

Aus der Universitäts-Nervenlinik Göttingen (Direktor: Prof. Dr. G. EWALD)
Neurophysiolog. Abteilung (Leiter: Prof. Dr. F. DUENSING)

Die Neuronenaktivität in der *Formatio reticularis* des Rhombencephalons beim vestibulären Nystagmus

Von

FRIEDRICH DUENSING und KURT-PETER SCHAEFER

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. Juli 1957)

Einleitung

Mit der Einführung der Mikroelektrode hat sich die Möglichkeit ergeben, die Tätigkeit einzelner Nervenzellen und -fasern zu registrieren und damit tiefere Einblicke in das cerebrale Erregungsgeschehen zu gewinnen als es bisher mit der einen Teilaspekt der gemeinsamen Aktivität größerer Komplexe von Nervenzellen erfassenden Makroableitung möglich war. Wenn wir uns die Aufgabe gestellt haben, die zentralen Vertretungen des Vestibularapparates beim Nystagmus mit Hilfe der Mikroelektrode zu untersuchen, so geschah dies deshalb, weil es uns reizvoll erschien, die Entladungsmuster des einzelnen Neurons bei einem nahezu physiologischen, ohne den elektrischen Reiz auslösbaren automatisch-rhythmischen Geschehen kennenzulernen. Zur Mikroelektrophysiologie der rhombencephalen Apparate des Vestibularorgans liegen — neben den Untersuchungen über die Aktivität der Sinnesorgane des Labyrinths (LÖWENSTEIN und SAND^{21,22}) und des Nervus vestibularis (GERNANDT⁸) — bereits einige Arbeiten vor. Als erster hat ADRIAN 1942 von einzelnen Neuronen des Vestibulariskerngebiets mit einer feinen, bis auf die Spitze isolierten Silberdrahtelektrode Registrierungen vorgenommen. Mit verbesserter Methodik haben dann GERNANDT und THULIN⁹ ebenfalls die Aktivität von Einzelzellen des Vestibulariskerngebietes bei Beschleunigungsreizen untersucht. Die Befunde dieser Autoren sind in Deutschland bestätigt und ergänzt worden durch ECKEL⁶ im Institut JUNG; auch über die Aktivität einzelner Neurone der lateralen Reticularis bei Beschleunigungsreizen liegen Beobachtungen von GERNANDT und THULIN⁹ vor. Es ist aber unseres Wissens bisher noch nicht möglich gewesen, zusammen mit dem vestibulären Nystagmus die Tätigkeit einzelner nervaler Elemente mit der Mikroelektrode zu registrieren. Diese Lücke suchen unsere Untersuchungen zu schließen.

In der vorliegenden Mitteilung wird über die Erregungsmuster einzelner Neurone der *Formatio reticularis* des Rautenhirns beim vestibulären

Nystagmus berichtet. Eine 2. Mitteilung soll sich mit einem besonderen Neurontyp, der in lockerer Koppelung mit dem Nystagmus rhythmisch aktiv ist und zugleich zum arousal-Apparat Beziehungen hat, befassen. Der Aktivität einzelner Einheiten in den Vestibulariskernen beim Nystagmus soll eine 3. Mitteilung gewidmet werden.

Methodik

Die Versuche wurden an 42 Kaninchen durchgeführt. In Äthernarkose wurde nach Abtrennung der Weichteile das Os occipitale trepaniert und durch Absaugen des Kleinhirns die Rautengrube von der Gegend etwas oberhalb des Obex bis zum caudalen Rand der Vierhügel freigelegt. Anschließend wurde bei allen Tieren zur Auslösung des Nystagmus im Bereich der *rechten* Eminentia triangularis durch Absaugen eine kleine Läsion gesetzt. Die Tiere wurden dann auf einem von TÖNNIES gebauten Experimentiertisch fixiert. Zur Befestigung des Kopfes diente ein im Institut KORNMÜLLER gebräuchlicher Kopfhalter, welcher am Nasenbein und unter der Mandibula angreift. Als Mikroelektroden wurden feinste Platindrähte von $25\ \mu$ Durchmesser benutzt, welche mit einer feinen Isolierschicht aus Duranglas überzogen waren. Ein der Horsley-Clarke-Apparatur ähnelndes Zielgerät, angefertigt von Mechanikermeister Schlatter in Freiburg i. Br., diente der Führung der Mikroelektrode. Vom 6. Versuch an benutzten wir die von v. BAUMGARTEN angegebene, mit einem Wachstropfen an eine Drahtschlinge angeklebte und durch Erhitzen der Schlinge ablösbare Elektrode, welche den Vorteil hat, daß Störungen durch atem- und pulssynchrone Volumschwankungen des Gehirns weitgehend vermieden werden. Die Augenbewegungen wurden durch die elektrische Registrierung des negativen Ruhepotentials der Retina aufgezeichnet. Als Elektroden dienten 2 am nasalen und temporalen Lidwinkel eines Auges eingenähte Kupferlackdrähte.

Die Registrierung erfolgte mit einem vierkanäligen Kathodenstrahloszillographen von TÖNNIES. Die Mikroelektrode wurde über einen imperativen Vorsatz mit dem Vorverstärker des Gerätes verbunden. Zeitkonstante 0,2 sec. Die Kabel seitens der Nystagmusregistrierung wurden dem Direkteingang eines Vorverstärkers zugeführt. Zeitkonstante 1—2 sec. Die gefundenen Einheiten wurden auf dem Schirm der Röhre beobachtet und zugleich im Lautsprecher akustisch kontrolliert. Die Registrierungen geschahen mittels der von TÖNNIES gebauten Kamera „Recordine“. Sie wurden in der Regel nur von solchen Einheiten vorgenommen, die eine Beziehung zum nystagmischen Geschehen erkennen ließen. Die Geschwindigkeit des Papiervorschubs betrug meistens 5—10 cm/sec, in wenigen Ableitungen 50 cm/sec.

Nach der Registrierung eines sicher abhängigen Neurons wurde mittels eines batteriegespeisten Reizgerätes (nach MOLLIĆA, ROSSI und VENTURELLI), welches die Applikation langsam ansteigender Gleichstromreize gestattet, ein Strom von 120—150 μ A und 7 sec Dauer über die Mikroelektrode geschickt und dadurch an deren Spitze eine elektrolytische Läsion gesetzt.

Auch oberhalb und unterhalb von Elektrolysepunkten sind etliche Einheiten registriert worden. Während der ganzen Versuchsdauer hielten wir das Tier in einem leichten Grad von Äthernarkose. Nach Versuchsende wurden die Tiere durch Überdosierung von Äther getötet und anschließend die Carotiden kopfwärts mit physiologischer Kochsalzlösung und danach mit 4% igem Formalin durchspült. Nach ausreichender Fixation wurde der die Elektrolysepunkte enthaltende Abschnitt des Hirnstammes in Paraffin eingebettet und in Serien geschnitten. Schnittdicke 15 μ . Jeder 10. Schnitt wurde nach WEIGERT gefärbt. War ein Elektrolysepunkt bei der mikroskopischen Durchmusterung der Schnitte gefunden, so haben wir in der Regel noch einige zusätzliche Schnitte teils nach WEIGERT, teils nach NISSL gefärbt. Die

Lage der Elektrolysepunkte wurde hinsichtlich der 3 Raumkoordinaten, bezogen auf markante Strukturen des Hirnstammes, festgelegt.

Einteilung des Ablaufs der Augenbewegungen in Unterabschnitte. Bei gut ausgeprägtem frequenten Nystagmus ist im Ablauf der von den Augenbewegungen gezeichneten Kurven — der üblichen Einteilung gemäß — lediglich zwischen rascher Phase (Linksbewegung in der Mehrzahl unserer Versuche) und langsamer Phase zu unterscheiden. Auf Grund der besonderen Versuchsbedingungen (Exstirpation des Kleinhirns, Narkosewirkung, Fixierung des Körpers usw.) war in etlichen Versuchen der Nystagmus aber nur von geringer Frequenz. Die Abwandlung des nystagmischen Geschehens (und zugleich die Aufzeichnung bei relativ hoher Geschwindigkeit des Papiervorschubes) förderte Kurvenverläufe zutage, welche eine weitere Unterteilung des Ablaufs der Augenbewegungen nahelegen (siehe Abb. 1c): In etlichen Fällen sieht man, daß nach der raschen Phase (α) der Bulbus noch einen gewissen Zeitabschnitt in der erreichten Position verharret, eine Zeitspanne, die wir als „Endstellungsphase“ bezeichnen wollen (β). Und die sich nunmehr anschließende langsame Phase geschieht nicht selten wieder in 2 Etappen: Der Bulbus bewegt sich zurück („Rückwärtsbewegung“, γ) und verharret dann längere Zeit in der jeweiligen durch die Vestibulariskernläsion hervorgerufenen Deviationsstellung (δ). Es gibt aber auch Fälle, bei denen eine Endstellungsphase fehlt, also im Anschluß an die rasche Phase sofort die Rückbewegung des Auges einsetzt. Und bei nicht zu geringer Frequenz des Nystagmus ist die langsame Phase nicht in die Abschnitte γ und δ unterteilt, sondern eine gleichförmige Bewegung (siehe Abb. 1b).

Einschränkend muß bemerkt werden, daß unsere Kurven den wahren Ablauf der Augenbewegung nicht ganz unverzerrt wiedergeben, da für die Nystagmusregistrierung kein Gleichstromverstärker, sondern ein CW-gekoppelter Verstärker, wenn auch mit hoher Zeitkonstante von 1—2 sec, benutzt worden ist. Diese Technik der Registrierung könnte noch eine gewisse scheinbare Verkürzung von Endstellungsphase und Rückbewegungsphase mit sich bringen.

Ergebnisse

Allgemeines über die in der Formatio reticularis gefundenen Haupttypen von Erregungsmustern

Sowohl in der *Formatio reticularis* als auch im *Fasciculus longitudinalis posterior* — beide Strukturen sollen zusammenfassend betrachtet werden — haben wir rhythmisch aktive Neurone gefunden. Bringt man deren Entladungsmuster zu den gleichzeitig registrierten Augenbewegungen in Beziehung, so lassen sich unterscheiden a) Einheiten, welche *in fester* und b) Einheiten, welche *in lockerer Koppelung* mit dem Nystagmus aktiv sind. Als fest gekoppelt bezeichnen wir solche Neurone, bei denen eine konstante zeitliche Zuordnung zwischen Entladungsmuster und dem nystagmischen Ablauf besteht. Bei den locker gekoppelten Einheiten ist diese Zuordnung nicht konstant, und die Frequenz hängt auch noch von anderen Faktoren als vom Nystagmus ab. (Ausdrücklich sei schon an dieser Stelle darauf aufmerksam gemacht, daß der Begriff der lockeren Koppelung nicht mit jenem identisch ist, wie ihn v. HOLST für die Kennzeichnung des Phänomens der relativen Koordination benutzt hat.) Wir können fernerhin unterscheiden: 1. Einheiten, welche *während der raschen Phase aktiviert* und in der langsamen Phase gehemmt sind (Abb. 1 u. 2)

und 2. Einheiten, welche umgekehrt *während der langsamen Phase eine Aktivierung* und während der raschen Phase eine Hemmung erfahren (Abb. 3). Diese Unterteilung gilt auch für die locker gekoppelten Einheiten, auf welche aber erst in der folgenden Arbeit näher einzugehen sein wird.

Bei näherer Betrachtung sowohl der in der raschen Phase als auch der in der langsamen Phase aktivierten nystagmusabhängigen Neurone fallen in verschiedener Hinsicht Einzelheiten der Entladungsmuster auf, die einer näheren Beschreibung bedürfen und zugleich zu weiteren Differenzierungen führen. Es muß allerdings von vornherein darauf hingewiesen werden, daß die Entladungsmuster nicht unveränderliche Charakteristica der registrierten Einheiten sind; wir haben es vielmehr mit Funktionstypen zu tun, die wahrscheinlich mit Änderungen von Richtung und Form des Nystagmus Wandlungen erfahren können. Den Erregungsmustern kommt also nur eine relative Konstanz zu, sie wurden immerhin für die Dauer längerer Registrierungen festgehalten.

Unter folgenden Gesichtspunkten sollen sowohl die in der raschen als auch die in der langsamen Phase aktivierten Einheiten betrachtet werden: Hinsichtlich der Aktion zwischen den Perioden gesteigerter Aktivität, nach der Dauer des Feuerns in bezug auf die oben beschriebenen Abschnitte des nystagmischen Geschehens, nach der Zeitgestalt des Erregungsmusters der Aktivitätsphase und schließlich bezüglich der Frequenz im allgemeinen.

1. Nähere Differenzierung der während der raschen Phase aktivierten festgekoppelten Einheiten

1. Bezüglich der Aktion zwischen den Aktivitätsperioden, hier also zwischen den raschen Phasen, wäre zu sagen, daß unter 46 während der raschen Phase aktivierten Einheiten 16 auch während der langsamen Phase feuerten, wenngleich mit geringerer Frequenz (s. Abb. 1 c, 2 a u. b). 30 Einheiten stellten dagegen in der langsamen Phase ihr Feuern ganz ein (siehe Abb. 1 a, b u. 4 a).

2. Dauer der Aktivierung bzw. des Feuerns in bezug auf die Abschnitte der raschen Phase: Von den 46 Einheiten dieser Gruppe *feuerte* (bzw. war aktiviert) *die überwiegende Mehrzahl während der raschen Phase und — sofern sich diese abgrenzen ließ — während der Endstellung* (siehe Abb. 1, 2 u. 4 a). Die Aktivierung hörte also durchweg mit Beginn der Rückbewegung des Auges auf. Bei 9 Einheiten mit nur sehr kurzer Endstellungsphase, bei denen sich also an das Ende der raschen Phase die Rückbewegung nahezu sogleich anschloß, endete zu diesem Zeitpunkt — also am Wendepunkt von der Links- zur Rechtsbewegung — auch die Aktivitätsperiode. Nur ausnahmsweise (4 Einheiten) reicht bei deutlich ausgeprägter Endstellungsphase die Aktivierungsperiode nur bis zum

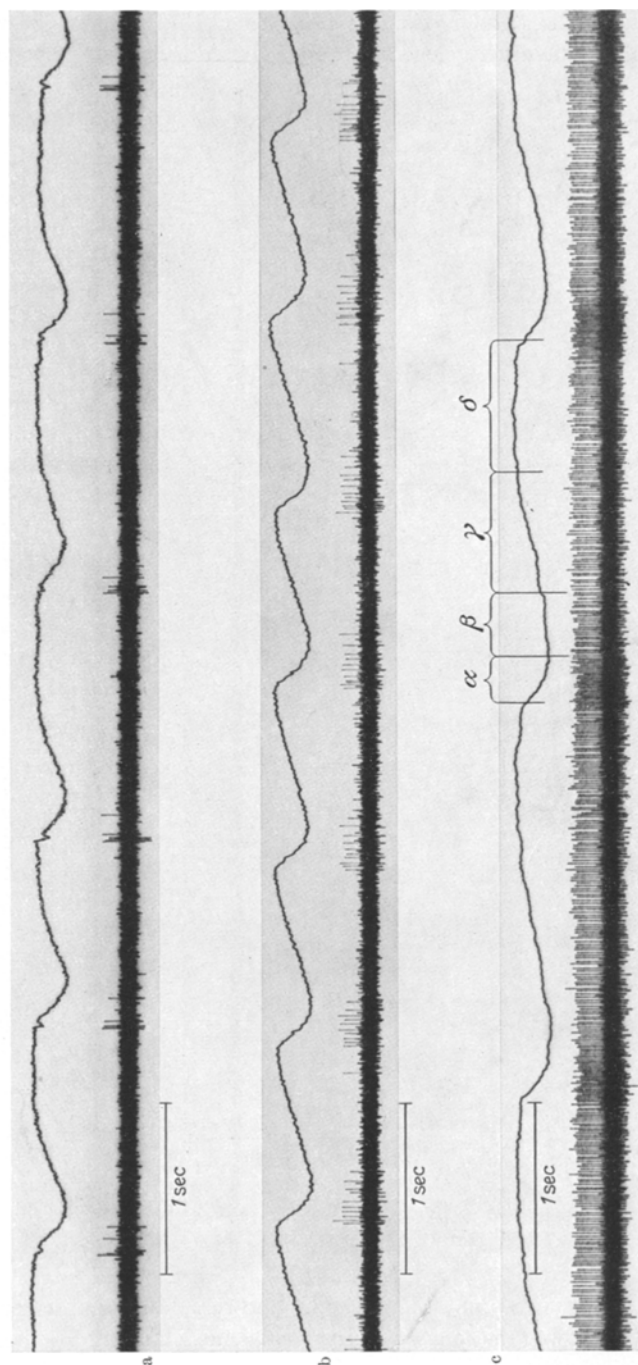


Abb. 1a—c. Registrierungen von 3 verschiedenen fest gekoppelten, während der raschen Phase aktivierten Einheiten der medialen Formatio reticularis. In diesem wie in allen übrigen Kurvenabschnitten stellt die obere Kurve das Elektronysteogramm (ENG), die untere die Mikroableitung dar.

a Die registrierte Einheit feuert zu Beginn der raschen Phase mehrmals bei dichtem spike-Abstand und im weiteren Verlauf der raschen Phase nur vereinzelt; gelegentlich erfolgen die Entladungen nur zu Beginn der raschen Phase (siehe den letzten Augenruck)

b Während der ganzen raschen Phase feuert die Einheit; Maximalfrequenz in der Regel zu Beginn der Entladungsfolge

c Kontinuierlich mit hoher Frequenz feuert die Einheit, die während der raschen Phase und in der Entladung aktiviert wird. Eine leichte Frequenzsteigerung ist schon vor sowie auch nach der raschen Phase erkennbar. Frequenzminimum während der Rückbewegung des Auges. Die Empfindlichkeit der Verstärkung kann am Störpegel abgelesen werden, der in allen Abbildungen etwa $80 \mu\text{V}$ ausmacht

Ende der raschen Phase oder bis zur Mitte der Endstellungsphase. Andererseits sieht man auch gelegentlich, daß die Aktivierungsperiode

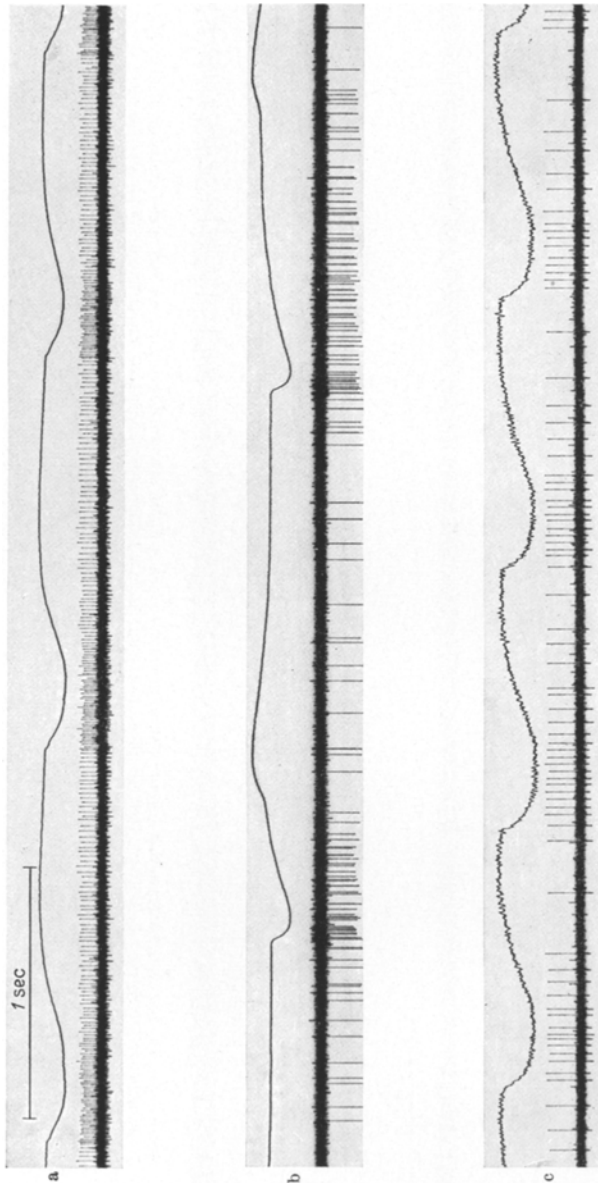


Abb. 2a—c. Registrierung 3 verschiedener während der raschen Phase aktivierter Einheiten der medialen Reticularis a Kontinuierlich feuernde, in der raschen Phase mit deutlich erhöhter Frequenz entladende Einheit. Die Frequenzsteigerung ist auch während der hier deutlich ausgeprägten Endstellungsphase sichtbar und klingt erst im Verlauf der Rückbewegung des Auges ab b In unregelmäßigen Intervallen und mit geringer Frequenz entladende Einheit. Die Aktivierungsperiode betrifft hier ebenfalls die rasche Phase und die Endstellungsphase, deren Ende im vorliegenden Falle sich besonders deutlich durch eine geringe Aufwärtsbewegung im ENG abgrenzen läßt. Auf den 1. Linksruck folgt eine relativ kurze, auf den 2. Linksruck eine relativ lange Endstellungsphase mit entsprechend längerer Aktivierungsperiode. Während der raschen Phase selbst liegt die Frequenz immer wesentlich höher als in der Endstellung. Eine gewisse Frequenzzunahme setzt bereits vor der raschen Phase — siehe den 2. Ruck — ein c Einheit, deren Frequenzmaximum atypischerweise nicht in der raschen Phase selbst, sondern im Bereich der Endstellungsphase liegt. Frequenzminimum am Ende der langsamen Phase

etwas länger anhält als im allgemeinen derart, daß auch noch während der Rückbewegung eine gewisse Frequenzsteigerung — bei

Vergleich mit der Frequenz der langsamen Phase — erkennbar ist (Abb. 2a u. c).

3. Zeitgestalt des Erregungsmusters: *Durchweg liegt die Frequenz in der raschen Phase höher als in der Endstellung* (Abb. 1b, deutlicher in Abb. 2b u. 4a). Und nicht selten zeigt die genaue Betrachtung, daß zu Beginn der raschen Phase eine Einheit zunächst mit besonders hoher Frequenz feuert (siehe Abb. 1a u. b, 1. Ruck). Es stehen in diesen Fällen also 2 oder 3 spikes am Anfang der raschen Phase dichter beieinander als im Verlauf derselben.

In einem Falle feuerte ein Neuron zeitweilig nur zu Beginn der raschen Phase. In der gleichen Registrierung zeigte diese Einheit aber auch einzelne Entladungen im weiteren Verlauf der raschen Phase (siehe Abb. 1a).

In manchen Fällen bleibt die Frequenz während der raschen Phase annähernd konstant, hier fehlt die initiale Aktivitätsspitze. Ausnahmsweise (2 Registrierungen) haben wir erlebt, daß bei einer der in der raschen Phase aktivierten Einheiten die Maximalfrequenz in der Endstellungsphase lag (siehe Abb. 2c), eine Abänderung des Erregungsmusters, die wahrscheinlich damit zusammenhängt, daß in diesen Fällen der Nystagmus eine abnorme Richtung hatte. Mit dem Anfang der Rückbewegung war also in der Regel die Aktivierungsperiode beendet. Immerhin haben wir unter jenen Fällen, bei denen das Feuern mit verminderter Frequenz auch während der langsamen Phase anhielt — wie schon erwähnt — einige gesehen, bei denen erst im Verlauf der Rückbewegung die mit der raschen Phase korrespondierende Frequenzsteigerung langsam abebbte (siehe Abb. 2a).

Bezüglich der Aktion in der langsamen Phase — soweit keine Blockierung bestand — lassen sich Gesetzmäßigkeiten nicht herausarbeiten. Hingewiesen sei schließlich auf die Tatsache, daß in einigen Fällen vor Beginn der raschen Phase schon eine gewisse Frequenzsteigerung erkennbar war (siehe Abb. 2b).

4. Was die Frequenzverhältnisse im allgemeinen anbetrifft, so wäre zu sagen, daß die höchsten in der raschen Phase gelegentlich beobachteten Frequenzen sich um 200/sec bewegen. Recht häufig zählt man in der raschen Phase 70—110 Entladungen pro Sekunde, doch feuerten einige Neurone mit einer Frequenz von nur 10—30/sec.

II. Die während der raschen Phase gehemmten, fest gekoppelten Einheiten

Unsere Beschreibung soll sinngemäß nach den gleichen Gesichtspunkten geschehen, wie sie der Differenzierung der in der raschen Phase aktivierten Einheiten zugrunde gelegt worden sind.

1. Die Aktion während der Hemmungsperiode, hier also in der raschen Phase: Die Zahl der in der raschen Phase gehemmten Einheiten beträgt

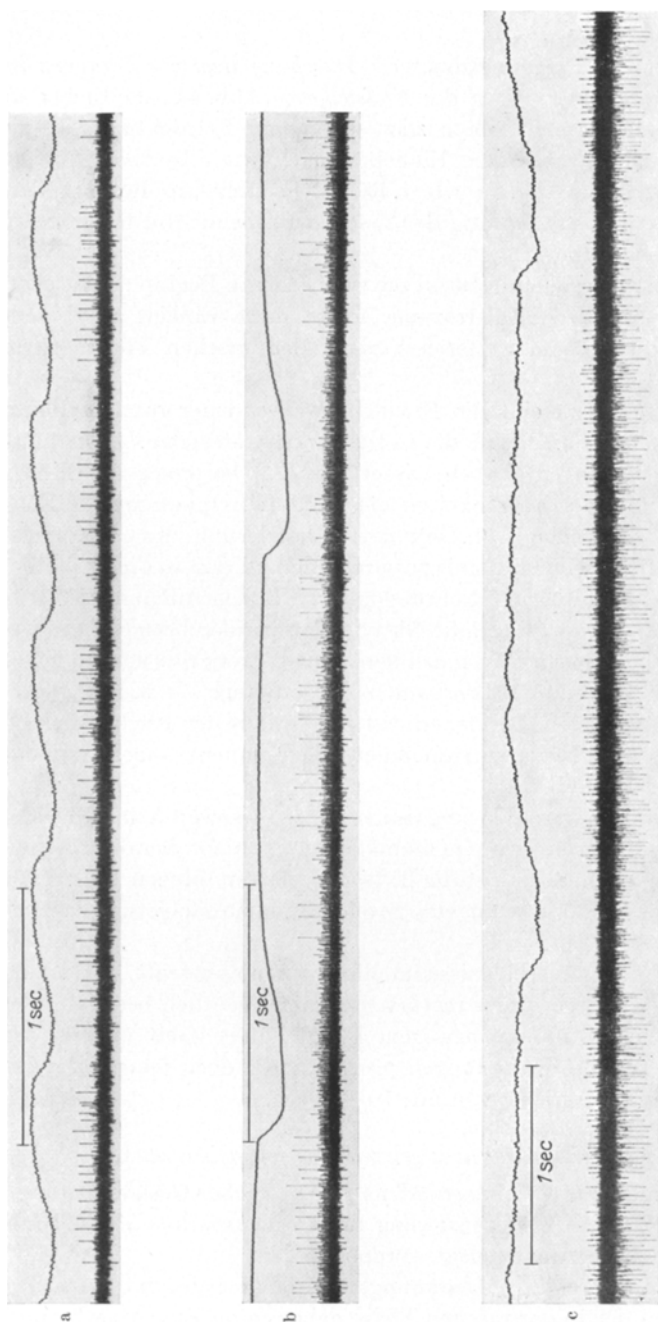


Abb. 3a—c. Registrierung 3 verschiedener fest gekoppelter, während der raschen Phase *gehemmter* Einheiten

a Während der raschen Phase und in der ersten Hälfte der Endstellung gehemmte, im letzten Teil der Endstellung wieder selten entladende Einheit

b Einheit mit langanhaltender Hemmung während der Linksbewegung, der langgezogenen Endstellungsphase, sowie auch teilweise während der Rückbewegung. Entladungen während der langsamen Phase in unregelmäßigen Abständen. Durchschnittlich ist die Frequenz in der 2. Hälfte der langsamen Phase etwas höher als in der ersten

c Regelmäßig mit relativ hoher Frequenz feuende Einheit mit Hemmung während der raschen Phase und in der Endstellung. Genau zu Beginn der Rückbewegung des Auges ist die Hemmungsphase beendet. Höchstfrequenz am Anfang der langsamen Phase („Decrescendo-Typ“)

nur 15. Von diesen stellten 12 während der raschen Phase ihr Feuern völlig ein (siehe Abb. 3a—c, 4 bu. c, 5c, d), 5 feuerten dagegen in der raschen Phase mit verminderter Frequenz weiter (siehe Abb. 5a, mittelgroße Einheit).

2. Dauer des Feuerns in bezug auf den zeitlichen Verlauf der langsamen Phase: *Die Regel ist ein Feuern während der ganzen Dauer der langsamen Phase einschließlich „Rückbewegung“.* Die Hemmungspause erstreckt sich also in den meisten Fällen auf die rasche Phase und die Endstellung, *am Anfang der Rückbewegung beginnt die Einheit wieder zu feuern.* Nur wenige Einheiten waren nicht die ganze langsame Phase hindurch tätig. In Abb. 3b u. 4b beispielsweise erstreckt sich die Hemmung auch auf die Rückbewegung; das Feuern der Einheit beginnt erst, nachdem das Auge die Deviationsstellung wieder erreicht hat. (Es wäre allerdings auch möglich, daß auf Grund einer hier zu kurzen Zeitkonstante der Kathodenstrahl schneller zur Ruhelage zurückgekehrt ist als das Auge.) Und schließlich wäre zu erwähnen, daß eine Einheit, die mit Beginn der Rückbewegung zu feuern begann, im letzten Abschnitt der langsamen Phase nicht feuerte. Den erwähnten 4 Einheiten, die nicht während der ganzen langsamen Phase feuern, ist gemeinsam eine relativ geringe Entladungsfrequenz.

3. Zeitgestalt des Erregungsmusters: Nach den Veränderungen der Frequenz im Zuge der Aktivierungsperiode können wir die in der langsamen Phase geförderten Einheiten ebenfalls weiter differenzieren. Relativ häufig finden wir Einheiten, bei denen die Frequenz während der langsamen Phase annähernd gleich bleibt (siehe Abb. 4c) oder unregelmäßigen Schwankungen unterliegt (siehe Abb. 3a, b sowie 4b). In manchen Fällen liegt die Frequenz während der Rückbewegung des Bulbus und damit zu Beginn der langsamen Phase niedriger als im weiteren Verlauf derselben (siehe Abb. 5c, große Einheit). Dieser Frequenzanstieg zur 2. Hälfte der langsamen Phase hin kann bei der gleichen Einheit inkonstant vorhanden sein; er ist z. B. in Abb. 3a nur teilweise sichtbar. Man könnte hier von einem „Crescendo-Typ“ des Erregungsmusters sprechen.

Schließlich finden sich unter den in der langsamen Phase aktivierten Neuronen auch solche, bei denen ein Frequenzmaximum am Anfang der Aktivitätsperiode gelegen ist. („Decrescendotyp“). Im Anschluß an die mit der raschen Phase korrespondierende Hemmungspause entladen diese Einheiten zunächst mit relativ hoher Frequenz, um im Verlauf der Rückbewegung des Auges auf ein etwas geringeres Aktivitätsniveau abzusinken (siehe Abb. 3c und in Abb. 5d die nach oben gerichteten Entladungen).

4. Was nun die Frequenzverhältnisse im allgemeinen anbelangt, so lassen sich bei den beschriebenen 16 gehemmten Einheiten 3 besonders

bevorzugte Frequenzbereiche herausheben. Wir finden einmal Einheiten mit einer Maximalfrequenz von etwa 100/sec; zu ihnen gehören 3 Längsbündel-Registrierungen (Abb. 4c), doch beträgt auch bei einem

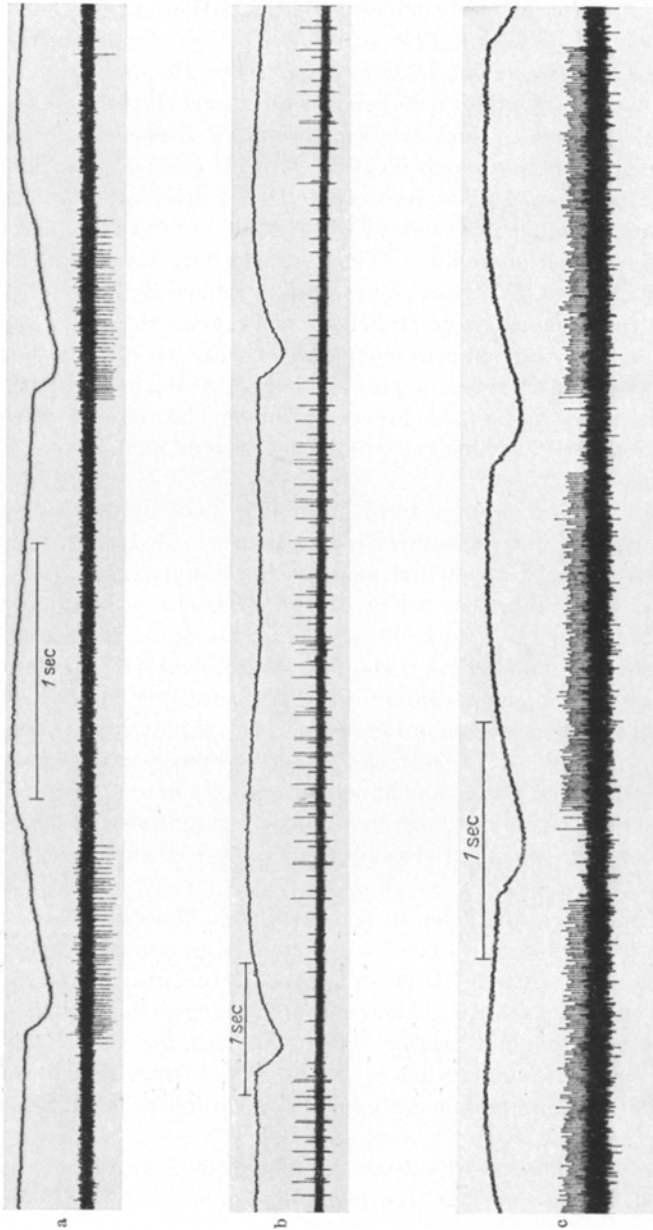


Abb. 4a—c. Durch EP lokalisiert gesicherte Registrierungen vom hinteren Längsbündel
 a Gut isolierte, während der raschen Phase und der etwas verlängerten, klar abgegrenzten Endstellungsphase feuernde Einheit. Während der raschen Phase selbst liegt die Frequenz am höchsten. Völlige Blockierung der Entladungen während der langsamen Phase
 b Neben einer kleinamplitudigen, durch den Nystagmus nicht beeinflussten Einheit ist eine größere, in kurzen Gruppen (Doubletten, Triplets usw.) entladende Einheit sichtbar, welche während der raschen Phase, in der Endstellung und der lang hingezogenen Rückbewegung, gehemmt ist.
 c Hochfrequent und regelmäßig feuernde Einheit, die in der raschen Phase und in der Endstellung blockiert wird, mit Anfang der Rückbewegung aber wieder zu feuern beginnt. Beachte die unterschiedlichen Geschwindigkeiten des Papervorschubs (siehe Sekunden-Marke)

„Crescendotyp“ die Endfrequenz etwa 100/sec. Bei einer 2. Gruppe von Registrierungen liegt die höchste Frequenz in der Größenordnung von etwa 50—70/sec; es ist dies die Endfrequenz bei einigen Einheiten vom Crescendotyp bzw. die Anfangsfrequenz bei 3 Einheiten des Decrescendotyps (siehe Abb. 3 c u. 5 d). Eine 3. Gruppe von Neuronen ist durch eine auffallend geringe Frequenz von etwa 10—30/sec charakterisiert. Wie finden diese niedrig-frequent entladenden Einheiten bei jedem der 3 geschilderten Erregungsmuster (gleichbleibende Frequenz, Crescendo, Decrescendo).

III. Gleichzeitige Registrierung von 2—3 Neuronen

Es ist nicht uninteressant, einige Kurvenabschnitte gesondert zu betrachten, auf welchen 2 oder 3 Neurone von einer Mikroelektrode zugleich erfaßt worden sind (siehe Abb. 5). Durch die unterschiedliche Amplitude lassen sich diese Einheiten meist deutlich voneinander unterscheiden. Es gibt auch noch andere Merkmale, welche zur Differenzierung beitragen können, wie etwa die Beachtung von Knotungen an bestimmten Stellen der spikes, doch läßt sich dieses Kriterium in den vorliegenden Registrierungen nicht verwenden, da dazu die Geschwindigkeit des Papiervorschubes nicht hoch genug gewählt worden ist, die spikes also nicht weit genug auseinandergezogen worden sind. Bemerkenswerterweise haben wir bei diesen Mehrfachregistrierungen mehrere Kombinationen verschiedener Funktionstypen angetroffen.

1. *Drei* in der raschen Phase *gehemmte Einheiten zugleich* sind bei genauer Betrachtung des Streifens a in Abb. 5 zu erkennen. Die größte der 3 Einheiten — sie ist eine locker gekoppelte — feuert selten in unregelmäßigen Abständen und schweigt während der raschen Phase ganz. Eine mittelgroße Einheit, die regelmäßig entlädt, erfährt in der raschen Phase eine deutliche Frequenzminderung. Und die kleinste Einheit (ihre Amplitude ist etwa halb so groß wie die der letzt besprochenen) feuert mit hoher Frequenz, so daß die spikes fast miteinander verschmolzen sind, und läßt während der ganzen Augenbewegung (rasche Phase + Endstellung + Rückbewegung) eine geringe Frequenzminderung erkennen. (Nur in der Originalkurve sichtbar.)

2. *Mit einer in der raschen Phase aktivierten oder gehemmten Einheit zusammen* haben wir auch *unbeeinflusste Einheiten* registriert. So sieht man auf Abb. 5 b eine großamplitudige Einheit, welche mit langsam abnehmender Frequenz feuert, aber keine Frequenzänderungen im Zusammenhang mit dem Nystagmus erfährt. Eine 2. kleinamplitudige Einheit feuert regelmäßig mit auffallend konstanter Frequenz während der raschen Phase und in der Endstellung, ja sogar noch etwas in die Rückbewegung hinein. In Abb. 5 c hingegen sieht man eine große nach oben — also nach negativ — gerichtete Einheit, die während der raschen Phase

blockiert wird und eine kleinamplitudige mit wesentlich höherer Frequenz feuernde, nach positiv (unten) gerichtete Einheit, welche unbeeinflusst bleibt.

3. Besonderes Interesse dürften natürlich jene Fälle beanspruchen, in denen es gelang, *gleichzeitig eine in der raschen Phase geförderte und eine in der raschen Phase gehemmte Einheit* zu erfassen. Wir verfügen über 3 derartige Registrierungen. Als Beispiel diene Abb. 5d. Man sieht hier

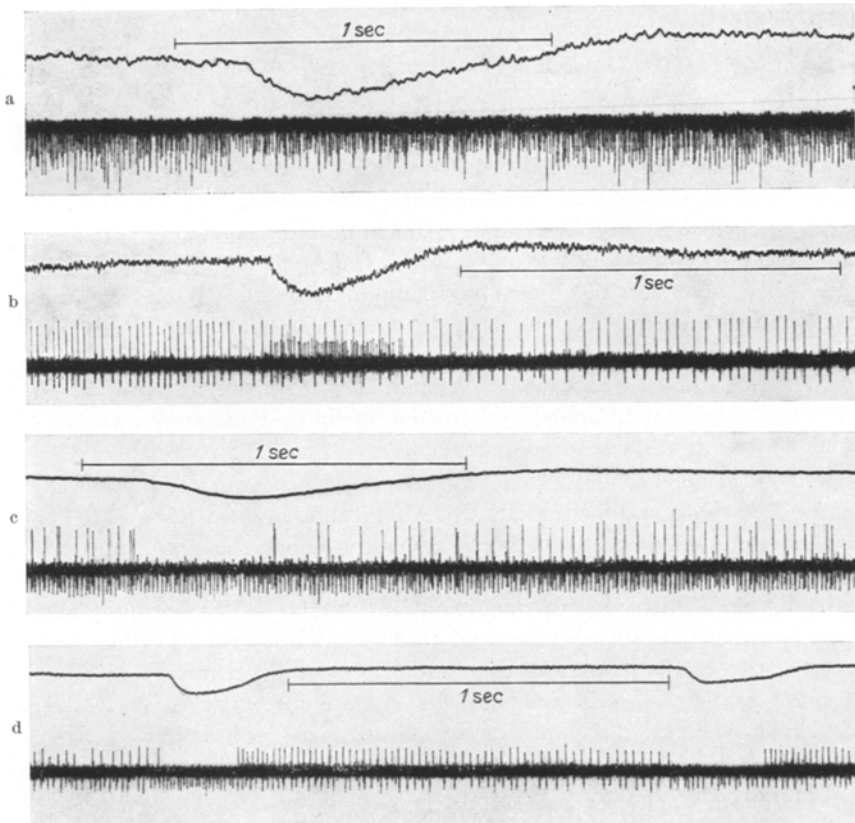


Abb. 5a—d. Gleichzeitige Registrierungen mehrerer Einheiten

a 3 durch ihre Amplitude voneinander unterscheidbare Einheiten sind während der raschen Phase *gehemmt*. Die größte dieser 3 Einheiten feuert nur selten in sehr unregelmäßigen Abständen und ist zu den locker gekoppelten zu rechnen. Detaillierte Beschreibung im Text

b Man sieht eine großamplitudige, durch den Nystagmus nicht beeinflusste Einheit, die mit abnehmender Frequenz feuert, und eine kleinamplitudige, nur während der raschen Phase und in der Endstellung feuernde Einheit

c Gleichzeitige Registrierung einer großamplitudigen, während der raschen Phase *gehemmten* und einer kleinamplitudigen nach unten gerichteten *unbeeinflussten* Einheit

d Gleichzeitige Registrierung einer während der raschen Phase *gehemmten* Einheit (spikes nach oben gerichtet), deren Frequenzmaximum sich am Anfang der langsamen Phase findet, sowie einer zweiten (nach unten gerichteten) kleinamplitudigen Einheit, welche in der raschen Phase eine *Frequenzzunahme* erfährt

völlig eindeutig voneinander abgrenzbar eine mittelgroße nach negativ (oben) gerichtete Einheit, die während der raschen Phase gehemmt wird und in der langsamen Phase nach dem oben besprochenen „Decrescendotyp“ feuert sowie eine kleine nach positiv (unten) gerichtete Einheit, welche im Zusammenhang mit der Augenbewegung eine Aktivitätssteigerung erfährt. Bemerkenswert ist es, daß sich die Förderung und Hemmung beider Einheiten überschneiden können: Die Aktivitätssteigerung der kleinen Einheit beginnt manchmal —, so beim ersten Linksruck — bereits vor der Hemmung der größeren und die größere nimmt ihre Tätigkeit nach der Hemmungspause wieder auf, wenn die Aktivierungsphase der kleineren noch nicht ganz abgeklungen ist.

IV. Die Lokalisation der fest gekoppelten *nystagmusabhängigen Neurone*

Von insgesamt 53 fest gekoppelten Einheiten ist die Lokalisation durch einen Elektrolysepunkt gesichert (siehe Tab. 1). Darüber hinaus ist bei 26 Einheiten teils die relative Lage zu einem Elektrolysepunkt ($16\times$),

Tabelle 1
I. *Formatio reticularis*

1. Lokalisation nach der Lage im dorsalen oder ventralen Bereich:

<i>dorsal</i>		<i>ventral</i>	
in der raschen Phase		in der raschen Phase	
aktiviert:	gehemmt:	aktiviert:	gehemmt:
29	2	5	4
(38)	(8)	(8)	(8)

2. Lokalisation nach der Lage rechts oder links der Mittellinie:

<i>rechts</i>		<i>links</i>	
in der raschen Phase		in der raschen Phase	
aktiviert:	gehemmt:	aktiviert:	gehemmt:
16	1	18	5
(21)	(4)	(25)	(12)

II. *Fasciculus longitud. posterior*

Lokalisation nach der Lage rechts oder links der Mittellinie:

<i>rechts</i>		<i>links</i>	
in der raschen Phase		in der raschen Phase	
aktiviert:	gehemmt:	aktiviert:	gehemmt:
3	2	1	7

Gesamtzahl:

<i>Formatio reticularis:</i>	aktiviert:	34 (46)
	gehemmt:	6 (16)
<i>Fasciculus long. post.</i>	aktiviert:	4
	gehemmt:	9

Erläuterung: Zahlen ohne Klammer = durch Elektrolysepunkt genau lokalisierte Einheiten. Eingeklammerte Zahlen = Summe der durch Elektrolysepunkt und der nur näherungsweise lokalisierten Einheiten.

teils der Einstichort und mehr oder weniger genau die Einstichtiefe ($10\times$) bekannt. Die in der Tabelle in Klammern gesetzten Zahlen geben jeweils die Gesamtzahl der in der jeweiligen Sparte gefundenen Einheiten, also die durch Elektrolysepunkt gesicherten mit den durch andere Verfahren mehr oder weniger genau lokalisierten zusammen an. In unserer Beschreibung wollen wir uns vorwiegend nur auf die E-Punkt-Einheiten stützen. Um unsere lokalisatorischen Befunde anschaulich zu machen,

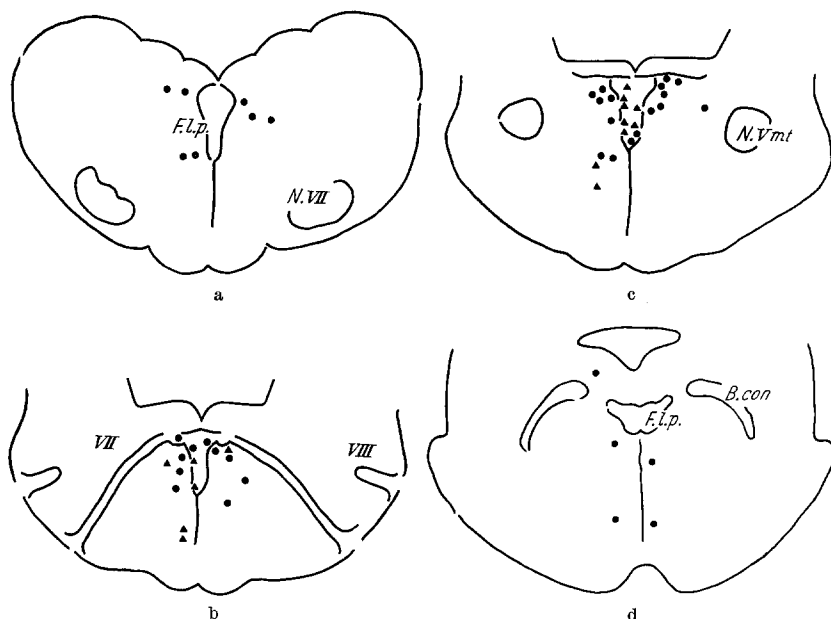


Abb. 6a—d. Schematische Hirnstammquerschnitte mit eingezeichneten Elektrolysepunkten. • in der raschen Phase aktivierte Einheiten, ▲ in der raschen Phase gehemmte Einheiten

a Transversalschnitt in Höhe des Facialis-kerns (N. VII). F.L.p. = Fasciculus longitudinalis posterior
 b Querschnitt weiter rostral in der Ebene des Nervus facialis (VII) und zugleich unmittelbar vor der Ebene des Abducens-kerns. VIII = N. vestib.

c Querschnitt in Höhe des motorischen Trigeminuskerns (N. V mt.)

d Schnitt in Höhe des Brachium conjunctivum (B. con)

haben wir die gefundenen Elektrolysepunkte in 4 Querschnitte des Hirnstammes eingezeichnet (siehe Abb. 6), wobei es natürlich notwendig war, manche Punkte in rostro-caudaler bzw. umgekehrter Richtung um einen kleinen Betrag zu verschieben. Der Hirnstammquerschnitt wurde gedanklich in eine dorsale und ventrale Hälfte unterteilt.

13 Elektrolysepunkte liegen im fasciculus long. post. einschließlich jener Punkte, die unterhalb des Längsbündels im engeren Sinne, aber noch innerhalb der longitudinalen rechts und links von der Raphe gelegenen Bahnen sich fanden. Hinsichtlich der Verteilung der in der

raschen Phase aktivierten und gehemmten Einheiten auf das rechte und linke Längsbündel sei auf die Tab. 1 verwiesen. Eine gewisse Häufung der in der raschen Phase gehemmten Einheit im linken Längsbündel ist nicht zu übersehen.

Die überwiegende Mehrzahl der in der raschen Phase geförderten Einheiten (29 von 34) liegt *dorsal in der medialen Reticularis*. Man findet sie caudal angefangen von der Ebene der unteren Olive über die Ebene des Abducenskerns bis zum Niveau des motorischen Trigemuskerns und darüber hinaus. Einige Einheiten sind auch noch in Höhe des caudalen Mittelhirns in der medialen Reticularis registriert worden; sie wurden durch Einstich in der Rautengrube caudal von der Vierhügelregion mit rostraler Stichrichtung erreicht.

Was die Frage der Seitenlokalisation anbelangt, so ist festzustellen, daß *bei Linksnystagmus*, wie er in den vorliegenden Versuchen erzeugt worden ist, *während der raschen Phase aktivierte Einheiten in etwa gleicher Anzahl in der rechten und linken medialen Reticularis* angetroffen worden sind. Die Zahl der in der raschen Phase gehemmten Einheiten (6 durch E-Punkt gesicherte, insgesamt 16 in der Retikulärzone) ist zu klein, als daß eine Aufteilung hier noch sinnvoll wäre. Immerhin wäre festzuhalten, daß sich derartige Einheiten ebenfalls rechts wie links gefunden haben; es ist zulässig, hier auf die Gesamtzahl Bezug zu nehmen.

Es bedeutet eine Bestätigung unserer Feststellung über die Seitenverteilung der beiden Haupttypen, daß wir mehrfach im selben Stichkanal beim Versenken der Elektrode nacheinander auf gehemmte und geförderte Einheiten gestoßen sind oder aber gelegentlich auch, wie oben schon erwähnt wurde, mit der gleichen Elektrode simultan ein in der raschen Phase gefördertes und ein 2. in der raschen Phase gehemmtes Neuron registrieren konnten.

Besprechung der Ergebnisse

Rhythmus, alternierende Tätigkeit antagonistisch innervierter Muskelgruppen, reziproke Innervation gehören zu den die Tätigkeit des Nervensystems fundierenden Mechanismen. Es darf deshalb einiges Interesse beanspruchen, wenn es in den vorliegenden Untersuchungen gelungen ist, als neurophysiologische Basis des Nystagmus 2 Neuronengruppen vorgefunden zu haben, die vermutlich alternierend tätig sind: Die eine Zellgruppe ist aktiv in der raschen Phase des Nystagmus und gehemmt in der langsamen, die andere Neuronengruppe aktiv in der langsamen Phase und gehemmt in der raschen. Die in der raschen Phase tätigen Neurone sind durchweg auch noch in dem sich an den Linksruck anschließenden, von uns als „Endstellungsphase“ bezeichneten Zeitabschnitt aktiviert; mit Beginn der Rückbewegung des Bulbus ist in der Regel aber das Ende ihrer Aktivitätsperiode erreicht. Zu diesem Zeitpunkt pflegt die konform

mit der langsamen Phase aktive Neuronengruppe ihre Tätigkeit aufzunehmen, die plötzlich mit bzw. kurz vor dem Anfang der raschen Phase abbricht.

Im Interesse einer möglichst präzisen Beschreibung des Vorgefundenen hatte es sich als notwendig erwiesen, beide Neuronentypen, die in der langsamen und in der raschen Phase aktivierten, näher zu differenzieren, allerdings mit dem ausdrücklichen Hinweis, daß die beschriebenen Erregungsmuster nicht Ausdruck unveränderlicher Eigenschaften der registrierten nervalen Elemente sein dürften, sondern mit Wandlungen des nystagmischen Ablaufs nach Richtung und Form sehr wahrscheinlich Veränderungen unterliegen.

Wenn ein Teil der *während der raschen Phase aktivierten Einheiten* in der langsamen Phase völlig schwieg, ein anderer dagegen mit verminderter Frequenz weiter entlud, so wird man vom allgemein-neurophysiologischen Standpunkt aus vermuten dürfen, daß bei den erstgenannten Neuronen in der langsamen Phase entweder jede Aktivierung fehlt oder — wahrscheinlicher — ein hemmender Einfluß besteht, während bei den anderen Fällen noch ein überschwelliger Erregungszustand vorhanden ist. Die geringen Schwankungen in der Dauer der Aktivierungsperiode sind wir geneigt, mit dem Hineinspielen gewisser Varianten der Richtung und der Form des Nystagmus in Verbindung zu bringen. Natürlich muß auch die Möglichkeit erwogen werden, daß bei gleicher Nystagmusrichtung die Aktivierung der in der raschen Phase tätigen Elemente nicht zum selben Zeitpunkte beginnt und aufhört. Als Regel ist aber festzuhalten, daß *das einzelne Neuron während der ganzen Dauer der raschen Phase einschließlich Endstellung aktiviert ist*. Oft setzt die Tätigkeit dieser Neuronengruppe mit einer Latenz von etwa 40 msec vor der Augenbewegung ein, die aber Schlußfolgerungen nicht erlaubt, da verschiedene Komponenten in dieser Zeit stecken.

Die Zeitgestalt des Erregungsablaufs darf unser besonderes Interesse in Anspruch nehmen. Daß die Frequenz in der raschen Phase selbst, also in unseren Versuchen während der Linksbewegung des Bulbus, in der Regel höher liegt als in der sich anschließenden mehr oder weniger langdauernden Endstellung ist begreiflich, da im allgemeinen die Haltung eine weniger intensive Aktivität erfordert als die Bewegung. Beachtenswert ist aber die Tatsache, daß oft zu Beginn der raschen Phase einige spikes besonders dicht stehen, daß also die rasche Phase gleichsam mit einem besonders intensiven Aktivitätsstoß einsetzen kann — wie bei den Reflexen vom d'emblée-Typ — ganz anders als die langsame, in der die Frequenz oft von geringen Werten allmählich ansteigt. Angesichts dieses Frequenzganges drängt sich die Vermutung auf, daß in der raschen Phase — ähnlich wie etwa bei der Entladung eines Kondensators — ein durch *eine vorangehende zeitliche Summation angestautes energetisches*

Potential plötzlich einen unterschwelligen Erregungszustand bestimmter Neurone über die Entladungsschwelle hebt. Im Verlauf der Entladungen sinkt dann aber der zentrale Erregungszustand der in der raschen Phase aktivierten Neurone wieder ab. — Wenn in Ausnahmefällen das Maximum der Frequenz zeitlich mit der Endstellungsphase zusammenfiel (siehe Abb. 2c), so dürfte für diesen Befund das Hineinspielen abnormer Richtungen des Nystagmus maßgebend gewesen sein, d. h. wir vermuten, daß z. B. ein solches Neuron mit einer im ENG nicht erfaßten Augenbewegung etwa nach aufwärts, die dem Horizontalruck zeitlich ein wenig nachfolgt, zusammenhängt. (Rasche Phasen mit 2 Richtungskomponenten haben wir ebenso wie LORENTE DE NO^{15,16} öfter gesehen.)

Wenn die *während der raschen Phase gehemmten*, in der langsamen Phase aktivierten *Einheiten* wesentlich seltener gefunden worden sind (siehe Tab. 1), so könnte es sich hier um einen methodisch bedingten statistischen Fehler handeln; es wäre denkbar, daß die in der raschen Phase gehemmten Einheiten der Beobachtung leichter entgangen sind, als die in der raschen Phase aktivierten.

Die Unterteilung in Einheiten, die in der inaktiven Halbphase (hier also in der raschen Phase) mit verminderter Frequenz weiterfeuern und solche, die in der inaktiven Periode völlig blockiert sind, kann auch in dieser Gruppe getroffen werden, und es ist wohl die gleiche formale Erklärung heranzuziehen, wie sie oben gegeben worden ist. Hinsichtlich der zeitlichen Beziehungen der Aktivitätsperiode zur langsamen Phase des Nystagmus sei nochmals betont, daß *in der Regel die Aktivierung mit dem Anfang der Rückbewegung des Bulbus beginnt und dicht vor Anfang der nächsten raschen Phase endet*. Nur wenige Einheiten wurden gefunden, bei denen die Hemmungspause länger währte, die Aktivierungsperiode also etwas kürzer war als die langsame Phase. Da diese Einheiten sich durch eine relativ geringe Durchschnittsfrequenz auszeichneten, liegt — in Analogie zu der v. Holtschen Konzeption von der Dominanz und Reizabhängigkeit cerebraler Rhythmen — die Vermutung nahe, daß eine rasch feuernde Einheit sich ähnlich wie ein dominanter Rhythmus verhält und damit schwerer beeinflussbar — hier hemmbar — ist als eine mit geringer Frequenz feuernde Einheit. Die *Zeitgestalt des Erregungsmusters* ist auch bei den mit der langsamen Phase aktivierten Einheiten bemerkenswert. 3 Typen lassen sich herausstellen: 1. in manchen Fällen ist die Frequenz während der Aktivitätsperiode annähernd gleichbleibend oder unterliegt gewissen unregelmäßigen Schwankungen. Es gibt 2. Einheiten, bei denen im Anfang der raschen Phase, insbesondere im Bereich der Rückbewegung des Bulbus, die Frequenz niedriger liegt und anschließend ein gewisser Frequenzanstieg, ein Crescendo, sichtbar ist (siehe Abb. 5c). So eindeutig, wie man sie bei Einheiten des Abducenskerns auf der Seite der langsamen Phase finden kann (Einzelheiten hierüber in einer späteren

Arbeit), ist die Frequenzzunahme bei den reticulären mit der langsamen Phase feuernden Einheiten jedoch nicht. Es haben sich 3. in dieser Gruppe einige Einheiten gefunden, bei denen die Frequenz am Anfang der langsamen Phase am höchsten liegt (siehe Abb. 5d). Dieser „Decrescendotyp“ könnte allgemein neurophysiologisch erklärt werden mit der Erscheinung des *rebound* nach stattgehabter Hemmung. Ein Vergleich des „Crescendo“- mit dem „Decrescendo-Typ“ legt den Gedanken nahe, daß wir es bei den Crescendo-Einheiten mit solchen zu tun haben könnten, die in der langsamen Phase eines bahnenden Einflusses bedürfen, um zu feuern, oder daß hier zu Beginn der Aktivitätsperiode der Abbau eines Hemmungszustandes stattfindet. Den Decrescendo-Einheiten würde man dagegen eine höhere Eigenaktivität zuschreiben und annehmen können, daß sie in der raschen Phase aktiv gehemmt werden, so daß in der raschen Phase gestaute Eigenenergie zu Beginn der Tätigkeitsperiode in besonders raschen Entladungen sich manifestiert.

Was die gemessenen Frequenzen anbelangt, so ist darauf hinzuweisen, daß bei den in der raschen Phase feuernden Einheiten öfter höhere Frequenzen auszuzählen sind als bei den in der langsamen Phase aktivierten zum Zeitpunkt ihrer Maximalfrequenz. Dieser Tatbestand könnte als Hinweis in der Richtung gewertet werden, daß die rasche Phase nicht einfach durch Hemmung der für die Auslenkung der Bulbi maßgebenden Neurone zustande kommt, sondern daß ihr ein *aktives Moment* eigen ist. Es drängt sich der Eindruck auf, daß in den abnormen Innervationszustand, welcher der Auslenkung der Bulbi zugrunde liegt, aktiv ein anderer Vorgang eingreift.

Versuchen wir nun, darüber Vorstellungen zu entwickeln, wie die beschriebenen Elementarvorgänge so zusammengeschlossen sein könnten, daß der nystagmische Rhythmus entsteht. Ausgangspunkt unserer Überlegungen sei ein von LORENTE DE NO gegebenes Schema²⁰, welches den nystagmischen Rhythmus zu erklären sucht.

In diesem Schema wird lediglich mit der synaptischen Übertragung, der unterschwelligen Erregung der Zelloberfläche und der durch hochfrequente Entladungen bewirkten Hemmung operiert, und die Rhythmizität durch bestimmte Neuronenschaltungen erklärt: Der vom Vestibulariskerngebiet einfließende als kontinuierlich angenommene Erregungsstrom aktiviert progressiv eine für die langsame Phase zuständige Gruppe von Neuronen in der Reticularis, die ihrerseits die entsprechenden Augenmuskelkerne innerviert. Die ersten Impulse bringen nur wenige Nervenzellen zur Entladung und bewirken im übrigen eine unterschwellige Erregung weiterer Neurone. Die nächsten Impulse können nun, da sie zum Teil auf bereits unterschwellig erregte Zellen treffen, schon eine größere Anzahl von Zellen zum Feuern bringen. Mit der Aktivität dieser neu hinzukommenden Neurone schreitet aber auch die unterschwellige Erregung fort. Dieses mit der Innervation des Agonisten (der die langsame Phase inszenierenden Nervenzellen) korrespondierende Erregungsgeschehen schwillt also progressiv an. Schließlich wird von der sich räumlich ausbreitenden Erregung eine Zellgruppe erfaßt, welche 1. durch rückläufige Kollateralen

die progressiv feuernde Nervenzellgruppe blockiert und 2. durch andere Kollateralen jene Zellgruppe zum Feuern anregt, welche die rasche Phase in Gang bringt. Auch dieses Erregungsgeschehen schwillt nach dem oben beschriebenen Mechanismus an und stoppt sich schließlich selbst dadurch ab, daß Neurone mit rückkoppelnden Kollateralen einen Block setzen. Damit entfällt aber die Hemmung der für die langsame Phase zuständigen Neurone und nach einer kurzen Latenz hebt die mit der langsamen Phase korrespondierende Neuronenaktivität wieder an.

Betrachten wir nun im Lichte dieser Theorie unsere eigenen Befunde, so wäre folgendes zu sagen: 1. Nach unseren Mikroableitungen werden in der raschen und langsamen Phase so hohe Frequenzen nicht erreicht, daß eine Halbphase durch mehrere aufeinander folgende Impulse mittels rückkoppelnder Kollateralen sich selbst blockieren könnte, jedenfalls nicht vom einzelnen Neuron her. Selbst bei einer Frequenz von 200 pro Sekunde folgen 2 spikes noch mit einem Abstand von 5 msec, ein Intervall, welches immer noch wesentlich länger ist als die Refraktärzeit der Nervenzelle. Lediglich bei krampfenden, offenbar durch die Mikroelektrode gereizten Zellen haben wir so hohe Frequenzen registriert, daß die Entladungen sich innerhalb der relativen Refraktärzeit ereigneten und dementsprechend eine fortschreitende Abnahme der Amplitude innerhalb einer spike-Gruppe stattfand, die offensichtlich dadurch bedingt war, daß nach der einzelnen Entladung keine völlige Repolarisation der Zelloberfläche mehr eintreten konnte. 2. Einheiten, die nur am Übergang von der langsamen zur raschen Phase feuern, wie sie das Schema von LORENTE DE NO vorsieht, haben wir nicht gefunden. Es könnte den Anschein haben, daß die auf Abb. 1 a dargestellte Einheit, die gelegentlich nur zu Beginn der raschen Phase feuerte, eine Zelle repräsentiere, deren Aktivität die Umschaltung von der langsamen zur raschen Phase in die Wege leitet. Da aber — wie gesagt — der Aktivitätsstoß zu Beginn der raschen Phase inkonstant war und es sich hier um einen ganz vereinzelt dastehenden Befund handelt, wird man sich zu einer solchen Annahme nicht entschließen dürfen. 3. Wenn das Schema von LORENTE DE NO zuträfe, müßte man eine viel größere Anzahl von Neuronen gefunden haben, die zu verschiedenen Zeitpunkten des nystagmischen Geschehens zu feuern beginnen, beispielsweise in der Mitte der langsamen Phase oder erst gegen Ende derselben. Dies ist jedoch nicht der Fall, vielmehr feuert die überwiegende Mehrzahl der Neurone entweder die *ganze* rasche Phase oder die ganze langsame Phase hindurch.

Es ergibt sich somit, daß wir das nystagmische Geschehen wahrscheinlich nicht mit der Annahme lediglich spezieller Schaltungen von Neuronen, wie sie das Lorente de No'sche Schema vorsieht, erklären können, sondern noch einen weiteren Faktor einführen müssen, der in der Theorie der Bahnung und der Hemmung immer wieder diskutiert worden ist, nämlich *langsame Bahnungen und Hemmungsvorgänge* durch Depolarisations- und Polarisationsvorgänge an Nervenzellen oder in deren Milieu.

Zugleich muß mit dem Eingreifen zeitlicher Summationsvorgänge gerechnet werden. (Eine Übersicht der einschlägigen Arbeiten findet man bei JUNG.)

Über die alternierende Tätigkeit der in der raschen und langsamen Phase aktiven Zellen ließen sich unter diesen Voraussetzungen folgende Vorstellungen entwickeln: Man könnte beispielsweise annehmen, daß die in der langsamen Phase aktiven Zellen, die wahrscheinlich von dem jeweils aktiven Vestibulariskern her gebahnt werden, mittels Kollateralen ihrer Neuriten während der langsamen Phase im Milieu der für die rasche Phase zuständigen Zellen eine *langsame Hebung eines unter-schwelligten Erregungszustandes hervorrufen* (zeitliche Summation). Man würde dann weiter anzunehmen haben, daß am Übergang von der langsamen zur raschen Phase der Erregungszustand dieser „Zellen der raschen Phase“ einen gewissen *Grenzwert überschreitet*, so daß die bis dahin inaktive oder selten entladende Zelle plötzlich zu feuern beginnt. (An das initiale Aktivitätsmaximum sei nochmals erinnert). *Kollateralen der Neuriten dieser Zellen könnten die bis dahin die langsame Phase unterhaltenden Zellen blockieren*, wobei offen bleiben möge, an welchem Ort des Neurons diese Blockade angreift, ob etwa am Zellkörper selbst in Form einer hemmenden Synapse, wie sie neuerdings von ECCLES nachgewiesen worden sind, oder im Dendritenstrauchwerk gemäß den Theorien von TÖNNIES²⁸ und JUNG oder schließlich nach der Theorie von GESELL am Axonhügel. Im Verlauf der raschen Phase wird nun im Milieu der für dieselbe zuständigen Zellen das *energetische Potential wieder absinken*, so daß diese Zellen *schließlich zu feuern aufhören* und damit die Blockade der Zellen: langsame Phase beendet ist. Damit hebt die nächste langsame Phase an. Der Beginn der Aktivitätsperiode könnte je nach dem Tonus, dem mittleren Erregungszustand dieser Zellen verschiedenartig sein, nämlich bei den gut gebahnten Zellen sogleich mit hoher Frequenz, bei den schlecht gebahnten Zellen mehr mit langsam anlaufender Frequenz.

Wir sind uns darüber im klaren, daß die vorgetragenen Ausführungen nicht mehr als eine Arbeitshypothese darstellen. Es kam uns lediglich darauf an, zu zeigen, daß auch unsere Befunde es nahelegen, in der Theorie der automatischen Rhythmik und der reziproken Innervation auf die zeitliche Summation mit langsamer Hebung des Erregungszustandes im Milieu einer Zelle und damit die langanhaltende elektrototonische Erregbarkeitssteigerung einerseits und die langdauernde Hemmung durch die Aktivität spezifisch hemmender Synapsen andererseits zurückzugreifen.

Vielleicht darf noch auf die bemerkenswerten Parallelen hingewiesen werden, die sich nach unseren elektrophysiologischen Befunden zwischen *Nystagmus und Atmung* aufzeigen lassen, da beide Rhythmen auf der alternierenden Tätigkeit von 2 Neuronentypen basieren. Man könnte die inspiratorischen Neurone, die nach den Untersuchungen von v. BAUMGARTEN⁴ mit ansteigender Frequenz feuern, vergleichen mit den in der langsamen Phase tätigen Elementen (obgleich bei den letzteren der Frequenzanstieg nur teilweise deutlich war), und die expiratorischen Neurone an die Seite stellen den in der raschen Phase Nystagmus-aktiven Elementen. In Anbetracht der Tatsache, daß wir in der raschen Phase gehemmte Einheiten relativ seltener gefunden haben als geförderte, wäre

sogar zu erwägen, ob nicht die von v. BAUMGARTEN aufgestellte Theorie der Atemrhythmik sich auch auf den Nystagmus übertragen läßt. v. BAUMGARTEN vertritt mit verschiedenen Argumenten die Meinung, daß die Rhythmizität der inspiratorischen Neurone letztlich auf einer rhythmischen Hemmung seitens der expiratorischen Einheiten beruht. Analog wäre zu erwägen, ob nicht entscheidend für den Nystagmus sein könnte die rhythmische Aktivität der in der raschen Phase tätigen Elemente mit konsekutiver Hemmung der in der langsamen Phase aktivierten Neurone. Diese Theorie würde auch gut mit der Tatsache in Einklang stehen, daß von der medialen Reticularis ausgehende Bahnen einen hemmenden Einfluß auf die tonische und phasische Aktivität der spinalen Motoneurone ausüben. Es könnte also der Nystagmus unter Umständen einen Spezialfall dieser Hemmung darstellen. Möglicherweise muß unser Schema, in welchem die Zelle der langsamen Phase ihren rhythmischen „Hemmer“ selbst auflädt, dahin ergänzt werden, daß bei einem Seitenwechsel der Aktivität des peripheren Vestibularorgans eine Vertauschung der Rollen eintritt, doch wollen wir uns an dieser Stelle nicht darüber äußern, durch welche zusätzliche Annahmen dies möglich wäre.

Lokalisation. Auch zur Frage der Lokalisation der dem nystagmischen Geschehen zugrunde liegenden Funktionsstruktur sollen noch einige Bemerkungen gemacht werden, obgleich in der vorliegenden Arbeit nach Themenstellung und Anlage der Versuche nur ein Teil dieses Apparates untersucht worden ist. Die die labyrinthäre Affferenz in sich aufnehmenden Kerne, also die Vestibulariskerne, bleiben in der vorliegenden Arbeit ebenso unberücksichtigt wie die Effektoren. Wir kommen erst in einer späteren Arbeit auf die Aktivität einzelner Neurone in diesen Strukturen zu sprechen. Es würde zu weit führen, über die hinsichtlich des Entstehungsortes des nystagmischen Rhythmus im allgemeinen und der raschen Phase im besonderen entwickelten Theorien im einzelnen zu referieren. Bekanntlich hatte schon BARANY auf Grund der Beobachtung eines Patienten mit einem Tuberkel in der Brücke, bei dem nur die langsame Komponente des Nystagmus noch auslösbar war, in der Substantia reticularis den Entstehungsort der raschen Phase vermutet. LORENTE DE NO hat dann auf Grund von sehr umfangreichen, klug durchdachten Untersuchungen zunächst rein neuroanatomischer¹⁷, dann tierexperimenteller (Einfluß von Ausschaltungen im Hirnstammbereich auf den Nystagmus^{15,16,19}) und schließlich elektrophysiologischer Art^{18,20} die Anschauung vertreten, daß das nystagmische Geschehen — wie oben erwähnt — durch komplizierte neurophysiologische Schaltmechanismen in der Substantia reticularis entsteht, eine Theorie, die aber nicht unwidersprochen geblieben ist (SPIEGEL).

Die hier vorgelegten Untersuchungen haben nunmehr jedenfalls soviel gezeigt, daß in der *Substantia reticularis* beim vestibulären Nystagmus

Neurone rhythmisch aktiv sind. Ein großer Teil der insbesondere in der raschen Phase tätigen Neurone ist im dorsalen Abschnitt der medialen *Formatio reticularis* lokalisiert, und zwar etwa in jenem Gebiet, das LORENTE DE NO auf Grund histologischer Untersuchungen bei jungen Mäusen (Färbungen der Neuronenfortsätze nach GOLGI) als „vestibuläre *Reticularis*“ abgegrenzt hat^{17,19}. Besonders viele aktive Neurone gruppieren sich nach unseren Befunden um das Längsbündel. Aber auch im ventralen Abschnitt der medialen *Reticularis* haben sich einige rhythmisch aktive neuronale Elemente gefunden, wir kommen sogleich auf diese zurück. Was die Ausdehnung des aktiven Gebietes in rostro-caudaler Richtung anbelangt, so sei darauf hingewiesen, daß vornehmlich die mediale *Reticularis* des *Rhombencephalons* exploriert worden ist. Immerhin ist durch einige vom rostralen Abschnitt der Rautengrube her in rostraler Richtung vorgenommene Einstiche die mediale *Reticularis* unterhalb der Vierhügel erreicht worden. Auch hier wurden rhythmisch aktive Neurone gefunden. Das Mesencephalon bedarf also noch einer weiteren Untersuchung. Auch die laterale *Reticularis* ist noch nicht ausreichend nach aktiven Neuronen durchmustert worden. Nach orientierenden Registrierungen finden sich auch dort mit dem Nystagmus rhythmisch tätige Einheiten. Dies ist auch deshalb wahrscheinlich, weil GERNANDT und THULIN⁸ nach Drehreizen in den Elementen der lateralen *Formatio reticularis* Frequenzänderungen gefunden haben.

Es ist bemerkenswert, daß — durchaus entsprechend den Vorstellungen von LORENTE DE NO — nicht etwa die in der raschen Phase aktiven Elemente einerseits und die in der langsamen Phase tätigen Neurone andererseits in besonderen „Zentren“ zusammengefaßt sind, sondern daß mit der raschen und mit der langsamen Phase feuernde Einheiten offensichtlich in derselben Region unter Umständen in enger Nachbarschaft sich vorfinden. Unsere 3 Registrierungen einer gehemmten und einer geförderten Zelle zugleich (siehe Abb. 5d) legen die Vermutung nahe, daß möglicherweise der Mechanismus der reziproken Innervation schon in eng umgrenzten Teilstrukturen multipel angelegt ist und erst die Synchronisation der rhythmisch tätigen Partiarstrukturen dynamisch ausreicht, um manifeste rhythmische Bewegungen der Bulbi hervorzurufen.

Es wäre wünschenswert gewesen, zwischen der Aktivität von Nervenfasern und Nervenzellen zu differenzieren. Mit MORRUZZI müssen wir aber feststellen, daß diese Unterscheidung mittels der angewandten Methodik bisher nicht sicher möglich ist, zumal in der *Reticularis* Zellen und Fasern dicht beieinander liegen. Es muß somit auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß im dorsalen Abschnitt der medialen *Reticularis* auch Fasern erfaßt worden sind, z. B. solche, die den Vestibulariskern der einen mit dem der anderen Seite verbinden.

Eine besondere Betrachtung verdient die Aktivität des *Fasciculus longitudinalis posterior*, da einige Elektrolysepunkte streng auf diese Bahn beschränkt waren. Wir fanden im Längsbündel der linken Seite relativ häufig Einheiten (7 gegenüber 2 auf der rechten Seite), welche mit hoher Frequenz und auffallender Konstanz feuern und bei Linksnystagmus während der raschen Phase völlig gehemmt sind (siehe Abb. 4c). Die Vermutung liegt nahe, daß diese 7 Einheiten des linken Längsbündels solche sind, die den linken Musculus rectus internus innervieren; ist doch die Verletzung des rechten Triangularisgebietes mit einer tonischen Auslenkung der Augen nach rechts verknüpft, welche bei Linksnystagmus in der raschen Phase eine Unterbrechung erfahren muß. Ein im rechten Längsbündel dorsal gelegenes Neuron, das im Zusammenhang mit den Linksrucken aktiviert wurde und im übrigen ebenfalls mit hoher Frequenz konstant feuerte, könnte mit der rhythmischen Innervation des rechten Rectus internus im Zusammenhang stehen. Mit der Tatsache, daß in unseren Versuchen kein reiner Horizontalnystagmus bestand und somit nicht nur Abducens und Rectus internus rhythmisch innerviert und gehemmt worden sind, sondern auch rhythmische Innervationen anderer Augenmuskeln stattgefunden haben müssen, ist es wohl zu erklären, daß auch im linken Längsbündel ein in der raschen Phase aktiviertes Neuron (siehe Abb. 4a) und im rechten Fasciculus long. post. auch in der raschen Phase gehemmte Neurone (2 Beobachtungen) vorgefunden worden sind. Aber welche Erklärungen im einzelnen auch zutreffen mögen, allein die Tatsache, daß im Längsbündel mit Sicherheit eine rhythmische Aktivität beim Nystagmus nachgewiesen worden ist, darf Interesse beanspruchen.

Einige mit dem rhythmischen Geschehen des Nystagmus konform feuernde teils gehemmte, teils geförderte Einheiten lagen nicht in der dorso-medialen Reticularis, sondern ventral. Es wäre möglich, daß hier nicht von Nervenzellen, sondern von Fasern im dorsalen Abschnitt des Corpus trapezoides registriert worden ist, welche dem vestibulären System angehören. Morphologisch ist zwar bisher noch nichts darüber bekannt, daß vestibuläre sekundäre Afferenzen in das Corpus trapezoides einstrahlen. Da nun aber GERNANDT⁷ nachgewiesen hat, daß Projektionen des N. vestibularis und zwar im wesentlichen homolaterale, zum Teil aber auch solche der Gegenseite im Gebiet der caudalen Vierhügel und des Corpus geniculatum mediale neurophysiologisch nachweisbar sind (es wurden Frequenzänderungen der Neurone bei physiologischen Vestibularisreizen gefunden), ist die Vermutung erlaubt, daß es Vestibularisfasern geben könnte, welche den gleichen Weg wie die Hörbahnen nehmen. Zu diesen Wegen gehört aber auch der über das Corpus trapezoides.

Über die locker gekoppelten Einheiten wäre erst in der folgenden Arbeit zu diskutieren.

Eine vorläufige Zusammenschau der z. Zt. vorliegenden Untersuchungen läßt vermuten, daß der Nystagmus nicht von einem umschriebenen „Zentrum“ hervorgerufen wird, welches gleichsam das ganze Geschehen dirigiert, sondern auf der koordinierten Aktivität verschiedener Grisea und ihrer Verbindungen basiert, letztlich also auf der koordinierten Tätigkeit in einer sehr ausgedehnten, sich über weite Abschnitte des Hirnstammes erstreckenden Funktionsstruktur, die überdies auch noch von anderen Teilen des ZNS her Beeinflussungen erfährt.

Zusammenfassung

1. Es wird über die Aktivität einzelner Neurone der medialen *Formatio reticularis* des Rhombencephalons beim vestibulären Nystagmus berichtet. Der Nystagmus wurde durch eine kleine Läsion im rechten Vestibulariskerngebiet erzeugt.

2. Die am Nystagmus beteiligten Neurone sind in 2 Hauptklassen einteilen: a) solche, die in fester Koppelung mit dem Nystagmus feuern und b) locker gekoppelte Einheiten. In beiden Gruppen sind zu unterscheiden: 1. mit der raschen Phase feuernde und 2. mit der langsamen Phase aktivierte Elemente.

3. Die in der raschen Phase aktivierten Neurone zeigen während der langsamen Phase entweder totale Blockierung oder Entladungen mit verminderter Frequenz. Manche Einheiten haben ein Frequenzmaximum zu Beginn der raschen Phase.

4. Von den in der langsamen Phase aktivierten Neuronen schweigt ein Teil in der raschen Phase ganz, andere feuern mit verminderter Frequenz weiter. Die Zeitgestalt des Erregungsmusters ist verschieden: Manche Einheiten feuern in der langsamen Phase mit annähernd konstanter Frequenz, bei anderen ist ein Frequenzanstieg zu deren Ende hin und schließlich bei einer 3. Gruppe ein Frequenzmaximum am Anfang der langsamen Phase feststellbar.

5. Beim vestibulären Nystagmus sind demnach 2 Neuronentypen mit reziproker Innervation alternierend tätig. Es wird angenommen, daß den Bahnungs- und Hemmungsvorgängen an den beteiligten Neuronen beim Nystagmus nicht Verstärkungsvorgänge in Neuronenkreisen, sondern *elektrotonische Depolarisations- und Polarisationsvorgänge* zugrunde liegen.

6. Die neurophysiologische Basis des Nystagmus ist demnach eine ganz ähnliche wie bei der Atmung, bei welcher ebenfalls alternierend 2 Neuronentypen, nämlich die inspiratorischen und die expiratorischen Einheiten agieren.

7. Zur Lokalisation der aktiven Einheiten dienten elektrolytische Läsionen. Laut histologischer Kontrolle ist die Mehrzahl der aktiven Einheiten im *dorsalen Abschnitt der medialen Formatio reticularis* gelegen.

Einige im ventralen Teil der medialen Reticularis gefundene Einheiten legen die Vermutung nahe, daß manche Vestibularisfasern zusammen mit akustischen Fasern ihren Weg über das Corpus trapezoides zum Corpus geniculatum mediale und den unteren Vierhügeln nehmen könnten. *Sowohl mit der raschen als auch mit der langsamen Phase aktivierte Neurone finden sich bei gleicher Nystagmusrichtung auf beiden Seiten der Reticularis.*

8. Auch im *Fasciculus longitudinalis posterior* sind *rhythmisch tätige Einheiten* anzutreffen. Besonders charakteristisch scheinen bei Linksnystagmus dem linken Längsbündel angehörende hochfrequent feuernde Einheiten zu sein, die während jeder raschen Phase gehemmt werden. Möglicherweise sind dies Nervenfasern, welche den linken Rectus internus innervieren, der bei Linksnystagmus in der raschen Phase rhythmisch gehemmt wird.

9. Die Bedeutung der Untersuchungen für die allgemeine Neurophysiologie zentraler Rhythmen wird diskutiert. Es hat sich gezeigt, daß von der Formatio reticularis nicht nur globale fördernde und hemmende Einflüsse auf die Gesamtaktivität des Organismus und die Motoneurone ausgehen, sondern daß im reticulären System auch eine sehr feine Differenzierung der neuronalen Aktivität besteht.

Literatur

- ¹ ADRIAN, E. D.: Discharges from the vestibular receptors in the cat. *Amer. J. Physiol.* **101**, 389 (1943). — ² BARANY, R.: Physiologie und Pathologie des Bogenapparates. Leipzig: Franz Deuticke 1907. — ³ v. BAUMGARTEN, R.: Koordinationsformen einzelner Ganglienzellen der rhombencephalen Atemzentren. *Pflügers Arch.* **262**, 573 (1956). — ⁴ v. BAUMGARTEN, R.: Zur Technik der Mikroableitung am pulsierenden Gehirn. *Naturwissenschaften* **44**, 22 (1957). — ⁵ ECCLES, J. C.: *The Neurophysiological Basis of the Mind*. Oxford: Clarendon Press 1952. — ⁶ ECKEL, W.: Elektrophysiologische und histologische Untersuchungen im Vestibulariskerngebiet bei Drehreizen. *Arch. Ohren- usw. Heilk. u. Z. Hals- usw. Heilk.* **164**, 487 (1954). — ⁷ GERNANDT, B.: Midbrain Activity in Response to Vestibular Stimulation. *Acta Physiol. Scand. (Stockh.)* **21**, 73 (1950). — ⁸ GERNANDT, B.: Response of Mammilian vestibular neurons to horizontal rotation and caloric stimulation. *J. of Neurophysiol.* **12**, 173 (1949). — ⁹ GERNANDT, B. E., and C.-A. THULIN: Vestibular Connections of the Brain Stem. *Amer. J. Physiol.* **171**, 121 (1952). — ¹⁰ GESELL, R.: A Neurophysiological Interpretation of the Respiratory Act. *Erg. Physiol.* **43**, 477 (1940). — ¹¹ v. HOLST, E.: Die relative Koordination als Phänomen und als Methode zentralnervöser Funktionsanalyse. *Erg. Physiol.* **42**, 228 (1939). — ¹² JUNG, R.: Allgemeine Neurophysiologie. *Handb. d. inn. Med.* V, 1 S. 76 (1953). — ¹³ JUNG, R.: Neurophysiologische Untersuchungsmethoden. Abschnitt Nystagmographie. *Handb. d. inn. Med.* V, 1 S. 325. — ¹⁴ JUNG, R., und J. F. TÖNNIES: Die Registrierung und Auswertung des Drehnystagmus beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1948**, 513—521. — ¹⁵ LORENTE DE NO, R.: Die Labyrinthreflexe auf die Augenmuskeln nach einseitiger Labyrinth-Exstirpation nebst einer kurzen Angabe über den Nervenmechanismus der vestibulären Augenbewegungen. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928. — ¹⁶ LORENTE DE NO, R.: Ausgewählte Kapitel aus der vergleichenden Physiologie des Labyrinthes. Die Augenmuskelreflexe beim Kaninchen

und ihre Grundlagen. *Erg. Physiol.* **32**, 73 (1931). — ¹⁷ LORENTE DE NO, R.: Anatomy of the Eighth Nerve. *Laryngoscope* **43**, 1 (1933). — ¹⁸ LORENTE DE NO, R.: Observations on Nystagmus. *Acta oto-laryng.* 1935f., **21**, 416. — ¹⁹ LORENTE DE NO, R.: Vestibulo-Ocular Reflex Arc. *Arch. of Neur.* **30**, 246 (1933). — ²⁰ LORENTE DE NO, R.: Analysis of the Activity of the Chains of internuncial neurons. *J. of Neurophysiol.* **1**, 207 (1938). — ²¹ LÖWENSTEIN, O., and A. SAND: The activity of the horizontal semicircular canal of the dog-fish. *J. of exp. Biol.* **13**, 416 (1936). — ²² LÖWENSTEIN, O., and A. SAND: The individual and integrated activity of the semicircular canals of the elasmobranch labyrinth. *Amer. J. Physiol.* **99**, 89 (1940). — ²³ MOLLIKA, A., G. F. ROSSI e E. VENTURELLI: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **30**, 272 (1954). — ²⁴ MORUZZI, G.: in *Brain Mechanisms and Consciousness* S. 21 (Oxford. 1954. Blackwell Scientific Publications.). — ²⁵ SPIEGEL, E. A., and J. B. PRICE: Origin of the quick component of Labyrinthine Nystagmus. *Arch. of Otolaryng.* **30**, 576 (1939). — ²⁶ TÖNNIES, J. F., und R. JUNG: Über rasch wiederholte Entladungen der Motoneurone und die Hemmungsphase des Beugereflexes. *Pflügers Arch.* **250**, 657 (1948).

Prof. Dr. F. DUENSING und Dr. med. K.-P. SCHAEFER,
Göttingen, Univ. Nervenklinik