

Aus der Physiologischen Abteilung des Max Planck-Institutes für Hirnforschung,  
Göttingen (Direktor: Prof. Dr. A. E. KORNMÜLLER)

## Intracelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex

### II. Die Wirkungen elektrischer Reizung des Nucleus caudatus

Von

MANFRED R. KLEE und H. DIETER LUX

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. August 1962)

Tierexperimentelle Untersuchungen (u. a. <sup>1,25,55,62</sup>) zeigen, daß elektrische Reizungen des Caput nuclei caudati zu einer deutlichen Hemmung der Motorik führen, zu einem Zustand, den AKERT und ANDERSSON als „striäres Inaktivierungssyndrom“ bezeichneten.

Die Frage, ob sich diese Hemmung der Motorik nur über subcorticale Bahnen ausbreitet — oder auch direkt die motorische Rinde erfaßt — wurde durch extracelluläre Ableitungen von Neuronen des motorischen Cortex der Katze nach elektrischer Caudatumreizung von SPEHLMANN u. Mitarb. entschieden<sup>60</sup>. Sie konnten zeigen, daß nach Einzelreizen des Caudatum bei Neuronen der motorischen Rinde eine deutliche Hemmung der Spontanentladungen eintritt, die 50—400 msec anhält. Etwa ein Viertel der Neurone zeigen zudem eine primäre Erregung, 0,5 bis 16 msec nach dem Reiz. Ungeklärt blieb, welche Veränderungen des Zellpotentials zu den beobachteten Entladungspausen führten. Von den Autoren wurde die Möglichkeit einer *Hyperpolarisation*, wie sie an Neuronen des motorischen Cortex nach Reizung des Nucleus ventralis lateralis thalami<sup>5</sup>, der bulbären Pyramide<sup>49,51,57</sup> und direkten Rindenreizen auftreten kann<sup>50</sup>, einer *präsynaptischen Hemmung*<sup>13</sup> oder einer *Hemmung jener corticalen oder subcorticalen Afferenzen*, die zur Unterhaltung der Spontanaktivität beitragen könnten<sup>5,9,38</sup>, eventuell durch die gefundenen primäraktivierten Einheiten, diskutiert.

Neben einer Beteiligung an der Steuerung der Motorik dürfte dem Caudatum aber auch eine Bedeutung als Teil eines Systems zukommen, das — vielleicht durch Einflüsse auf thalamische, mes- und metencephale Anteile des aktivierenden Systems der *Formatio reticularis* — eine erregbarkeitssteuernde Funktion ausüben und an der Regulierung des *Schlaf-Wachrhythmus* beteiligt sein könnte. Außer in der *Formatio reticularis*, in Teilen des limbischen Systems und im *Centrum medianum* finden sich auch im Caudatum, Pallidum und Putamen Neurone, die durch

Reize verschiedenster Sinnesqualitäten in ihrer Aktivität verändert werden<sup>2a,53</sup>. Die Verbindung des Caudatum mit dem Thalamus<sup>27,45,46,59,65</sup>, besonders mit dessen Kernen des unspezifischen dämpfenden Systems<sup>6,16,63</sup>, eventuell auch die von HEUSER u. Mitarb.<sup>27</sup> vermutete Commissur der beiden Schweifkerne über das Septum, könnten diese Funktion ermöglichen. BRADY<sup>4</sup> zählt ferner das Caudatum zu den assoziierten Kernen des limbischen Systems, dessen Bedeutung für bestimmte Schlafphasen von JOUVET<sup>29</sup> wahrscheinlich gemacht wurde.

Nach niederfrequenter Reizung des Caudatum können bei Katzen und Affen Schlaf oder schlafähnliche Zustände ausgelöst werden; das EEG-Bild ist hierbei von dem des natürlichen Schlafes nicht zu unterscheiden<sup>23,26,33,47,53,62</sup>. Auch wiesen CREUTZFELDT u. JUNG<sup>11</sup> bereits auf gewisse Ähnlichkeiten des Entladungsmusters motorischer Rindeneinheiten während des Stadiums der trägen Wellen und Spindeln des natürlichen Schlafes mit dem nach Caudatumreizen beobachteten hin. Um Einblicke in Zellpotentialabläufe gewinnen zu können, die möglicherweise mit Vorgängen während früher Stadien des natürlichen Schlafes übereinstimmen, könnten daher auch — unter gewissen Einschränkungen — punktierte Zellen der motorischen Rinde bei gleichzeitiger elektrischer Reizung des Caudatum ein günstiges Untersuchungsmodell darstellen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, durch intracelluläre Ableitungen aus Pyramidentraktzellen (PT-Zellen) und nicht identifizierten Zellen der motorischen Rinde den Einfluß von Caudatumreizen auf das Membranpotential und das Entladungsmuster zu untersuchen.

### Methodik

Operation, Narkose, Registrier- und Reizapparatur sowie Ableitungselektroden entsprachen denen der vorangegangenen Arbeit.

Konzentrische bipolare Reizelektroden wurden mit einem stereotaktischen Gerät<sup>3</sup> in das ipsilaterale Caput nuclei caudati der Katzen eingeführt. Zur Differenzierung der PT-Zellen wurde in der zweiten Hälfte der Versuchsreihe eine weitere Elektrode in den rostralen Teil der metencephalen Pyramidenbahn von dorsal eingeführt. Die Lage der Reizelektroden für die unspezifischen Thalamuskern entsprach denen der vorangegangenen Arbeit.

Die Impulsdauer der Caudatumreize betrug 50–100  $\mu$ sec, die Reizstärke 4–40 V, die Reizfrequenzen variierten von 0,5–120/sec.

Die Ableitungen wurden fast ausnahmslos von der vorderen seitlichen Lippe des Gyrus praecruciatas vorgenommen.

Die Lage der Reizelektroden wurde histologisch ebenfalls nach der Methode von FOX und EICHMANN geprüft.

Zur Auswahl gelangten die Registrierungen von 46 Neuronen, die den bereits in der vorangegangenen Arbeit angegebenen Kriterien entsprachen.

### Ergebnisse

**a) Einzelreize.** Die Neurone der motorischen Rinde zeigen eine ‚natürliche‘ Entladungsfrequenz von 5–15/sec. Das Membranpotential führt häufig Schwankungen von etwa 5–10 mV aus, die zu Entladungen führen, wenn die Entladungsschwelle (*firing-level* = f-l) erreicht wird und die von leichten Polarisationen gefolgt werden (Abb. 1 B, a). Maximale Einzelreize des Caudatum bewirken sowohl an PT-Zellen wie auch an nicht identifizierten Zellen der motorischen Rinde nach 4–10 msec eine *Hyperpolarisation* von 10–15 mV, ein Wert, der erheblich vom augenblick-

lichen Potentialniveau und der Reizstärke abhängt. Die Reizlatenz ist hiervon weitgehend unabhängig. Nach 100–200 msec erreicht das Zellpotential wieder den firing-level. Während der Hyperpolarisation kommt es zu einer Entladungspause von ebenfalls etwa 100–300 msec (Mittelwert bei 22 intracellulären und 14 extracellulären Ableitungen: 205 msec). Bei etwa 20% der Einheiten folgt auf den Reiz eine Primärantwort, die

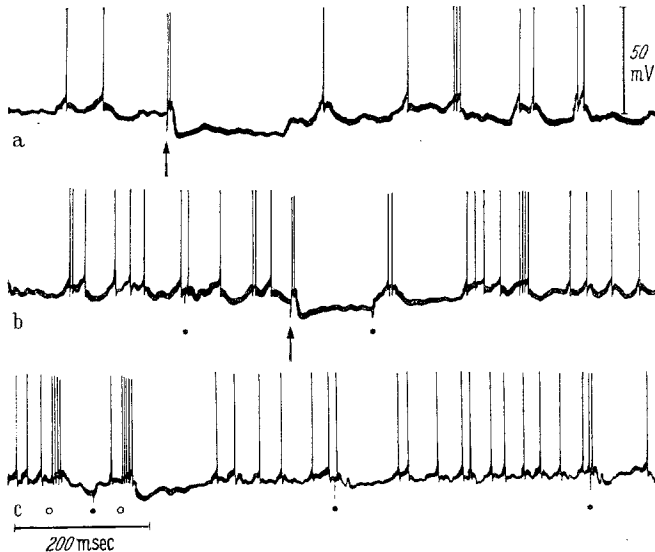


Abb.1A. Pyramidaltraktzelle. a Caudatumeinzelreiz. Doppelentladung nach 1 msec, Beginn einer Hyperpolarisation von 12 mV nach 8 msec, Entladungspause von 225 msec; b Pyramidenreiz mit antidromer Entladung nach 2,5 msec. 2. Pyramidenreiz, 120 msec nach vorangegangenen Caudatumreiz, wird nicht beantwortet; c 2 Centrum-medianum-Reize mit anschließenden Hyperpolarisationen von 10 und 12 mV. Ein Pyramidenreiz, 60 msec nach dem ersten CM-Reiz, wird nicht beantwortet, 2 weitere Pyramidenreize lösen nach jeweils 2,5 msec antidrome spikes aus. ↑ Caudatumreiz; • Pyramidenreiz; ○ Centrum-medianum-Reiz

aus einer Einzel- oder seltener aus einer Doppelentladung besteht und der Hemmung vorausgeht (Abb.1A und 1B). Die Latenzen dieser Primärantworten weisen Verteilungen um 0,5–3 und 10–32 msec auf.

Das EEG zeigt nach einem Caudatumreiz als konstante Antwort eine ein- oder doppelgipfelige negative Welle (Vorwelle<sup>65</sup>), der selten eine angedeutete positive Schwankung kürzester Latenz vorausgehen kann. Hierauf folgt entweder nach einer kurzen positiven eine träge negative Welle oder bisweilen auch eine flache positive Welle („silent period“,<sup>65</sup>) An diesen Wellenkomplex, dessen Ablauf zeitlich etwa mit der Hyperpolarisation zusammenfällt, schließt sich die Spindelgruppe des Entladungsanhangs, die „caudate-spindles“, an<sup>7,65,67</sup>. Es handelt sich im Durchschnitt um 6–8 Spindeln einer Frequenz von 8–12/sec und einer Amplitude von 200–300  $\mu$ V. Die Spindelgruppe ist kein konstanter

Effekt eines Caudatumreizes, aber sie ist dennoch so häufig, daß der Ausdruck ‚caudate-spindles‘ berechtigt erscheint, wenngleich eine Spindelaktivität in ähnlicher Form durch Einzelreize unspezifischer Thalamuskerns ausgelöst werden kann.

Nahezu synchron mit diesen Spindeln treten am Zellpotential Depolarisationswellen auf, die zu Einzel-, Doppel- oder Mehrfachentladungen

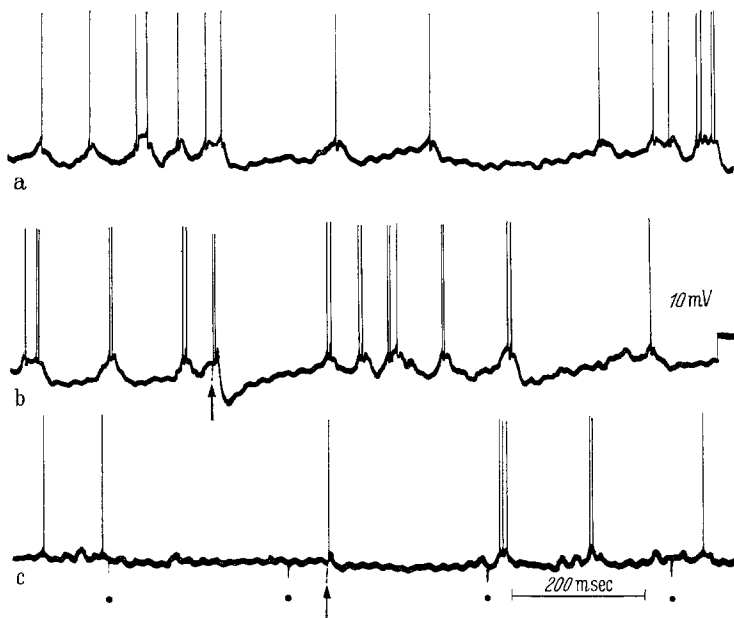


Abb. 1B. Nicht identifizierte Zelle des motorischen Cortex. a Spontanaktivität, Schwankungen des Potentials um max. 10 mV; b Caudatumeinzelreiz. Doppelentladung nach 2 msec und Hyperpolarisation von 20 mV nach 10 msec; Entladungspause 170 msec; c Pyramidenreize werden von der Zelle nicht beantwortet. Ein Caudatumeinzelreiz geringerer Intensität führt zu einer Einzelentladung nach 2 msec und einer Hyperpolarisation von 5 mV. ↑ Caudatumreiz; • Pyramidenreiz

führen (Abb. 2A, 3, 4). Nur in wenigen Fällen erreichen die Depolarisationswellen nicht den firing-level oder wenn, führen sie bisweilen dennoch zu keinen Entladungen. Ein häufiger Befund bei Neuronen mit niedriger Entladungsrate (1–5/sec) ist eine postinhibitorische sprunghafte Zunahme der Entladungen während der Spindeltätigkeit. Nach Abklingen der Spindelaktivität geht die Frequenz — nach einer längeren Entladungspause — wieder auf den ursprünglichen Wert zurück. Die über mehrere Sekunden summierte Entladungsfrequenz erfährt somit durch Caudatumeinzelreize keine wesentliche Änderung bzw. Abnahme. Es verändert sich vielmehr nur das Entladungsmuster deutlich: bursts und clusters von 3–5 Entladungen treten vermehrt auf, gefolgt von längeren Entladungspausen. Sie erscheinen entweder direkt nach der

Hyperpolarisation (Abb. 1 B und 4) oder aber erst nach vorangegangenen Einzelentladungen (Abb. 1 A und 3).

Bei einigen Zellen kommt es nach Abklingen der Spindelgruppen nach etwa 800–1000 msec (oder aber auf mehrfache frequente Reize hin bereits nach 50–100 msec) zum Auftreten von Hyperdepolarisationen

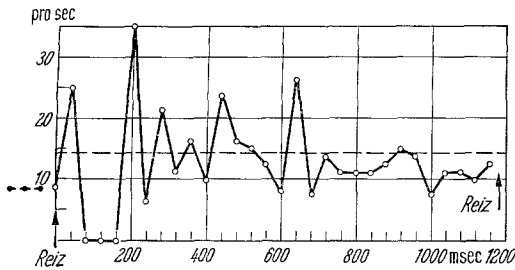


Abb. 2 A. Durchschnittliche Entladungsrate einer PT-Zelle nach Caudatumreizen. Der mit den ausgelösten 8–12/sec-Spindeln im ECG synchron auftretende Entladungsrhythmus des Neuron ist deutlich erkennbar. Ordinate: Mittlere Entladungsfrequenz pro Sekunde. Abszisse: Zeit in Millisekunden. ○ Mittelwerte aus 20 Reizen (0,85/sec); — mittlere Entladungsrate während der Reizserie; ●●●●●● mittlere Entladungsrate vor der Reizung

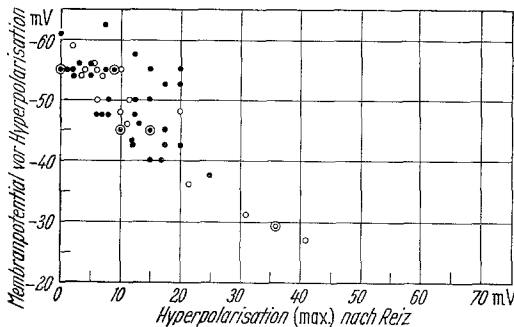


Abb. 2 B. Abhängigkeit der Größe des inhibitorischen postsynaptischen Potentials nach einem Caudatumreiz von der Höhe des Membranpotentials vor der Hyperpolarisation. Auswertung von 66 Caudatumreizen an sechs Neuronen. Häufiger auftretende Werte sind durch Doppelkreise gekennzeichnet. Ordinate: Membranpotential vor Hyperpolarisation. Abszisse: Maximalwert der auf den Reiz folgenden Hyperpolarisation. ● Werte von vier Neuronen ohne auftretende Inaktivationsprozesse; ○ Werte von zwei Neuronen mit vereinzelt Inaktivationsprozessen

(Inaktivationsprozessen) von 70–160 msec Dauer (Abb. 6 A und 6 B). Erreicht ein Caudatumreiz die Zelle während eines Inaktivationsprozesses, kommt es sofort zu einer starken Hyperpolarisation (Abb. 2 B und 6 B, a). Folgen hierauf frequente Caudatumreize, so ist die Zelle fähig, sofern sich das Potential dem firing-level genähert hat, die Reize mit normal-konfigurierten spikes zu beantworten.

Schwache Reize führen bei Zellen, die auf maximale Caudatumreize mit Primäraktivierungen kürzester Latenz und Doppelentladungen antworten, nur zu Einzelentladungen (Abb. 1 B) oder aber zu orthodromen

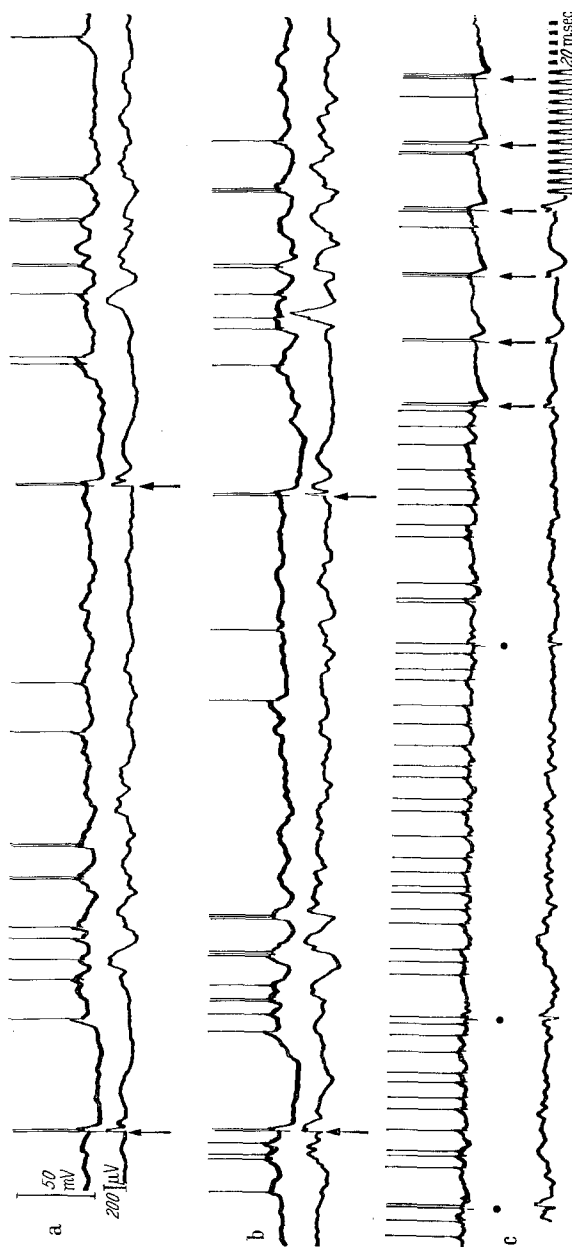


Abb. 3. Beziehungen zwischen Caudatum- und Pyramidenreiz und ECG-Potentialen. a und b Caudatumreize (Reizabstände 1,3 sec). Doppelentladungen, Hyperpolarisationen von 200—240 msec und anschließende Einzel- und Mehrfachentladungen besonders während der Spindelaktivität. Im ECG ein doppelgipfliges negatives Potential, das von einer trägen negativen Welle gefolgt wird, der sich 6—8 Spindeln anschließen. c Pyramidenreize mit Antworten nach 2,5 msec ohne EPSP. Der ersten Reizantwort folgt eine zweite Entladung nach 5 msec. Im ECG wird stets ein stilles positives Potential mit negativer Nachschwankung ausgelöst. Frequente Caudatumreize (7/sec) zeigen Doppel- und Mehrfachentladungen, Hemmungsdauer der Spontanentladung 100 msec.  $\uparrow$  Caudatumreiz;  $\bullet$  Pyramidenreiz

Entladungen mit Latenzen von etwa 10 msec (Abb. 8), denen eine Hyperpolarisation von etwa 5 mV folgt.

**b) Mehrfachreize.** Bei Neuronen ohne Primäraktivierung kommt es schon bei Reizfolgen über 5/sec zur Hemmung jeder Entladungstätigkeit. Bei längerer Reizung zeigt es sich allerdings, daß die Dauer der Hyperpolarisation trotz unveränderten Ausmaßes der Polarisation abnimmt.

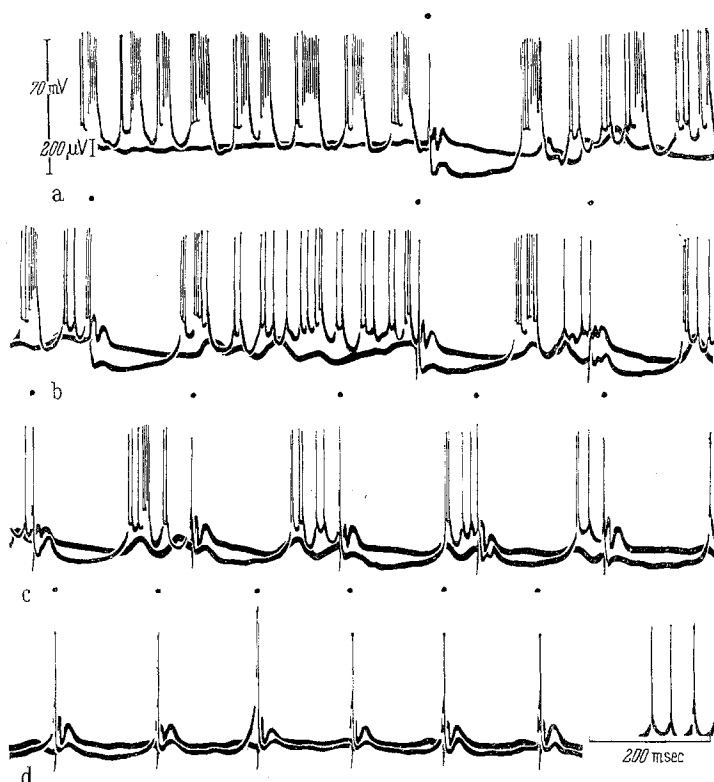


Abb. 4. Wirkung von Caudatumreizen auf ein hochfrequent entladendes Neuron nach vorangegangenem recruiting (fortlaufende Registrierung). a—c Erster Caudatumreiz 600 msec nach letztem 12/sec Centrum-medianum-Reiz. Primärantwort und Hyperpolarisation von 15 mV mit deutlicher nachfolgender Depolarisationswelle von 8 mV, die den firing-level nicht erreicht (untere Linie!). Entladungshemmung von 160 msec mit anschließenden Depolarisationswellen und clusters. Reizfrequenz erhöht sich von 2 auf 5/sec. Keine Abnahme der Hemmungsdauer. d Reizfrequenz von 6/sec. Bis auf eine Spontanentladung nach dem zweiten Reiz treten außer den Primärantworten keine Zellentladungen ein. Spontane Einzelentladungen 235 msec nach dem letzten Reiz. Das ECG zeigt nach dem Reiz ein doppelgipfliges negatives Makropotential mit träger nahezu isopotentialer Nachwelle.

Spindelwellen koinzidieren deutlich mit den cluster- und burst-Entladungen des Neuron.

• Caudatumreiz

Hierdurch verringert sich der Abstand zwischen dem Reiz und der folgenden „Spontanentladung“, so daß die Zelle trotz höherer Reizfrequenzen entladen kann. Gewöhnlich liegt später die Reizfrequenz, bei der noch Spontanentladungen möglich sind, bei 10/sec. Bei dem Neuron der Abb. 5 allerdings erhöht sie sich ausnahmsweise sogar auf 20/sec,

so daß die Hemmung des einzelnen Reizes in Abb. 5f jeweils nur noch 48 msec beträgt.

Neurone mit Primäraktivierung lassen ebenfalls bei Reizfrequenzen über 5/sec außer der auf den Reiz folgenden Primärantwort jede weitere



Abb. 5. Abnahme der Hyperpolarisationsdauer bei einem Neuron mit fehlender Primärantwort nach längeren Serien frequenter maximaler Caudatumreize. a Reizfrequenz 10  $\rightarrow$  8/sec. Keine Spontanentladungen. b Reizfrequenz 5/sec. Auftreten von Entladungen 155–180 msec nach dem Reiz. c Reizfrequenz 7  $\rightarrow$  12/sec. Früheste Spontanentladung 80 msec nach einem Reiz. d Reizfrequenz 9,5  $\rightarrow$  12/sec. Einzelentladungen bereits nach 60 msec. e Reizfrequenz 8  $\rightarrow$  17/sec. Vollständige Hemmung der Entladungstätigkeit. f Reizfrequenz 17  $\rightarrow$  25/sec. Früheste Spontanentladung nach 48 msec bei einer Reizfrequenz von 20/sec. Bei kürzeren Reizabständen Hemmung jeder Entladung. • Caudatumreiz

Entladung fehlen, so wie z.B. die Einheit der Abb. 4 bei einer Reizfrequenz von 6/sec. Bisweilen zeigen Neurone, die Primärantworten bei Einzelreizen vermissen lassen, solche bei Reizfrequenzen von 8–10/sec.

Bei schwelennahen Reizstärken können Neurone mit Primärantworten kürzester Latenz eine Reizfolgefrequenz von 100/sec zeigen, während es bei einer Reizfrequenz von 120/sec häufig zu einem Alternieren von IS-SD-spikes, IS-spikes und einem Fehlen jeder Antwort



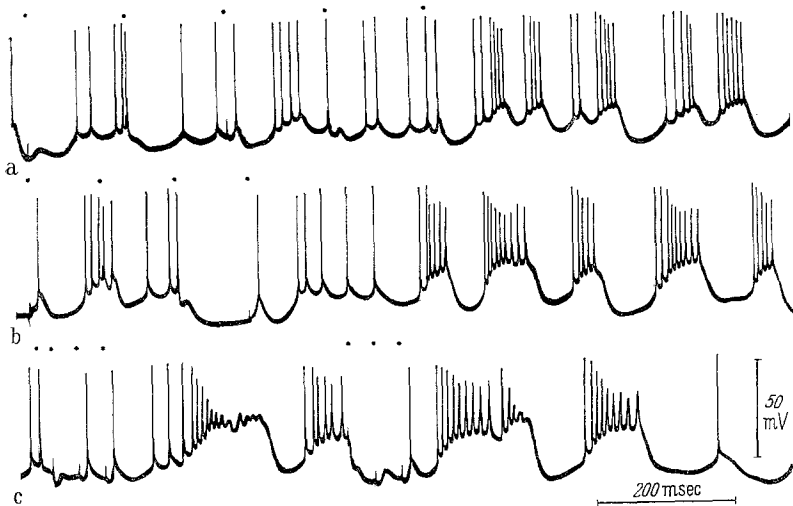


Abb. 6 A

Abb. 6 A. Primärentladungen verschiedener Latenz bei frequenten Caudatumreizen und das Auftreten von Inaktivationsprozessen. a 7/sec-Reize. 1. und 3. Reiz lösen eine Depolarisierungswelle aus, die nur beim 3. Reiz den firing-level überschreitet und zu einer Entladung nach 13 msec führt. Dagegen rufen der 2., 4. und 5. Reiz Primärantworten nach jeweils 1 msec hervor, denen eine leichte Hyperpolarisation und eine anschließende Depolarisierungswelle folgen, die beim 5. zu einer zweiten Entladung nach 13 msec führt. b 10/sec-Reize. c 30/sec-Reize. Gleichfalls Wechsel von Primärantworten nach 1 und 13 msec. Deutliche Inaktivationsprozesse nach den Reizserien, besonders in c. Fällt der Reiz in einen Inaktivationsprozeß (c, 5. Reiz), dann führt er nur zu einer Hyperpolarisation. • Caudatumreiz

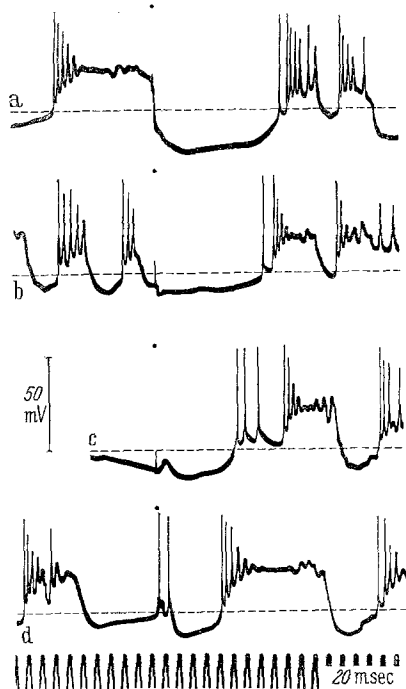


Abb. 6 B

Abb. 6 B Abhängigkeit der Reaktion auf einen Caudatumeinzelreiz von der Höhe des Membranpotentials

- a Zellpotential bei Caudatumreiz —31 mV,
- b —54 mV,
- c —59 mV,
- d —46 mV.

Bei c und d ist die einem Caudatumreiz nach 10—15 msec folgende Depolarisationswelle zu beachten, die in d auf eine Primärantwort nach 1 msec zu einer 2. Entladung nach 13 msec mit anschließender Hyperpolarisation führt (siehe auch Abb. 6 A). • Caudatumreiz; - - - mittlerer firing-level bei —48 mV

kommen kann. Die beiden Neurone der Abb. 7 zeigen bei einer Reizfrequenz von 100/sec konstante Reizantworten.

Hochfrequente unter-schwellige Reize, wie in der Abb. 8, führen ebenfalls zu Entladungen mit anschließenden Hyperpolarisationen. Allerdings ist hier die Latenz der Antwort, bezogen auf den ersten 100/sec-Reiz, auf 14 msec angestiegen, bzw. kommt es in Abb. 8d bei ähnlichem Verlauf des Zellpotentials zu keiner Entladung. Ein etwas stärkerer Reiz bewirkt bei mittlerer Reizfrequenz orthodrome Zellantworten mit ähnlicher Latenz. Ein Vergleich der Abb. 8a und c zeigt außerdem, daß

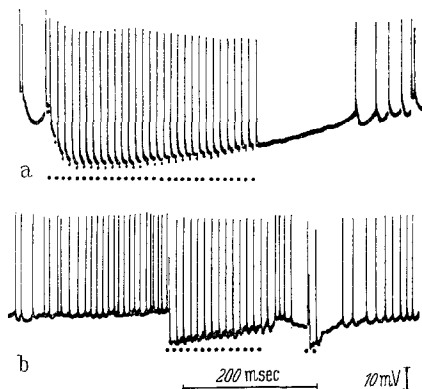


Abb. 7. Antidrome Entladungen mit einer Reizfolgefrequenz von 100/sec bei 2 Neuronen nach Caudatumreizen. Auf den 1. Reiz der Serie folgt jeweils eine starke Hyperpolarisation, die trotz weiterer Reize abnimmt. • Caudatumreize

Verlauf und Dauer der Hyperpolarisation unabhängig von der Dauer des Tetanusreizes sind. Die mittlere Entladungspause beträgt ebenfalls etwa 200 msec.

c) Primärantworten. Nahezu 20% der von uns untersuchten Einheiten zeigen nach schwelennahen und maximalen Caudatumreizen Primärentladungen, die sich auf die Latenzzeiten von 0,5–3 und 10–32 msec verteilen.

Die Zellantworten kürzester Latenz setzen bei schwelennahen Reizen voraus, daß sich

das Zellpotential bei Eintreffen des Reizes in der Nähe des firing-level befindet, wie es aus den Abb. 6A und 6B ersichtlich ist. Immer nur dann antwortet diese Zelle mit Primärentladung, in diesem Fall nach 0,5–1,5 msec. In der Abb. 7a bei leicht depolarisiertem Membranpotential und in Abb. 7b werden allerdings die Antworten auf einen 100/sec-Reiz auch von einer Hyperpolarisation nicht unterbunden. Einige Zellen, die eine große Tendenz haben, in bursts zu entladen, zeigen auch als Primärantwort eine Doppelentladung (Abb. 1 A, 1 B und 3). Bei schwächerer Reizintensität erscheinen nur noch Einzelentladungen (Abb. 1 B).

Die Primärantworten nach 10–32 msec treten dagegen nur dann auf, wenn eine nach einem Caudatumreiz sehr häufig auftretende Depolarisationswelle während der Hyperpolarisation — und durch diese etwas überdeckt — den firing-level erreicht, bzw. bei unter-schweligen Reizen (Abb. 8). Hierfür finden sich Beispiele in den Abb. 6A und 6B. So tritt etwa in c der Abb. 6B nach dem Caudatumreiz nur eine Depolarisationswelle auf, in d führt sie hingegen nach einer Primärantwort nach 1 msec zu einer zweiten Entladung nach 13 msec. Ähnliche Beispiele finden sich mehrmals in der Abb. 6A. Die Abb. 4 zeigt dagegen, wie die nach der

Primärantwort während der Hyperpolarisation auftretende Depolarisationswelle (untere Linie!) den firing-level hier überhaupt nicht erreicht. Der letzte Befund ist häufiger zu beobachten.

**d) Hemmungsdauer.** Bei PT-Zellen wurde der Versuch unternommen, durch einen auf den Caudatumreiz folgenden Pyramidenreiz die Zeit,

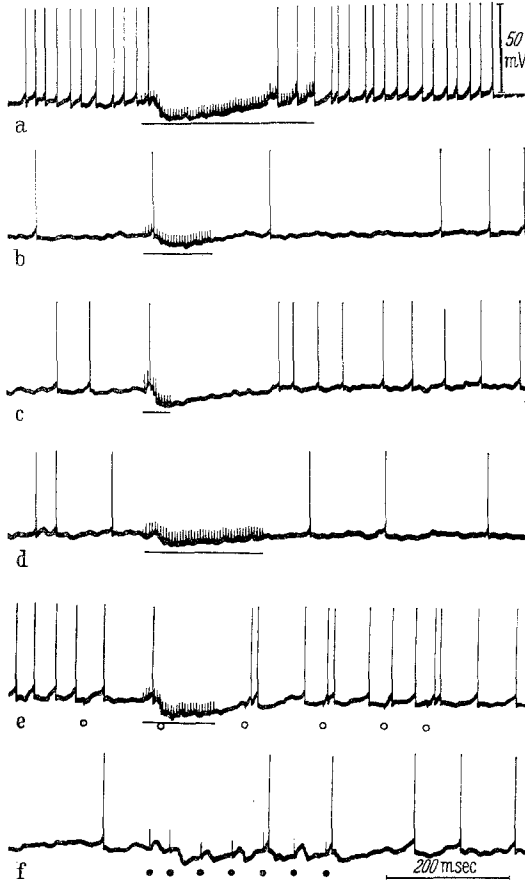


Abb. 8. Wirkung unterschwelliger hochfrequenter Caudatumreize bei einem nicht identifizierten Neuron. Reizfrequenz 230/sec. a—e Einer Primärentladung nach durchschnittlich 14 msec auf dem Gipfel einer Depolarisationswelle schließt sich eine Hyperpolarisation von 7—10 mV mit einer Entladungspause von etwa 200 msec an. In d tritt trotz gleichen Potentialverlaufes keine Entladung auf; in e bleibt ein schwacher Cm-Reiz während der Hyperpolarisation ohne Wirkung, erst der 8. Reiz verkürzt durch eine Doppelentladung nach 10 msec deutlich die Entladungshemmung. Der Vergleich von a und e zeigt ferner, daß der Ablauf des Prozesses nahezu unabhängig von der Dauer des Tetanusreizes ist. f 20/sec-Reize höherer Intensität bewirken Depolarisationswellen, und 2 orthodrome Zellantworten ähnlicher Latenz (9 msec) und Hyperpolarisationen. ● Caudatumreiz; — Caudatum-Tetanusreiz; ○ Centrum-medianum-Reiz

in der die Zelle auch für einen antidromen Reiz unerregbar sein könnte, genauer zu bestimmen. Es seien nur die beiden extremsten Resultate

erwähnt, die die übrigen Befunde einschließen. Während z. B. eine PT-Zelle einen Pyramidenreiz 15 msec nach einem vorangegangenen Caudatumreiz nur mit einem IS-spike beantwortete, 30 msec nach dem Caudatumreiz aber eine normale antidrome Entladung zeigte, entlädt die Einheit der Abb. 1 A auf einen überschwelligen Pyramidenreiz selbst 110 msec nach dem Caudatumreiz nicht; lediglich ein Abfall des Zellpotentials und Entladungen nach 22 msec treten ein. Auch eine auf einen Centrum-medianum-Reiz folgende Hyperpolarisation war fähig, die antidrome Entladung zu blockieren (Abb. 1 A, c).

### Besprechung der Ergebnisse

Wie dargestellt wurde, bewirken maximale und unterschwellige Caudatumreize eine deutliche Hemmung der Spontanaktivität von PT-Zellen und nicht identifizierten Zellen des motorischen Cortex. Hierin, wie auch in der beobachteten postinhibitorischen Aktivierung, stimmen unsere Befunde völlig mit denen von SPEHLMANN u. Mitarb.<sup>60</sup> überein. Die postinhibitorische Frequenzzunahme fällt mit der Spindelaktivität im EEG zusammen. Bereits WHITLOCK u. Mitarb.<sup>68</sup> konnten eine Zunahme der Entladungstätigkeit der motorischen Rinde während spontaner Spindelaktivität des ermüdeten Tieres beobachten, die durch Weckreize gehemmt wurde. Ähnliche Befunde erbrachten die Untersuchungen von BROOKHART u. ZANCHETTI<sup>6</sup> und ENCABO u. Mitarb.<sup>16</sup> während des recruiting und Spindeltätigkeit nach Reizung des Centrum medianum.

Wie die Versuche ergaben, sind die *Entladungspausen von einer Hyperpolarisation der Zellmembran* begleitet. Die Hyperpolarisation hat eine Dauer von 100–200 msec. Hemmungen der Zellentladungen durch hyperpolarisierende postsynaptische Potentiale (IPSP) wurden zuerst von ECCLES und seinen Mitarbeitern an den Membranen von Motoneuronen beobachtet (Literatur siehe <sup>12–14</sup>). Ähnliche hyperpolarisierende Vorgänge, allerdings fast stets größerer Zeitdauer, wurden nach elektrischer Reizung auch von Neuronen des Cortex beschrieben. So registrierte PHILLIPS<sup>50,52</sup> längere Entladungspausen während einer Hyperpolarisation von PT-Zellen nach kathodischer Rindenreizung. Entladungspausen von durchschnittlich 200 msec beobachteten ferner CREUTZFELDT u. Mitarb.<sup>10</sup> in der senso-motorischen Rinde bei extracellulärer Ableitung, ebenfalls nach Rindenreizen. Einen Ausfall der Spontanentladungen von 50–400 msec sah LI<sup>37</sup> bei extracellulären Ableitungen im motorischen Cortex nach Reizung des Nucleus ventralis lateralis thalami, bei derselben Methodik BRANCH u. MARTIN<sup>5</sup>, die bei gleichzeitiger intracellulärer Ableitung Hyperpolarisationen nur an nicht identifizierten Zellen registrierten. Von gleichen Hemmungsvorgängen mit einer längeren Hyperpolarisation an Neuronen des Gyrus sigmoides, aber

auch des Centrum medianum, des Nucleus ruber und des Ammonshornes berichtet ALBE-FESSARD<sup>2</sup>. LI u. Mitarb.<sup>40</sup> fanden an Neuronen der somato-sensorischen Rinde nach Reizung des spezifischen Thalamuskernes (ventralis postero-lateralis) anschließend an Primärantworten ähnliche Hemmungen; bei einer Reizfrequenz von 10/sec kam es zur Unterdrückung jeder spontanen Entladung. Daß an Neuronen der motorischen Rinde auch nach Einzelreizen der unspezifischen Thalamuskern langdauernde hyperpolarisierende Potentiale auftreten können, zeigte die vorangegangene Arbeit. Nach antidromer Reizung von PT-Zellen registrierten PHILLIPS<sup>49,51</sup> und SAWA u. Mitarb.<sup>57</sup> ebenfalls häufig eine Hyperpolarisation, die allerdings nur 15–100 msec andauerte. Auch an Pyramidenzellen des Ammonshornes beobachteten KANDEL u. Mitarb.<sup>31</sup> nach antidromer Fornixreizung nach oder ohne vorangegangene Primärentladung mit einer Latenz von 3–6 msec eine Hyperpolarisation von etwa 10 mV, die 60–120 msec bestand. Desgleichen zeigen Neurone des optischen Cortex, nämlich die von GRÜTZNER u. Mitarb.<sup>21</sup> als Typ 2 und 4 bezeichneten, extracellulär ähnliche Entladungspausen nach Opticusreizen; hierbei ließen sich besonders deutlich Parallelen zu unseren Befunden bezüglich einer Hemmung mit (Typ 2<sup>21</sup>) und ohne (Typ 4) vorangegangener Primäraktivierung zeigen. Die Verfasser betonen, es sei durch eine Verminderung der Reizintensität möglich gewesen, die Reaktion eines Neuron vom Typ 2 in die eines vom Typ 4 zu verwandeln; es konnte somit eine der Entladungspause vorausgehende Primärentladung bei schwächerer Reizstärke ausbleiben.

Diese angeführten Befunde weisen deutlich darauf hin, daß die nach Caudatumreizen beobachtete *langdauernde Hyperpolarisation einen charakteristischen Typus allgemeiner Hemmungsreaktion cerebraler Neurone* darstellen dürfte.

Unbeantwortet bleibt allerdings die Frage, welche neuronalen Strukturen für diese Hemmwirkung verantwortlich sind. PHILLIPS<sup>51</sup> und KANDEL u. Mitarb.<sup>31</sup> vermuten, die Hyperpolarisation werde als recurrierende Inhibition durch Axonkollateralen verursacht. Dies könnte sehr wohl ihre nach antidromer Reizung beobachteten Hyperpolarisationen erklären. Demgegenüber verneinen PATTON u. AMASSIAN<sup>48</sup> diese Bedeutung der recurrierenden Kollateralen auf Grund ihrer eigenen Befunde bei Pyramidenreizung und des Beispiels der postexcitatorischen Inhibition beim Crustaceen Stretch-Reflex, wo recurrierende Kollateralen nicht nachweisbar sind. Sie verweisen vielmehr auf die Möglichkeit einer sich rückläufig über die Dendriten ausbreitenden Hemmung, eine Vorstellung, die bereits von TÖNNIES u. JUNG<sup>64</sup> entwickelt wurde. Würde außerdem — auf Grund einer gewissen Parallelität mit Motoneuronen — die Hyperpolarisation der PT-Zellen als recurrierende Inhibition gedeutet werden, würde sie auf Grund des Daleschen Prinzips ein Analogon

der Renshaw-Zellen<sup>14</sup> in den untersuchten Strukturen voraussetzen, da auch orthodrome Entladungen von PT-Zellen nach Pyramidenreizungen häufig zu beobachten sind (PHILLIPS<sup>51</sup>). Derartige Zellen, die während der Hemmung der motorischen Rindenneurone in hochfrequenten Salven entladen, wurden bisher nur von SAWA u. Mitarb.<sup>57</sup> extracellulär nachgewiesen. Allerdings würden diese Einheiten auf Grund ihrer Entladungsdauer nur kurze Hyperpolarisationen von etwa 15 msec erklären, wie sie von den Autoren nach antidromer Pyramidenreizung beobachtet wurden\*. Erstaunlich ist nur, daß andere Untersucher, wie auch wir, im motorischen Cortex niemals Zellen beobachten konnten, die auf Pyramiden- oder Caudatumeinzelreize mit hochfrequenten langanhaltenden Primärantworten reagierten.

Auffällig erscheint die Übereinstimmung des Zeitverlaufes der Hemmung nach Caudatumreizen mit dem der *präsynaptischen Hemmung*. Nach ECCLES<sup>13</sup> beginnt diese Hemmung mit einer Latenz von 4–6 msec, zeigt die stärkste Depression excitatorischer postsynaptischer Potentiale (EPSP) nach 15–20 msec und dauert insgesamt 200 msec. Gegen die Möglichkeit, es handle sich bei den vorliegenden Befunden lediglich um eine präsynaptische Hemmung, spricht selbstverständlich die immer postsynaptisch registrierte Hyperpolarisation. Möglich wäre es allerdings, daß parallel zur Hyperpolarisation eine präsynaptische Hemmung abläuft; auffällig ist nämlich häufig das Fehlen von Entladungen, selbst wenn das Ruhepotential wieder erreicht ist. Da ECCLES annimmt, dieser Prozeß könne beispielsweise für die zentrifugale Hemmung sensorischer Bahnen verantwortlich sein, wäre es denkbar, daß auf diese Weise der afferente Zustrom der motorischen Rinde aus corticalen oder subcorticalen Gebieten unterbrochen wird. Wie unerläßlich diese Afferenz für die Funktionstüchtigkeit der motorischen Rinde ist, konnte HASSLER<sup>22</sup> auf Grund der angeführten histologischen Befunde bei der Hemiatrophia cerebri und der engen Verknüpfung zwischen motorischer Rinde und ventralen Thalamuskernen, besonders des hinteren oralen Ventralkernes (V.o.p.), deutlich machen. Ihre Ansichten über die Reaktivierung der PT-Zellen und die Aufrechterhaltung der Erregung durch Interneurone haben bereits CHANG<sup>9</sup>, LI<sup>38</sup>, BRANCH u. MARTIN<sup>5</sup> sowie LOEB u. Mitarb.<sup>41</sup> dargelegt. Allerdings zeigen unsere Ergebnisse deutliche Unterschiede zu denen von BRANCH u. MARTIN: Während die genannten Verfasser feststellten, die durch Reizung des Nucleus ventralis lateralis thalami eintretende Hyperpolarisation träte nur an nicht identifizierten Zellen auf, das Potential der PT-Zellen hingegen bliebe unverändert, zeigen unsere Versuche bei Caudatumreizungen eindeutig, daß die Hyperpolarisation gleichmäßig an beiden Zellklassen auftritt. Somit dürften zumindest für

\* Leider lag uns diese Arbeit nur in einem Referat vor: Basic Med. Sci. **37**, 13828 (1962).

unsere Versuchsverhältnisse auch die Folgerungen der genannten Autoren nicht zutreffen, die Hemmung der Spontanaktivität der PT-Zellen käme nur durch den Ausfall des Impulszustroms der hyperpolarisierten Interneurone zustande. *Vielmehr zeigte es sich, daß auch die PT-Zellen selbst durch eine Hyperpolarisation gehemmt sind.*

Serienreize führen zu einer Verkürzung der Entladungspausen bei Reizabständen unter 400 msec. Bereits SPEHLMANN u. Mitarb.<sup>60</sup> berichteten, daß bei einer Reizfrequenz von 3—5/sec die Hemmung nicht so lange anhielte wie bei niederfrequenterer Reizung und auch die Nachaktivierung früher einsetzte. Allerdings ging die Verkürzung der Entladungspause in unseren Versuchen nur bis zu einem Grenzwert, der im allgemeinen bei 90 msec, in einem Ausnahmefall sogar bei 48 msec lag. Wurde die Reizfrequenz nur gering erhöht, kam es zur totalen Unterdrückung der Spontanentladungen. Trotz dieser Verkürzung der Hemmungsdauer blieb das Ausmaß der Hyperpolarisation unverändert. Wie schon erwähnt, fanden LI u. Mitarb.<sup>40</sup> nach 10/sec-Reizen spezifischer Thalamuskern ebenfalls eine völlige Entladungshemmung.

Bemerkenswert ist der relativ große Anteil primäraktivierter Neurone in unserem Untersuchungsmaterial. Dies besonders deshalb, weil vorliegende anatomische Befunde direkter cortico-caudaler Bahnen heute teilweise nicht bestätigt werden<sup>30</sup>. Dennoch sind mehrere Berichte über Makropotentiale kürzester Latenz in der motorischen Rinde nach Caudatumreizen bekannt<sup>36,44,53</sup>. Allerdings hatten wir bewußt jenen Teil der motorischen Rinde als Ableitungsort gewählt, von dem PURPURA u. Mitarb.<sup>53</sup> besonders amplitudengroße Potentiale ableiteten, nämlich die laterale Lippe des Gyrus praecruciat. GLEES<sup>19</sup> berichtet, daß Kollateralen, die in der inneren Kapsel aus der Pyramidenbahn rechtwinklig in das Caudatum abzweigen<sup>18</sup>, besonders zahlreich aus Pyramidenzellen der Felder 6 und 8 stammen. Der Atlas von REINOSO-SUÁREZ<sup>54</sup> bezeichnet den von uns bevorzugten Teil der motorischen Rinde als Feld 6.

Da somit *Pyramidenkollateralen* die einzige bisher nicht angezweifelte direkte anatomische Verbindung zwischen dem Caudatum und der Rinde darstellen, wären die Reizergebnisse mit Primärantworten als die mögliche Folge einer *antidromen Reizung von Kollateralen* motorischer Neurone zu deuten. Wegen der doppelläufigen Erregungsausbreitung wären dann allerdings auch für die Ableitung der „pyramidal-discharges“ bei Caudatumreizung positive Antworten zu erwarten. PURPURA u. Mitarb.<sup>53</sup> und BUSER u. Mitarb.<sup>8</sup> fanden aber nach Caudatumreizen keine Pyramidentladungen bzw. deren Blockierung durch den Reiz.

Während ein großer Teil der Primärentladungen wegen fehlender EPSP, hoher Reizfolgefrequenz und antidromer Zellantworten bei leichter Hyperpolarisation sicher antidrom sind, dürfte dies bei Neuronen, die häufig den Caudatumreiz mit einer Doppelentladung beantworten,

trotz der kurzen Latenz nicht sicher zu entscheiden sein (Abb. 1A, 1B und 3). Was sie allerdings auszeichnet und mit den Einheiten mit einer deutlich antidromen Einzelentladung nach Caudatumreizen verglichen läßt (Abb. 4, 7), ist, daß der 'spike-crest' der Primärantwort häufig deutlich 2—6 mV unterhalb des Wertes der Spontanentladungen liegt. Ferner berichten PATTON u. AMASSIAN<sup>48</sup> von Mehrfachentladungen der PT-Zellen nach starker antidromer Reizung. Auch PHILLIPS<sup>49</sup> sah bisweilen nach hypermaximalen Pyramidenreizen eine zweite Entladung nach 10 msec (siehe auch Abb. 3c, wo dem 1. Pyramidenreiz 5 msec nach der antidromen Antwort eine zweite Entladung folgt).

*Es müssen daher mehrere Wege der Erregungsausbreitung gefordert werden*, worauf schon SPEHLMANN u. Mitarb.<sup>60</sup> hinwiesen.

Von einer möglichen antidromen Reizung der PT-Zellen über deren Kollateralen berichteten bereits BRANCH u. MARTIN<sup>5</sup>. Hatte LI<sup>37</sup> 2,3 msec als minimale Latenz einer Reizantwort von Zellen der motorischen Rinde auf Ventralis-lateralis-Reize angegeben und später eine PT-Zelle mit einer Latenz von 1,0 msec gefunden<sup>38</sup>, so beobachteten BRANCH u. MARTIN nicht selten Primärantworten nach 0,5 msec, obwohl sie die Reizelektroden so weit medial als möglich einführten, um jede Reizstreuung vom Thalamus in die innere Kapsel auszuschließen. Hinzu kam die Beobachtung, daß eine dieser Einheiten bei einer Verdoppelung der Reizintensität erst nach 20 statt nach 0,5 msec entlud. Wenn dieser Befund auch bei antidromer Pyramidenreizung bekannt ist<sup>51</sup>, so wäre doch andererseits eine stärkere Einstreuung in die innere Kapsel zu erwarten gewesen. Sofern man nicht eine synaptische Verzögerungen unter 0,5 msec annehmen will, dürften diese Befunde für eine Pyramiden-Kollateralen-Reizung sprechen. In unseren eigenen Versuchen bei Ventralis-lateralis-Reizung waren häufig bei intracellulärer Ableitung antidrome Entladungen nach 1 msec mit anschließender Hyperpolarisation zu beobachten.

Eine ständige Reizeinstreuung in die innere Kapsel und in den Thalamus, die von LAURSEN<sup>35,36</sup> allein für alle Effekte nach Caudatumreizung verantwortlich gemacht werden (obwohl er mit den auch von uns verwandten konzentrischen Reizelektroden die gleichen Makropotentiale wie alle früheren Untersucher beobachtete), dürfte aus folgenden 5 Gründen unwahrscheinlich sein.

*Dagegen sprechen:* 1. Das EEG-Potential. Während wir nach Caudatumreizen ein negatives Makropotential registrierten, zeigt sich nach einem Pyramidalreiz stets ein steiles positives Potential (Abb. 3).

2. Ein Caudatumreiz bewirkt immer eine Hyperpolarisation, eventuell nach einer Primäraktivierung längerer Latenz. Dagegen berichtet PHILLIPS<sup>51</sup>, bei Pyramidenreizen, auch bei hochfrequenten, sei das Fehlen einer „afterpolarisation“ häufiger zu beobachten als ihr Auftreten. Die gleichen Unterschiede zeigen sich auch bei hochfrequenten Reizen (Abb. 7). Hier folgt dem ersten Caudatumreiz eine Hyperpolarisation, deren Ablauf trotz der anschließenden antidromen Entladungen



nicht verändert wird. Vergleicht man diese Abbildung mit der Abb. 10 und 13 von PHILLIPS<sup>51</sup>, so ist ersichtlich, daß bei einer 100/sec-Pyramidenreizung im Gegensatz dazu das Zellpotential während des tetanischen Reizes verringert ist und die Hyperpolarisation erst nach Ende des Reizes eintritt.

3. Auch die Verteilung einer Gruppe von Primärantworten nach Caudatumreizen mit Latenzen von 10–30 msec entspricht nicht den Reizerfolgen nach Pyramidenreizen (Ausnahmen siehe S. 682). Sie deuten vielmehr auf eine eventuell durch das unspezifische System des Thalamus vermittelte Aktivierung hin. Eine derartige excitatorische Phase durch Thalamuseinflüsse mit Latenzen von 15 und 25 msec postulierten bereits PURPURA u. Mitarb.<sup>53</sup>

Als weitere Gegenargumente seien noch folgende Befunde anderer Untersucher angeführt:

4. Das bereits erwähnte Fehlen von Pyramidenentladungen nach Caudatumreizen<sup>8,53</sup>.

5. Um ebenfalls mögliche Reizstreuung auszuschalten, haben STEVENS u. Mitarb.<sup>62</sup> neben elektrischer auch eine lokalisierte chemische Reizung des Caudatum vorgenommen. Obwohl hierbei eine Stromausbreitung nicht möglich war, beobachteten sie die gleichen Effekte wie bei elektrischer Reizung, einschließlich des Auftretens schlafähnlicher Zustände.

Auffallend ist nur die Übereinstimmung in den Zellantworten auf hochfrequente unterschwellige Caudatum- und Pyramidenreizung. Es kommt zu einer Entladung längerer Latenz, die auch fehlen kann, und der sich eine Hyperpolarisation anschließt, wie unsere Abb. 6 und die Abb. 12 von PHILLIPS<sup>51</sup> zeigen. Es läßt sich vermuten, daß hier ein Hemmvorgang ausgelöst wird, für dessen weiteren Ablauf es unerheblich ist, ob der tetanische Reiz noch anhält oder nicht. Doch gerade dieser überzeugende Effekt des Caudatumreizes dürfte wegen der minimalen Reizstärke ebenfalls gegen eine Reizeinstreuung in die innere Kapsel sprechen.

Eine weitere Ähnlichkeit besteht zwischen den Caudatumeffekten, bei denen es zu einer Doppelentladung kommt, und den Zellantworten, die PHILLIPS<sup>52</sup> durch direkte Rindenreize erzielte. So zeigen sowohl die Neurone der Abb. 1 A, 1 B und 3 wie auch das der Abb. 7 b von PHILLIPS<sup>52</sup> nach dem Reiz eine Doppel- bzw. Mehrfachentladung, der nach 6–10 msec eine langanhaltende Hyperpolarisation folgt. PHILLIPS nimmt an, daß eine kathodale Rindenreizung trotz häufiger primärer Erregung selektiv intracorticale Hemmungsmechanismen aktiviert.

Die genaue Zeitdauer, während der PT-Zellen nach vorangegangenem Caudatumreiz auch auf eine antidrome Erregung nicht entladen, konnte nicht immer bestimmt werden. Erinnert sei an die starke Abhängigkeit von der Reizstärke und -frequenz, die bei den Reaktionen von PT-Zellen auf Pyramidenreize zu beobachten ist<sup>51</sup>. Der Reiz kann antidrome oder orthodrome Entladungen zur Folge haben oder auch nicht beantwortet werden. Daher erschien es uns nicht gerechtfertigt, eine Zelle nur wegen einer fehlenden Antwort auf einen Pyramidenreiz als „Interneuron“ zu

klassifizieren. Vielleicht könnten methodische Unterschiede die Abweichungen unserer Befunde von den Ergebnissen von SPEHLMANN u. Mitarb.<sup>60</sup> erklären. Sie fanden, daß Pyramidenzellen (Latenz unter 5 msec) auch 20 msec nach einem vorangegangenen Caudatumreiz in ihrer Entladungswahrscheinlichkeit auf Pyramidenreize nicht verändert waren. PHILLIPS<sup>49</sup> hingegen sah bereits bei einer Hyperpolarisation von 8 mV eine Hemmung der antidromen Entladung bei Pyramidenreizen, analog dem in Abb. 1 A, b, dargestelltem Effekt\*.

Wie bereits eingangs erwähnt, ist es durch niederfrequente Caudatumreize möglich, *Schlaf oder schlafähnliche Zustände* auszulösen. Sowohl im motorischen Cortex als auch in anderen Teilen des ZNS kommt es während des Schlafstadiums der trägen Wellen und Spindeln nicht so sehr zu einer Veränderung der Entladungsfrequenz als vielmehr zu einer des Entladungsmusters<sup>11,39,66,68</sup>. Daher hatten CREUTZFELDT u. JUNG<sup>11</sup> mit Recht auf gewisse Ähnlichkeiten zwischen den Entladungsformen nach Caudatumreizen und denen des Schlafes hingewiesen.

Tatsächlich ist es das Entladungsmuster, das durch den Caudatum-einzelreiz besonders nachhaltig und sofort verändert wird: an die Stelle sonst mehr regelloser Entladungen<sup>43</sup> treten nach der Hyperpolarisation gruppierte burst- und cluster-Entladungen, die gerade für die Zell-tätigkeit während des Schlafes typisch sind.

Somit wäre es sehr wohl denkbar, daß sich ähnliche Vorgänge an der Zellmembran während dieses Schlafstadiums abspielen, ohne daß sich die Befunde derart verallgemeinern lassen, daß man auf eine Dominanz der Caudatumwirkung während des Einschlafens schließen könnte (etwa gegenüber den intralaminären Kernen, dem limbischen System, dem ‚synchronisierenden‘ Zentrum der Medulla, der Rinde).

Inwieweit für das Auftreten von clusters und anschließende Entladungspausen während des Schlafes auch die bisweilen beobachteten Hyperdepolarisationen verantwortlich sind, läßt sich nicht bestimmen. An PT-Zellen wurden sie bisher nur von PHILLIPS<sup>51</sup> bei hochfrequenten überschwelligem Pyramidenreizen beobachtet, ähnlich den Befunden von R. M. ECCLES<sup>15</sup> am sympathischen Ganglion. Auch spontan sahen sie dagegen GRANIT u. PHILLIPS<sup>20</sup> extracellulär an Purkinje-Zellen sowie extra- und intracellulär von EULER und GREEN<sup>17</sup> und KANDEL und SPENCER<sup>31a</sup> an Pyramidenzellen des Ammonshornes. VON EULER und GREEN glauben, der  $\theta$ -Rhythmus des Ammonshornes sei eine Summation der während der arousal-reaction auftretenden Inaktivationsprozesse, KANDEL und SPENCER betrachten die Hyperdepolarisation als eine Membraneigen-

---

\* Eine detaillierte Beschreibung der Hemmung von PT-Zellen nach Caudatumreizung für antidrome und orthodrome Reize bleibt einer späteren Veröffentlichung vorbehalten.

schaft der Pyramidenzelle (verzögerte Repolarisation) und als rebound-Antwort auf hypermaximale Reize, denn sie konnten sie sowohl durch starke hyper- als auch depolarisierende Reize (synaptische und intracelluläre Reizung) auslösen.

Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Pyramidenreizen<sup>51</sup> traten die Inaktivierungsprozesse in unseren Versuchen niemals während der Caudatumreizung, vielmehr erst *nach* der vergangenen Hyperpolarisation auf, bisweilen sogar erst nach Abklingen der Spindelaktivität. Da die Zellen imstande waren, auf hochfrequente Reize mit normalkonfigurierten Spikes zu antworten, dürften mangelhaftes Repolarisationsvermögen oder Amortissement, wie es etwa während des Krampfanfalles<sup>50</sup> oder bei CO<sub>2</sub>- oder Ca<sup>++</sup>-Mangel<sup>24</sup> auftreten kann, entfallen. Vielmehr könnten die Inaktivierungsprozesse eine Folge jener Veränderungen des intra- und extracellulären Kompartimentes sein, die für den Ablauf des Schlafstadiums der trägen Wellen und Spindeln typisch sein könnten und durch eine Caudatumreizung ausgelöst werden.

### Zusammenfassung

1. Caudatumeinzelreize führen an Pyramidentrakt-(PT-)Zellen und nicht identifizierten Zellen der motorischen Rinde nach 4—10 msec zu einer Hyperpolarisation von 10—15 mV. Die Zellen bleiben etwa 100 bis 200 msec hyperpolarisiert und zeigen gleichdauernde Entladungspausen.

2. Frequente Reize können zu einer Abnahme der Hyperpolarisationsdauer bis zu einem Wert von 48 msec führen. Eine weitere Zunahme der Reizfrequenz führt zur vollständigen Entladungshemmung.

3. Bei rund 20% der beobachteten Neurone geht eine Primärantwort der Hemmung voraus. Die Latenzen dieser Antworten liegen bei 0,5 bis 3 und 10—32 msec.

4. Zellen mit Primärantworten kürzester Latenz zeigen Reizfolgefrequenzen von 100/sec.

5. Unterschwellige hochfrequente Reize bewirken eine Entladung nach etwa 10—15 msec mit anschließender Hyperpolarisation und Entladungspausen gleicher Dauer wie nach maximalen Reizen.

6. Die Möglichkeit einer antidromen Reizung motorischer Cortexzellen durch Pyramidenkollaterale wird diskutiert und für die Primärantworten kurzer Latenz als wahrscheinlich angenommen.

7. Das Entladungsmuster nach Caudatumeinzelreizen zeigt große Ähnlichkeit mit den Entladungsformen des Schlafstadiums der trägen Wellen und Spindeln. Somit könnten sich während dieser Schlafphase ähnliche Vorgänge an den Zellmembranen abspielen.

### Literatur

- <sup>1</sup> AKERT, K., u. B. ANDERSSON: Experimenteller Beitrag zur Physiologie des Nucleus caudatus. Acta physiol. scand. **22**, 281—298 (1951).

- <sup>2</sup> ALBE-FESSARD, D.: Sur l'origine des ondes lentes observées en dérivation intracellulaire dans diverses structures cérébrales. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **154**, 11—16 (1960).
- <sup>2a</sup>— D. ROCHA-MIRANDA et E. OSWALDO-CRUS: Activités évoquées dans le noyau caudé du chat en réponse à des types divers d'afférences. II. Etude microphysiologique. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 649—661 (1960).
- <sup>3</sup> BAUMGARTEN, R. VON, E. KANZOW, H. P. KOEPCHEN u. F. TIMM: Beitrag zur Technik der extra- und intracellulären, sowie der stereotaktischen Mikroabteilung im Gehirn. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **271**, 245—256 (1960).
- <sup>4</sup> BRADY, J. V.: The paleocortex and behavioral motivation. In: *Biological and Biochemical Bases of Behavior*, p. 193—235. The University of Wisconsin Press 1958.
- <sup>5</sup> BRANCH, C. L., and A. R. MARTIN: Inhibition of Betz-cell activity by thalamic and cortical stimulation. *J. Neurophysiol.* **21**, 380—390 (1958).
- <sup>6</sup> BROOKHART, J. M., and A. ZANCHETTI: The relation between electrocortical waves and responsiveness of the cortico-spinal system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **8**, 427—444 (1956).
- <sup>7</sup> BUCHWALD, N. A., E. J. WEYERS, T. OKUMA and G. HEUSER: The „caudate-spindle“ I. Electrophysiological properties. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 509—518 (1961).
- <sup>8</sup> BUSER, P., H. ENCABO et P. BORENSTEIN: Action appressive du noyau caudé sur la réactivité réflexe du système pyramidal chez le chat. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* **253**, 538—540 (1961).
- <sup>9</sup> CHANG, H. T.: Activation of internuncial neurons through collaterals of pyramidal fibers at cortical level. *J. Neurophysiol.* **18**, 452—471 (1955).
- <sup>10</sup> CREUTZFELDT, O., G. BAUMGARTNER u. L. SCHOEN: Reaktionen einzelner Neurone des senso-motorischen Cortex nach elektrischen Reizen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **194**, 597—619 (1956).
- <sup>11</sup> —, and R. JUNG: Neuronal discharge in the cat's motor cortex during sleep and arousal. *Ciba Foundation, Symposium on „The Nature of Sleep“*, p. 131—170. London: Churchill 1961.
- <sup>12</sup> ECCLES, J. C.: *The Physiology of Nerve Cells*. Baltimore: John Hopkins Press 1957.
- <sup>13</sup> — The mechanism of synaptic transmission. *Ergebn. Physiol.* **51**, 299—430 (1961).
- <sup>14</sup> ECCLES, J. C., P. FATT and K. KOKETSU: Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. *J. Physiol. (Lond.)* **126**, 524—562 (1954).
- <sup>15</sup> ECCLES, R. M.: Intracellular potentials recorded from a mammalian sympathetic ganglion. *J. Physiol. (Lond.)* **130**, 572—584 (1955).
- <sup>16</sup> ENCABO, H., P. BUSER et M. LAMARCHE: Dépression d'origine thalamique des décharges pyramidales réverbérées. Hétérogénéité fonctionnelle du système thalamique „non spécifique“. (Im Erscheinen.)
- <sup>17</sup> EULER, C. VON, and J. D. GREEN: Excitation, inhibition and rhythmical activity in hippocampal pyramidal cells in rabbit. *Acta physiol. scand.* **48**, 110—125 (1960).
- <sup>18</sup> GLEES, P.: The anatomical basis of cortico-striate connections. *J. Anat. (Lond.)* **78**, 47—51 (1944).
- <sup>19</sup> — Gehirn. In: LANDOIS-ROSEMANN: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, II. Bd., 28. Aufl., S. 716—764. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1962.

- <sup>20</sup> GRANIT, R., and C. G. PHILLIPS: Excitatory and inhibitory processes acting upon individual Purkinje cells of the cerebellum in cats. *J. Physiol. (Lond.)* **133**, 520—547 (1956).
- <sup>21</sup> GRÜTZNER, A., O.-J. GRÜSSER u. G. BAUMGARTNER: Reaktionen einzelner Neurone im optischen Cortex der Katze nach elektrischer Reizung des Nervus opticus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **197**, 377—404 (1958).
- <sup>22</sup> HASSLER, R.: Über die afferenten Bahnen und Thalamuskern des motorischen Systems des Großhirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **182**, 759—785, 786—818 (1949).
- <sup>23</sup> HEATH, R. G., and R. HODES: Induction of sleep by stimulation of the caudate nucleus in macaque Rhesus and man. *Trans. Amer. neurol. Ass.* **77**, 204—210 (1952).
- <sup>24</sup> HENATSCH, H.-D.: Allgemeine Elektrophysiologie der erregbaren Strukturen. In LANDOIS-ROSEMAN: *Lehrbuch der Physiologie des Menschen*, II. Bd., 28. Aufl., S. 547—628. München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1962.
- <sup>25</sup> HESS, W. R.: *Das Zwischenhirn*. Basel: Schwabe 1954.
- <sup>26</sup> HESS, R., jun., W. P. KOELLA and K. AKERT: Cortical and subcortical recordings in natural and artificially induced sleep in cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **5**, 75—90 (1953).
- <sup>27</sup> HEUSER, G., N. A. BUCHWALD and E. J. WEYERS: The „caudate-spindle“. II. Facilitatory and inhibitory caudal-cortical pathways. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 519—524 (1961).
- <sup>28</sup> JASPER, H. H., and C. AJMONE-MARSAN: A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat. II. Ed. The National Research Council of Canada. Ottawa 1960.
- <sup>29</sup> JOUVER, M.: Recherches sur les structures nerveuses et les mécanismes responsables des différentes phases du sommeil physiologique. *Arch. ital. Biol.* **100**, 125—206 (1962).
- <sup>30</sup> JUNG, R., and R. HASSLER: The extrapyramidal motor system. In: *Handbook of Physiology, Neurophysiology II*, p. 863—927. Washington: American Physiological Society 1960.
- <sup>31</sup> KANDEL, E. R., W. A. SPENCER and F. J. BRINLEY jr.: Electrophysiology of Hippocampal Neurons. I. Sequential invasion and synaptic organisation. *J. Neurophysiol.* **24**, 225—242 (1961).
- <sup>31a</sup> — — — Electrophysiology of Hippocampal Neurons. II. After-potentials and repetitive firing. *J. Neurophysiol.* **24**, 243—259 (1961).
- <sup>32</sup> KLEE, M. R., and H. D. LUX: Intracellular records of motor cortex units during stimulation of the caudatum. XXII. International Congress of Physiological Sciences. Leiden 1962, Abstract No. 1047.
- <sup>33</sup> KORNMÜLLER, A. E., H. D. LUX, K. WINKEL u. M. KLEE: Neurohumoral ausgelöste Schlafzustände an Tieren mit gekreuztem Kreislauf unter der Kontrolle von EEG-Ableitungen. *Naturwissenschaften* **14**, 503—505 (1961).
- <sup>34</sup> LAURSEN, A. M.: Electrical signs of the relation between caudate nucleus and cerebral cortex in cats. *Acta physiol. scand.* **53**, 218—232 (1961).
- <sup>35</sup> — — — Caudate nucleus and electrocortical activation in cats. *Acta physiol. scand.* **53**, 233—238 (1961).
- <sup>36</sup> LÉVY, A., M. MONNIER u. P. KRUPP: Elektrophysiologische Analyse funktioneller Verbindungen zwischen den Hauptstrukturen des extrapyramidalen Systems. *Confin. neurol. (Basel)* **19**, 334—348 (1959).
- <sup>37</sup> LI, C. L.: The inhibitory effect of stimulation of a thalamic nucleus on neuronal activity in the motor cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **133**, 40—53 (1956).
- <sup>38</sup> — — — Activity of interneurons in the motor cortex. In: *Reticular Formation of the Brain*, p. 459—472. London: Churchill 1958.

- <sup>39</sup> LI, C. L.: Synchronization of unit activity in the cerebral cortex. *Science* **129**, 783—784 (1959).
- <sup>40</sup> — CH. CULLEN and H. H. JASPER: Laminar microelectrode studies of specific somatosensory cortical potentials. *J. Neurophysiol.* **19**, 111—130 (1956).
- <sup>41</sup> LOEB, C., G. MASSAZZA and G. STACCHINI: Effects of arousal upon incrementing waves evoked by cortical stimulation. *Arch. ital. Biol.* **100**, 207—215 (1962).
- <sup>42</sup> LUX, H. D., and M. R. KLEE: Some effects of thalamic stimulation on cell-potentials of motor cortex units. XXII. International Congress of Physiological Sciences. Leiden 1962 Abstract No. 1045.
- <sup>43</sup> MARTIN, A. R., and C. L. BRANCH: Spontaneous activity of Betz-cells in cats with midbrain lesions. *J. Neurophysiol.* **21**, 368—379 (1958).
- <sup>44</sup> METTLER, F. A., C. A. HOVDE and H. GRUNDFEST: Electrophysiologic phenomena evoked by electrical stimulation of the caudate nucleus. *Fed. Proc.* **11**, 107 (1952).
- <sup>45</sup> NAUTA, W. J., and D. G. WHITLOCK: An anatomical analysis of the nonspecific thalamic projection system. In: *Brain Mechanisms and Consciousness*, p. 81 to 116. Laurentian Symposium Montreal 1953, Oxford: Blackwell 1954.
- <sup>46</sup> —, and H. G. J. M. KUYPERS: Some ascending path-ways in the brain stem reticular formation. In: *Reticular Formation of the Brain*, p. 3—30. London: Churchill 1958.
- <sup>47</sup> PARMEGGIANI, P. L.: Hirnreizversuche mit Schlafeffekt aus subcorticalen Strukturen. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* **16**, C 73—C 76 (1958).
- <sup>48</sup> PATTON, H. D., and V. E. AMASSIAN: The pyramidal tract: Its excitation and functions. In: *Handbook of Physiology. Neurophysiology II*, p. 837—861. Washington: American Physiological Society 1960.
- <sup>49</sup> PHILLIPS, C. G.: Intracellular records from Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* **41**, 58—69 (1956).
- <sup>50</sup> — Cortical motor threshold and the thresholds and distribution of excited Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* **41**, 70—84 (1956).
- <sup>51</sup> — Actions of antidromic pyramidal volleys on single Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* **44**, 1—25 (1959).
- <sup>52</sup> — Some properties of pyramidal neurones of the motor cortex. Ciba Foundation, Symposium on „The Nature of Sleep“, p. 4—24. London: Churchill 1961.
- <sup>53</sup> PURPURA, D. P., E. M. HOUSEPIAN and H. GRUNDFEST: Analysis of caudate-cortical connections in neuraxially intact and telencéphale isolé cats. *Arch. ital. Biol.* **96**, 145—167 (1958).
- <sup>54</sup> REINOSO-SUÁREZ, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze. Darmstadt: E. Merck AG 1961.
- <sup>55</sup> ROSVOLD, H. E.: Persönliche Mitteilung.
- <sup>56</sup> SAWA, M., N. MARUYAMA, T. HANAI and S. KAJI: Epileptic activation of single neurones in the cat's cerebral motor cortex. The VIIIth Annual Meeting of the Japan EEG Society. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* **18**, 60—61 (1959).
- <sup>57</sup> — — S. KAJI and T. HANAI: Actions of stimulation to medullary pyramid on single neurons in cat's motor cortex. *Folia psychiat. neurol. jap.* **14**, 316—346 (1960).
- <sup>58</sup> SEGUNDO, J. P., and X. MACHNE: Unitary responses to afferent volleys in lenticular nucleus and claustrum. *J. Neurophysiol.* **19**, 325—339 (1956).
- <sup>59</sup> SHIMAMOTO, T., and M. VERZEANO: Relations between caudate and diffuse projecting thalamic nuclei. *J. Neurophysiol.* **17**, 278—288 (1954).
- <sup>60</sup> SPEHLMANN, R., O. CREUTZFELDT u. R. JUNG: Neuronale Hemmung im motorischen Cortex nach elektrischer Reizung des Caudatum. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **201**, 332—354 (1960).

- <sup>61</sup> SPENCER, W. A., and E. R. KANDEL: Electrophysiology of Hippocampal Neurons. III. Firing-level and time constant. *J. Neurophysiol.* **24**, 260—271 (1961).
- <sup>62</sup> STEVENS, J. R., C. KIM and P. D. MACLEAN: Stimulation of caudate nucleus. Behavioral effect of chemical and electrical excitation. *Arch. Neurol. (Chic.)* **4**, 47—54 (1961).
- <sup>63</sup> TISSOT, R., et M. MONNIER: Dualité du système thalamique de projection diffuse. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 675—686 (1959).
- <sup>64</sup> TÖNNIES, J. F., u. R. JUNG: Über rasch wiederholte Entladungen der Motoneurone und die Hemmungsphase des Beugereflexes. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **250**, 667—693 (1948).
- <sup>65</sup> UMBACH, W.: Zur Elektrophysiologie des Caudatum der Katze: Elektrische Reizung und Krampfauslösung in verschiedenen Großhirnstrukturen und ihre Beziehung zum Nucleus caudatus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **199**, 553—575 (1959).
- <sup>66</sup> VERZEANO, M., and K. NEGISHI: Neuronal activity in wakefulness and in sleep. Ciba Foundation, Symposium on „The Nature of Sleep“, p. 108—126. London: Churchill 1961.
- <sup>67</sup> WIECK, H. H., A. STAMMLER, G. HUFFMANN, F. J. KUHN u. F. W. KOHLMANN: Untersuchungen über die Rindenpotentiale nach Reizung des Nucleus caudatus bei der Katze. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **272**, 146—160 (1960).
- <sup>68</sup> WHITLOCK, D. G., A. ARDUINI and G. MORUZZI: Microelectrode analysis of pyramidal system during transition from sleep to wakefulness. *J. Neurophysiol.* **16**, 414—429 (1953).

M. R. KLEE,

Max Planck-Institut für Hirnforschung, Physiologische Abt.,  
34 Göttingen, Bunsenstr. 10