

Aus der Abteilung für klinische Neuropsychiatrie der Universität Freiburg/Br.
(Prof. R. JUNG)

Reaktionen einzelner Neurone des senso-motorischen Cortex nach elektrischen Reizen

I. Hemmung und Erregung nach direkten und kontralateralen Einzelreizen

Von

OTTO CREUTZFELDT, GÜNTER BAUMGARTNER und LORE SCHOEN

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 12. Oktober 1955)

Corticale Reizversuche haben seit FRITSCH u. HITZIG³⁰ 1870 wichtige Ergebnisse für die Funktionslokalisation der Großhirnrinde erbracht. Außer einigen Ableitungen aus der Pyramidenbahn (ADRIAN u. MORUZZI² 1939, PATTON u. AMASSIAN⁴¹ 1954) ist jedoch bisher noch nichts Genaueres über die elektrischen Reizeffekte an einzelnen corticalen Neuronen bekannt. Nur eine kurze Mitteilung von PHILLIPS⁴² 1955 über die Reizeffekte an BETZschen Pyramidenzellen benutzt die moderne Mikroelektrodenteknik*. Sonst wurden nur indirekte Rückschlüsse aus den mit Makroelektroden ableitbaren Potentialen^{1, 7, 10, 11, 13–16, 26, 36} und aus den motorischen Reaktionen^{8, 9, 19, 23, 38, 39, 40, 42} gezogen.

Seit den Untersuchungen von BUBNOFF u. HEIDENHAIN⁹ 1881 wurde vermutet, daß der elektrische Reiz nicht nur erregende, sondern auch hemmende Wirkungen habe. JUNG u. TÖNNIES³⁶ 1950 hatten nach Reizversuchen der Hirnrinde mit Ableitung vom Reizort angenommen, daß einzelne und niederfrequente Reize eine *hemmende Gegenreaktion des Cortex* hervorrufen, die sie als Bremsung bezeichneten. Durch frequente Reize werden diese Hemmungsmechanismen ausgeschaltet und es entstehen sich selbst unterhaltende Krampfentladungen. Entsprechend fand LIVINGSTON⁴⁰ 1950 gegensinnige Reizeffekte bei Verwendung nieder- und höherfrequenter Reize im frontalen Augenfeld. Ein direkter Nachweis solcher Hemmungswirkungen elektrischer Reize war schwer zu erbringen. Deshalb haben wir die Reizversuche jetzt mit Mikroelektrodenableitungen von einzelnen Neuronen wieder aufgenommen, um die Hemmungseffekte elektrischer Reize durch die Entladungspausen der Neurone direkt zu registrieren.

* *Anmerkung bei der Korrektur:* Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien eine ausführliche Darstellung von PHILLIPS^{42a, b} über seine intracellulären Ableitungen an motorischen Pyramidenzellen, die eine wichtige Ergänzung unserer Ergebnisse bringen (vgl. S. 611 und 613).

Es ist Aufgabe der drei folgenden Arbeiten, die Reaktionen einzelner corticaler Neurone nach elektrischen Reizen darzustellen. In *Teil I* wird die *Hemmungswirkung von Einzelreizen*, in *Teil II* die Erregbarkeitsveränderungen nach *Doppelreizen*²⁰ und in *Teil III* die nach *Serienreizung* auftretende Bahnung und konvulsive Nachentladung²¹ im einzelnen beschrieben und in ihrer Bedeutung besprochen*.

Methodik

Präparation. Die Untersuchungen wurden am *sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoideus ant. et post.) der Katze* (encéphale isolé, unmarkotisiert, künstliche Beatmung) durchgeführt. In einigen Versuchen wurden ergänzende Untersuchungen am *optischen Cortex (G. lateralis post.)* vorgenommen. Bei insgesamt 49 Katzen wurden 120 Neurone über mehr als 10 min abgeleitet und im einzelnen untersucht.

Die Mikroelektroden wurden durch ein im Schädelknochen einzementiertes durchlöcherntes Celluloidfenster, ähnlich wie von LI u. JASPER³⁷ beschrieben, in die Hirnrinde eingeführt. Im Gegensatz zur Lischen Methodik wurde das Fenster aber nicht unter Druck eingesetzt, sondern erst nach dem Einsetzen wurde der venöse und damit der intracranielle Druck durch leichtes Anheben des Tierkörpers erhöht. Die Einflüßebene des Herzens lag etwa gleich hoch oder etwas höher als der Kopf. Auf diese Weise läßt sich die störende Atem- und Herzpulsation weitgehend vermeiden. Die Rindendurchblutung wurde durch ein Stereo-Mikroskop (Zeiß) ständig kontrolliert und bei Verschlechterung wurde eine Versuchspause mit Normallagerung eingelegt. — Die Körpertemperatur wurde durch Ultrarotstrahler zwischen 36 und 37,5° C gehalten.

Ableitung. Die Einzelableitungen erfolgten mit Glascapillaren von 0,5—3 μ Spitzendurchmesser, die nach der Methode von TASAKI⁴⁵ mit 3 mol NaCl- oder KCl-Lösung gefüllt waren. Es wurde stets „unipolar“ gegen eine indifferente Elektrode im Sinus frontalis abgeleitet. — Die langsamen Oberflächenpotentiale des Cortex (ECG) wurden mit einem NaCl-getränkten Wollfaden gegen die gleiche indifferente Elektrode abgeleitet. Die Amplituden der Makropotentiale sind deshalb relativ klein, weil der Wollfaden auf der Zelluloidplatte lag.

Die Potentiale der Mikroelektroden wurden über einen Kathodenfolge-Eingangsverstärker nach TÖNNIES gleichzeitig auf 2 Kanäle mit verschiedenen Zeitkonstanten geleitet. Ein Kanal war gleichstromgekoppelt, der andere CW-gekoppelt mit kurzer Zeitkonstante (0,5—3 msec). Die Zeitkonstante des ECG betrug meistens 0,15 sec, wurde aber häufig auf 0,5 sec umgeschaltet, um langsamere Vorgänge nicht zu übersehen. — *In den Ableitungen, die in den Abbildungen des Textes dargestellt sind, bedeutet ein Ausschlag nach oben stets eine Negativität an der aktiven Elektrode.*

Reizung. Es wurde bipolar gereizt. Die Reizelektroden lagen 1—3 mm von der Mikroelektrode entfernt der Pia auf, der Elektrodenabstand betrug weniger als 2 mm. Kontralateral wurden die Reizelektroden durch Bohrlöcher an die symmetrische Cortexregion angelegt, in einigen Fällen auch intracortical in die obersten Rindenschichten eingeführt. Der Elektrodenabstand war der gleiche wie bei den homolateralen Reizen.

* Über die Ergebnisse haben wir bereits kurz berichtet: G. BAUMGARTNER u. O. CREUTZFELDT^{4a}: The reaction of cortical neurons upon electrical stimulation of the cerebral cortex. EEG Clin. Neurophysiol. 7, 662—663 (1955). — R. JUNG, O. CREUTZFELDT u. G. BAUMGARTNER: Mikrophysiologie corticaler Neurone: Koordination und Hemmungsvorgänge im optischen und motorischen Cortex. Colloque de Microphysiologie des Systèmes excitables (Editions du C.N.R.S., Paris, 1956).

Die elektrischen Reize bestanden in kurzen Thyatron-Entladungen von 0,3 msec Zeitkonstante (Kondensator 100 pF) oder < 0,5 msec langen Rechteckimpulsen. Die Rechteckreize wurden mit einem Potentiometer zwischen 0,1 und 10 V variiert, während die Thyatronreize zwischen 1 und 100 V Spitzenspannung betrugen. Zur Verminderung der Reizartefakte wurden die Thyatronimpulse über einen Transformator geleitet, dessen Sekundärwicklung mit den Elektroden verbunden war. Durch diese von JUNG u. TÖNNIES³⁶ angegebene Schaltung läßt sich die Kapazität der Reizeinheit auf ein Minimum reduzieren. Das gleiche Prinzip wurde auch bei den Gleichstromreizen angewandt. Um diese über einen Transformator leiten zu können, wurden sie in hochfrequenten Wechselstrom verwandelt und dann sekundärseitig gleichgerichtet.

Die Apparate wurden vom Laboratorium für Elektrophysik Freiburg/Br. (Dr. J. F. TÖNNIES) gebaut.

Auswertung. Die Registrierungen wurden so ausgewertet, wie es in früheren Arbeiten unserer Abteilung beschrieben ist^{34, 35}. Für die Durchschnittsfrequenz der Neuronenentladungen wurden 15—50 Reize in Summenkurven von 100 msec Intervallen ausgezählt (Abb. 5 und 8).

Ergebnisse

Wir berichten zunächst ausführlicher über Ableitungen aus der sensomotorischen, vorwiegend der *motorischen Hirnrinde* (Teil A—B) und dann kurz über die unterschiedlichen Befunde an Neuronen des optischen Cortex (Teil C).

Mit unseren Elektroden ließen sich Aktionspotentiale (spikes) von einzelnen Neuronen der Hirnrinde extracellulär bis zu 20 mV Amplitude über 10 min bis mehrere Stunden ableiten. Bei intracellulärem Eindringen der Elektrode betrugen die Ruhepotentiale nur bis zu 40 mV, doch gelang es wegen der zu dicken Mikroelektroden nur selten, solche Ableitungen über längere Zeit zu halten. Mehr als die Hälfte der extracellulären spikes waren primär elektropositiv, was wir durch leichte Membranverletzungen der Dendriten erklären³³.

Die meisten corticalen Neurone entladen spontan in periodisch wechselnden Frequenzen zwischen 0,5 und 15—30/sec. Außerdem gibt es Neurone, die länger als 1 sec stumm sind.

Die Antwort der Neurone des sensomotorischen Cortex auf einen elektrischen Einzelreiz der Hirnrindenoberfläche besteht aus einer *gesetzmäßigen Folge von Aktivierungs- und Hemmungsvorgängen*.

A. Ableitungen vom Reizort am motorischen Cortex

1. *Die Primärentladung.* Nach einer Latenz von 0,5—20 msec erfolgt bei einem Teil der corticalen Neurone eine Primärentladung, die aus 1—2, selten mehr, Einzelentladungen mit einem Abstand von 2—5 msec besteht (siehe Abb. 1 und 7). *Ein Teil der Neurone läßt sich jedoch selbst durch stärkere Einzelreize primär nicht zur Entladung bringen.* Auch bei den primär reagierenden Zellen folgt nicht auf jeden Reiz eine Entladung. Von Neuron zu Neuron schwankt bei gleicher Reizstärke die

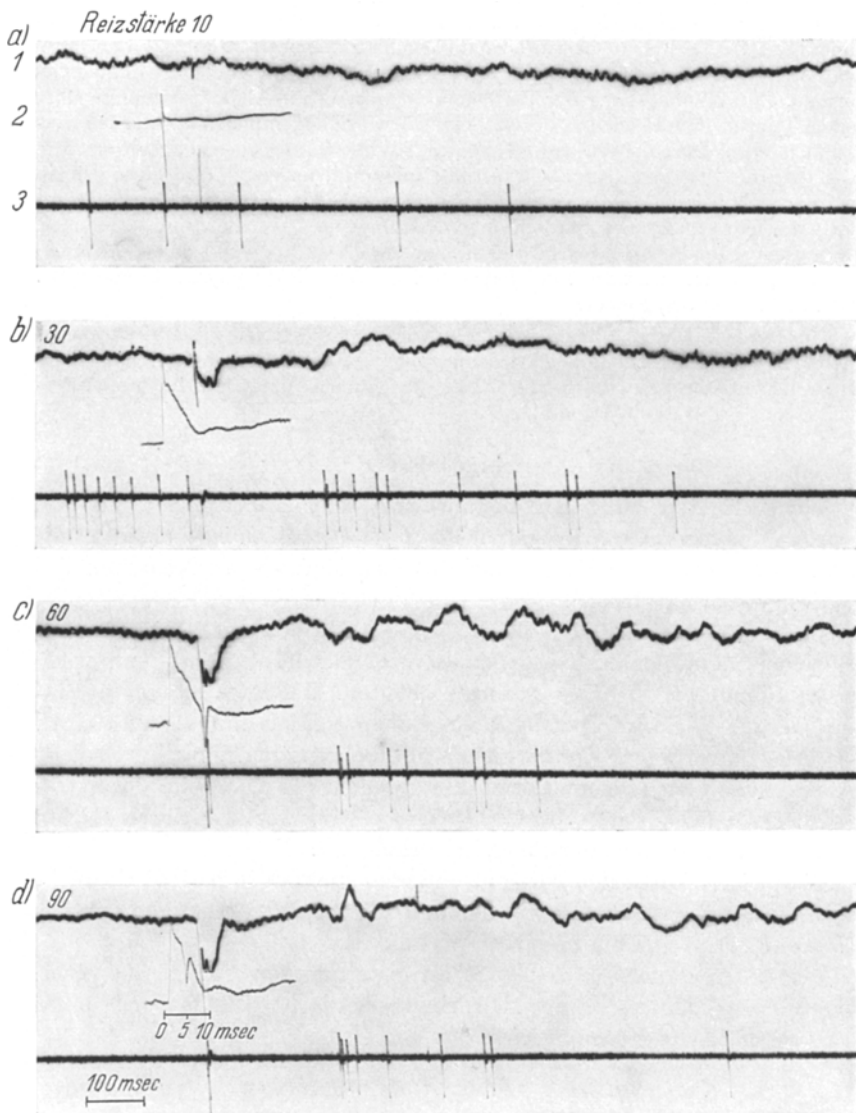


Abb. 1. Homolaterale elektrische Einzelreize im sensomotorischen Cortex (Katze, encéphale isolé, MK 81). 1. Oberflächenableitung, CW, $t = 0,1$ sec. 2. Mikroableitung mit schneller Kippablenkung (Gleichstromverstärker, DC). 3. Kontinuierliche Mikroableitung, CW, $t = 0,003$ sec. Von a—d steigende Reizstärke. Die Zahlen über jeder Ableitung geben die relativen Werte der Reizstärke an (Potentiometerwerte). Reizabstand 1,5 sec. a *Unterschwelliger Reiz*, keine Primärentladung und keine Hemmungspause. b *3fache Reizstärke*: Für die Hemmungspause bereits überschwelliger Reiz, für die Primärentladung noch unterschwellig. c und d *6- und 9fache Reizstärke* erzeugt eine Primärentladung, deren Latenz von der Reizstärke abhängig ist (Latenz in c: 6 msec, in d: 2,8 msec). — Bei den stärkeren Reizen in c und d wird die Spontanaktivität unterdrückt, es erscheinen nur noch die Primär- und die Sekundärentladung. Daher finden sich auch keine Entladungen vor dem Reiz

Entladungswahrscheinlichkeit pro Reiz und ist bei schwächeren Reizen stets niedriger als bei höheren. Die Latenzzeiten der einzelnen Neurone zeigen eine geringere Streuung als das gesamte Kollektiv. Die durchschnittlichen Latenzen aller Neurone variieren zwischen 0,5 und 20 msec mit einem zu den kürzeren Zeiten verschobenen Maximum. Die Streuung

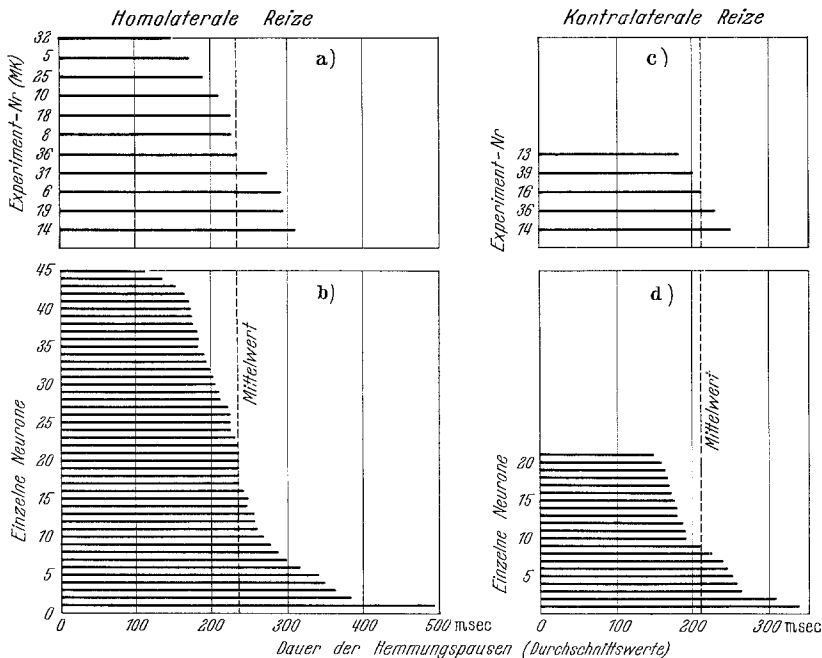


Abb. 2. Graphische Darstellung der durchschnittlichen Dauer der Hemmungspausen im sensomotorischen Cortex nach homolateralen (a und b) und kontralateralen (c und d) elektrischen Einzelreizen (50 Neurone bei 14 Katzen). Die Mittelwerte der Hemmungspausen sind als schwarze Striche dargestellt, Zeit in msec nach dem Reiz. — Obere Reihe: Durchschnittswerte der Hemmungspausen bei 14 verschiedenen Katzen, errechnet aus den Werten der einzelnen Neurone dieser Versuche. Versuchsnummer an der Abszisse, a nach homolateralen, c nach kontralateralen Reizen. — Untere Reihe: Durchschnittswerte der Hemmungspausen der einzelnen Neurone, der Länge nach geordnet und nummeriert (Abszisse). b Nach homolateraler, d nach kontralateraler Reizung

der Einzelwerte ist bei den einzelnen Neuronen um so kleiner, je kürzer die Durchschnittslatenz ist. Eine Beziehung zwischen dem Abstand der abgeleiteten Neurone von der Hirnoberfläche und ihrer Latenz ließ sich ebenso wenig wie bei der Erregungsschwelle nachweisen. Bei zunehmender Reizstärke vermindert sich bei einigen Neuronen die durchschnittliche Primärlatenz (Abb. 1).

Bei Reizfrequenzen über 5/sec wird die Primärentladung gebahnt, worauf schon ADRIAN u. MORUZZI² hingewiesen haben und der eine von uns (O. C.) in der III. Mitteilung näher eingehen wird²¹. Die Bahnung äußert

sich in einer Schwellenabnahme, einer Zunahme der Entladungswahrscheinlichkeit pro Reiz, einer Abnahme der Latenz und bei länger fortgesetzter Reizung in einer Zunahme der Einzelentladungen. Die optimale Reizfrequenz der corticalen Neurone liegt zwischen 25 und 40/sec.

2. *Die poststimulatorische Entladungspause (Hemmungspause).* Unabhängig davon, ob eine Primärentladung auf den Reiz folgte oder nicht, bewirkt der elektrische Reiz von einer bestimmten Reizstärke an bei allen registrierten Neuronen eine konstante *Entladungspause von 150 bis 400 msec (Hemmungspause, silent period)*, die durch eine Sekundäraktivierung beendet wird (siehe Abb. 1, 3, 5, 6). *Die Dauer dieser Entladungspause ist unabhängig von der spontanen Entladungsfrequenz des Neurons* und meist länger als das durchschnittliche spontane Entladungsintervall, aber oft von gleicher Zeitdauer wie die längsten Pausen der spontanen Neuronentätigkeit ohne Reiz (Abb. 3). Die Dauer streut bei den einzelnen Neuronen mit 30—100 msec um den jeweiligen Mittelwert. Bei kurzdauernder Hemmungspause ist die Streuung am geringsten.

In Abb. 2a sind die *durchschnittlichen Entladungspausen verschiedener Versuchstiere* dargestellt, bei denen jeweils mindestens 5 Neurone ausreichend lange untersucht werden konnten. Abb. 2b zeigt die *Mittelwerte der einzelnen Neurone* aus diesen Versuchen nach der Länge der Hemmungspause geordnet. Man ersieht aus dieser Zusammenstellung, daß trotz der abweichenden Durchschnittswerte der verschiedenen Versuche die Einzelwerte der Neurone eine gleichmäßige Verteilung um den gemeinsamen Mittelwert aufweisen. Entsprechend lassen sich auch statistisch alle Versuche außer MK 32 als ein Kollektiv auffassen. Eine Ursache für das Abweichen von MK 32 ließ sich nicht feststellen.

Für das Auftreten der Entladungspause ist eine bestimmte *Schwellenreizstärke* erforderlich, die in der Nähe der Schwelle der Primärentladung liegt. Bei vielen Neuronen ist die *Schwelle für die Entladungspause niedriger als für die Primärentladung* (siehe Abb. 1), bei anderen liegt sie etwas höher. In Schwellennähe ist die Dauer und Ausprägung der Entladungsruhe meist inkonstanter. Doch schon von 110—125% des Schwellenwertes an bewirkt eine weitere Steigerung selbst bis zu extrem hohen Reizstärken keine Verlängerung der Pause mehr (Abb. 3).

Der elektrische Einzelreiz kann mit der *Hemmungspause sogar eine hochfrequente Verletzungsentladung unterbrechen* (Abb. 4). In dieser Abbildung sind gleichzeitig mit dem verletzten Neuron noch zwei normal entladende Neurone, die man durch die verschiedenen große Amplitude gut voneinander unterscheiden kann, abgeleitet. Man sieht, daß im Gegensatz zu diesen normalen Zellen bei der Verletzungsentladung eine längere Hemmungslatenz von mehr als 50 msec zwischen dem Reiz und dem Auftreten der Entladungsruhe liegt. — Andererseits lassen sich bei einigen geschädigten Neuronen, die spontan keine Verletzungs-

entladungen zeigen, durch elektrische Einzelreize typische hochfrequente Entladungsrufen hervorgerufen. Frequenz und Amplitude dieser Entladungen nehmen kontinuierlich ab, die Gruppen sind 50—200 msec lang.

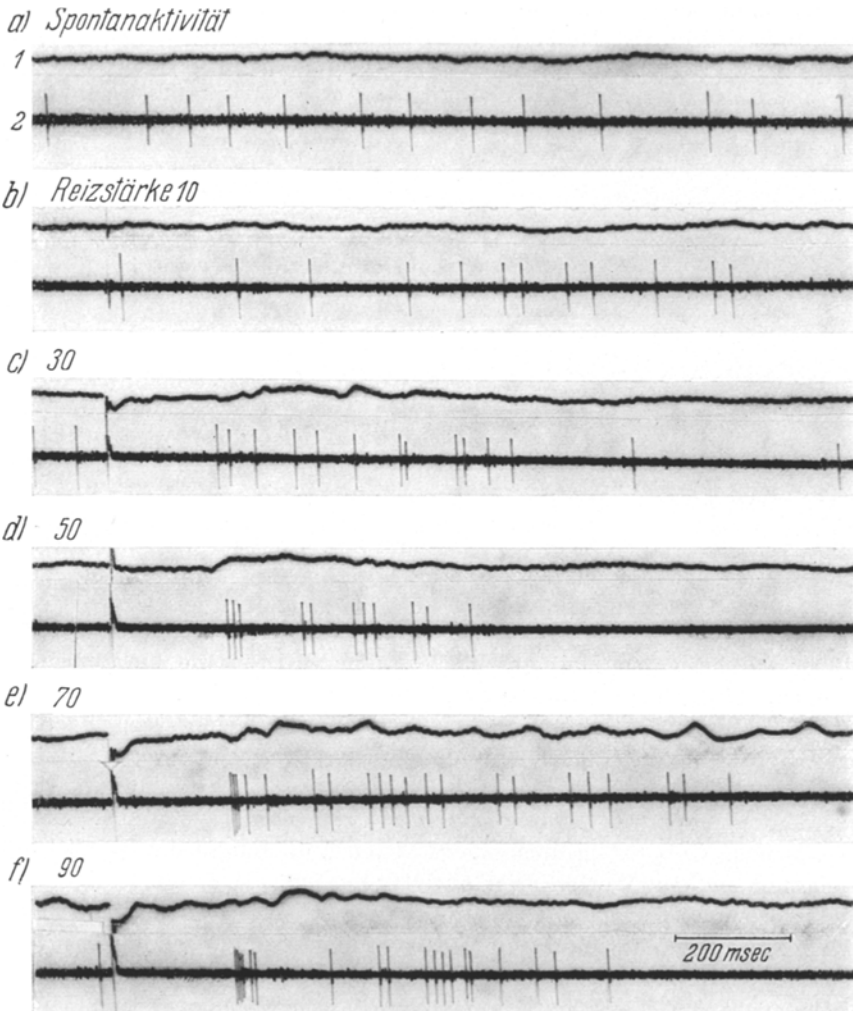


Abb. 3. Homolaterale elektrische Einzelreize steigender Intensität im sensomotorischen Cortex, MK 31/1. 1. Oberflächenableitung, CW, $t = 0,1$ sec. 2. Mikroableitung, CW, $t = 0,003$ sec. — Die relativen Reizstärken sind über jedem Kurvenabschnitt angegeben (Potentiometerwerte) a) Spontanaktivität. b—c Ausschnitte aus Reizserien mit zunehmender Reizstärke. Die Dauer der Hemmungspause bleibt gleich, nur die Sekundäraktivierung wird mit zunehmender Reizstärke frequenter

3. Die Sekundäraktivierung. Im Anschluß an die Hemmungspause tritt bei fast allen Neuronen eine rebound-artige Sekundäraktivierung auf. Sie ist jedoch bei den einzelnen Neuronen verschieden stark ausgeprägt,

wie schon ein Vergleich der Abb. 1, 3, 5 und 6 deutlich zeigt. In den typischen Fällen besteht die Sekundäraktivierung in einer 150—600 msec langen Entladungsfolge, deren Initialfrequenz bis zu 200—300/sec betragen kann, im sensomotorischen Cortex meistens aber nicht über 50—100/sec liegt und dann schnell wieder abfällt. Danach entsteht eine nicht immer vollständige Hemmungsperiode von wiederum 2—500 msec (*Späthemmung*), der sich noch eine leichte *Tertiäraktivierung* 1000 bis

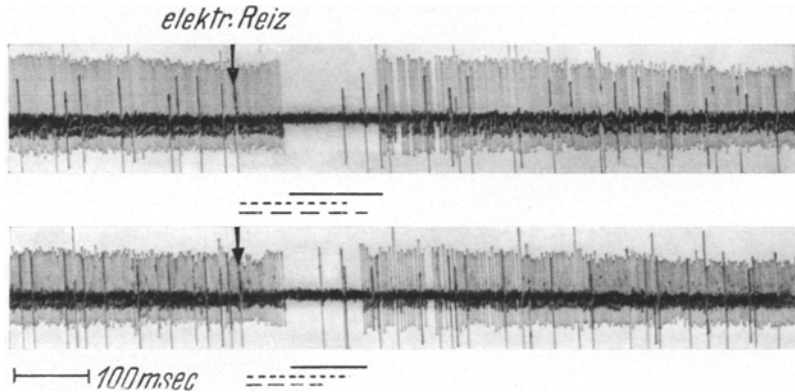


Abb. 4. Homolateraler elektrischer Einzelreiz bewirkt Hemmung einer hochfrequenten Verletzungsentladung eines Neurons im sensomotorischen Cortex, MK 36/10. Gleichzeitige Ableitung von zwei nichtgeschädigten Neuronen. Die Hemmungspause der Verletzungsentladung ist unter der Kurve durch eine durchgehende Linie (—), die früher auftretende Hemmungspause der beiden normalen Neurone durch gestrichelte (---) und punktierte (...) Linien dargestellt

1300 msec nach dem Reiz anschließen kann, bis sich die Entladungsfrequenz wieder in die Norm der einzelnen Neurone einspielt.

Dieser Verlauf der Reizbeantwortung zeigt im einzelnen Abweichungen, so daß sich ein klares Bild erst aus einer *Summenkurve einer größeren Anzahl von Reizantworten* ergibt (Abb. 5). In einer solchen Summenkurve werden verschiedene *Frequenzmaxima und -minima* deutlich. Die Frequenzmaxima entsprechen einer höheren Entladungswahrscheinlichkeit, mit anderen Worten einer Aktivierung, und die Frequenzminima entsprechen einer geringeren Entladungswahrscheinlichkeit, einer Hemmung. In der Summenkurve Abb. 5 beträgt die Entladungswahrscheinlichkeit während der Hemmungspause, also 10—180 msec nach dem Reiz, Null, erreicht 300 msec nach dem Reiz ihr Maximum (Sekundäraktivierung), fällt dann wieder, entsprechend der Späthemmung, fast auf Null ab, und erreicht schließlich bei 1600 msec noch ein zweites Maximum (Tertiäraktivierung). Die durchschnittliche Spontanfrequenz dieses Neurons liegt bei 5/sec, die entsprechenden Frequenzmaxima betragen um 14/sec. Trotz dieser relativ geringen Unterschiede der Absolutwerte läßt die Summenkurve klar die Hemmungs- und Aktivierungsperioden erkennen.

Die *Ausprägung der Sekundäraktivierung* ist bei den einzelnen Neuronen relativ konstant, zeigt aber bei verschiedenen Neuronen größere Unterschiede. Bei höherer Spontanfrequenz ist die Initialfrequenz der Primärentladung meistens größer, bei sehr selten entladenden Neuronen besteht sie oft nur aus einer einzigen Entladung, die auch nicht nach jedem Reiz zu erscheinen braucht. Oft fehlt auch der initiale Entladungsüberschuß, so daß das Neuron nach der Hemmungspause sofort wieder mit seiner Spontanfrequenz zu entladen beginnt (vgl. Abb. 6).

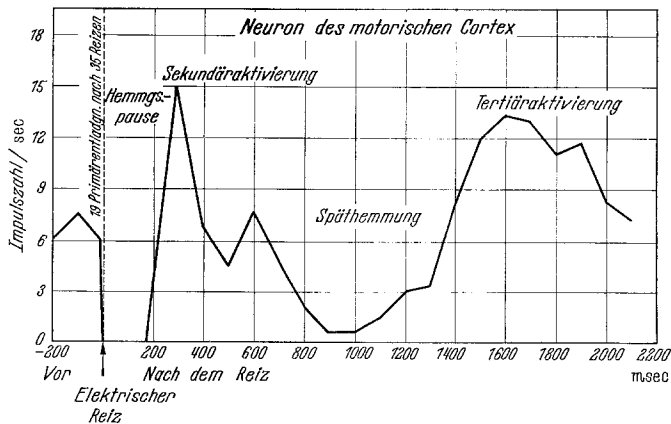


Abb. 5. Durchschnittsfrequenz der Reizantworten eines Neurons des sensomotorischen Cortex auf 35 homolaterale elektrische Einzelreize, Reizfrequenz 0,35/sec (MK 39/2). — Ordinate: Impulszahl/sec, berechnet aus der Entladungszahl in je 100 msec. Abszisse: Zeit in msec vor und nach dem elektrischen Reiz. — Von 35 Reizen führten nur 19 zu einer Primärentladung. Dennoch ist die Hemmungspause absolut

Während die Hemmungspause bis zu Reizfrequenzen von 4/sec von der Größe des Reizintervalls unabhängig ist, wechselt die Stärke der Sekundäraktivierung und die Ausprägung der anschließenden Späthemmung bei verschiedenen Reizintervallen. Sekundäraktivierung und Späthemmung sind am deutlichsten, wenn die Reize alle 1—2 sec gegeben werden. Folgen die Reize seltener aufeinander, sind die Reaktionen weniger deutlich ausgeprägt. Bei Intervallen unter 300 und 500 msec (entsprechend einer Frequenz von 2—3/sec) erfolgt keine Sekundärentladung mehr. Man könnte von einer Fusionsfrequenz der Sekundärentladung sprechen. Diese ist nicht, wie man zunächst erwarten sollte, identisch mit dem reziproken Wert der Sekundärlatenz, sondern tritt schon bei Reizabständen auf, die 100—300 msec über diesem Wert liegen. Bei solchen Reizfrequenzen kann also die Tätigkeit der einzelnen Zellen bis auf die Primärentladung unterdrückt werden. — Nach länger dauernder homolateraler Reizung über mehrere Sekunden und bei langsamer Reizfrequenz (unter 0,5—1 sec) nimmt die Durchschnittsaktivität der einzelnen Zellen ab (vgl. Abb. 6a und d mit b).

Durch *Veränderung der Reizstärke* wird die Sekundäraktivierung nur bei einigen Neuronen beeinflusst. Ein Beispiel hierfür zeigt Abb. 3. Bei diesem Neuron ist zwar die Hemmungspause von der Reizstärke unabhängig, doch wird die initiale Frequenz der Sekundäraktivierung bei höheren Reizstärken deutlich größer als bei geringerer Reizstärke. Die Summenkurven der Reizserien verschiedener Intensität ergaben bei diesem Neuron außer der deutlichen Zunahme der Initialfrequenz eine Verkürzung der Sekundäraktivierung, also ein früheres Auftreten der Späthemmung bei höheren Reizstärken.

B) Ableitungen vom kontralateralen motorischen Cortex bei Reizung des symmetrischen Rindenfeldes der anderen Seite

Bei kontralateralen Reizen fand sich in der sensomotorischen Hirnrinde eine prinzipiell gleiche Reizantwort mit *Primärentladung*, *silent period* und *Sekundäraktivierung* wie nach *homolateralen* Reizen. Bei zahlreichen Neuronen wurde im gleichen Versuch die Reaktion auf den homo- und den kontralateralen Reiz geprüft (siehe Abb. 6).

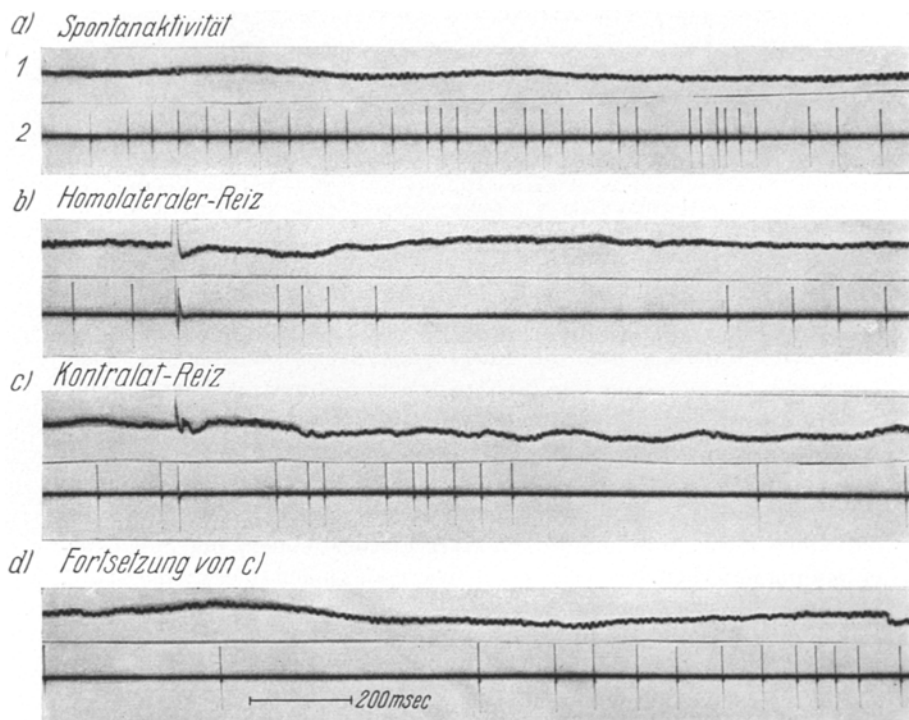


Abb. 6. Homo- und kontralaterale elektrische Reize bei dem gleichen Neuron des sensomotorischen Cortex (MK 39/10). — 1. Oberflächenableitung, CW, $t = 0,1$ sec. 2. Mikroableitung, CW, $t = 0,003$ sec. — a Spontanaktivität. b Homolateraler Einzelreiz c Kontralateraler Einzelreiz. d Fortsetzung von c, Rückkehr der Spontanaktivität

Die *Latenz der Primärentladung nach kontralateralen Reizen* betrug 1,5—25 msec. Bei den bisher abgeleiteten Neuronen war sie *stets bis zu mehreren Millisekunden länger als die entsprechende Primärentladung nach homolateralen Reizen*. Auch durch kontralaterale Reize lassen sich nicht alle Neurone primär zur Entladung bringen. Die Entladungswahrscheinlichkeit pro Reiz liegt fast immer weit unter 100%. Auch hier findet sich eine Bahnung bei höheren Reizfrequenzen²¹.

Die Streuung der Latenz ist im allgemeinen größer als bei den homolateralen Reizen.

Unerwarteterweise fand sich nach den kontralateralen Reizen — auch dann, wenn keine Primärentladung erfolgt war — eine *post-stimulatorische Entladungsruhe von 150—400 msec* Dauer (siehe Abb. 6). Die Mittelwerte dieser Hemmungspause liegen im gleichen Streubereich wie die Pausen nach homolateralen Reizen, (s. Abb. 2c und d). Die silent period kann sich allerdings gegenüber Verletzungsentladungen und stärker aktivierten Neuronen nicht immer durchsetzen. In diesen Fällen besteht sie nur in einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Frequenzminderung (relative Hemmung). — Bei der *Sekundäraktivierung* fehlt der initiale Entladungsüberschuß der ersten 50—100 msec häufiger, ebenso die Späthemmung nach der Sekundäraktivierung.

Im Gegensatz zum allgemein dämpfenden Effekt einer längeren homolateralen Einzelreizserie auf die Entladungsfrequenz der einzelnen Neurone bewirkt eine kontralaterale Reizserie bei langsamen Reizfrequenzen (um 1/sec) meist eine leichte Aktivierung.

C. Homolaterale und kontralaterale Ableitungen und Rindenreize am optischen Cortex

Zur Klärung der Frage, ob es sich bei den im motorischen Cortex beobachteten Reaktionen auf einen epicorticalen Reiz um ein unspezifisches und in allen Rindenteilen gleichartiges Phänomen handele, untersuchten wir mit der gleichen Methodik in 5 Versuchen 40 Neurone des optischen Cortex (*Gyrus lat. post.*). Bei den früher^{33–35} beschriebenen, nach ihrer Lichtreaktion definierten Typen A—D der Neurone der Sehrinde fanden wir ähnliche Reaktionen auf elektrische Rindenreize, die sich in ihren zeitlichen Verhältnissen deutlich vom motorischen Cortex unterscheiden.

Die *Primärentladung* entspricht derjenigen im motorischen Cortex (siehe Abb. 7). Die *Sekundäraktivierung* tritt dagegen schon *früher* auf. Infolgedessen dauert die *Hemmungspause* nur 50—200 msec (Abb. 8). Die Latenz der Sekundärentladung ist von der Reizstärke abhängig, doch kann selbst durch supramaximale Reize die Hemmungspause nicht unter 40—50 msec verkürzt werden. In Abb. 7 sind Ausschnitte aus einer längeren Reizserie bei einem Neuron dargestellt, das schon nach

wenigen epicorticalen Reizen seine Spontanaktivität fast völlig einstellte. Von *b*—*d* wurde die Reizstärke nur gering erhöht. Die Latenz der Primärentladung, die hier aus 2—3 Einzelentladungen besteht, beträgt 3—4 msec. Bei den schwächeren Reizen dauert die Hemmungspause

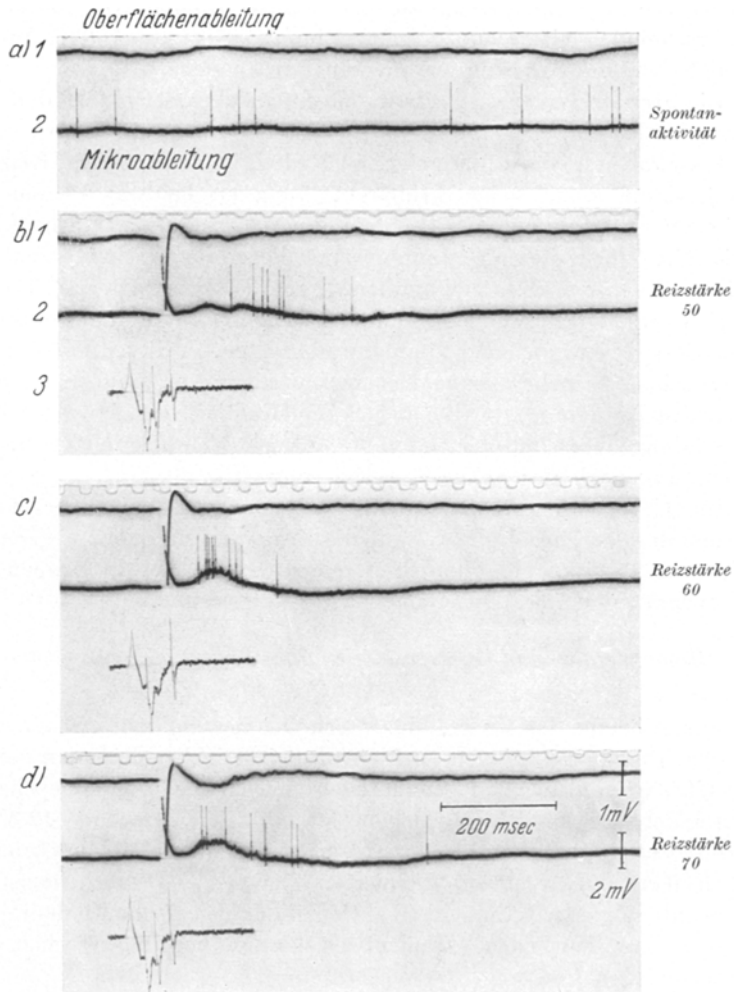


Abb. 7. Homolaterale elektrische Einzelreize im optischen Cortex (*Gyrus lateralis posterior*) MK 49/3 b. — 1. Oberflächenableitung, CW, $t = 0,1$ sec. 2. Kontinuierliche Mikroableitung, CW, $t = 0,1$ sec. 3. Mikroableitung mit schneller Kippablenkung, CW, $t = 0,003$ sec. — a Spontanaktivität. b Elektrischer Einzelreiz mit nachfolgender Primärentladung, Hemmungspause und Sekundäraktivierung (Dauer der Entladungsruhe: 120 msec). c Etwa 20% stärkerer Reiz, früheres Auftreten der Sekundäraktivierung mit Abkürzung der Entladungsruhe (65 msec). d Steigerung der Reizstärke um weitere 20%. Keine wesentliche Veränderung der Reaktion. Die Unterschiede der Initialfrequenz der Sekundärentladung liegen noch im Streubereich dieses Neurons. Etwas stärkere oberflächenpositive und tiefennegative Welle. Gleichzeitig mit der Sekundäraktivierung langsame negative Welle in der Mikroabteilung, flache positive Schwankung im ECG. — Relative Reizstärke in Potentiometerwerten

120—150 msec, bei den stärkeren 60—70 msec. Die Intensität der Sekundärentladung nimmt bei den höheren Reizstärken durchschnittlich zu. Außerdem tritt in der Umgebung der Mikroelektrode (Tiefe 1—2 mm) zusammen mit der Sekundäraktivierung eine negative Welle auf, der in der Oberflächenableitung eine langsame positive Schwankung entspricht. *Dieses Zusammentreffen einer negativen Welle im Bereich der Mikroelektrode mit der Sekundäraktivierung der einzelnen Zellen ist ein konstantes Phänomen im optischen Cortex und muß besonders gegenüber den*

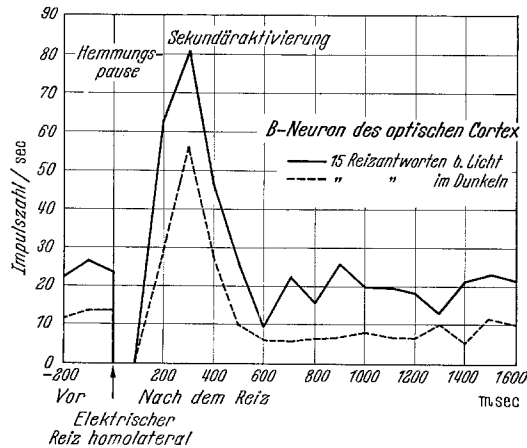


Abb. 8. Durchschnittsfrequenz der Reizantworten eines B-Neurons des optischen Cortex nach homolateralem elektrischen Reiz. (Summenkurve von 15 Reizen im Hellen und 15 Reizen im Dunkeln.) MK 49/6. Abszisse: Zeit in msec vor und nach dem elektrischen Reiz. Ordinate: Impulsfrequenz/sec (vgl. Abb. 5). — Die durchgezogene Linie stellt die Summenkurve von 15 Reizen während Dauerbelichtung dar, die gestrichelte Kurve die Summenkurve von 15 Reizen im Dunkeln (gleiche Reizstärke). — Lichtaktivierung und Sekundäraktivierung addieren sich, die Hemmungspause dagegen ist absolut und unabhängig von der Grundaktivität

etwas inkonstanteren poststimulatorischen langsamen Vorgängen im motorischen Cortex (vgl. S. 614 ff.) betont werden.

Im allgemeinen ist im optischen Cortex die Sekundäraktivierung stärker als im motorischen, andererseits sind Späthemmung- und Tertiäraktivierung weniger deutlich ausgeprägt, wie ein Vergleich von Abb. 5 und 8 zeigt.

Bei den lichtaktivierten B-Neuronen des optischen Cortex (JUNG u. Mitarb.³³⁻³⁵) ist der Reizeffekt während der Belichtung um soviel stärker als im Dunkeln, wie die durchschnittliche Entladungsfrequenz höher ist (Abb. 8). In Abb. 8 ist die Hemmungspause als solche wegen der ausgeprägten und nicht völlig unterdrückten Spontanaktivität besser zu erkennen als in Abb. 7.

Kontralaterale Reize des symmetrischen Rindenfeldes im optischen Cortex haben nicht die im motorischen Cortex zu beobachtende gleichartige Wirkung wie der homolaterale Reiz. Sie bewirken lediglich eine

leichte Aktivierung der abgeleiteten Neurone mit mäßiger Zunahme der Durchschnittsfrequenz. Fixierte Reizantworten haben wir bisher noch nicht gefunden, doch sind diese Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

Besprechung der Ergebnisse

Die direkte elektrische Reizung der Hirnrinde stellt zweifellos einen abnormen unphysiologischen Vorgang dar. Dennoch konnten unsere Untersuchungen als Reizfolge konstant reproduzierbare Reaktionen der Einzelneurone feststellen, die gesetzmäßig verlaufen. Die beschriebenen periodischen Abläufe von Erregung und Hemmung zeigen, daß auch nach einem elektrischen Reiz gewisse *Grundphänomene der corticalen Erregungskoordination* hervortreten, die in ähnlicher Weise nach adäquaten physiologischen Lichtreizen an den Neuronen des optischen Cortex gefunden wurden^{4, 33-35}. Besonders wichtig scheint uns bei diesen Reaktionen nach Einzelreizen das Phänomen der *Hemmungspause*. Schon nach Makroableitungen vom Cortex ist postuliert worden, daß elektrische Cortexreize hemmend wirken (JUNG u. TÖNNIES³⁶ 1950). Ein direkter Nachweis der Hemmung war aber erst am einzelnen Neuron möglich und konnte nun durch den Befund einer reizgekoppelten, zeitlich determinierten Entladungspause der Neuronenaktivität erbracht werden. Diese *Hemmungspause war in allen Versuchen reproduzierbar, gleichgültig ob der elektrische Reiz das gehemmte Neuron vorher zur Entladung gebracht hatte oder nicht*. Im Folgenden sollen die Hemmungspause und die mit ihr verbundenen Phänomene der Primär- und Sekundäraktivierung und der Späthemmung in ihrer allgemeinen physiologischen Bedeutung besprochen werden.

1. *Die Hemmungspause (silent period)*. Bei der silent period nach dem elektrischen Einzelreiz handelt es sich offenbar um eine *aktive Hemmung in einem funktionell miteinander in Verbindung stehenden Neuronenkollektiv*. Aus folgenden Gründen kann diese Hemmung *nicht als Folge der postexcitatorischen Refraktärphase der einzelnen Zellindividuen erklärt werden*:

1. Die Hemmung entsteht auch bei Neuronen, die nicht primär erregt werden (primäre Hemmung).

2. Wenn eine Primärentladung vorangeht, ist die Hemmungspause meistens länger, als das durchschnittliche Entladungsintervall bei spontaner Tätigkeit.

3. Die bisherigen Untersuchungen mit Doppelreizen haben ergeben, daß die postexcitatorische Schwellenerhöhung dieser Neurone kürzere Zeit dauert, als die Hemmungspause (vgl. auch¹⁵).

4. Die vergleichenden Untersuchungen am motorischen und optischen Cortex zeigen, daß die Dauer der Hemmungspausen offenbar keine

allgemeingültige und gleichartige Eigenschaft aller corticalen Neurone sind, sondern in verschiedenen Rindenfeldern verschieden lange dauert. Die Hemmungspause im motorischen Cortex ist auch wesentlich länger als die spinale Hemmungsphase HOFFMANN³¹ (silent period).

Der Nachweis der Hemmung an den Neuronen der Hirnrinde bestätigt die Annahme von JUNG u. TÖNNIES³⁶, „daß der elektrische Reiz sowohl erregende wie hemmende Vorgänge auslöst“ und daß bei Einzelreizen die hemmende und bremsende Gegenreaktion der Neurone den konstantesten Reizeffekt darstellt. So wird auch die von den gleichen und von anderen Autoren immer wieder festgestellte Beobachtung verständlich, daß man durch niederfrequente Reize (unter 5/sec) keine Krämpfe auslösen kann, es sei denn unter Verwendung extrem hoher Reizstärken und langer Reizserien.

Über den Mechanismus der Hemmungspause am einzelnen Neuron und die dabei auftretenden Veränderungen des Membranpotentials können wir auf Grund unserer vorwiegend extracellulären Abteilungen nichts sicheres aussagen. Nach der oben beschriebenen *Hemmung von Verletzungspotentialen*, die auch bereits von anderen Autoren^{3, 45} nach subcorticalen Reizen gesehen wurde, ist es aber wahrscheinlich, daß der Hemmungsmechanismus mit stärkeren Membranveränderungen einhergeht. Ob diese, wie ECCLES²⁸ annimmt, durch chemische Überträger an der Zellmembran oder durch elektrische Rückmeldungsvorgänge etwa über Dendritenverbindungen⁴⁶ entstehen, muß vorläufig noch offen bleiben*. Bisher haben wir im Cortex während der Hemmungspause keine hochfrequenten Entladungen ähnlich den spinalen RENS³⁷-Zellen gesehen, die nach ECCLES²⁷ die antidrome Hemmungsphase der Motoneurone verlängern. — Die Erklärung von BURNS¹², daß die simultane Entladung aller in einem „Erregungskreis“ tätigen Neurone die folgende Hemmungspause verursacht, erscheint uns aus 3 Gründen weniger wahrscheinlich. 1. würde dann nur eine Pause von gleicher oder wenig verlängerter Dauer wie die durchschnittliche Pause zwischen den Spontanentladungen eintreten, aber nicht eine zwei- bis dreifach längere Hemmungspause, wie sie oft vorkommt. 2. bleibt die gleiche Hemmungspause nach contralateralem Reiz unerklärt, weil dieser nicht alle Neurone des contralateralen Erregungskreises entladen kann. 3. läßt sich hiermit

* Nach Fertigstellung dieser Arbeit teilte PHILLIPS^{42a, b} seine Ergebnisse über Reizversuche an BETZschen Pyramidenzellen mit. In seinen Abbildungen von intracellulären Ableitungen nach elektrischem Reiz läßt sich im Anschluß an die Primärentladung eine deutliche *Hyperpolarisation von einigen Millivolt* erkennen, deren Dauer länger als nach den Spontanentladungen sein kann und *fast ebenso lang wie die auch von ihm beschriebene Hemmungspause ist*. Leider hat PHILLIPS keine Hemmungspause bei fehlender Primärentladung abgebildet, so daß wir bei der primären Hemmung noch nicht die membranphysiologischen Veränderungen kennen.

nicht der Stop der Verletzungsentladungen erklären, da diese „injury discharges“ sicher unabhängig von kreisenden intracorticalen „reverberating circuits“ sind, deren direkter Nachweis auch noch nicht erbracht ist. Es muß sich also bei der Hemmungspause nach elektrischem Reiz um eine echte *primäre Hemmung am einzelnen Neuron handeln*.

Wie die lokalisatorischen Differenzen der Reizreaktionen im optischen und motorischen Cortex und im Rückenmark zustande kommen, läßt sich vorläufig noch nicht befriedigend erklären. Sicherlich spielt die architektonische Anordnung der Nervenzellen und die Verschaltung der Axone und Dendriten^{43, 44} eine wichtige Rolle für die Erregungsverarbeitung eines elektrischen Reizes.

Durch *lokale Strychninapplikation* an der Ableitestelle wird der primäre Hemmungsmechanismus gestört. Die infolge der Strychnineinwirkung zu repetitiven Entladungen neigenden corticalen Neurone^{2, 22} entladen jetzt nach dem elektrischen Reiz in einer längeren primären Entladungsfolge von 50—150 msec Dauer und mit Frequenzen bis zu mehreren hundert pro Sekunde. Erst danach folgt eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hemmungspause, die am strychninisierten Cortex eher als postexcitatorische Hemmung aufzufassen ist.

2. *Die Sekundäraktivierung und die Späthemmung.* — Die Sekundäraktivierung ist mit dem postinhibitorischen rebound der Motoneurone zu vergleichen. Ähnlich wie nach der silent period, die einem spinalen Reflex³¹ folgt, entsteht auch im Cortex eine annähernd synchrone Wiederkehr der Neuronenaktivität zahlreicher Rindenelemente, die sonst mehr oder weniger asynchron entladen. *Bei der Sekundäraktivierung werden auch Neurone erregt, die spontan nicht oder nur selten tätig sind.* In dem periodischen Wechsel von Erregung und Hemmung folgt auf die Sekundäraktivierung noch eine zweite, meist allerdings nicht so stark ausgeprägte *Späthemmung 800—1200 msec nach dem Reiz*. Ihr kann noch eine leichte *Tertiäraktivierung* folgen (Abb. 5), bis sich die Aktivität wieder voll normalisiert. *Es dauert also 1—3 sec nach einem elektrischen Reiz, manchmal noch länger, bis sich das Erregungsgleichgewicht des Cortex wieder hergestellt hat.* Man könnte die periodisch abwechselnden Erregungs- und Hemmungsphasen nach dem Reiz mit einer gedämpften Schwingung vergleichen, ohne allerdings damit mehr über die zugrunde liegenden Mechanismen aussagen zu können, als daß es sich um die rhythmische Antwort eines durch den Reiz gestörten Regelsystems handelt, das nicht nur das einzelne Neuron betrifft. Ähnliche sukzessive Erregungs- und Hemmungsvorgänge finden sich auch bei Neuronen des optischen Cortex nach physiologischen Lichtreizen^{4, 33—35}. Offenbar entspricht dieser Ablauf einem allgemeinen Funktionsprinzip der Hirnrinde, wie der eine von uns (G. B.) an anderer Stelle³⁵ mit JUNG diskutiert hat. Zum Unterschied von den Antworten

des optischen Cortex auf adäquate Rezeptorenreize³⁵ haben wir jedoch *nach elektrischen Reizen keine simultane reziproke Erregung und Hemmung verschiedener Neurone* gesehen, auch nicht im optischen Cortex. Dies zeigt deutlich den unphysiologischen Charakter des elektrischen Rindenreizes.

In diesem Zusammenhang sei nochmals auf die langanhaltende Reaktion der einzelnen Neurone nach einem elektrischen Einzelreiz hingewiesen. Diese langen Reizantworten geben einen Eindruck von der komplizierten *Signalverarbeitung in der Hirnrinde*, hinter der sich ein im einzelnen noch nicht erfaßbarer Code verbirgt. Am optischen Cortex wurde die Signalverarbeitung von Lichtreizen bereits genauer analysiert und als Reaktion eines wohlkoordinierten homeostatischen Regelsystems dargestellt³⁵. Daß auch der elektrische Reiz mit einem besonderen Code verarbeitet wird, wird u. a. durch die Untersuchungen von BURNS wahrscheinlich, der in einer vorläufigen Mitteilung¹² eine unterschiedliche Reizantwort desselben Neurons nach elektrischen Reizen in verschiedenen Abständen vom Ableiteort beschreibt. Obgleich der elektrische Reiz ein relativ grober Einbruch in das wohlkoordinierte Funktionsgefüge der Hirnrinde ist, nehmen wir dennoch an, daß derartige Signalverarbeitungen mit wechselnden Erregungs- und Hemmungsperioden auch im physiologischen Geschehen eine Rolle spielen. Darauf weisen schon die erwähnten Differenzen der Reizbeantwortung im optischen und im motorischen Cortex hin, d. h. also in einem typisch receptorischen und einem effektorischen Feld.

3. *Die Primärentladung und ihre Variationen.* — Im Gegensatz zu der bei überschwelligen Reizen konstanten Hemmungspause und Sekundäraktivierung variiert die Primärentladung sowohl bei den einzelnen Neuronen wie im gesamten Kollektiv sehr erheblich. Bei schwelennahen Einzelreizen fehlt die Primärentladung bei einem großen Teil der Reize (*geringe Entladungswahrscheinlichkeit*). Die zum Teil *langen Latenzen der Primärentladung*, die häufig mehr als 5 msec betragen, lassen sich nicht allein durch die von CHANG^{14,16} angenommene langsame Erregungsleitung in den apicalen Dendriten erklären. Die Beobachtung, daß die Primärlatenz mit steigender Reizstärke abnimmt, stimmt gut mit den Untersuchungen am peripheren Nerven²⁹ und mit den jüngsten Befunden von ARAKI u. OTANI^{3a} überein, die bei schwachen intracellulären Reizen in der Vorderhornzelle Latenzen bis zu mehr als 10 msec gefunden haben. Bei stärkeren Reizen verkürzten sich die Latenzen bis zu 1,1 msec. Die japanischen Autoren benutzten allerdings längerdauernde Gleichstromimpulse zur Reizung, so daß sich die Verkürzung der Latenz einfach durch die Vermehrung des Stromflusses in der Zeiteinheit erklärt*. Somit lassen sich auch in unseren Versuchen die teilweise recht langen Latenzen durch

* Auch PHILLIPS^{42b}, der im motorischen Cortex mit 10 msec langen Rechteckimpulsen reizte, fand eine Abhängigkeit der Latenz von der Reizstärke.

die relativ niedrige Stromstärke erklären. Doch muß man auch annehmen, daß ein Teil der Neurone synaptisch und nicht direkt erregt wird. Wo hier allerdings die Grenze zu ziehen ist, können wir ohne intracelluläre Ableitungen noch nicht angeben.

Die *geringe Entladungswahrscheinlichkeit bei Reizen niedriger Frequenz* ebenso wie die *große Streuung der Primärlatenzen* machen verständlich, warum bei niederfrequenten Rindenreizen die Erregungsschwelle zur Erzeugung von Muskelkontraktionen so hoch ist^{8, 9, 19, 23, 32, 38}. Auch erklären sich hierdurch die Befunde von BERNHARD u. Mitarb.^{5, 6}, daß das monosynaptische Potential in den vorderen Wurzeln und den peripheren Nerven bei einzelnen und niederfrequenten Rindenreizen nicht auftritt. Es ist anzunehmen, daß die efferenten Impulse in der Pyramidenbahn bei den langsamen Reizfrequenzen wegen der großen zeitlichen Dispersion und der geringen Entladungswahrscheinlichkeit für eine synaptische Erregung der Vorderhornzelle nicht ausreichen.

4. *Die kontralateralen Reizwirkungen.* Die Reaktionen der einzelnen Neurone des motorischen Cortex nach kontralateraler Reizung entsprechen den Reaktionen nach homolateraler Reizung. Dadurch ist eindeutig erwiesen, daß es sich bei dem periodischen Ablauf von Erregung und Hemmung nicht um eine direkte Wirkung des elektrischen Stromes handelt, sondern um eine koordinierte corticale Erregungsverarbeitung. Die Ergebnisse nach kontralateralen Reizen sind ferner ein Zeichen für die enge funktionelle Verknüpfung der beidseitigen motorischen Rindenfelder einerseits und für die geringe Seitenkorrelation der optischen Areale andererseits. Die fast identische kontralaterale Reaktion im motorischen Cortex zeigt, wie eine Erregung der einen Seite auch der anderen „mitgeteilt“ werden kann. Hierdurch lassen sich vielleicht manche verhaltensphysiologischen Beobachtungen über die Rechts-Links-Koordination erklären, obwohl wir die Ergebnisse der elektrischen Reizung nur als unsichere Hinweise auf physiologische Funktionen betrachten dürfen. Es ist in diesem Zusammenhang auch an die Befunde von BERNHARD u. Mitarb.⁶ zu erinnern, der über ipsilaterale Reizeffekte in den motorischen Nerven berichtete. Obwohl BERNHARD diese Reizeffekte auf homolateral verlaufende Pyramidenbahnfasern zurückführt, ist es nach unseren Ergebnissen nicht ausgeschlossen, daß es sich hier auch um Reizeffekte in der kontralateralen Hirnrinde mit entsprechender Efferenz handelt.

5. *Die Beziehungen der Neuronentladungen zum Elektrocorticogramm (ECG).* Die Reaktionen der einzelnen Neurone nach dem epicorticalen Reiz lassen sich mit den Reizantworten des ECG in Beziehung bringen. Die *primäre oberflächennegative Welle im motorischen Cortex*^{1, 10, 11, 13, 14, 36} von 10—30 msec Dauer (superficial response ADRIANS¹, Primärentladung von JUNG u. TÖNNIES³⁶, dendritic potential CHANGS^{14, 16}, synaptic potential von ECCLES²⁸), die aber häufig von einer positiven langsameren

Welle überlagert ist¹³, ist in ihrem ersten aufsteigenden Teil gleichzeitig mit der Primärentladung der einzelnen Neurone. Die Amplitudenzunahme der primären Welle mit steigender Reizstärke läßt sich durch die unterschiedliche Reizschwelle der einzelnen Neurone erklären. Die primäre Welle kann deshalb nicht nur als Aktivität oberflächlicher Rindenelemente (ADRIAN¹), der apikalen Dendriten (CHANG^{14, 16}) oder als synaptisches Potential (ECCLES²⁶) aufgefaßt werden, da Neurone aus allen Rindenschichten eine Primärentladung mit einem oder mehreren vollständigen Aktionspotentialen zeigen können.

Bei dem *biphasischen Potential nach kontralateralem Reiz (callosal potential* nach CURTIS^{24, 25, 17}) liegen die Primärentladungen der einzelnen Neurone vorwiegend im ersten elektropositiven Anteil der Welle. Warum das Balkenpotential — wie überhaupt alle afferenten Potentiale der Hirnrindenoberfläche — primär oberflächenpositiv ist, läßt sich aus den Reaktionen der Einzelzellen nicht erklären. Wahrscheinlich handelt es sich hier um den Ausdruck einer gerichteten Erregungsausbreitung, die sich im einzelnen wohl nur durch Vektorcorticogramme analysieren läßt.

Die *silent period des ECG* nach der primären Welle ist, wie schon JUNG u. TÖNNIES³⁶ in ihrer Abb. 2 gezeigt haben, am motorischen Cortex deutlicher und langdauernder als im optischen Cortex. Dies entspricht auch genau dem Verhalten der einzelnen Neurone. Die Dauer der Hemmungspause der einzelnen Neurone beträgt durchschnittlich 200—250 msec im motorischen Cortex und 50—150 msec im optischen Cortex. Der *Entladungsanhang (Nachentladung) des ECG* mit Wellen von 8—14/sec tritt fast gleichzeitig mit der Sekundäraktivierung der einzelnen Neurone auf. Er ist im motorischen Cortex deutlicher als im optischen. Im motorischen Cortex dauert er in der Regel 4—600 msec und damit etwa ebenso lange wie die typische Sekundäraktivierung der einzelnen Zellen. In beiden Ableitungen findet sich ein Dekrement, das sich bei den ECG-Wellen als Amplituden- und bei der Einzelzellaktivität als Frequenzabnahme äußert. Manchmal besteht der Entladungsanhang im ECG nur aus einer großen Welle von 50—150 msec Dauer, die dann dem initialen Entladungsüberschuß der Sekundärentladung entspricht. Eine konstante Beziehung zwischen den einzelnen Wellen des Entladungsanhanges und den einzelnen Zellentladungen besteht sonst nicht. Es handelt sich nur um eine grobe statistische Zuordnung.

Von ADRIAN¹, BURNS^{11, 13} und CHANG^{14, 16, 18} wurde vermutet, daß im Anschluß an den superficial bzw. dendritic response die Neurone der tieferen Rindenschichten aktiviert würden, wodurch die 30—50 msec nach dem Reiz auftretende *sekundäre Welle* zu erklären sei. Hierzu ist allerdings zu sagen, daß die sekundäre Welle (*deep response*) von ADRIAN nichts mit den hier beschriebenen Vorgängen nach Einzelreizen zu tun hat, da sie bekanntlich nur bei Reizfrequenzen über 5/sec auftritt und somit als Bahnungsphänomen aufzufassen ist. Auf derartige Bahnungsphänomene an den Einzelneuronen werden wir im III. Teil dieser Versuchsreihe

näher eingehen²¹. — Die sekundäre Welle von CHANG, die gelegentlich bis zu mehreren 100 msec lang sein soll, fanden wir in der Regel nicht. Häufig findet man statt dessen sogar eine etwa 50 msec lange *oberflächenpositive Welle*, gefolgt von einer negativen Schwankung (vgl. hierzu auch die Befunde von BURNS u. GRAFSTEIN¹³). Diese Differenzen zwischen CHANGS und unseren Ergebnissen lassen sich wohl zum Teil durch methodische Abweichungen in den Versuchsanordnungen erklären. CHANG arbeitete an dialnarkotisierten Katzen, wir dagegen an unnarkotisierten *encéphale-isolé*-Präparaten. Trotz dieser Differenzen halten wir es aber nach unseren Ergebnissen der konstanten Hemmungspause bei den Einzelneuronen im sensorischen Cortex für nicht genügend begründet, die sekundäre Welle durch die Aktivität tiefer gelegener Zellen zu erklären. Auch durch supramaximale Reize (Reizkondensator 0,25 μ F, Reizspannung bis zu 200 V) läßt sich die Hemmungspause der einzelnen Neurone im motorischen Cortex sowohl in Oberflächen- wie in Tiefenschichten nicht verkürzen.

Bei Erklärungsversuchen der auf die Primärentladung folgenden langsamen Potentiale muß also auch die *hemmende Wirkung des elektrischen Einzelreizes* beachtet werden. Postexcitatorische und poststimulatorische Hemmungs- und Erregungsvorgänge der Einzelneurone spielen sicher eine Rolle bei der Entstehung dieser Makrowellen. Schließlich ist noch zu bedenken, daß auch ein elektrischer Cortexreiz subcortical wirksam ist und das unspezifische afferente System miterregen kann (FRENCH u. Mitarb.^{29 a}) und dann spätere corticale Reaktionen dadurch mitbedingt sein können. Exakte Korrelationen lassen sich hier aber vorläufig noch nicht aufstellen. Bei allen Interpretationsversuchen corticaler Potentiale und einzelner Neuronenentladungen müssen auch die lokalen Besonderheiten der verschiedenen Rindenfelder beachtet werden, wie die oben beschriebenen *unterschiedlichen Reizantworten im optischen und im motorischen Cortex* erweisen. Nicht nur die bekannten Verschiedenheiten der Cytoarchitektonik sondern auch feinere Unterschiede der Dendriten- und Synapsenstruktur, wie sie neuerdings von SHOLL^{43, 44} untersucht wurden, sind für die Elektrophysiologie und Koordination der corticalen Neurone von großer Bedeutung. Eine genauere Korrelation morphologischer und elektrophysiologischer Befunde bleibt noch eine Aufgabe zukünftiger Untersuchungen.

Zusammenfassung

1. An 40 Katzen (*encéphale isolé*) wurden mit Mikroelektroden die *Reaktionen von 120 Neuronen des sensomotorischen und optischen Cortex nach corticalen elektrischen Reizen* untersucht. *Homolateral* wurde direkt über der Ableitestelle epicortical, *kontralateral* im symmetrischen Rindenfeld epi- oder intracortical gereizt.

2. *Elektrische Einzelreize erzeugen im motorischen Cortex 4 aufeinanderfolgende Veränderungen der Neuronenentladung*: a) eine inkonstante *Primärentladung* (bis 20 msec nach dem Reiz), b) eine konstante *Hemmungspause* (150—400 msec nach dem Reiz), c) eine weniger konstante

Sekundäraktivierung (bis 800 msec nach dem Reiz), d) eine inkonstante *Späthemmung* (800—1200 msec nach dem Reiz), der noch eine *Tertiäraktivierung* folgen kann.

3. Nach homo- oder kontralateralen Einzelreizen reagiert nur ein Teil der Neurone vor der Hemmungspause mit einer *Primärentladung*, die aus 1—3 *Einzelimpulsen* besteht. Die Latenz dieser Primärentladung liegt zwischen 0,5 und 20 msec nach homolateralen und zwischen 1,5 und 25 msec nach kontralateralen Reizen. Die Latenzzeit kann bei steigender Reizstärke abnehmen. Bei schnelleren Reizfrequenzen über 5/sec erhöht sich die Entladungswahrscheinlichkeit der Primärentladung.

4. Oberhalb einer Schwellenreizstärke, die niedriger als die Schwelle der Primärentladung sein kann, erzeugt der Einzelreiz eine konstante *Hemmungspause* der Neuronenentladung von 150—400 msec Dauer, gleichgültig, ob eine Primärentladung erfolgt oder nicht. *Die Dauer der Hemmungspause ist für das einzelne Neuron relativ konstant und oberhalb der Schwelle unabhängig von der Reizstärke und unabhängig von der Spontanfrequenz der einzelnen Zelle.*

5. Nach der Hemmungspause zeigen die meisten Neurone eine *Sekundäraktivierung* (Nachentladung), die meistens 300—600 msec lang andauert und mit Frequenzen von 15—100/sec beginnt. Bei spontan wenig aktiven Neuronen besteht die Sekundäraktivierung nur aus wenigen einzelnen Entladungen.

6. Nach der Sekundäraktivierung können die Neuronenentladungen erneut für 0,5—1 sec gehemmt werden (*Späthemmung*). Ein elektrischer Einzelreiz erzeugt also einen *periodischen Wechsel von Hemmung und Aktivierung*, bis das normale Erregungsniveau wieder hergestellt ist.

7. Hemmungspause, Primärentladung und Sekundäraktivierung lassen sich in prinzipiell gleicher Weise wie am Reizort auch nach *kontralateralen Reizen* symmetrischer sensomotorischer Cortexareale auslösen. Hemmungspause und Sekundäraktivierung sind daher nicht direkte Folge des elektrischen Reizstromes, sondern koordinierte Antworten der corticalen Neuronenstrukturen.

8. In den Makroableitungen des *Elektrocorticogramms* (ECG) entspricht die primäre Welle der Primärentladung der Einzelneurone, die silent period der Hemmungspause und der Entladungsanhang der Sekundäraktivierung der Neurone. Die Bedeutung der langsamen Wellen und ihrer Beziehung zur Neuronaktivität wird besprochen.

9. Die beschriebenen Befunde sind typisch für den *motorischen Cortex*. Andere Rindenfelder zeigen verschiedene Varianten. So unterscheidet sich die Reaktion im *optischen Cortex* durch eine kürzere Hemmungspause (50—100 msec) und eine stärkere Sekundäraktivierung nach homolateralem Reiz, ferner durch inkonstante Effekte kontralateraler

Reize. Die Reaktionen im optischen Cortex variieren mehr mit der Reizstärke als die im motorischen Cortex.

Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Literatur

- ¹ ADRIAN, E. D.: The spread of activity in the cerebral cortex. *J. of Physiol.* 88, 127—161 (1936). — ² ADRIAN, E. D., and G. MORUZZI: Impulses in the pyramidal tract. *J. of Physiol.* 97, 153—199 (1939). — ³ ALBE-FESSARD, D., et P. BUSER: Activités intracellulaires recueillies dans le cortex sigmoïde du chat: Participation etc. *J. de Physiol.* 47, 67—69 (1955). — ^{3a} ARAKI, T., and T. OTANI: Response of single motoneurons to direct stimulation in toad's spinal cord. *J. of Neurophysiol.* 18, 472—485 (1955). — ⁴ BAUMGARTNER, G.: Reaktionen einzelner Neurone im optischen Cortex der Katze nach Lichtblitzen. *Pflügers Arch.* 261, 457—469 (1955). — ^{4a} BAUMGARTNER, G., and O. CREUTZFELDT: The reaction of single cortical Neurones upon electrical stimulation of the cerebral cortex. *EEG and Clin. Neurophysiol.* 7, 662—663 (1956). — ⁵ BERNHARD, C. G., and E. BOHM: Cortical representation and functional significance of the corticomotoneuronal system. *A.M.A. Arch. Neurol. and Psychiatr.* 72, 473—502 (1954). — ⁶ BERNHARD, C. G., E. BOHM and I. PETERSEN: Investigations on the organization of the corticospinal system in monkeys. *Acta physiol. scand.* (Stockh.) 29, Suppl. 106 (1953). — ⁷ BISHOP, G. H., and M. H. CLARE: Responses of cortex to direct electrical stimulation applied at different depths. *J. of Neurophysiol.* 16, 1—19 (1953). — ⁸ BOYNTON, E. P., and M. HINES: On the question of threshold in stimulation of the motor cortex. *Amer. J. Physiol.* 106, 175—182 (1933). — ⁹ BUBNOFF, N., u. R. HEIDENHAIN: Über Erregungs- und Hemmungsvorgänge innerhalb der motorischen Hirnzentren. *Pflügers Arch.* 26, 137—200 (1881). — ¹⁰ BURNS, B. D.: Some properties of the cats isolated cortex. *J. of Physiol.* 111, 50—68 (1950). — ¹¹ BURNS, B. D.: Some properties of the isolated cortex of the unanaesthetized cat. *J. of Physiol.* 112, 156—175 (1951). — ¹² BURNS, B. D.: The limitations of unit analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 7, 483—486 (1955). — ¹³ BURNS, D., and B. GRAFSTEIN: The function and structure of some neurones in the cat's cerebral cortex. *J. of Physiol.* 118, 412—433 (1952). — ¹⁴ CHANG, H. T.: Dendritic potential of cortical neurons produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. *J. of Neurophysiol.* 14, 1—21 (1951). — ¹⁵ CHANG, H. T.: Changes in excitability of cerebral cortex following single shock applied to cortical surface. *J. of Neurophysiol.* 14, 95—111 (1951). — ¹⁶ CHANG, H. T.: Cortical neurons with particular reference to the apical dendrites. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 17, 188—202 (1952). — ¹⁷ CHANG, H. T.: Cortical response to activity of callosal neurones. *J. of Neurophysiol.* 16, 117—131 (1953). — ¹⁸ CHANG, H. T.: An observation on the effect of strychnine on local cortical potentials. *J. of Neurophysiol.* 14, 23—28 (1951). — ¹⁹ COOPER, S., and D. DENNY-BROWN: Responses to stimulation of the motor area of the cerebral cortex. *Proc. Roy. Soc., B.* 102, 222—236 (1928). — ²⁰ CREUTZFELDT, O.: Reaktionen einzelner Neurone des motorischen Cortex der Katze auf elektrische Reize. II. Untersuchungen mit Doppelreizen. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* 1956 (erscheint demnächst). — ²¹ CREUTZFELDT, O.: Reaktionen einzelner Neurone des motorischen Cortex der Katze auf elektrische Reize. III. Bahnung der Primärentladung und konvulsive Nachentladungen nach Serienreizen. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* 1956 (erscheint demnächst). — ²² CREUTZFELDT, O., u. A. VAZ-FERREIRA: Wirkung von lokal appliziertem Strychnin auf die Aktivität einzelner Neurone der Hirnrinde. *Arch. exper. Med.* 1956 (erscheint demnächst). — ²³ CURE, C., and TH. RASMUSSEN: Effects of altering the parameters of electrical stimulating currents upon motor

responses from the precentral gyrus of *Macacca mulatta*. *Brain* **77**, 18—33 (1954). —
²⁴ CURTIS, H. J.: Intercortical connections of corpus callosum as indicated by evoked potentials. *J. of Neurophysiol.* **3**, 407—413 (1940). —²⁵ CURTIS, H. J.: An analysis of cortical potentials mediated by the corpus callosum. *J. of Neurophysiol.* **3**, 414—422 (1940). —²⁶ ECCLES, J. C.: Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **3**, 449—464 (1951). —
²⁷ ECCLES, J. C.: The central action of antidromic impulses in motor nerve fibres. *Pflügers Arch.* **260**, 385—415 (1955). —²⁸ ECCLES, J. C., P. FATT and K. KOKETSU: Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. *J. of Physiol.* **126**, 524—562 (1954). —²⁹ EICHLER, W.: Über die Entwicklung der Nervenregung am Reizort. *Pflügers Arch.* **242**, 468—493 (1939). —
 — FRENCH, J. D., R. FERNÁNDEZ-PRÓN, R. B. LIVINGSTON: Projections from cortex to cephalic brain stem (reticular formation) in monkey. *J. Neurophysiol.* **18**, 74—95 (1955). —³⁰ FRITSCH, G., u. E. HITZIG: Über die elektrische Erregbarkeit des Großhirns. *Arch. f. Anat.* **1870**, 300. —³¹ HOFFMANN, P.: Demonstration eines Hemmungsreflexes im menschlichen Rückenmark. *Z. Biol.* **70**, 515—524 (1922). —³² HINES, M.: Movements elicited from precentral gyrus of adult chimpanzees by stimulation with sine wave currents. *J. of Neurophysiol.* **3**, 442—466 (1940). —³³ JUNG, R.: Neuronal discharge. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* **4**, 57—71 (1953). —
³⁴ JUNG, R., R. v. BAUMGARTEN u. G. BAUMGARTNER: Mikroableitungen von einzelnen Nervenzellen im optischen Cortex der Katze: Die lichtaktivierten B-Neurone. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **189**, 521—539 (1952). —³⁵ JUNG, R., u. G. BAUMGARTNER: Hemmungsmechanismen und bremsende Stabilisierung an einzelnen Neuronen des optischen Cortex. *Pflügers Arch.* **261**, 434—456 (1955). —³⁶ JUNG, R., u. J. F. TÖNNIES: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **185**, 701—735 (1950). —³⁷ LI, CH. L., and H. JASPER: Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. *J. of Physiol.* **121**, 117—140 (1953). —³⁸ LIDDELL, E. G. T., and C. G. PHILLIPS: Cortico-spinal excitation of a spinal motoneurone pool. *J. of Physiol.* **111**, 6P—7P (1950). —³⁹ LILLY, I. C., G. M. AUSTIN and W. W. CHAMBERS: Threshold movements produced by excitation of cerebral cortex and efferent fibers with some parametric regions of rectangular current pulses (cats and monkeys). *J. of Neurophysiol.* **15**, 319—341 (1952). —⁴⁰ LIVINGSTON, R. B.: Ipsilaterale und kontralaterale Augenbewegungen nach elektrischer Reizung des frontalen oculomotorischen Gebietes des Affen. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **185**, 690—700 (1950). —
⁴¹ PATTON, H. D., and V. H. AMASSIAN: Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J. of Neurophysiol.* **17**, 345—363 (1954). —
⁴² PHILLIPS, C. G.: The dimensions of a cortical motor point. *J. of Physiol.* **128**, 20P—21P (1955). —^{42a} PHILLIPS, C. G.: Intracellular records from Betz cells in the cat. *Quart. J. Exper. Physiol.* **41**, 58—69 (1956). —^{42b} PHILLIPS, C. G.: Cortical motor threshold and the thresholds and distribution of excited Betz cells in the cat. *Quart. J. Exper. Physiol.* **41**, 70—84 (1956). —⁴³ SHOLL, D. A.: Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *J. of Anat.* **87**, 387—406 (1953). —⁴⁴ SHOLL, D. A.: The organization of the visual cortex in the cat. *J. of Anat.* **89**, 33—46 (1955). —⁴⁵ TASAKI, I., E. H. POLLEY and F. ORREGO: Action potentials from individual elements in cat geniculate and striate cortex. *J. of Neurophysiol.* **17**, 454—474 (1954). —⁴⁶ TÖNNIES, J. F., u. R. JUNG: Über rasch wiederholte Entladungen der Motoneurone und die Hemmungsphase des Beugereflexes. *Pflügers Arch.* **250**, 667—693 (1947).