

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie der Universität (Prof. R. JUNG)  
und der Universitätsnervenklinik (Prof. H. RUFFIN),  
neuropathologisches Laboratorium, Freiburg i. Br.

**Neurophysiologie und Morphologie  
der chronisch isolierten Cortexinsel der Katze:  
Hirnpotentiale und Neuronentätigkeit einer isolierten  
Nervenzellpopulation ohne afferente Fasern**

Von

**OTTO CREUTZFELDT und GÜNTHER STRUCK**

Mit 8 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. August 1962)

**Einleitung**

Eine Cortexinsel, die vom Mark getrennt ist, aber eine intakte Pia-oberfläche mit erhaltener Blutversorgung behält, verliert nach den meisten vorliegenden Untersuchungen auch ihre spontane hirnelektrische Tätigkeit<sup>6—12</sup> oder zeigt erhebliche Veränderungen der Hirnpotentiale<sup>6,7,21,35,43</sup>. Da sich diese Rindeninseln anatomisch vom normalen Cortex vor allem durch die *Degeneration aller afferenten Fasern* unterscheiden, war anzunehmen, daß diese auch entscheidend für das spontane EEG sind. Allerdings sind die elektrophysiologischen Eigenchaften der chronisch isolierten Cortexinsel bisher nur mit Makroelektroden untersucht worden. Mikroableitungen wurden nur im akuten Versuch durchgeführt<sup>13,14</sup>, bei dem noch keine Degeneration, sondern nur eine Unterbrechung der afferenten Fasern vorliegt.

Nachdem BURNS im akuten Versuch keine Spontanaktivität gefunden hatte<sup>8,9,12</sup>, BREMER<sup>6,7</sup>, KRISTIANSEN u. COURTOIS<sup>35</sup> und andere aber spontane Hirnpotentiale abgeleitet hatten, beschrieb ECHLIN<sup>21</sup> 1959 im chronischen Versuch sogar eine pathologisch gesteigerte Aktivität. Auch beim Menschen zeigten große isolierte Cortexlappen eine pathologische Spontanaktivität<sup>22,27</sup>. SHARPLESS u. HALPERN<sup>43</sup> 1962 haben im Tierexperiment die Entwicklung der spontanen EEG-Aktivität genauer verfolgt und festgestellt, daß sich das *spontane EEG innerhalb 1—2 Wochen nach der Unterscheidung entwickelt*. Die EEG-Aktivität der Cortexinsel ist unabhängig von der Aktivität der Umgebung, läßt sich aber nach INGVAR<sup>29</sup> 1955 durch Reizung der Substantia reticularis — wahrscheinlich auf humoralem Wege — beeinflussen. Der direkte Einfluß von Pharmaka auf den isolierten Cortex wurde in jüngster Zeit untersucht (SHARPLESS u. Mitarb.<sup>49</sup>; RECH u. Mitarb.<sup>42</sup>). Direkte elektrische Reizung des unterschnittenen Cortex löst im akuten und chronischen Experiment ähnliche elektrobiologische Erscheinungen aus wie am intakten Cortex<sup>24,25</sup>. BURNS u. Mitarb. haben im akut isolierten Cortex mit Makroelektroden die Hirnpotentiale und mit groben Mikroelektroden auch die Reaktionen von einzelnen

Neuronen auf elektrische Reize untersucht<sup>13,14</sup>. Entsprechend der EEG-Reaktion haben sie, besonders in den tieferen Cortexschichten, reizabhängige neuronale Antworten in Form von längeren pathologischen Nachentladungen gefunden. Spontane Neuronentladungen fehlten.

Die im folgenden mitgeteilten Ergebnisse wurden bei Versuchen gesammelt, die 1960 durchgeführt wurden. Inzwischen sind andere Arbeiten über ähnliche Untersuchungen mit Makroableitungen erschienen<sup>24,42,43</sup>. Die direkte corticale Reizantwort (DCR), die in der Literatur oft „Dendritenpotential“ genannt wurde<sup>16,40,41</sup>, sollte zunächst untersucht werden mit der Frage, wie sich Neuronentladungen und Makropotentiale der Cortexinsel ohne afferente Fasern vom intakten Cortex unterscheiden. Die elektrophysiologischen und die histologischen Untersuchungen ergaben nur geringe Veränderungen der DCR und der Dendritenstrukturen. Die wichtigste Besonderheit des isolierten Cortex war das Fehlen der rhythmischen spontanen Hirnpotentiale mit  $\alpha$ -Frequenzen. Da bisher noch keine kombinierten Untersuchungen über die Neuronaktivität und Histologie der chronischen Cortexinsel vorliegen, erschien eine Mitteilung der Ergebnisse auch in Zusammenhang mit neuesten Untersuchungen (GOLDRING u. Mitarb.<sup>24</sup>; PURPURA<sup>40</sup>; SHARPLESS u. HALPERN<sup>43</sup>) von Interesse.

### Methodik

a) *Präparation.* Die Versuche wurden an 8 ausgewachsenen Katzen durchgeführt. Von diesen überlebten 6; doch konnte nur bei 3 Tieren eine größere Zahl von Neuronen untersucht werden, bei den übrigen gelang es, neben den Makroableitungen nur vereinzelte Neurone zu registrieren. Die Ergebnisse stützen sich daher vorwiegend auf diese 3 Versuche (siehe Tab. 1).

Tabelle 1

Versuch	Datum d. Unterschneidung	Versuch	Ausmaße der „Insel“	
			Durchmesser	Tiefe
F 8	25. 4. 1960	12. 5. 1960	4,0 mm	2,2 mm
F 14	25. 4. 1960	27. 5. 1960	3,9 mm	2,0 mm
C 70	25. 5. 1960	7. 7. 1960	5,0 mm	2,0 mm

Die erste Operation erfolgte in Barbituratnarkose. Nach breiter Freilegung des Schädels wurde in einer Ausdehnung von etwa  $2 \times 2$  cm über der Parietalregion trepaniert und die Dura in diesem Gebiet eröffnet. In der Mitte des Sulcus lateralis wurde die Pia mit einem gebogenen Iridektomiemesser durchstochen. Dies wurde in eine Tiefe von 2–3 mm in den Gyrus suprasylvius eingeführt, bis die Spitze an dessen lateralem Rand unter der Pia sichtbar wurde. Danach wurde das Messer so zurückgezogen, daß die Spitze unter der Pia stets sichtbar blieb und einen nach vorn konvexen Bogen beschrieb. Nach nochmaligem Einführen wurde ein nach hinten konvexer Bogen gezogen. Nach Abschluß der Operation sah man den Schnitt als dünnen „Blutstrich“ unter der Pia. Ein akutes Hirnödem trat nicht auf. Wie die histologische Untersuchung später ergab, war es jedesmal zu einer vollständigen Isolierung des kleinfingerkuppengroßen Cortexstückes gekommen (siehe Abb. 1). Über die Ausmaße der Inseln unterrichtet Tab. 1.

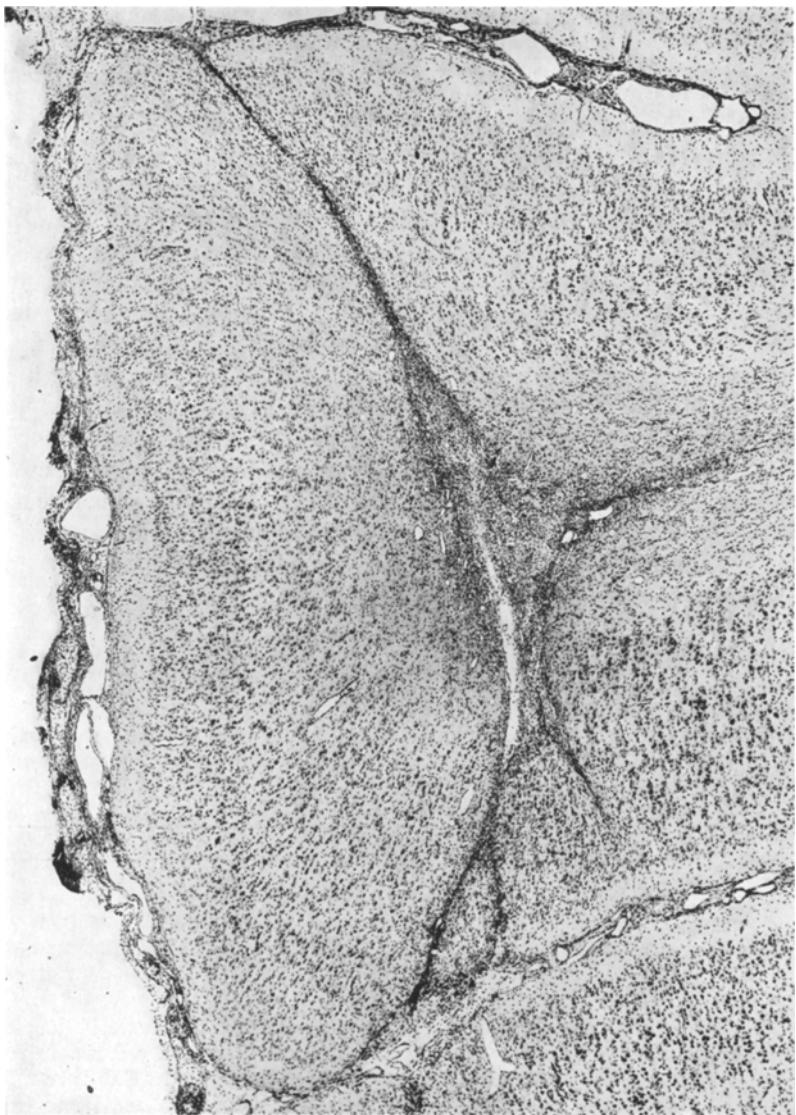


Abb. 1. Überblick einer chronisch isolierten Cortexlücke (Versuch C<sub>nb</sub>, 6 Wochen nach der Unterschneidung. Gyrus suprasylvius medius) Nissl, M; 35,1

Nach Beendigung der Cortexunterschneidung wurde die Dura wieder auf das Hirn gelegt und die Trepanationslücke mit der Fascia des Musculus temporalis gedeckt und diese mit dem kontralateralen Musculus temporalis vernäht. Die Wunden bei den Tieren, die später elektrophysiologisch untersucht wurden, heilten primär.

2½–6 Wochen nach der ersten Operation wurde der elektrophysiologische Versuch vorgenommen. Die Wundöffnung erfolgte in Äthernarkose, die lockeren

Verwachsungen der Fascien bzw. der Dura mit der Pia wurden gelöst. Die Begrenzung der Cortexinsel ließ sich mit einem Operationsmikroskop als feiner brauner Rand (Hämösiderineinlagerungen) erkennen. Die Cortexinsel sowie der umgebende gesunde Cortex wurden mit einem Celluloidplättchen abgedeckt, das mit kleinen Löchern durchbohrt war. Nach Durchschneidung des oberen Halsmarks wurde die Äthernarkose abgesetzt und künstliche Beatmung durchgeführt. Mindestens 2–3 Std nach Absetzen der Narkose begannen die elektro-physiologischen Untersuchungen.

*b) Ableitung und Reizung.* Das EEG wurde epicortical mit 0,1 mm dicken chlorierten Silberdrähten auf der Insel und 3 mm von der Insel entfernt im Gesunden abgeleitet (Unipolare Ableitung gegen Nackenmuskulatur). Epicorticale Reaktionspotentiale oder Krampfpotentiale der Insel wurden nicht in die Umgebung fortgeleitet (siehe Abb. 3). Die Mikroableitung erfolgte mit KCl-gefüllten Glas-pipetten, wobei besonderer Wert auf genaue Ableitung der Elektroden-tiefe gelegt wurde, um zu vermeiden, Neurone außerhalb der Cortexinsel abzuleiten. Die elektrische Reizung (0,1 msec lange Rechteckkreise bis 10 V) geschah bipolar und epicortical; die beiden Reizelektroden waren 1–2 mm voneinander entfernt. In zwei Versuchen wurde auch eine *Gleichstrompolarisation* der Cortexoberfläche durchgeführt. Der epicortical applizierte Strom betrug 200–500  $\mu$ A (Einzelheiten zur Methodik der epicorticalen Gleichstromreizung siehe bei CREUTZFELDT u. Mitarb. 1962). Insgesamt wurden 45 Neurone registriert, etwa 120 am Kathodenstrahl beobachtet.

*c) Histologische Untersuchung.* Die Gehirne wurden mit physiologischer Kochsalzlösung perfundiert und in Formalin fixiert. Einbettung in Paraffin. Frontale Schnittserien wurden von 5–10 mm vor, bis 5–10 mm hinter der Cortexinsel durchgeführt. Die Schnittdicke betrug 20–50  $\mu$ , für Silberfärbung 8–20  $\mu$ . Die Schnitte wurden nach NISSL, HEIDENHAIN-WOELCKE, GLEES u. PALMGREN<sup>39</sup> gefärbt. Auf Silberimprägnationsverfahren an Gefrierschnitten wurde wegen der vielfältigen Artefaktmöglichkeiten verzichtet.

## Ergebnisse

### A. Elektrophysiologie

**1. Spontanaktivität der Hirnpotentiale und der Neurone.** In sechs Versuchen zeigte nur eine Cortexinsel Spontanaktivität der Hirnpotentiale und Neurone. Alle übrigen Inseln waren ohne spontane Hirnpotentiale. Auch in dem einen Falle mit periodischen Potentialwellen fehlten alle Wellen der  $\alpha$ -Frequenz. In den zwei Versuchen mit langdauernden Ableitungen vieler Neurone ( $F_8$  und  $C_{70}$ ) war das EEG ebenfalls völlig flach. Nur mit größerer Verstärkung sah man kleine Wellen, die gelegentlich von langsamen Potentialschwankungen bis zu 20–30  $\mu$ V überlagert waren. Bei den sehr kleinen Cortexinseln unserer Versuche ließen sich Einstreuungen aus der normalen Rinde der Nachbarschaft nicht sicher ausschließen.

Nur bei einem Versuch war das sonst flache EEG durch *spontane Perioden unregelmäßiger Wellenfolgen* unterbrochen (siehe Abb. 2). Diese periodischen Gruppen waren durch rasche *Beta-Wellen bis 100  $\mu$ V* gekennzeichnet, die von langsamen Schwankungen überlagert waren. Die Dauer der EEG-Perioden betrug etwa 1 sec, zwischen den Wellen-

gruppen lagen *Pausen von 6–10 sec.* Am Ende des Versuches nach häufigen Reiz- und Krampfexperimenten waren die Gruppen häufiger und durch steilere Wellen gekennzeichnet (siehe Abb. 2g). Die relativ kleine Amplitude der Wellen auch in diesem Versuch ist wahrscheinlich durch die Kleinheit der Cortexinsel bedingt.

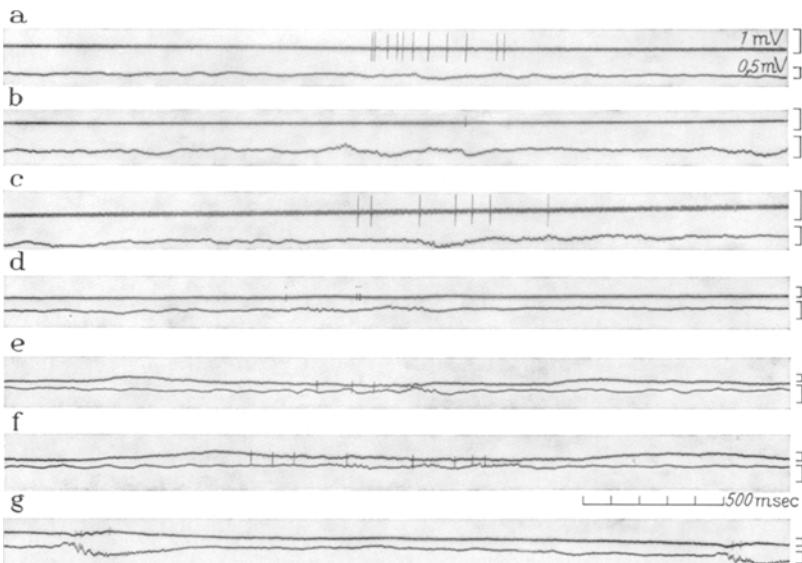


Abb. 2. Spontane EEG- und Neuronaktivität einer chronisch isolierten Cortexinsel (Versuch F<sub>14</sub>, Gyrus suprasylvius medius, 4½ Wochen nach der Unterschneidung). Beachte die diskontinuierliche, periodische Neuronaktivität gleichzeitig mit den EEG-Gruppen mit Pausen. a–f Verschiedene Neurone im Beginn des Versuches; g Ableitung nach fünfstündigem Versuch mit häufigen elektrischen Reizungen und Krampfentladungen; häufigere Entladungsgruppen im EEG mit steileren Wellen, Positivität während der EEG-Gruppe. Hier und in allen folgenden Abbildungen: Positivität abwärts

Die Spontanaktivität von *einzelnen Neuronen* in der Cortexinsel ist meist schwer zu beurteilen. Dies liegt daran, daß bei extracellulärer Ableitung ein Neuron nur dann zu erkennen ist, wenn es entlädt. Ist keine oder eine nur spärliche Spontanaktivität vorhanden, so erreicht die Elektrodenspitze unbemerkt die Membran, bis diese beschädigt wird und eine Verletzungsentladung entsteht. Durch gleichzeitige epicorticale Reizungen gelang es aber, Neurone zu identifizieren, ohne sie zu verletzen. In den zwei Versuchen ohne spontane EEG-Wellen zeigten auch die so gefundenen Neurone keinerlei Spontanentladung. Erst nach langerer Ableitung (über 2–3 min) kann es, besonders wenn eine epicorticale Reizung durchgeführt worden war, zu „pseudo-spontanen“ Entladungen kommen. Hierbei handelt es sich um regelmäßige Entladungsfolgen, deren Frequenz im Lauf der nächsten Minuten zunimmt, bis es schließlich zu einer echten Verletzungsentladung mit zunehmender

Amplitudenverminderung und schließlich völligem Entladungsstop kommt. Auf Reiz erfolgt dann auch keine Entladung mehr. Es handelt sich danach nicht um echte „Spontanaktivität“ sondern um eine Schädigung durch die elektrische Reizung, die Mikroelektrode und eventuell auch durch die aus der Elektrode auswandernden Kaliumionen. Nur in

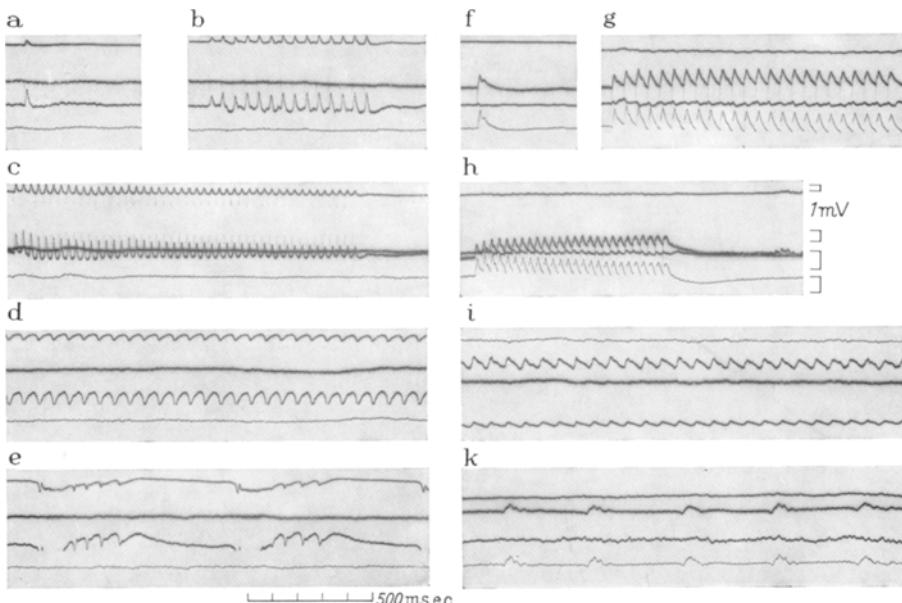


Abb. 3. *Direktes corticales Reaktionspotential (DCR) und Krampfentladung der isolierten Cortexinsel (a–e) und der intakten Nachbarschaft (f–k).* (Versuch C<sub>10</sub>, 6 Wochen nach der Unterschneidung, Gyrus suprasylvius medius). Die Ableitung aus der Nachbarschaft erfolgte 3 mm außerhalb der Insel auf dem gleichen Gyrus. Bipolare epicorticale elektrische Reizung 2 mm von der EEG-Elektrode entfernt. Ableitung 1 und 3 von der Insel, 2 und 4 aus der intakten Nachbarschaft, Ableitung 2 und 3 DC-Verstärkung, 1 und 4 RC-Verstärkung ( $t = 0,1$  sec). a und f Elektrische Einzelreizung; b und g 11/sec-Reizung; c und h 16/sec-Reizung; d und i 8 resp. 10 sec nach einem Krampfreiz, tonisches oder „Uhrwerkstadium“; e und k Fortsetzung von d und i nach 10 resp. 7 sec Unterbrechung

dem Versuch, bei dem Gruppenaktivität im EEG vorhanden war, war auch eine echte Spontanaktivität von Neuronen zu beobachten. In Abb. 2 sind mehrere Neurone aus diesem Versuch dargestellt. Diese Aktivität besteht in seltenen sporadischen Entladungsfolgen während der EEG-Gruppen. Wie im EEG nimmt die diskontinuierliche Aktivität der Neurone zu, sobald die Cortexinsel nach mehrstündigem Versuch geschädigt ist.

**2. Epicorticale elektrische Reizung.** Die direkte corticale Reizantwort des EEG [DCR] auf einen epicorticalen elektrischen Einzelreiz (0,1 msec, 0–10 V) zeigt fast die gleichen Formen wie an einem gesunden Cortexabschnitt mit intakter Afferenz (siehe Abb. 3, vgl. GRAFSTEIN<sup>25</sup> und GOLDRING<sup>24</sup>). Bei Reizung mit ansteigender Reizstärke (Abb. 4) erscheint

zuerst die primäre negative Welle und daran anschließend eine positive Nachschwankung, der wiederum eine sekundäre negative Welle und eine Spätpositivität (after-positivity) folgt. Der einzige Unterschied gegenüber dem gesunden Cortex scheint in der stärkeren Betonung der sekundären negativen Welle und in der größeren Konstanz der Spätpositivität zu liegen. Ähnliches beschreiben GOLDRING u. Mitarb. (1961), die am isolierten Cortex auch eine Betonung der ersten „after-positivity“ fanden. Weiterhin fällt bei einem Vergleich zwischen intaktem Cortex und der Cortexinsel auf, daß die primäre negative Welle im intakten Cortex meist etwas länger ist. Dies sind jedoch nur geringfügige Unterschiede, die auch nicht immer einwandfrei nachzuweisen sind. Selbst bei supramaximalen Reizen, bei denen es bereits zu mehrfachen Neuronentladungen kommt (z. B. Abb. 3e und f), haben wir jedoch das von GOLDRING u. Mitarb. (1961) beschriebene Phänomen, daß sich dem Reizartefakt unmittelbar die positive Welle anschließt und die negative Welle offenbar ganz verschluckt wird, nicht beobachten können. Ein Entladungsanhänger, wie man ihn regelmäßig am intakten Cortex findet (JUNG u. TÖNNIES 1950), tritt bei der Cortexinsel nicht auf.

Von CASPERS (1959) ist darauf hingewiesen worden, daß *Oberflächenpolarisation* am intakten Cortex zu einer Umkehr der DCR führt (vgl. auch CREUTZFELDT u. Mitarb. 1962). Das gleiche ist auch bei der Cortexinsel nachzuweisen. Die primäre negative Welle nimmt bei oberflächenpositiver Polarisation proportional zur Polarisationsstärke zu, während es bei negativer Polarisation zu einer Verkleinerung und Umkehr kommt. Auch die späte Positivität kehrt sich in eine späte Negativität um.

Die primäre *neuronale Reaktion* nach epicorticaler elektrischer Reizung zeigt ebenfalls *keine Unterschiede gegenüber dem intakten Cortex* (Abb. 4). Bei schwellennaher Reizung kommt es zu einer inkonstanten, isolierten Primärentladung mit einer Latenz bis zu 5 msec, die jedoch von Neuron zu Neuron verschieden ist. Sie tritt im Beginn der primären negativen Welle der DCR auf, die sich in der Tiefe (unter 0,5 mm) zu einer positiven Schwankung umkehrt. Bei zunehmender Reizstärke wird die Latenz der neuronalen Primärentladung kürzer und bei zahlreichen Neuronen nimmt die Zahl der primären Entladungen zu (bis zu 3–4 Entladungen bei supramaximaler Reizstärke). Zum Unterschied vom intakten Cortex (vgl. CREUTZFELDT u. Mitarb. 1956) kommt es jedoch niemals zu einem Entladungsanhänger 200–250 msec nach dem Reiz. Dennoch läßt sich zeigen, daß nach der Primärentladung für etwa 200 msec eine Hemmung vorhanden ist, da Verletzungsentladungen während dieser Zeit ganz oder teilweise gestoppt werden.

Bei zunehmender Reizfrequenz kommt es bis zu 10–15/sec Reizen zunächst zu einer leichten Bahnung der primären negativen und der positiven Welle (Abb. 3), darüber zu einer zunehmenden Abflachung.

Auch länger fortgesetzte 10—20/sec Reizung bewirkt nach etwa 5—15 Reizen eine Verringerung der Amplitude des negativen Potentials, wie auch vom intakten Cortex her bekannt ist (ADRIAN 1939; CASPERS 1959; JUNG u. Mitarb. 1950). Bei gerade unterschwelliger Reizung zeigen die Neurone bei höher frequenten Reizen die auch vom intakten Cortex her

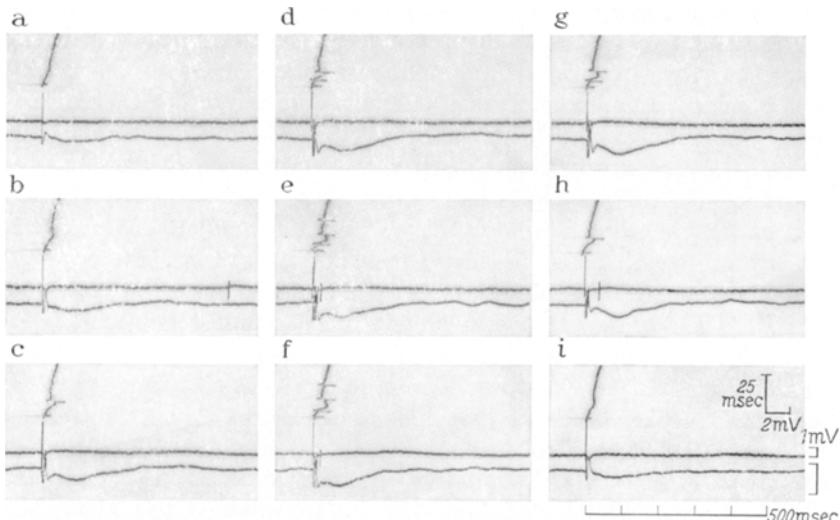


Abb. 4. Neuronreaktion und DCR in der Cortexinsel auf epicorticale elektrische Reizung steigender (a—f) und abfallender Reizstärke (Gleiches Präparat wie Abb. 2). Obere Ableitungen: Neuronaktivität mit rascher Kippablenkung (oben) und kontinuierlich (Mitte); untere Ableitung: epicorticale EEG

bekannte Bahnung, die bei länger fortgesetzter Reizung besonders bei höheren Frequenzen, in eine Hemmung übergehen kann. Bei deutlich überschwelligigen Reizen ist die Bahnung an einer Zunahme der primären Entladung und an einer Verkürzung der Latenz bei späteren Reizen zu erkennen. Setzt man eine überschwellige Serienreizung über 10—15/sec für mehrere Sekunden fort, kommt es zu einer charakteristischen Änderung sowohl der DCR als auch der Neuronreaktion. Die DCR wird zunehmend flacher (JUNG u. TÖNNIES 1950; ADRIAN 1939), die primäre Neuronreaktion wird länger und die Amplitude der Aktionspotentiale nimmt ab. Diese präkonvulsiven Veränderungen sollen noch an anderer Stelle genauer beschrieben werden. Unsere Erfahrungen am isolierten wie am intakten Cortex stimmen weitgehend mit den Beobachtungen von GERIN (1960) überein.

**3. Die lokale epileptische Nachentladung.** Eine systematische Messung der Krampfschwelle wurde nicht durchgeführt. Beim Vergleich mit dem gesunden Cortex erhält man aber den Eindruck, daß die Krampfschwelle der chronisch isolierten Rinde vermindert war. Dies entspricht den genaueren Messungen von SHARPLESS u. Mitarb. (1962).

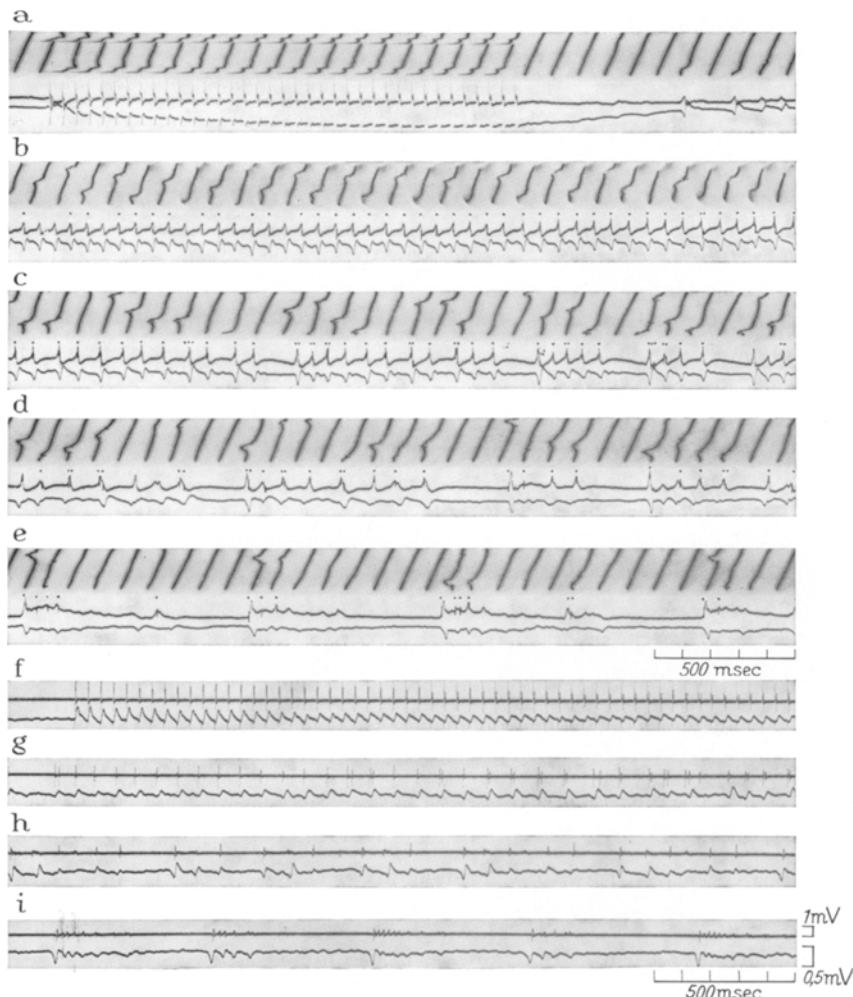
Nach Beendigung einer krampfauslösenden Reizserie ist zunächst für 100—500 msec eine Abflachung des EEG und eine Entladungspause der Neurone zu beobachten (siehe Abb. 5a und 5f—g). Danach kommt es zum Aufbau sehr regelmäßiger Krampfwellen im EEG, die nach einem kurzen Stadium negativer Wellen rein oberflächenpositiv werden oder primär positiv mit negativer Nachschwankung sind (*Uhrwerkstadium* nach JUNG 1959). In der Cortextiefe (unter 0,5 mm) sind die Krampfpotentiale umgekehrt, wie dies dem Dipoleffekt am normalen Cortex entspricht. Die Neurone entladen im Beginn oder auf dem Gipfel der oberflächenpositiven Krampfwelle, d. h. zusammen mit der intracorticalen negativen Welle. Die Phasenbeziehung zwischen einem einzelnen Neuron und der oberflächlichen Krampfwelle kann dabei relativ konstant sein, wechselt jedoch von Neuron zu Neuron. Pro Krampfwelle entlädt ein einzelnes Neuron 1—3 mal. Nach 5—15 sec werden die regelmäßigen Krampfwellen des tonischen Stadiums durch gelegentliche Pausen unterbrochen. Im EEG treten dann typische klonische Entladungsgruppen auf. Die klonischen Gruppen werden immer von einer oberflächenpositiven Schwankung eingeleitet, der wiederum in der Tiefe eine negative Welle entspricht. Während der ganzen klonischen EEG-Gruppe kann in der Tiefe eine anhaltende Negativität beobachtet werden (siehe Abb. 5e). Während dieser tiefen Negativität entladen die Neurone in unregelmäßiger Folge. Hohe Entladungsfrequenzen während der klonischen Entladungsgruppen, wie sie von ADRIAN u. MORUZZI (1939) an efferenten Fasern abgeleitet wurden, fanden sich an der isolierten Hirnrinde nicht.

Die Amplitude der Neuronentladung ist während der ersten Krampfphase, d. h. im tonischen oder Uhrwerkstadium bei extracellulärer Ableitung in der Regel nicht signifikant verändert. Bei einigen Neuronen findet man eine geringe Amplitudenabnahme, bei anderen sogar eine leichte Zunahme. Erst im späteren tonischen Stadium nimmt die Amplitude ab (siehe Abb. 5). Während des *klonischen Stadiums* sind im Beginn jeder klonischen Entladungsgruppe die *Aktionspotentiale* immer verkleinert, um während der klonischen Entladungsgruppe weiter abzunehmen. Sie sind dann nur noch als kleine Schwankungen der Grundlinie erkennbar (siehe Abb. 5i gegenüber g).

### B. Histologische Ergebnisse

Frontale Schnittserien lassen erkennen, daß der isolierte Rindenabschnitt tatsächlich *keinerlei Faserverbindung zur umgebenden Rinde und zum Subcortex* aufweist (Abb. 1). Ein schmaler Saum protoplasmatischer Glia und mesenchymaler Elemente bildet allenthalben eine *Demarkationsgrenze*. Es handelt sich um reaktive Gewebeveränderungen des II. Stadiums, wie nach dem zeitlichen Intervall (2 $\frac{1}{2}$ —6 Wochen) zu erwarten; Unterschiede im morphologischen Bild bei verschieden

langer Überlebenszeit lassen sich nicht feststellen. Obwohl eine quantitativ exakte Bestimmung auch im Silberbild nicht möglich ist, ergibt



**Abb. 5.** Konvulsive Nachentladung der Cortexinsel nach elektrischer Reizung. a—e Gleiches Präparat wie Abb. 2. Obere und mittlere Ableitung: Neuronaktivität mit rascher Kippablenkung (oben) und kontinuierlich mit DC-Verstärkung (Mitte). Untere Ableitung: Epicorticale EEG. a 12/sec-Reizung; Das Neuron ist während und 1 sec nach Ende der Reizung gehemmt; b—e kontinuierliche Ableitung; b tonisches oder Uhrwerkstadium; c Übergang ins klonische Stadium; d—e klonisches Stadium. Die neuronalen spike-Entladungen sind wegen der großen langsam extracellulären Krampfwellen in der Reproduktion nur schwer zu erkennen und wurden daher mit Punkten gekennzeichnet; f—i Versuch F<sub>6</sub>, 3 Wochen nach der Unterschneidung, Gyrus suprasylvius medius. Oben: Neuronaktivität, kurze Zeitkonstante; unten: epicorticale EEG. a 23/sec-Reizung; beachte zunehmende Verkleinerung der DCR und Abnahme des neuronalen Aktionspotentials im Verlauf der Reizung; b Ende der Reizung und tonisches Krampfstadium; c und d klonisches Stadium. Beachte das praktisch normale Aktionspotential im Beginn des Krampfes und die zunehmende Abnahme bis zur völligen „Verstümmelung“ in der klonischen Krampfphase

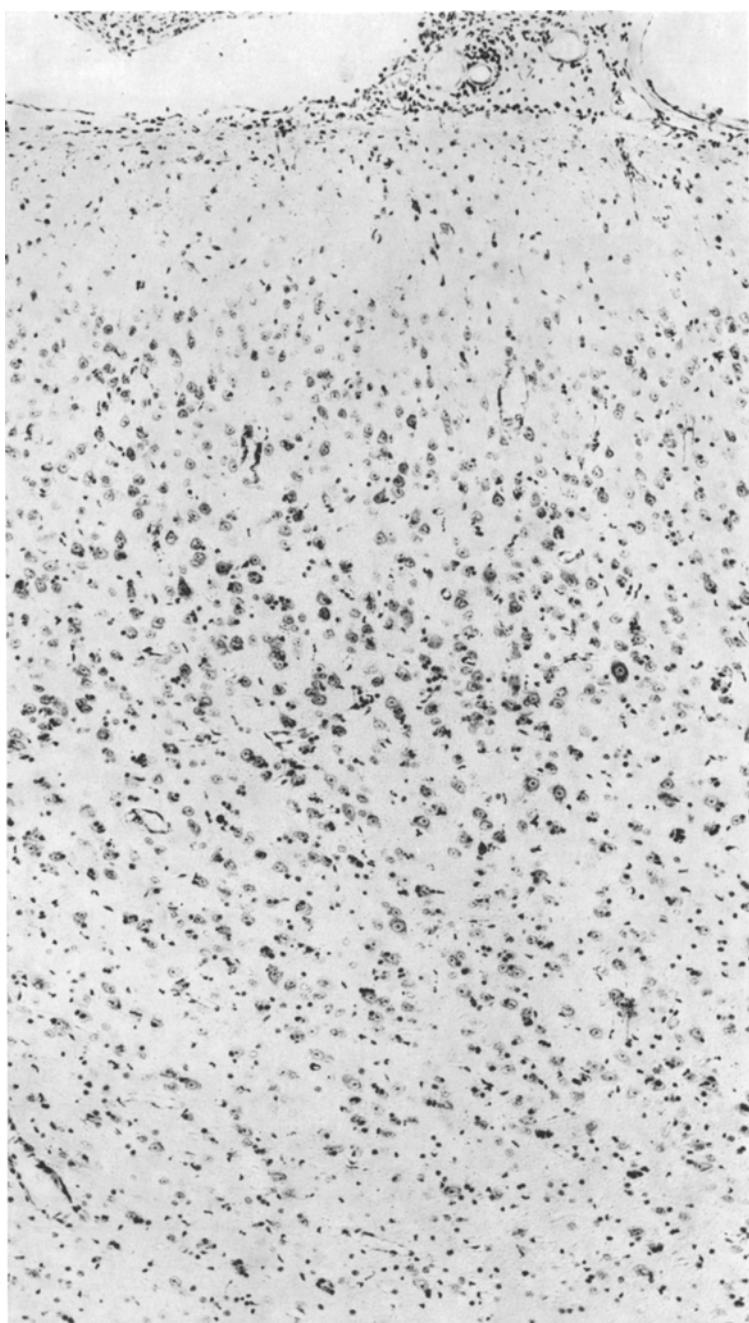


Abb. 6. Legende siehe S 719

sich aus der totalen Abtrennung der Cortexinsel, daß *alle afferenten Nervenfasern aus dem Subcortex und anderen Cortexarealen degeneriert sind*. Auszählungen der Axone in der Insel zeigten im *Silberbild* eine erhebliche *Reduktion mit Rarefizierung vorwiegend der perpendiculär gerichteten Fasern* intracortical und subcortical (Tab.2). Offenbar handelt es sich um restliche corticofugale Axone.

Tabelle 2. *Zahl der senkrecht zur Mol.-Schicht verlaufenden Axone, festgestellt in einem Rechteck von  $750 \times 100 \mu$*

li.: 2.—6. Schicht; re.: im subcorticalen Marklager. Palmgren-Silberfärbung  $8 \mu$  Schnittdicke

Versuch	Axone in		Axone im subcorticalen Marklager	
	Cortexinsel	norm. Cortex contralateral	unter d. Insel	normal contralateral
F <sub>8</sub>	10	64	3	60
F <sub>14</sub>	11	48	3	45
C <sub>70</sub>	6	33	2	30

Tabelle 3. *Durchschnittliche Zahl der Neurone in der Cortexinsel (Insel) und dem kontralateralen entsprechenden intakten Rindenabschnitt (normal), in einem Rechteck von  $950 \times 200 \mu$*

Nissl-Bild.  $25 \mu$  Schnitte

Schicht	F <sub>8</sub>		F <sub>14</sub>		C <sub>70</sub>	
	Insel	normal	Insel	normal	Insel	normal
2.—4.	160	198	180	230	98	162
5.—6.	108	166	106	179	71	123

Die *Nissl-Färbung* zeigt im isolierten Cortexabschnitt bei Übersichtsvergrößerung eine „Verwaschenheit“ der Schichtenstrukturen, obwohl die einzelnen Schichten noch erkennbar sind (Abb.6). Ferner imponiert eine allgemeine *Hypochromasie* der Nervenzellen. Zählt man die Nervenzellen aus, so ergibt sich beim Vergleich mit korrespondierenden Abschnitten der kontralateralen Hemisphäre im isolierten, unterschnittenen Rindenabschnitt eine *Reduktion der Neuronenzahl auf ein Drittel*. Über das Verhältnis der Zahl der Nervenzellen im entsprechenden intakten Bereich zum Unterschnittenen unterrichtet Tab.3. Daraus ergibt sich, daß die Zellausfälle in den unteren Rindenschichten etwas stärker sind als in den oberen. Das Verhältnis der Zellzahl in der Insel im

Abb.6. *Detailbild der chronischen Cortexinsel* (Versuch F<sub>14</sub>,  $4\frac{1}{2}$  Wochen nach Unterschneidung, Gyrus suprasylvius medius) „Verwaschenheit“ der Schichtenstruktur und diffuse Nervenzellrarefizierung. Die meisten NZ zeigen hypochromatische Veränderungen; einzelne Elemente sind nur noch als „Schatten“ erkennbar. Nissl, M: 60:1

Vergleich zu der des normalen Cortex beträgt in den Schichten 2—4 etwas mehr, in den Schichten 5—6 etwas weniger als 2:3.

Das Verhältnis der „retrograd veränderten“ Elemente zu den normalen liegt innerhalb der Cortexinsel bei etwa 2:1. Beispiele von Zellzählungen aus den unteren Cortexschichten der Insel zeigt Tab. 4. Bei den retrograden Zellveränderungen trifft man am häufigsten auf *chromatolytische Veränderungen*. Die Zellkerne sind vergrößert, zum Teil blasig aufgetrieben und an den Zellrand verdrängt. Meist liegt dem Kern eine sogenannte „Kappe“ auf, die nach CASPERSSON<sup>17</sup> als Zeichen einer verstärkten Eiweißbildung im Zellplasma anzusehen ist. Vielfach trifft man auch eine diffuse Kernauflösung, wobei der Nucleolus stärker tingiert erscheint. Einzelne, ballonförmig aufgetriebene Nervenzellen zeigen perinukleäre Aufhellungen und Vakuolen. Hin und wieder stellen sich besonders in der 3. bis 6. Schicht große, hypochromatische Nervenzellen in

Tabelle 4. Durchschnittliche Zahl der retrograd degenerierten und normalen Neurone innerhalb der 5.—6. Schicht der Cortexinsel, festgestellt in einem Quadrat von 330  $\mu$  Seitenlänge

Nissl-Bild. 25  $\mu$  Schnitte

Versuch	Nervenzellen	
	retrograd verändert	normale
F <sub>8</sub>	77	38
F <sub>14</sub>	65	34
C <sub>70</sub>	80	30

verschiedenen Stadien der Auflösung dar. Perizelluläre Gliareaktionen sind sehr selten. Nur vereinzelt, besonders in der 5.—7. Schicht, sieht man eine Vermehrung gliöser Elemente in der Nähe destruierter Nervenzellen. Echte Neurophagien haben wir nicht gefunden. Bei Silberfärbungen nach GLEES und nach PALMGREN<sup>39</sup> zeigen sich die Axone innerhalb der Cortexinsel erheblich destruiert (Tab. 2 und Abb. 7). In der Nähe der Unterschneidungszone stellen sich zahlreiche argentophile Gebilde dar, die als sogenannte Retraktionskugeln nach CAJAL (1908) Reste zugrundegegangener Axone darstellen. Die *apikalen Dendriten* im isolierten Cortexabschnitt, vor allem von Zellen der 2. bis 4. Schicht sind besonders auffällig. Sie sind *ungewöhnlich langgestreckt, in Zellnähe verdickt und unregelmäßig konturiert*. Sie ziehen in senkrechter Richtung auf die Molekularschicht zu, während die übrigen nicht apikalen Dendriten, wenn sie überhaupt dargestellt sind, plump und kurz erscheinen (Abb. 8). Im entsprechenden Rindenabschnitt der kontralateralen Hemisphäre sind apikale Dendriten von dieser Qualität kaum zu finden. Nur ganz vereinzelt beobachtet man in der 2. bis 4. Schicht etwas längere apikale Elemente als in den übrigen Rindschichten.

An mehreren Nervenzellen der 5.—7. Schicht lassen sich im normalen und im unterschnittenen Cortexabschnitt Gebilde nachweisen, die als

Synapsen angesprochen werden müssen. Es handelt sich um feine spinnenartige Fasern, die in einem „Knopf“ in unmittelbarer Nähe des

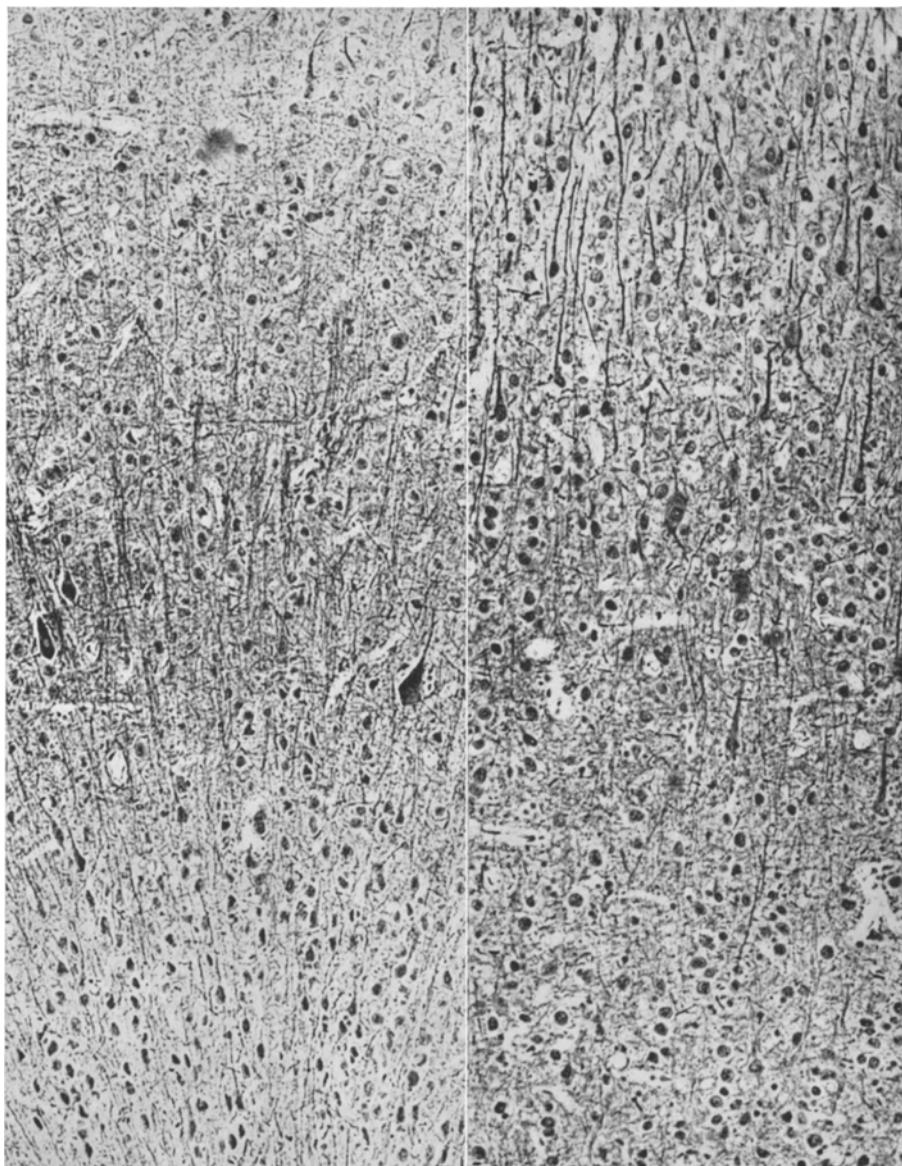


Abb. 7. Dendriten und Axone im gesunden (a) und isolierten (b) Cortex (Versuch F<sub>8</sub>, 3 Wochen nach Unterschneidung, gyrus suprasylvius medius). Linkes Bild (a) zeigt einen Schnitt aus dem homologen kontralateralen Rindenfeld. Beachte die Atrophie der Axone und die „Hypertrphie“ der apikalen Dendriten der Cortexinsel im rechten Bild (b). Palmgren, M: 150:1

Zelleibs endigend, sich in einem umschriebenen Oberflächenbereich des Zellkörpers konzentrisch verteilen. Von dem „Knopf“ geht in entgegengesetzter Richtung eine stets gestreckte und gerade verlaufende dickere

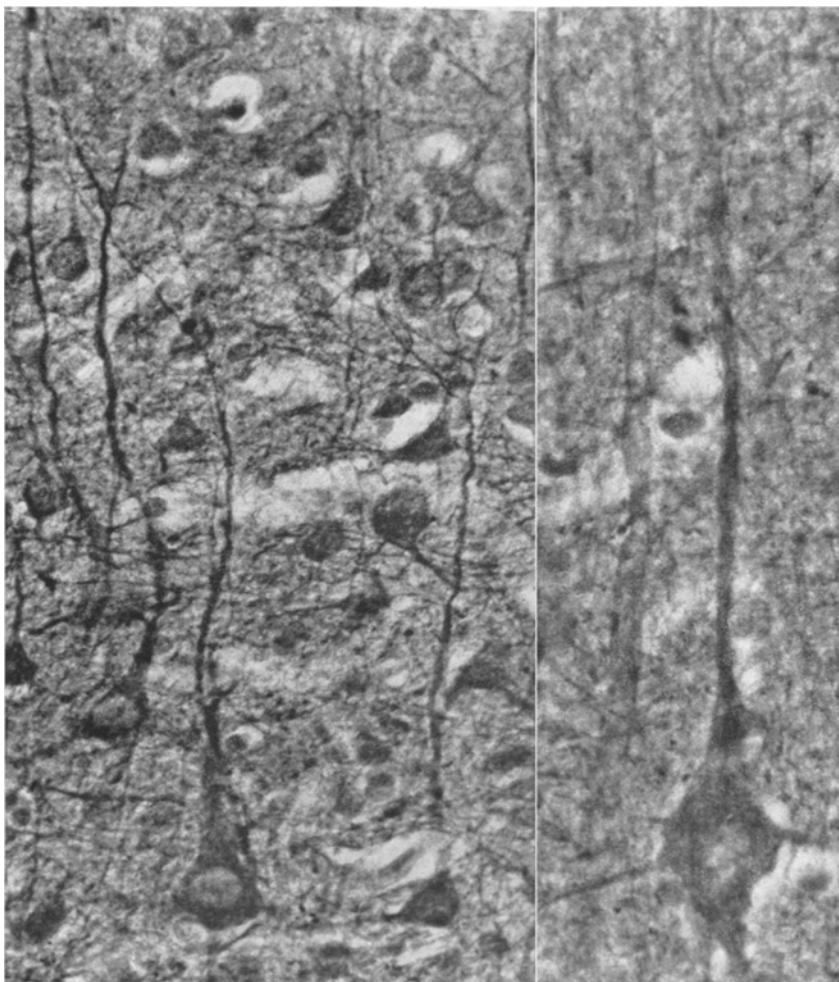


Abb. 8. *Apikale Dendriten im isolierten Cortexabschnitt* (Versuch F<sub>14</sub>, 4½ Wochen nach Unterschneidung, gyrus suprasylvius medius). Erläuterung siehe Text! Palmgren, M: 250:1 (a); M: 400:1 (b)

Faser ab, und zwar immer in senkrechter Richtung zum apikalen Dendriten, d. h. parallel zur Rindenoberfläche. Im Fotogramm lassen sich die geschilderten Verhältnisse bei der starken Vergrößerung (Ölimerision) nicht einwandfrei darstellen. Beim „Spielen“ mit der Mikrometer-schraube sind diese Phänomene aber gut und eindeutig zu übersehen.

Wichtig erscheint die Tatsache, daß derartige Synapsen im isolierten unterschnittenen Cortex nur an denjenigen Elementen beobachtet werden konnten, die keine langen apikalen Dendriten aufweisen.

### Besprechung der Ergebnisse

#### A. Zur neuronalen Aktivität der Cortexinsel

An Neuronen der chronisch isolierten Cortexinsel ließen sich bei extracellulärer Ableitung keine Besonderheiten der Aktionspotentiale feststellen. Als einzige Auffälligkeit fanden sich weniger Einheiten mit großer Amplitude als im normalen Cortex. Außer einer größeren Verletzbarkeit der Neurone durch die Mikroelektrode waren elektrophysiologische Korrelate für morphologisch veränderte Neurone nicht sicher nachzuweisen. An chromatolysierten Motoneuronen des Rückenmarkes haben MCINTYRE u. Mitarb. (1959) ebenfalls lediglich eine erhöhte Vulnerabilität der Nervenzellen feststellen können, während ECCLES u. Mitarb. (1958) darüber hinaus eine Veränderung der erregenden, postsynaptischen Potentiale (EPSP) und der Dendritenerregung gefunden haben. Bei den extracellulären Ableitungen unserer Versuche ließen sich die EPSP erwartungsgemäß nicht beurteilen.

Die Spontanaktivität der corticalen Neurone in der chronisch isolierten Cortexinsel ist wie die EEG-Aktivität stark reduziert und diskontinuierlich. In zwei von drei eindeutig verwertbaren Versuchen (mit zusammen über 100 beobachteten Neuronen) war sogar überhaupt keine Spontanaktivität nachweisbar. Wenn EEG und Neurone „Spontanaktivität“ zeigen, erscheinen die *Entladungsgruppen der Neurone immer gleichzeitig mit den Perioden der Hirnpotentiale*. In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben über die Spontanaktivität eines isolierten Cortexstückes. An der frisch isolierten Insel fand BURNS (1950, 1951) keine Spontanaktivität, während im chronischen Versuch von ECHLIN (1959) und SHARPLESS u. Mitarb. (1962) sogar eine krampfartig gesteigerte Aktivität mit langsamem und steilen Wellen beschrieben wird. SHARPLESS u. Mitarb. weisen besonders auf die zeitliche Entwicklung der abnorm gesteigerten EEG-Aktivität hin, die sich etwa 2 Wochen nach der Unterscheidung ausbildet. In allen Untersuchungen wird auf die diskontinuierlichen *periodischen „bursts“ der Hirnpotentiale* hingewiesen. Daß sich in unseren Untersuchungen nur bei einem Versuch eindeutige Spontanaktivität nachweisen ließ, mag damit zusammenhängen, daß unsere Cortexinseln stets kleiner waren als diejenigen der genannten Autoren. Zusätzliche Irritation durch elektrische Reizungen (SHARPLESS), pharmakologische Eingriffe (ECHLIN) und chronisch implantierte Elektroden haben wahrscheinlich auch mit zur Ausbildung einer pathologischen Aktivität in den genannten Untersuchungen beigetragen. Dies geht aus eigenen Erfahrungen hervor, nach denen am Ende eines Ver-

suches die spontanen EEG-bursts häufiger wurden und mehr steile Wellen auftraten als im Beginn (vgl. Abb. 2a—f und g). Spontane Neuronaktivität ist immer *dann* vorhanden, wenn auch spontane EEG-Tätigkeit abgeleitet werden kann, und der periodischen Aktivität des EEG entspricht eine diskontinuierliche „burst“-Aktivität der Neurone. Zur Aufrechterhaltung normaler corticaler Neuronaktivität ist aber offenbar die *Verbindung mit dem übrigen Gehirn* notwendig. Dies zeigen auch die Experimente von BAUMGARTNER u. Mitarb.<sup>4</sup> über Ausschaltung spezifischer und pontomedullärer Afferenzen zum visuellen Cortex und die Versuche von BURNS<sup>9,12</sup>.

### B. Zur Periodik der Spontanaktivität

Die periodischen Neuronentladungen und schnellen EEG-Wellen hatten in der einzigen Cortexinsel, die solche Aktivität zeigte, eine *langsame Periodik mit 6—10 sec Intervallen*. Die periodische Dauer entsprach ziemlich genau der normalen periodischen Neuronattivitàt, die LEHMANN u. Mitarb.<sup>35</sup> im motorischen und visuellen Cortex beschrieben haben. Die Cortexinsel unterscheidet sich jedoch von dieser normalen Periodik dadurch, daß es sich nicht um kontinuierliche an- und abschwellende Entladungsfolgen handelt, sondern um *kurze Aktivitätsausbrüche*, die durch lange *Phasen mit völlig sistierender Entladung* unterbrochen werden. Im normalen Cortex scheint die ähnliche Periodik kontinuierlicher spikes mit rhythmisch wechselnden Maximas der Entladungsrate interareal koordiniert oder subcortical gesteuert zu sein, da sie oft in verschiedenen Rindenfeldern gleichzeitig auftritt<sup>36</sup>. Diese interarealen oder subcorticalen Anregungen müssen in der isolierten Cortexinsel fehlen, in der alle afferenten Verbindungen unterbrochen und ihre Fasern degeneriert sind. Obwohl man aus unserem einen Versuch nicht viel schließen kann, scheint er doch darauf hinzuweisen, daß eine ähnliche Periodik auch als rein *intracorticaler Eigenrhythmus* entstehen kann. In den von anderen Autoren studierten Cortexinseln wurden ähnliche Periodenzeiten abnormer Hirnpotentiale abgebildet<sup>22</sup> und auch beim Menschen von HENRY u. SCOVILLE<sup>27</sup> als „supression bursts“ beschrieben. Doch kommen nach den Abbildungen auch kürzere und längere Intervalle vor. Offenbar ist diese Frage der Periodendauer noch nicht exakt untersucht worden, aber sicher eines genaueren Studiums wert.

JÖBSIS u. SÖDERBERG<sup>32</sup> haben an größeren isolierten Cortexlappen der Katze regelmäßig eine periodische elektrische Spontanaktivität des EEG isolierter Cortexgebiete gefunden. Sie konnten jeweils mit diesen Perioden eine *vermehrte Durchblutung* nachweisen, die offenbar Folge der Neuronattivitàt ist, da sie erst einige Sekunden nach den periodischen Spontanentladungen beginnt und diese überdauert. Die Perioden haben bei ihren Versuchen allerdings längere Intervalle von 40 bis 50 sec, doch wurden offenbar lange Perioden zur Korrelation mit der Durchblutung

ausgewählt. Die größere Ausdehnung ihrer Cortexlappen, die über drei Windungen reichten, erklärt wohl die erhaltene Spontanaktivität aller ihrer Präparate und den Gegensatz zur fehlenden Aktivität bei Burns' Präparaten und zu unseren Katzen, die nur in einer von sechs spontane EEG- und Neuronenentladungen zeigten\*.

### C. Zur direkten corticalen Reizantwort

Die praktisch normale Ausprägung der direkten corticalen Reizantwort (DCR) in der chronischen Cortexinsel, die mit Befunden von GRAFSTEIN<sup>25</sup> und GOLDRING<sup>24</sup> übereinstimmt, ist wegen der relativ geringen morphologischen Veränderungen der chronisch isolierten Hirnrinde nicht erstaunlich. Enttäuschend ist lediglich, daß die Untersuchungen deshalb für die Erklärung der einzelnen Komponenten der DCR nicht weitergeholfen haben. Denn sämtliche Strukturen, die von verschiedenen Autoren für das primäre negative Potential verantwortlich gemacht wurden, Zellsomata, Synapsen und Dendriten, sind, wenn auch vermindert und in unterschiedlichem Schädigungsgrad, in der Cortexinsel noch vorhanden. Lediglich die apikalen Dendriten der 2.—4. Schicht zeigten auffällige Veränderungen, die als Schädigung gedeutet werden können (siehe S. 728). Wenn diese Deutung richtig ist, würden in diesen Strukturen auch veränderte elektrische Phänomene zu erwarten sein, die aber wie bei retrograd veränderten Motoneuronen auch vermehrte Erregungsausbreitung in den Dendriten zeigen können. Die schon andernorts erwähnte Beobachtung<sup>18</sup>, daß die neuronalen Primärreaktionen stets kurz vor, im Beginn, und nur bei schwelennahen Reizen während der primären negativen Welle auftreten, läßt den Schluß zu, daß die primäre negative Welle nicht allein die Ursache (EPSP) für die Erregung der intracorticalen Neurone sein kann. Auch die späteren Komponenten der DCR sind nicht Ausdruck von Erregungen verschiedener Neuronpopulationen, sondern höchstens langsame postexcitatorische Potentialabläufe, die nicht von Zellentladungen begleitet werden. Das uniforme Verhalten aller Nervenzellen der Cortexinsel mit primärer Entladung innerhalb der ersten 5 msec nach dem Reiz läßt bei der chronischen Cortexinsel die Annahme einer besonderen Population von „Typ-B-Zellen“ (BURNS u. Mitarb.<sup>13,14</sup>) mit spezifischen längeren Reaktionen auf epicorticale Reize nicht zu.

Das *Fehlen der postinhibitorischen Nachentladung (rebound)* der Neurone und des EEG weist darauf hin, daß dieses am intakten Cortex fast regelmäßig zu beobachtende Phänomen die Unversehrtheit subcorticaler oder intercorticaler Verbindungen zu den Stammganglien oder dem benachbarten Cortex voraussetzt. Die von BURNS u. GRAFSTEIN<sup>13,14</sup>

\* Anmerkung. Auf den kürzlich mitgeteilten Befund von HILD u. TASAKI<sup>28</sup> über spontane Tätigkeit von einzelnen Neuronen in der Gewebekultur soll hier nur am Rand hingewiesen werden, da ein Vergleich dieser verschiedenen Präparate vorläufig noch nicht möglich ist.

beschriebene, länger anhaltende Nachentladung (*after discharge, after burst*) einzelner Neurone nach elektrischen epicorticalen Einzelreizen und vor allem nach längeren Reizserien mit 0,3/sec-Reizen ist offenbar ein abnormes konvulsiv-epileptisches Geschehen. Wir fanden es nur bei einigen Neuronen am Ende eines Versuches, d. h. wenn die Cortexinsel bereits durch zahlreiche Reizserien und Krämpfe geschädigt war. Es liegt daher nahe anzunehmen, daß die Nachentladung von BURNS u. Mitarb.<sup>10-14</sup> Ausdruck einer zusätzlichen Irritation der Cortexinsel ist.

#### *D. Zur epileptischen Aktivität der Cortexinsel*

Bereits aus EEG-Untersuchungen ist bekannt, daß chronische und akute Cortexinseln zu sich selbst unterhaltenden Nachentladungen, also *lokalen epileptischen Anfällen* in der Lage sind<sup>21,22,43</sup>. Die praktisch normale Ausprägung dieser lokalen Krämpfe mit tonisch-klonischem Ablauf beweist, daß *subcorticale Verbindungen zur Aufrechterhaltung einer tonisch-klonischen Krampfentladung nicht nötig sind*. Auffällig ist lediglich das Fehlen hochfrequenter klonischer Entladungsgruppen der Neurone, wie sie seit ADRIAN u. MORUZZI<sup>2</sup> von Faserableitungen bekannt sind. Ob die geschädigten Zellen der Cortexinsel nicht mehr zu so hohen Entladungsfrequenzen in der Lage sind, oder ob diese hohen Entladungsfrequenzen charakteristisch für efferente Fasern sind und nicht an anderen corticalen Nervenzellen produziert werden, muß noch am intakten Cortex mit lokalisierten Mikroelektroden nachgewiesen werden.

Beachtenswert sind die *Veränderungen der neuronalen Aktionspotentiale während des Krampfes*, auf die in einer späteren Studie genauer eingegangen werden soll. Sie seien hier kurz erwähnt: Die präkonvulsiven Veränderungen der neuronalen Reizantwort weisen darauf hin, daß es während fortgesetzter elektrischer Reizung wahrscheinlich zu einer *Depolarisation der Nervenzellen* kommt. Während der tonischen Phase finden sich dagegen keine konstanten Veränderungen der Amplitude des Aktionspotentials, nur gelegentlich eine Verkleinerung, manchmal sogar eine Vergrößerung im Vergleich zu den Entladungen vor der Reizung. In der *ktonischen Phase* jedoch fand sich fast ausnahmslos eine deutliche *Verkleinerung des Aktionspotentials*. Besonders sind die späteren Spikes während der Klonusgruppe erheblich verändert, während die ersten Entladungen noch annähernd normal aussehen können. Regelmäßig entspricht einer Klonusgruppe im EEG eine vorübergehende Negativierung in der Tiefe des Cortex. Während dieser lokalen intracorticalen negativen Potentialänderung entladen die Neurone. Aus diesen extracellulären Befunden kann gefolgert werden, daß es sich bei den klonischen Entladungsgruppen um *abnorme Depolarisationswellen der Neurone* handelt. Sie sind möglicherweise Folge einer Erschöpfung restitutiver, repolari-

sierender Mechanismen durch die vorausgehende tonische Phase und die elektrische Reizung.

#### *E. Zur Histologie der Cortexinsel*

Morphologisch steht bei der chronischen Isolierung eines Cortexabschnittes zunächst die Frage der retrograden Degeneration nervöser Elemente im Vordergrund. Während die Veränderungen am distalen Abschnitt des Neurons nach Faserunterbrechung stets gesetzmäßigen Charakter (sekundäre oder Wallersche Degeneration) aufweisen, sind die Verhältnisse an den proximalen Stümpfen und an den Ursprungszellen uncharakteristisch. Auch heute noch ist nach JACOB<sup>31</sup> „recht umstritten, welcher Natur die Veränderungen an den proximalen Neuronabschnitten, insbesondere an den zugehörigen Ganglienzellen sind“.

Bei unseren Untersuchungen bestanden die wesentlichen morphologischen Befunde einmal in einer *Reduktion der Zahl der Nervenzellen* die ziemlich gleichmäßig sämtliche Rindenschichten betraf, zum anderen in „*retrograden Nervenzellveränderungen*“ (Schwellung, Hypochromasie und Vacuolisierung) der meisten nervösen Elemente. Diese Veränderungen waren besonders deutlich an Nissl-Präparaten nachweisbar. Darüber hinaus fand sich eine *Hypertrophie apikaler Dendriten* von Zellen vorwiegend der 2.—4. Schicht. Am Rückenmark fand BALTHASAR<sup>3</sup> im Bereich der Tibialis- und Peronäuskerngebiete ein umgekehrtes Verhältnis, nämlich nur ein Drittel retrograd veränderter gegenüber zwei Dritteln normaler Zellen. Er diskutiert, ob es sich bei den unveränderten Elementen um Schalt- oder Zwischenneurone handelt, die v. MONAKOW<sup>38</sup> „Ganglienzellen vom zweiten Typ“ nannte. CAJAL<sup>15</sup> fand am chronisch isolierten Cortex ein Verhältnis von retrograd veränderten zu normalen Elementen wie 2:1. Auch ihm waren die „proliferierten apikalen Dendriten“ der Nervenzellen in der 2.—4. Schicht aufgefallen. Er glaubte, daß durch die Axonunterbrechung eine „rasche Hypertrophie und Proliferation“ der intracorticalen Axonkollateralen eintrete und daß dadurch „die pyramidalen Elemente vom Typ I in den Typ II“ umgewandelt würden. Desgleichen fand PURPURA<sup>40</sup> eine Proliferation und Hypertrophie apikaler Dendriten. PURPURA diskutiert, ob es sich bei dem Phänomen der „Dendritenhypertrophie“ um eine „richtunggebende Änderung in der postnatalen Entwicklung der apikalen Dendriten“ handelt. Er verwandte — ebenso wie CAJAL — ausschließlich neugeborene Tiere und spricht von „einer Umwandlung der Neurone vom Typ I- in Typ II-Elemente“.

Da wir praktisch die gleichen Ergebnisse bei *erwachsenen* Tieren erzielten, erscheint eine Interpretation der Dendritenhypertrophie als „Entwicklungsphänomen“ weniger wahrscheinlich. Es ist vielmehr daran zu denken, daß es sich bei der Hypertrophie apikaler Dendriten und beim

Zugrundegehen der Axone (Abb. 7) um ein ähnliches Phänomen handelt wie bei der *Schwellung der Zellkörper bei der retrograden primären Reizung*, die — im Gegensatz zu den durchtrennten Axonen — noch mit der Ursprungszelle in Verbindung stehen. Inwieweit dieser morphologischen „*Hypertrophie*“ auch funktionelle Veränderungen entsprechen, ließ sich mit extracellulären Ableitungen nicht sicher entscheiden, ist aber nach ECCLES Befunden am Motoneuron<sup>20</sup> wahrscheinlich.

Es muß offen gelassen werden, ob die „*Dendritenhypertrophie*“ auch Ausdruck einer funktionellen Schädigung der Dendriten ist. Hierfür würdesprechen, daß an den „*hypertrophierten*“ Dendriten keine Synapsenstrukturen mehr sichtbar waren, während sonst die beobachteten Synapsen an den intakten Neuronen der chronischen Insel zumindest lichtmikroskopisch keine Veränderungen zeigten. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß auch bei anderen Nervenzellschädigungen eine „*Dendritenhypertrophie*“ beobachtet werden kann (z.B. bei Haubenbahnschädigungen an den Olivenzellen<sup>26</sup> und an Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde mit Dendritenproliferation als „*Degenerationszeichen*“<sup>30</sup> oder „*proliferierte Dendriten*“ im Hypothalamus bei Axonschädigung<sup>5</sup>). Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß wir in unseren Versuchen niemals sogenannte „*Synapsensprossungen*“ gesehen haben, wie sie PURPURA<sup>40</sup> bei jungen Tieren beschrieben hat. Es ist möglich, daß es sich hier um die Folgen eines Differenzierungsverlustes bei erwachsenen Tieren handelt.

### Zusammenfassung

1. Kleine, *in situ* belassene Cortexinseln, die bis auf intakte piale Blutversorgung vom umliegenden Cortex und der weißen Substanz völlig getrennt waren, wurden 2–6 Wochen nach der Isolierung bei sechs Katzen elektrophysiologisch und histologisch untersucht. In diesem Stadium waren *alle afferenten Nervenfasern aus Subcortex und anderen Cortexarealen degeneriert*.

2. *In der isolierten Cortexinsel fehlen die rhythmischen Hirnpotentiale mit Alpha-Frequenz* sowohl spontan wie auch nach elektrischem Einzelreiz (Entladungsanhänger). In fünf Versuchen, darunter zwei, bei denen mehrfache und länger dauernde Mikroelektrodenregistrierungen möglich waren, *fehlte jede spontane EEG- oder Neurontätigkeit* in der Cortexinsel. Nur in einem Versuch war 4 Wochen nach der Durchtrennung eine wenn auch deutlich reduzierte und veränderte spontane Neuronaktivität nachweisbar. *Die Neurone entluden hier periodisch mit Gruppen schneller Wellen des EEG*. Diese Gruppen traten etwa alle 5–10 sec auf. Nach wiederholten elektrischen Reizungen mit folgenden Krampfentladungen wurden die Entladungsgruppen häufiger und im EEG traten während der Gruppen auch steile Wellen auf.

3. Besonderheiten der neuronalen Aktionspotentiale waren bei extracellulärer Ableitung nicht nachweisbar. Die Neurone der chronischen Cortexinsel waren gegen mechanische Verletzung empfindlicher als die des intakten Cortex.

4. Nach *epicorticaler elektrischer Reizung* ist die Primärreaktion des EEG (*direkte corticale Reizantwort*, DCR) und der Neurone (primäre Neuronentladung mit kurzer Latenz, vor oder im Beginn der primären negativen Welle des EEG) ähnlich wie am normalen Cortex. Doch fand sich im Gegensatz zum normalen Cortex *kein Entladungsanhang* 200 bis 400 msec nach dem Reiz. Durch Gleichstrompolarisation des Cortex lässt sich — wie am intakten Cortex — die DCR verändern.

5. Nach *elektrischer Serienreizung* (Reizfrequenzen über 20/sec) kommt es zu sich selbst unterhaltenden „*epileptischen Nachentladungen*“, die ähnlich den lokalen Rindenkrämpfen des intakten Cortex ablaufen, aber eine kürzere klonische Phase haben. Die Krampfpotentiale des EEG sind (mit Ausnahme der ersten Krampfwellen nach Reizende) in ihrer Hauptphase *oberflächenpositiv und in der Tiefe negativ*. Die Neurone entladen mit den tiefen negativen Wellen. Am Ende der tonischen und während der klonischen Phase findet sich regelmäßig eine *zunehmende Verkleinerung und Verbreiterung der neuronalen Aktionspotentiale*, wahrscheinlich infolge zunehmender Depolarisation der Nervenzellmembranen. Die klonischen Entladungsgruppen werden als Depolarisationswellen infolge einer Membranlabilität erklärt.

6. *Histologisch* wurde in Schnittserien mit Zell- und Silberfärbungen eine *totale Trennung der Cortexinsel von Nachbarcortex und Mark* festgestellt. Sämtliche afferenten Fasern waren degeneriert. Etwa ein Drittel der Nervenzellen war verschwunden. Etwa ein Drittel der in der Cortexinsel vorhandenen Nervenzellen sah im Nissl-Bild annähernd normal aus. *Zwei Drittel der vorhandenen Zellen zeigten retrograde Zellveränderungen*. Silberfärbungen (nach GLEES und PALMGRÉN) ergaben eine *Hypertrophie apikaler Dendriten*, vorzugsweise von Neuronen der 2.—4. Schicht, bei gleichzeitiger Destruktion der Axone. An zahlreichen Elementen, die keine Hypertrophie ihrer apikalen Dendriten erkennen ließen, konnten noch Synapsenstrukturen nachgewiesen werden. Eine „*Synapsensprossung*“ fand sich nicht.

#### Literatur

- <sup>1</sup> ADRIAN, E. D.: The spread of activity in the cerebral cortex. J. Physiol. (Lond.) **88**, 127—161 (1939).
- <sup>2</sup> —, and G. MORUZZI: Impulses in the pyramidal tract. J. Physiol. (Lond.) **97**, 153—199 (1939).
- <sup>3</sup> BALTHASAR, K.: Morphologie der spinalen Tibialis- und Peronaeus-Kerne bei der Katze. Arch. Psychiat. Nervenkr. **188**, 345—378 (1952).
- <sup>4</sup> BAUMGARTNER, G., O. CREUTZFELDT and R. JUNG: Microphysiology of cortical neurones in acute anoxia and in retinal ischemia. In: GASTAUT, H., and J. S.

- MEYER (eds.): *Cerebral anoxia and the electroencephalogram*, 5—34. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas 1961.
- <sup>5</sup> BEDWELL, S. F., and R. LINDBERG: A hypothalamic haematoma with dendritic proliferation and other neuronal changes. *J. Neuropath. (Baltimore)* **20**, 219—263 (1961).
- <sup>6</sup> BREMER, F.: Effets de la déafferentation complète d'une région de l'écorce cérébrale sur son activité électrique spontanée. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **124**, 848—852 (1938).
- <sup>7</sup> — Effets de la déafferentation complète d'une région de l'écorce cérébrale sur son activité électrique. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **127**, 355—358 (1938).
- <sup>8</sup> BURNS, B. D.: Some properties of the cat's isolated cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **111**, 50—68 (1950).
- <sup>9</sup> — Some properties of the isolated cortex of the unanaesthetized cat. *J. Physiol. (Lond.)* **112**, 156—175 (1951).
- <sup>10</sup> — The production of afterbursts in isolated unanaesthetized cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **125**, 427—446 (1954).
- <sup>11</sup> — The mechanism of after-burst in the cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **127**, 168—188 (1955).
- <sup>12</sup> — The mammalian cerebral cortex. London: Arnold 1958.
- <sup>13</sup> —, and B. GRAFSTEIN: The function and structure of some neurons in the cat's cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **118**, 412—433 (1952).
- <sup>14</sup> — — and J. OLSZEWSKI: Identification of neurones giving burst response in isolated cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* **20**, 200—210 (1957).
- <sup>15</sup> CAJAL, R.: *Studien über Nervenregeneration*. Leipzig: J. A. Barth 1908.
- <sup>16</sup> CASPERS, H.: Über die Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung an der Hirnrinde. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **269**, 157—181 (1959).
- <sup>17</sup> CASSPERSSON, T.: Studien über Eiweißumsatz der Zelle. *Naturwissenschaften* **29**, 33—52 (1941).
- <sup>18</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>19</sup> — G. H. FROMM and H. KAPP: Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. *Exp. Neurol.* **5**, 436—452 (1962).
- <sup>20</sup> ECCLES, J. C., B. LIBET and R. R. YOUNG: The behaviour of chromatolysed motoneurones studied by intracellular recording. *J. Physiol. (Lond.)* **143** 11—40 (1958).
- <sup>21</sup> ECHLIN, F. A.: The supersensitivity of chronically „isolated“ cerebral cortex as a mechanism in focal epilepsy. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 697—722 (1959).
- <sup>22</sup> — V. ARNETT and J. ZOLL: Paroxysmal high voltage discharges from isolated and partially isolated human and animal cerebral cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **4**, 147—164 (1952).
- <sup>23</sup> GERIN, P.: Microelectrode investigations on the mechanisms of the electrically induced epileptiform seizure. *Arch. ital. Biol.* **98**, 21—40 (1960).
- <sup>24</sup> GOLDRING, S., J. L. O'LEARY, T. G. HOLMES and M. J. JERVA: Direct response of isolated cerebral cortex of cat. *J. Neurophysiol.* **24**, 633—650 (1961).
- <sup>25</sup> GRAFSTEIN, B. and P. BRAHMAYYA SASTRY: Some preliminary electrophysiological studies on chronic neuronally isolated cerebral cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 723—725 (1957).
- <sup>26</sup> GUILLAIN, G., R. GARCIN et J. BERTRAND: Sur un syndrome cérébelleux précédé d'un état hypertonique de type parkinsonien. *Rev. Neurol. clin.* **1931**, 565—575.

- <sup>27</sup> HENRY, C. E., and W. B. SCOVILLE: Suppression-burst activity from isolated cerebral cortex in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **4**, 1—22 (1952).
- <sup>28</sup> HILD, W., and I. TASAKI: Morphological and physiological properties of neurons and glial cells in tissue culture. *J. Neurophysiol.* **25**, 277—304 (1962).
- <sup>29</sup> INGVAR, D. H.: Extraneuronal influence upon the electrical activity of isolated cortex following stimulation of the reticular activating system. *Acta physiol. scand.* **33**, 169—193 (1955).
- <sup>30</sup> JACOB, H.: Zur Histopathologie d. retrograden und transneuronalen Degeneration. *Z. Nervenkr.* **166**, 146—165 (1951).
- <sup>31</sup> — Sekundäre, retrograde und transsynaptische Degeneration. *Hdb. spez. pathol. Anat.* **13**. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- <sup>32</sup> JÖBSIS, F. F., u. U. SÖDERBERG: Quantitative Bestimmung des Blutstromes in einem nervös isolierten Rindenlappen der Katze. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **27**, 301—308 (1961).
- <sup>33</sup> JUNG, R.: Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokrampf: Die Erregungsabläufe in corticalen und subsorticalen Hirnregionen bei Katze und Hund. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **183**, 206—244 (1949).
- <sup>34</sup> —, u. J. F. TÖNTES: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 701—735 (1950).
- <sup>35</sup> KRISTIANSEN, K., and G. COURTOIS: Rhythmic electrical activity from isolated cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 265—272 (1949).
- <sup>36</sup> LEHMANN, D., K. MURATA u. M. KOUKKOU: Simultane Periodik der Neuronaktivität in verschiedenen Cortexfeldern der Katze. *Naturwissenschaften* (im Erscheinen) (1962).
- <sup>37</sup> MCINTYRE, A. K., K. BRADLEY and L. G. BROCK: Responses of motoneurons undergoing chromatolysis. *J. gen. Physiol.* **42**, 931—958 (1959).
- <sup>38</sup> MONAKOW, C. v.: *Gehirnpathologie*, Bd. 1. Basel: S. Karger 1905.
- <sup>39</sup> PALMGREN, A.: A rapid method for selective silver staining of nerve fibers and nerve endings in mounted paraffine sections. *Acta Zool. (Stockh.)* **29**, 377—392 (1948).
- <sup>40</sup> PURPURA, D. P.: Analysis of axodendritic synaptic organizations in immature cerebral cortex. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **94**, 604—654 (1961).
- <sup>41</sup> — M. W. CARMICHAEL and E. M. HOUSEPLAN: Physiological and anatomical studies of development of superficial axodendritic synaptic pathways in neocortex. *Exp. Neurol.* **2**, 324—347 (1960).
- <sup>42</sup> RECH, R. H., and E. F. DOMINO: Effects of various drugs on activity of the neuronally isolated cerebral cortex. *Exp. Neurol.* **2**, 364—378 (1960).
- <sup>43</sup> SHARPLESS, S. K., and L. M. HALPERN: The electrical excitability of chronically isolated cortex studied by means of permanently implanted electrodes. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 244—255 (1962).

Dr. O. CREUTZFELDT,

Deutsche Forschungsanstalt f. Psychiatrie, 8 München 23, Kraepelinstraße 2