

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Freiburg i. Br.  
(Direktor: Prof. Dr. T. RIECHERT)

## **Form und Latenz der corticalen EEG-Antworten (cortical response) auf subcorticale Einzelreize während stereotaktischer Operationen beim Menschen \***

Von  
**W. UMBACH**

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 1. März 1963)

### **I. Einleitung**

Durch Tierexperimente sind seit den Pionieruntersuchungen von DEMPSEY u. MORISON 1942 die EEG-Veränderungen nach Reizung des Thalamus, der F. reticularis und anderer corticaler Strukturen genau untersucht worden. Zwei Typen von Reizantworten wurden festgestellt:

1. *Lokalisierte* „evoked potentials“ mit sehr kurzer Latenzzeit (2—5 msec) nach Reizung spezifischer Thalamuskern in den entsprechenden Projektionsgebieten der Hirnrinde. 2. *Diffuse* Reizantworten langer Latenz, die über der gesamten Hirnrinde mehr oder weniger ausgeprägt erscheinen und mit der Reizfrequenz variieren: Wichtigste Typen sind: die recruiting potentials von MORISON u. DEMPSEY bei Reizung um 10/sec und die Abflachung des EEG mit arousal-Effekten nach Serienreizung in der Reticularis (MORUZZI u. MAGOUN).

Erst die Entwicklung der stereotaktischen Operationsverfahren (SPIEGEL-WYCIS 1947; TALAIRACH 1949; RIECHERT 1952), der gezielten elektrochirurgischen Ausschaltung bestimmter subcorticaler Kerne, erlaubte analoge Untersuchungen auch beim Menschen (JUNG 1954). Als lokalisationsstechnische Maßnahme, d. h. als elektrobiologische Kontrolle des richtigen Elektrodensitzes, wird von uns stets eine elektrische Reizung vor der Elektrokoagulation vorgenommen (RIECHERT u. UMBACH 1955; UMBACH 1957). Neben der Untersuchung der reizausgelösten klinischen (HASSLER et al. 1960) und vegetativen Umstimmung (UMBACH 1960) können wir im EEG die subcortical ausgelösten Potentialschwankungen über der Hirnrinde an Hand größerer Reizserien verfolgen. Aus diesen seit 10 Jahren durchgeführten Routinereizungen bei insgesamt etwa 1700 stereotaktischen Operationen (RIECHERT-WOLF 1953; RIECHERT-MUNDINGER 1955) werden hier nur die corticalen Antworten

---

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

auf *Einzelreize niedriger Frequenz* (unter 1/sec) im Vergleich mit den Resultaten der Tierexperimente besprochen. Die Beschreibung der elektrophysiologischen Phänomene erweitert unsere Vorstellungen über die elektrobiologischen Steuerungseinrichtungen im EEG des Menschen.

## II. Methodik

Die Untersuchungen wurden während stereotaktischer Operationen (hauptsächlich an Parkinson-Patienten) durchgeführt. Die Unterbrechung extrapyramidalen Erregungskreises im Nucleus ventralis oralis anterior bzw. posterior (= v.o.a., v.o.p.) des Thalamus (HASSLER) oder im Globus pallidus bessert oder beseitigt Rigor und Tremor (RIECHERT 1954). Bei anderen Patienten wurden Eingriffe im Dorsomedialkern (44) und der Lamella medialis (14), im spezifischen Schmerzkern des Thalamus (33) und in bestimmten Regionen des rhinencephalen Systems (34) vorgenommen. Die Indikation (HASSLER-RIECHERT 1954) und die Technik wurden früher beschrieben, sie sollen ebenso wie die klinischen Reizergebnisse und Resultate des stereotaktischen Eingriffs hier nicht besprochen werden.

Die elektrische Reizung erfolgt bipolar zwischen konzentrischen Reizelektroden (der Nadelspitze und dem untersten Teil ihrer Führungshülse), Abstand variabel zwischen 3—7 mm oder Doppelringeletroden, Breite jedes blanken Ringes 1 mm, Abstand zwischen den Ringen 3 mm bzw. zwischen den Punkten der achtfachen Tiefenelektrode (Abstand 2 mm, Drahtstärke 50 und 100  $\mu$ ). Patientenstromkreis und Apparatestromkreis sind durch einen Transformator vollständig voneinander getrennt, gleichzeitig wird das Reizartefakt im Registriergerät so klein wie möglich gehalten. Gereizt wurde mit Thyatron-Kondensatorentladungen (TÖNNIES), die in gleicher Stärke reproduzierbar und technisch sehr zuverlässig sind. Der Thyatronreiz hat den Vorteil des steilen Anstieges, der kurzen Dauer, des raschen exponentiellen Abfalls (meistverwandte *Impulsdauer* 0,5 msec). Bei dieser sehr kurzen Reizdauer muß die Spannung am Reizort höher sein (3—18 V, die in seltenen Fällen benutzten höheren Spannungen werden in den EEG-Untersuchungen nicht ausgewertet). Die Reizstärke ist durch variable Kondensatoren (meist 0,1  $\mu$ F) nach Skalenteilen stufenlos einstellbar. Wir verwendeten routinemäßig Reize der Intensität von 20, 40, 60, 80 und 100 Skalenteilen (SkT) entsprechend 3 V bei 20 und 18 V bei 100 SkT. Gereizt wurde mit Frequenzen von 1, 4, 8, 25 und 50/sec. Wir besprechen vor allem die Effekte nach Einzelreizen, da nur sie eine genaue Ausmessung der Reizausbreitung (Latenz), der Potentialsteuerung (Wellenform und Wellengröße) und der Nachschwankungen über der Hirnrinde gestatten. Die Ergebnisse anderer Reizparameter werden nur kurz gestreift.

Die Registrierung der Hirnströme erfolgt durch Silberklebeelektroden von der intakten Kopfhaut. Dies hat gegenüber der direkten Ableitung von der Rinde Nachteile: Der zwischen Cortex und Klebelektrode liegende Nebenschluß der Gewebe reduziert die Amplituden der Potentialschwankungen (UMBACH u. BAUER).

Die Elektroden waren bilateral symmetrisch, frontal, präzentral und occipital angeordnet. Als Bezugslektrode der unipolaren Ableitung wurde immer das *gleichseitige Ohr* gewählt, bei der bipolaren Ableitung werden die Elektroden einer Seite in Längsreihe abgeleitet.

Als Registriergerät dienten 8 + 12fach-Schwarzer-Geräte. Amplituden von mehr als 15 mm (in unserer Eichung über 100  $\mu$ V) werden von den mechanischen Schreibern in ihrer absoluten Größe nicht mehr exakt dargestellt, die Zunahme der Ausschläge erfolgt nicht mehr in streng arithmetisch-linearer Progression. Aus diesem Grunde — und wegen der oben erwähnten Amplitudenminderung der

Hautableitungen — wurden die Amplituden nur verglichen, aber nicht genau ausgemessen.

Bei einem mechanischen Schreibgerät mit seiner Trägheit des Systems kann die Übertragung schneller Vorgänge, sobald sie über eine bestimmte kritische Frequenz hinausgeht — nicht mehr wirklichkeitstreu erfolgen. Um die Verlässlichkeit der mechanischen Schreibung für die untersuchten Potentialschwankungen zu überprüfen, wurden in zwölf Fällen die Hirnströme hinter der Verstärkerstufe abgegriffen, auf einem *Kathodenstrahloscillograph* (TÖNNIES) trägheitslos abgebildet

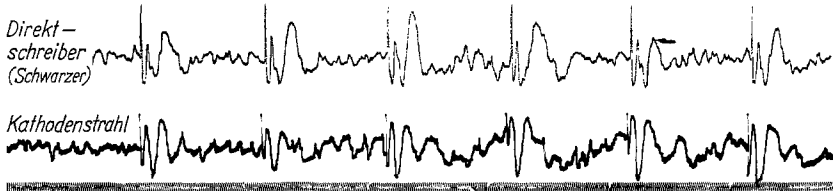


Abb. 1. Vergleich einer durchlaufenden Reihe von Einzelreizen (V.o.a., 40 SkT) mit mechanischer Registrierung (oben, Präzentralregion der Reizseite) und mit oscillographischer Registrierung (unten, Präzentralregion Reizseite). Praktisch identisches Potentialbild der relativ langsamen Schwingung in beiden Registrierungen

und von hier photographiert. Ein Vergleich (siehe Abb. 1) ergab die Übereinstimmung der oscillographisch registrierten Potentiale mit denen der mechanischen Schreibung. Das Gesamtbild der reizausgelösten Potentiale, die Latenzzeiten und die Spannungsänderungen sind in beiden Registriermethoden identisch (siehe Abb. 2). In einigen Fällen wurden bei stehendem Film die reizausgelösten Potentialschwankungen übereinanderprojiziert (Abb. 2).

Weiter registrierten wir in 97 Fällen mit selbstgefertigten Tiefenelektroden spezieller Abmessung (meist achtfach, Drahtstärke 50 und 100  $\mu$ , Ableitungen punktförmig und in Kreisform, Abstände 2 und 6 mm) die subcorticalen Potentiale in den berechneten Tiefenregionen. Damit gewannen wir einmal eine Übersicht über die spontanen und reizausgelösten Tiefenpotentiale und — in größerem Umfang beim Menschen — Vergleiche zwischen exakt definierten subcorticalen Regionen und der Oberfläche. Tiefenregistrierungen wurden in den oben angeführten Strukturen, im Rhinencephalon und im N. caudatus (21 Fälle) vorgenommen.

### III. Ergebnisse

Zwischen 1952 und Mitte 1962 wurden bei 1090 Eingriffen EEG-Ableitungen vor und zum Teil nach der Ausschaltung des Tiefpunktes durchgeführt. In Bestätigung früherer Veröffentlichungen (RIECHERT u. UMBACH 1955; UMBACH 1955, 1957, 1961, 1961) zeigten sich auf der Schädeloberfläche nach Einzelreiz Potentiale in Form der sogenannten „cortical“ oder „cerebral response“ in folgender Häufigkeit:

N.v.o.a. thal.	430 Fälle	286 = 66,5%
N.v.o.p. thal.	37 Fälle	18 = 47 %
N.v.o.i. thal.	15 Fälle	13 = 86,6%
Lam. med. thal.	14 Fälle	13 = 93 %
Globus pallidus	440 Fälle	25 = 5,7%

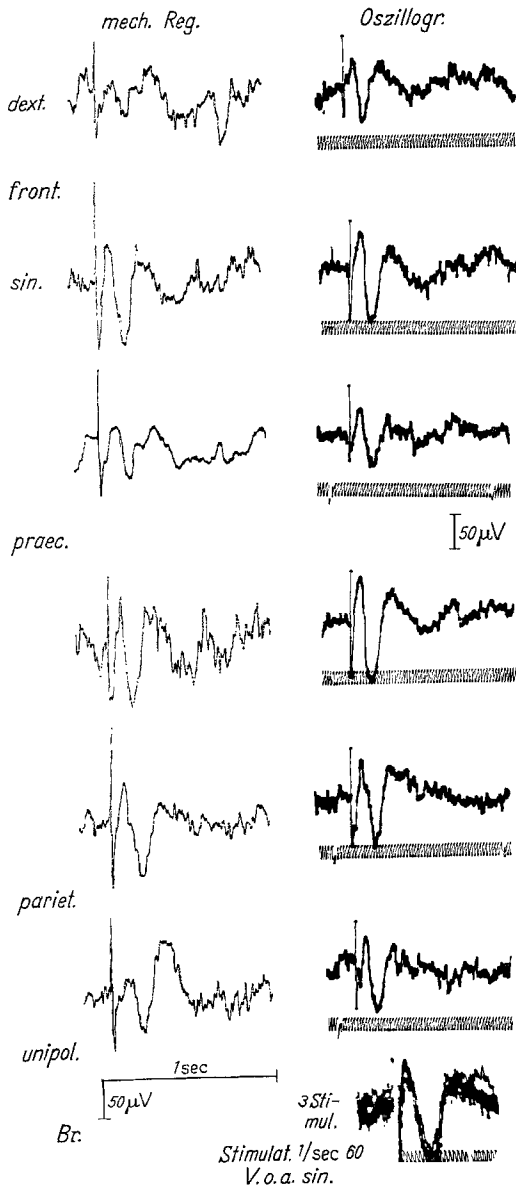


Abb. 2. Vergleich der mechanisch (linke Längsreihe) und oscillographisch (rechte Längsreihe) registrierten Reizantwort über der frontalen, präzentralen, parietalen Skalp-region bei 1/sec Reiz (60) im V.o.a. links, am Fuß der rechten Längsreihe Übereinander-Projektion von drei Reizantworten (Präzentralregion)

In den übrigen Fällen waren keine reizausgelösten Nachentladungen zu beobachten, nach dem Reizartefakt ging sofort das normale EEG weiter. Nur bei etwa 8–10% der „negativen“ EEGs erfolgte dieser Übergang in Form einer rudimentären Welle (Amplitudenhöhe von höchstens 60–80  $\mu$ V, Dauer bis zu 100 msec). In dem oben angeführten Prozentsatz „positiver“ Fälle lösten subcorticale 1/sec-Reize im EEG charakteristische und mit jedem Reiz nahezu identische Potentialschwankungen vergleichbarer Form, höherer Amplitude und fast gesetzmäßiger Sequenz aus.

Diese „cortical response“ beim Menschen ist mehrphasisch, die Wellen setzen sich hinsichtlich ihrer Amplitude und Frequenz von den normalen EEG-Wellen deutlich ab, ihre Gesamtdauer beträgt 0,3 bis 0,35 sec. In voll ausgebildeter Form besteht sie aus zwei kompletten sinusähnlichen Schwingungen, die zeitliche Aufeinanderfolge der einzelnen positiven und negativen Phasen ist in allen Fällen gleich. Die Höhe der

Amplituden hängt von Reizort und Reizstärke ab (bis etwa 200–300  $\mu$ V), diese Werte sind nicht mehr als absolut verbindlich anzusehen, da in diesem Bereich die mechanische Schreibung nicht mehr ganz wirklichkeitsgetreu arbeitet, (siehe S. 354). Die Gipfform und -höhe ist indessen auch bei oscillographischer Darstellung sehr ähnlich (siehe Abb. 2). Die Reizantwort beginnt meist mit einer kleineren positiven Auslenkung, im EEG als Abweichung aus der Isopotentiallinie nach unten registriert, sie ist dann doppelt biphasisch und endet in einem mehr oder minder fließenden Übergang aus der letzten (meist negativen) Deflektion in die Wellen des Normal-EEG. Dieser Übergang kann scharf sein, vor allem bei niedrigen Reizstärken. Jedoch kann gelegentlich bei fließendem Übergang die Entscheidung schwer oder unmöglich sein, was noch als Reizantwort und was bereits als physiologischer EEG-Rhythmus anzusehen ist. In manchen Fällen folgen dieser Reizantwort noch einige höhere Alphawellen (Entladungsanhang) bis zum Einpendeln in den normalen Grundrhythmus.

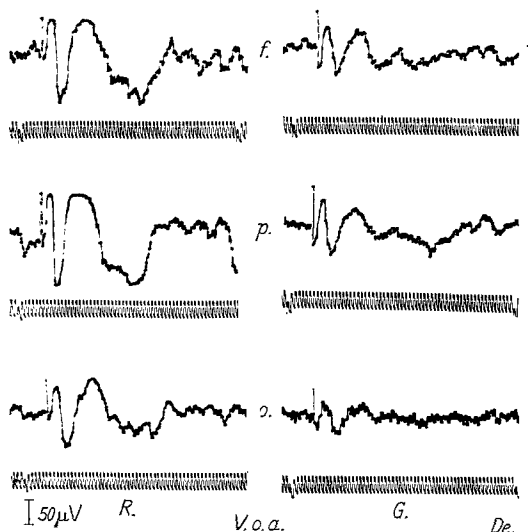


Abb. 3. Vergleich der oscillographisch registrierten Reizantwort nach 1/sec-Reiz im V.o.a. (40 SkT), links über der Reizseite (R), rechts über der Gegenseite (G); f frontal, p präzentral, o occipital. Auf der Reizseite sind die Amplituden größer als auf der Gegenseite, die größten Amplituden finden sich präzentral (50 c = 1 sec)

Die im Tierexperiment (PURPURA; MAGOUN) beschriebene initiale positive Auslenkung nach ca. 2 msec mit sehr niedriger Amplitude (Axonenpotential) wurde bei unseren Untersuchungen zwar unter günstigen Verhältnissen beobachtet, sie ist jedoch wegen der Filterwirkung des Integumentes nicht regelmäßig nachzuweisen und gegen das Reizartefakt nur selten abzugrenzen.

Die doppelt biphasische Potentialform ist bei optimaler Reizstärke meist vollständig. Auftretende Unregelmäßigkeiten betreffen nicht das typische der einzelnen Abweichungen aus der Isopotentiallinie; Unterschiede in der Amplitudengröße und vor allem im Übergang aus der letzten negativen Phase in die Wellen des Normal-EEG sind darin begründet, daß es sich bei biologischen Abläufen im Zentralnervensystem nicht um eine mechanische, tote Versuchsanordnung handelt. Nur bei

ihr lassen sich die Ergebnisse unter gleichen Bedingungen mit mathematischer Präzision reproduzieren, nicht aber bei einem Verband lebender Zellen, die je nach der augenblicklichen Situation individuell verschieden reagieren.

Die Einteilung der Reizantwort in zwei biphasische Wellen wurde willkürlich gewählt, weil sie eine exakte Beschreibung gestattet. Die erste Welle der corticalen Reizantwort ist gewöhnlich schmaler, die Schwingungsfrequenz also höher, ihre beiden Phasen dauern um 100 msec. Die zweite ist von vornherein breiter (= niederfrequenter) und zeigt zum

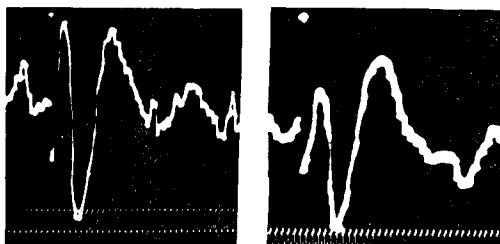


Abb.4. Vergrößerung einer cortical response über der Präzentralregion bei zwei verschiedenen Patienten auf gleichstarken (60 SkT) Einzelreiz im V.o.a. Es zeigt sich die grundsätzliche Identität des Potentialablaufs mit rascherem Verlauf der Schwankung direkt im Anschluß an den Reizartefakt, einer zunehmenden Verlangsamung der zwei sinusähnlichen Wellen bis zum Übergang in das Normal-EEG (Oscillogr. 50 c = 1 sec)

Schluß meist eine zunehmende Verlangsamung. Der Erregungsablauf vom Beginn der Reizantwort bis zu ihrem Ende läßt eine sukzessive Verlangsamung erkennen. Die ersten Wellengipfel folgen also relativ rasch aufeinander, die Potentialumkehr geht verhältnismäßig schnell vor sich, die Gipfel sind darum scharfgipflig. Die letzten Gipfel dagegen sind weiter voneinander

entfernt, die Potentialumkehr geschieht relativ langsam, die Gipfel werden breiter. Das Verhältnis der Amplitudenhöhen zueinander ist nicht so einheitlich. Oft ist die zweite Welle kleiner als die erste, gelegentlich auch umgekehrt. In wenigen Fällen kann die 2. positive Deflektion (nach unten) ausnahmsweise durch eine besonders hohe negative Welle ersetzt sein, sie ähnelt dann einem Dromedarrücken. Dieser Typ war häufiger, wenn Pallidumreize eine corticale Antwort hervorriefen. Während im Querschnitt der Beobachtungen bei gleicher Reizstärke die Abstände der Wellenspitzen vom Reizartefakt, abgekürzt peak times oder „Latenzen“, nahezu gleich sind und die ausgemessenen Werte nur eine geringfügige Streuung aufweisen, ist diese Unterschiedlichkeit bei den Amplituden beträchtlicher. Es besteht kein verbindlicher Zusammenhang zwischen der Voltage des Normal-EEG und der jeweiligen Reizantwort, weder hinsichtlich des Auftretens überhaupt noch in ihrer Form und Größe. Nicht der individuelle Typ des Normal-EEG entscheidet also, ob eine deutliche, eine rudimentäre oder gar keine Reizantwort resultiert.

Werden durch Tiefenreize corticale Antworten ausgelöst, so sind sie in der Skalpableitung über *allen* Cortexregionen nachzuweisen, nicht nur wie z. B. die im Gyrus postcentralis lokalisierten „primary responses“

nach Reizung der spezifischen Thalamuskern. Über den einzelnen Hirnregionen bestehen Differenzen in der Amplitudenhöhe und gut meßbare Unterschiede in der Latenzzeit. Über den Präzentralregionen finden sich — bei Reizen in den zum extrapyramidalen System gehörigen Kernen des Thalamus und im Globus pallidus — im ganzen die kürzesten Latenzzeiten und die höchsten Amplituden. Eine Phasenumkehr — Zeichen des stärksten Impulszustroms — fand sich bei bipolarer Ableitung stets zwischen präzentraler und frontaler Skalp-Ableitung. Nur wenig schwächer sind die „cortical responses“ über dem Frontalhirn, geringer über dem Parietal- und Occipitalhirn ausgeprägt.

Die Amplituden sind bei Reizen in den Kernen des extrapyramidalen Systems auf der homolateralen Präzentralregion um 26% größer als frontal und 29% als parieto-occipital. Die regionalen Unterschiede sind auf Reiz- und Gegenseite gleicherweise zu erkennen. Zunehmende

Reizstärke führt bis zu einem bestimmten Grad zur Erhöhung der Amplituden, weniger zur Verkürzung der Latenzzeiten auf der homo- und kontralateralen Seite. Einzelheiten über die Latenzzeiten siehe unter statistischer Auswertung.

Die durch einen schwachen Thyratonreiz (z. B. 20 SkT) hervorgerufene „cortical response“ ist häufig noch nicht vollständig. Vergleichbare Schwellenwerte ließen sich weder für die einzelnen Kerne noch für bestimmte Patientengruppen finden, die intralaminären Kerne scheinen mit den geringsten, für die anderen Regionen meist noch subliminären Reizstärken zur Entladungsprojektion stimuliert zu werden. Außer der ersten positiven und der ersten negativen Deflektion, deren Amplituden noch sehr klein sind, sind die Potentialschwankungen oft nicht eindeutig zu identifizieren, sie ähneln den normalen EEG-Wellen. Bei 40 SkT werden die Potentialschwankungen schon merklich profilierter und sind zwischen 60 und 80 SkT vollständig ausgebildet. In diesem Bereich ist auch für die meisten Meßwerte die Abweichung vom arithmetischen Mittelwert am geringsten. Eine weitere Erhöhung der Reizstärke auf 100 SkT, in Ausnahmefällen auf 120 SkT, bleibt auf die corticale Antwort meist ohne den entsprechenden steigernden Einfluß, d. h. die Latenzzeiten ändern sich nur mehr geringfügig, die Amplituden

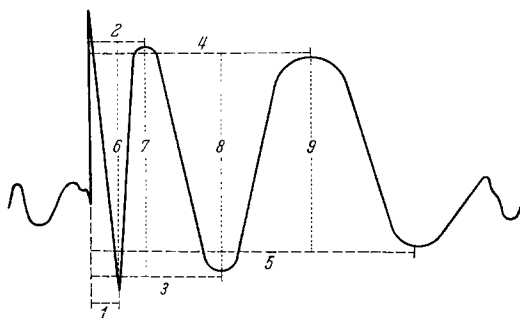


Abb. 5. Schema der reizausgelösten Entladung mit eingezeichneten Meßstrecken (1—5 peak times, 6—9 Amplituden) für den statistischen Vergleich

nehmen kaum noch zu. Offenbar ist bei einer Reizstärke von 60 oder 80 SkT meist schon das Wirkungsoptimum erreicht.

Bei der großen Zahl der Untersuchungen ergab sich die Möglichkeit einer statistischen Behandlung der Meßergebnisse (HEITMANN). Auf dem Schemabild (Abb. 5) sind die Meßstrecken eingezeichnet, sie wurden unter einem Auflichtmikroskop mit einer feingraduierten Glasplatte ausgemessen. Die Ziffern 1—5 bezeichnen die Zeitwerte der negativen oder positiven Spitzen vom Reizartefakt (peak times, kurz Latenz) und die Ziffern 6—9 die Amplitudengrößen. Ursprünglich bestimmten wir bei 50 Patienten diese neun Werte für jeweils drei Punkte über der Reiz- und der Gegenseite und jeden Wert für fünf verschiedene Reizstärken. Wir zogen dann für die statistische Berechnung nur 32 Fälle heran, da nicht bei allen — verständlich bei Aufzeichnungen unter Operationssaalbedingungen — alle Werte vollständig waren. Als Auszug aus den Protokollen soll hier nur das statistische Ergebnis für die peak-times 2, und 4 der frontalen und präzentralen unipolaren Ableitung gegen das gleiche Ohr auf Reiz- und Gegenseite mit Reizstärken von 40, 60, 80 SkT besprochen werden. Die Abgrenzung der Spitzenzeit 1 gegenüber dem Reizartefakt und der Spitzenzeit 5 gegenüber dem normalen EEG war nicht so eindeutig möglich, als daß sie eine mathematische Auswertung erlaubt hätte.

Eine mathematische Analyse der Amplitudengröße unterließen wir wegen der streuenden und filternden Wirkung des Integuments und der beschränkten Darstellungsgenauigkeit der mechanischen Schreibung. Wir untersuchten nur die Reizstärken 40, 60, 80 SkT genauer, da sich hier klare Meßverhältnisse ergaben und keine Integrationsschwierigkeiten — wie bei 20 SkT wegen unvollständiger Darstellung und bei 100 bzw. 120 SkT wegen möglicher Übersteuerung des Registriergerätes — bestanden. Berechnet wurden nach den bekannten Verfahren die Mittelwerte und die Standardabweichung (Streuung), die Korrelation und Regression wurden untersucht, um eventuell eine Abhängigkeit der Meßwerte untereinander herauszufinden<sup>1</sup>.

Zusammenfassend ergab sich: Die Mittelwerte aller peak-times nach Reiz im V.o.a., V.o.i., V.o.p. sind auf der Reizseite und der Gegenseite bei allen (bis auf eine) untersuchten Reizstärken für die präzentrale Ableitung kürzer als für die Frontalregion (maximal 4,95% auf der gleichen, 8,29% auf der Gegenseite). Auf der Reizseite selbst sind die Mittelwerte für beide Regionen kleiner als auf der Gegenseite (frontal bis zu 16,55%, präzentral bis zu 12,64%). Nur die Spitzenzeit 2 (ebenso wie die nicht genauer analysierte Zeit 1) sind bei zunehmender Reizstärke verkürzt, die übrigen Latenzzeiten zeigen kein einheitliches Verhalten

<sup>1</sup> Herrn Dipl.-Math. E. HANSERT vom Mathematisch-statistischen Institut der TH Karlsruhe sei für diese umfangreichen Berechnungen herzlich gedankt.



(Autonomie der reizbeantwortenden corticalen Zellverbände). Die Amplituden werden bei zunehmender Reizstärke größer, dies gilt zumindest für Reizstärken bis 80 SkT. Die Reizstärke übt keinen offensichtlichen Einfluß aus auf die Größenordnung von Mittelwert und Streuung.

Die Streuung (berechnet mit dem Faktor  $1/n$ ) ist auf der Reizseite gegenüber der Gegenseite für alle Regionen und Reizstärken kleiner. Sie ist meist, aber nicht immer, präzentral kleiner als frontal. Nach dem Fischerschen Vorzeichentest ergibt sich für die Zunahme dieser Werte von Reiz- zu Gegenseite eine starke Signifikanz der Spitzenzeit 2 ( $\alpha = 0,01$ ) in allen Regionen und Reizstärken, eine zumindest schwache ( $\alpha = 0,05$ ) für die Spitzenzeiten 3 und 4 (bis auf eine dieser letzten).

Fast alle Korrelationen zwischen der 2./3. und 3./4. peak time sind hochsignifikant, auch wenn nicht zu starke Abweichungen von der Normalverteilung vorliegen; zwischen der 2./4. sind es — wie zu erwarten — weniger, aber noch immer eindeutig genug. Es besteht also eine Abhängigkeit der einzelnen Werte innerhalb der Zeitreihen selbst und eine signifikant kürzere peak time auf der Reiz- gegenüber der Gegenseite, keine ganz so offensichtlichen Unterschiede zwischen frontal und präzentral und keine ersichtliche Abhängigkeit der peak times von der Reizstärke (jedoch der Amplituden).

Die Regression — als Maß für die funktionelle Abhängigkeit einer Zufallsgröße von einer anderen — der aufeinanderfolgenden peak times scheint nicht nur dem optischen Eindruck der Verteilung nach ähnlich, dies läßt sich auch rechnerisch stützen. Eine gesetzmäßige innere Abhängigkeit der Werte (etwa im Sinne der stochastischen Funktionen bekannter Prägung) ließ sich nicht einwandfrei bestätigen. Die korrelativen Verhältnisse innerhalb des biologischen Ablaufs sind komplizierter und entziehen sich bis jetzt der mathematischen Formelgebung.

### Diskussion

Die Korrelation corticaler EEG-Ableitungen beim Menschen mit tierexperimentellen Befunden ist durch die verschiedenen Ableitungsbedingungen erschwert: Beim Tier werden die Potentiale direkt von der Cortexoberfläche abgegriffen. Beim Menschen handelt es sich um *Hautableitungen*, deren Lokalisation und Polarität durch die zwischen Cortex und Elektrode liegenden Gewebe unsicher ist und deren Interpretation auch bei unipolarer Ableitung gegen eine weit entfernte Bezugselektrode am Ohr erschwert wird. Dennoch soll im folgenden versucht werden, unsere Befunde mit denen des Tierexperiments in Verbindung zu bringen.

Bekanntlich sind im menschlichen EEG lokalisierte, spezifische „evoked potentials“ nur mit Hilfe integrierender Methoden als Durch-

schnittspotentiale über einzelnen Projektionsfeldern zu registrieren. Dementsprechend werden auch bei Reizung spezifischer Thalamuskern, etwa vor Coagulation der Schmerzbahnen in N. ventrocaudalis, lokalisierte Potentiale der postzentralen Projektion meistens vermißt. Seit JUNGs Beschreibung eines solchen lokalen evoked potential der Postzentralregion 1954 nach ventrocaudaler Thalamusreizung sind sie fast niemals mehr beobachtet worden.

Wir beschränken uns daher auf die *diffusen unspezifischen EEG-Antworten* nach subcorticaler Reizung, deren Ableitungsbedingungen im menschlichen EEG günstiger sind.

Bei der bipolaren elektrischen Reizung im N. ventralis oralis (anterior, interior und posterior) werden in einem bestimmten Prozentsatz (siehe S. 355) ebenso wie in den intralaminären Thalamusanteilen (Lamella medialis) corticopetale Bahnen des unspezifischen thalamo-corticalen Aktivierungssystems miterregt. Ein überschwelliger Reiz führt zur fortgeleiteten Erregung. Die Impulse über die thalamo-corticalen Bahnen erreichen über mehrere Synapsen in diffuser Projektion die Rinde (PAPEZ) und führen durch Synchronentladung der corticalen Dendriten zur sogenannten „cortical response“ (PURPURA). Die corticale Reizantwort beruht auf einer Erregungsfortleitung über das unspezifische, diffus projizierende thalamocorticale System, spezifische Projektionsbahnen sind dabei wahrscheinlich nicht oder aber nur sekundär beteiligt. Dies geht einmal hervor aus der generellen Ausbreitung der Entladung über der ganzen Rinde und aus der relativ langen Latenzzeit bis zur initialen Deflektion; sie liegt in einem anderen Größenordnungsbereich (15–30 msec) als die kurze Latenz (2–4 msec) der „primary responses“ innerhalb eines eng umschriebenen Cortexareals. Die unterschiedlichen Latenzzeiten sind durch den verschiedenartigen neuronalen Aufbau der beiden Systeme bedingt. Die spezifischen Bahnen erreichen ohne weitere Umschaltung direkt von den lateralen Thalamuskernen die Rinde, die diffus projizierenden Bahnen haben einen polysynaptischen Aufbau und dadurch eine längere Überleitungszeit. Ihr anatomischer Verlauf ist nicht genau bekannt, es wurden für sie eigene Bahnen postuliert oder angenommen, daß sie auch im Nebenschluß mit unterschiedlich vielen spezifischen Bahnen verlaufen. Insbesondere HANBERRY hat eine Modellvorstellung über den Charakter der incrementing-Potentiale und ihre Fortleitung über je ein augmenting bzw. recruiting system entwickelt.

Theoretisch existieren zwei Erklärungsmöglichkeiten für die generelle Verbreitung der corticalen Reizantwort. Sie könnte transcortical, zentrifugal von einer „Quelle“ aus oder von subcorticalen Zentren aus über diffus projizierende Bahnen vor sich gehen. Nimmt man die erstere an, so müßte die Reizantwort bei dem komplexen poly-

synaptischen Aufbau der Rinde eine deutliche konzentrische Abnahme der Amplituden schon auf engem Radius von der „Quelle“ und erheblichere Differenzen der Latenzzeiten aufweisen. Dies war im einschlägigen Tierversuch zum Teil der Fall (PURPURA). Unsere Ergebnisse gestatten keine Entscheidung dieser Frage, da wir nicht direkt aus der Rinde, sondern nur von der Haut ableiten. Die differierenden Latenzzeiten und die unterschiedlich großen Reizantworten über den verschiedenen Schädelarealen der gleichen und der gegenüberliegenden Hemisphäre sprechen jedoch am ehesten für eine Projektion aus subcorticalen Zentren. Dies stimmt auch mit dem Tierexperiment überein, nach Durchtrennung thalamocorticaler Bahnen blieb über den zugehörigen Rindenbezirken die „cortical response“ aus (HANBERRY; DEMPSEY; MORISON). Auch in unseren Fällen waren nach der Coagulation des Tiefenpunktes die Reizantwort nicht mehr mit der gleichen Konstanz, in derselben Form und Größe nachweisbar. Nach relativ ausgedehnter Coagulation der intralaminären Region blieben sie ganz aus (Abb. 7). Schalten wir nur relativ kleine Teile der ventralen Oralkerne — als therapeutische Maßnahme zur Besserung extrapyramidalen Bewegungsstörungen — aus, so resultiert eine deutliche Änderung der Reizantwort — die rascheren (positiven-negativen) Anteile der Reizantwort treten nicht mehr in Erscheinung, es kommt aber noch zu einer diffusen langsamen Entladung (Abb. 6).

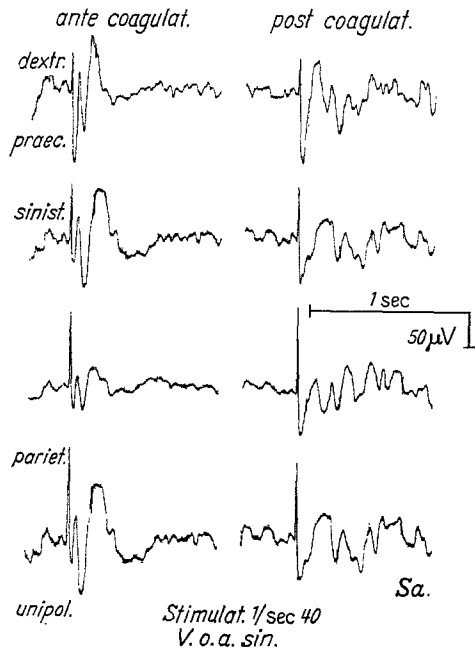


Abb. 6. Vergleich der corticalen Reizantwort auf Reiz (40 SkT) im linken V.o.a. über der präzentralen und parietalen Skalpregion (unipolar gegen gleiches Ohr) vor (linke Reihe) und nach Coagulation (rechte Hälfte). Vor Ausschaltung biphasische cortical response, verstärkt präzentral und links. Nach der unbeschriebenen Ausschaltung Ausfall des relativ raschen Potentialanteils, nahezu unveränderte 2. Welle, Entladungsanhang größer

Bei der relativen Größe und dem räumlichen Abstand der Reizelektroden in bezug auf den ausgeschalteten Bezirk kann es auch post-coagulatorisch durch Reizirradiation zur Miterregung ungeschädigter

Bahnen in der Nachbarschaft der Tiefenelektrode kommen. Die Unterschiede der Reizantwort nach Coagulation (völliger Ausfall nach Reiz der intralaminären, bei Reiz in den extrapyramidalen Kernen aber Überdauern nur der „langsamen“ Potentiale) sprechen für die Wichtig-

keit der Transmitterfunktion der Lam. medialis und lassen ein augmenting system beim Menschen vermuten.

Die unspezifischen thalamo-corticalen Impulse bewirken eine gleichgerichtete elektrische Polarisation der Rindenneurone. Wie die normalen EEG-Wellen sind auch die Schwingungen der „cortical response“ Ausdruck des elektrischen Verhaltens der obersten Rindenschichten, der wechselnden „standing potentials“ an den apikalen Dendriten. Es ist im Skalp-EEG nicht möglich, die Tätigkeit der steuernden sub-corticalen Zentren zu trennen von der durch sie induzierten Aktivität der Rindenneurone. Das gleiche gilt für den Nachweis von Axonenpotentialen, die wegen der dämpfenden und streuenden Wirkung von Knochen, subcutanem Gewebe und Haut nur von der freigelegten Rinde und auch dann nur abzuleiten sind, wenn entsprechend große Impulse stark focussiert die Rinde erreichen (UMBACH). Die Potentiale des diffusen thalamocorticalen Systems sind im EEG auch deshalb von der induzierten Cortexentladung nicht abzugrenzen, weil die einzelnen Impulse auf

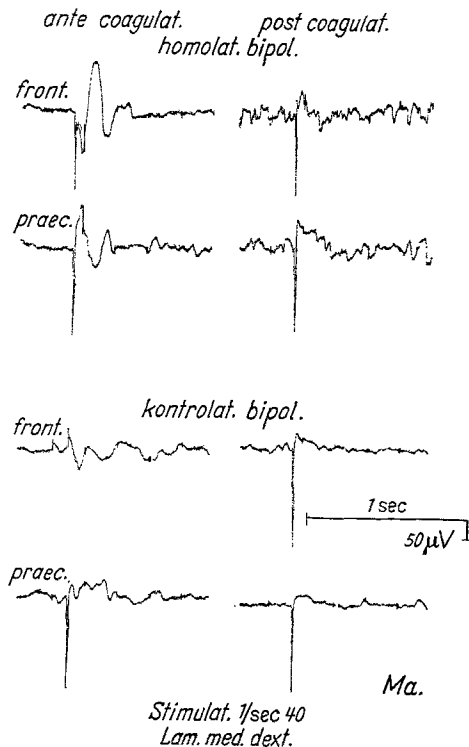


Abb. 7. Reizeffekte gleichstarker Einzelreize (40 SkT) in der Lamella medialis, homolateral (obere Hälfte) und kontralateral (untere Hälfte), jeweils über der frontalen und präzentralen Region. Vor Ausschaltung (linke Längsreihe) fast rein homolaterale und frontal deutlich größere cerebral response mit positiven Spitzen nach etwa 15, 40 und 200 msec, negative Auslenkung nach 30, 150, 250 msec, Phasenumkehr zwischen frontal und präzentral. Nach der ausgedehnten Coagulation (8 · 4 mm) nur noch minimale uncharakteristische cerebral response (rechte Längsreihe)

ihrer Weg zur Rinde eine verschiedene Anzahl von Synapsen zu passieren haben, dort nicht gleichzeitig und wegen ihrer geringen räumlichen Dichte auch nicht in ausreichender Intensität ankommen (PURPURA). Hinzu kommt unter Operationssaal-Bedingungen natürlich noch die physikalische, durch Widerstand und Streuung der zwischenliegenden Schichten verursachte Ausbreitung der elektrischen Phänomene.

Die aufsteigenden thalamo-corticalen Bahnen sollen direkt mit ihren Endaufsplitterungen oder indirekt über Zwischenneurone Er-

regungsantworten der Neurone in den obersten Rindenschichten, hauptsächlich in den Dendriten der Pyramidenzellen bewirken (PURPURA). Die Seitenunterschiede der corticalen Reizantwort erklären sich aus den anatomischen Verhältnissen. Die thalamocorticalen Projektion ist homolateral am kürzesten, für die Miterregung der Gegenseite ist die zeitlich verzögernde und im Effekt dämpfende Einschaltung zusätzlicher Synapsen erforderlich. Die Reizantwort auf der Reizseite weist demgemäß kürzere Latenzzeiten und höhere Amplituden auf. Die Mitbenutzung der kürzesten, „spezifischen“ Leitungsbahnen zwischen Thalamus und Cortex läßt sich aus den Unterschieden der homolateralen Reizantwort vermuten. Die statistisch gesicherten geringsten Latenzzeiten und die höchsten Amplituden treten bei Reizung des V.o.a. thalami in der Gegend der Zentralregion auf. Hierhin projizieren die meisten Bahnen aus den, dem extrapyramidalen Funktionskreis angehörenden Kernarealen des V.o.a., V.o.i. und V.o.p. (HASSLER). Reizung im vordersten Anteil der Lamella medialis, dem N. lateropolaris (V.A.) und dem ventralen Anteil der inneren Kapsel zeigen dagegen — entsprechend der prävalierenden Projektionsrichtung dieser Gebiete — kürzere Latenzen und höhere Amplituden über dem frontalen Cortex (siehe Abb. 7).

Am Reizort, also im V.o.a., V.o.p., der Lamella medialis oder im Pallidum, ist die Zahl der erregten Fasern von der Stärke des erzeugten elektrischen Feldes abhängig (CREUTZFELDT).

Bei Verstärkung des Reizes wird das elektrische Feld zwischen differenter und indifferenter Elektrode größer und intensiver. Mit stärkerem Reiz wird auch eine größere Anzahl von Neuronen überschwellig erregt, die Impulse zur Rinde feuern. Daraus resultiert die Größenzunahme der Amplituden, wahrscheinlich auch die Verkürzung der Latenzen bei wachsender Reizstärke, die indessen nur für die früheren Anteile der Reizantwort gilt und nur bis zu einer „optimalen“ Reizstärke anhält. Wird sie überschritten, so findet sich keine Verstärkung mehr (siehe S. 359).

Bei Eingriffen im *Pallidum int. ant.* wird der extrapyramidale Erregungskreis eine Station weiter unterhalb der Rinde unterbrochen als bei Ausschaltungen im Thalamus. Vom inneren Pallidumglied treten die Bahnen über den Fasciculus thalamicus ( $H_2$  nach FOREL) oder als pallidothalamopolare Fasern zum V.o.a. des Thalamus, werden hier umgeschaltet und strahlen dann mit den oben besprochenen thalamocorticalen Bahnen zur Rinde, vornehmlich zur Präzentralregion. Aus diesen anatomischen Gegebenheiten erklärt sich, warum die „cerebral response“ bei Reizung des Pallidum nur in sehr wenigen Fällen, häufig nur rudimentär und mit unterschiedlicher Wellenform auftritt. Der um mehrere Synapsen verlängerte Weg bedingt die meist längeren Latenz-

zeiten und die bedeutend schwächere Ausprägung der Reizantwort. Wahrscheinlich kommt von hier aus eine „cerebral response“ überhaupt nur zustande, wenn die Reizelektrode nahe am Fasciculus thalamicus oder am Ursprung der pallido-thalamo-polaren Fasern lokalisiert ist, diese Bahnen also direkt vom elektrischen Reiz miterregt werden.

Die hier besprochenen elektrobiologischen Antworten auf Einzelreiz finden ihre Entsprechung auch im Verhalten der sogenannten recruiting-Potentiale nach Mehrfachreizen mit der Frequenz 4—8/sec. Sie treten fast ausschließlich bei den Patienten auf, die die oben beschriebene Reizantwort auf Einzelreiz zeigten, sie sind gleichermaßen nach Coagulation deutlich reduziert oder nicht mehr auslösbar. Dies Verhalten ist verständlich, da beide corticale Reizantworten aus demselben unspezifischen thalamoretikularen System ausgelöst werden. Die Serenreize werden in anderem Zusammenhang besprochen. Hier kann es uns in erster Linie auf die Darstellung der bisher kaum näher untersuchten Verhältnisse auf Einzelreiz an, die Effekte der Mehrfachreize sind bereits häufig veröffentlicht worden. Auch die Reizprojektionen in das Caudatum sollen in einem anderen Rahmen besprochen werden.

### Zusammenfassung

1. Bei bipolarer Reizung der Stammganglien während stereotaktischer Ausschaltungen (1090 Ableitungen) tritt eine corticale Antwort auf Einzelreize niedriger Frequenz (1/sec) über der Schädeloberfläche in folgender Häufigkeit in Erscheinung: Bei Reizung der Kerne *V.o.a. thalami* (430 Fälle) in 66,5%, *V.o.i. thalami* (37 Fälle) in 86,6%, *V.o.p. thalami* (37 Fälle) in 47%, der *Lam. medialis thalami* (14 Fälle) in 93%, bei Reiz im *Globus pallidus* (440 Fälle) dagegen nur in 5,7%. Der Elektrodenabstand betrug zwischen 2—5 mm.

2. Die corticale Antwort ist doppelt biphasisch und besteht aus einer raschen und langsamen Welle. Die gesamte Dauer beträgt 0,3—0,35 sec. Sie beginnt meist mit einer kleineren positiven Auslenkung, die erste positiv-negative Schwingung ist rasch (etwa 100 msec), bis zum Übergang in das normale EEG tritt eine zunehmende Verlangsamung der Potentialumkehr ein. In manchen Fällen folgt ein rhythmischer Entladungsanhang der eigentlichen Reizantwort.

3. Mittlere Reizstärken erzeugen die beste Reizantwort, bei schwächeren ist der Erregungsablauf oft nicht vollständig. Reize in der Lamella medialis haben bereits bei relativ kleinen Reizstärken die deutlichste Reizantwort. Wenn bei Pallidumreizen überhaupt eine corticale Antwort entsteht (nur in 5,7%), so sind höhere Reizstärken erforderlich; die Wellenform ist oft atypisch oder rudimentär.

4. *Die corticale Reizantwort ist über der Reizseite größer als über der Gegenseite*, bei Reizen in den Kernen des extrapyramidalen Systems tritt sie in der präzentralen Ableitung um 4,95% homo- und 8,29% kontralateral früher auf als frontal. Bei Reizen in der Lam. medialis und im Medialkern ist sie frontal auf der Reizseite am größten und um 12,64% kürzer als auf der Gegenseite. Bei bipolarer Ableitung findet sich meist eine Potentialumkehr zwischen präzentral und frontal auf der Reizseite.

5. Die Abstände der Spitzenzeiten der Welle vom Reizartefakt wurden ausgemessen und statistisch untersucht. Nur die reiznächsten Spitzenzeiten werden bei zunehmender Reizstärke kürzer. Die Spitzenzeiten und Phasen der reizausgelösten Welle zeigen eine funktionelle Abhängigkeit von den ersten Spitzenzeiten mit größerer Variationsbreite.

6. Die Amplitudenhöhe ist von Reizort und -stärke abhängig, sie beträgt durchschnittlich bis zu 200–300  $\mu$ V, wegen möglicher Fehler der mechanischen Schreibung wurden sie nicht genauer ausgemessen.

7. Nach Ausschaltung in den intralaminären Thalamusregionen kann meist keine corticale Reizantwort mehr ausgelöst werden. Auf post-coagulatorische Reize in den — meist eng umschrieben ausgeschalteten — extrapyramidalen Thalamusanteilen tritt der rasche Teil der Reizantwort nicht mehr auf, es kommt nur noch zu einer langsameren flacheren Entladung. Ähnlich verhalten sich auch die rekrutierenden Antworten auf 4–8/sec-Reize, die in einer späteren Arbeit dargestellt werden.

### Literatur

- ARDUINI, A.: Enduring Potential Changes Evoked in the Cerebral Cortex by Stimulation of Brain Stem, Reticular Formation, and Thalamus. *Reticular Formation of the Brain*, p. 333–353. Boston: Little Brown 1958.
- BERGER, H.: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. I. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 87, 527–570 (1929).
- CREUTZFELDT, O.: Neurophysiologische Grundlagen der elektrischen Reizung des Gehirns. *Neurochirurgia (Stuttg.)* 1, 38–73 (1958).
- DEMPSEY, E. W., and R. S. MORISON: The production of rhythmically recurrent cortical potentials after localized thalamic stimulation. *Amer. J. Physiol.* 135, 281–292 (1942).
- — The electrical activity of a thalamocortical relay system. Mechanism of thalamocortical augmentation and repetition. *Amer. J. Physiol.* 138, 283–296, 297–308 (1942).
- DROOGLEEVER-FORTUYN, J.: On the anatomical relations of the intralaminar and midline cells of the thalamus. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 3, 393–401 (1951).
- HANBERRY, J., C. AJMONE-MARSAN and M. DILWORTH: Pathways of non-specific thalamo-cortical projection system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 6, 103–118 (1954).

- HANBERRY, J., and H. JASPER: Independence of diffuse thalamo-cortical projection system shown by specific nuclear destructions. *J. Neurophysiol.* **16**, 252—271 (1953).
- HASSLER, R., u. T. RIECHERT: Indikationen und Lokalisationsmethode der gezielten Hirnoperationen. *Nervenarzt* **25**, 441—447 (1954).
- — F. MUNDINGER, W. UMBACH and J. A. GANGLBERGER: Physiological observations in stereotaxic operations in extrapyramidal motor disturbances. *Brain* **83**, 337—350 (1960).
- HEITMANN, H.: Die elektrische Reizantwort im Cortex nach Einzelreizen bei 557 stereotaktischen Operationen im Thalamus und Pallidum wegen extrapyramidalen Bewegungsstörungen. Inaugural-Dissertation 1960.
- JASPER, H.: Recent advances in our understanding of ascending activities of the reticular system. *Reticular Formation of the Brain*, p. 319—331. Boston: Little Brown 1958.
- JASPER, H. H.: Thalamic reticular system. In SHEER (ed.): *Electrical Stimulation of the Brain*, p. 277—287. Austin, Texas 1961.
- , and C. AJMONE-MARSAN: Thalamocortical integrating mechanism. *Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis.* **30**, 493—512 (1952).
- JUNG, R.: Correlation of bioelectrical and autonomic phenomena with alterations of consciousness and arousal in man. In: *Brain mechanisms and consciousness*, Symposium (Eds. F. DELAFRESNAYE, E. ADRIAN, F. BREMER and H. H. JASPER), p. 310—344. Oxford: Blackwell Publ. 1954.
- , u. J. F. TÖNNIES: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfantladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **185**, 701—735 (1950).
- MAGOUN, H. W.: Physiological interrelationships between cortex and subcortical structures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* **4**, 163—167 (1953).
- MAGOUN, H. S.: *The waking brain*. Springfield, Ill.: Ch. Thomas 1958, 1963.
- MORISON, R. S., and E. W. DEMPSEY: A study of thalamocortical relations. *Amer. J. Physiol.* **135**, 281—292 (1942).
- MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 455—473 (1949).
- PAPEZ, J. W.: Path for projection of non-specific diffuse impulse to cortex for EEG, related to consciousness. *Dis. nerv. Syst.* **17**, 3—8 (1956).
- PURPURA, D. P.: Organization of excitatory potentials and synaptic electrogenesis in neocortex. *Reticular Formation of the brain*, p. 435—457. Boston: Little Brown 1959.
- , and E. M. HOUSEPIAN: Alterations in corticospinal neuron activity associated with thalamocortical recruiting responses. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **13**, 365—381 (1961).
- RIECHERT, R., u. F. MUNDINGER: Beschreibung und Anwendung eines Zielgerätes für stereotaktische Hirnoperationen (II. Modell) *Acta neurochir. (Wien) Suppl.* **3**, 308—337 (1955).
- , and W. UMBACH: Cortical and subcortical electrographic patterns during stereotaxic operations in subcortical structures of the human brain. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **7**, 663 (1955).
- , u. M. WOLFF: Die technische Durchführung von gezielten Hirnoperationen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **190**, 297—316 (1953).
- STARZL, T. E., and H. W. MAGOUN: Organisation of the diffuse thalamic projection system. *J. Neurophysiol.* **14**, 133—147 (1951).
- TALAIRACH, I., H. HÉCAEN, M. MONNIER et J. DE AJURIAGUERRA: Recherches sur la coagulation thérapeutique des structures souscorticales chez l'homme. *Rev. neurol.* **81**, 4—24 (1949).



- UMBACH, W.: Hirnelektrische Untersuchungen über Stammhirn-Cortexrelationen. *Nervenarzt* **26**, 35 (1955).
- Tiefen- und Cortexableitungen während stereotaktischer Operationen am Menschen. *Acta med. belg. Kongreßbericht*, 161—170 (1957).
  - Elektrophysiologische und klinische Registrierungen während 1280 stereotaktischen Operationen am Menschen. *Excerpta med., Int. Congr. Ser. (Rom)* **36**, 144 (1961).
  - Cortical responses to subcortical stimulation of the diffuse projecting system in 662 stereotaxic operations in man. *Excerpta med., Int. Congr. Ser. (Washington)* **37**, 62 (1961).
  - , u. E. BAUER: Vergleich der Hirnstrompotentiale aus verschiedenen Ableitmedien. *Acta neurochir. (Wien)* **3**, 341—348 (1955).
- VERZEANO, M.: Nature of recruiting response. *J. Neurophysiol.* **16**, 183—195 (1953).

Prof. Dr. W. UMBACH,  
Neurochirurgische Universitätsklinik, 78 Freiburg/Br., Hugstetterstr. 55