

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

Die „locker gekoppelten“ Neurone der Formatio reticularis des Rhombencephalons beim vestibulären Nystagmus

Von
F. DUENSING und K. P. SCHAEFER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. August 1957)

Nach unserer vorangehenden Mitteilung⁵ sind beim vestibulären Nystagmus in der medialen Formatio reticularis des Rhombencephalons mit Hilfe der Mikroelektrode rhythmisch aktive Neurone nachweisbar. Es hatte sich zeigen lassen, daß offenbar 2 Gruppen von Neuronen alternierend aktiviert werden, von denen die eine in der raschen und die andere in der langsamen Phase feuert. Neben diesen mit dem nystagmischen Geschehen fest koordinierten Einheiten sind wir bei unseren Untersuchungen auf solche gestoßen, welche nur in *lockerer Koppelung* mit dem Nystagmus aktiv sind und die ebenfalls in die beiden erwähnten Untergruppen zerfallen. Diese „locker gekoppelten“ Neurone sollen in der vorliegenden Mitteilung näher beleuchtet werden.

Methodik

Die Methodik war die gleiche, wie sie in unserer 1. Mitteilung⁵ beschrieben worden ist. In allen Versuchen wurde also durch Läsion des rechten Vestibulariskerngebietes Links-Nystagmus erzeugt und die mediale Formatio reticularis nach konform mit dem Nystagmus aktivierten Elementen mit der Mikroelektrode durchsucht. Bei einem Teil der locker gekoppelten Einheiten sind Sinnesreize — Streichen mit der Hand über eine Pfote, Anruf oder Händeklatschen, rhythmische Belichtung der Augen mit der Taschenlampe — appliziert worden. Der Zeitpunkt des Sinnesreizes wurde mittels einer Reizmarke auf der Kurve angegeben. Hinsichtlich der Einteilung des Ablaufs der Augenbewegungen, wie sie im Elektro-nystagmogramm (ENG) sichtbar gemacht wurden, kann ebenfalls auf die vorangehende Arbeit⁵ verwiesen werden.

Resultate

Die locker gekoppelten Einheiten sind in erster Linie durch folgende Merkmale charakterisiert: 1. Die Frequenz der Entladungen kann auch bei gleichbleibender Frequenz des Nystagmus erheblichen Änderungen unterliegen. 2. Die zeitlichen Beziehungen zwischen der Aktivität dieser Neurone und dem Nystagmus sind freiere als bei den fest gekoppelten

Einheiten. Es kann im Verlauf einer längeren Registrierung der Zeitpunkt einer im Zusammenhang mit der raschen Phase auftretenden Aktivierung oder Hemmung sowohl in Richtung der Anteposition als auch der Verspätung sich verlagern. 3. Die nystagmogene Frequenzbeeinflussung kann inkonstant oder geringgradig sein und in Einzelfällen hinsichtlich ihrer Richtung Umkehrungen erfahren. 4. Die locker gekoppelten Einheiten sind — soweit sie in dieser Beziehung getestet wurden — durch Sinnesreize verschiedener Qualität aktivierbar oder hemmbar und erweisen sich damit als abhängig vom arousal-Mechanismus. 5. Erwähnenswert ist schließlich die — im Vergleich zu den fest gekoppelten Einheiten — im Durchschnitt relativ große Amplitude und geringe Frequenz dieser Einheiten.

Wir haben etliche Neurone mit dem Kennzeichen der lockeren Kopplung registriert, ohne jedoch die Beeinflußbarkeit durch Sinnesreize zu prüfen, teilweise weil das Merkmal uns zunächst noch nicht bekannt war, teilweise auch in der Befürchtung, die Einheit könne durch die reizbedingte motorische Reaktion des Tieres verlorengehen. Auch mit fest gekoppelten Einheiten zugleich sind manchmal die Entladungen locker gekoppelter Neurone erfaßt worden⁵. Wir streifen die *nicht* mit Sinnesreizen getesteten Einheiten nur kurz (Abb. 1) und befassen uns im wesentlichen mit den durch verschiedenartige Afferenzen beeinflußbaren Einheiten. An Hand von Abbildungen sollen die vorweg zusammenfassend besprochenen Kriterien durch Beispiele belegt werden.

Abb. 1a zeigt ein locker gekoppeltes *während der raschen Phase des Nystagmus aktiviertes Neuron*, auf welches das Kennzeichen der inkonstanten Beeinflussung zutrifft. Die Einheit erfährt beim 1. und 3. Ruck eine deutliche Frequenzsteigerung; beim 2. Ruck ist die Beeinflussung fraglich. Auf Streifen b und c ist eine andere locker gekoppelte Einheit wiedergegeben, die im Zusammenhang mit der Augenbewegung *gehemmt* wird. Die Entladungen dieser Einheit erfolgen auf Streifen b in unregelmäßigen Abständen und mit variierender Frequenz, so daß bei Betrachtung dieses Kurvenabschnittes allein ein Zusammenhang mit dem Nystagmus bezweifelt werden könnte. Auf Streifen c kommt dann aber auf Grund der größeren Entladungsdichte die — teilweise übrigens mit ziemlich langer Latenz vor dem Ruck einsetzende — Hemmung eindeutig zum Vorschein. Zeile d schließlich zeigt eine Einheit, die zwar regelmäßige, aber nur sehr geringgradige Aktivierungen (Verkürzung des Abstandes der spikes) im Zusammenhang mit der raschen Phase erfährt.

Alle nachfolgenden Abbildungen machen nicht nur mit den Eigenschaften der locker gekoppelten Neurone, sondern auch mit der Reaktion auf Weckreize bekannt.

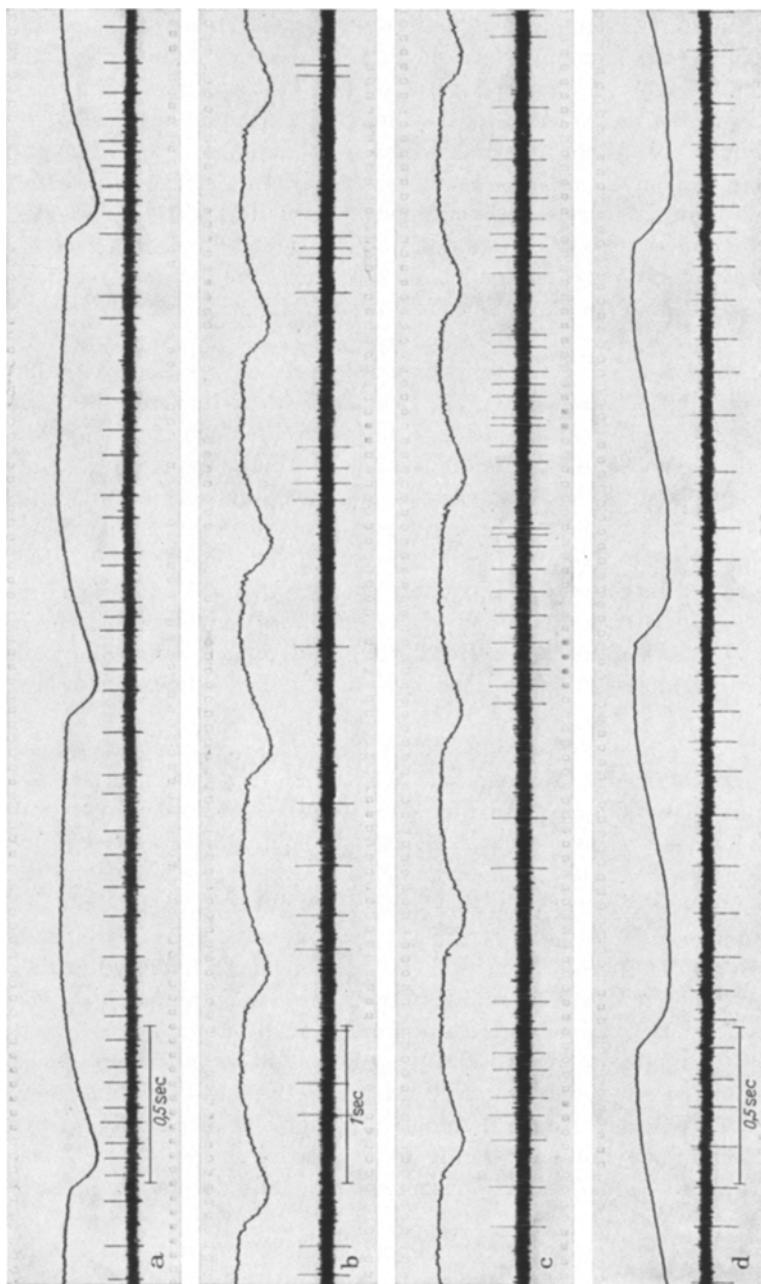


Abb. 1a—d. a. Locker gekoppelte Einheit mit inkonstanter Aktivierung während der raschen Phase (s. 1. und 3. Ruck). b und c. Locker gekoppelte, während der raschen Phase gehemmte Einheit. In c ist infolge der größeren Entladungsdichte die Hemmung deutlicher sichtbar. d. Locker gekoppelte Einheit des Rhombencephalons mit sehr geringer Frequenzzunahme zum Zeitpunkt der raschen Phase. — In allen Abbildungen entspricht der Störpegel einer Eichspannung von etwa $30 \mu\text{V}$ olt

Auf Abb. 2 sieht man eine Einheit, die in lockerem Zusammenhang mit dem Nystagmus tätig und durch akustische Reize aktivierbar

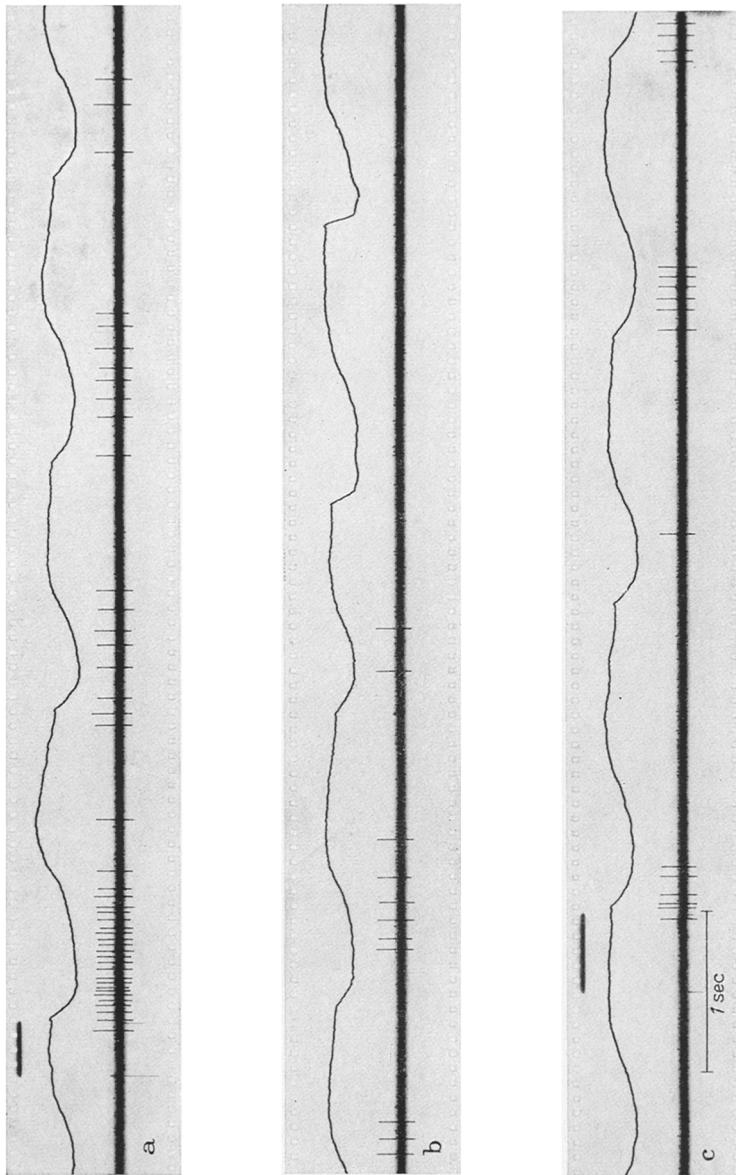


Abb. 2 a—c. Vom arousal-Apparat und zugleich in lockerer Koppelung vom Nystagmus abhängige Einheit. Auf Streifen a wird durch einen akustischen Reiz (s. Markierung) eine „arousal“ ausgelöst. Aktivierungen der Einheit zum Zeitpunkt der Einheit zum Zeitpunkt der Augenbewegungen. b Die arousal klimmt ab. c Nochmaliger akustischer Reiz. Infolge Adaptation fällt die Aktivierung schwächer aus

ist. Nach einem lauten Anruf (siehe Reizmarke) feuert die Einheit während der nachfolgenden raschen Phase und Endstellung mit einer Frequenz von etwa 30/sec. Bei den folgenden Augenrücken ist die

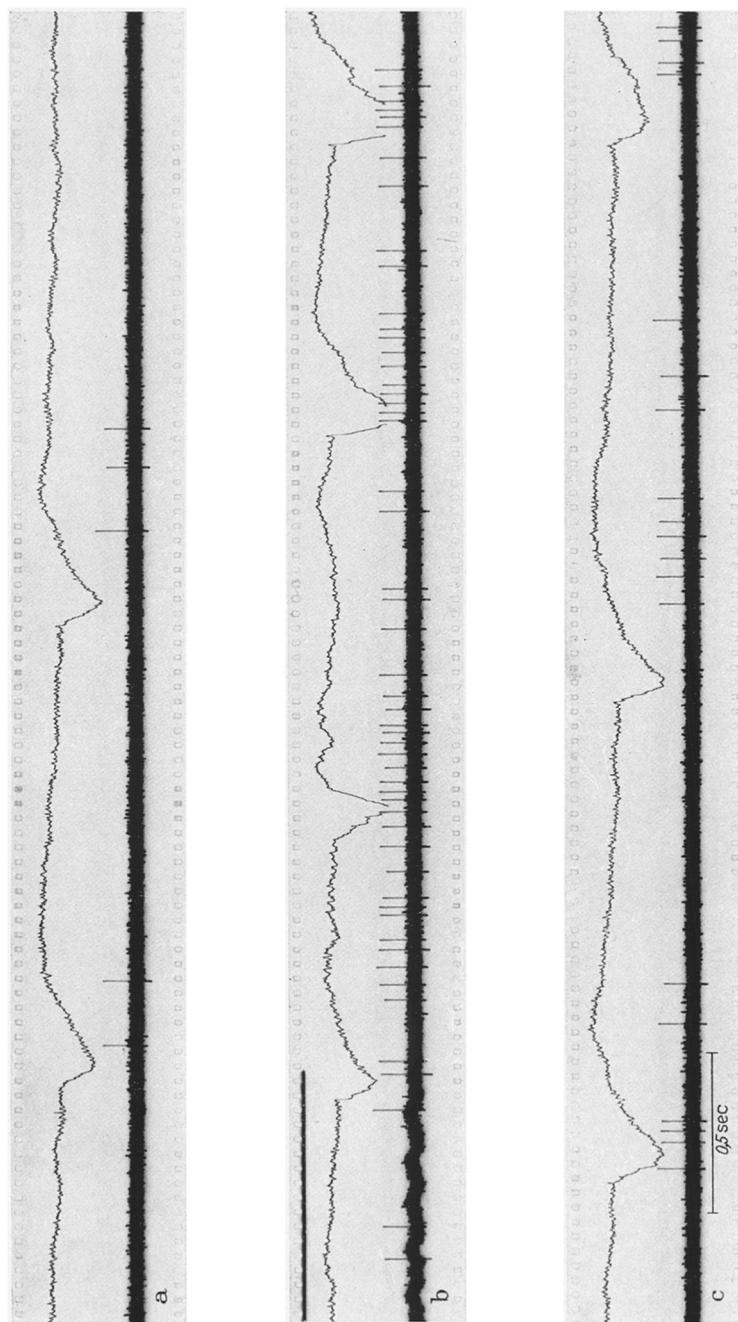


Abb. 3 a—c. Locker gekoppelter Nystagmus- und arousal-abhängige Einheit. a. Wenige Entladungen folgen der raschen Phase nach. b. Die Reizmarke zeigt ein Streichen über eine Pfeile als sensible Reiz an. Die Folge ist eine Aktivierung des Nystagmus und der Einheit. Beachte den frühzeitigeren Beginn der zusätzlichen Nystagmus-konformen Aktivierung. c. Abklingen der arousal

Frequenz der Entladungen bereits wieder kleiner (8/sec) und der Beginn des Feuerns erfolgt zunehmend später. In der Mitte von Streifen b hört die Einheit zu feuern auf. Ein nochmaliger akustischer Reiz (s. c) bringt eine geringere Aktivierung mit sich als der Reiz in a, doch kommen durch ihn die Entladungen wieder in Gang. Zu beachten sind auch die flüchtigen Frequenzabnahmen beim letzten Ruck der Zeile a und bei Ruck 2 in c. Wir sehen mehrere unserer oben angegebenen Kriterien wie schwankende Zahl der Entladungen, variierende zeitliche Zuordnung zum nystagmischen Geschehen, Abhängigkeit von Sinnesreizen erfüllt.

Eine etwas kräftigere „arousal“ nach einem sensiblen Reiz veranschaulicht Abb. 3. Die dargestellte Einheit feuert ohne Applikation von Sinnesreizen 2—3 mal *nach* der raschen Phase (s. Streifen a), teilweise noch während der Rückbewegung, teilweise noch später, also eine zeitliche Zuordnung, welche bei den fest mit dem Nystagmus gekoppelten Einheiten nur ausnahmsweise beobachtet wird. Ein zartes Streichen über die linke Hinterpfote, durch ein Lichtsignal markiert, hat das Tier unruhig gemacht, wie man an der schwankenden Grundlinie erkennt (s. b, Anfang). Nach Reizende treten mehrere Linksrucke mit gesteigerter Frequenz auf, deren Amplitude gleichzeitig vergrößert ist. Erst im Verlauf des Streifens c nimmt die Frequenz des Nystagmus langsam wieder ab, und auch die Amplitude geht auf die Ausgangswerte zurück. Parallel mit dieser temporären Aktivierung der Nystagmusintensität läuft nun eine sehr eindrucksvolle *Steigerung der Entladungsintensität unserer Einheit*. Dieselbe feuert auf Streifen b mit wesentlich erhöhter Frequenz. Zugleich erfolgt der Entladungsbeginn enger im Zusammenhang mit der raschen Phase als in a. Bei den folgenden Rucken (Streifen c) tritt dann eine fortschreitende „Beruhigung“ der Einheit ein, deren Frequenz laufend abnimmt. Bemerkenswert ist es, daß der Entladungsbeginn sich gegen Kurvenende wieder verspätet — ähnlich wie in a. Hier ist also auch das Merkmal der lockeren zeitlichen Zuordnung des Entladungsmusters zum Nystagmus besonders sinnfällig.

Dafür, daß der Zusammenhang zwischen der durch den Sinnesreiz offenbar hervorgerufenen Weckreaktion, dem Nystagmus und der Neuronenaktivität recht kompliziert sein dürfte, spricht Abb. 4. Die ohne Sinnesreiz spontan nicht feuерnde Einheit wird hier in verschiedenem Grade durch ein leichtes Streichen über eine Pfote aktiviert. Bei Reiz 1, 2 und 3 feuert die Einheit mit sehr kurzer Latenz nach Reizanfang einmal. Beim 1., 2. und 4. Reiz wird sie dann offensichtlich im Zusammenhang mit dem durch den Reiz provozierten Nystagmus zu etlichen Entladungen veranlaßt. Dabei setzt nach Reiz 1 das Feuern schon vor der Linksbewegung und nach Reiz 2 erst im Zusammenhang mit der Endstellung ein, um dann langsam während der Rückbewegung des Auges abzuebben. Daß nach Reiz 3, der ebenfalls die einmalige initiale

Entladung der Einheit hervorruft, aber keinen Nystagmus provoziert, die Einheit nicht mit einer Entladungsfolge reagiert, zeigt, daß die Entladungen nach Reiz 1, 2 und 4 nicht unmittelbare, sondern indirekte Reizeffekte — durch den Augenruck vermittelt — sind. Noch wieder anders ist die Konstellation bei Reiz 4: Hier fehlt die einmalige

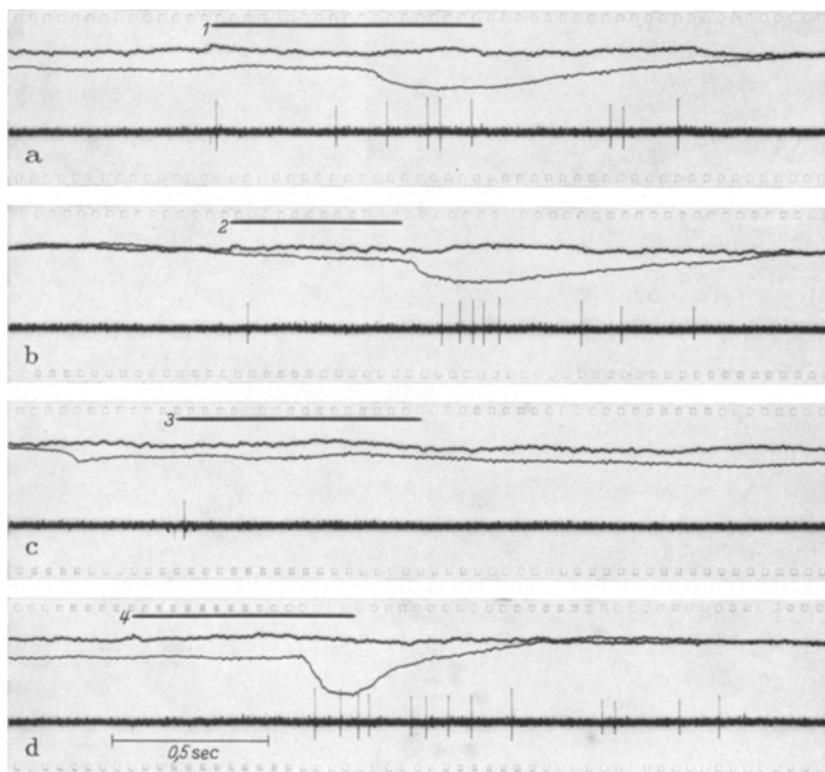


Abb. 4a—d. Unterschwellig erregte arousal-Einheit bei unterschwelligem Nystagmus, der jeweils durch sensible Reize provoziert wird. In Abhängigkeit vom Nystagmus erfährt die Einheit Aktivierungen (Einzelheiten im Text)

Entladung der Einheit sofort nach Reizbeginn; gleichwohl wird wie bei Reiz 1 und 2 ein Nystagmus provoziert, mit dem zusammen unsere Einheit feuert.

Die Beziehungen zwischen Nystagmus und arousal gestalten sich in dieser Beobachtung also folgendermaßen: Der Reiz veranlaßt 1. nach sehr kurzer, unter den Bedingungen der Registrierung nicht näher bestimmbarer Latenz eine „Sofortentladung“ der Zelle (die wahrscheinlich „getriggert“ ist) und setzt 2. eine Weckreaktion in Gang, und zwar unabhängig davon, ob die initiale „Sofortentladung“ stattfindet oder nicht.

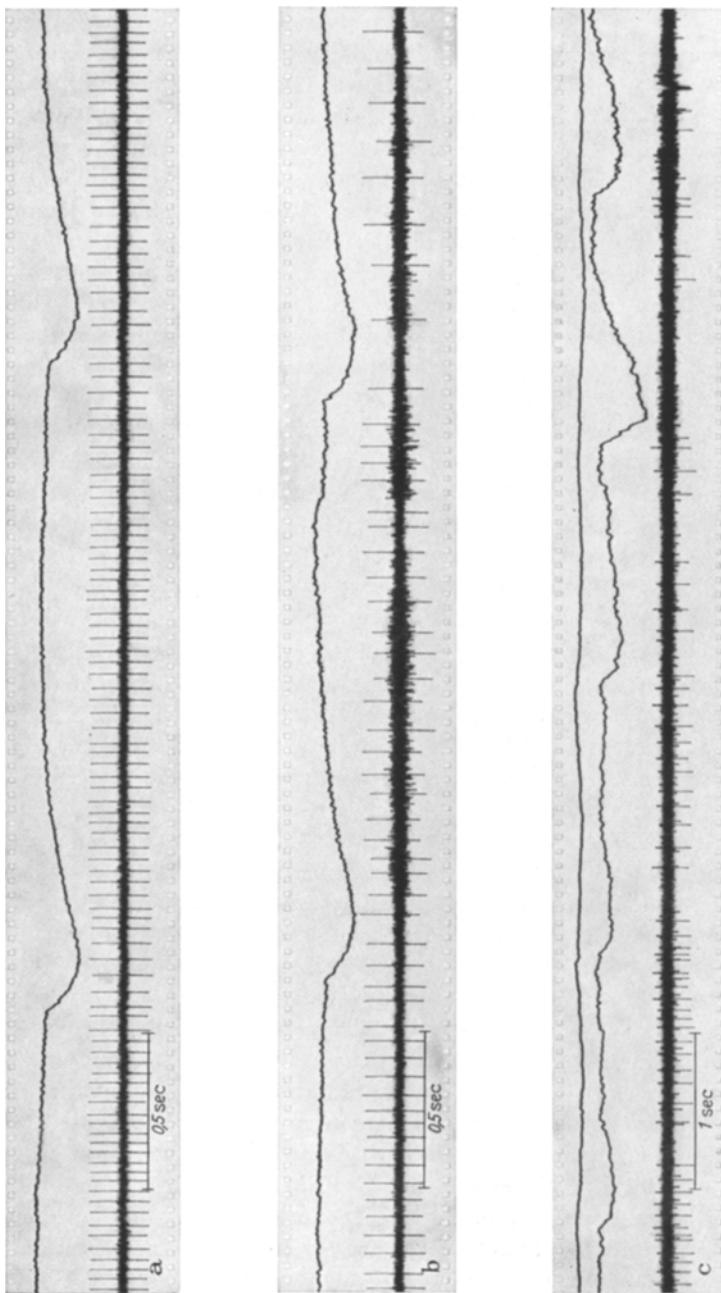


Abb. 5a—c. a und b Durch die rasche Phase des Nystagmus und die Weckreaktion gehemmte Einheit. a Geringe Frequenzabnahme während der raschen Phase; b allgemeine Frequenzminderung und Verstärkung der Hemmungswirkung des Nystagmus im Rahmen einer spontan auftretenden Weckreaktion, die am Muskelpotentialbruch erkennbar ist. c Andere Einheit mit hemmendem Einfluß der raschen Phase des Nystagmus und der gegen Ende des Kurvenstreifens auftretenden Weckreaktion

Im Zuge der arousal wird der Nystagmus manifest, und die rasche Phase bringt ihrerseits Entladungen der Einheit mit sich.

Lockere gekoppelte Einheiten, die mit der raschen Phase gehemmt werden, stellt Abb. 5 dar. Die regelmäßige feuernde, großamplitudige Einheit auf Streifen a erfährt im Zusammenhang mit der raschen Phase und der Endstellung eine sehr geringe Frequenzminderung. Auf Streifen b ist die Grundfrequenz insgesamt ein wenig langsamer, und die Hemmung fällt deutlicher aus; sie ist am stärksten ausgeprägt bei dem letzten Linksruck am Ende des Streifens b. Die Tatsache, daß auf Streifen b die Grundlinie einen deutlichen Muskelpotentialeinbruch aufweist, läßt darauf schließen, daß die *Zunahme der Hemmung mit einer inzwischen eingetretenen allgemeinen Erregung des Tieres zusammenhängen muß*. Abb. 5c ist einem anderen Versuch entnommen. Die hier registrierte kontinuierlich feuernde Einheit wird ebenfalls im Zusammenhang mit dem Nystagmus, aber erst *nach* der raschen Phase oder im Endstellungs- bereich gehemmt. Auf der rechten Hälfte des abgebildeten Streifens ist wieder eine Erregung des Tieres an dem Muskelpotentialeinbruch abzulesen. Während nun zugleich Frequenz des Nystagmus und Amplitude der raschen Phase zunehmen, erreicht die Hemmung unserer Einheit wesentlich höhere Grade, kenntlich an der geringeren Zahl der Entladungen und der Verlängerung der Hemmungspause.

Zuletzt soll ein Beispiel dafür gegeben werden, daß parallel mit den Nystagmen stattfindende Aktivierungen oder Hemmungen nicht ein unveränderliches Merkmal der registrierten Einheiten sein müssen, sondern daß in gewissen Fällen bei der gleichen Einheit die dem Nystagmus konform laufende Reaktion einem Richtungswandel unterliegen kann. Wir sehen auf unserer Abb. 6 eine mit einer Frequenz von 12 bis 14/sec entladende großamplitudige Einheit. Zugleich findet man die spikes 1—2 kleinerer Einheiten, die aber unberücksichtigt bleiben sollen. Am Anfang von a gerät das Tier, erkennbar an den zahlreichen Artefakten, in ziemlich heftige Erregung; das Verhalten unserer Einheit läßt sich zunächst einige Sekunden lang nicht sicher beurteilen. (Wahrscheinlich finden kurzdauernde Hemmungen statt.) Anschließend ist die Kurve aber wieder technisch einwandfrei. Wiederum ist der Nystagmus durch die spontane Unruhe des Tieres deutlich aktiviert worden (Frequenzsteigerung hier bei nahezu ungeänderter Amplitude). Unsere Einheit feuert während etlicher Linksrucke mit zusätzlich gesteigerter Frequenz (s. a, 2. Hälfte). Mit abklingender arousal wird eine Frequenzminderung des Nystagmus sichtbar, zugleich geht die Entladungsdichte der Einheit wesentlich zurück (s. b, c). Überraschenderweise sind nun die beiden Linksrucke in b mit einer *Hemmung* unserer Einheit vergesellschaftet. Kurz darauf jedoch feuert dieselbe, nur noch unterschwellig erregt, vereinzelt offenbar auf Grund der aktivierenden Wirkung des Nystagmus

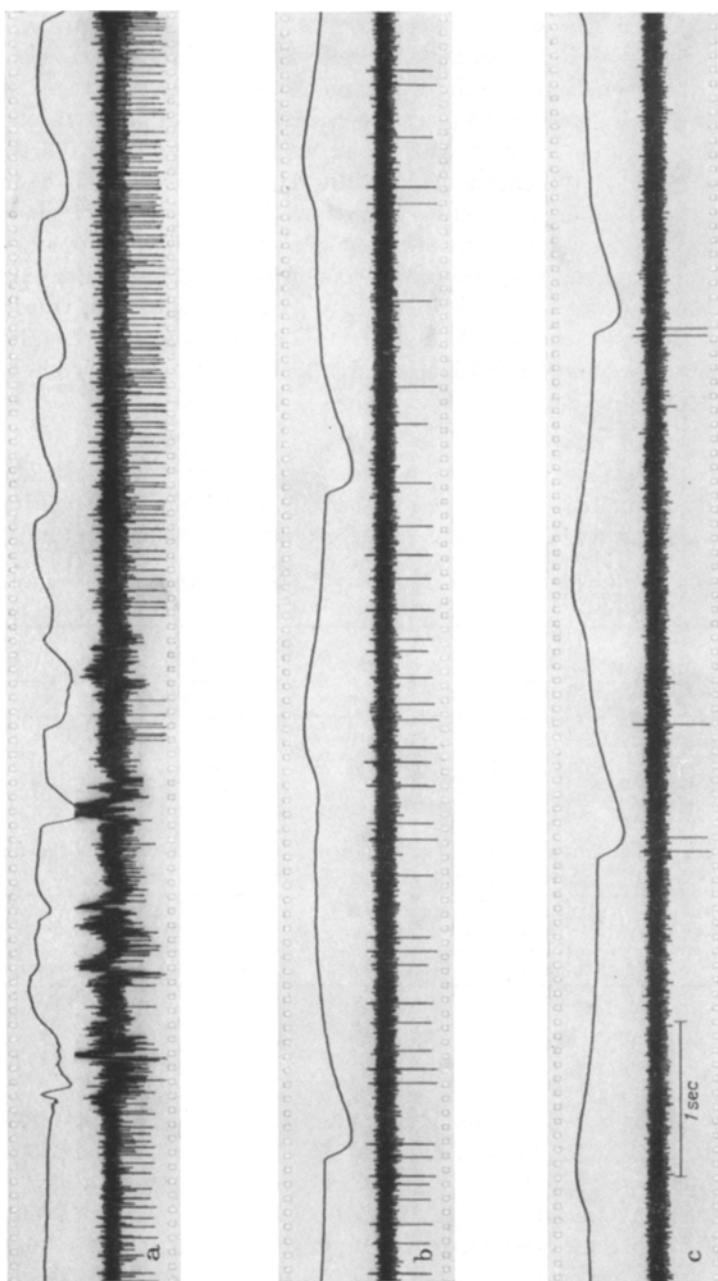


Abb. 6a—c. Einheit mit Umkehr der Nystagmus-gekoppelten Beeinflussung in Abhängigkeit vom Erregungsniveau. a Am Anfang des Streifens spontan auftretende arousal mit vermutlicher Blockierung der Einheit, danach Aktivierung des Nystagmus und zusätzlich nystagmogen Frequenzsteigerung. b Im Zuge der abklingenden arousal sind 2 Augentru�e von Hemmungen der Einheit gefolgt. c Die nur noch unterschwellig erregte Einheit wird durch die rasche Phase des Nystagmus aktiviert

im lockeren Zusammenhang mit der raschen Phase (c), um schließlich ganz zu schweigen (nicht abgebildet).

Das gleiche Geschehen, also der Wechsel von Aktivierung und Hemmung bei derselben Einheit wurde noch in 2 weiteren Registrierungen beobachtet. In dem einen Falle lagen die Verhältnisse so, daß die rasche Phase bei frequentem Feuern der Einheit zu einer Hemmung führte, bei nur seltenen Entladungen der Einheit dagegen eine aktivierende Wirkung hatte. In dem anderen Falle waren Linksrucke bei einer mittelfrequent feuernden Einheit in der Regel mit einer Frequenzsteigerung verbunden. Bei einem besonders heftigen Augenruck, der eine arousal einleitete (erkennbar an dem Muskelpotentialeinbruch), wurde die Einheit hingegen gehemmt. Es können also mit Schwankungen des Erregungszustandes der gleichen Einheit reziproke Reaktionen einhergehen.

Lokalisation

Über die Gesamtzahl der im Rahmen dieser Arbeit gefundenen locker gekoppelten Einheiten, von denen also bei einem Teil die Reaktion im Rahmen der arousal nicht bekannt ist, geben unsere Tabellen Auskunft,

Tabelle 1. *Die Lokalisation der locker gekoppelten Einheiten nach ihrer Lage rechts oder links der Mittellinie*

	links in der raschen Phase		rechts in der raschen Phase	
	gefördert	gehemmt	gefördert	gehemmt
mit EP	5	1	3	5
ohne EP	2	3	3	5
insgesamt	7	4	6	10 = 27

Tabelle 2. *Die Lokalisation der locker gekoppelten Einheiten nach ihrer Lage im ventralen oder dorsalen Bereich*

	dorsal in der raschen Phase		ventral in der raschen Phase	
	gefördert	gehemmt	gefördert	gehemmt
mit EP	6	5	2	1
ohne EP	4	6	1	2
insgesamt	10	11	3	3 = 27

aus denen zugleich die Verteilung über die einzelnen Quadranten des Hirnstammquerschnitts zu entnehmen ist (s. auch Abb. 7). Von 14 Einheiten ist die Lage durch Elektrolyse-Punkte genau und von 13 weiteren durch Einstichort oder die relative Lage zu E-Punkten näherungsweise bekannt. Was die Seitenverteilung anbelangt, so ist festzustellen, daß bei Linksnystagmus, wie er in allen Versuchen durch eine Vestibulariskernläsion rechts erzeugt worden ist, in der raschen Phase aktivierte locker

gekoppelte Einheiten sich rechts und links in praktisch gleicher Häufigkeit gefunden haben, während die in der raschen Phase gehemmten auf der rechten Seite überwiegen, was aber zu Schlußfolgerungen in Anbetracht des relativ kleinen Materials nicht berechtigt. Die Zahl aller gehemmten (14) und aller geförderten (13) Neurone hält sich die Waage, während unter den fest gekoppelten — möglicherweise durch den Fehler der kleinen Zahl — die gehemmten in der Minderheit waren⁵. Was die Verteilung zwischen dorsal und ventral anbelangt, so liegen mehr durch EP lokalisierte Einheiten dieses Typs dorsal (11) als ventral (3), wobei zu beachten wäre, daß möglicherweise zu den hier angeführten locker gekoppelten Einheiten solche gehören, die Beziehungen zum arousal-System nicht besitzen. Bezüglich der caudal-rostralen Verbreitung gilt das in der vorangehenden Arbeit von den festgekoppelten Neuronen Gesagte: Auch locker gekoppelte Einheiten haben sich von der unteren Olive bis herauf zum caudalen Mittelhirn gefunden.

Auch die abgebildeten Einheiten liegen an sehr verschiedenen Stellen. Von 4 der hier wiedergegebenen Registrierungen ist der Ableitepunkt durch histologische Kontrolle genau bekannt: Die in Abb. 1a dargestellte Einheit liegt in der medialen Reticularis dorsal unter dem Abducenskern auf der rechten Seite, die Einheit von Abb. 2a im rechten Triangularis (!) in der Ebene des Abducenskerns, die in Abb. 3c wiedergegebene Einheit in der medialen Reticularis rechts ungefähr in der Mitte der Dorsoventralachse in der Ebene des vorderen Poles des motorischen Trigeminuskerns, und die Einheit von Abb. 3, Teil d in der ventralen Hälfte der medialen Reticularis in der Ebene unmittelbar caudal vom Abducenskern. Bei den übrigen 4 Einheiten ist die Lage nur näherungsweise bekannt. Da der Einstich unter Augenkontrolle erfolgte, wissen wir so viel, daß es sich um Einheiten der medialen Reticularis handelt, und zwar in folgenden Niveaus: in Höhe des Abducenskerns (Abb. 2b), in Höhe des motorischen Trigeminuskerns (Abb. 3a und b), etwas vor der Ebene des Abducenskerns (Abb. 4) und in der Höhe des Abducenskerns (Abb. 4c).

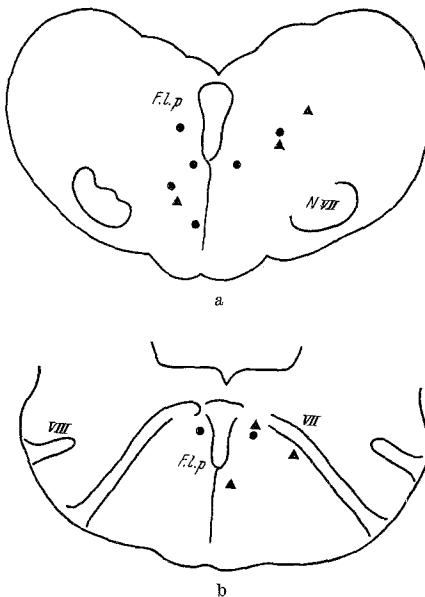


Abb. 7 a u. b. Lage der durch einen Elektrolysepunkt lokalisierten locker gekoppelten Nystagmus-abhängigen Neurone der Reticularis des Rhombencephalons. • mit der raschen Phase aktivierte, ▲ mit der raschen Phase gehemmte Neurone. a Schematischer Hirnstammquer schnitt in Niveau des Facialiskerns. b Querschnitt in Höhe des Nervus VII und zugleich des Abducenskerns. Einheiten benachbarter Niveaus wurden in die beiden abgebildeten Querschnitte (halbschematisch) des Hirnstamms hineinprojiziert. FL.p. Fasciculus long. post.; N.VII Nucleus nervi Facialis; VII Nervus VII; VIII Nervus VIII

Besprechung der Ergebnisse

Kennzeichen der in der vorliegenden Arbeit behandelten Einheiten des Rhombencephalons ist einmal die eingangs bereits im einzelnen geschilderte lockere Beziehung zu dem — in unseren Versuchen durch Läsion des rechten Vestibulariskerngebiets erzeugten — Nystagmus einerseits und die Abhängigkeit der Aktivität von Sinnesreizen verschiedener Qualitäten und damit wahrscheinlich vom arousal-Apparat andererseits.

Das ascendierende und zugleich aktivierende reticuläre System des Hirnstamms ist nach hinweisenden Arbeiten verschiedener Autoren^{13,10} von MORUZZI u. MAGOUN 1949 entdeckt worden. Durch die Reizung dieses Systems im Bereich des unteren Hirnstamms sind sowohl elektrophysiologisch (Desynchronisation des EEG bzw. ECG) als auch im Verhalten des Tieres die Zeichen der Weckreaktion („arousal-reaction“) und durch Läsion desselben umgekehrt Zeichen der Apathie und Schlafsucht⁹ zu erzeugen. Nachdem durch Registrierungen mit Makroelektroden im bulbären, mesencephalen und diencephalen Niveau der Formatio reticularis festgestellt worden war, daß durch verschiedene Afferenzen ein aktivierender Effekt erzielt werden kann^{6,16}, ist die Reticularis auch mittels der Mikroelektrode untersucht worden^{1,2,3,12,15}. Dabei hat sich herausgestellt, daß reticuläre Einheiten vom Kleinhirn^{2,12}, von der Hirnrinde^{1,2} sowie durch sensible³ und akustische¹ Reize beeinflußbar sind und daß eine *Konvergenz mehrerer Afferenzen auf ein und dasselbe Neuron* nicht ungewöhnlich ist. Was die Beziehung zur sensiblen Sphäre anbelangt, so ist häufig dieselbe Zelle von allen 4 Extremitäten her in ihrer Erregbarkeit veränderlich¹. Die Effekte gehen bei manchen Neuronen in Richtung der *Aktivierung*, bei anderen — seltener — in Richtung der *Hemmung*. Die Antwort — etwa nach Ischiadicureizen — kann aber auch komplizierter Art sein und in einer Frequenzsteigerung mit nachfolgender Hemmung bestehen², und es können irreguläre Fluktuationen anwachsender und abnehmender Frequenz im unspezifischen System am einzelnen Neuron beobachtet werden¹¹. Diese Beeinflussungen der reticulären Einheiten durch Reize verschiedener Qualität geschehen vielfach im Rahmen einer allgemeinen Weckreaktion.

Gehen wir nun zu einer Betrachtung unserer eigenen Untersuchungen über, so ist als wesentlichstes Resultat festzustellen, daß wir in der Reticularis des Rhombencephalons — wenn auch nicht auf den ventro-medialen Teil derselben beschränkt — Einheiten gefunden haben, die *einerseits durch sensible und akustische Reize beeinflußbar* sind und sich damit als vom arousal-System abhängig erweisen, und die *zugleich rhythmische Frequenzänderungen in lockerer Koppelung konform mit dem Nystagmus* erkennen lassen.

Während bereits die Beeinflußbarkeit — im wesentlichen Hemmbarkeit — bestimmter Reticulariseinheiten vom *Kleinhirn* her (durch anodische Polarisation) nachgewiesen worden ist^{2,11}, ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß eine weitere Afferenz derartiger Neurone der *Vestibularapparat* bilden kann. Bei einem Teil der Einheiten ist nach einem sensiblen oder akustischen Reiz oder auch im Gefolge einer Spontanerregung des Tieres eine *Frequenzzunahme* zu verzeichnen. Latenzzeitbestimmungen sind in unseren Registrierungen nicht möglich, da als Reiz meist ein leichtes Streichen über die Pfote diente, akustische Signale nur grob mit einer von der Hand betätigten Taste markiert und elektrische Reize nicht angewandt worden sind. Trotz der unscharfen Reizsetzung ergibt sich aus unseren Kurven, daß — jedenfalls nach leichtem Reiz — die „*arousal*“ mit einer relativ langen Latenz beginnt (s. Abb. 3 b), doch kommen auch kurze Latenzen vor (s. die „*Sofortentladungen*“ in Abb. 4). — Die gezählten Maximalfrequenzen liegen in der Größenordnung von 60—70/sec, wie sie auch von anderer Seite angegeben worden sind¹, doch sind etwas niedrigere Frequenzen häufiger. Fluktuierende Frequenzänderungen, wie sie MACHNE u. Mitarb. beschrieben haben, sind auch in unseren Registrierungen zu erkennen, sie stehen zum Teil mit dem Nystagmus im Zusammenhang, ereignen sich zum Teil aber unabhängig davon (s. Abb. 2 a Ende sowie 2 c). Wenn die „*arousal*“ in unseren Beobachtungen im Durchschnitt nicht sehr lange anhielt (in Abb. 2 16 sec; Abb. 3 etwa 10 sec; Abb. 6 15 sec), so liegt das vermutlich an der geringen Intensität des Reizes. Da die Tiere sich nur in leichter Narkose befanden oder aber nahezu wach waren, mußten wir motorische Abwehrreaktionen zu vermeiden suchen, damit die Mikroelektrode sich nicht von der Zelle entfernte. Aber nicht nur Frequenzsteigerungen, sondern auch bis zur Blockierung gehende *Hemmungen der Entladungen*, sei es im Gefolge spontan aufgetretener Erregungen, sei es unter dem Einfluß von Sinnesreizen, haben wir in Übereinstimmung mit v. BAUMGAERTEN u. MOLLICA sowie MACHNE, CALMA u. MAGOUN bei manchen Einheiten beobachten können.

Betrachten wir nun die Beziehungen zwischen dem Nystagmus und der Aktivität der hier registrierten Einheiten. Interessant ist zunächst die Tatsache, daß *diejenigen Einheiten, die durch die arousal aktiviert werden, auch im Zusammenhang mit der raschen Phase des Nystagmus eine Frequenzsteigerung erfahren, während durch die arousal gehemmte Einheiten durch die rasche Phase des Nystagmus ebenfalls in Richtung der Hemmung beeinflußt werden* (s. Abb. 5). Die rasche Phase hat hier demnach die gleiche Bedeutung wie ein anderweitiger Sinnesreiz oder eine kurzdauernde *arousal*, ein Hinweis in der Richtung, daß ihr, wie an anderer Stelle⁵ bereits hervorgehoben worden ist, ein *aktives*

Moment zukommen dürfte. Was die *zeitlichen Verhältnisse zwischen Augenruck und Entladungen der Einheiten* betrifft, so ist — trotz der relativ geringen Geschwindigkeit des Papiervorschubs — an verschiedenen Stellen zu sehen, daß die Frequenzsteigerung oder Frequenzabnahme der raschen Phase des Nystagmus nachfolgt (s. Abb. 2b, 3, 4b). (Eine Ausnahme macht in dieser Beziehung allerdings die Einheit der Abb. 6, da hier die Frequenzsteigerung in Zeile a und c — wie bei den festgekoppelten Einheiten — kurz vor dem Anfang der raschen Phase beginnt.) Die erwähnten Latenzen legen die Annahme nahe, daß die hier gefundenen Einheiten erst *sekundär* durch das dem Nystagmus zugrunde liegende neurophysiologische Geschehen angetrieben oder gehemmt werden, und daß zwischen dem „spezifischen“ vestibulären Funktionssystem und den hier gefundenen reticulären „unspezifischen“ Einheiten entweder etliche Synapsen eingeschaltet sind oder langsame elektrotonische Vorgänge als Zwischenglied dienen. Auch an die Mitwirkung humoraler Vorgänge ist zu denken.

Die zeitlichen Beziehungen zwischen Nystagmus und Aktivitätsänderung sind nicht konstant, sondern veränderlich, weswegen wir es für berechtigt hielten, hier von *locker gekoppelten* Nystagmus-abhängigen Einheiten zu sprechen. Aus Abb. 3 ist beispielsweise in dieser Hinsicht folgendes zu entnehmen: Bei niedrigem Pegel des Erregungszustandes der erfaßten Reticulariszelle folgen die Entladungen auf die rasche Phase mit relativ langer Latenz (s. Zeile a sowie die 2 letzten Rucke von Zeile c). Ist hingegen durch eine arousal die Grundfrequenz erhöht worden, so ist nicht nur die Zahl der Impulse pro Augenruck größer, sondern *die Frequenzsteigerung beginnt frühzeitiger*, wenn auch meistens nicht vor Ende oder während der raschen Phase (s. die 3 letzten Rucke in Zeile b). — Die beiden Faktoren: Intensität der Frequenzsteigerung und zeitlicher Beginn der Entladungen sind aber nicht fest miteinander verknüpft. Denn in Abb. 3, Zeile c, Anfang, erfolgt bei geringer Aktivierung der Entladungsbeginn nur wenig später als vorher (Zeile b, Ende) bei bestehender arousal. Übrigens wird *auch die Hemmung* der in Abb. 5a u. b registrierten Einheit *bei einer arousal etwas vorverlegt* (vgl. Zeile a mit b, letzter Ruck). *Im Rahmen der Weckreaktion wird also die rhythmische Frequenzänderung enger an das nystagmische Geschehen herangezogen.*

Beachtung verdienen jene Beobachtungen, nach denen sich der Einfluß der raschen Phase auf die Entladungsfrequenz der Zelle *je nach deren Erregungslage reziprok* gestalten kann. Im Falle der Abb. 6 hat die heftige Erregung nach einem initialen flüchtigen Hemmungseffekt (der in diesem Falle nur wahrscheinlich, in zwei anderen aber gesichert ist) eine *Aktivierung* der Einheit zur Folge, welche in der raschen Phase jeweils eine zusätzliche Verstärkung erfährt (a). *Bei absinkendem Erregungsniveau* sieht man dann flüchtig im Zusammenhang mit der raschen Phase

Hemmungswirkungen (b) und zuletzt bei sehr niedrigem Erregungsniveau der Zelle wieder Bahnungseffekte (c).

Unsere 3 Fälle, bei denen Förderung und Hemmung im Gefolge der raschen Phase bei der gleichen Einheit vorkamen, demonstrieren besonders klar die entscheidende *Bedeutung der Erregungslage für die Reaktion*, wobei vorerst offen bleiben muß, welche elektrophysiologischen Gegebenheiten hier wirksam sind.

Zwischen dem arousal-System und dem den Nystagmus steuernden Funktionssystem besteht eine eigenartige Wechselwirkung: *Im Rahmen der Weckreaktion werden einerseits Einheiten, sei es unterschwellig aktiviert* (s. Abb. 4), *sei es zum Feuern gebracht*, andererseits wird der Nystagmus häufig verstärkt oder aus der Latenz gehoben. *Der durch die arousal aktivierte nystagmische Rhythmus wirkt seinerseits auf die erregten Einheiten zurück* und zwar häufig derart, daß die rasche Phase eine zusätzliche Aktivierung mit sich bringt. Durch die arousal gehemmte Einheiten werden andererseits — wie wir oben gesehen haben — durch die rasche Phase des Nystagmus gehemmt.

Unsere Befunde machen es wahrscheinlich, daß der Vestibularapparat zum arousal-System ähnliche Beziehungen besitzt, wie dies von den sensiblen Bahnen her bekannt ist. Es wird heute angenommen, daß die sensiblen Bahnen Kollateralen an die Einheiten des arousal-Apparates abgeben^{6,16}. Mittels dieser Kollateralen, aber auch unter Einschaltung von Neuronenketten oder -kreisen¹ wird durch den sensiblen Reiz die allgemeine Weckreaktion in Gang gebracht, welche (z. B. nach Ischiadicuseinzelreiz) eine wesentlich längere Latenz hat als die primär im sensiblen Rindenfeld ankommende Welle. Auch das akustische System^{1,15} und das Kleinhirn^{2,11} (Lobus anterior) beeinflussen den reticulären Apparat. Wir können ergänzend heute feststellen, daß nach unseren Untersuchungen auch der Vestibularapparat eine und zwar vermutlich recht wichtige Afferenz des arousal-Systems darstellt (Einzelheiten s. in einer späteren Mitteilung). Zugleich bestätigen und ergänzen unsere Befunde das Phänomen der von mehreren Autoren^{1,2,12} an den Reticulariseinheiten nachgewiesenen *Konvergenz der Impulse verschiedener Funktionssysteme*: die hier registrierten Einheiten sind abhängig von sensiblen, akustischen und vestibulären Afferenzen zugleich.

Die Bedeutung der beschriebenen Einheiten zu präzisieren, ist schwierig. Immerhin leuchtet der Sinn einer Verknüpfung auch des vestibulären Apparates mit dem arousal-System ein. Da der Vestibularapparat bei der aufrechten Körperhaltung des Menschen ständig in Funktion sein muß, wird man annehmen dürfen, daß seine Aktivität offenbar ständig zur Wachhaltung des Organismus beiträgt. (Daß auch der *kontinuierliche* vestibuläre Afflux arousal-Einheiten innervieren kann, wird in der nachfolgenden Arbeit noch gezeigt werden.) Angesichts der

Provokation des Nystagmus im Zuge der Weckreaktion wird man aber auch damit rechnen können, daß umgekehrt das aktivierende System gleichsam die Reagibilität der zentralen Vertretungen des Vestibularapparates zu steuern vermag. Die nach tiefem Schlaf bei manchen Individuen nach dem Erheben zunächst noch störende Rumpfataxie könnte auf noch unzureichender Aktivierung auch der vestibulären Vertretungen im Hirnstamm beruhen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß vom unspezifischen System her auch andere sensorische Instanzen, so z. B. von Seiten der intralaminären Thalamuskerne die Erregbarkeit der Zellen des optischen Cortex⁸, beeinflußbar sind.

Was die Lokalisation der locker gekoppelten Einheiten anbelangt, so ist den im Befundteil gegebenen Ausführungen nur hinzuzufügen, daß man nach den Untersuchungen von MORUZZI u. MAGOUN¹⁴ eine Beschränkung dieser Einheiten auf die ventro-mediale Reticularis hätte erwarten sollen, die nach den Untersuchungen dieser Autoren im Querschnitt des Rhombencephalons das Feld von der unteren Olive bis zum ventralen Abschnitt des Längsbündels einnimmt. Wir haben diese Einheiten aber in Übereinstimmung mit anderen Autoren^{1,15} auch im dorsalen Abschnitt der medialen Reticularis und sogar im Vestibulariskerngebiet gefunden. An einem Zusammenhang mit dem arousal-Apparat kann gleichwohl auf Grund der beschriebenen Eigenschaften kaum gezweifelt werden.

Zusammenfassung

1. Im Rahmen von Untersuchungen über die Aktivität der Neurone des Rhombencephalons beim vestibulären Nystagmus wurden Elemente gefunden, welche nur eine *lockere Koppelung zum Nystagmus* erkennen lassen.

2. *Diese Neurone sind zugleich durch akustische und sensible Reize sowie durch spontane Erregungen des Tieres beeinflußbar* und erweisen sich damit als abhängig vom ascendierenden reticulären System des Hirnstamms (MORUZZI, MAGOUN 1949).

3. Der Einfluß des Nystagmus ist derart, daß *Einheiten, welche durch die arousal aktiviert werden, durch die rasche Phase des Nystagmus eine zusätzliche Frequenzsteigerung, die im Zuge der arousal gehemmten Einheiten hingegen eine Hemmung erfahren*. Die rasche Phase des Nystagmus hat also den gleichen Effekt wie etwa ein Sinnesreiz, ein Hinweis in der Richtung, daß ihr ein aktives Moment eigen ist.

4. Hinsichtlich der zeitlichen Beziehungen zwischen Nystagmus und Aktivitätsänderung ist festzustellen, daß relativ häufig die Nystagmusbedingte Frequenzzunahme der raschen Phase nachfolgt, was darauf hindeutet, daß diese Einheiten erst *sekundär* durch den nystagmischen

Rhythmus beeinflußt werden. Ferner ließ sich zeigen, daß *bei geringer Aktivität der Einheit die Latenz zwischen rascher Phase und Aktivierungsbeginn länger ist als bei arousal-bedingter Hebung des Erregungsniveaus.*

5. Bei einigen Einheiten konnten im Rahmen einer lang anhaltenden arousal *reziproke Einflüsse der raschen Phase* des Nystagmus auf die Aktivität festgestellt werden: Zunächst bei hoher Entladungsdichte Aktivierung durch den Augenruck, bei abklingender arousal vorübergehend Hemmungseffekte, schließlich bei nur noch unterschwelliger Erregung der Einheit wieder bahnende Einflüsse der raschen Phase. Diese Beispiele zeigen besonders sinnfällig die *Bedeutung der Erregungslage für die Reaktion des einzelnen Neurons.*

6. Nach den vorliegenden Untersuchungen stellt auch der *vestibuläre Apparat eine wichtige Afferenz des ascendierenden reticulären Systems* dar. Akustische, sensible und zentral-vestibuläre Einflüsse können auf die gleiche Einheit des ascendierenden reticulären Systems konvergieren. Zwischen Vestibularapparat und aktivierendem System besteht dabei eine eigenartige Wechselwirkung, soweit auf Grund der Beobachtungen der nystagmischen Einflüsse vermutet werden darf: *Durch die arousal wird a) der Nystagmus und b) die Einheit aktiviert, und die rasche Phase wirkt ihrerseits auf die Aktivität der Einheit zusätzlich verstärkend.*

7. *Lokalisiert* sind die Einheiten mit den beschriebenen Eigenchaften an verschiedenen Stellen des Rautenhirnquerschnitts, in der medialen Reticularis nicht nur ventral, sondern auch dorsal sowie auch im Vestibulariskerngebiet selbst.

Literatur

- ¹ AMASSIAN, E., and V. DEVITO: Unit activity in reticular formation and nearby structures. *J. of Neurophysiol.* **17**, 575—603 (1954). — ² v. BAUMGARTEN, R., A. MOLLICA u. G. MORUZZI: Modulierung der Entladungsfrequenz einzelner Zellen der Substantia reticularis durch corticofugale und cerebelläre Impulse. *Pflügers Arch.* **259**, 56—78 (1954). — ³ v. BAUMGARTEN, R., u. A. MOLLICA: Der Einfluß sensibler Reizung auf die Entladungsfrequenz kleinhirnabhängiger Reticulariszellen. *Pflügers Arch.* **259**, 79—96 (1954). — ⁴ DROOGLEEVER-FORTUYN, J., and R. STEFENS: On the anatomical relations of the intralaminar and midline cells of the thalamus. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **3**, 149—163 (1953). — ⁵ DUBENSING, F., u. K. P. SCHAEFER: Die Neuronenaktivität in der Formatio reticularis des Rhombencephalons beim vestibulären Nystagmus. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* **196**, 265—290 (1957). — ⁶ FRENCH, J. D., M. VERZEANO and H. W. MAGOUN: An extralemniscal sensory system in the brain. *Arch. of Neur.* **69**, 505—529 (1953). — ⁷ JASPER, H. H.: Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 405—19 (1949). — ⁸ JUNG, R., in: *Premier Congrès International des Sciences Neurologiques; seconde journée commune 148—79. Acta Medica Belgica*, Bruxelles 1957. — ⁹ LINDSLEY, D. B., J. BOWDEN and H. W. MAGOUN: Effect upon EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Elektroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 475—86 (1949). — ¹⁰ MAGOUN, H. W., and R. RHINES: An inhibitory

mechanism in the bulbar reticular formation. *J. of Neurophysiol.* **9**, 165—71 (1946). — ¹¹ MACHNE, X., J. CALMA and H. W. MAGOUN: Unit activity of central cephalic brain stem in EEG arousal. *J. of Neurophysiol.* **18**, 547—58 (1955). — ¹² MOLLICA, A., G. MORUZZI and R. NAQUET: Déscharges réticulaires induites par la polarisation du cervelet: leur rapports avec le tonus postural et la réaction d'éveil. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **5**, 571—84 (1953). — ¹³ MORISON, R. S., and E. W. DEMPSEY: A Study of thalamocortical relation. *Amer. J. Physiol.* **135**, 281—92 (1942). — ¹⁴ MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **1**, 455—73 (1949). — ¹⁵ SCHEIBEL, M., A. SCHEIBEL, A. MOLLICA and G. MORUZZI: Convergence and interaction of afferent Impulses on single units of reticular formation. *J. of Neurophysiol.* **18**, 308—331 (1955). — ¹⁶ STARZL, T. E., C. W. TAYLOR and H. W. MAGOUN: Collateral afferent excitation of reticular formation of brain stem. *J. of Neurophysiol.* **14**, 479—96 (1951).

Professor Dr. F. DUENSING u. Dr. K. P. SCHAEFER, Göttingen,
Universitäts-Nervenklinik, Neurophysiologische Abt.