

Aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Universität Freiburg i. Br.
(Prof. R. JUNG)

Konvergenz und gegenseitige Beeinflussung von Impulsen aus der Retina und den unspezifischen Thalamuskernen an einzelnen Neuronen des optischen Cortex

Von

OTTO CREUTZFELDT und HARUO AKIMOTO*

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. September 1957)

In der vorangehenden Arbeit wurden die Reaktionen von Neuronen des optischen Cortex auf elektrische Einzel- und Serienreize in Kernen des unspezifischen Thalamus dargestellt². An den gleichen Neuronen wurden auch die Lichtreaktionen geprüft und die *gegenseitige Beeinflussung von gleichzeitigen Licht- und Thalamusreizen* untersucht. Es fanden sich sowohl eine Konvergenz von spezifischen und unspezifischen Impulsen an denselben Neuronen als auch eine gegenseitige Beeinflussung im Sinne der Bahnung oder Hemmung, worüber wir bereits kurz berichtet haben^{1,7,9,21,22}. Die Ergebnisse sollen hier ausführlich dargestellt werden.

Die gegenseitige Beeinflussung von spezifischen und unspezifischen Impulsen in der Hirnrinde ist zuerst von DEMPSEY u. MORISON^{10,11} mit Makroelektroden untersucht worden. Sie konnten keine Beeinflussung von spezifischen und unspezifischen Afferenzen feststellen und glaubten deshalb, daß es sich um zwei völlig unabhängige Systeme handelte. JASPER u. AJMONE-MARSAN¹⁹ dagegen fanden an der Sehrinde mit Makroelektroden eine Beeinflussung der corticalen Effekte: Bahnung spezifischer evoked potentials durch unspezifische Thalamusreize und Depression unspezifischer Potentiale durch vorangehende spezifische Opticus- und Geniculatumreize. Eine Bahnung spezifischer neuronaler Reaktionen durch vorausgehende unspezifische Reize konnte LI²⁴ später auch an einzelnen Neuronen nachweisen. Doch konnten LI u. Mitarb.^{24,25} keine direkte Konvergenz von spezifischen und unspezifischen Impulsen am gleichen Neuron feststellen. In einer jüngst erschienenen Literaturübersicht kommt BUSER^{4a} zu dem Schluß: Mit Ausnahme der anfänglichen Beobachtung von MORISON u. DEMPSEY^{10,11} lassen die verschiedenen Versuche die Möglichkeit eines (unspezifischen) Einflusses auf die Sinnesempfindung vermuten.

* o. Prof. der Neuropsychiatrie an der Universität Kanazawa, Japan. Guest
der Abteilung.

Methodik

Da die gleichen Neurone wie in der vorhergehenden Arbeit untersucht wurden, sei zur Versuchsanordnung und Reiz- und Ableitemethodik im einzelnen auf diese verwiesen². — Die *Lichtreizung* der Retina geschah in der in unserem Laboratorium standardisierten Weise mit homogenem, annähernd weißem Dauerlicht von 500 Lux, das durch eine vor das Auge gestellte Milchglasscheibe diffus über das ganze Gesichtsfeld verteilt war. Außerdem wurden kurze Lichtblitze³ von unter 1 msec Dauer und 3000—12000 Lux gegeben. Jedes Neuron wurde zuerst auf seine Lichtreaktion, zweitens auf seine Thalamusreaktion untersucht, und dann wurden Thalamusreize während Dunkelheit und während Belichtung sowie Lichtreize vor, während und nach Thalamusreizung verschiedener Frequenz durchgeführt. Bei den Blitz-Thalamusreizkombinationen handelte es sich um Simultanreize*.

Ergebnisse

A. Statistik

(Siehe Tab. 1 in der vorhergehenden Arbeit² und Tab. 1 dieser Arbeit). Es wurden 81 Neurone ausgiebig registriert; davon wurden *75 auf ihre Lichtreaktion untersucht*. Wir fanden *14 A-Neurone, 34 B-, 4 C-, 10 D- und 13 E-Neurone* entsprechend der in früheren Arbeiten^{3,20,21,22} von JUNG u. Mitarb. gegebenen Einteilung der Reaktionstypen auf Lichtreize. Lediglich der prozentuale Anteil der A-Neurone ist in unseren Versuchen kleiner als der von JUNG u. BAUMGARTNER²⁰ in ihrem Material gefundene. Dies hängt damit zusammen, daß sich manche Neurone, die auf einen einfachen Dauerlichtreiz nicht reagieren, durch rhythmische Lichtreize (Flimmerlicht) doch aktivieren lassen, wie wir mit GRÜSSER gefunden haben^{17,21}. Die Reaktionstypen nach elektrischen Reizen im unspezifischen Thalamus, und ihre prozentuale Verteilung wurden in der vorhergehenden Arbeit² dargestellt.

*Von 75 Neuronen ließen sich 50 Neurone sowohl durch Lichtreize als auch durch elektrische Reize in unspezifischen Thalamuskernen** aktivieren. Es läßt sich also bei 68% oder etwa 2/3 der Neurone des optischen Cortex eine Konvergenz spezifischer und unspezifischer Impulse feststellen.* In Abb. 1 ist ein Beispiel hierfür dargestellt. Es handelt sich um ein E-Neuron, bei dem die off-Reaktion stärker als die on-Reaktion ausgeprägt ist (oberste Reihe). Auf Thalamuseinzelreize reagiert das Neuron nur schwach nach Typ III, während es auf 100/sec-Reize mit einem typischen neuronalen arousal² antwortet.

Statistisch bestehen keine sicheren Differenzen in der Verteilung der Konvergenz bei den verschiedenen Lichtreaktionstypen, wie aus Tab. 1

* Bei den Versuchen half uns der Institutsmechaniker, Herr HERMANN KAPP, dem wir auch an dieser Stelle für seine aufopfernde Mithilfe danken wollen.

** Wir sprechen im folgenden stets von „unspezifischen Thalamusreizen“ und meinen damit elektrische Reize in den unspezifischen und vorderen Thalamuskernen. Über die Lokalisation der Reizelektroden siehe im einzelnen Tab. 1 in der vorhergehenden Arbeit².

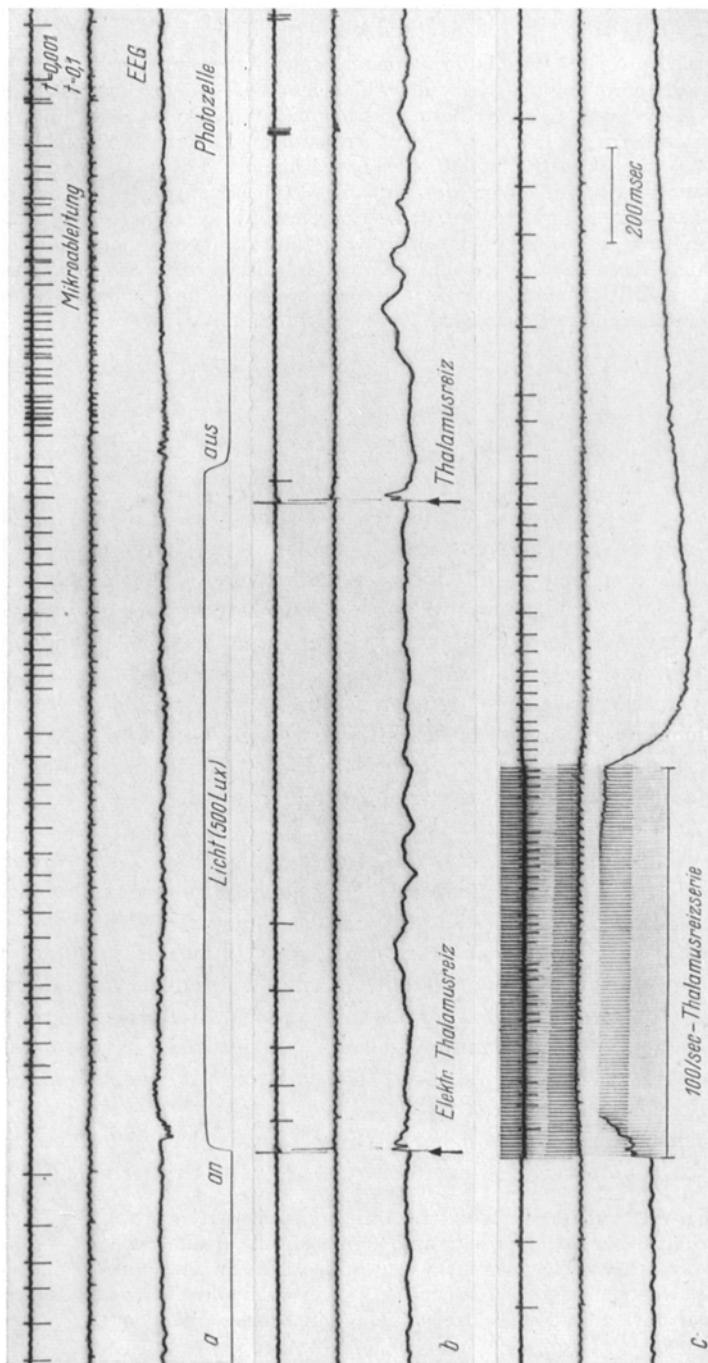


Abb. 1 a—c. Konvergenz von spezifischen und unspezifischen Impulsen am gleichen Neuron: E-Neuron des optischen Cortex, das auch durch Thalamustreizung zu aktivieren ist. — Käze MK 55/2, encéphale isolé, optische Cortex. — a. Lichtreizung: Nach präexcitatorischer Hemmung leichte on- und stärkere off-Reaktion des Neurons. b Intrataminiäre Thalamusreize. Schwache, inkonstante Reaktion nach Typ III. c Intrataminiäre Thalamusreize gleicher Intensität, 100/sec: Typisches „neuronales arousal“ mit reizüberdauernder Zunahme der Entladungsfrequenz. — Einzelheiten siehe Text.

hervorgeht. Auch besteht keine Korrelation zwischen Lichtreaktions- und Thalamusreaktionsmustern. In unserem Material fällt lediglich auf, daß von 13 E-Neuronen 12 Konvergenz und 10 Thalamusreaktion nach Typ II zeigten. Doch ist dieser Befund nicht statistisch gesichert.

Tabelle 1. *Korrelationstabelle (Lichtreaktionstypen und Reaktionen nach Thalamuseinzelreizen)*

Es finden sich keine sicheren Korrelationen zwischen den Lichtreaktionstypen und den Thalamusreaktionstypen (siehe Text)

Lichttyp	Zahl	Reaktionstyp bei Thalamuseinzelreiz						Direkte Konvergenz am gleichen Neuron
		I (keine reizeckoppelte Reaktion)	II (rhythmische Aktivierung)	III (kontinuierliche Aktivierung)	IV (frühe Primärentladung)	V (primäre Hemmung)	Nicht klassifiziert mit Thalamuseinzelreizung	
A	14	6	6	1	1	0	0	0 + 14 — 28 + 5 — 4 + 0 — 6 + 4 — 12 + 0 —
B (on)	34	10	14	2	3	3	2	
C	4	0	0	2	0	2	0	
D (off)	10	4	2	2	1	0	1	
E (on-off)	13	1	10	1	0	0	1	
Nicht lichtklassifiziert .	6	1	3	0	1	1	0	
Summe	81	22	35	8	6	6	4	50 + 23 —

Wenn man die Neurone auszählt, bei denen sich die retinalen und unspezifisch-thalamischen Erregungen *gegenseitig beeinflussen* und modifizieren, kommt man auf die gleiche Verteilung. Unter 57 Neuronen fanden sich 39 oder 68% mit gegenseitiger Beeinflussung.

B. Gegenseitige Beeinflussung unspezifisch-thalamischer und retinaler Erregungen

Bei der gegenseitigen Beeinflussung handelt es sich stets um eine quantitative Beeinflussung im Sinne der Bahnung oder Hemmung. Dies soll an einigen Beispielen gezeigt werden.

Abb. 2 zeigt zwei Neurone, deren Reaktionsmuster auf Thalamuseinzelreize mittels einer Frequenzanalyse dargestellt wurden. Bei dem oberen Neuron handelt es sich um eine Reaktion nach Typ III, bei dem unteren nach Typ II. Das obere Neuron reagierte nicht auf isolierte Lichtreize, es handelt sich also nach den üblichen Kriterien²⁰ um ein

A-Neuron. Trotzdem ist die Reaktion auf den Thalamusreiz durch Licht gehemmt und bei Dunkelheit gebahnt. Bei dem unteren Neuron handelt es sich um ein B-Neuron, hier ist die Thalamusreaktion durch Licht entsprechend der höheren Grundfrequenz gebahnt und umgekehrt in Dunkelheit gehemmt. Das Beispiel des A-Neurons zeigt, daß an einzelnen Neuronen, die auf einen Lichtreiz allein nicht nachweisbar reagieren, dennoch

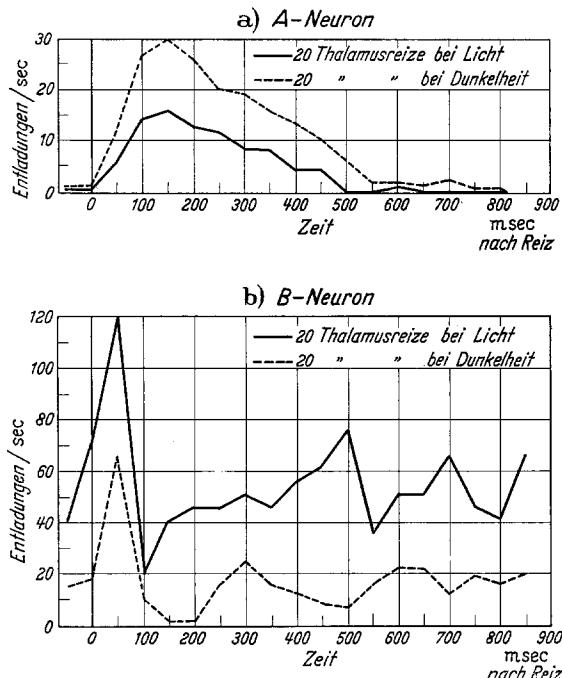


Abb. 2 a u. b. Frequenzanalysen von zwei verschiedenen Neuronen des optischen Cortex nach elektrischen Einzelreizen im intralaminären Thalamus. — Ordinate: Entladungen/sec (ausgezählt in 50 msec-Abständen), Abszisse: Zeit nach Reiz in msec. a A-Neuron, das auf einzelne Thalamusreize nach Typ III reagiert. Bei Licht schwächere Thalamusreaktion als bei Dunkelheit (latentes D-Neuron). (MK 29/4, Reiz N. centr. lat. und paraventr. post.) — b B-Neuron, das auf einzelne Thalamusreize nach Typ II reagiert. Bei Licht ist die Thalamusreaktion entsprechend der erhöhten Grundfrequenz verstärkt (MK 26/3, Reiz N. centr. med. und N. paraventr.)

unterschwellige bahnende oder hemmende retinale Impulse anlangen, die erst bei gleichzeitiger Reizung anderer Afferenzen erkennbar werden. Wegen dieser unterschwelligen retinalen Beeinflussung bezeichnen wir diese Neurone als „latente“ D- bzw. B-Neurone. In unserem Material waren die latenten D-Neurone häufiger als die latenten B-Neurone.

Bei einigen Neuronen mit niedriger Grundfrequenz führte der Lichtreiz nur zu einer schwachen Reaktion, die während des Versuches kaum zu erkennen war. Erst nach Aktivierung der Durchschnittsfrequenz durch Thalamusreiz wurde die Lichtreaktion deutlich bemerkbar. Ein Beispiel hierfür zeigt Abb. 3. In a ist eine Frequenzanalyse dieses Neurons über

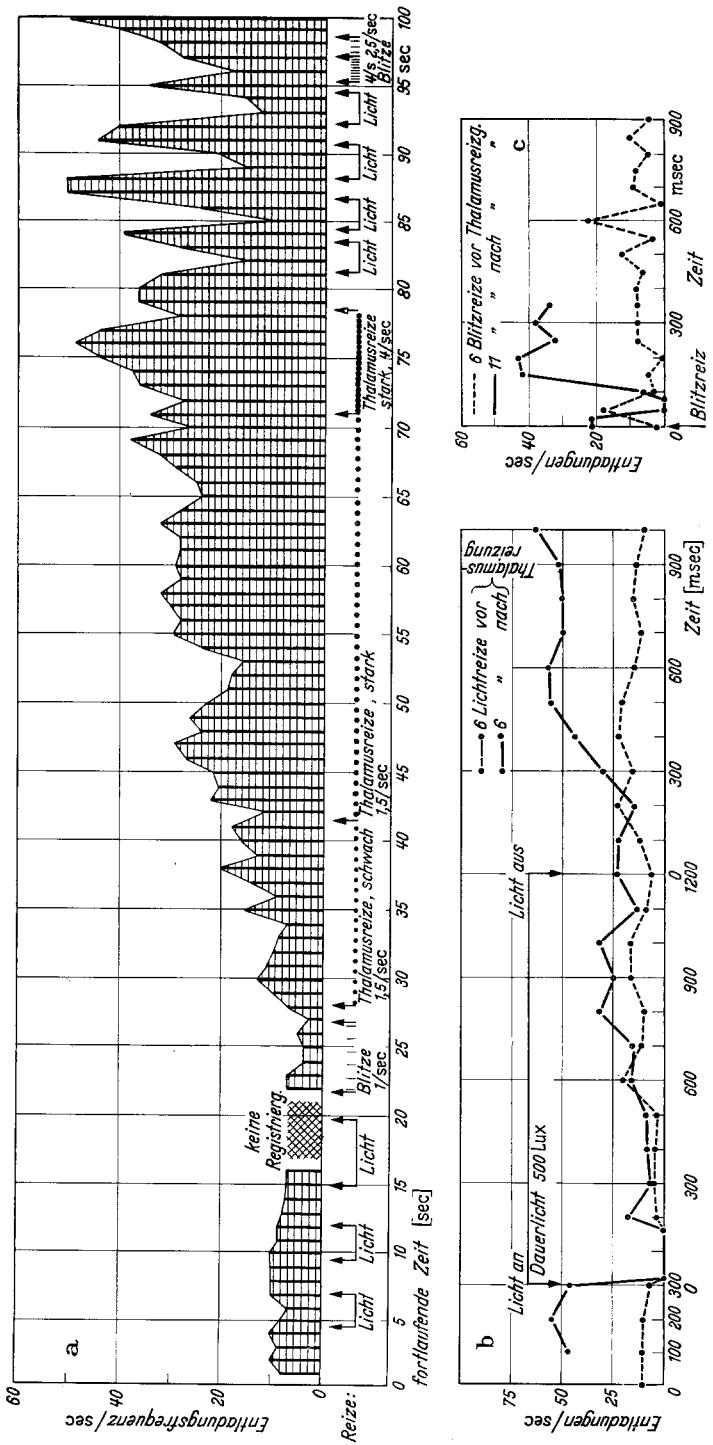


Abb. 3a—c. Verschärfung der Lichtreaktion eines D-Neurons nach Aktivierung durch elektrische Reize im unspezifischen Thalamus. (N. parataen. und N. interantero-dorsals, MK 33/7 b und 8a). — a. Fortlaufende Frequenzanalyse. In Ruhe entlädt das Neuron mit durchschnittlich 10/sec, keine wesentliche Veränderung der Frequenz durch Lichtreize, Blitzreize führen zu einer leichten Frequenzminderung. Schwache Thalamusreize (1,5/sec) führen zu einer leichten, stärkere zu einer deutlichen, und stärkere und schnellere zu einer starken Frequenzbeschleunigung der Entladungen. Lichtreize nach dieser Aktivierung bewirken eine starke Hemmung (D-Neuron). — b Frequenzanalyse von Belichtungseffekten vor (— — —) und nach (— — —) Thalamusreizung, Durchschnittskurven von 6 Blitzreizen. On- und off-Reaktion des D-Neurons sind nach Thalamusaktivierung deutlicher zu erkennen. c Das gleiche mit Blitzreizen. Die Mittelwertskurve von 11 Blitzreaktionen ergibt keine sichere Reaktion vor Thalamusreizung, während nachher der Effekt eindeutig im Sinne eines D-Neurons zu erkennen ist

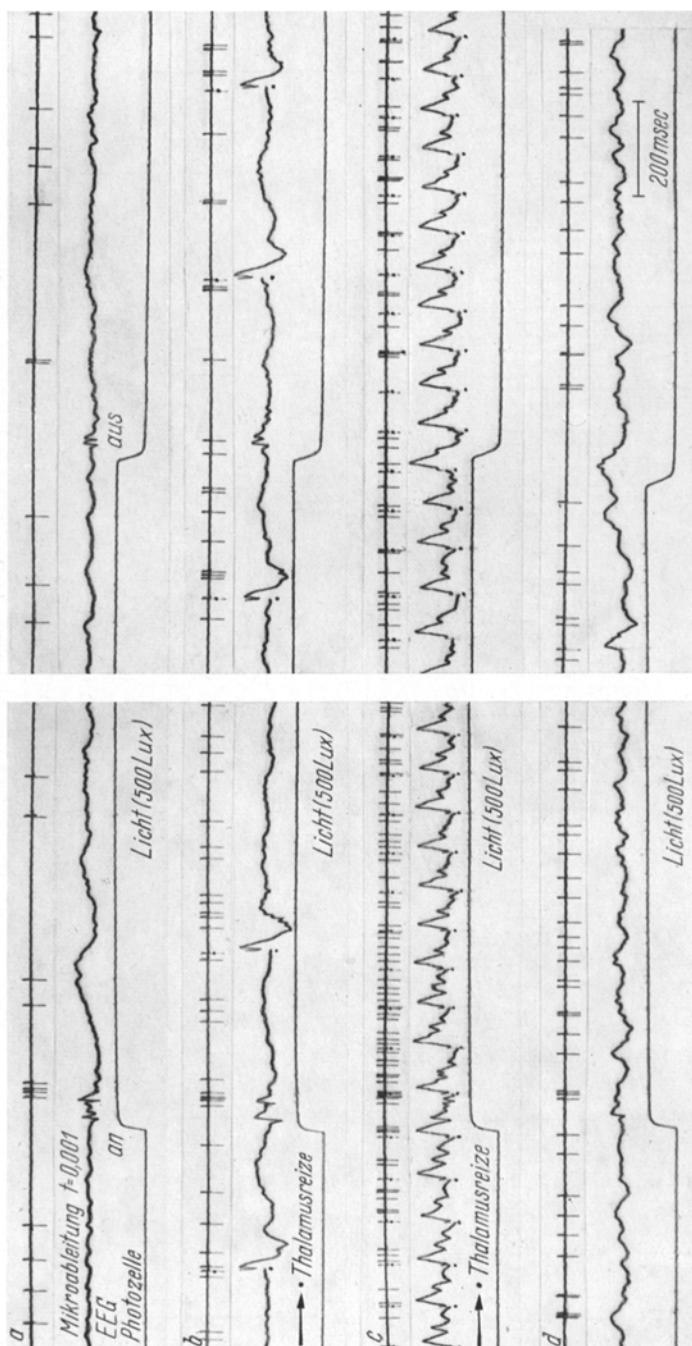


Abb. 4a—d. *Vergütung eines Lichteffektes bei einem B-Neuron durch gleichzeitige elektrische Reizung im unspezifischen Thalamus (N. ventr. med. und N. centrum med., MK 53/11).* — a. Lichtreaktion vor Thalamusreizung (schwache, schnell adaptierende on-Reaktion), b während 1,4 sec. und c während 11 sec. Thalamusreizung. Sowohl die on-Reaktion als auch die Dauerlichtreaktion wird infolge der Thalamusaktivierung verstärkt. — d. 1 sec. nach Reizende: Noch immer leichte Erhöhung der Grundfrequenz und entsprechende Verstärkung der Lichtreaktion. — Elektrisches Reizartefakt durch Punkt gekennzeichnet

100 sec dargestellt. Die Ruhefrequenz beträgt etwa 10/sec, Lichtreize führen zu einer kaum erkennbaren Veränderung der Grundfrequenz (siehe auch b). Durch schwache Thalamuseinzelreize wird die Durchschnittsfrequenz zunehmend beschleunigt, deutlicher noch durch stärkere und schnellere Reize. Gibt man jetzt nach Beendigung der Thalamusreizung bei dem aktivierten Neuron Lichtreize, so ist die Hemmung

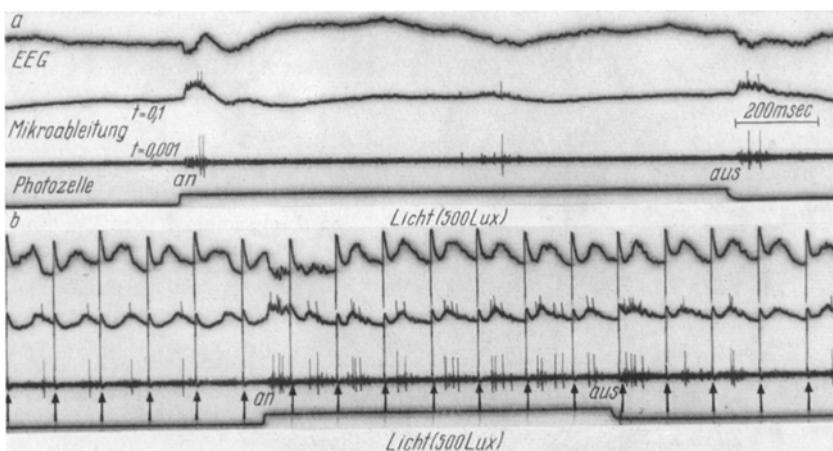


Abb. 5 a u. b. Gegenseitige Potenzierung von gleichzeitigem Licht- und Thalamusreizeffekt bei einem auf den jeweils isolierten Reiz nur schwach reagierenden E-Neuron (MH 21/z). a Bei Licht an und aus nur kurze, schwache on- und off-Reaktion. Die EEG-Reaktion zeigt, daß es sich um einen leicht ischämischen Cortex handelt. b Rhythmische Thalamusreize (9/sec) führen zu einer nur schwachen Reizsynchronisation mit weniger als einer Entladung pro Reiz. Bei gleichzeitiger Lichtreizung sind sowohl die on- als auch die Thalamusreaktionen für die Dauer des Lichtreizes verstärkt, und zwar stärker, als einer Addition beider Reizeffekte entsprechen würde (Potenzierung)

durch Licht deutlich erkennbar, da sie sich bei der erhöhten Grundfrequenz weiterhin durchsetzt und bei der Analyse besser absetzt. Das gleiche läßt sich auch mit Blitzreizen nachweisen (c).

Im Idealfall ist die Bahnung des Lichtreizes durch den unspezifischen Thalamusreiz etwa proportional der Zunahme der Aktivierung der Grundfrequenz, wie das Beispiel Abb. 4 zeigt. Es handelt sich um ein nur schwach reagierendes B-Neuron. Durch einzelne Thalamusreize wird es gering aktiviert, gleichzeitig ist die Lichtreaktion etwas deutlicher ausgeprägt (b). Bei 11/sec-Thalamusreizen ist die durchschnittliche Entladungsfrequenz noch mehr erhöht, und entsprechend ist eine starke Bahnung des Belichtungseffektes vorhanden (c), die nach Reizende noch eine gewisse Zeit anhält (d). An diesem Beispiel ist auch zu sehen, daß die Adaptation auf einen Dauerlichtreiz während rhythmischer Thalamusreize wesentlich geringer ist als vor der Reizung. Diese Aufhebung der corticalen Adaptation an einen Dauerlichtreiz ist ein regelmäßigerer

Befund als eine Verstärkung des kurzen on- oder off-Effektes. Sie ist besonders gut in Abb. 5 zu erkennen, wo ein E-Neuron in einem ischämischen Cortex abgebildet ist. Hier führte der Lichtreiz allein nur zu einer kurzen on- und off-Reaktion und der rhythmische Thalamusreiz zu einer

schwachen Reizsynchronisation mit je einer Entladung zusammen mit der recruiting-Welle. Licht- und Thalamusreiz zusammen potenzieren sich jedoch und diese Potenzierung hält den ganzen Lichtreiz über an.

Posttetanisch findet sich nur selten eine deutliche Bahnung des Lichtreizes. Ein Beispiel ist in Abb. 6 dargestellt. Hier ist nur der on-Effekt etwas verstärkt, während die Adaptation nicht wesentlich verändert ist.

Die dargestellten Beispiele stellen besonders typische Fälle dar. Es muß aber betont werden, daß sich im einzelnen sehr verschiedenartige Kombinationen ergeben können und vor allem, daß große Variationen in der Intensität der Kombinationseffekte vorhanden sein können. Sowohl bei verschiedenen Neuronen des gleichen Versuches als auch bei Vergleich verschiedener Versuche. Man kann jedoch sagen, daß in den Versuchen, in denen regelmäßige Thalamusreiz- und Lichteffekte vorhanden sind, auch gute Kombinationseffekte vorhanden sind. Häufig kommen diese besonders klar zum Ausdruck bei solchen Versuchen, bei denen die Hirnrinde leicht

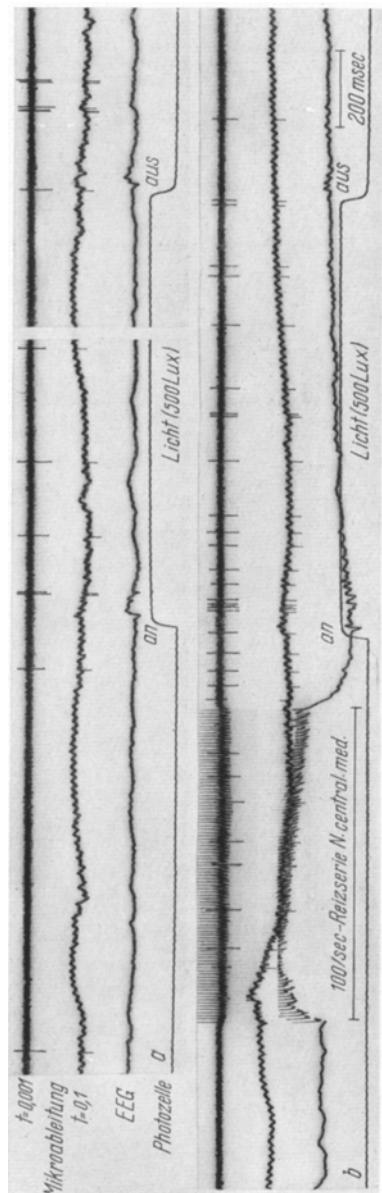


Abb. 6 a u. b. *Posttetanische Aktivierung der on-Reaktion eines B-Neurons*. Reizelektroden: N. ventr. med. und N. cent. med. (MK 53/15). — a Schwache on-Reaktion mit 2 Spikes vor Thalamusreizung. b Leichtes neuronales arousal bei 100/lux-Phototaxis. Der kurz danach gegebene Lichtreiz wird mit statt mit 2 initialen Spikes nach „Licht an“ beantwortet. Ein 5. Spike in der Primärentladung ist wahrscheinlich von einem anderen Neuron

geschädigt ist (durch leichte Hypoxie oder ähnliches), da dann die Potenzierung der Kombinationsreize deutlicher hervortritt gegenüber der insgesamt schwachen Grundaktivität (siehe Abb. 5).

C. Gleichzeitige Blitz- und unspezifische Thalamusreize

Da der Blitzreiz, dessen corticale Reizantwortung von BAUMGARTNER³ ausführlich dargestellt wurde, mit seiner kurzen Belichtungsdauer

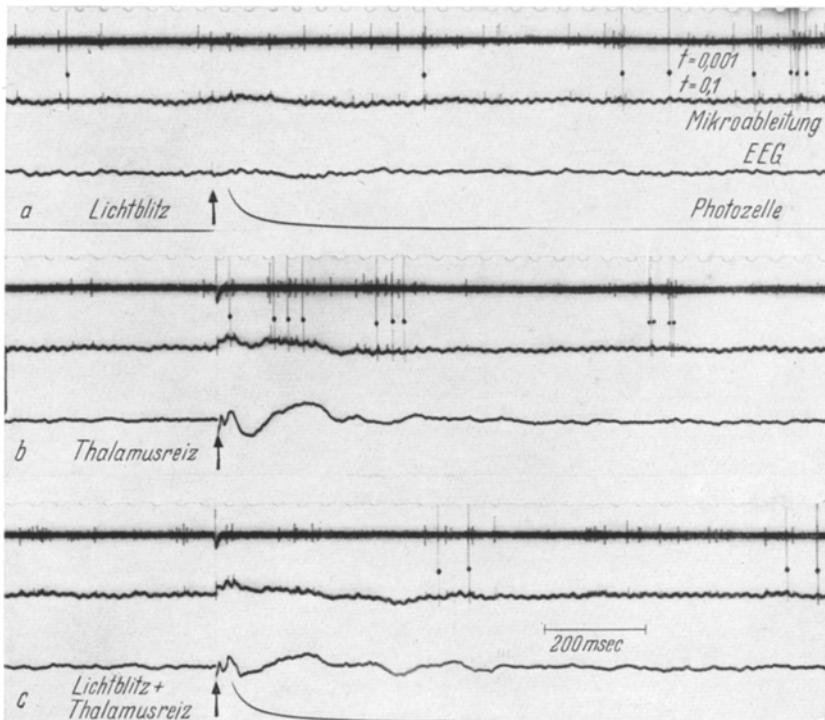


Abb. 7 a—c. Unterdrückung des Thalamusreizeffektes durch gleichzeitigen Blitzreiz bei einem D-Neuron (MK 54/2, Reiz: N. paracentr.). Ableitung mehrerer Neurone, das größte ist das D-Neuron (durch schwarzen Punkt gekennzeichnet). — a Blitz allein führt zu einer 400 msec langen Entladungspause, die bei dem selten entladenden Neuron nur bei statistischer Auswertung sicher erkennbar ist. — b Reaktion auf einen einzelnen Thalamusreiz nach Typ II, beachte die Synchronisierung auch der kleineren Neurone. — c Bei gleichzeitiger Blitz- und Thalamusreizung wird durch den hemmenden Lichteffekt der Thalamuseffekt bei dem großen D-Neuron unterdrückt, während bei den kleineren Neuronen die Thalamusreaktion noch erkennbar ist

von weniger als 1 msec Dauer am ehesten einem elektrischen Reiz vergleichbar ist, untersuchten wir Reizkombinationen von Blitz- und unspezifischen elektrischen Thalamusreizen. Gegeneinander verschobene Reize haben wir bisher nicht ausreichend untersucht und beschränken uns hier deswegen nur auf die Darstellung simultaner Blitz- und Thalamusreize.

In 15 Versuchen wurden 48 Neurone mit gleichzeitigen Blitz- und Thalamusreizen registriert. Nur bei 18 Neuronen, d. i. 38%, fand sich eine Änderung der Blitzreaktion durch den gleichzeitigen Thalamusreiz. Im einzelnen sahen wir verschiedene Kombinations- und Überlagerungsphänomene der konvergierenden Erregungen. *Die primäre Blitzantwort eines B- oder E-Neurons wurde meistens nicht verändert.* Wenn auch der Thalamusreiz eine primäre Aktivierung hervorruft (Typ II), dann wird diese meistens von der primären Blitzantwort, deren Latenz in der Regel kürzer ist, verändert. Die primäre Thalamusantwort kann auch in die

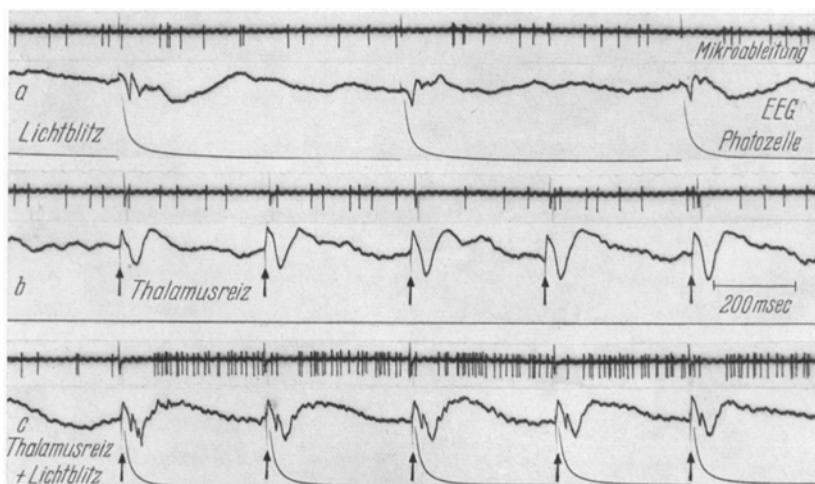


Abb. 8a—c. Potenzierung gleichzeitiger Blitz- und Thalamusreaktion bei einem D-Neuron (MK 55/11, Reiz intralaminärer Thalamus, histologisch nicht untersucht). a Schwach ausgeprägte Blitzreaktion bei einem D-Neuron mit primärer Hemmung und Nachaktivierung nach 100 msec. b Schwache Thalamusreaktion nach Typ V (primäre Hemmung), die formal der Blitzreaktion ähnelt. c Kombination beider Reize führt zu einer deutlichen Potenzierung der Nachaktivierung, die weit über die einfache Addition beider Reizeffekte hinausgeht.

postexcitatorische Hemmung der Blitzantwort fallen und dann ausbleiben. Eine Addition der primären Reizantworten, die man auf Grund unserer ersten Beschreibung algebraischer Summation annehmen konnte⁹, läßt sich nur in sehr seltenen Fällen nachweisen. Dagegen läßt sich häufiger eine gegenseitige Verstärkung der sekundären Antworten feststellen²¹, meistens ohne erkennbare algebraische Summation, die offenbar durch präsynaptische Occlusion verhindert wird.

Interessant sind *Reizkombinationen mit D-Neuronen*, da sich hier nachweisen läßt, daß es sich bei der primären Hemmung des D-Neurons durch Licht tatsächlich um eine aktive Hemmung handelt und nicht nur um ein „Weniger an Erregung“. In Abb. 7 sind gleichzeitig mehrere Neurone abgeleitet. Bei dem größten, das durch einen Punkt gekennzeichnet

wurde, handelt es sich um ein spontan wenig aktives D-Neuron, das durch einen Blitzreiz für 400—500 msec gehemmt wird (a). Ein Thalamusreiz führt zu einer Reaktion nach Typ II. Bei gleichzeitiger Blitz- und Thalamusreizung wird diese Thalamusreaktion durch den hemmenden Effekt des Blitzreizes ganz unterdrückt. Das Umgekehrte, eine Hemmung der Blitzreaktion eines B-Neurons durch einen primär hemmenden Thalamusreiz haben wir dagegen nie gesehen. Offenbar ist die primäre Blitzaktivierung bei B-Neuronen so durchschlagend, daß sie durch einen nur leicht hemmenden unspezifischen Impuls nicht unterdrückt werden kann.

Abschließend ist noch ein Beispiel darzustellen, bei dem sich Spätaktivierungen aus beiden Systemen nicht nur addieren, sondern eher *potenzieren* (nicht im mathematischen Sinne, sondern im physiologischen Sprachgebrauch ähnlich der posttetanic potentiation). Abb. 8 zeigt ein D-Neuron, das nach einer Latenz von etwa 10 msec durch den Blitzreiz für 100—120 msec gehemmt wird. Die postinhibitorische Aktivierung ist nur gering ausgeprägt. Ein Thalamusreiz führt ebenfalls zu einer leichten primären Hemmung mit schwacher postinhibitorischer Aktivierung, die allerdings erst bei statistischer Auswertung zum Ausdruck kommt. Bei Simultanreizung von Blitz- und Thalamusreizen potenziert sich die postinhibitorische Aktivierung beider Reize zu einer massiven Nachentladung.

Besprechung der Ergebnisse

A. Konvergenz spezifischer und unspezifischer Afferenzen an corticalen Neuronen

Im optischen Cortex zeigten unsere Experimente bei etwa *zwei Dritteln* der abgeleiteten Neurone eine Konvergenz von Impulsen aus der Retina und den unspezifischen Thalamuskernen. Neurone aller früher beschriebenen Reaktionstypen auf unspezifische Lichtreize (A, B, C, D, E) konnten auch durch unspezifische Impulse aus dem Thalamus entladen werden. Eine bestimmte Korrelation zwischen primär hemmenden oder aktivierenden Reaktionen beider Afferenzen ließ sich bisher nicht feststellen. Die Zahl $\frac{2}{3}$ zeigt zwar die Häufigkeit spezifisch-retinaler und unspezifisch-thalamischer Konvergenz im optischen Cortex, bedarf aber noch einer statistischen Sicherung an größeren Zahlen von Neuronen. Dies um so mehr, als zwischen den einzelnen Versuchen große Unterschiede bestanden.

Im Gegensatz zu unseren Befunden am optischen Cortex fanden Li u. Mitarb.²⁵ im sensomotorischen Cortex keine direkte Konvergenz: dieselben Neurone konnten nicht von beiden Systemen, den spezifischen und unspezifischen Afferenzen, entladen werden, sondern

jeweils nur von *einer* Art der Afferenz. Es muß vorläufig offen bleiben, ob es sich bei diesen Befunden um funktionelle Differenzen der optischen und der somatosensorischen Hirnrinde handelt oder um methodisch bedingte Unterschiede, da L_i u. Mitarb. auch für die spezifische Reizung elektrische Reize in den afferenten somatosensorischen Kernen benutzten. Jedenfalls ist nach den neuesten histologischen Untersuchungen von SHOLL²⁶ eine Konvergenz, wie wir sie beobachteten, sehr wahrscheinlich. Denn nach SHOLL hat eine einzige afferente Faser ein „Konnektives Feld“ von etwa 5000 Neuronen, wodurch sich im einzelnen kaum übersehbare Überlappungen ergeben. — Ob und wie viele Zwischenneurone bei den konvergenten Impulsen beider Systeme eingeschaltet sind, muß offen bleiben, da der intracorticale Leitungsmechanismus dieser Neuronensysteme noch nicht geklärt ist.

B. Direkte und indirekte gegenseitige Beeinflussung

Mit der Unterscheidung der „direkten“ und „indirekten“ Konvergenz spezifischer und unspezifischer Impulse ist lediglich eine quantitative Differenzierung gemeint. Unter „direkter Konvergenz“ verstehen wir, daß ein Neuron sowohl durch einen unspezifischen Thalamus- als auch durch einen Lichtreiz allein beeinflußt wird. „Indirekt“ meint, daß das Neuron bei isolierten Reizen entweder nur auf den Thalamus- oder nur auf den Lichtreiz antwortet, diese Reizbeantwortung jedoch durch kombinierte Reizung moduliert werden kann (z. B. Abb. 2). Es gibt hier gleitende Übergänge (vgl. Abb. 3, 7 u. 8). Wir erklären uns diese indirekte Konvergenz ebenso wie die *Potenzierungseffekte* (Abb. 5 u. 8) am einfachsten dadurch, daß wir außer der Erregungsverarbeitung konvergierender Impulse durch Addition von Aktivierung und Hemmung oder durch Okklusion noch eine *Hemmung bremsender Mechanismen* annehmen. Diese würde eine verstärkte Reizbeantwortung über eine einfache Addition direkt aktivierender und hemmender Impulse hinaus zulassen und braucht die Spontanaktivität nicht wesentlich zu verändern.

C. Zur neurophysiologischen Deutung des synaptischen Konvergenzmechanismus

Im ersten Teil der Arbeit² wurden bereits grundsätzliche Unterschiede der neuronalen Reaktionen auf spezifische und unspezifische Afferenzen erwähnt: Die *spezifischen* retinalen Afferenzen zeigen konstantere und ausgeprägte Reaktionen und meist kürzere Latenzzzeiten. Ferner kann ein Teil der corticalen Neurone bei elektrischer Opticus-Reizung nach neueren Versuchen von GRÜTZNER u. GRÜSSER^{17a} auch sehr hohen Reizfrequenzen folgen, die mit über 100/sec weit oberhalb der physiologischen Fusionsfrequenzen liegen. Nach *unspezifischen* Thalamusreizen finden sich dagegen meist inkonstante und weniger ausgeprägte Reaktionen, vorwiegend

lange Latenzen und kein regelmäßiges Folgen bei Reizfrequenzen über 15—25/sec. Ferner zeigt sich, daß die verschiedenen Reaktionstypen nach Lichtreizen (A, B, C, D und E-Neurone) keine eindeutige Korrelation zu den verschiedenen Reaktionstypen nach Thalamusreizen haben (s. Tab. 1). *Primäre Aktivierung* (B für Licht, II, III, IV für Thalamusreize) oder *Hemmungsphasen* (C, D, E für Licht, V für Thalamus) oder *fehlende Reaktionen* (A für Licht, I für Thalamus) sind für beide Reizarten nicht an denselben Neuronen gleichartig wirksam (vgl. Tab. 1²). Diese Befunde machen es sehr unwahrscheinlich, daß die Konvergenz der Impulse an den gleichen synaptischen Endigungsfeldern der registrierten Neurone stattfindet.

Zwei Hypothesen bieten sich an: 1. *Präsynaptische Konvergenz* von Erregung und Hemmung, sei es in subcorticalen oder corticalen Regionen, 2. *Verschiedenartige synaptische Mechanismen der spezifischen und unspezifischen Afferenzen*. Über die 1. Hypothese können wir nicht viel mehr als früher⁹ sagen. Sie ist wahrscheinlich, aber nicht sicher beweisbar. Für die zweite können anatomische Erklärungen herangezogen werden, wenn man CAJALS⁵ und LORENTE DE NÓS^{25a} unspezifische Afferenzen als corticale Endigungen der Neurone des unspezifischen Systems ansehen darf. Diese haben weniger Verzweigungen in der Rinde als die sehr viel dichteren Endigungen spezifischer Afferenzen^{25a}. In anderem Zusammenhang diskutieren auch PURPURA u. GRUNDFEST^{25b} eine Unterscheidung axodendritischer und axosomatischer Synapsen der corticalen Neurone. Solche axodendritischen Synapsen der unspezifischen Afferenzen, welche die Nervenzellen nicht direkt zur Entladung bringen, sondern nur ihre von anderen Synapsen (etwa axosomatischen) ausgelösten Entladungen oder ihre Spontanaktivität modulieren, könnten die unspezifischen Effekte am besten erklären (siehe²). Dagegen sind die neuronalen Reaktionen auf spezifische Afferenzen nicht durch solche modulierende dendritische Synapsen zu deuten, insbesondere nicht die Reaktionen der Neurone des optischen Cortex, die sehr exakte kurze Synapsenzeiten nach Opticusreizen zeigen (GRÜTZNER u. GRÜSSER^{17a}). Hier ist vielmehr eine direkte Entladung der Nervenzellen in Analogie zum monosynaptischen Reflex am Motoneuron (ECCLES^{11a}) wahrscheinlicher. Mehr können wir bisher nach den vorliegenden extracellulären Ableitungen nicht sagen. Der Membranmechanismus dieser Vorgänge kann erst durch gute intracelluläre Ableitungen corticaler Neurone genauer untersucht werden.

Die verschiedenen Reaktionstypen nach Thalamusreiz mit Erregung und Hemmung in unterschiedlicher zeitlicher Verteilung fügen sich gut zu den allgemeinen Vorstellungen über das neuronale Erregungsmuster des Cortex und seine homöostatische Regelung, über die an anderer Stelle berichtet wurde^{20,22}.

D. Konstanz der neuronalen Licht-Reaktionstypen bei Thalamusreiz

Die gegenseitige Beeinflussung von spezifischen und unspezifischen Erregungen besteht in quantitativer *Bahnung oder Hemmung*. Eine Umwandlung von einem Lichtreaktionstyp B, C, D oder E in einen anderen haben wir dagegen niemals gesehen. Lediglich einige A-Neurone zeigten während oder nach Thalamusreizung eine Bahnung oder Hemmung durch den Lichtreiz (Abb. 2). Manche A-Neurone bilden wahrscheinlich ein Reservesystem von unterschwellig erregten „latenten“ B- oder D-Neuronen, die durch einen Lichtreiz allein noch nicht aktiviert werden können. Die unterschwellige Lichtreizung wird erst durch *Modulation der Thalamusreizantwort* erkennbar. Das charakteristische corticale Erregungsmuster der verschiedenen Neuronentypen^{2,17,20} auf einen spezifischen Lichtreiz wird also nicht durch den unspezifischen Thalamusreiz gestört, sondern es wird nur die *Intensität der Reizantwortung verändert. Es entsteht kein Chaos. Jedes Neuron behält seinen spezifischen Reaktionstyp auch nach Thalamusreiz: On bleibt on und off bleibt off.*

E. Wechselwirkung und Konvergenz von Bahnungs- und Hemmungsphasen nach Licht- und Thalamusreizen

Bahnung oder Hemmung sind bei extracellulären Ableitungen lediglich an einer Änderung der Grundfrequenz des Neurons erkennbar. Hemmung wird als Entladungspause erkennbar. Die Primärentladung der Neurone nach Lichtreiz wird durch den Thalamusreiz meistens nicht oder wenig verändert. Dagegen wird die „adaptationsähnliche“ Verlangsamung der Neuronentladungen bei längeren Licht- und Dunkelreizen durch eine unspezifische Aktivierung meistens verringert oder sogar aufgehoben. Dies wird besonders deutlich bei rhythmischen Thalamusreizen von 4—10/sec. *Die rhythmischen unspezifischen Erregungsimpulse führen dazu, daß die corticalen Neurone ständig in einer erhöhten „Entladungsbereitschaft“ bleiben und sich daher nicht oder nur wenig an die retinalen Dauerimpulse adaptieren* (Abb. 5). Im gleichen Sinne sprechen die Versuche mit rhythmischen Flimmerlichtreizen, die *an anderem Ort* dargestellt werden sollen*. Es läßt sich nämlich durch kurze elektrische *Reizserien im unspezifischen Thalamus die kritische Flimmerfrequenz*¹⁷, d. h. die Fusionsfrequenz (CFF) corticaler Neurone, um 5—10 Flimmerreize/sec erhöhen^{1,22}. Bei einzelnen Neuronen wird die Flimmerreaktion auch gehemmt.

Es handelt sich bei den beobachteten Konvergenz-Phänomenen sicherlich um cerebrale Mechanismen, da sich die retinalen Neuronenreaktionen

* Vgl. CREUTZFELDT, O. und O.-I. GRÜSSER: Veränderung der Flimmerreaktion (CFF) corticaler Neurone durch elektrische Reize unspezifischer Thalamuskerne. — C. R. 1er Congrès internat. des Sciences neurol., Bruxelles 1957 (im Druck).

durch unspezifische Thalamusreize im Gegensatz zu mesencephalen Reizen^{12,14,15} nicht beeinflussen lassen. Dies hat GRÜSSER¹⁶ bei einer Reihe von Retinaversuchen festgestellt, bei denen er in den gleichen Thalamuskernen wie bei unseren Versuchen elektrisch gereizt hat. Ob die Konvergenz durch rein corticale oder bereits durch subcorticale Ver- schaltungen zustande kommt, können wir vorläufig noch nicht entscheiden.

Die Beobachtung, daß bei gleichzeitigen Blitz- und unspezifischen Thalamusreizen nur selten eine leichte Verstärkung der primären Blitzreaktion eintritt, häufiger aber eine Verminderung oder Occlusion der unspezifischen Thalamusantwort durch den vorhergehenden Blitzreiz, entspricht den EEG-Befunden von JASPER u. Mitarb.¹⁹.

F. Sinnesphysiologische Bedeutung der Befunde

Ein wesentliches Ergebnis unserer Befunde für die Sinnesphysiologie sehen wir in dem Nachweis, daß *corticale Reaktionen auf einen spezifischen Sinnesreiz nicht stereotyp in Abhängigkeit von der Reizintensität beantwortet werden, sondern durch das unspezifische System beeinflußbar sind*. Daß in unseren Versuchen die Änderung der Intensität der Reizbeantwortung durch Reizung unspezifischer Thalamuskerne hervorgerufen wurde, entspricht den Befunden von LI am sensomotorischen Cortex²⁴, da LI auch Bahnungseffekte an einzelnen Neuronen fand, obwohl er keine direkte Konvergenz am Neuron nachweisen konnte. Wahrscheinlich lassen sich die gleichen oder ähnlichen Effekte auch durch Reizung anderer nicht sinnesspezifischer Afferenzen (Balkenfasern⁴, Hypothalamus¹³) hervorrufen, wie zahlreiche EEG-Untersuchungen zeigen (Zusammenfassung bei BUSER^{4a}). Wir wählten, ausgehend von den grundlegenden Untersuchungen von JASPER^{18,19} und MORUZZI u. MAGOUN²³, die intralaminären und vorderen Thalamuskerne lediglich als Modell für ein unspezifisches System.

Die Hirnrinde besitzt also in der Beantwortung peripherer Erregungen eine größere Modulationsfähigkeit und höhere Freiheitsgrade im Gegensatz zum Receptor, der wie ein Meßinstrument den spezifischen Reiz quantitativ beantwortet²². Zwar kann der Receptor in seiner Empfindlichkeit auch „verstellt“ werden¹⁴, doch liegt dieser Verstellung ein Regelmechanismus mit geringem Freiheitsgrad in Abhängigkeit von der Reizstärke zugrunde. Ein solcher Regelmechanismus im Sinne der Kybernetik wurde für die konsensuellen Pupillenreaktionen jüngst von STARK u. Mitarb.²³ nachgewiesen. Wir können auf Grund unserer Versuche nur sagen, daß die Empfindlichkeitseinstellung des Cortex andern Determinanten als der Reizintensität unterworfen sein kann. Mehr soll nicht gesagt werden. Es zeigt sich hier ein Weg, die neuro-

physiologische Grundlage psychologischer Phänomene, wie etwa der *Aufmerksamkeit*, in ihrem neuronalen Mechanismus erklärbar zu machen.

Zusammenfassung

1. Bei 75 Neuronen des optischen Cortex wurde die *Konvergenz von Impulsen aus der Retina und aus den unspezifischen Thalamuskernen* untersucht (encéphale-isolé-Katzen, Mikroelektrodentechnik, adäquate Lichtreize und elektrische Reize der intralaminären und vorderen Thalamuskerne).

2. Bei $\frac{2}{3}$ dieser Neurone ließ sich eine Konvergenz der spezifischen und unspezifischen Impulse nachweisen, d. h. eine Aktivierung oder Hemmung desselben Neurons sowohl durch Licht- als auch durch unspezifische Thalamusreize. Ebenso ließ sich bei $\frac{2}{3}$ der Neurone eine gegenseitige Beeinflussung von gleichzeitigen Dauerlicht- und Thalamusreizen im Sinne der Hemmung oder Bahnung nachweisen. Bei simultanen Blitz- und Thalamusreizen fand sich dagegen nur bei etwa $\frac{1}{3}$ der Neurone eine gegenseitige Beeinflussung.

3. Neurone aller Reaktionstypen auf spezifische Lichtreize (A, B, C, D, E) können auch durch unspezifische Thalamusreize entladen werden. Eindeutige Korrelationen zwischen den Aktivierungs- und Hemmungsvorgängen bei Lichtreizen und Thalamusreizen bestehen nicht. Durch Licht aktivierte Neurone können durch Thalamusreize gehemmt werden und umgekehrt. Lichtunbeeinflußte A-Neurone können durch Thalamusreize entladen werden. Umgekehrt kann Licht und Dunkel die Reaktionsweise auf Thalamusreize ändern.

4. Es werden Beispiele von *gegenseitiger Bahnung und Hemmung* durch Kombinationsreize von Retina und Thalamus dargestellt und besprochen. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß die *Reizbeantwortung des optischen Cortex nicht nur von der Intensität des Lichtreizes, sondern auch von der Erregungsbereitschaft der Hirnrinde abhängig ist*. Diese läßt sich durch Reize in unspezifischen Thalamuskernen verändern.

5. Trotz der häufigen Konvergenz sind die *Reaktionen der corticalen Neurone nach Reizung unspezifischer Thalamuskerne grundsätzlich verschieden von den Reaktionen nach spezifischen Afferenzen*. Nach Reizung unspezifischer Thalamuskerne reagieren die Neurone inkonstant mit langer und variabler Latenzzeit und können einem frequenten Reiz meistens nur bis zu Reizfrequenzen von 15—25/sec folgen. Nach spezifischen Lichtreizen sind die Latenzzeiten konstanter und weniger variabel. Flimmerlichtreizen können einzelne Neurone bis 50/sec, elektrischen Opticusreizen bis über 100/sec folgen^{17,17a}. Diese Verschiedenheiten werden durch eine *unterschiedliche synaptische Or-*

ganisation der spezifischen und unspezifischen Afferenzen erklärt: Spezifische Afferenzen können die corticalen Neurone wahrscheinlich direkt entladen, während unspezifische Impulse als Modulatoren der neuronalen Aktivität wirken.

Die Untersuchungen wurden mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

Literatur

- ¹ AKIMOTO, H., u. O. CREUTZFELDT: Beeinflussung von Neuronenentladungen der Hirnrinde durch das unspezifische Aktivierungssystem des Thalamus. Klin. Wschr. 1957, 199. — ² AKIMOTO, H., u. O. CREUTZFELDT: Reaktionen von Neuronen des optischen Cortex nach elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskerne. Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur. 196, 494—519 (1958). — ³ BAUMGARTNER, G.: Reaktionen einzelner Neurone im optischen Cortex der Katze nach Lichtblitzen. Pflügers Arch. 261, 456—469 (1955). — ⁴ BREMER, F.: The neurophysiological problem of sleep, in: Brain mechanisms and consciousness, Oxford 1954 Pp. 137—158. — ^{4a} BUSER, P.: Activités de projection et d'association du néocortex cérébral des mammifères. J. de Physiol. 49, 589—656 (1957). — ⁵ CAJAL, R. J.: Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés. Paris: Maloine 1909—11. — ⁶ CHANG, H.-T.: Cortical response to stimulation of lateral geniculate body and the potentiation thereof by continuous illumination. J. of Neurophysiol. 15, 5—26 (1952). — ⁷ CREUTZFELDT, O.: Reaktionen einzelner Neurone des optischen Cortex nach Reizung unspezifischer Thalamuskerne. XX. Congr. internation. Physiol., Bruxelles, Abstr. 203 (1956). — ⁸ CREUTZFELDT, O., and G. BAUMGARTNER: Reactions of neurons on the occipital cortex to electrical stimuli applied to the intralaminar thalamus. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 7, 664 (1955). — ⁹ CREUTZFELDT, O., G. BAUMGARTNER and R. JUNG: Convergence of specific and unspecific afferent impulses on neurons of the visual cortex. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 8, 163 to 164 (1956). — ¹⁰ DEMPSEY, E. W., and R. S. MORISON: The interaction of certain spontaneous and induced cortical potentials. Amer. J. Physiol. 185, 301—308 (1942). — ¹¹ DEMPSEY, E. W., and R. S. MORISON: The electrical activity of a thalamocortical relay system. Amer. J. Physiol. 188, 283—296 (1943). — ^{11a} ECCLES, J. C.: The physiology of nerve cells. — Baltimore: The Johns Hopkins Press 1957. — ¹² DODT, E.: Centrifugal impulses in rabbit's retina. J. of Neurophysiol. 19, 301—30 (1956). — ¹³ GELLHORN, E., W. P. KOELLA and H. M. BALLIN: Interaction on cerebral cortex of acoustic or optic with nociceptive stimuli: the problem of consciousness. J. of Neurophysiol. 17, 14—21 (1954). — ¹⁴ GRANIT, R.: Receptors and sensory perception. New Haven 1955. — ¹⁵ GRANIT, R.: Centrifugal and antidromic effects on ganglion cells of retina. J. of Neurophysiol. 18, 388—411 (1955). — ¹⁶ GRÜSSER, O.-J.: persönliche Mitteilung (unveröffentlichte Versuche). — ¹⁷ GRÜSSER, O.-J., u. O. CREUTZFELDT: Eine neurophysiologische Grundlage des Brücke-Bartley-Effektes. Pflügers Archiv 263, 668—681 (1957). — ^{17a} GRÜTZNER, A., u. O.-J. GRÜSSER: noch unveröffentlichte Untersuchungen über corticale Neuronreaktionen nach Opticusreizen. — ¹⁸ JASPER, H.: Diffuse projection systems: the integrative action of the thalamic reticular system. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1, 405—419 (1949). — ¹⁹ JASPER, H., and C. AJMONE-MARSAN: Thalamo-cortical integrating mechanisms. Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 30, 493—512 (1952). — ²⁰ JUNG, R., u. G. BAUMGARTNER: Hemmungsmechanismen und bremsende Stabilisierung an einzelnen Neuronen des optischen Cortex. Pflügers Arch. 261, 434—456 (1955). — ²¹ JUNG, R., O. CREUTZFELDT et G. BAUMGARTNER: Microphysiologie des neurones corticaux: Processus de coordination et d'inhibition au niveau du cortex optique et moteur. Colloqu. Microphysiol. des

Systèmes excitables, 411—434, Edit. du C.N.R.S. (1957) Paris. — ²² JUNG, R., O. CREUTZFELDT u. O.-J. GRÜSSER: Die Mikrophysiologie corticaler Neurone und ihre Bedeutung für die Sinnes- und Hirnfunktionen. Dtsch. med. Wschr. **1957**, 1050 bis 1059. — ²³ MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **1**, 455—473 (1949). — ²⁴ LI, CH. L.: The facilitatory effect of stimulation of an unspecific thalamic nucleus on cortical sensory neuronal responses. J. of Physiol. **131**, 115—124 (1956). — ²⁵ LI, CH.-L., CH. CULLEN and H. JASPER: Laminar microelectrode analysis of recruiting cortical unspecific responses and spontaneous rhythms. — J. of Neurophysiol. **19**, 131—146 (1956). — ^{25a} LORENTE DE NÒ, R.: Cerebral Cortex. Architecture in FULTON, Physiology of the nervous system. Oxford Univ. Press 1938. — ^{25b} PURPURA, D. P., and H. GRUNDFEST: Nature of dendritic potentials and synaptic mechanisms in cerebral cortex of cat.. J. Neurophysiol. **19**, 573—595 (1956). — ²⁶ SHOLL, D. A.: The organization of the cerebral cortex, London 1956. — ²⁷ STARK, L., and PH. H. SHERMAN: A servoanalytic study of consensual pupil reflex to light. J. of Neurophysiol. **20**, 17—26 (1957).

Dr. O. CREUTZFELDT, Abteilung für klin. Neurophysiologie d. Univ.,
Freiburg/Br., Hansastr. 9a

Prof. Dr. H. AKIMOTO, Neuropsychiatrische Klinik. Medizin. Fakultät der
Universität Kanazawa (Japan)