

Aus der Physiologischen Abteilung, Karolinska Institutet, Stockholm (Schweden).

Korrelation corticaler und spinaler Aktivität nach wiederholter Cortexreizung*.

Von

C. G. BERNHARD, E. BOHM und D. TAVERNER.**

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. September 1954.)

Die Effekte wiederholter elektrischer Reizung des Cortex sind seit HOFFMANNs ersten Registrierungen der dabei auftretenden Muskel-potentiale oft studiert worden. Doch fehlen genauere Untersuchungen über die Korrelation corticaler und spinaler Aktivität bei der epileptiformen poststimulatorischen Nachentladung. Nach Abbruch der Reizung entsteht in der Hirnrinde meist eine intensive hypersynchrone Aktivität (poststimulatorische Nachentladung), die bei ausreichender Reizstärke von tonischen und klonischen Muskelkrämpfen begleitet wird. Dieser poststimulatorische paroxysmale Zustand, der im Versuch an Affe und Katze erhalten wird, wird mit gewissen Anfallstypen beim Epileptiker verglichen.

Abb. 1 zeigt das Aussehen der corticalen elektrischen Nachentladungen (1 und 2) und der gleichzeitig registrierten Motoneuronaktivität in der kontralateralen Ventralwurzel L_7 (3). Abb. 1 A gibt das normale prästimulatorische Elektrocorticogramm und die gleichzeitige Inaktivität im N. radialis wieder. Eine Reizung der Präzentralregion von 5 sec Dauer mit einer Reizfrequenz von 25 per sec wird beim Abbruch des Reizes von einer zunehmenden corticalen Aktivität gefolgt, die in eine kräftige rhythmische Aktivität von klonischen Typ übergeht (Abb. 1 B—C). Diese rhythmischen Entladungen dauerten in diesem Versuch 18 sec. Typisch für diese Entladungen ist, daß sie gegen Ende der Aktivitätsperiode an Frequenz abnehmen (siehe Abb. 1 D). Hierauf folgt eine lange Periode von corticaler Inaktivität. Diese „Ermüdungsperiode“ kann mehrere Minuten andauern. Die untere Kurve des Bildes in Abb. 1 zeigt teils die kontinuierliche „tonische“ (Abb. 1 B) teils die allmählich auftretende „klonische“ (Abb. 1 B—D) Motoneuronaktivität in der Ventralwurzel.

Diese hier in Kürze beschriebenen poststimulatorischen Aktivitätsphänomene, welche wir im Versuch sowohl an Katze und Affe studiert haben (siehe unten), stimmen mit dem überein, was von einer Anzahl

* Herrn Prof. P. HOFFMANN, Freiburg i. Br., zum 70. Geburtstag gewidmet.

** Department of Medicine, University of Leeds.

früherer Verfasser gefunden worden ist. (Siehe Übersicht unter anderen bei JASPER, 1954.) Das Aussehen der poststimulatorischen Nachentladungen bei verschiedenen Typen von corticaler Reizung ist in den letzten Jahren oft beschrieben worden (siehe McCULLOCH und DUSSER DE BARENNE 1935, MORUZZI 1939, NOEL 1941, ERICKSON 1940, ROSENBLUETH und CANNON 1942, WALKER und JOHNSON 1948). Die corticale Verbreitung der auf elektrischem Wege fokal hervorgerufenen corticalen

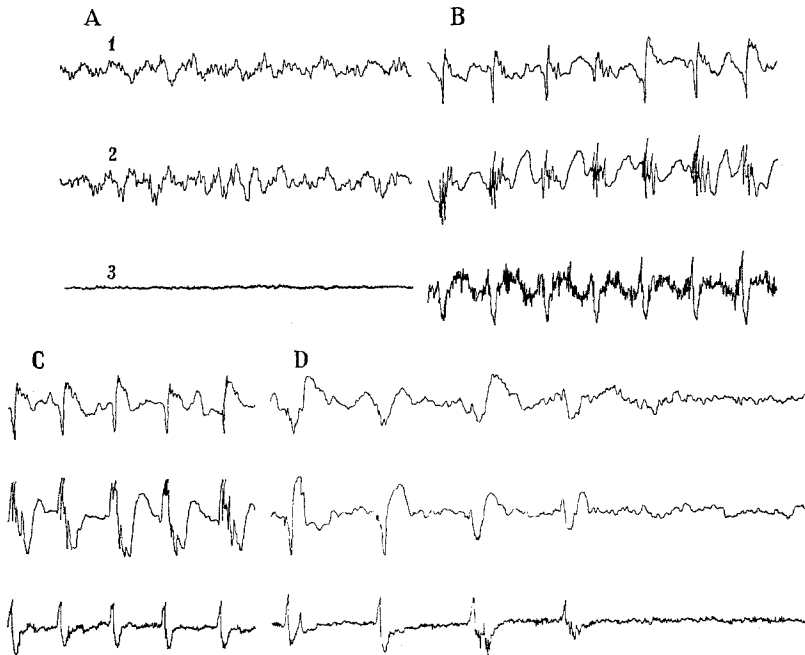


Abb. 1. Monopolär abgeleitetes Corticogramm von der postzentralen (1) und der präzentralen (2) Region beim Affen (*Macaca mulatta*) A zeigt die normale corticale Aktivität vor der Reizung, B die corticale Aktivität 5 (B), 10 (C), 25 (D) sec nach beendeter, 5 sec langer Reizung des Gyrus centralis mit einer Frequenz von 20 per sec. Das unterste Elektrogramm (3) zeigt die Aktivität in der Ventralwurzel L₇ kontralateral zur Reizung. Zeit in Sekunden und $\frac{1}{8}$ sec.

Nachentladungen ist Gegenstand des Studiums gewesen (siehe unter anderem ADRIAN 1936, ERICKSON 1940, ROSENBLUETH, BOND und CANNON 1942, KRISTIANSEN und COURTOIS 1949, SLOAN und JASPER 1950), ebenso die Beziehung zwischen den corticalen elektrischen Nachentladungen und der konvulsiven motorischen Aktivität (ADRIAN und MORUZZI 1939).

Daß diese, auf elektrischem Wege hervorgerufene „experimentelle Epilepsie“ am Tier (speziell an Affe und Katze) großes Interesse auf sich gezogen hat, beruht verständlicherweise auf der Bedeutung, die das Studium der oben beschriebenen Phänomene für die Analyse der Epilepsie beim Menschen hat, ebenfalls aber auch darauf, daß die „experimentelle

Epilepsie“ am Tier sich für die Testung von verschiedenen krampfhemmenden Substanzen eignet (siehe z. B. TOMAN und GOODMAN 1947).

In den Untersuchungen, die wir neulich (BERNHARD und BOHM 1954 a und b) am Affen über die corticale Repräsentation des sogenannten cortico-motoneuronalen Systems (BERNHARD, BOHM und PETERSÉN 1953 a und b) ausführten, wurden von verschiedenen Nerven und ventralen Wurzeln die Aktionspotentiale abgeleitet, welche nach jedem Einzelreiz in einer Serie von repetitiven corticalen elektrischen Reizungen auftreten. In diesen Versuchen wurden auch die epileptiformen corticalen Nachentladungen registriert, die nach Abschluß der wiederholten Reizung auftreten. In den nun vorliegenden Untersuchungen haben wir an Affe und Katze poststimulatorische corticale Phänomene sowie gewisse gleichzeitig auftretende spinale Reizbarkeitsveränderungen studiert.

Diese Untersuchungen wurden ausgeführt, um zur Analyse des corticalen und spinalen Geschehens während und nach dem Ablauf des poststimulatorischen, epileptischen Anfalls beizutragen. Die Kenntnis, die wir dadurch hinsichtlich der Reizbarkeitsveränderungen, die an verschiedenen Orten innerhalb des zentralen Nervensystems auftreten, gewannen, fanden wir auch von Bedeutung für die Auswertung des antiepileptischen Effektes verschiedener Substanzen und für die Analyse des Wirkungsmechanismus solcher Mittel. (BERNHARD und BOHM 1954 d und e.) Eine Frage von genereller Bedeutung für die Form der Epilepsieforschung, die auf der Analyse der Versuche über die epileptischen Nachentladungen basiert, welche durch wiederholte elektrische Reizung der Cortex hervorgerufen werden, ist, in welchem Ausmaß diese Anfallsform mit gewissen Formen des klinischen Epilepsieanfalls verglichen werden kann. Die Untersuchungen, die unten beschrieben werden, wurden ausgeführt um zur Antwort auf diese wichtige Frage beizutragen.

Methodik.

Die Experimente wurden an Katzen und Affen (*Macaca mulatta*) in leichter Nembutalnarkose ausgeführt. Kleine Dosen d-Tubocurarin wurden zugesetzt, um störende Muskelbewegungen während der Cortexreizung zu verhindern. Der Kopf wurde in einem zu einem stereotaktischen Instrument gehörendem Stativ fixiert. Die freigelegten nervösen Strukturen (Cortex, Rückenmark und Nerven) wurden mit flüssigem Paraffin (38°) bedeckt. Zur elektrischen Reizung wurden Rechteckströme (square wave shocks) von kurzer Dauer angewandt. Gereizt wurde in der motorischen Rinde und jeweils in der den abgeleiteten Wurzeln und Nerven entsprechenden somatotopischen Region. Die Aktionspotentiale der Nerven und Ventralwurzeln wurden oszillographisch in üblicher Weise registriert. Die corticale Aktivität wurde mit Hilfe eines OFFNERSchen Elektrencephalographen registriert.

Ergebnisse.

In der Einleitung wurde der Hauptzug des poststimulatorischen epileptiformen Anfalls geschildert. Für die quantitative Analyse der unterschiedlichen corticospinalen Funktionen während wiederholter

corticaler Reizung — mit Betonung der direkten corticomotoneuronalen Aktivierung beim Affen — fanden wir es am geeignetsten, Reizfrequenzen anzuwenden, die unter 40 in der Sekunde lagen (siehe BERNHARD und BOHM 1954a). Wir haben uns deshalb auch bei dem Studium der post-stimulatorischen Effekte gleicher Reizfrequenzen bedient.

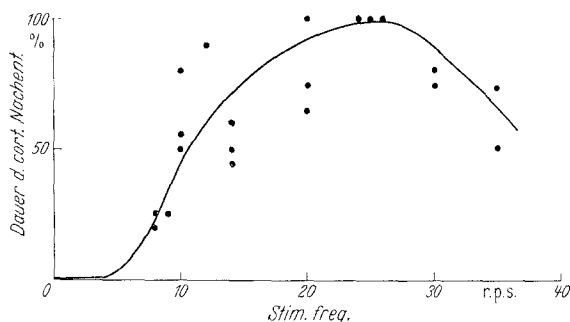


Abb. 2. Das Verhalten zwischen der Dauer der corticalen Nachentladung und der Frequenz der corticalen Reizung. Die Dauer der Nachentladung ist in Prozent zum erhaltenen Maximalwert angegeben. Reizungsdauer 5 sec.

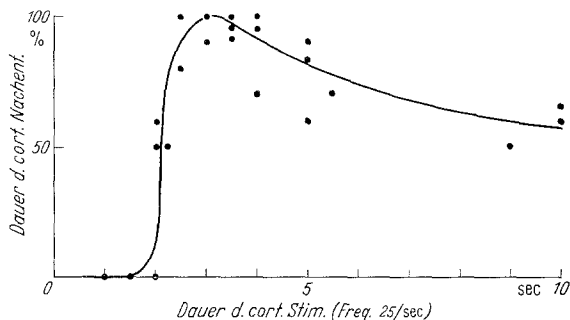


Abb. 3. Das Verhalten zwischen der Dauer der corticalen Nachentladung und der Dauer der corticalen Reizung. Die Dauer der Nachentladung ist in Prozent zum erhaltenen Maximalwert bei einer Reizungsfrequenz von 25/sec angegeben.

In einer einleitenden Versuchsserie haben wir *verschiedene Reizfrequenzen und Reizdauer* geprüft, um zu erfahren, welche Reizfrequenz innerhalb des angegebenen Frequenzbandes bei kürzest möglicher Dauer der wiederholten Reizung die meist wirkungsvolle poststimulatorische Nachentladung ergibt. Die Dauer des Einzelreizes hat 2 msec nicht überschritten, um die Tendenz zu wiederholter Entladung bei jeder einzelnen Reizung herabzusetzen.

Die Resultate dieser Versuche sind graphisch in Abb. 2 und 3 wiedergegeben. In beiden Diagrammen sind die Werte für die Dauer der corticalen Nachentladung prozentual zu dem bei den verschiedenen Versuchen erhaltenen Maximalwert (Vertikalachse) angegeben. Abb. 2 zeigt das Verhältnis zwischen der Dauer der

corticalen Nachentladung und der Frequenz der angewandten wiederholten Cortexreizung. Wie man sieht, steigt der Effekt der Reizung bis zu einer Frequenz von ungefähr 25 per sec. Bei Reizfrequenzen oberhalb dieses Wertes zeigt die Entladungsdauer eine Tendenz zum Abnehmen. Dieses Verhalten herrscht im Prinzip bei einer Reizungsdauer über 5 sec. Die angegebenen Punkte repräsentieren die in 3 verschiedenen Versuchen am Affen erhaltenen Mittelwerte. Die absoluten Werte der maximalen Dauer der Nachentladungen (bei einer Reizfrequenz von 25 per sec) waren während mehrerer Stunden sehr konstant in jedem einzelnen Präparat (siehe unten), waren aber unterschiedlich in den verschiedenen Präparaten (vgl. WALKER u. JOHNSON, 1948). Das Diagramm zeigt, daß, innerhalb des geprüften Frequenzbandes, die *Reizfrequenzen zwischen 20 und 30 per sec am wirksamsten sind für das Hervorrufen von langdauernden corticalen Nachentladungen*. Dieses Resultat stimmt gut mit dem überein, was NOEL (1941) und WALKER u. JOHNSON (1948) angegeben haben. Von speziellem Interesse ist, daß, innerhalb des geprüften Frequenzbandes, die für die corticale Nachentladung meist effektive Frequenz von 25 per sec sich auch am meisten effektiv zeigte für die Aktivierung des corticofugalen Systems, welches die von der Cortex ausgelösten monosynaptischen Motoneuronentladungen beim Affen bahnt (siehe BERNHARD u. BOHM, 1954a).

Die in Abb. 2 wiedergegebenen Resultate wurden im Versuch am Affen erhalten. Die Experimente an der Katze gaben analoge Resultate.

Da die Frequenzen von 25 per sec sich am erfolgreichsten für das Hervorrufen einer langdauernden corticalen Nachentladung gezeigt hatte, wurde diese Reizfrequenz zur Prüfung von verschiedener *Reizdauer* angewandt und die Resultate dieser Prüfung sind graphisch in Abb. 3 wiedergegeben. Die Reizdauer von weniger als 1—1,5 sec gab bei dieser (und niedrigerer) Reizungsfrequenz im allgemeinen keine corticale Nachentladung. Wenn die Dauer um 2—5 sec erhöht wird, nimmt der Effekt schnell zu, um bei längerer Dauer wieder abzunehmen. Dieses Resultat stimmt auch mit NOELS (1941) Beobachtungen überein. Die Versuche an Katze und Affe gaben übereinstimmende Resultate.

In sämtlichen dieser Versuche wurde eine Reizstärke angewandt, die 50—100% oberhalb des Schwellenwertes für Effekt unter maximalen Dauer- und Frequenzverhältnissen lag.

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, wird die Periode welche durch „klonische“ corticale Nachentladungen charakterisiert ist von einer *Ermüdungsperiode* gefolgt, unter welcher keine corticale Aktivität vorliegt (Abb. 1 D). Die corticale Aktivität kommt allmählich nach variierendem Zeitintervall (eine bis mehrere Minuten) wieder zurück. DUSSEY DE BARENNE und McCULLOCH (1937, 1939) zeigten wie unter der Inaktivierungsperiode die Schwelle für Auslösung eines erneuten epileptiformen Anfalls hoch ist und daß während der nächsten Zeit nach abgeschlossenem Anfall es unmöglich sein kann, einen neuen Anfall auszulösen.

Sie nahmen diese Verhältnisse als Ausdruck für eine gesenkte corticale Reizbarkeit an und nannten die funktionellen Veränderungen unter dieser Periode „extinction“. Als wir in unserem Experiment verschiedene Effekte (siehe unten) von Cortexreizungen prüften, die während verschiedener Abschnitte der sogenannten Extinktionsperiode appliziert wurden, erhielten wir auch ein quantitatives Maß derselben auf eine Weise, wie sie in Abb. 6 A (gestrichelte Kurve) illustriert wird, welche die

Resultate eines Versuchs am Affen zeigt. Hundert Prozent auf der Vertikalachse repräsentieren den Dauermittelwert bei den corticalen Nachentladungen die durch eine 5 sec lange, wiederholte Cortexreizung hervorgerufen wurden. Sowohl Reizelektroden wie Ableitungselektroden waren in der präzentralen Region plaziert. Die Dauer der Nachentladungen verhielt sich relativ konstant unter dem ganzen, fünf Stunden dauernden Versuch. Die Werte, die der gestrichelten Kurve zugrunde liegen, geben die Dauer der corticalen Nachentladungen an (in Prozent zum Mittelwert), erhalten bei erneuten corticalen Reizen (Testreizen) und appliziert in verschiedenen Zeitabschnitten nach Schluß der vorhergehenden (konditionierenden) Reizung. Die Skala an der Horizontalachse gibt (in Sekunden) die Zeitintervalle zwischen dem Beginn der konditionierenden Nachentladung und dem Beginn der nachfolgenden Nachentladung (Testeffekt) an. Der Abbruch der Reizung wird von der epileptiformen Nachentladung (dicke Linie, zu oberst im Diagramm mit NE markiert) gefolgt, welche im Mittel 8 sec dauerte. Während dieser Periode zeigte die Entladung in den kontralateralen Ventralwurzeln eine „tonische“ Komponente während 5 sec (dünne Linie, mit T gekennzeichnet zu oberst im Diagramm), während die klonischen Entladungen genau so lange wie der corticale „klonische“ Anfall dauerten. Bereits während und nach dem laufenden „Anfall“ sind die Werte für die Dauer des erneuten, durch Testreizungen hervorgerufenen Anfalls vermindert. Die gestrichelte Kurve gibt also einen quantitativen Ausdruck für den Verlauf der sogenannten „extinction“.

*Spinale Erregbarkeitsveränderungen
während der poststimulatorischen Phase.*

In diesen Versuchen wurde der *monosynaptische Reflex* (abgeleitet von einer lumbalen Ventralwurzel und hervorgerufen durch Reizung einer entsprechenden Dorsalwurzel) während und nach der poststimulatorischen corticalen Nachentladung geprüft. Bevor wir zur Beschreibung der poststimulatorischen spinalen Reizbarkeitsveränderungen übergehen, erinnern wir an das Experiment, welches wir früher über die spinalen Reizbarkeitsveränderungen, die während ablaufender Cortexreizung eintreten (BERNHARD und BOHM 1954b), beschrieben haben. Der monosynaptische Reflex in der Lumbalregion wurde während der Periode geprüft, die unmittelbar der wiederholten corticalen Reizung folgt. Abb. 4A zeigt das Aktionspotential des unkonditionierten monosynaptischen Reflexes in der Vorderwurzel L₇, der durch Reizung der Hinterwurzel L₇ ausgelöst wurde (am Affen). Als konditionierende Reizung wurde eine repetitive Stimulation (25 per sec) der kontralateralen präzentralen Area des Hinterbeins angewandt. Abb. 4B zeigt die monosynaptische Reflexentladung unmittelbar nach abgeschlossener corticaler Stimulation während 3 sec.

Wie man sieht, wird die *corticale Reizung von einer Bahnung des monosynaptischen Reflexes bis fast 400% gefolgt*. Der monosynaptische Reflex wurde sodann unmittelbar nach Abschluß der corticalen Reizung mit

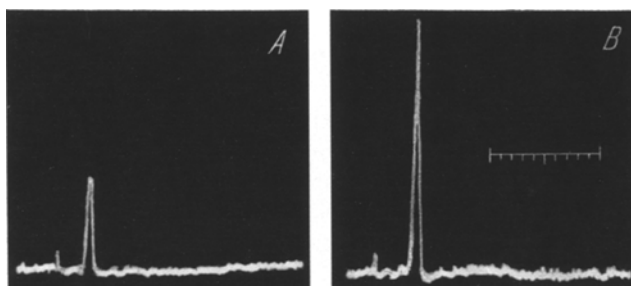


Abb. 4. Der monosynaptische Reflex in Ventralwurzel L_7 , hervorgerufen durch Reizung der Dorsalwurzel L_7 vor konditionierender corticaler Reizung (A) und 1 sec nach (B) abgeschlossener, konditionierender, 3 sec dauernder corticaler Reizung. Zeit in msec. (Nach BERNHARD u. BOHM, 1954a.)

variierender Dauer getestet. Das Diagramm in Abb. 5 zeigt das Verhältnis zwischen den Amplitudenwerten des monosynaptischen Reflexes, (unmittelbar nach Abschluß der corticalen Reizung getestet) und der Dauer

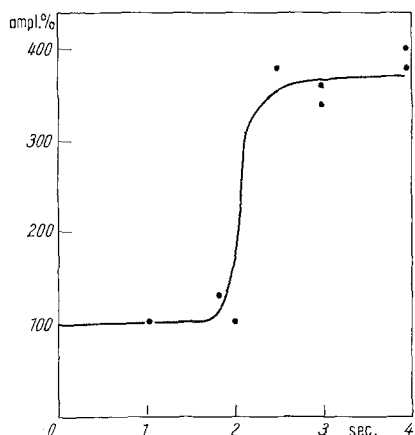


Abb. 5. Die Amplitude bei der monosynaptischen Reflexentladung in der Ventralwurzel L_7 in Prozent zu dem unconditionierten Wert (100%) im Verhältnis zur Dauer der vorhergehenden konditionierenden repetitiven (25/sec) Reizung der kontralateralen Gyrus centralis.

(Nach BERNHARD u. BOHM, 1954a.)

bei den konditionierenden wiederholten corticalen Stimulationen. Man wird bemerken, daß es notwendig war — mit Anwendung der Reizfrequenz von 25 per sec — die corticale Reizperiode bis 2 sec auszudehnen, um den facilitatorischen Effekt bei segmentalen spinalen Reflexen aufzubauen. Es ist von Interesse, daß bei dieser Frequenz die gleiche Reizdauer erforderlich ist für die Auslösung der poststimulatorischen corticalen Nachentladung (siehe Abb. 3).

Wir haben nun an Affe und Katze die Erregbarkeitsveränderungen untersucht, die sich in den monosynaptischen Reflexbögen während längerer Zeit nach abgeschlossener wiederholter Cortexreizung abspielen, in den Versuchen also, in welchen die „Extinktionskurve“ bestimmt

wurde gemäß dem, was bereits oben beschrieben worden ist. Die typischen Resultate werden durch die durchgezogene Kurve in Abb. 6 A illustriert.

Die Werte, die der durchgezogenen Kurve zugrunde liegen, repräsentieren die Amplitude der konditionierten monosynaptischen Reflexentladung, in Prozent zu dem unkonditionierten Mittelwert. Wie man sieht ist der monosynaptische Reflex kräftig erhöht während der ersten Sekunden nach Abschluß der corticalen Reizung. In den Versuchen, die wir bisher ausführten, dauerte diese kräftige „Facilitierung“ genau so lange wie die kontinuierliche „tonische“ Nachentladung, welche gleich-

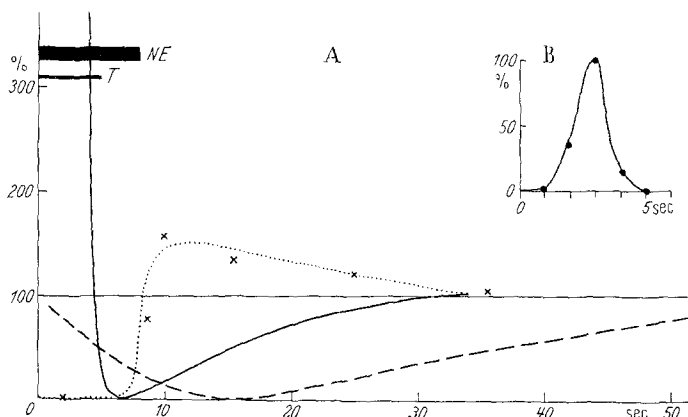


Abb. 6A. Graphische Wiedergabe von poststimulatorischen Phänomen. Auf der X-Achse wird die Zeit in Sekunden nach Abschluß der corticalen Reizung angegeben. NE gibt die Dauer der corticalen Nachentladung an. T die Dauer der tonischen Nachentladung in der Ventralwurzel L₇. Die durchgezogene Kurve zeigt die Amplitudenvariationen in der monosynaptischen Reflexentladung in der Ventralwurzel L₇. Die gestrichelte Kurve zeigt die Änderung der Dauer der durch erneute corticale Reizung während verschiedener Phasen der poststimulatorischen Periode (Extinktionskurve) hervorgerufenen Nachentladung. Die gepunktete Kurve zeigt die Amplitudenvariationen bei der von der Cortex ausgelösten monosynaptischen Antwort im N. radialis. Sämtliche Werte, die den Kurven zugrunde liegen, sind in Prozent zu dem prästimulatorischen Wert angegeben (siehe Text).

Abb. 6B. Graphische Wiedergabe des Verlaufs der monosynaptischen Antwort im N. radialis; hervorgerufen durch 5 sec lange kontralaterale corticale Reizung. (Derselbe Versuch wie in A.)

zeitig von der nächstliegenden ventralen Wurzel registriert wurde. Die Dauer der tonischen Entladung wird, wie angeführt, von der dünnen, zuoberst im Diagramm mit T gekennzeichneten Linie angegeben. Die Facilitation stirbt dann plötzlich ab und die Amplitude des monosynaptischen Reflexes sinkt bei sich vergrößerndem Intervall bis zu subnormalen Werten oder bis 0, wie es der Fall in Abb. 6A (durchgezogene Kurve) ist. Diese ausgesprochene Depression, die der Facilitierung folgt, nimmt allmählich ab und verschwindet lange vor Schluß der „Extinktionsphase“ (gestrichelte Kurve, siehe oben). Die Versuche an Katze und Affe gaben im Prinzip übereinstimmende Resultate hinsichtlich des Verlaufs der poststimulatorischen Facilitierung und der Depression des monosynaptischen Reflexes.

Poststimulatorische Veränderungen von den von der Cortex ausgelösten monosynaptischen Motoneuronentladungen beim Affen.

In früheren Arbeiten wurde gezeigt, daß bei iterativer elektrischer Reizung der präzentralen corticalen Region am Affen (*Macaca mulatta*) jede einzelne Reizung von einer Serie von Aktionspotentialen in den Vorderwurzeln oder peripheren Nerven gefolgt wird sowie daß bei gewissen Reizungsfrequenzen und Dauer die Latenz der frühest auftretenden Motoneuronentladung zeigt, daß bei diesen Tieren eine monosynaptische Überleitung von corticospinalen Neuronen zu den Motoneuronen existiert (BERNHARD, BOHM und PETERSÉN 1953a, b). Diese Fraktion des corticospinalen Systems, welche in erster Hand die am schnellsten durch die Pyramide leitenden corticospinalen Neuronen umfaßt, d. h. die Pyramidenbahnneuronen mit dem größten Diameter (siehe auch BERNHARD und BOHM 1954c) haben wir das cortico-motoneuronale System oder CM-System genannt. Dieses corticomotoneuronale System wird nach LLOYDS (1941) und eigenen (BERNHARD, BOHM und PETERSÉN 1953a; BERNHARD, BOHM, PETERSÉN und TAVERNER) elektrophysiologischen Untersuchungen bei der Katze nicht gefunden.

Eine einzelne innerhalb der Präzentralregion gesetzte Reizung ruft bei ausreichender Reizstärke eine absteigende Welle in den corticomotoneuronalen Pyramidenbahnneuronen hervor (siehe BERNHARD, BOHM und PETERSÉN 1953a und b). Eine solche Welle vermag keine monosynaptische Entladung in den spinalen Motoneuronen auszulösen. Wenn eine Serie von descendierenden Wellen durch repetitive Cortexstimulation hervorgerufen wird, so geben die ersten Reizungen der Serie auch keine monosynaptische Motoneuronantwort. Bei wiederholter Cortexreizung (Frequenz über 10—15 per sec) tritt jedoch nach kurzer Stimulation eine monosynaptische Motoneuronantwort auf jede einzelne corticale Reizung auf. Dieser Aktivitätsprozeß wird in Abb. 7 illustriert, die die typischen Aktionspotentiale des N. radialis zeigt, wenn das *kontralaterale Vorderbein*gebiet in der Präzentralregion mit einer Schockserie von einer Frequenz von 20 sec stimuliert wird. Jedes der Bilder A—F in Abb. 7 zeigt eine Serie superponierter Oscillogramme der Aktionspotentiale, die jeder corticalen Reizung bei verschiedenen Intervallen (siehe Abb. 7) nach Beginn der repetitiven Reizung folgen. Während der erste Sekunde nach Einsetzen der Reizung ruft jeder Schock nur eine Motoneuronentladung mit langer Latenz (in diesem Falle 5,7 msec) hervor. Während der zweiten Sekunde (Abb. 7B) nach dem Einsatz der wiederholten Reizung beginnt ein gut synchronisiertes Aktionspotential mit kurzer Latenz aufzutreten. Dieses wächst während der folgenden Reizperiode bis zu einem Maximum (7D) um dann wieder abzunehmen (7E—F). Wir haben in den früher oben zitierten Arbeiten gezeigt, daß das nach jeder Reizung früh auftretende Aktionspotential (Latenz in diesem Fall 3,2 msec) eine mono-

synaptische fortgeleitete Antwort auf jede Cortexreizung ist. Wir fanden auch, daß die Aktivierung der monosynaptischen Antwort von einem gleichzeitig geschehenden Aufbau eines facilitierenden Effektes abhängig ist. Diese Facilitation spiegelt sich in dem allmählich vor sich gehenden Zuwachs der monosynaptischen Antwort während der ersten Reizungssekunden wieder (siehe BERNHARD und BOHM 1954b).

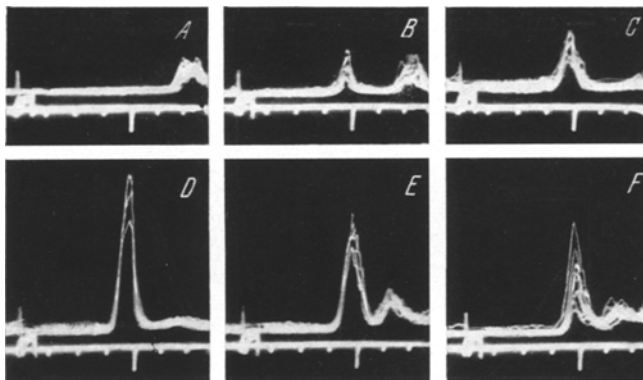


Abb. 7. Superponierte Aktionspotentiale im N. radialis, auf jede Reizung in einer Serie corticaler Schocks folgend (Frequenz 25/sec); A 1 sec; B—F 2, 3, 4, 7 und 8 sec nach Beginn der repetitiven Reizung der kontralateralen motorischen Region. Zeit in msec.

Abb. 8B gibt die Zunahme der monosynaptischen Antwort in einem anderen Versuch während einer Stimulierung von 5 sec mit einer Frequenz von 25 per sec graphisch wieder. Die Werte für die Amplitude der monosynaptischen Entladungen (ausgefüllte Kreise, Kurve a) sind in Prozent zum Maximalwert angegeben, welcher in diesem Versuch nach 5 sec Stimulierung erreicht war. Dieser 5 sec langen repetitiven Cortexreizung folgt eine corticale, epileptiforme Nachentladung, die im Durchschnitt 25 sec dauerte (NE in Abb. 8A). In einer Serie von Versuchen wurde der konditionierende Effekt dieser Reizung auf den Aufbau der monosynaptischen Antwort untersucht, welche durch eine erneute wiederholte Reizung (Testreizung) mit gleicher Frequenzstärke und Dauer und appliziert mit unterschiedlichem Intervall nach Abschluß der konditionierenden Reizung hervorgerufen wurde. Die Kurven b, c und d in Diagramm 8 B zeigen den Aufbau der monosynaptischen Antwort, wenn die wiederholte Testreizung 2, 10 und 30 sec nach Abbruch der konditionierenden Reizung, d. h. während der poststimulatorischen Periode, gesetzt wurde. Wie man sieht, wurde in diesem Fall die von der Cortex ausgelöste monosynaptische Antwort auf die Testreizung kräftig während der ersten Periode der poststimulatorischen Phase erhöht. Bei längerem Zeitintervall zwischen der konditionierenden Reizung und der Testreizung nahm dieser positive Effekt ab und der Aufbau der Antwort

der monosynaptischen Testreizung geschah nach der Normalkurve. Die ausgefüllten Kreise in Abb. 8A repräsentieren den Maximalwert bei den Testeffekten, die bei getrennten Zeitabschnitten während der poststimulatorischen Phase erhalten wurden. Die auf diesen Werten beruhende punktierte Kurve in Abb. 8A zeigt also den Verlauf der Bahnung der von der Cortex ausgelösten monosynaptischen Antwort während der poststimulatorischen Phase. Die gestrichelte Kurve zeigt den Verlauf bei der gleichzeitig — mit gleichen Reizen — erhaltenen „Extinktionskurve“.

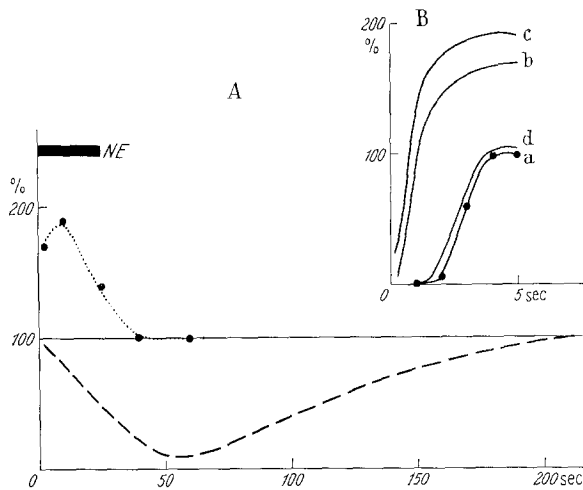


Abb. 8A. Graphische Wiedergabe von poststimulatorischen Phänomenen. Auf der X-Achse wird die Zeit in Sekunden nach Abschluß der corticalen Reizung angegeben. NE gibt die Dauer der corticalen Nachentladung an. Die gestrichelte Kurve zeigt die Extinktion wie in Abb. 6. Die punktierte Kurve zeigt die Amplitudenvariationen in der von der Cortex ausgelösten Antwort im N. radialis (vgl. Abb. 6). Siehe Text.

Abb. 8B. Die Amplitudenwerte bei der monosynaptischen Antwort im N. radialis, hervorgerufen durch kontralaterale Reizung (Frequenz 25/sec), im Verhältnis zur Zeit für den Beginn der repetitiven corticalen Reizung. Die Amplitudenwerte sind in Prozent zu dem höchst gefundenen Wert angegeben (siehe Text).

Die durch repetitive Cortexreizung ausgelöste monosynaptische Antwort steigt während der ersten Sekunden zu einem Maximum um bei fortgesetzter Reizung wieder abzunehmen, wie in der Beschreibung der in Abb. 7 illustrierten Versuchen hingewiesen wurde. Dieser Zeitverlauf der phasischen Amplitudenveränderungen beruht teils auf der Reizfrequenz, teils auf dem Reizort im Verhältnis zu dem Repräsentationsgebiet für den Nerv oder die motorische Wurzel, von welchen die Registrierung geschieht (siehe BERNHARD u. BOHM, 1954b). Abb. 6B zeigt den Aufbau und die darauffolgende Reduktion der monosynaptischen Antwort im N. radialis, die durch die 5 sec lange konditionierende Cortexreizung (Frequenz 25 per sec) in dem im Diagramm 6A illustrierten Versuch ausgelöst wurde. Wie man sieht, ist in diesem Versuch

die monosynaptische Antwort nach 5 sec Reizdauer bis Null reduziert worden. Der Effekt bei einer erneuten ähnlichen Reizung wurde während der poststimulatorischen Phase geprüft und die gestrichelte Kurve in Abb. 6 A zeigt — wie bereits erwähnt — den Verlauf der Extinktionsphase. In diesem Versuch gaben wiederholte corticale Testreizungen keine monosynaptische Antwort während 7—8 sec nach Beendigung der konditionierenden Reizung. Während des späteren Teils der poststimulatorischen Phase wurde die durch die Cortexreizung ausgelöste monosynaptische Antwort erhöht. Die Kreuze im Diagramm 6 A geben die maximale Amplitude bei der durch die Testreizung hervorgerufenen monosynaptischen Antwort in Prozent zu dem unkonditionierten Maximalwert an. Unsere Versuche der Art, wie sie in Abb. 6 A illustriert werden, haben also gezeigt, daß die monosynaptische Antwort der erneuten Cortexreizung während des ersten Teils der poststimulatorischen Phase gehemmt ist, im Fall daß die konditionierende Reizung abgebrochen wird, wenn die monosynaptische Antwort bis Null reduziert wird.

Diskussion.

Da bei der poststimulatorischen corticalen Nachentladung offenbar sehr komplexe Mechanismen der Hirnrinde beteiligt sind, erscheint es erstaunlich, daß sich die Dauer dieser epileptiformen Aktivität sowohl bei Katzen wie bei Affen während der langen Versuchszeit sehr konstant verhält. Wenn außer Reizfrequenz, Reizort und Dauer auch die übrigen Versuchsbedingungen (Temperatur, Flüssigkeitszufuhr, künstliche Atmung, der Grad leichter Narkose und Curarisierung) gut kontrolliert werden, variiert die Dauer bei dem poststimulatorischen Anfall nicht mehr als ungefähr $\pm 15\%$. Das relativ konstante Verhalten zwischen der Dauer der Nachentladung und der Frequenz (Abb. 2) und Dauer (Abb. 3) in den verschiedenen Versuchen ist auffallend.

Diese Umstände führten mit sich, daß wir uns seitdem der corticalen Nachentladungsdauer für die quantitative Analyse der antiepileptischen Effekte verschiedener Substanzen bedient haben (siehe BERNHARD u. BOHM, 1954d und e). Die Bestimmung der Dauer der Nachentladung bei konstanter Reizfrequenz und Dauer scheint uns aus folgendem Grund bei einer solchen Prüfung sogar besser begründet zu sein als die Bestimmung des Schwellenwertes für das Hervorrufen eines epileptiformen Anfalles. Die „Extinktion“ ist, wie gesagt wurde, u. a. eine Ausdruck für eine gesenkte corticale Reizbarkeit, deren genereller Verlauf bei hier angewandter Frequenz und Dauer durch die gestrichelten Kurven in Diagramm 6 A und 8 A illustriert wird. Außerdem sei darauf hingewiesen, daß die „Extinktion“ — studiert auf die Weise, wie es hier der Fall war — bereits frühzeitig während der Nachentladungsphase eintritt. Wenn die „Extinktion“ am ausgesprochensten ist (siehe Abb. 6 A, 12—15 sec

nach abgeschlossener Cortexreizung) kann jedoch die monosynaptische Antwort in den spinalen Motoneuronen beim Affen von der Cortex ohne Änderung der Reizstärke ausgelöst werden und kann, wie Abb. 6 A zeigt, sogar kräftig erhöht sein. Diese Tatsache spricht dafür, daß die Erregbarkeit der corticomotorischen Neurone innerhalb des gereizten Cortexfeldes zu dem Zeitpunkt nicht wesentlich herabgesetzt ist, in dem ein erneuter epileptiformer Anfall nicht hervorgerufen werden kann.

Es wurde erwähnt, daß die successive Amplitudenerhöhung, die die von der Cortex ausgelöste monosynaptische Motoneuronantwort auf jede einzelne Reizung zeigt, Ausdruck für eine allmählich geschehende Aktivierung eines bahnenden Systems ist, welches eine mehr ausgebreitete corticale Repräsentation als das corticomotoneuronale System hat (siehe BERNHARD u. BOHM, 1954b). Gleichzeitig tritt allmählich eine kontinuierliche tonische Entladung in dem spinalen Motoneuron auf, was in Abb. 7, B und C deutlich wird. Diese kontinuierliche „tonische“ Entladung läuft nach Abschluß der Reizung weiter fort, d. h. während der ersten Phase der poststimulatorischen Nachentladung (T in Diagramm 6 A). Daß auch der auf das spinale Motoneuron wirkende, von der Cortex ausgelöste facilitierende Effekt nach Ende der Reizung weiter besteht, wird dadurch gezeigt, daß der monosynaptische Reflex während einiger Sekunden nach abgeschlossener Reizung kräftig gebahnt ist (ausgezogene Kurve in Diagramm 6 A). Diese Bahnung wird immer von einer Depression des monosynaptischen Reflexes gefolgt. Inwieweit die poststimulatorische tonische Entladung und die poststimulatorische Facilitation Ausdruck für die Aktivität in ein und demselben deszendierendem System ist, ist auf Grund dieser Versuche schwer zu entscheiden. Doch sprechen Beobachtungen, daß beide Aktivitätsäußerungen teils die gleiche Dauer der aufbauenden Cortexreizung fordern (BERNHARD u. BOHM, 1954b), teils genau so lange nach der corticalen Reizung bestehen bleiben, für diese Deutung.

Daß die nach und nach eintretende Minderung der von der Cortex ausgelösten Antwort bei fortgesetzter repetitiver Stimulierung (siehe Abb. 7 und 6 B) Ausdruck einer von der Cortex ausgelösten Hemmung ist, haben wir früher bewiesen (siehe BERNHARD u. BOHM, 1954b), über die cortical ausgelöste reziproke Hemmung. Die hier vorgelegten Untersuchungen sprechen weiterhin dafür. Es zeigte sich, daß die von der Cortex ausgelöste monosynaptische Motoneuronantwort während der poststimulatorischen Phase kräftig gebahnt ist (punktierte Kurve in Abb. 8 A), wenn die konditionierende Cortexreizung zu einem Zeitpunkt abgebrochen wird, da die monosynaptische Antwort maximal ist (Abb. 8 B). Diese Tatsache muß, wie erwähnt, bedeuten, daß die während der vorsichgehenden konditionierenden Reizung aufgebaute Bahnung nach der Reizung andauert und in positiver Richtung auf den Test-

effekt wirkt. Im Gegensatz hierzu ist die monosynaptische Antwort auf die Testreizung völlig eliminiert während der ersten Phase der poststimulatorischen Periode (Abb. 6 A), wenn die konditionierende Reizung erst dann abgebrochen wird, wenn deren monosynaptische Antwort ganz bis Null abgesunken ist (Abb. 6 B). Diese Beobachtungen bekräftigen unsere frühere Schlußfolgerung, daß während der wiederholten Cortexreizung sowohl ein bahnender wie auch hemmender Effekt aufgebaut wird. Daß die Lage der Reizelektrode in Beziehung zu dem corticalen Repräsentationsgebiet für den Nerv oder die Wurzel, von welchen die Ableitung geschehen soll, entscheidend dafür ist, ob Hemmung oder Bahnung überwiegen soll, ist früher gezeigt worden (siehe BERNHARD u. BOHM, 1954 b). Es scheint, als ob der durch die Cortexreizung ausgelöste, modifizierende Effekt auf die gleichzeitig ausgelöste monosynaptische Antwort genau so lange wie die corticale Nachentladung andauern würde, entweder drückt sich dieser modifizierende Effekt in Bahnung (Abb. 8 A während 25 sec, entsprechend 25 sec langer NE) oder Hemmung aus (Abb. 6 B während 8 sec, entsprechend 8 sec langer NE).

Es ist also offenbar, daß *während* ablaufender repetitiver Cortexreizung *verschiedene Typen von Aktivität in getrennten corticospinalen Systemen aufgebaut werden*, von denen eins das am Affen nachgewiesene, direkte corticomotoneuronale System ist. Diese verschiedenen Aktivitätsformen wirken auf eine unphysiologische Weise gemeinsam oder entgegengesetzt im „final common path“, d. h. auf die Motoneurone in den abgeleiteten Nerven oder Ventralwurzeln. Die einzelnen Aktivitätstypen haben eine verschieden lange Nachdauer während der poststimulatorischen Phase, d. h. während und nach der epileptiformen corticalen Nachentladung.

Es ist von vielen Autoren darauf hingewiesen worden, daß die poststimulatorische corticale Nachentladung in Hinblick auf das EEG-Bild gleich, ja übereinstimmend, mit dem EEG-Bild bei gewissen Anfallsformen bei Epileptikern ist. Wir glauben auf Grund der oben beschriebenen Versuche betonen zu müssen, daß diese Anfallstypen doch sehr wesentlich verschieden sein können mit Hinsicht auf die Aktivität in verschiedenen Systemen. Der Versuch zeigt nämlich, daß während eines poststimulatorischen Anfalls unterschiedliche Formen von corticospinaler Aktivität ablaufen als ein Resteffekt, welcher während der elektrischen Reizung hervorgerufen wird und nach der Reizung weiterbesteht. Wir haben keinerlei Anlaß anzunehmen, daß die Effekte, welche während der repetitiven elektrischen Reizung aufgebaut werden und dann während der poststimulatorischen Phase fortlaufen, als Teilphänomene in einem epileptischen Anfall anderer Genese vorkommen. Eine solche Schlußfolgerung widerspricht nicht der Annahme, daß die spezielle *Teilaktivität* im poststimulatorischen Anfall, wie sie das EEG

wiederspiegelt, identisch ist mit der Aktivität, wie sie sich im EEG-Bild bei gewissen klinischen Anfallstypen ausdrückt. Versuche, die in einer kommenden Arbeit veröffentlicht werden sollen, zeigen, daß gewisse Teilphänomene im poststimulatorischen Anfall durch die repetitive Reizung allein hervorgerufen werden und auch dann auftreten können, wenn der poststimulatorische Anfall nicht zustande kommt, während andere von der Nachentladung abhängig sind und einen Teil des epileptischen Anfalles selbst ausmachen.

Zusammenfassung.

1. In einer einleitenden Versuchsserie werden die Beobachtungen früherer Autoren über die Beziehung zwischen Dauer der corticalen Nachentladung und Reizdauer und Frequenz bestätigt. Nach diesen Ergebnissen ist eine Reizserie mit Frequenzen zwischen 20 und 30 per sec und 5 sec Dauer für die Auslösung langanhaltender corticaler Nachentladungen konstanter Dauer am zweckmäßigsten.

2. Während repetitiver Reizung entsteht ein auf die spinalen Motoneurone wirkender bahnender Effekt, der während des ersten Teils der poststimulatorischen Phase andauert. Diese Bahnung (geprüft an den monosynaptischen Reflexen) scheint Beziehung zu der poststimulatorischen, asynchronen, tonischen Ventralwurzelentladung zu haben, welche auch während der wiederholten Reizung aufgebaut wird. Dieser bahnende Effekt wird von einer auf den monosynaptischen Reflex wirkenden Depression gefolgt.

3. Die beim Affen durch corticale repetitive Reizung ausgelöste monosynaptische Antwort in den spinalen Motoneuronen ist während der poststimulatorischen Phase gebahnt oder getrennt, je nach der Art der gleichzeitig von der Cortex ausgelösten modifizierenden Effekte, welche während der corticalen Reizung aufgebaut werden und deren gegenseitiges Verhalten von der Dauer der repetitiven Reizung abhängig ist.

4. Der Verlauf der oben beschriebenen Erregbarkeitsveränderungen stimmt nicht mit dem Verlauf der gleichzeitig bestimmten Extinktionskurve überein.

5. Die spinalen Effekte, welche während der corticalen Reizung aufgebaut werden und dann als Restphänomen während der poststimulatorischen Phase fortlaufen, d. h. gleichzeitig mit der poststimulatorischen epileptiformen Nachentladung, brauchen nicht als Teilphänomen in einem epileptischen Anfall anderer Genese vorzukommen. Es wird deshalb betont, daß der poststimulatorische epileptiforme Anfall in bezug auf seine corticospinale Aktivität von epileptischen Anfällen anderer Genese unterschieden werden muß.

Für die Ausführungen dieser Untersuchungen haben die Verff. von der Magnus-Bergvall-Stiftung Unterstützung erhalten.

Literatur.

- ADRIAN, E. D.: The Spread of Activity in the Cerebral Cortex. *J. of Physiol.* 88, 127—161 (1936). — ADRIAN, E. D., and G. MORUZZI: Impulses in the Pyramidal Tract. *J. of Physiol.* 97, 153—199 (1939). — BERNHARD, C. G., and E. BOHM: Cortical Representation of the Cortico-Motoneuronal System in Monkeys. *Experientia* (Basel) 10, 312—315 (1954 a). — Cortical Representation and Functional Significance of the Corticomotoneuronal System. *Arch. Neur. Chicago* 1954 b. Im Druck. — Monosynaptic Corticospinal Activation of Fore Limb Motoneurons in Monkeys (Macaca Mulatta). *Acta physiol. scand.* (Stockh.) 31, 104—112 (1954 c). — On the Central Effects of Xylocain with Special Reference to its Influence on Epileptic Phenomena. *Acta physiol. scand.* (Stockh.) 31, suppl. 114, 5—6 (1954 d). — On the Effects of Xylocain on the Central Nervous System with Special Reference to its Influence on Epileptic Phenomena. *Experientia* (Basel) 1954 e. Im Druck. — BERNHARD, C. G., E. BOHM and I. PETERSÉN: New Investigations on the Pyramidal System in Macaca Mulatta. *Experientia* (Basel) 9, 111 (1953 a). — Investigations on the Organization of the Corticospinal System in Monkeys. *Acta physiol. scand.* (Stockh.) 29, suppl. 106, 79—105 (1953 b). — BERNHARD, C. G., E. BOHM, I. PETERSÉN and D. TAVERNER: Wird veröffentlicht. — DUSSEY DE BARENNE, J. G., and W. S. McCULLOCH: Local Stimulatory Inactivation within the Cerebral cortex, the Factor for Extinction. *Amer. J. Physiol.* 118, 510 (1937). — Factors for Facilitation and Extinction in the Central Nervous System. *J. of Neurophysiol.* 2, 319—355 (1939). — ERICKSON, T. C.: Spread of the Epileptic Discharge. An Experimental Study of the After-discharge Induced by Electrical Stimulation of the Cerebral Cortex. *Arch. of Neur.* 43, 429—452 (1940). — JASPER, H.: Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain, by PENFIELD, W., and H. JASPER, page 200. Boston: Little, Brown and company 1954. — KRISTIANSEN, K., and G. COURTOIS: Rhythmic Electrical Activity from Isolated Cerebral Cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1, 265—272 (1949). — LLOYD, D. P. C.: Spinal Mechanism of the Pyramidal System in Cats. *J. of Neurophysiol.* 4, 525—546 (1941). — McCULLOCH, W., and J. G. DUSSEY DE BARENNE: Extinction: Local Stimulatory Inactivation within the Motor Cortex. *Amer. J. Physiol.* 113, 97—98 (1935). — MORUZZI, G.: Contribution à l'électrophysiologie du cortex moteur, facilitation, afterdischarge et épilepsie corticales. *Arch. internat. Physiol.* 49, 33—100 (1939). — NOEL, G.: Etude Oscillographique de l'épilepsie corticale chez le chat. *Arch. internat. Physiol.* 51, 162—194 (1941). — ROSENBLUETH, A., D. D. BOND and W. B. CANNON: The Control of Clonic Response of the Cerebral Cortex. *Amer. J. Physiol.* 137, 681—694 (1942). — ROSENBLUETH, A., and W. B. CANNON: Cortical Responses to Electrical Stimulation. *Amer. J. Physiol.* 135, 690—741 (1942). — SLOAN, N., and H. JASPER: The Identity of Spreading Depression and „Suppression“. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 2, 59—78 (1950). — TOMAN, J. E. P., and L. S. GOODMAN: Conditions Modifying convulsions in animals. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 26, 141—163 (1947). — WALKER, A. E., and H. C. JOHNSON: Normal and Pathological Afterdischarge from Frontal Cortex. *Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis.* 27, 460—475 (1948).

Prof. Dr. C. G. BERNHARD, Stockholm 60 (Schweden), Physiolog. Abt., Karolinska Institutet.