

Aus der hirnbioologischen Sammlung der Med. Fakultät der Universität Zürich  
(Prof. W. R. HESS)

## Die *Formatio reticularis* des Hirnstammes im verhaltens-physiologischen Aspekt

Von  
W. R. HESS

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 6. Juli 1957)

Durch die Untersuchungen von MORUZZI u. MAGOUN ist bekannt geworden, daß bei Reizung im Bereich der *Formatio reticularis* des Mittelhirns die Kurvenbilder der von verschiedenen Regionen der Großhirnrinde abgeleiteten Potentialschwankungen bestimmte Veränderungen erfahren<sup>24</sup>, und zwar kommt es bei hochfrequenter Reizung zu einer Desynchronisierung der dem Ruhezustand eigentümlichen Rhythmik. Diese Änderung im EEG-Bild entspricht erfahrungsgemäß einer Steigerung der Rindenaktivität. Deutlich zeichnet sich diese Wirkung ab, wenn sich das Versuchstier während der Reizung in einem dösen Zustand bzw. unter leichter bis mäßig tiefer Narkose befindet. Wesentlich ist die Feststellung, daß sich der beschriebene Einfluß über den *ganzen Cortex* erstreckt, also generalisierten Charakter hat. Eine Bestätigung brachten Beobachtungen, wie sie anschließend von LINDSLEY, BOWDEN u. MAGOUN beschrieben worden sind<sup>22</sup>. — In der Folge wurde der erwähnten Erscheinung ein zunehmendes Interesse zugewendet, worüber man sich in der EEG-Literatur oder u. a. auch in den Berichten über Symposien<sup>2, 25</sup> bzw. zusammenfassenden Arbeiten z. B. von SEGUNDO<sup>26</sup>, HASSLER<sup>5</sup> (1955) und JUNG<sup>21</sup> orientieren kann. Im folgenden geht es darum, zu klären, ob und allfällig welche Korrelationen zu bestimmten ebenfalls durch elektrische Reizung im Hirnstamm ausgelösten *Verhaltensweisen des Versuchstieres* bestehen. Im Vordergrund ist das Interesse an solchen Symptomen, welche Rückschlüsse auf die physiologische Bedeutung der aus dem Hirnstamm induzierten Änderung der Hirnrindenaktivität gestatten und bei welchen der erwähnte EEG-Effekt in weitergefaßte funktionelle Zusammenhänge hineingestellt wird.

Dieses umschriebene Ziel zu verfolgen, haben wir zwei Gründe. Der eine ergibt sich daraus, daß mit zunehmender Differenzierung der experimentellen Befunde die Aufgabe immer dringlicher wird, nach Beziehungen zu suchen, aus welchen sich Richtlinien einer *leistungsorientierten Integration* ergeben. Der zweite Grund besteht in der Tatsache,

daß seit längerer Zeit ausgedehnte experimentelle Erfahrungen vorliegen, welche ebenfalls einen lokalisatorisch unspezifischen Einfluß des Hirnstammes auf den Cortex zum Ausdruck bringen, ohne daß dieser Korrespondenz bisher Beachtung geschenkt worden ist.

Diese in mehreren Publikationen ausführlich beschriebenen Befunde kurz skizzierend, greifen wir auf Untersuchungen aus den Jahren zwischen 1927—1951 zurück<sup>8-13</sup>. Die experimentellen Dispositionen waren darauf ausgerichtet, die *Physiologie des Zwischenhirnes* und angrenzender Hirnabschnitte über die zu Beginn der Untersuchungen noch recht spärlichen Kenntnisse hinaus nach Möglichkeit aufzuklären.

Auf nähere Angaben der Methodik kann hier verzichtet werden, weil dieselbe a. a. O. genau beschrieben ist<sup>13</sup> und auch seither wiederholte Darstellungen erfolgten<sup>14</sup>. Im Zusammenhang mit diesen Hinweisen genügt es zu sagen, daß das Verhalten der freibeweglichen Katze einerseits unter dem Einfluß subcortical angesetzter elektrischer Reize, anderseits nach diathermischen Ausschaltungen kontrolliert worden ist. Nach histologischer Verarbeitung der Gehirne wurden die mikroskopisch eruierten Reizstellen bzw. Ausschaltungsherde mit den Reiz- und Ausfallssymptomen konfrontiert. Eine entscheidende Rolle fiel bei der Auswertung der experimentellen und lokalisatorischen Ergebnisse dem großen Umfang des beigebrachten Materials zu, weil die verwickelten Verhältnisse nur auf breiter Basis eindeutige Folgerungen zulassen.

Hinsichtlich der ausführlichen Darstellung der Befunde registrieren wir folgendes unter Bezugnahme auf die S. 336 zitierten Arbeiten: Am meisten in die Augen springen sofortige *motorische Effekte am Körperstamm, im Gesicht und an den Gliedern*. Daneben wurden verschiedene sich mehr zögernd entwickelnde *Symptome aus der vegetativen Sphäre* beobachtet, inbegriffen somatomotorische Hilfsfunktionen. Als Drittes kam es in manchen Fällen zu *triebhaften Verhaltensweisen*. Schließlich zeigten sich Wirkungen, welche in einer *Änderung der Bereitschaft des Versuchstieres zu Spontanaktionen* und zu *Reaktionen* auf äußere Reize zum Ausdruck kamen. Dieser letzteren Gruppe gilt hier unser besonderes Interesse: In Abhängigkeit einerseits von den Reizstellen, andererseits von den Reizspannungen, außerdem von der Reizfrequenz stellte sich in nicht seltenen Fällen eine ausgesprochene *Dämpfung* im Gesamtverhalten des Versuchstieres ein. Die vorher lebhaft Katze machte mehr und mehr einen müden Eindruck. Vorher stehend oder umhergehend, setzte sie sich mit hängendem Kopf; in anderen Fällen legte sie sich nieder. Die Lidspalten wurden dabei enger, ebenso die Pupillen. Auf äußere Reize antwortete die Katze nunmehr auffallend wenig oder überhaupt nicht. Wo die Dämpfung ein Maximum erreichte, befand sich das Tier in einem Zustand, welcher vom physiologischen *Schlaf* nicht zu unterscheiden ist.

Wesentlich ist die Erfahrung, daß *die reizbedingte Dämpfung durch intensive exteroceptive Reize durchbrochen wird*. Wenn das schlafende Tier z. B. durch den von rohem Fleisch ausgehenden Geruchsreiz geweckt

wurde, öffneten sich die Augen, die bis dahin engen Pupillen wurden weiter, das Fleisch wurde von ihr gefaßt und gefressen. *Auch durch verstärkte diencephale Reize* konnte bewirkt werden, daß das Versuchstier

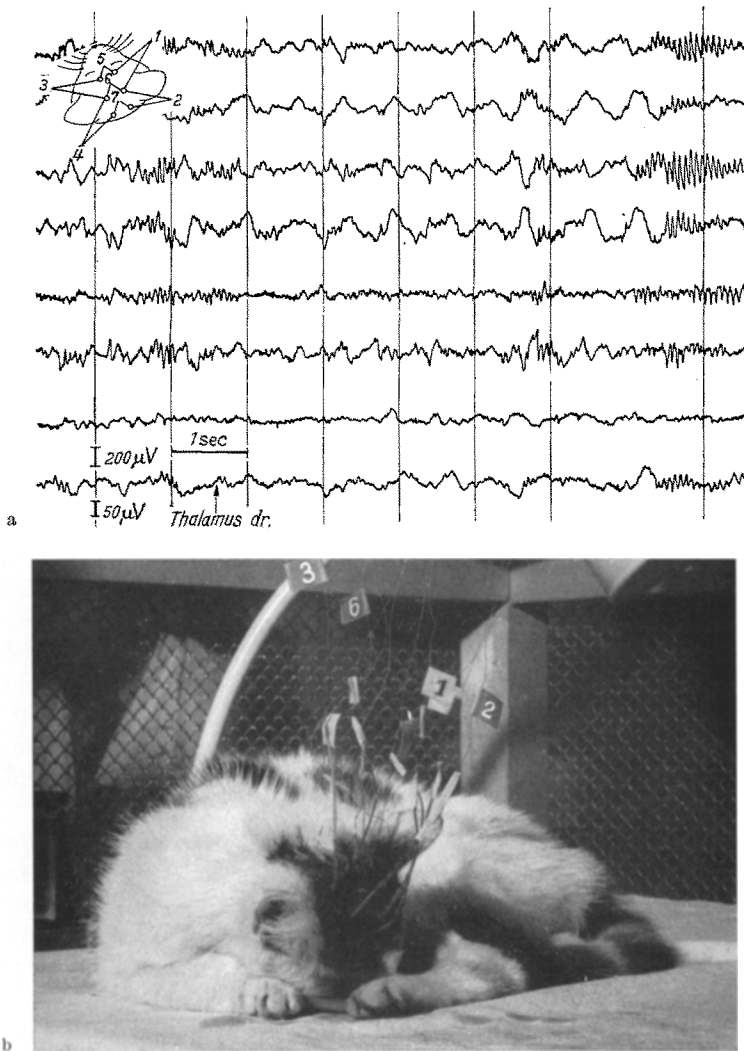


Abb. 1a u. b. *Tiefer Schlaf einer Katze nach elektrischer Thalamusreizung.* a EEG mit langsamen Wellen und Schlafspindeln ähnlich dem D-Stadium des menschlichen EEG. b Katze in Schlafstellung während der EEG-Ableitung a (aus HESS, AKERT, KOELLA 1950<sup>19</sup>)

aus dem Dämpfungszustand erwachte, sich erhob, auf der Tischplatte umherging und sich wieder für alles interessierte, was in seiner Nähe vorging. Durch solche Beobachtungen ist festgestellt, daß die ganze Aktivitätslage, und zwar unter Einschluß corticaler Funktionen infolge

*elektrischer Reizung im Hirnstamm eine Verschiebung erfahren kann. Es bleibt noch beizufügen, daß die Umstellung je nach Umständen im Sinne einer Herabsetzung oder einer Steigerung<sup>12</sup> erfolgen kann.*

Im Verlauf der Untersuchungen wurde noch ein anderes Kriterium subcortical induzierter Verschiebung der Reaktionsbereitschaft beobachtet: In nicht seltenen Fällen kam es vor, daß die im Hirnstamm angesetzten elektrischen Impulse am Kopf bzw. an einer Schulter oder an einer Vorderextremität reizsynchrone Zuckungen auslösten. Dies geschah nämlich dann, wenn Faserzüge des sensorimotorischen Systemes von den elektrischen Reizen erreicht wurden. Trotz Konstanz der Reizspannung konnte man im Verlauf der ersten 6—10 sec deutlich ausgesprochene Änderungen in der Amplitude der erwähnten motorischen Effekte beobachten. In einzelnen Fällen wurden die Ausschläge bis zu einer gewissen Grenze zunehmend größer, in anderen Fällen sukzessive kleiner, unter Umständen bis zu völligem Versiegen. Dabei ging mit der *Steigerung der motorischen Aktivität eine deutliche Erweiterung der Lidspalten und Pupillen, mit der Herabsetzung der Ansprechbarkeit eine Verengerung einher*. Wir verweisen auf die a. a. O. erfolgte halbschematische Darstellung dieser Verhältnisse<sup>12</sup> (s. dort Taf. II)<sup>14</sup>, (Taf. IV, S. 94). Wo Blutdruck und Atmung — in diesen Fällen unter Narkose — registriert worden sind, zeigten die Kurven eine Erhöhung des Blutdruckes und eine Intensivierung der Atmung, parallel zum Anschwellen der rhythmischen Ausschläge. Dagegen kam es zu einer Blutdrucksenkung und Hemmung der Atmung, wenn die Exkursion der motorischen Reizeffekte abnahm<sup>15</sup>. Solche Befunde sagen aus, daß man es bei der Umstimmung mit einem koordinierten Syndrom zu tun hat, an welchem auch vegetative Funktionen beteiligt sind, und zwar synerg. Daß in neuerer Zeit analoges auch am EEG zur Beobachtung gelangte, verdient in diesem Zusammenhang besonders vermerkt zu werden (DELL<sup>3</sup>).

Nach der Skizzierung des Einflusses von Reizungen im Hirnstamm auf das Verhalten kommen wir auf die am EEG abzulesende sogenannte unspezifische Änderung der Aktivitätslage des Cortex zurück. Wir erblicken darin ein Einzelsymptom, welches zu der ganzen Umstimmung gehört. Jedenfalls sehen wir in den EEG-Befunden Beobachtungen und Folgerungen bestätigt, wie sie u. a. in einer programmatischen Arbeit (1924/25) und einer integrierenden Darstellung der Organisation des vegetativen Nervensystemes<sup>1,7,14</sup> entwickelt und unter Beiziehung klinischer Tatbestände und theoretischer Argumente vorgelegt worden sind. Was nun die physiologische Bedeutung der integralen Umstimmung betrifft, ergibt sich die Einsicht, daß das Zentralnervensystem hinsichtlich seiner Aktions- und Reaktionsbereitschaft nicht an eine starre Norm gebunden ist. Im Gegenteil: Es verfügt über eine ausgesprochene *Anpassungsfähigkeit an wechselnde innere Zustände und äußere Verhältnisse*.

Zur Diskussion bleibt indessen noch die Frage, weshalb die EEG-Befunde bisher fast ausschließlich einen „activating effect“ und nur mit seltenen Ausnahmen die spiegelbildliche Wirkung, d. h. eine Absenkung

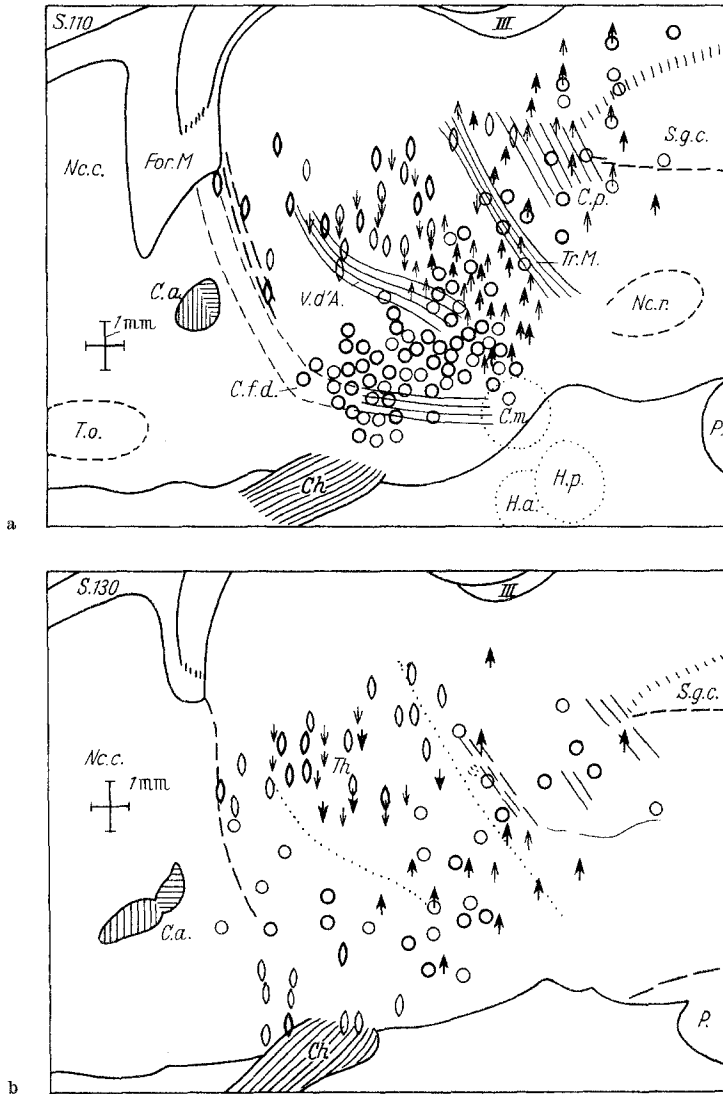


Abb. 2a u. b. Reizeffekte der Motorik und Pupille bei paramedianen Reizstellen im medialen Thalamus Hypothalamus und oraler Formatio reticularis. Zunahme der motorischen Erregbarkeit ( $\uparrow$ ) ist konsequent mit Pupillenerweiterung ( $\bigcirc$ ) korreliert, Dämpfung und Abnahme der motorischen Erregbarkeit ( $\uparrow$ ) mit Pupillenverengung ( $\bigcirc$ ). Dick ausgezogen sind niedere Reizspannungen von 0,6—1,5 V, dünn höhere Reizspannungen von 1,6—2,5 V. Häufung der Pupillenerweiterung mit dem Fornixverlauf im Hypothalamus. Die Pupillenverengung liegt mehr dorsal in der Nähe und im Bereich der hypnogenen Zone (aus HESS<sup>12,13</sup>) — b etwa 1 mm weiter lateral als a

der Aktivität erkennen lassen. Vermutlich hängt dies mit den meist angewendeten Reizspannungen und Reizfrequenzen zusammen. Diese Deutung wird dadurch gestützt, daß man, wie beschrieben, *beim Übergang von niedrigen zu höheren Spannungen und Frequenzen selbst aus der hypnogenen Zone konsequent Weckeffekte, also Aktivierung, erhält*. Ferner sind in den Untersuchungen von AKERT, HESS jr. u. KOELLA unter definierten Versuchsbedingungen wirklich Synchronisierungserscheinungen am EEG festgestellt worden, d. h. Zeichen einer „Desaktivierung“ bzw. Dämpfung<sup>10</sup>, vgl. <sup>1,20</sup> (Abb. 1). Die Befunde von MORRISON u. DEMPSEY<sup>23</sup> sprechen im gleichen Sinne.

Zum Schluß kommen wir zu den *lokalisatorischen Befunden* der Reizstellen, von welchen hier ein Einfluß auf das Verhalten, dort auf das EEG ausgegangen ist. Für den letzteren Fall besteht allgemeine Übereinstimmung hinsichtlich der Beziehung zur *Formatio reticularis*, wobei ein Maximum der Wirkung an der Grenze vom Mittel- zum Zwischenhirn, d. h. in den paramedianen Partien unterhalb des vordersten Äquaduktabschnittes festgestellt ist<sup>22</sup>. Im ersteren Falle ist die Beziehung zu dem Hypothalamus posterior eindeutig, d. h. zu einem Bereich, welcher seinerzeit auf Grund der Symptomatik als „dynamogene Zone“ bezeichnet wurde. Wir verweisen auf Abb. 2 bzw. die bereits erwähnte bildliche Darstellung<sup>12</sup> (s. dort Taf. II), ferner <sup>14</sup> (Taf. IV). Wie man feststellen kann, bestehen *deutliche Korrespondenzen zwischen elektrisch bzw. auf das Verhalten wirksamer Reizstellen*<sup>21</sup>. Für die Aktivierungssymptome ist dies offenkundig. Betreffend die *Absenkung der Aktivitätslage* gravitieren die respektiven Reizstellen in die Gegend seitlich der unteren Zweidrittel der *Massa intermedia des Thalamus*, zugleich etwas rostral- und caudalwärts ausgreifend. Soweit das bisher vorliegende Material erkennen läßt, gilt dies für die *Reizstellen, welche im EEG eine Synchronisierung* (recruiting responses<sup>23</sup>) *bewirken* und somit als „Desaktivierung“ des Cortex zu deuten sind (HASSLER<sup>4,5</sup>). Dabei ist zu beachten, daß strukturell zwischen der *Formatio reticularis* im engeren Sinne und den interlaminären Abschnitten mit ihrer dämpfenden Wirkung eine gewisse Verwandtschaft besteht. In prinzipieller Hinsicht hat eine frühere Aussage heute noch Geltung: Sie besagt, daß keine Reizstelle, welche Schlaf produziert, weit von der Mediane entfernt ist, ferner, daß die Substrate, welche die Aktivität des animalen Systemes in positivem und in negativem Sinne regulieren, entlang der ganzen Cerebrospinalaxe angeordnet sind. Dabei schließt diese Ordnung nicht aus, daß die maßgebenden Strukturen auf bestimmter Höhe mehr, auf anderer weniger entfaltet sind. Unter anderem besteht Grund zur Annahme, daß z. B. beim Übergang vom Mesencephalon zum Diencephalon jene Elemente prädominieren, deren Erregung die Disposition des Organismus zur erhöhten Aktivität begünstigen<sup>9</sup>.

Ziehen wir jetzt die Folgerung aus der Gesamtheit der vorliegenden experimentellen Ergebnisse: Es ergibt sich die Aussicht, daß zwischen den Befunden der EEG-Technik und den verhaltensphysiologischen Untersuchungen noch deutlichere Beziehungen erkennbar werden, wenn man dem Versuchstier ein Maximum von Ausdrucksmöglichkeiten beläßt und die EEG-Experimente auf Anwendung auch niedriger Spannungen und Frequenzen ferner verschiedener Impulsformen ausgedehnt werden. Neuere Experimente der Magounschen Schule mit implantierten Elektroden an freilaufenden Katzen und Affen<sup>26</sup>, die unserer ganzen Untersuchungstechnik entsprechen, haben daher auch bei Reticularis-Reizung mit verschiedenen Spannungen charakteristische Verhaltensreaktionen (Aufmerksamkeit, Schreck, Flucht) ergeben. Es bleibt darum zu hoffen, daß die so viele Jahre getrennt laufenden Forschungsrichtungen der verhaltensphysiologischen Reiz- und Ausschaltungsversuche und der EEG-Technik jetzt vereint werden und eine Synthese beider möglich sein wird.

### Zusammenfassung

Der durch die EEG-Technik dargestellten, generalisierten Wirkung der Formatio reticularis auf den Cortex werden früher mitgeteilte Erfahrungen zur Seite gestellt, durch welche ausdrücklich der Einfluß umschriebener Abschnitte des Hirnstammes auf die Aktivität der Hirnrinde bewiesen worden ist.

Die in Betracht fallenden Effekte kommen im Gesamtverhalten des Versuchstieres (Katze) zum Ausdruck, und zwar in Form einer diencephal bedingten *Verschiebung der Aktions- und Reaktionsbereitschaft*.

Die zum Teil sehr ausgesprochenen Änderungen werden, wie seinerzeit dargelegt, als eine Anpassungserscheinung in der Aktivitätslage aufgefaßt, nämlich einerseits an die Binnenbedingungen des Organismus, andererseits an seine Umweltsverhältnisse.

Ein besonders markantes Syndrom ist der *Schlaf* als Zeichen einer umfassenden Dämpfung. Dagegen befindet sich das Tier bei affektiven Entladungen im Stadium maximaler Erregung.

Die am EEG erkennbaren Änderungen werden im Sinne eines Einzelsymptomes des im Verhalten sich ausdrückenden Geschehens in Zusammenhang gebracht, wobei der Formatio reticularis und verwandten Strukturen neben koordinatorischen Leistungen die Rolle eines die Funktionsbereitschaft regulierenden Systemes zufällt.

Zum Schluß wird auf die Wünschbarkeit von Ergänzungen der EEG Kontrollen hingewiesen, speziell insofern, als dem Einfluß von Reizspannung, Frequenz und Ablauf der Reizpotentiale besondere Beachtung geschenkt wird.

## Literatur

- <sup>1</sup> AKERT, K., W. P. KOELLA and R. HESS jr.: Sleep produced by electrical stimulation of the thalamus. *Amer. J. Physiol.* **168**, 260 (1952). — <sup>2</sup> Autoreferat des Laurentian Symposium organized by the C.J.O.M.S. *Brain mechanisms and consciousness*, Blackwell, Scientific Publ. Oxford 1954. — <sup>3</sup> DELL, P.: Corrélations entre le système végétatif et le système de la vie de relation: mésencéphale, diencéphale et cortex cérébral. *J. de Physiol.* **44**, 471—557 (1952). — <sup>4</sup> HASSLER, R.: Über Rinden- und Stammhirnanteile des menschlichen Thalamus. *Psychiatr., Neur. u. med. Psychol.* **1**, 181 (1949). — <sup>5</sup> HASSLER, R.: Functional anatomy of the thalamus. *Actas del VI. Congr. latinoamerc. Neurocirurgia* 754 (1955). — <sup>6</sup> HASSLER, R.: Über tonisch-aktive Einflüsse der Systeme der Körperhaltung und des Gleichgewichtes auf das retikuläre Aktivierungssystem. *Commun. XX. Congr. internat. Physiol. Brüssel*, 405 (1956). — <sup>7</sup> HASSLER, R.: The anatomy of the relationships of the brain stem to the cerebral cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **7**, 666 (1955). — <sup>8</sup> HESS, W. R.: 10. Tagung der Dtsch. Physiol. Gesellsch. 1927: Autoreferat *Ber. ges. Physiol.* **42**, 5/6 (1928). — <sup>9</sup> HESS, W. R.: Le sommeil. Réunion Plénière, Soc. de Biologie, 1931. — <sup>10</sup> Der Schlaf. *Klin. Wschr.* **1933**, 129. — <sup>11</sup> HESS, W. R.: Wandernde Tonusstörung nach zentraler Reizung Helvet. *physiol. Acta* **2**, 131 (1944). — <sup>12</sup> HESS, W. R.: Vegetative Funktionen und Zwischenhirn. Helvet. *physiol. Acta Suppl. IV.* (1947). — <sup>13</sup> HESS, W. R.: Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes. I. Teil. Leipzig: Thieme 1932. — <sup>14</sup> HESS, W. R.: Das Zwischenhirn, Syndrome, Lokalisationen, Funktionen. (Monogr.) II. Aufl. 1954, Basel: Schwabe 1949. — <sup>15</sup> HESS, W. R.: Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes. II. Teil. Leipzig: Thieme 1938. — <sup>16</sup> HESS, W. R.: Hypothalamus und Thalamus; Experimental Dokumente. (Beiträge zur Physiologie des Hirnstammes. III. Teil.) Stuttgart: Thieme 1956. — <sup>17</sup> HESS, W. R.: Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen. *Schweiz. Arch. Neur.* **15** (1924) und **16** (1925). — <sup>18</sup> HESS, W. R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Systems, Basel: Schwabe 1948. — <sup>19</sup> HESS, R. jr., K. AKERT et W. KOELLA: Les potentiels bioélectriques du cortex et du thalamus et leur altération par stimulation du centre hypnique chez le chat. *Revue neur.* **83**, 537 (1950). — <sup>20</sup> HESS, R. jr., W. P. KOELLA and K. AKERT: Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **5**, 75 (1953). — <sup>21</sup> JUNG, R.: Elektroencephalographische Korrelate von Bewußtseinsveränderungen. Tierexperimentelle Grundlagen und EEG-Veränderungen bei Bewußtseinsveränderungen des Menschen ohne neurologische Erkrankungen. I. Internat. Neurol. Congr. of Neurol. Sci. Bruxelles Rapports II. **148** (1957). — <sup>22</sup> LINDSLEY, D. B., J. W. BOWDEN and H. W. MAGOUN: Effect upon EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 475 (1949). — <sup>23</sup> MORISON, R. S., and E. W. DEMPSEY: A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.* **135**, 281 (1942). — <sup>24</sup> MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 455 (1949). — <sup>25</sup> Rapports XX. Congr. internat. Physiol. Brüssel 1956 p. 269—329 Belg. St. Catharine Press, Bruges. — <sup>26</sup> SEGUNDO, J. P.: The reticular formation. A survey. *Acta Neurol. Latinoamerc.* **2**, 245 (1956). — <sup>27</sup> SEGUNDO, J. P., R. ARANA and J. D. FRENCH: Behavioral arousal by stimulation of the brain in the monkey. *J. of Neurosurg.* **12**, 601—613 (1955).