Nature of Sleep, p. 131—170. Eds. Wolstenholme and O'Connor. London: Churchill 1961.
- ¹⁴ DAVIS, H., P. A. DAVIS, A. L. LOOMIS, N. HARVEY and G. HOBART: Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep. *J. Neurophysiol.* **6**, 500—514 (1939).
- ¹⁵ DELL, P., M. BONVALLET and A. HUGELIN: Mechanisms of reticular deactivation. Ciba Foundation Symposium. On the Nature of Sleep. p. 86—107. Eds. Wolstenholme and O'Connor. London: Churchill 1961.
- ¹⁶ DEMENT, W., and N. KLEITMAN: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 673—690 (1957).
- ¹⁷ FAVALE, E., C. LOEB, G. F. ROSSI and G. SACCO: EEG synchronization and behavioral signs of sleep following low frequency stimulation of the brain stem reticular formation. *Arch. ital. Biol.* **99**, 1—22 (1961).
- ¹⁸ FISCHGOLD, H., and B. A. SCHWARTZ: A clinical, electroencephalographic and polygraphic study of sleep in the human adult. Ciba Foundation Symposium. On the Nature of Sleep, p. 209—236. Eds. Wolstenholme and O'Connor. London: Churchill 1961.
- ¹⁹ FORBES, A., and B. R. MORISON: Cortical response to sensory stimulation under deep barbiturate narcosis. *J. Neurophysiol.* **2**, 112—128 (1939).
- ²⁰ — — J. K. MERLIS, G. F. HENRIKSEN, S. BURLEIGH, J. H. JIUSTO and G. L. MERLIS: Measurement of the depth of barbiturate narcosis. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 541—558 (1956).
- ²¹ FRENCH, J. D., M. VERZEANO and H. W. MAGOUN: A neural basis of the anaesthetic state. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **69**, 519—525 (1953).
- ²² HEUSER, G., N. A. BUCHWALD and E. J. WYERS: The "caudate spindle" II. Facilitatory and inhibitory caudate-cortical pathways. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 519—524 (1961).

- ²³ INGVAR, D. H., and U. SÖDERBERG: A new methode for measuring cerebral blood flow in relation to the electroencephalogram. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 403—412 (1956).
- ²⁴ — — Cortical blood flow related to EEG patterns evoked by stimulation of the brain stem. *Acta physiol. scand.* **42**, 130—143 (1958).
- ²⁵ JONES, CH. H., P. H. BLACHLY and J. M. BROOKHART: The analeptic action of peripheral electrical stimulation in insulin coma. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chic.) **79**, 560—564 (1955).
- ²⁶ — The routine termination of therapeutic hypoglycemic comas by peripheral electrical stimulation: a case report. *Psychiat. Quart.* **31**, July 1957.
- ²⁷ — Analeptic action of peripheral electrical stimulation in hypoglycemic coma. *J. Neuropsychiat.* **1**, Sept.-Oct. (1959).
- ²⁸ JOUVET, M.: Telencephalic and rhombencephalic sleep in the cat. Ciba Foundation Symposium. On the Nature of Sleep, p. 188—208. Eds. Wolstenholme and O'Connor. London: Churchill 1961.
- ²⁹ JUNG, R.: Correlation of bioelectrical and autonomic phenomena with alterations of consciousness and arousal in man. *Brain Mechanisms and Consciousness*, p. 310—344. Eds. Adrian, Bremer and Jasper. Oxford: Blackwell 1954.
- ³⁰ KAJTOR, F.: The role of the depth of anaesthesia in "sleep activation" and its neurophysiological implication. 5th Int. Congr. EEG Clin. Neurophys. Excerpta Medica, International Congress Series No. **37**, 46—47 (1961).
- ³¹ LINDSLEY, D. B., J. BOWDEN and H. W. MAGOUN: Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 475—486 (1949).
- ³² LISSÁK, K., E. GRASTYÁN, A. CSANAKY, F. KÉKESI and Gy. VEREBI: A study of the hippocampal function in the waking and sleeping animal with chronically implanted electrodes. *Acta physiol. pharmacol. neerl.* **6**, 451—459 (1957).
- ³³ LOEB, C.: Electroencephalographic changes during the state of coma. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **10**, 589—606 (1958).
- ³⁴ — G. ROSADINI and G. F. POGGIO: Electroencephalograms during coma. Normal and borderline records in 5 patients. *Neurology (Minneapolis)* **9**, 610—618 (1959).
- ³⁵ MAGNES, J., G. MORUZZI and O. POMPEIANO: Electroencephalograms-synchronizing structures in the lower brain stem. Ciba Foundation Symposium. On the Nature of Sleep, p. 57—85. Eds. Wolstenholme and O'Connor. London: Churchill 1961.
- ³⁶ OSWALD, I., A. M. TAYLOR and M. TRIESMAN: Discriminative responses to stimulation during human sleep. *Brain* **83**, 440—453 (1956).
- ³⁷ ROTH, M., J. SHAW and J. GREEN: The form, voltage distribution and physiological significance of the K-complex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 385—402 (1956).
- ³⁸ SCHWAB, R. S., P. PASSOUANT et J. CADILHAC: Action des stimulations auditives rythmées sur le sommeil humain. *Montpellier méd.* **45**, 501—514 (1954).
- ³⁹ SIEKER, H. O., A. HEYMAN and R. I. BIRCHFIELD: The effects of natural sleep and hypersomnolent states on respiratory functions. *Ann. intern. Med.* **52**, 500 (1960).
- ⁴⁰ VERZEANO, M.: Neuronal interaction and synchronisation of the EEG. 5th Int. Congr. EEG clin. Neurophysiol. Roma 1961, Excerpta Medica, Intern. Congr. Series No **37**, 49—54 (1961).
- ⁴¹ WALTER, W. G.: *The living brain*, p. 167. London: Duckworth and Co. 1953.

Dr. F. KAJTOR,
EEG-Laboratorium der Neurologisch-Psychiatrischen Universitätsklinik
in Debrecen, Ungarn