

Aus der Neurochirurgischen Universitäts-Klinik Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

Veränderungen der Motoneuronaktivität auf elektrischen Reiz eines Thalamuskerns (V.o.a.) während stereotaktischer Parkinson-Operationen

Von
A. STRUPPLER und **E. STRUPPLER***

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 5. Februar/21. Mai 1962)

Die Untersuchungen wurden an 36 Patienten mit Parkinson-Syndrom verschiedener Genese vor, während und nach stereotaktischer Operation nach RIECHERT und HASSLER durchgeführt; sie stellen eine Fortsetzung der Untersuchungen an 76 nach COOPER operierten Patienten am Massachusetts General Hospital in Boston dar (STRUPPLER 1959; STRUPPLER, STRUPPLER u. SCHWAB 1961). Alle Patienten waren wach, ansprechbar und ohne medikamentöse Beeinflussung. Die Operationsmethodik ist von RIECHERT 1957, RIECHERT u. MUNDINGER 1955 beschrieben worden, ebenso die Routine-Reizversuche, die der funktionalen Kontrolle einer exakten Lokalisation des gewünschten Zielpunktes dienen sollen (HASSLER u. RIECHERT 1954, 1958; HASSLER, RIECHERT et al. 1960).

Aufgabe und Ziel dieser Arbeit sollte sein, die widersprechenden Reizeffekte, die klinisch zur Beobachtung gelangt sind, durch Simultanregistrierung von Elektromyogramm und Längenänderungen der verschiedenen Muskeln (Mechanogramm) zu ergänzen, die neurophysiologischen Characteristica dieser Reizeffekte zu analysieren und so weitere Einblicke in die gestörte Motorik der Parkinson-Kranken zu erhalten. Routine-EMG-Ableitungen während stereotaktischer Eingriffe sind von ALBERTS et al. 1960 u. 1961 durchgeführt worden. Hier soll jedoch besonderer Wert auf die zeitliche Beziehung zwischen Reiz und Reizantwort gelegt werden: die Zeit, die die Impulse auf ihrem Weg vom Reizort im Thalamus zu den Muskeln, die der pathologisch gesteigerten Parkinson-Aktivität unterliegen, benötigen (Latenzzeit), erlaubt uns Rückschlüsse auf die benutzten Bahnen zu ziehen. Weiterhin wurden gerade die Wirkungen niedriger Reizgrößen und -frequenzen, die klinisch noch nicht erkennbare Reizeffekte hervorrufen, untersucht.

* Mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Welche neurophysiologischen Vorgänge führen zu dem klinisch imponierenden Tremor-Stop während Reizung im vorderen ventralen Thalamuskern? Warum werden gleich große Reize in subcorticalen Strukturen so verschieden beantwortet, d. h. warum resultiert einmal eine Hemmung, einmal eine Bahnung des Tremors? (ALBERTS et al., 1960, 1960, 1961; HASSSLER, R. et al. 1960; HASSSLER, R. u. T. RIECHERT 1961; WALTER et al. 1961; ANGELERI et al. 1961; MARSAN et al. 1961). Diese anscheinend widersprechenden Gesamtausultate der Reizung im V. o. a. lassen sich auf Grund der vorliegenden elektromyographischen Versuchsergebnisse unter einen Nenner bringen: der zentrale Reiz bewirkt zunächst eine Bahnung, es hängt jedoch von dem augenblicklichen Erregungszustand der Vorderhornzelle und der auf sie einwirkenden peripheren und zentralen Einflüsse ab, welcher Gesamteffekt daraus resultiert.

Methodik

Verwendet wurde ein Mehrfach-Elektromyograph von Tönnies, Freiburg¹. Reize: Thyatron-Entladungen von 0,1—0,5 msec Dauer (zeitkontrolliertes Reizgerät nach Tönnies). Gewöhnlich genügten Kapazitäten von 0,1—0,25 μ F, um bei den üblichen Widerständen eine effektive Reizspannung von 1—18 Volt zu gewährleisten. Ein erdfreier Spezialtransformator mit niederer Kapazität (Tönnies) ließ Störungen durch zu starke Reizartefakte vermeiden. Die Reizfrequenzen, die zur Anwendung kamen, reichten vom Einzelreiz über 4—8/sec (also im Bereich der Eigenfrequenz des Tremors) bis zu 25—50/sec Reizen, die in etwa unserer normalen Willkür- und Halteinnervation entsprechen. Die bipolar-konzentrischen Reizelektroden haben 1,1 mm Durchmesser, die blanke Spitze beträgt 2 mm, der Polabstand 7 mm.

Ergebnisse

Ein besonderes Characteristicum der Reizantworten am wachen Patienten während des stereotaktischen Eingriffes war die *konstante Latenz der Reizantwort*.

Unabhängig von der Reizstärke traten bei allen Reizfrequenzen (Einzelreiz, tremornahe Reizfrequenz von 4—8/sec und Frequenzen von 25—50/sec) Antworten mit konstanter Latenz auf: (Abb. 1).

Biceps:	8—10 msec
Triceps:	9—11 msec
Masseter:	4—5 msec
Quadriceps:	35 msec

¹ Herrn Prof. Dr. JUNG sei an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Tönnies-Elektromyographen herzlichst gedankt.

Die Latenzen waren bei den einzelnen Patienten konstant, es fanden sich nur individuelle Variationen von 1—2 msec. Die Ankunftszeit für den Impuls änderte sich auch nicht, gleichgültig ob die Reize nur zu einer elektromyographisch gerade noch erkennbaren Antwort führten oder zu einer ausgeprägten Zuckung ganzer Muskelgruppen. Ebenso wenig spielte es eine Rolle, ob momentan nur eine geringe Grundinnervation oder eine maximale Tremoraktivität vorlagen.

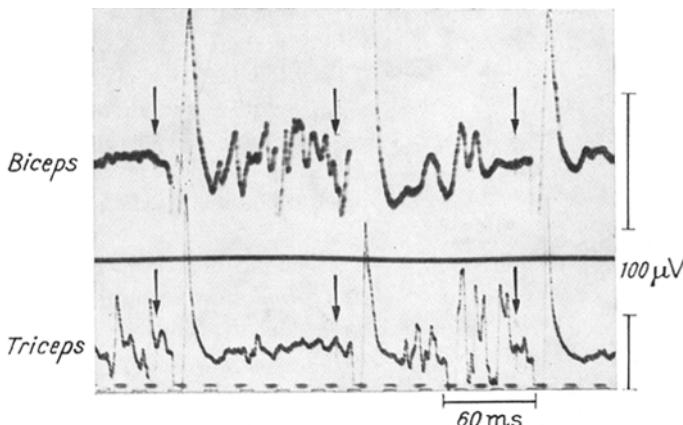


Abb. 1. Konstante Latenz der Reizantworten. Beachte die konstanten Latenzen der Reizantworten im Biceps und Triceps. Latenz im Biceps: 10 msec, im Triceps: 11 msec, bei einer Reizserie von 8/sec Reizen (Thyr. 100, 0,25 μ F). (Pat. Sp. III/8)

Die Ergebnisse der Reizversuche im V.o.a. ließen sich am zweckmäßigsten in drei Gruppen aufgliedern, nämlich in Antworten auf

1. Einzelreize.
2. Reize, die nahe der Eigenfrequenz des Tremors lagen (4—8/sec),
3. Reize, die nahe der Willkür- bzw. Halteinnervation lagen (25—50/sec).

1. Einzelreize

Wurden schwache bis mittelstarke Reize (Thy. 10—40, 0,1—0,25 μ F) in die Tremorsalve gegeben, dann hing es von der *Plazierung* des Reizes innerhalb des Tremorecyclus ab, was aus dem Reiz wurde. Die Reizplazierung bedingte weiterhin auch eine meßbare Beeinflussung von Tremor und Rigor (siehe Abb. 2).

Fiel der Reiz z. B. unmittelbar in den Beginn eines Tremorbursts, so trat eine große stark synchronisierte Antwort anstelle der Tremorsalve auf. Nach dieser synchronen Massenentladung war das freie Intervall stark verlängert und die nachfolgenden Tremorstöße deutlich gehemmt. (Abb. 2a) Fielen Reiz und Ende der Tremorentladung zusammen, dann

war die Antwort nicht mehr so groß und erschien als einzelnes Aktionspotential außerhalb des Tremorbursts (Abb. 2 b). Wurde der Reiz dagegen in das freie Intervall zwischen zwei Tremorsalven plaziert, so war die

Antwort noch kleiner (Abb. 2 c). In beiden letzteren Fällen ließ sich nur noch eine geringe Hemmwirkung auf die nachfolgenden Tremorsalven erkennen.

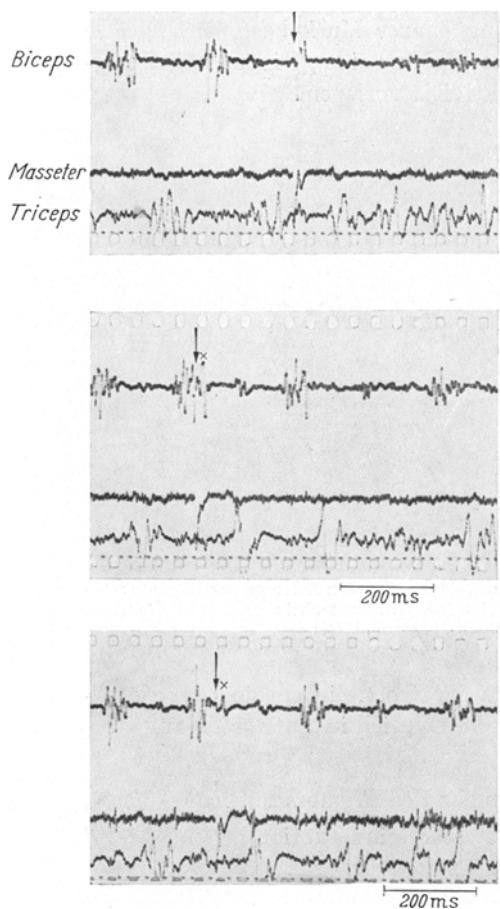


Abb. 2. Abhängigkeit des Reizeffektes von der Reizplazierung. (Schwache Einzelreize, Thyr. 30, 0,25 μ F). a Plazierung des Reizes in den Beginn der Tremorsalve ruft eine deutliche Synchronisierung derselben mit anschließender Hemmung der folgenden Tremorstöße hervor. Beachte die verlängerte Innervationspause im Vergleich zu b und c; b Fällt der Reiz in das Ende der Tremorentladung, so tritt die Reizantwort als einzelnes Aktionspotential (x) nach der Tremorsalve auf; dann läßt sich nur mehr eine weitaus schwächere Hemmung der nächsten Tremorentladungen nachweisen; c Wird der Reiz zwischen 2 Tremorsalven plaziert, dann ist die Antwort relativ klein. In b und c ist die auf die Reizantwort folgende Hemmung im Vergleich zu a nur mehr gering. (Pat. De. II/3)

a Die Beeinflussung der pathologischen Parkinson-Aktivität durch den zentralen Reiz im V.o.a. hing also ganz davon ab, in welche Phase des Tremorecyclus der Reiz fiel.

Bei schwachen Reizen und relativ starker Tremoraktivität ließ sich nicht immer eine Hemmung des Tremors nachweisen.

b Auch hier hing es wiederum allein von der Plazierung des Reizes im Tremorecyclus ab, wie groß die Antwort ausfiel. Die relativ kleinen Antworten auf schwache Einzelreize konnten den Tremorhythmus bzw. die vorhandene Aktivität noch nicht nachhaltig beeinflussen. Erst höhere Reizstärken und -frequenzen ließen eine Abhängigkeit erkennen.

2. Reize im Bereich der Tremoreigenfrequenz (4–8/sec)

Bei schwachen Reizen mit Frequenzen, die im Bereich der Tremoreigenfrequenz lagen, kam es meistens zu einer Tremorhemmung. Auch wenn die Reizantworten nur sehr klein waren, konnte der Tremor unterdrückt werden (Abb. 3.).

Im Vergleich mit anderen Versuchsergebnissen dürfen wir an-

nehmen, daß dann entferntere, nicht im Abgriffsbereich der Elektroden liegende motorische Einheiten aktiviert werden und durch sie die beobachtete Hemmung der Tremorentladungen zustande kommt. Neben dem

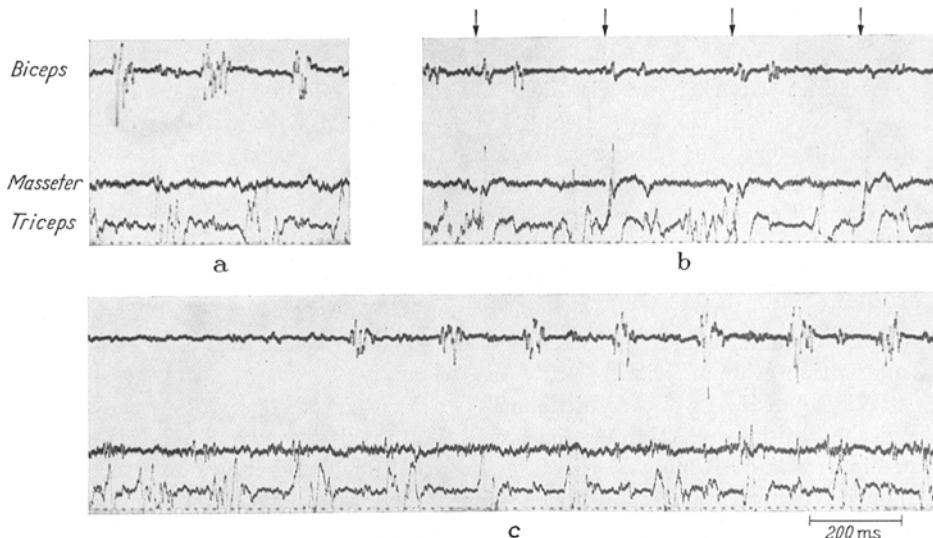


Abb. 3. Tremorhemmung durch schwache 4/sec Reize. a reziprok-alternierender Antagonistentremor im Biceps und Triceps. b Jeder Reiz wird mehr oder minder deutlich beantwortet, wobei die Tremorentladungen *desynchronisiert* werden und der Tremor gehemmt wird. c Nach Reizende dauert die Tremorhemmung noch an; nach etwa 0,5 sec kehrt der Tremor zunehmend wieder zurück. (Pat. DB. II/1)

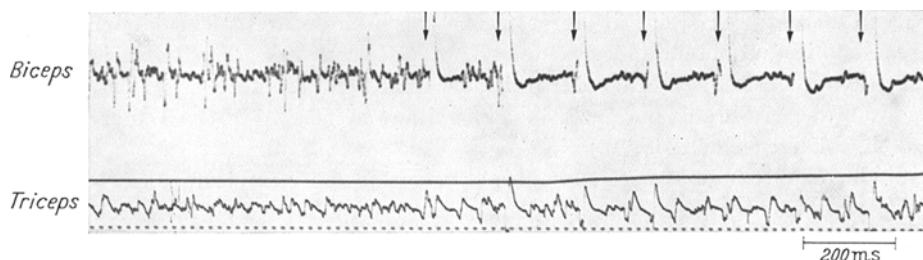


Abb. 4. Synchronisierung der Aktivität durch starke 8/sec Reize. Die asynchrone, kontinuierliche Aktivität im Biceps (Rigor), weniger ausgeprägt im Triceps, wird durch genügend starke 8/sec Reize (Thyr. 100, 0,25 μ F) in *reizsynchrone* Massenpotentiale übergeführt. Beachte die fast vollständige Synchronisierung durch den Reiz, so daß weitgehend komplete Innervationstillen nach jeder Reizantwort auftreten. (Pat. Mi. II/6)

häufig abgeleiteten reziprok-alternierenden Biceps-Triceps-Tremor wurde im Fall D. auch simultan ein ausgeprägter Tremor der Masseteren beobachtet. Es scheint bemerkenswert, daß nicht nur die Tremoraktivität, sondern auch die gelegentlich sehr ausgeprägte kontinuierliche Rigoraktivität

in diesem besonders „tonisch“ reagierenden Muskel durch Reize im V. o. a. deutlich gehemmt werden, wenn auch klinisch zunächst noch kein Reizeffekt beobachtet werden konnte. Der Reiz braucht dabei nicht unbedingt zu einer elektromyographisch sichtbaren Antwort zu führen: gerade beim Masseter dürfen wir im Gegensatz zu den großen Extremitäten-Muskeln annehmen, daß bei großflächiger Hautelektrode der Gesamtquerschnitt der Aktivität ziemlich vollständig abgeleitet werden kann.

Waren die Reize stark genug (Thy. 60—100, $0,25 \mu F$) dann entstanden *reizsynchrone Massenpotentiale* (Abb. 4).

Je nach der Intensität der Hintergrundaktivität kann durch den Reiz der gesamte „Innervationsaufwand“ (SOMMER 1940) völlig „umgegossen“ werden. Diese reizsynchrone Verteilung scheint zugunsten der jeweiligen Antworten so viel von den erregbaren Motoneuronen zu aktivieren, daß nach der reizsynchrone Riesenantwort keine weiteren mehr zur Verfügung stehen und daher nach der Entladung eine Innervationsstille auftritt.

Wir sahen also zwei verschiedene Typen der Reizeffekte auf die pathologische Parkinson-Aktivität: der Tremor konnte sistieren, weil die Reize zu einer *aktiven Hemmung* der Tremorentladungen führten oder weil die reizsynchrone Verteilung der Aktivität zu einer *Desynchronisierung* führte. Die möglichen Ursachen für diese beiden Phänomene sollen in der Diskussion erörtert werden.

3. Reize, die nahe der Willkür- bzw. Halteinnervation liegen (25—50/sec)

Im aktivitätslosen Muskel oder bei schwacher Hintergrundaktivität konnten *schwache* Reize in ihrer Größe wechselnde und nicht immer regelmäßig auftretende Antworten hervorrufen. Durch die Reizserie wurde alle 40 bzw. 20 msec eine Reizantwort in der Peripherie ausgelöst, so daß das EMG beinahe das Bild einer stark synchronisierten Daueraktivität bot (siehe Abb. 5).

Umgekehrt konnte während eines Tremors dessen gruppierte Aktivität weitgehend unterdrückt werden, auch ohne daß im Abgriffbereich der Elektroden immer Reizantworten abgeleitet werden konnten. Bei entsprechend *starken* Reizen ließ sich eine mehr oder minder gleichmäßig reizsynchrone Aktivität erzielen. Der reziprok-alternierende Tremor wurde völlig desynchronisiert. Hierbei scheint der Innervationsaufwand wohl unverändert zu bleiben. Die Umwandlung des Antagonistentremors in eine gleichmäßig desynchronisierte Aktivität von Agonist und Antagonist führt klinisch zum Bild der Versteifungsreaktion.

Im Gegensatz dazu konnten *schwache* Reize eine Synchronisierung und Aktivierung der Tremorinnervation erzeugen; dadurch ließ sich die Tremoreigenfrequenz gelegentlich antreiben (z. B. von 5,5 auf 8/sec).

Ein besonders anschauliches Bild der Aktivierung und Synchronisierung zeigt Abb. 6.

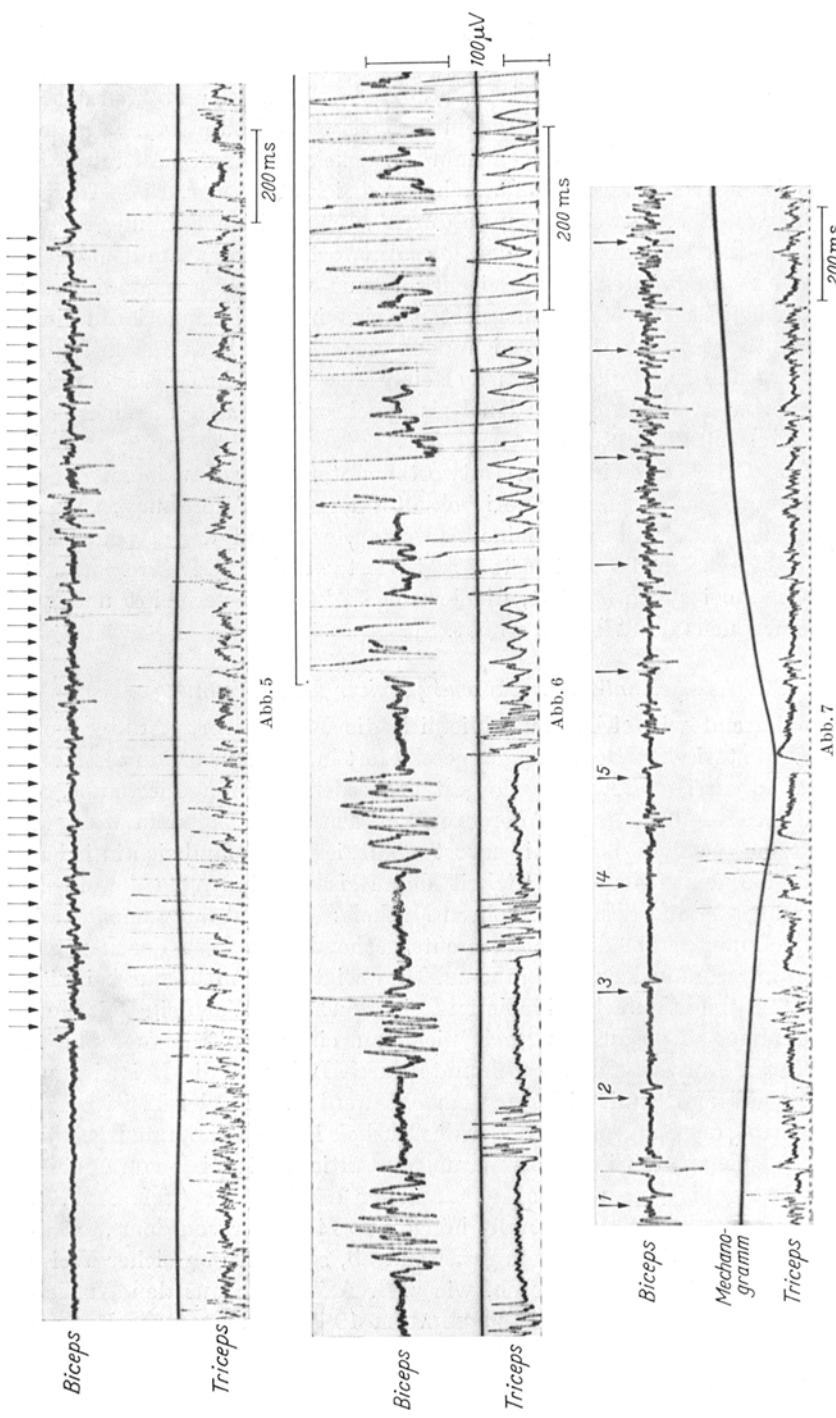
Hier erzeugten 50/sec Reize jedesmal eine Antwort, und zwar sowohl im Agonisten als auch im Antagonisten. Dieses Verhalten kam besonders unter statischen Bedingungen zum Ausdruck, wenn die Aktivität im Agonisten und Antagonisten annähernd gleich stark war. Diese Gleichförmigkeit der Antworten wurde durch wechselseitige Dehnungsreflexe unterstützt. Die Größe der einzelnen Antworten wurde von dem offensichtlich dominanten Tremoreigenrhythmus von 5—7/sec modifiziert: obgleich jeder der 50/sec ausgelösten Reize in der Peripherie zu einer Reizantwort führte, setzte sich doch der Tremorrhhythmus auf dem Hintergrund dieser gleichförmigen Reizbeantwortung durch. Der einzelne Tremorburst wurde durch den Reiz synchronisiert und in seiner Amplitude erhöht.

Die Größe der einzelnen Antworten unterlag also auch bei hohen Reizfrequenzen streng der reziprok-alternierenden Anordnung, so daß im freien Intervall nur kleine Antworten, während der Tremorsalve dagegen sehr große Antworten registriert wurden. Der Tremorburst wurde dabei synchronisiert, die jeweilige Aktivität vermehrt und die Eigenfrequenz des Tremors erhöht.

4. Reizantworten während passiver Muskeldehnung

Während wir bisher ausschließlich die Reizantworten unter vorwiegend statischen Bedingungen geschildert haben, sollen nun dieselben während passiver Bewegung dargestellt werden. Es interessierte uns, ob periphere Einflüsse (z.B. Afferenzen aus den Muskelspindeln während langsamer Dehnung) die Reizantwort modifizieren. Es fand sich in jedem Fall eine deutliche Abhängigkeit der Reizantworten vom jeweiligen Dehnungszustand des untersuchten Muskels: während langsamer passiver Dehnung nahm die Antwort entsprechend dem Grad der Längenänderung des Muskels an Größe zu. Dies zeigte sich nicht nur bei Einzelreizen, sondern auch bei höheren Reizfrequenzen. Wenn ein Reiz ohne Vordehnung des Muskels noch nicht zu einer elektromyographisch meßbaren Antwort führte, so konnte durch Dehnung die Reizwirkung vergrößert und somit sichtbar gemacht werden. Die gleichzeitige Registrierung der Längenänderungen des Muskels im Mechanogramm gestattete eine genaue zeitliche Korrelierung der Aktionspotentiale von Agonist und Antagonist zu den Längenänderungen des Muskels (siehe Abb. 7).

Die Größe einer Reizantwort hängt also nicht nur von dem „extra-pyramidal“ bedingten Bahnungszustand ab, sondern in gleicher Weise auch von peripheren Faktoren, wie z. B. Afferenzen aus den Muskelrezeptoren (STRUPPLER u. FLEISCHHAUER 1955; STRUPPLER u. PREUSS 1958; STRUPPLER 1959).



(Legenden siehe auf S. 491)

Diskussion

Die relativ kurze und konstante Latenzzeit (Intervall zwischen Thalamusreiz und EMG-Antwort des Muskels) in der Gesichtsmuskulatur entspricht den Befunden bei den basalen Nervenreizungen der Mayo-Clinic an Epileptikern: BICKFORD, DODGE u. UIHLEIN fanden 1961 bei Ableitung der Reizantwort in den Facialismuskeln (nach Reiz des Nervus VII an der Schädelbasis vor Eintritt in den meatus acust. int.) eine konstante Latenz von 4,2 msec; die von uns gemessene Latenz auf Thalamusreiz betrug im M. masseter 5 msec. Es können daher nur 1–2 Synapsen dazwischen liegen. Eine Reizung durch basale Stromschleifen im Trigeminus an der Schädelbasis erscheint zwar nicht völlig unmöglich, ist aber für die Arm- und Beinmuskulatur auszuschließen. Obwohl die kürzesten Latenzen für die *corticale* Antwort auf Thalamusreiz (initiale thalamo-corticale Antwort) bei der Katze weniger als 1 msec beträgt (MORISON u. DEMPSEY 1942; VERZEANO, LINDSLEY u. MAGOUN 1953; PEARL u. WHITLOCK 1955), andererseits die „recruiting response“ im EEG 14–40 msec beim Menschen beträgt (UMBACH 1955, 1957; HOUSEPIAN, POOL, GOLDENSOHN u. PURPURA 1961), scheint es uns wenig wahrscheinlich, daß die abgeleiteten Reizantworten über subcortico-corticale Neuronenkreise zur Peripherie laufen. Weiterhin ist zu bedenken, daß z.B. der Biceps-Eigenreflex (P. HOFFMANN 1922) 20 msec Latenz hat und die hier gefundene Latenz nur halb so lang ist. GUIOT u. ALBE-FESSARD (1962) fanden sogar noch kürzere Werte bei monopolarer Reizung im „v.p.“ Kern des Thalamus: Für den Flexor halluc. longus 29 msec., den Rectus und obliqu. abdom. 14,5 msec, den Flexor digit. comm. 18 msec und den Orbicularis oris 9 msec.

Da bereits schwache Reize zu diesen Antworten führen, müssen relativ dicke, markhaltige Fasersysteme erregt worden sein, wie dies

Abb. 5. Aktivierung durch schwache 25/sec Reize (Thyr. 30, 0,25 μ F). Durch eine Serie schwacher 25/sec Reize (Pfeile) tritt in dem vorher aktionsstromfreien Biceps unregelmäßige Aktivität auf; im Triceps wird die schon vorhandene kontinuierliche Aktivität in mehr oder minder vollständige reizsynchrone Antworten übergeführt und die Gesamtaktivität verstärkt. (Pat. Be./III/4)

Abb. 6. Aktivierung und Synchronisierung von Tremor und Rigor durch 50/sec Reize. Ein reziproker-alternierender Antagonistentremor in Biceps und Triceps wird durch eine Serie von 50/sec Reizen aktiviert und synchronisiert. Die Amplituden im Tremorburst und die Aktivität im freien Intervall nehmen zu. Jeder Reiz wird beantwortet, dennoch bleibt der Tremorhythmus selbst erkennbar, die Frequenz steigt lediglich von 5,5 auf 8/sec an. (Pat. Sp. II/7)

Abb. 7. Vergrößerung der Reizantworten während passiver Dehnung des Muskels. (4/sec Reize, Thyr. 100, 0,25 μ F). Das Mechanogramm zeigt eine zunehmende passive Beugung (Ausschlag nach unten) und anschließende Streckung im Ellbogengelenk. Während der Beugung verschwindet die anfangs vorhandene Grundaktivität im Biceps und die Reizantworten werden zunehmend kleiner (Reiz 1–4). Im antagonistischen Triceps nimmt die Aktivität während dieser Phase zu und die Reizantworten werden größer. Auf dem Höhepunkt der Beugung schießt plötzlich im entdehnten Biceps erneut Aktivität auf (release-Phänomen) und die Reizantwort nimmt an Amplitude zu (Reiz 5). Während der anschließenden Dehnung im Biceps kehrt die Grundaktivität sukzessive wieder zurück (De. I/3)

bekanntlich durch Thyratronreize bevorzugt geschieht. Wir können daher sagen, daß die Antworten in oligosynaptischen schnelleitenden Bahnen über den *Alpha*-Bogen den Muskel erreichen müssen.

Die Ergebnisse reizphysiologischer Studien durch GUIOT u. ALBE-FESSARD sind für die Deutung wichtig: Diese Autoren fanden, daß bei monopolarer Reizung mit Einzelschocks die *Latenzen für den Thalamus wie für die innere Kapsel* dieselben waren. Bei bipolarer Reizung waren Einzelreize am Thalamus unwirksam, dagegen wirksam in der inneren Kapsel. Die Schwelle für den Reiz fiel sukzessive mit der Annäherung der Sonde an die innere Kapsel ab. Es scheint daher wohl unzweifelhaft, daß wirksame Einzelreize über eine Erregung der dicken markhaltigen Fasern der *inneren Kapsel* zustande kommen.

Ganz anders dagegen verhält sich die Antwort auf repetitive Reize („trains d'influx“): eine Reizserie konnte sowohl eine unmittelbare *tetanische* Antwort (1. Typ) auslösen, oder eine langsame progressive von *tonischem* Charakter (2. Typ). Letztere scheint thalamischen Ursprungs zu sein und über subcorticale oder corticale Zentren, oder absteigend über die motorischen Zentren des Rückenmarks zu laufen (GUIOT 1962).

Auch BUCY stimmt mit uns überein, daß man bei Reizung der corticospinalen Fasern eine scharf lokalisierte Antwort erwarten müßte, wie dies GUIOT und GILLINGHAM in ihren Versuchen fanden. Bei Reizung der Pedunc. cerebri konnte BUCY hingegen niemals lokalisierte Effekte erzielen, die sich etwa auf einen Muskel oder auch nur auf einen Finger beschränkt hätten.

Es ist vielleicht auch zu bedenken, daß ein Babinski nur dann auftreten kann, wenn die corticospinalen Fasern, die die Innervation des Fußes gewährleisten, betroffen werden; wenn jedoch nur ganz gelegentlich im Gebiet des Facialis vorrübergehende Zeichen einer leichten motorischen Schwäche auftreten, dann ist ein Babinskisches Zeichen nicht unbedingt zu erwarten. BUCY u. Mitarb. (1957, 1960, 1961a 1961b, 1962) konnten wiederholt nachweisen, daß selbst destruktive Läsionen des corticospinalen Fasertraktes 6 B im medialen Anteil des Pedunc. cerebri keineswegs die schweren Lähmungen zu verursachen brauchen, die man früher erwartet hatte.

Daß die Rigidität sicher durch die thalamischen Läsionen zu beeinflussen ist, steht außer Zweifel. Wie wir uns den Mechanismus vorzustellen haben, konnten STERN u. WARD (1960) in neueren Tierversuchen wahrscheinlich machen: Reizung des nucl. ventr. lat. rief konstant eine Hemmung der kontralateralen Muskelpindelafferenzentladungen hervor, solange die Integrität des Cortex praecruciatus gewährleistet war. Thalamus und Pallidum scheinen also einen hemmenden Einfluß auf das *Gamma*-System auszuüben. Die stereotaktische Ausschaltung würde dann das gestörte Gleichgewicht zwischen dem *Alpha*- und *Gamma*-

System beim Parkinson-Kranken wiederherstellen. Es müssen also enge Beziehungen zwischen Thalamusneuronen und spinalen Motoneuronen vorliegen. Es ist das Verdienst von BERNHARD et al. (1953) die direkte Aktivierbarkeit spinaler Motoneurone durch corticale, vorwiegend repetitive Reize nachgewiesen zu haben. Wir möchten annehmen, daß die regelmässigen Reizantworten, die wir am Menschen (Parkinson-Kranken) schon bei Einzelreizen nachweisen konnten, auf der bahnenden Wirkung der konstanten Parkinson-Aktivität beruhen, wobei letztere sozusagen die Bahnung durch vorausgehende repetitive Reize ersetzt. Auch die zweifellos viel stärkere Entwicklung des Pyramidensystems beim Menschen im Vergleich zum Macaca-Affen dürfte hier eine Rolle spielen, wenn wir an die vergleichenden Untersuchungen von ADRIAN u. MORUZZI (1939) und LLOYD (1941) an der Katze denken. Weiterhin ist durchaus die Möglichkeit gegeben, daß durch den thalamischen Reiz eine Bahnung der Motoneurone über direkte Aktivierung des bahnenden *reticulo-spinalen Systems* nach RHINES u. MAGOUN (1946), LINDSLEY, SCHREINER u. MAGOUN (1949) zustande kommt, so daß an sich unwirksame Einzelreize durch diese Vorbahnung dann wirksam werden können. HASSLER (1961, S. 98) erwähnt direkt absteigende Bahnen zum Nucleus subthalamicus, dem Nucleus ruber, dem Hypothalamus und der Formatio reticularis, die vom äußenen Pallidumglied ausgehen. Nach WYSS (1962) ist eine konstante Beantwortung subcorticaler Reize bei Frequenzen über 16/sec (in unseren Fällen sogar 25—50/sec) ein starkes Argument dafür, daß efferente Bahnen erregt wurden, da diese Frequenzen keine regelmässigen reflektorischen Antworten mehr zulassen würden.

Die Abhängigkeit der Reizantwort von der *Plazierung* des Reizes im Tremorecyclus weist darauf hin, daß die Größe der Antwort bei gleicher Reizintensität abhängig ist von dem augenblicklichen Erregungszustand der Motoneurone. Diese Befunde ähneln denen mit Reflex-Testreizen von JUNG (1941, 1960) und KUGELBERG (1948), die fanden, daß die Eigenreflexerregbarkeit während der Tremorphase wesentlich höher ist, als im freien Intervall zwischen zwei Tremorstößen. Unsere Befunde lassen erkennen, daß nicht nur der zentralbedingte Erregungszustand (durch absteigende supraspinale Einflüsse) für die Beantwortung des Reizes maßgebend ist, sondern auch periphere Faktoren, wie z.B. die Afferenzen aus den Längenrezeptoren der Muskeln (Muskelspindeln).

Wir haben 1958 bei unseren Untersuchungen über die peripheren Faktoren, die die Eigenreflexerregbarkeit modifizieren können, einen Trick verwendet, um die Rolle der Golgi-Sehnen-Organen zu untersuchen: durch direkten tetanischen Reiz ließ sich im untersuchten Muskel eine exakt definierbare Spannungszunahme von 4000 g erzielen, ohne eine Sollwertverstellung durch Willkür-Innervation in Kauf nehmen zu müssen. Dieser Versuch wurde von HUFSSCHMIDT (1959) unter der Bezeichnung „Spannungsreflex“ zum Nachweis der verstärkten Golgi-Hemmung beim

Parkinson verwendet, wodurch sich sogar der Tremorhythmus verändern ließ. Diese „Triggerung“ bietet ein sehr anschauliches Analogon zu unseren subcorticalen Reizeffekten. Es erscheint uns jedoch nicht berechtigt, beim Parkinson ausschließlich die Störungen im Bereich der autogenetischen Hemmung zu suchen, auch die antidrome Hemmung spielt beim elektrischen Muskelkreis unzweifelhaft eine Rolle. Wir konnten auch 1959 nachweisen, daß die recurrente Hemmung und die Rückwirkung der pathologisch veränderten Peripherie (Muskelrigor) nach dem Reafferenz-Prinzip von VON HOLST u. MITTELSTÄDT auf das Zentrum berücksichtigt werden müssen (STRUPPLER 1959; STRUPPLER u. PREUSS 1959; STRUPPLER, STRUPPLER u. SCHWAB 1960).

Dieser Effekt deutet darauf hin, daß es für den zentralen Erregungszustand der Vorderhornzelle und damit für die Reizantwort gleichgültig ist, ob die Bahnung supraspinal absteigend (durch die Parkinson-Aktivität im allgemeinen) oder auf segmentaler Ebene durch afferente Impulse aus der Peripherie auf die Rückenmarksynapse einwirkt. Der zentrale Reiz im V. o. a. übernimmt dann sozusagen die Rolle eines Testreizes für den zentralen Erregungszustand des untersuchten Muskelkernes. Wenn durch die Plazierung des Reizes im Tremorecyclus und die Größe der evoked responses auf zentralen Reiz die Tremoraktivität gehemmt wird, so kann dies durch periphere und zentrale Faktoren zustande kommen; je größer die Entladung in der Reizantwort, d. h. je mehr motorische Einheiten im Reiz entladen werden, desto größer wird die Hemmung.

Reizgröße im Verhältnis zur Aktivität

Ein zweiter entscheidender Faktor, der den Effekt auf die Parkinson-Aktivität bestimmt, ist das Verhältnis der Reizgröße zu der gerade bestehenden Aktivität, sei es nun eine kontinuierliche Grundaktivität, wie beim Rigor, oder eine reziprok-alternierende im Sinne des Tremor. Wenn schwache Reize eine starke Tremoraktivität nicht sichtbar beeinflussen können, so beruht dies wohl darauf, daß durch den Reiz nicht genügend reizsynchrone Aktivität zur Entladung der Motoneurone entsteht und die Hemmwirkung durch den Reiz sich gegenüber der pathologisch gesteigerten Aktivität des Parkinson-Kranken nicht durchsetzen kann. Wenn der Reiz sehr groß ist und daher eine völlige Reizsynchrosierung der vorhandenen Aktivität erfolgt, dann wird der Tremor deutlich gehemmt.

Der Zusammenhang zwischen Reizgröße einerseits und Bahnungszustand bzw. Aktivierung der Motoneurone andererseits läßt sich an folgendem Schema erläutern: Wenn z. B. in einem bestimmten Augenblick von 10 Motoneuronen in einem Muskelkern gerade 8 gehemmt sind, so kann ein genügend großer zentraler Reiz alle 10 zum Feuern bringen, d. h. sie aktivieren. Wenn aber von 10 Motoneuronen gerade 8 feuern, d. h. aktiv sind, kann auch ein maximaler Reiz höchstens noch 2 entladen.

Deshalb muß zwischen Erregbarkeit (Entladungsbereitschaft) der Motoneurone und deren *Aktivität* unterschieden werden.

Welche Vorgänge können zu dieser Tremorunterdrückung führen?

1. Aktive Hemmung (intraspinal). Jeder Reiz hinterläßt nach seinem Durchgang durch das Rückenmark abgefeuerte Motoneurone, deren Erregbarkeit stark vermindert ist (Subnormalphase). Gleichzeitig kommt über die rückläufigen Kollateralen die Renshaw-Hemmung zum Zuge, die auf denselben und anliegende Muskelkerne wirkt. Daneben müssen wir auch noch mit propriozeptiven reflektorischen Hemmungsvorgängen von den Golgi-Sehnen-Organen und Muskelspindeln rechnen. Auch die direkte Hemmung vom Antagonisten auf den Agonisten (LLOYD 1946) muß bei der reziprok-alternierenden Muskeltätigkeit berücksichtigt werden. Das Auffälligste an unseren Befunden war wohl die Tatsache, daß selbst in Fällen, in denen keine Reizantworten abgegriffen werden konnten, dennoch eine deutliche Tremorunterdrückung, besonders bei 4–8/sec Reiz auftrat. Dieser Befund läßt sich u. E. nur mit einer aktiven Hemmung erklären.

2. Desynchronisierung. Schwache Reize können die vorhandene Innervation nicht vollständig aktivieren, wodurch nur eine partielle reizsynchrone Verteilung erzielt werden kann. Es wird dann immer noch ein mehr oder minder großer Anteil der früheren Parkinson-Aktivität unbeeinflußt zur Entladung gelangen. Starke Reize können dagegen eine totale Synchronisierung der gesamten Innervationsmenge bewirken, so daß ausschließlich reizsynchrone Massenentladungen das elektromyographische Bild beherrschen. Diese reizsynchrone Verteilung des gerade vorhandenen Innervationsaufwandes (SOMMER 1940) scheint uns einen Vergleich mit dem Vibrationsversuch von P. HOFFMANN und PREISENDÖRFER 1919 zu erlauben: beim Vibrationsversuch wird ein willkürlich eingestellter Innervationsaufwand durch rhythmische Zerrung des Muskels in eine Eigenreflexreihe derselben Frequenz verwandelt. Nach HOFFMANN läßt sich die aufgewandte Innervationsenergie nur anders verteilen, aber niemals schmälern oder vergrößern. Die asynchrone Interferenzaktivität wird also in synchrone Massenentladungen „umgegossen“. Die jeweiligen Amplituden sind Ausdruck des Innervationsaufwandes, da die Aktionspotentiale des Muskels ein brauchbarer Indicator für die Zahl der tätigen motorischen Einheiten sind, solange die Erregungen synchron erfolgen (LORENTE DE NÓ 1935). Bei unseren Versuchen wird durch den Reiz von 25 bzw. 50/sec eine asynchrone Interferenzaktivität ebenfalls in synchrone Entladungen „umgegossen“, jedoch erfolgte der Synchronisierungsreiz nicht von peripher, sondern von subcorticalen Strukturen. Wyss (1939) erklärte die Zunahme der Synchronisation bei Bahnung mit Irradiationsvorgängen im Rückenmarkszentrum des Muskels. Es scheint also gleichgültig, ob die *Verteilung* der Innervationsmenge am Motoneuronen-Pool von peripher oder von zentral her erfolgt. Dieses

Phänomen spricht dafür, daß die zentralen Reize unmittelbar vor der präsynaptischen Membran der Rückenmarksynapse angreifen, da sonst eine Triggerung nicht möglich wäre. Die Tatsache, daß die Reizantworten der reziprok-alternierenden Anordnung unterliegen, ist ein weiterer Beweis dafür, daß die Reize peripher von den „tremorigen“ Zentren (z.B. Schaltzellenapparat nach R. JUNG) effektiv werden müssen.

Zusammenfassung

1. Während stereotaktischer Operationen wurde der Einfluß elektrischer Thalamus-Reize (Kern V. o. a.) auf das Elektromyogramm verschiedener Muskeln untersucht (Thyratron-Reize von 0,1—0,5 msec Dauer, in verschiedenen Stärken und in 3 Frequenzgruppen):

- a) Einzelreize, b) Reize tremornaher Frequenzen (4—8/sec) und c) Reize im Bereich der Willkür- und Halteinnervation (25—50/sec).

2. Die Latenzen der Reizantworten waren konstant und unabhängig von der Reizstärke und Reizfrequenz. Sie betrugen für den Masseter 4—5 msec, Biceps 8—10 msec, Triceps 9—11 msec und Quadriceps 35 msec.

3. Die Parkinson-Aktivität (Rigor und Tremor) wurde mit zunehmender Reizstärke folgendermaßen beeinflußt: niedrfrequente Reize (1—8/sec) führten meist zur Tremorhemmung, höhere Frequenzen meist zur Aktivierung und Synchronisierung der Tremorsalven. Während schwache Reize die vorhandene Innervation nur z. T. in reizsynchrone Entladungen umformen können (partielle Synchronisierung), führen stärkere Reize zu einer vollständigen reizsynchronen Massenantwort mit anschließender Innervationsstille (totale Synchronisierung durch Reiz, siehe Abb. 4).

4. Entscheidend für den Reizeffekt auf Tremor und Rigor ist:

a) der zentrale Reiz in seiner Größe, Frequenz und seiner Plazierung innerhalb des Tremorcyclus.

b) die jeweilige Aktivierung oder Hemmung der Motoneurone im Rückenmark, die von den bahnenden und hemmenden Afferenzen aus der Peripherie und supraspinalen Strukturen abhängt. Daneben spielt die Besetzungsmöglichkeit am Motoneuron eine wichtige Rolle; sie wird durch die augenblickliche Aktivität der Motoneurone bestimmt und begrenzt dadurch die Zahl der noch aktivierbaren Motoneurone.

5. Da die Reizimpulse offenbar auf relativ kurzem Wege absteigend auf die Alpha-Vorderhornzellen einwirken, wird die Frage diskutiert, ob es sich um Reizeffekte der inneren Kapsel oder thalamo-reticulärer Fasern handelt.

Herrn Dr. H. DOBBELSTEIN sei für seine rege Mithilfe herzlich gedankt.

Literatur

- ADRIAN, E. D., and G. MORUZZI: Impulses in the pyramidal tract. *J. Physiol. (Lond.)* **97**, 153—199 (1939).
- ALBERTS, W. W., E. W. WRIGHT jr., G. LEVIN and B. FEINSTEIN: Types of responses elicited by electrical stimulation of certain nuclei of the thalamus and basal ganglia in the human. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 246 (1960).
- ALBERTS, W. W., E. W. WRIGHT jr., G. LEVIN and B. FEINSTEIN: Electrical stimulation of the human thalamus and globus pallidus. *Physiologist* **3**, 6 (1960).
- ALBERTS, W. W., E. W. WRIGHT jr., G. LEVIN and B. FEINSTEIN: „Threshold stimulation of the lateral thalamus and globus pallidus in the waking human“. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 68—74 (1961).
- ANGELETTI, F., F. FERRO-MILONI and S. PARIGI: Electric activity and reactivity of the rhinencephalic, pararhinencephalic and thalamic structures, trial of prolonged implantation of electrodes in human beings. *V. Internat. Congr. Eletroenceph. clin. Neurophysiol.* Rome, p. 62—63 (1961).
- BERNHARD, C. G., E. BOHM and J. PETERSEN: I. Investigations on the organization of the cortico-spinal system in monkeys. *Acta physiol. scand.* **29** and Suppl. **106**, 79—105 (1953).
- BICKFORD, R. G., H. W. DODGE jr. and A. UHLEIN: Electrographic and Behavioral effects related to depth stimulation in human patients. Electrical studies on the unanesthetized brain. p. 248—259. P. Hoeber, Inc. Chapt. **12** (1960).
- BUZY, P. C.: Relationship of the "pyramidal tract" and abnormal voluntary movements. *Acta neurol. lat.-amer.* **3**, 157—171 (1957).
- BUZY, P. C.: The corticospinal tract and tremor. In: *Pathogeneses and treatment of parkinsonism*. p. 271—293. Charles C. Thomas Publ. Springfield/III (1960).
- BUZY, P. C.: Parkinsonism and its treatment. In: *Extrapyramidal system and neuroleptics*, Nov. 1961 (a) p. 239—247.
- BUZY, P. C., and J. E. KEPLINGER: Section of the cerebral peduncles. *Arch. Neurol.* **5**, 132—139 (1961 b).
- CHATRIAN, G. E.: Depth recordings from the human brain. *V. Internat. Congress, Electroenceph. clin. Neurophysiol.* Rome 1961, p. 65—66.
- COOPER, I. S., and associates: *Surgical therapy of extrapyramidal disorders*. St. Barnabas Symposium 1956. New York.
- EKBOM, K. A., B. JERNELIUS and E. KUGELBERG: Notes on variations in muscle stretch reflexes in relation to tremor in Parkinsonism. *Acta med. scand.* **141**, 301—304 (1952).
- GUILLOT, G., et D. ALBE-FESSARD: Persönliche Mitteilung.
- GUILLOT, G., J. HARDY et D. ALBE-FESSARD: De l'imitation précise des structures sous-corticales et identification de noyaux thalamiques chez l'homme par l'electrophysiologic stéréotaxique. *Neurochirurgia (Stuttg.)* **5**, 1 (1962).
- HASSLER, R.: Über die afferenten Bahnen und Thalamuskerne des motorischen Systems des Großhirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **182**, 759—786 (1949).
- HASSLER, R., u. T. RIECHERT: Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* **25**, 441—447 (1954).
- HASSLER, R., u. T. RIECHERT: Über die Symptomatik und operative Behandlung der extrapyramidalen Bewegungsstörungen. *Med. Klin.* **53**, 817—824 (1958).
- HASSLER, R., u. T. RIECHERT: Wirkungen der Reizungen und Coagulationen in den Stammganglien bei stereotaktischen Hirnoperationen. *Nervenarzt* **32**, 97—109 (1961).
- HASSLER, R., T. RIECHERT, F. MUNDINGER, W. UMBACH and J. GANGLBERGER: Physiological observations in stereotactic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* **83**, 337—357 (1960).

- HOFFMANN, P.: Untersuchungen über die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln. Berlin: Springer 1922.
- HOFFMANN, P.: Ergebnisse des Preisendorferschen Vibrationsversuchs an verschiedenen Muskelgruppen des Menschen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 40—49 (1960).
- HOLST, E. v., u. H. MITTELSTAEDT: Das Reafferenz-Prinzip. *Naturwissenschaften* **37**, 464—76 (1950).
- HOUSEPLAN, E. M., J. L. POOL, E. S. GOLDENSOHN and D. P. PURPURA: Analysis of evoked thalamocortical activities in conscious man. V. *Internat. Congr. Electroenceph. clin. Neurophysiol.* Rome 1961, p. 73—74.
- HUFSCHEIDT, H. J.: Über die reflektorische Grundlage des Parkinson-Tremors. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **179**, 298—308 (1959).
- JUNG, R.: Physiologische Untersuchungen über den Parkinson-Tremor und andere Zitterformen beim Menschen. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **173**, 263—332 (1941).
- JUNG, R., and R. HASSSLER: The extrapyramidal motor system. *Handbook Physiol. Section 1: Neurophysiology*, Vol. II, 863—927. Waverly Press Baltimore 2/Md. (1960).
- LINDSLEY, D. B., L. H. SCHREINER and H. W. MAGOUN: An electromyographic study of spasticity. *J. Neurophysiol.* **12**, 197—216 (1959).
- LLOYD, D. P. C.: Facilitation and inhibition of spinal motoneurones. *J. Neurophysiol.* **9**, 421—438 (1946).
- LLOYD, D. P. C.: Activity in neurons of the bulbo-spinal correlation system. *J. Neurophysiol.* **4**, 115—134 (1941).
- LORENTE DE NÓ: Facilitation of motoneurons. *Amer. J. Physiol.* **113**, 505—513 (1935).
- MARSAN, C. A., and VAN J. BUREN: Normal rhythmus in subcortical structures of man. V. *Internat. Congr. Electroenceph. clin. Neurophysiol.* Rome 1961, p. 79—80.
- MORISON, R. S., and E. W. DEMPSEY: A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. Physiol.* **135**, 281—292 (1942).
- PERL, E. R., and D. G. WHITLOCK: Potentials evoked in cerebral somatosensory region. *J. Neurophysiol.* **18**, 486—501 (1955).
- PREISENDÖRFER, F.: Versuche über die Anpassung der willkürlichen Innervation an die Bewegung. *Z. Biol.* **70**, 505 (1919).
- RHINES, R., and H. W. MAGOUN: Brain stem facilitation of cortical motor response. *J. Neurophysiol.* **9**, 219—228 (1946).
- RIECHERT, T.: Die stereotaktischen Hirnoperationen in ihrer Anwendung bei den Hyperkinesen (ab). I. *Internat. Congr. Neurochirurg. Rapp. et Disc. Acta Medica Belgica*, p. 121—160 (1959).
- RIECHERT, T.: Über Technik und einige Indikationen der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* **30**, 385—391 (1959).
- RIECHERT, T.: Die chirurgische Behandlung der zentralen Schmerzzustände einschließlich der stereotaktischen Operationen im Thalamus und Mesencephalon. *Acta neurochir. (Wien)* **8**, 136 (1960).
- RIECHERT, T., u. F. MUNDINGER: Beschreibung und Anwendung eines Zielgerätes für stereotaktische Hirnoperationen, 2. Modell. *Acta neurochir. (Wien) Suppl. III*, p. 308—337 (1959).
- SOMMER, J.: Der Innervationsaufwand des menschlichen Muskels. *Z. Biol.* **100**, 97—104 (1940).
- STERN, J., and A. WARD jr.: Inhibition of the muscle spindle discharge by ventrolateral thalamic stimulation. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.)* **3**, 193—204 (1960).
- STRUPPLER, A.: Die therapeutische Beeinflussbarkeit des Tremor. *Med. Mschr.* **3**, 157—160 (1953).

- STRUSSLER, A.: Mono- and polysynaptic reflex studies in man under normal and pathological conditions. Vortrag Harvard Med. School, Boston 14. 4. 1959.
- STRUSSLER, A., u. K. FLEISCHHAUER: Zur Pathopsiologie des Rigor. Naturwissenschaften **42**, 492 (1955).
- STRUSSLER, A., u. R. PREUSS: Untersuchungen über periph. und zentrale Faktoren der Eigenreflexerregbarkeit am Menschen mit Hilfe des Jendrassikschen Handgriffes. Pflügers Arch. ges. Physiol. **268**, 425--434 (1959).
- STRUSSLER, A., E. STRUSSLER u. R. SCHWAB: Neurophysiologische Befunde beim extrapyramidalen Rigor. Störung der Integration und Coordination im Rückenmark. Dtsch. Z. Nervenheilk. **181**, 280--291 (1960).
- UMBACH, W.: Die steuernde Funktion subcorticaler Strukturen innerhalb der elektrischen Hirntätigkeit. (Freiburg, 1955 Habil.).
- UMBACH, W.: Tiefen- und Cortexableitungen während stereotaktischer Operationen am Menschen. 1. Congr. int. Sci. neurol. **161**--170 (1957).
- VEZZAENO, M. D., B. LINDSLEY and H. W. MAGOUN: Nature of recruiting response. J. Neurophysiol. **16**, 183--195 (1953).
- WALTER, R. D., R. W. RAND, P. CRANDALL, CH. H. MARKHAM and W. ROSS ADDY: Depth stimulation and recording studies in movement disorders. V. Internat. Congr. EEG-Clin. Neurophysiol. Rome, 1961, p. 62--63.
- WYSS, O.: V. Internat. Congr. Pflügers Arch. ges. Physiol. **241**, 524 (1939).
- WYSS, O.: persönliche Mitteilung.

Doz. Dr. A. STRUSSLER, 8 München, Krankenhaus rechts der Isar