

Aus der Neuroanatomischen Abteilung des Max Planck-Institutes für Hirnforschung,  
Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. R. HASSLER)

## **Veränderungen der Membranpolarisation und der Erregbarkeit von Zellen der motorischen Rinde während hochfrequenter Reizung der Formatio reticularis**

Von

**MANFRED R. KLEE, H. DIETER LUX\* und KURT OFFENLOCH**

Mit 8 Textabbildungen

*(Eingegangen am 20. September/13. Dezember 1963)*

An der Steuerung des Wach- und Schlafzustandes scheinen Aktivitätsänderungen hemmender und fördernder Areale der Formatio reticularis maßgeblich beteiligt zu sein<sup>46,48</sup>. Bei der Ableitung der Makropotentiale und der begleitenden Gleichspannungsveränderungen von der Hirnoberfläche sind diese beiden Extreme der Bewußtseinslage durch ein hochfrequentes EEG kleiner Amplitude („Desynchronisation“) bei gleichzeitiger relativer Zunahme der Oberflächennegativität bzw. durch trägere Wellen und Spindeln („Synchronisation“) und eine relative Positivierung gekennzeichnet<sup>3,4,9,10</sup>. Veränderungen der cerebralen Erregbarkeitslage beim Übergang vom Schlaf- zum Wachzustand sind auch aus der Klinik der epileptischen Krampfanfälle bekannt<sup>8,23,54</sup>.

Frühere Untersuchungen<sup>30,62</sup> ergaben, daß die Entladungsfrequenz von Nervenzellen der motorischen Rinde der Katze und des Affen bei einem Weckreiz abnimmt. Hingegen zeigten Zellen in der optischen Rinde eine erhöhte Erregbarkeit und Entladungsfrequenz im Anschluß an kurze Reizungen der Formatio reticularis<sup>11</sup>.

Die eingangs beschriebenen Charakteristiken des EEG im Wachzustand (arousal) lassen sich durch natürliche Weckreize, aber auch durch frequente elektrische Reizungen der rostralen medialen Anteile der Formatio reticularis auslösen<sup>48</sup>. Gleiche EEG-Befunde sind ebenfalls nach frequenter Reizung medialer unspezifischer Thalamuskern zu beobachten. Diese Kerngruppen werden daher als die rostralen Ausläufer des aktivierenden und ascendierenden Systems der Formatio reticularis angesehen<sup>31</sup>.

---

\* Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, Max Planck-Institut, München.

Intracelluläre Untersuchungen an Nervenzellen der motorischen Rinde hatten eine leichte Depolarisation der Membran während hochfrequenter Reizung unspezifischer Thalamuskernge gezeigt, ohne daß diese Verstellung des Membranpotentials immer mit einer deutlichen Zunahme der Entladungsfrequenz verknüpft war (LUX u. KLEE<sup>44</sup>). Ähnlich sind die Befunde von PURPURA u. SHOFR<sup>51</sup> von Thalamuszellen, die sogar eine Inaktivierung der Somamembran beobachten konnten, während Li<sup>38</sup> bei gleicher Reizung an Cortexneuronen De- und Hyperpolarisationen beschreibt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Veränderungen des Membranpotentials während hochfrequenter Reizung des aktivierenden Anteils der *Formatio reticularis* und unspezifischer Thalamuskernge zu beobachten und durch gleichzeitig niederfrequente Reizung spezifischer Thalamuskernge die Reizbeantwortung — und somit die Erregbarkeitsänderungen während dieser Vorgänge — zu untersuchen.

### Methodik

**a) Operation.** Die Versuche wurden an 35 Katzen im Gewicht von 2000—3500 g durchgeführt. Sie wurden durch intraperitoneale Injektionen von Nembutal (30 mg/kg) narkotisiert; die Narkose wurde durch weitere Gaben von 15 mg/kg i. p. unterhalten. Nach Einlegen eines Tracheal- und eines Femoraliskatheters und nach Lokalanästhesie der Gehörgänge durch Xylocain (2%) wurden die Tiere in einem stereotaktischen Gerät fixiert (Quadruple, Fa. Stoelting). Entsprechend den Angaben der Atlanten von JASPER u. AJMONE-MARSAN<sup>32</sup> und REINOSO-SUAREZ<sup>52</sup> wurden in den horizontalen Horsley-Clarke-Koordinaten Bohrlöcher angebracht und mit stereotaktischen Mikromanipulatoren des Gerätes bipolare Reizelektroden eingeführt. Anschließend wurde homolateral zur Lage der Reizelektroden die Kalotte über der senso-motorischen Region einer Seite eröffnet, die Dura zurückgeschlagen und das Hirn mit körperlwarmer Ringer- oder Peristonlösung bedeckt gehalten.

**b) Reiztechnik.** Die bipolaren Reizelektroden aus 0,25 mm starkem V2A-Stahl wurden in folgende Regionen eingeführt: N. *ventro-oralis posterior* und N. *ventralis medialis thalami*, Centrum medianum und in die *Formatio reticularis* in Höhe von A 4, dorsolateral vom N. *interpeduncularis* (in zwei Fällen bei A 6, lateral vom N. *ruber*).

Gereizt wurde mit Rechteck-Reizgeräten der Fa. Dr.-Ing. Tönnies. Die *Formatio reticularis* anfänglich mit Frequenzen von 300/sec, später mit 100/sec; die Impulsdauer betrug 0,5 msec, die Reizstärke etwa 50  $\mu$ A. Die Reizung der unspezifischen Thalamuskernge wurde mit Rechteckreizen gleicher Impulsdauer, Frequenzen von 5—10 und 60—100/sec und Reizstärken von maximal 300  $\mu$ A durchgeführt, während die Testreizung der spezifischen Thalamuskernge mit Frequenzen von 2—20/sec, Impulsdauer ebenfalls 0,5 msec und Reizstärken von 200—800  $\mu$ A erfolgte.

Zur histologischen Kontrolle wurde ein Teil der in 10%igem Formalin fixierten Gehirne entweder nach der Methode von FOX u. EICHMANN<sup>21</sup>

oder nach Paraffineinbettung in nisslgefärbten 20  $\mu$ -Schnitten untersucht und die Lage der Reizelektroden kontrolliert.

c) **Registrierung.** Die nach der Methode von TASAKI u. Mitarb.<sup>55</sup> mit 1,5 mol Kaliumcitrat gefüllten Mikroelektroden aus Pyrexglas hatten Spitzendurchmesser unter 0,5  $\mu$ . Registriert wurde mit einem 4fach Oszillograph der Fa. Dr.-Ing. Tönnies, wobei die gleichspannungsverstärkten Mikroableitungen sowohl fortlaufend auf einem kontinuierlich laufenden Film als auch mit einer durch ein Reizgerät synchron mit dem Reiz getriggerten schnelleren Zeitablenkung senkrecht hierzu aufgezeichnet wurden (Negativität nach unten bzw. rechts).

Zur Verminderung der Pulsation wurde auf die abzuleitende Hirnregion um den Sulcus cruciatus mit einem Druck, der bei mikroskopischer Kontrolle eine einwandfreie Durchblutung gewährte, eine kleine Plexiglasplatte aufgesetzt, in der dicht neben dem zur Elektroden Einführung vorgesehenen Loch eine Silberplatte eingelegt war, die zur Ableitung des EEG benutzt wurde. Dieses wurde A-C-verstärkt mit einer Zeitkonstanten von 100 msec in der oberen Zeile forlaufend registriert, wobei im Gegensatz zu den Mikroableitungen die Negativität nach oben aufgezeichnet wurde.

## Ergebnisse

### A. Die Wirkung frequenter Reticularisreize auf das Membranpotential und die Spontanaktivität

Hochfrequente elektrische Reizungen (100 und 300/sec) ventromedialer Anteile der *Formatio reticularis* bewirken bei Reizstärken, die keine Unruhe und keine motorischen Reaktionen des Tieres auslösen, eine *Zunahme der Membranpolarisation*; die reizabhängigen Polarisationszunahmen betragen 3–10 mV. Sie führen häufig mit einer Latenz von 100–200 msec zu einer völligen *Entladungshemmung* (Abb. 1a, 2 und 8a). Zu Beginn der Reizung bleiben das Entladungsmuster und die -frequenz erhalten, bisweilen kann sogar der Anschein einer gewissen Anregung der Entladungstätigkeit erweckt werden (Abb. 1a, B). Ist die Differenz zwischen mittlerem Membranpotential und dem firing-level groß — kommt es also zu Spontanentladungen nur während größerer Depolarisationswellen —, dann bestehen die Wirkungen der Reticularisreizung nur in einer „Stabilisation“ dieses bereits vorhandenen hohen Membranpotentials und in einer Unterdrückung der Depolarisationswellen. Derartige Wellen sind zwar bisweilen noch als leichte positive Schwankungen des Membranpotentials zu erkennen, erreichen aber nicht den firing-level und führen somit zu keinen Entladungen (Abb. 1a, A–C).

Dieser Effekt der *Entladungshemmung* tritt aber nur dann auf, wenn auch der *arousal-Effekt im EEG* optimal ist, d. h. wenn es dort zu einer Unterdrückung der Spindelaktivität kommt und jegliche Makropotentiale größerer Amplitude fehlen. Werden aber entweder durch gleichzeitige Thalamusreize solche Rhythmen angeregt (Abb. 1a, E) oder

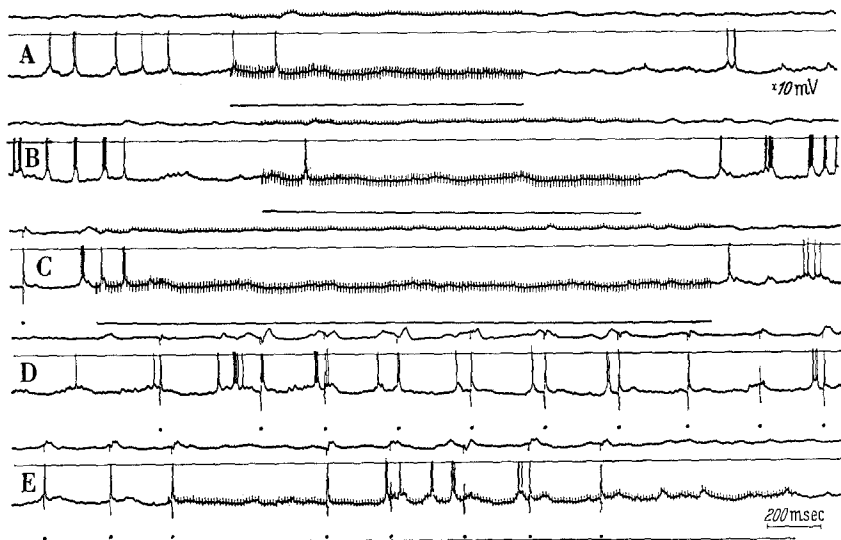


Abb. 1a. Die Wirkung hochfrequenter Reizung der *Formatio reticularis* auf die Spontanaktivität und das Membranpotential einer Zelle der motorischen Rinde und ihre Reaktion auf Reizung des spezifischen Thalamuskernes. *A—C* 100/sec-Reizung der *Formatio reticularis*. Sistieren der Spontanaktivität bei gleichzeitiger Polarisationszunahme um maximal 8 mV nach jeweils 160, 160 und 120 msec. Wiedereinsetzen der Entladungstätigkeit 720, 280 und 65 msec nach Reizende. *D* und *E* 5/sec-Reizung im N. ventro-oralis posterior thalami, in *E* bei gleichzeitiger Reticularisreizung. Die Thalamusreize werden mit kurzer Latenz und gleicher Entladungswahrscheinlichkeit beantwortet, bei leichter Depression der Spontanaktivität. Hier, wie auch in den folgenden Abbildungen: Obere Linie EEG, Negativität nach oben, untere Linie Mikroableitungen, Negativität nach unten registriert. Waagerechte Linien in Abb. 1a, b, 5 und 8a Nullpotential bei intracellulärer Registrierung. — Reticularisreizung; • Thalamusreizung

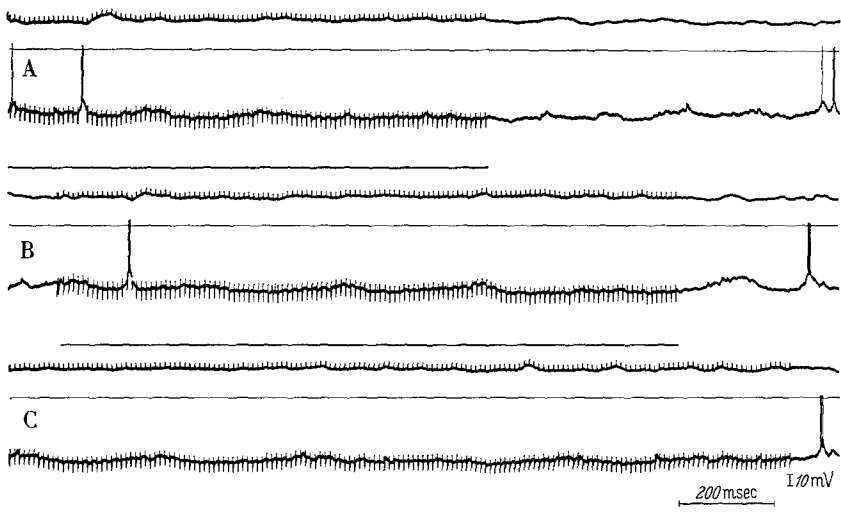


Abb. 1 b. Vergrößerung und Ausschnitt aus Abb. 1a zur Darstellung der postsynaptischen Potentiale während der Reticularisreizung. Gelegentliches Auftreten excitatorischer PSPs, während inhibitorische völlig fehlen. — Reticularisreizung

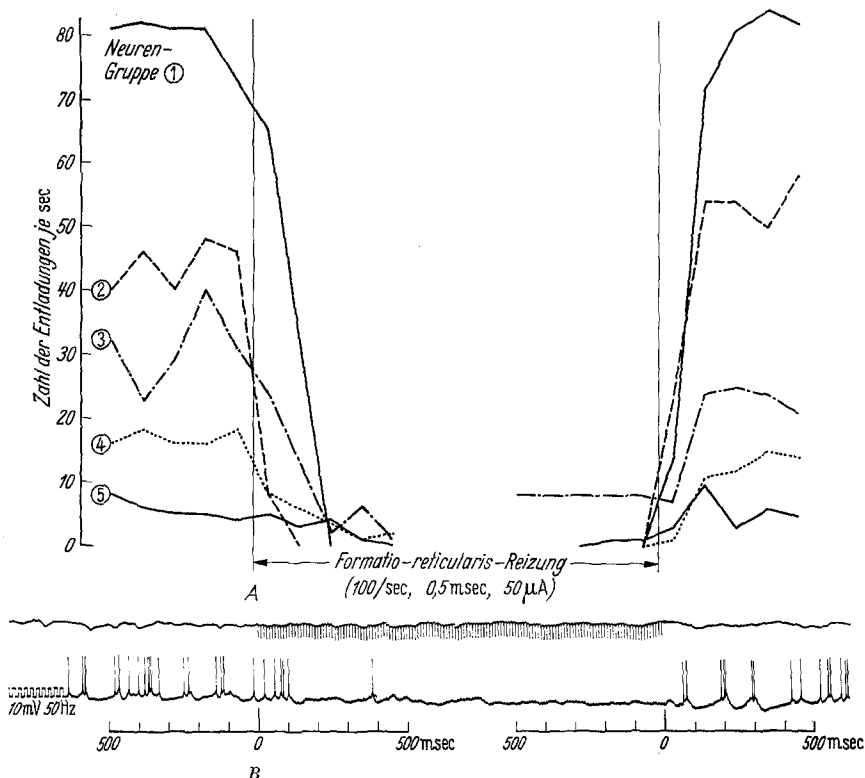


Abb. 2 A. Graphische Darstellung der Hemmungsphasen von Zellen, die während der Reticularis-reizung vorübergehend ihre Entladungstätigkeit einstellen. Auswertung von 106 Reizungen an 18 Zellen. Die Einheiten wurden in fünf Gruppen gleicher mittlerer Entladungsrate zusammengefaßt. Aufgetragen wurde die mittlere Entladungsrate, jeweils 500 msec vor und nach Reizbeginn und -ende

B. Am Beispiel einer Ableitung, deren Zeitachse mit A zusammenfällt, soll dieser Befund dargestellt werden. Erste Entladungshemmung 100 msec nach Beginn einer 100/sec-Reticularis-reizung, eine Einzelentladung nach 400 msec und eine weitere Zunahme des Membranpotentials um 4 mV. Reboundartige Depolarisation nach Reizende, erste Entladung nach 70 msec, Wechsel von De- und Hyperpolarisationen. Letztere erreichen bzw. überschreiten leicht das Niveau des Potentials während der Reizung. Eine weitere Abnahme des Membranpotentials schließt sich an

treten sie als rebound-Effekt nach und während einer folgenden Reticularis-reizung auf (Abb. 8a, B und C), dann wird auch das Membranpotential instabil und es treten Depolarisationswellen auf. Auch das Neuron der Abb. 2 B zeigt in der ersten Hälfte der Reizung noch Depolarisationswellen, die sogar zu einer Spikeentladung führen, bis nach einer Polarisationszunahme von insgesamt 6 mV eine Einstellung des Membranpotentials erfolgt und auch im EEG keine größeren Amplitudenschwankungen erkennbar sind. Wie aus der Tabelle der Abb. 2 A hervorgeht, setzt die Entladungspause bei allen durch die Reticularis-reizung

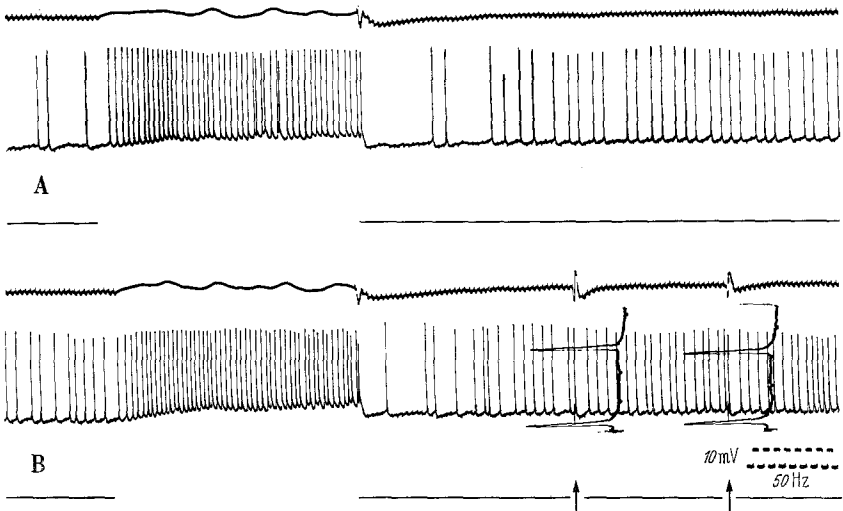


Abb.3. Wirkung der Reticularisreizung bei einer Zelle mit geringer Membranpolarisation ( $-42$  mV) und hoher Entladungsrates ( $80/\text{sec}$ ). Zu Beginn der Reizung kommt es zu einer steilen Zunahme des Membranpotentials um  $8$  mV. Hierauf folgt eine kurze Hemmung, der sich zunächst eine normalisierte, später aber, bei Abnahme der Polarisation, wieder eine frequentere Entladungstätigkeit anschließt. Die Verbesserung der Repolarisation und die Abnahme der Spikedauer ist besonders zu Beginn der Reizungen zu erkennen. Der mit größerer zeitlicher Auflösung senkrecht registrierte Kathodenstrahl (Zeitdauer:  $30$  msec) macht dies noch deutlicher. — Reticularisreizung,  $100/\text{sec}$ ;  $\uparrow$  Thalamusreiz

gehemmten Zellen spätestens nach  $200-250$  msec ein. Bisweilen ist nach dieser Zeit auch ein etwas steilerer Anstieg des Membranpotentials erkennbar. Wird die Reizung beendet, so kommt es häufig nach ebenfalls spätestens  $200$  msec wieder zu einer spontanen Entladungstätigkeit. Bisweilen (Abb.2 B) kann das Membranpotential reboundartig sofort um  $8-10$  mV abnehmen und mit größeren Depolarisationswellen zu Entladungen führen, die von Repolarisationen unterbrochen werden. Diese Repolarisationen erreichen einen Polarisationswert der Zellen, der dem während der Reticularisreizung in etwa entspricht. Ähnlich verhält sich das Membranpotential in Abb.1 a, B, während auch längere Nacheffekte mit Entladungspausen auftreten können (Abb.1 a, A). Allerdings ist eine weitere Zunahme der Polarisation nach Reizende nicht zu beobachten gewesen.

Sofern sich Zellen bereits in einem depolarisierten Zustand befinden und abnorme Entladungsfrequenzen zeigen, führen Reticularisreizungen lediglich zu einer Zunahme der Membranpolarisation und einer Abnahme und Normalisierung der Entladungsfrequenz (Abb.3). Allerdings ist in solchen Fällen der Einsatz der Polarisationszunahme abrupt und klingt mit gleicher Geschwindigkeit wieder ab.

Bei den von uns durch intra- und extracelluläre Ableitungen untersuchten 203 Nervenzellen zeigten eine *erste Gruppe* von  $41 = 20\%$  eine

*absolute Hemmung* der Spontanaktivität während der Reticularisreizung. Eine leichte *Zunahme der Entladungsrate* war dagegen nur bei einer *zweiten Gruppe* von 12,5% der Einheiten zu beobachten. Hierunter fallen allerdings überwiegend Zellen, bei denen es durch erhöhte Erregbarkeit (Zellschädigung usw.) oder durch zu starke Reizintensität zu einer direkten Zellantwort auf die Reticularisreize kam. Andere Zellen dieser Gruppe waren *depolarisiert* und überhaupt erst durch die reizbedingte Polarisationszunahme in der Lage, zu entladen. Wieder andere zeigten lediglich eine leichte Latenzverkürzung der Reizantwort auf einen Thalamusreiz während der Reticularisreizung.

Eine *dritte Gruppe* von Zellen (insgesamt 67,5%) zeigte in ihrer Entladungsfrequenz *keine* deutliche Änderung. Es war aber in allen Fällen bei einwandfreier intracellulärer Ableitung eine *Zunahme des Membranpotentials* zu beobachten. Bei Zellen mit geringer Polarisation und entsprechend hoher Entladungsrate führte die Polarisationszunahme zu einer Abnahme der Spikefrequenz und -dauer und einer Zunahme der Spikeamplitude (Abb. 3). Daher war nur das jeweilige Ausmaß der Polarisationszunahme ausschlaggebend dafür, ob die untersuchte Zelle schließlich gehemmt wurde — oder nicht.

#### *B. Postsynaptische Potentiale während frequenter Reticularisreizung*

Wird die Reizung der *Formatio reticularis* mit einer Frequenz von 300/sec durchgeführt, so sind postsynaptische Potentiale (PSP) nicht zu erkennen. Vielmehr hat man lediglich den Eindruck, daß es zu einer allmählichen Polarisationszunahme kommt (Abb. 8a). Wird hingegen die Frequenz auf 100/sec reduziert, so sind in vielen Fällen deutliche PSPs zu erkennen. Sie zeigen im Beginn einen depolarisierenden Verlauf und gleichen in ihrem Potentialablauf und ihrer Amplitude spontan auftretenden excitatorischen postsynaptischen Potentialen (EPSP) (Abb. 1 a, A und C). Hierbei kommt es bisweilen zu einer Summation der repolarisierenden Anteile dieser EPSP, so daß eine Serie von EPSPs zu einer Polarisationszunahme bei fehlender Entladung führen kann.

*Dagegen waren einzelne isolierte hyperpolarisierende postsynaptische Potentiale* (IPSP entsprechend den von Motoneuronen<sup>7)</sup> *nicht zu beobachten*. Gelegentlich zeigen sich rhythmische Schwankungen in der Amplitude der EPSPs, und zwar bei gleichzeitig ablaufenden, etwa 100 msec andauernden, leichten Abnahmen des Membranpotentials um 2—8 mV.

#### *C. Veränderungen der Zellantworten auf Thalamusreize durch gleichzeitige Reticularisreizserien*

Wird während rhythmischer Reizung spezifischer oder unspezifischer Thalamuskern gleichzeitig die *Formatio reticularis* gereizt, so sind die verschiedensten Interaktionen beider Reize auf ein Neuron der motorischen Rinde zu beobachten. Das Ausmaß der Veränderungen hängt

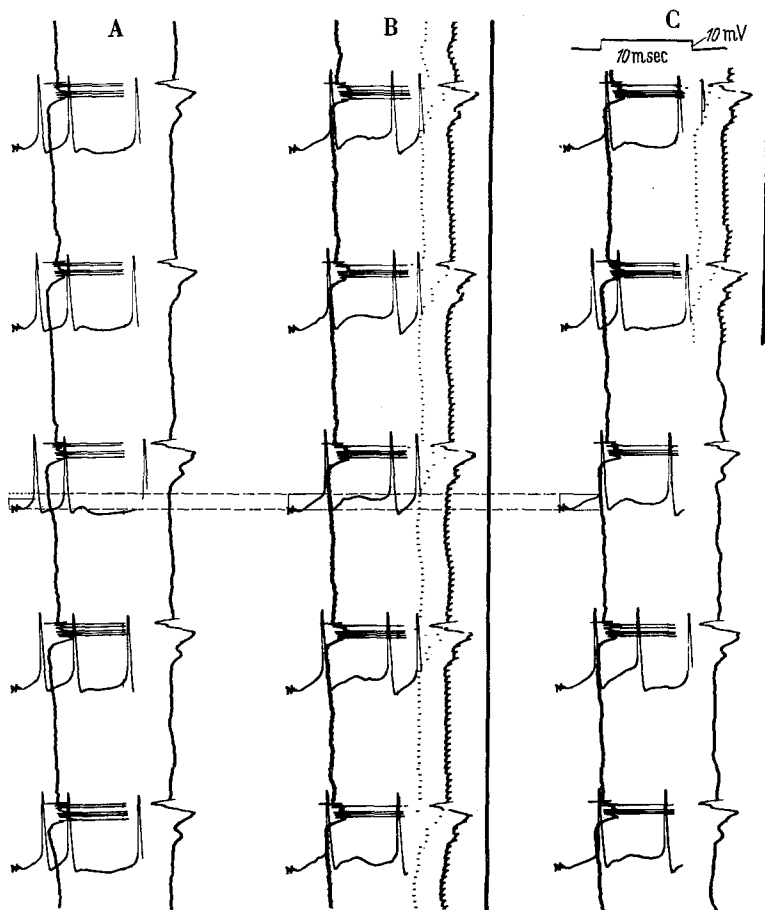


Abb. 4. Interaktionen zwischen „augmenting response“ und hochfrequenter Reticularisreizung. *A* Kontrollableitung. Waagerecht: Schnelle Zeitablenkung der intracellulären Ableitung, synchron mit dem Thalamusreiz getriggert. Senkrecht: Kontinuierliche Registrierung des EEG und des Membranpotentials. Jeder Thalamusreiz wird stets mit zwei Entladungsgruppen beantwortet. Die 1. Gruppe besteht aus zwei Spikes mit relativ konstanten Latenzen mit Mittelwerten von 3,3 und 6,9 msec, ihnen folgt der 1. Spike der aus drei oder vier Entladungen bestehenden 2. Gruppe mit einer mittleren Gesamtlatenz von 12,8 msec (nur dieser 1. Spike der 2. Gruppe ist infolge der schnellen Kippablenkung des waagerechten Strahls abgebildet). In *B* und in der 1. Hälfte von *C* wird gleichzeitig die Formatio reticularis gereizt. Durch die Polarisationszunahme liegt das Membranpotential um weitere 7 mV unterhalb des firing-level. Die mittlere Latenz des 1. Spikes in *B* und *C* erhöht sich durch den größeren Anstieg des Potentials bis zur Spikeauslösung auf 4,7 msec; der 2. Spike dieser Gruppe wird völlig unterdrückt; lediglich ein bis dicht an den firing-level reichendes EPSP ist zu beobachten. Im Anschluß an diese kräftige Depolarisation kommt es zu einer Latenzabnahme für den 1. Spike der 2. Gruppe (von 15,4 auf 12,8 msec). Dieser Effekt überdauert die Reticularisreizung in *C*, nur in der vorletzten Gruppenentladung führt ein besonders steiles EPSP zum Wiederauftreten des 2. Spikes. In *A*, *B* und *C* ist zusätzlich bei je einer Entladung die Potentialdifferenz zwischen dem Ruhepotential und dem firing-level eingezeichnet. | Reticularisreizung

sowohl vom Effekt der Reticularisreizung auf die Polarisation der Zelle ab als auch von der Intensität des Thalamusreizes, wodurch sich die unterschiedlichsten Ausprägungen dieser Interaktionen erklären.



Bereits die Makropotentiale erfahren starke Veränderungen, indem die Amplitude der oberflächen-negativen recruiting-Welle wie auch das negative Nachpotential des augmenting-Reizes stark reduziert sind. Die Wirkungen auf das Entladungsmuster der Einzelzelle laufen dem Ausmaß dieser Veränderungen nahezu parallel. Bei schwacher Reticularisreizung mit nur leichter Hemmung der Spontanaktivität kommt es fast stets zu einer Blockierung der Zellantworten auf einen recruiting-Reiz. Hingegen ist die Beantwortung eines kräftigen augmenting-Reizes bei gleicher Intensität des Reticularisreizes nicht gehemmt (Abb. 4). Allerdings kommt es dann nur zu Spikeentladungen als unmittelbare Reizbeantwortung mit kurzer Latenz, während eine bezüglich der Latenz der recruiting-Antwort entsprechende 2. Depolarisationswelle, die für das augmenting typisch ist, ebenfalls häufig fehlt<sup>36</sup>. Auch hier tritt eine Stabilisierung des Membranpotentials ein; das Membranpotential kehrt nach der auf den Reiz folgenden Hyperpolarisation nicht mehr nach etwa 200 msec rebound-artig depolarisierend zu einem geringeren Niveau zurück, sondern verharrt in einer Potentialhöhe, die max. 7 mV unter der vor der Reizung liegt. Hierdurch befindet sich das Membranpotential zusätzlich um diesen Betrag unterhalb des firing-level, das zur Spike-Auslösung führende Präpotential besitzt eine größere Amplitude. Gleichzeitig nimmt aus dem genannten Grund die Latenz der Reizantwort zu (von 3,3 auf 4,7 msec) und die erste burst-Gruppe des augmenting — zunächst eine Doppelentladung — besteht jetzt nur noch aus einem Einzelspike, während die zweite Entladung trotz eines den firing-level erreichenden EPSP ausbleibt. Durch diese stärkere Depolarisation setzt allerdings die zweite Entladungsgruppe im Anschluß an dieses EPSP früher ein (nach 12,8 statt vorher nach 15,4 msec). Dieser Effekt überdauerte den Reticularisreiz um mehrere Sekunden.

Wenn im Vergleich hierzu eine hochfrequente Reizung eines unspezifischen Kernes durchgeführt wird wie des Centrum medianum in Abb. 5, tritt ein umgekehrter Effekt ein. Obwohl durch leichte Atemschwankungen eine genaue Beurteilung der Veränderung des Membranpotentials erschwert ist, ist dennoch, besonders in C, das Fehlen der Polarisationszunahme deutlich zu erkennen. Im Gegensatz zum Effekt der Reticularisreizung tritt hier bereits beim zweiten Testreiz des spezifischen Thalamuskernes eine deutliche Abnahme der Latenz ein, die ebenfalls auch nach Absetzen der hochfrequenten Reizserien zu beobachten ist (von 3,3 msec auf 1,4 msec). Wir konnten bei keiner hochfrequenten Reizung in unspezifischen Thalamuskernen einen parallel mit einer Latenzzunahme des Testreizes einhergehenden Hemmungseffekt beobachten, obgleich sich nach Abnahme des Membranpotentials häufig nach burst-Entladungen kürzere Polarisationen einstellen.

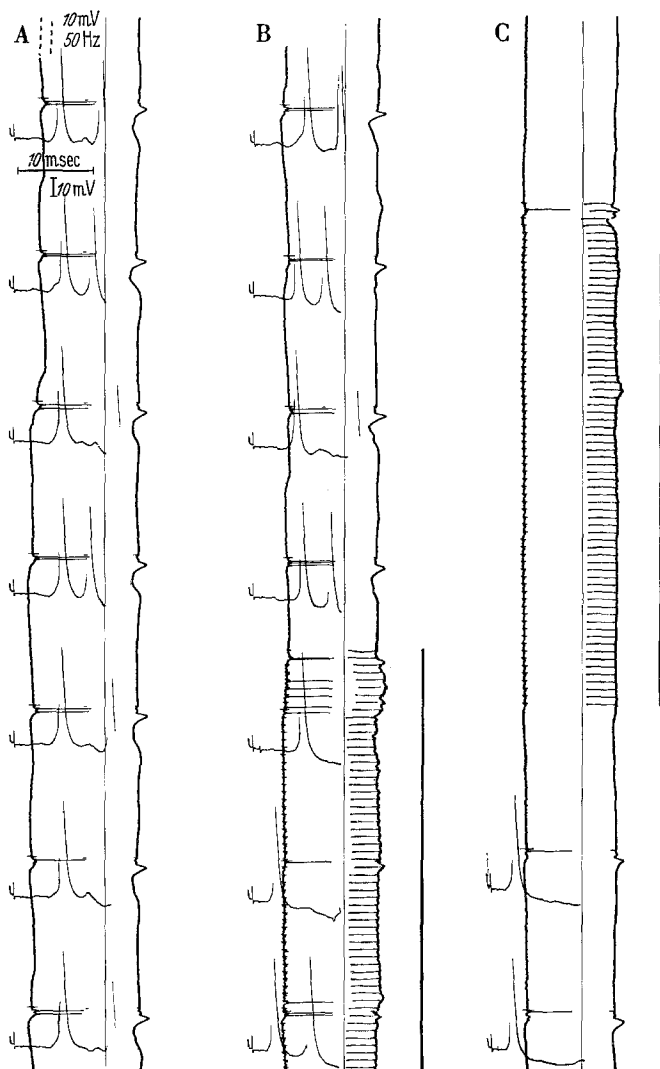


Abb.5. Interaktionen hier zwischen einem 3/sec-Reiz im spezifischen Thalamuskern und einer frequenten 60/sec-Reizung im Centrum medianum. Waagerecht: Schnelle Zeitablenkung, synchron mit dem spezifischen Thalamusreiz getriggert. Senkrecht: Kontinuierliche Registrierung des EEG und des Membranpotentials. A Kontrollableitung. Hier wird der Reiz des spezifischen Kernes mit 2—3 Spikes beantwortet, wobei die Latenz des 1. Spikes mit einem Mittelwert von 3,3 msec sehr konstant ist, während die Latenz des 2. geringen Schwankungen unterworfen ist. Nach den beiden hochfrequenten Reizserien in B und C nimmt bereits beim 2. Testreiz die Latenz des 1. Spikes um mehr als die Hälfte bis 1,4 msec ab. Auch dieser Effekt überdauert die Reizung. Zu beachten ist die zunehmende Steilheit des EPSP nach der Reizung. Durch geringe Atemschwankungen ist eine genaue Analyse der Veränderungen des Membranpotentials erschwert; in C ist aber eine leichte Polarisationsabnahme (besonders vor dem Reizende) erkennbar. Ferner treten nach jedem CM-Reiz deutliche EPSPs auf. | Centrum-medianum-Reizung, 60/sec

#### D. Die Wirkung der Reticularisreizung auf die Amplituden von EPSP

a) **Reizung des spezifischen Thalamuskernes.** Die nach Reticularisreizung zu beobachtende Polarisationszunahme kann, wie gezeigt wurde, zur Hemmung der Spontanaktivität führen. Es ergab sich die Frage, ob es sich hierbei um eine Herabsetzung der Erregbarkeit der Membran als Folge der erhöhten Polarisation handelt oder aber um eine Blockierung des afferenten Zustroms der Zellen im Sinne einer *präsynaptischen Hemmung*. Die von FRANK u. FUORTES<sup>22</sup> und ECCLES<sup>18,19</sup> beschriebene

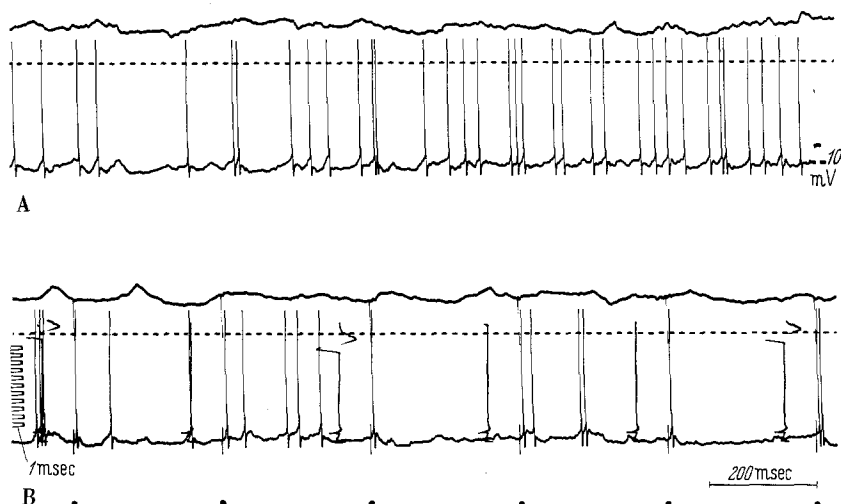


Abb. 6. Schwache niederfrequente Reizung des spezifischen Thalamuskernes. A Spontanaktivität. B Thalamusreizung, 4/sec. Jeder Reiz löst nach im Mittel 4 msec ein EPSP mit anschließender Einzelentladung aus, der keine nennenswerten, die diesbezüglichen Vorgänge bei der Spontanaktivität überschreitenden Hyperpolarisationen folgen. • Thalamusreiz

remote- oder präsynaptische Hemmung ist charakterisiert durch das Fehlen typischer postsynaptischer Potentiale bei einer Amplitudenabnahme monosynaptisch ausgelöster EPSP.

In der motorischen Rinde ist es nicht möglich, routinemäßig monosynaptische EPSP auszulösen. Wohl aber könnte es möglich sein, durch Reizung des spezifischen Thalamuskernes mit einer Reizstärke, die sowohl eine antidrome als auch eine augmentierende und mit anschließenden Hyperpolarisationen verbundene Reizantwort ausschließt, EPSP auszulösen und diese bei gleichzeitiger Reticularisreizung zu untersuchen. Die Abb. 6 zeigt einen Ausschnitt aus einer derartigen Testreizung. Durch die Reizungen des ventralen Thalamuskernes werden Einzelantworten nach 3–10 msec hervorgerufen, ohne daß es im Anschluß an die Entladung zu stärkeren Hyperpolarisationen kommt. Die Reizintensität ist

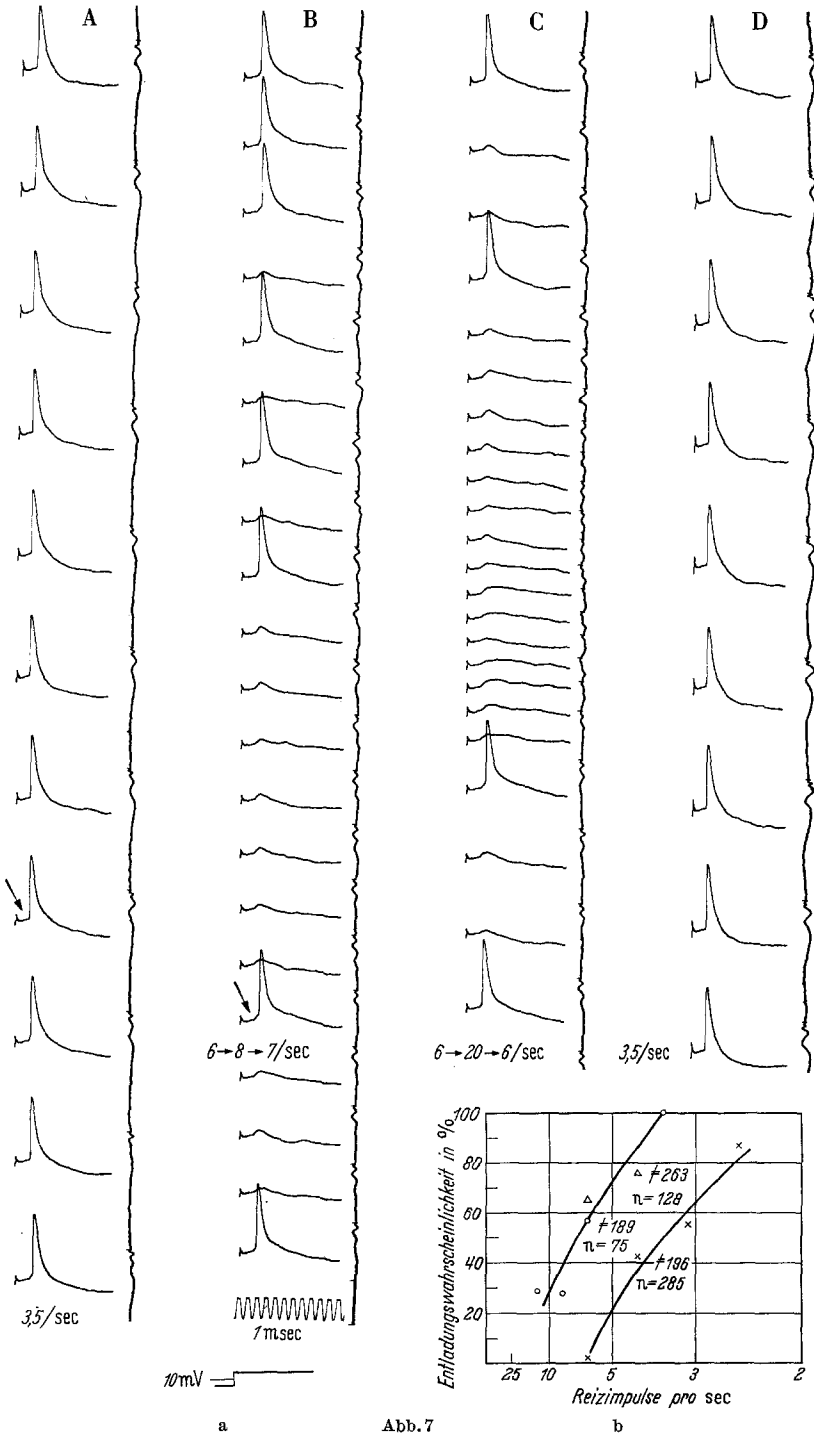


Abb. 7  
(Legende zu Abb. 7 siehe S. 249)

so gering gewählt, daß im EEG — im Gegensatz zu Abb. 4a — keine typischen Makropotentiale zu erkennen sind.

Neben der Wahl der Reizintensität war auch die der -frequenz von besonderer Wichtigkeit. Die Reizfrequenzen, bei denen Reizungen des spezifischen Thalamuskernes stets mit einer Entladung beantwortet werden, die also eine 100%ige Entladungswahrscheinlichkeit besitzen, liegen erstaunlich niedrig. Als optimal erwiesen sich Frequenzen von 2—10/sec, was bereits von LI u. Mitarb.<sup>39</sup> beobachtet wurde. Ein Beispiel für diesen Befund zeigt die Abb. 7a. Diese Zelle zeigte eine 100%ige Entladungswahrscheinlichkeit bei Reizfrequenzen von 3,5/sec. Wurde die Frequenz auf 8/sec erhöht (B), ist die Zellentladung blockiert, die durch den Reiz ausgelösten EPSPs sind aber deutlich erkennbar. Das gleiche gilt für die Reizfrequenz von 20/sec (C). Veränderungen der Spike-latenzen ergeben sich aus dem Fehlen oder Vorhandensein von EPSPs (siehe Pfeile in A und B). Es kann entweder im Spikeablauf kein EPSP erkennbar sein wie in A, oder es erscheint wie in B nach gleicher Latenz (1,6 msec) erst ein EPSP und der A-B-Spike erfährt eine Verzögerung um 0,3 msec. Ein Wechsel von anti- und orthodromer Erregung wäre zu vermuten, der allerdings in diesem Fall gerade zu antidromen Entladungen bei niedriger Reizfrequenz führen würde, ferner ein Alternieren innerhalb einer Reizfolge gleicher Frequenz (vorletzter und letzter Spike in A). Die Abb. 7b zeigt die Abhängigkeit der Entladungswahrscheinlichkeit von der Reizfrequenz. Es handelt sich um die Auswertung von 488 Reizen an drei Neuronen. Die optimale Verteilung zwischen 2 und 5/sec-Reizungen ist erkennbar.

**b) Testreizung.** Die Abb. 8a gibt ein Beispiel der zur Testreizung angewandten Methodik. A ist eine Kontrollableitung und der Anfang der 300/sec-Reticularisreizung sichtbar. Zu Beginn der Reizung kommt es noch zu einer Doppelentladung, daran anschließend zu einer Entladungspause von über 2 sec. Die erste Zellentladung, als Antwort auf den Testreiz, findet sich an der mit einem Pfeil markierten Stelle in B. Sämtliche darauffolgenden Entladungen stehen nicht mehr in direktem Zusammenhang mit der Thalamusreizung, sondern mit Depolarisationswellen

Abb. 7a. Die Abhängigkeit der Entladungswahrscheinlichkeit von der Reizfrequenz. Waagrecht: Schnelle Zeitablenkung, synchron mit dem Thalamusreiz getriggert. Senkrecht: Kontinuierliche Registrierung des EEG. Die gewählten Reizfrequenzen sind jeweils unter den Kurven aufgetragen. Abnahme der 100%igen Entladungswahrscheinlichkeit auf einen Reiz des spezifischen Thalamuskernes bereits bei Serien von 6/sec-Reizen, keine Reizantwort bei 8 und 20/sec-Reizen. Latenzschwankungen nur durch mehrmaliges Fehlen eines EPSP (Pfeil in A), während mit gleicher Latenz beim Pfeil in B ein EPSP beginnt, dem ein Spike mit einer Verzögerung von 0,3 msec folgt (siehe auch vorletzter und letzter Spike in A)

Abb. 7b. Graphische Darstellung der Beziehungen zwischen der Entladungswahrscheinlichkeit und der Reizfrequenz. Auswertung von 488 Reizen an drei willkürlich gewählten Neuronen. 1:1-Reizfolgefrequenzen nur bis etwa 4 Hz. Ordinate: Entladungswahrscheinlichkeit in Prozent, Abszisse: Reizfrequenzen in Impulsen pro Sekunde (Der Maßstab entspricht einem Äquidistanten der Impulsintervalle).  $\neq$  Nr. des Testneuron;  $n$  Zahl der Testreize

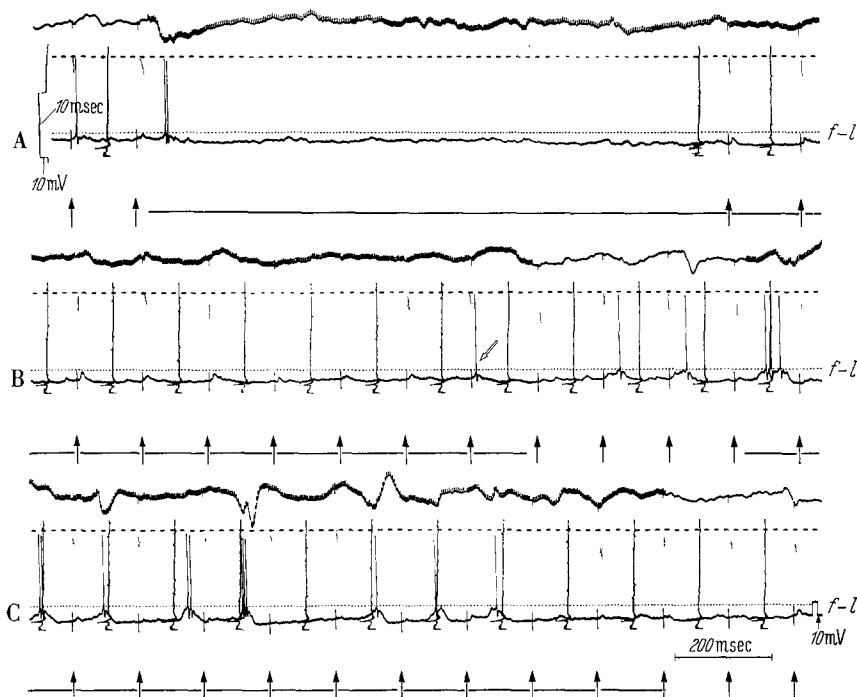


Abb. 8a. Die Wirkung der Reticularisreizung auf die Amplitude von EPSPs. Kontinuierliche Registrierung (A—C) und schnelle senkrechte Zeitablenkung entsprechend der Reizfrequenz (R-C-Verstärkung). A Beginn einer hochfrequenten 300/sec-Reizung der Formatio reticularis. Hemmung der Reizantwort und der Spontanität über 2 sec. 1. Entladung (siehe Pfeil) in der Mitte von B nach einem Thalamusreiz. Zunehmende Polarisation der Membran um maximal 7 mV. Die Amplitude der EPSPs erfährt während der Reizung keine Reduktion. Mit zunehmender Spindelaktivität im EEG trotz Reticularisreizung treten auch am Membranpotential größere Depolarisationswellen auf, die zu Entladungen führen, unabhängig von der Thalamusreizung (C). — 300/sec-Reticularisreizung; ↑ Thalamusreiz (V.o.p.); *f-l* eingetragener Verlauf des firing-level bei  $-59$  mV

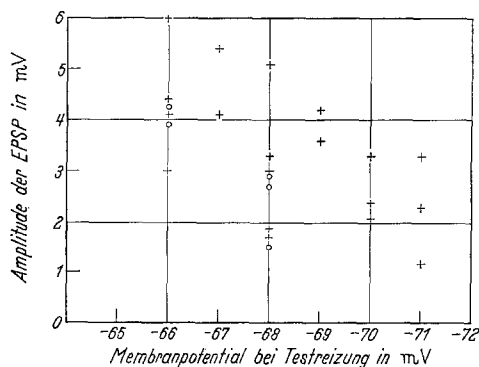


Abb. 8b. Amplitude von EPSPs nach Thalamusreizung vor und während hochfrequenter Reticularisreizung. Die genaue Ausmessung der EPSPs der Abb. 8a zeigt einen linearen Zusammenhang von Membranpolarisation und EPSP-Amplitude und läßt auf keinen Fall eine Reduktion der Amplituden erkennen. + EPSP während Reticularisreizung; o EPSP vor Reticularisreizung

größerer Amplitude, die 40–100 msec nach dem Reiz den firing-level überschreiten. Im Verlauf der Reticularisreizung nimmt die Polarisation der Membran um 5 mV zu; von  $-66$  mV in B auf  $-71$  mV in D. Bereits die Betrachtung der Kurven läßt erkennen, daß es trotz der Hemmung der Reizantworten und der Spontanaktivität zu keiner Amplitudenabnahme der EPSPs kommt. Auch ist die Amplitude entsprechend der Zunahme des Membranpotentials nicht vergrößert, vielmehr treten deutliche Schwankungen auf.

Der Vergleich der Zellentladungen und des EEG zeigt, wie bereits erwähnt, deutlich den Zusammenhang zwischen der *Amplitudenabnahme des EEG und der neuronalen Hemmung*, bzw. deren Aktivierung beim Auftreten von Makropotentialen größerer Amplitude.

In der graphischen Darstellung 8b sind diese Werte der Abb. 8a aufgetragen. Sie zeigt, daß die Amplituden der EPSPs während der Reticularisreizung sogar größer sind als die vor der Reizung, daß sie allerdings bei steigendem Membranpotential gleichfalls nicht zu-, sondern abnehmen.

### Besprechung der Ergebnisse

Die Hemmung der Spontanitätigkeit und der Reizbeantwortung im Cortex während der arousal-reaction nach Reticularisreizung widerspricht zwar der allgemeinen Vorstellung einer Zunahme der Erregbarkeit im Wachzustand beim Auftreten eines desynchronisierten EEG<sup>24,25</sup>, bestätigt aber bereits vorliegende Befunde von WHITLOCK u. Mitarb.<sup>62</sup> und JASPER, RICCI u. DOANE<sup>33</sup>. Sie konnten ebenfalls eine Hemmung der Entladungstätigkeit während der arousal-reaction in der motorischen Rinde feststellen, desgleichen MANCIA u. Mitarb.<sup>47</sup> an Neuronen des Bulbus olfactorius. Auch beobachteten PURPURA u. Mitarb.<sup>51a</sup> eine Depression der corticospinalen Aktivität während hochfrequenter Reticularisreizung.

Dagegen fanden CREUTZFELDT u. JUNG<sup>12</sup>, ebenfalls im motorischen Cortex häufiger eine Zunahme der Entladungsfrequenz nach akustischen Weckreizen und eine leichte Frequenzabnahme beim Auftreten trägerer Wellen; ferner beobachteten CREUTZFELDT u. Mitarb.<sup>11</sup> in der optischen Rinde eine Steigerung der Erregbarkeit unmittelbar nach kurzen Reticularisreizserien bei 50% der untersuchten Zellen. Bei hochfrequenter Reizung der unspezifischen Thalamuskern wurde dagegen bisher stets eine Zunahme der Entladungsfrequenz beschrieben bzw. eine Depolarisation der Zellmembran (AKIMOTO u. CREUTZFELDT<sup>1</sup>; KRUPP u. MONNIER<sup>37</sup>; LUX u. KLEE<sup>44</sup>; PURPURA u. SHOFR<sup>51</sup>). Lediglich LI<sup>39</sup> konnte hierbei De- und Hyperpolarisationen registrieren und WHITLOCK u. Mitarb. sahen in ihrer schon genannten Untersuchung hemmende Effekte. Aber daß die arousal-Effekte nach Reizungen des ascen-

dierenden retikulären Systems und der unspezifischen Thalamuskern trotz der gleichen Wirkung auf das EEG-Bild in den Veränderungen des neuronalen Verhaltens nicht übereinstimmen, indem bei der Reticularisreizung Hemmungen, bei der Thalamusreizung aber Aktivierungen überwiegen, darauf wies bereits JUNG<sup>34</sup> hin. Neue Untersuchungen von SCHLAG<sup>53a</sup> legen die Vermutung nahe, daß die intralaminären Thalamuskern nicht lediglich die rostralen Ausläufer des retikulären Systems sind, sondern daß es sich um zwei funktionell getrennte Systeme handelt.

Daß ein Hemmungseffekt durch eine Zunahme der Membranpolarisation eintritt, erscheint nicht überraschend, wohl aber die Tatsache, daß dieser Vorgang nicht durch eine Folge deutlicher hyperpolarisierender Potentiale ausgelöst wird. Eine Polarisationszunahme an Rindenzellen nach frequenter elektrischer Reizung ohne erkennbare IPSP ist bisher noch nicht beschrieben worden. Wenngleich nur 20% der untersuchten Nervenzellen eine absolute Hemmung zeigten, so war doch in allen Fällen eine mehr oder weniger deutlich ausgeprägte Polarisationszunahme festzustellen.

Zunächst seien aus der vergleichenden Physiologie einige Beobachtungen erwähnt, die ähnlich den beschriebenen Phänomenen auch eine Hemmung mit langer Latenz (ca. 200 msec) nach hochfrequenten Reizen bei gleichzeitigem Fehlen von IPSP zeigen.

TERZUOLO u. BULLOCK<sup>60</sup> beschrieben beim Hummer nach frequenter Reizung hemmender Fasern eine mit einer Latenz von 200 msec einsetzende Polarisationszunahme, die zur Hemmung der Entladungstätigkeit führte. Sie beobachteten EPSP als reizabhängige Veränderungen des Membranpotentials, deren repolarisierende Nachphasen sich addieren und damit eine Polarisationszunahme bedingen. Bei der Schnecke *Aplysia* registrierte TAUC<sup>56</sup> bei orthodromer Reizung eine Hemmung und Zunahme des Membranpotentials, die erst nach einer Latenz von 2 sec einsetzt, wobei der Polarisationsanstieg nach Absetzen des Reizes weiter anhielt und erst nach langer Zeit (5 sec) wieder zum firing-level zurückkehrt. Eine spätere Untersuchung von TAUC u. GERSCHENFELD<sup>57</sup> zeigte zudem, daß es sich bei diesen Zellen um die sogenannten D-Zellen handelt, Zellen, die durch Acetylcholin depolarisiert werden, und die auf Grund bisheriger Untersuchungen keine hemmenden synaptischen Eingänge besitzen.

TERZUOLO<sup>58,59</sup> konnte später an *Motoneuronen von Katzen* ähnliche Befunde nach hochfrequenter Reizung des *Kleinhirns* beschreiben. Die Unterschiede zu unseren Befunden liegen lediglich darin, daß die Polarisationszunahme abrupt mit Beginn des Reizes einsetzte und daß TERZUOLO nach 300/sec-Reizungen überhaupt keine PSP zu erkennen glaubt. Daher schlug CURTIS<sup>13</sup> vor, diese Reizeffekte als *Depression* zu bezeichnen, um sie gegen die Inhibition durch IPSP abzugrenzen. TERZUOLO konnte ebenfalls zeigen, daß die Amplituden monosynaptischer EPSP nicht vermindert sind, sondern die Spikeentladung durch die erhöhte Membranpolarisation verhindert erscheint; die ausgelösten EPSP erreichen nicht



den firing-level, bei intracellulären depolarisierenden Reizungen war die Erregbarkeit der Membran deutlich vermindert. Auch zeigte sich bei künstlicher Membranpolarisation keine für IPSP bekannte Umkehr der Polarität bei Erreichen des K-Gleichgewichtes (bei ca.  $-80$  mV, ECCLES<sup>17</sup>). Hieraus darf geschlossen werden, daß diese Hemmungsvorgänge *nicht durch IPSP verursacht* oder begleitet werden. In einer neueren Arbeit mit LLINAS u. THOMAS<sup>42</sup> konnte diese Arbeitsgruppe ferner zeigen, daß sich die gleichen Vorgänge an Motoneuronen auch bei hochfrequenter Reizung des inhibitorischen Areals der *Formatio reticularis* der Katze abspielen. Allerdings waren IPSP zu beobachten, die durch Cl-Injektion in ihrer Richtung umgekehrt werden konnten. Hierbei ergab es sich auch, daß Hemmungsvorgänge bzw. Depressionen mit der von uns gefundenen Latenz dann eintreten können, wenn die Reizelektroden durch Verlagerungen in facilitatorischen Arealen lagen (LLINAS<sup>41</sup>).

Von der motorischen Rinde der Katze sind hingegen diese Veränderungen des Membranpotentials nicht bekannt. Allerdings zeigte sich in der Untersuchung von PHILLIPS<sup>50</sup> bei hochfrequenter antidromer Pyramidenreizung ein in gewisser Weise ähnlicher Ablauf (siehe seine Abb. 13). Hier führen an einer Zelle hochfrequente 320/sec-Reizungen der Pyramide nach 30 msec Latenz zu antidromen Entladungen bei gleichzeitiger Polarisationszunahme von 6 mV; gleiche Veränderungen sind auch beim Fehlen antidromer Antworten nach 60 msec zu beobachten, aber keine deutlichen postsynaptischen Potentiale. Hingegen hatten frequente Reizungen des N. caudatus, die als Einzelreize „unterschwellig“ waren und als solche ohne Effekt blieben, bei Serienreizung deutliche langdauernde Hyperpolarisationen ergeben, die dem Effekt überschwelliger Einzelreize entsprachen (KLEE u. LUX<sup>35</sup>). Serien frequenter unterschwelliger Reizungen eines unspezifischen Thalamuskernes hatten dagegen keine deutliche hyperpolarisierende Wirkung<sup>44</sup>.

Unter Berücksichtigung dieser Befunde ergibt sich die Frage, ob die geschilderten Reizeffekte die *Wirkung einer unterschwelligen ortho- oder antidromen Reizung* von Zellen der motorischen Rinde sind. Nach PHILLIPS führt auch antidrome Erregung der Pyramidenbahn über recurrierende Kollateralen zu einer unterschwelligen orthodromen Erregung und zu länger dauernder Hyperpolarisation. Tatsächlich war es möglich, bei niederfrequenter Reizung der *Formatio reticularis* mit größerer Reizintensität Einzelantworten kürzerer Latenz (3–5 msec) zu beobachten, bisweilen auch antidrome Antworten bei höheren Frequenzen. Für Pyramidenkollateralen in der oralen Reticularis, besonders in dem von uns bevorzugten Areal zwischen dem N. interpeduncularis und dem N. ruber sprechen die histologischen Befunde von PEARCE<sup>49</sup>. Aus neurophysiologischen Untersuchungen sind diese *cortico-retikulären Verbindungen* und die Einflußnahme der Rinde auf die Aktivität der For-

matio reticularis u. a. aus der Arbeit von v. BAUMGARTEN u. Mitarb.<sup>5</sup> bekannt. Auch Hemmungen der evoked potentials bei Reticularisreizung im angegebenen Areal wurden beobachtet<sup>15,53</sup>.

Wie wären dann aber die Polarisationsverminderung und die Blockierung der Reizantworten auf Thalamusreizungen zu erklären? Man wäre geneigt, für die Endigungen der ascendierenden retikulären Bahnen über die unspezifischen Thalamuskern (JASPER<sup>31</sup>), und über das Pallidum (HASSLER<sup>28,29</sup>) axodendritische Synapsen anzunehmen. *Diese axodendritischen präsynaptischen Fasern bzw. die synaptisch mit ihnen verbundenen Dendritenausläufer der Zellen könnten durch die Reticularisreizung — unterschwellig für eine Spikeentladung — depolarisiert werden.* Hierdurch, etwa wie ECCLES<sup>18</sup> in der ersten Konzeption den Mechanismus der präsynaptischen Hemmung postulierte, könnte diese Vordepolarisation den Effekt weiterer Depolarisationen über axodendritische und bisweilen sogar axosomatische Synapsen durch verminderte Transmitterabgabe konkurrierend blockieren. Auch könnte es bei sehr kurzen Reizintervallen zu einer *Summation der Repolarisationsphasen* der EPSP und somit zu einer Polarisationszunahme der Membran kommen, wie sie bereits von ECCLES<sup>17</sup> beschrieben wurde und als typisches Verhalten ähnlicher EPSP von somafernen Synapsen an Motoneuronen des Frosches von KUBOTA u. BROOKHART<sup>37a</sup> zu beobachten war. Erinnert sei ferner an die bereits von TÖNNIES<sup>61</sup> geäußerte Vermutung, auch unterschwellige lokale Erregungen der Membran könnten zu einer vorübergehenden Hemmung führen.

Gegen eine spezifische wie unspezifische Afferenzen erfassende präsynaptische Hemmung nach der Definition von ECCLES<sup>18</sup> sprechen die Ergebnisse, die in den Abb. 8a und b dargestellt sind. Doch könnte diese synaptische Blockade eine Abnahme des „depolarisierenden synaptischen Druckes“ herbeiführen, der sonst durch einen ständigen synaptischen Zustrom gespeist wird, was eine Zunahme des Membranpotentials zur Folge haben könnte. (Bezüglich der Amplitude der EPSP bei zunehmender Polarisation der Membran siehe ECCLES<sup>17,18</sup> und CURTIS u. Mitarb.<sup>14</sup>.)

Seit CAJAL<sup>7</sup> ist der Unterschied axosomatischer und axodendritischer Synapsen allgemein anerkannt. Doch wissen wir im Cortex noch wenig über ihre Funktion<sup>43</sup>. Wiederum können vergleichend-physiologische Untersuchungen an den Motoneuronen des Frosches vielleicht gewisse Hinweise geben<sup>20,37a,45</sup>: Seitenstrang- und Vorder- und Hinterwurzelreizungen lösen jeweils in mehrerer Hinsicht sehr unterschiedliche Arten von excitatorischen postsynaptischen Potentialen aus, die durch die verschiedene Lokalisation der Synapsen jener Afferenzen zu erklären wären. Diese Unterschiede liegen in der Latenz der Spikeentladung, der Höhe des firing-level und des verschiedenen Verhaltens der EPSP bei künst-

licher Veränderung der Membranpolarisation. Ähnliches fand sich auch in den Pyramidenzellen des Ammonshorns<sup>2</sup>. Die von uns an anderer Stelle<sup>36</sup> beschriebenen postsynaptischen Potentiale während der augmenting-Antworten im EEG machen auch in der Hirnrinde Unterschiede zwischen den durch spezifische und unspezifische Afferenzen, also über somanahe und -ferne Synapsen ausgelösten EPSP sehr wahrscheinlich. Ein Beispiel hierfür zeigt die Abb. 4: Rhythmische Reizungen des spezifischen Thalamuskernes rufen aus zwei Depolarisationswellen zusammengesetzte PSP hervor, deren erster Anteil mit einer Doppelentladung die Antwort auf spezifische und deren zweite Entladungsgruppe die auf unspezifische Afferenzen darstellen dürften. Die Unterschiede des firing-levels und der Latenzen — mit einer strengen Zäsur 10 msec nach dem Reiz — sind besonders in der kontinuierlichen Registrierung deutlich zu erkennen.

Die in den letzten Jahren viel studierten Gleichspannungsänderungen des Cortex nach Reticularisreizung<sup>3,9</sup> könnte mit unseren Befunden in Verbindung gebracht werden. Der Reticularisreiz bewirkt zuerst eine „positive Nase“, der erst nach ca. 300 msec eine Negativierung folgt. Weiterhin stehen die Veränderungen oder Verminderungen der negativen Oberflächenpotentiale des recruiting und des augmenting in Beziehung zum Ausmaß der relativen Negativierung<sup>9,16</sup>. Dieser Unterdrückung der negativen Oberflächenpotentiale läuft auch die Reduktion oder Blockierung der Depolarisationswellen des Membranpotentials parallel.

LI u. SALMOIRAGHI<sup>40</sup> fanden bei gleichzeitiger Registrierung der Oberflächengleichspannungskomponente und der Zellaktivität der Rinde durch extracelluläre Ableitungen bei frequenten Rinden-, Balken- und Thalamusreizen keine eindeutigen Beziehungen zwischen diesen Größen. Allerdings berichten auch sie über eine Entladungshemmung bei hochfrequenten, mit einer Oberflächennegativierung einhergehenden Reizungen. Bei unseren Versuchen würde sich eine auffallend gute zeitliche Korrelation zwischen dem Membranpotential und den bekannten Gleichspannungsänderungen der Cortexoberfläche<sup>3,9</sup> annehmen lassen, obwohl wir diese nicht mit Gleichspannungsverstärkern registriert haben: Während der kurzen positiven Phase der Gleichspannungsänderung findet sich keine oder eine depolarisierende Membranpotentialänderung, während der anschließenden Negativierung der Cortexoberfläche zeigt die Neuronenmembran eine Hyperpolarisierung; worauf dies beruht, muß vorläufig offenbleiben.

Wie bereits ausgeführt, vermuten wir, daß die synaptischen Endigungen der in der *Formatio reticularis* gereizten Bahnen im Bereich der *apikalen Dendriten* der Rindenzellen liegen dürften. In diesem Gebiet wird auch die Entstehung der negativen Oberflächenwellen der evoked-potentials und der Gleichspannungspotentiale der Hirnrinde lokalisiert.

Der deutlichste Effekt der Reticularisierung — der auch als ein Kriterium ihrer Wirksamkeit dient — ist die Unterdrückung oder der Fortfall der trägeren Spontanschwankungen des EEG. Es ist bekannt, daß mit dem Ablauf dieser 4—8/sec.-Wellen entsprechend lange Erregungszyklen von 100—300 msec Dauer einhergehen. So verläuft etwa während einer augmenting- oder recruiting-Reizung synchron mit der Zunahme der negativen Oberflächenwelle auch eine verstärkte Membrandepolarisation<sup>36,44</sup>. Aus der Tatsache, daß frequente Reizungen der *Formatio reticularis* (Abb. 1 a und 8 a) oder unspezifischer Thalamuskern (Abb. 5) zu Beginn noch eine ähnliche Oberflächenwelle auslösen können wie ein Einzelreiz, die Veränderung des Membranpotentials der bei Einzelreizen entspricht<sup>36a</sup> und dieser Oberflächenwelle in der Regel keine weiteren folgen, ließe sich vielleicht die zunächst ungewöhnliche Latenz der Hemmung von ca. 200 msec erklären. Denn treten umgekehrt trotz der Reticularisreizung Spontanwellen auf (Abb. 8 a, C), so setzen auch die Zellentladungen wieder ein. Neben einer Beteiligung des Dendritensystems an der Zellerregung und -hemmung ließe diese Zeitdauer jedoch auch die Auswirkung langsamer physiko-chemischer Prozesse vermuten, die Veränderungen an den erregbaren Strukturen bewirken könnten. Elektronische Ausbreitung<sup>6,27</sup> und humorale Veränderungen der von INGVAR<sup>29</sup> beschriebenen Art wären möglich, vielleicht auch Durchblutungs- und CO<sub>2</sub>-Verschiebungen. Unsere Befunde nach Reticularisreizung sprechen dafür, daß an den Cortexneuronen, vermutlich im Bereich ihrer apikalen Dendriten, bisher nicht hinreichend geklärte Faktoren langdauernde Erregbarkeitsänderungen verursachen können.

### Zusammenfassung

1. Während intracellulärer Ableitung aus Nervenzellen der motorischen Rinde der Katze wurde die Wirkung frequenter elektrischer Reizungen der *Formatio reticularis mesencephali* untersucht.

2. Das Membranpotential vergrößert sich während der Reticularisreizung nach etwa 200 msec um 2—8 mV in Richtung der Hyperpolarisation.

3. Abhängig von der Höhe des Membranpotentials vor der Reizung kann es zu verminderter Entladungsfrequenz kommen oder zu kompletter Hemmung der Spontanaktivität (20<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der untersuchten Zellen).

4. Lediglich 12,5<sup>0</sup>/<sub>0</sub> der beobachteten Nervenzellen zeigten eine Zunahme der Entladungsfrequenz oder eine Latenzverkürzung bei Zellantworten nach Reizung spezifischer Thalamuskern.

5. Bei gleichzeitiger Reizung spezifischer oder unspezifischer Thalamuskern während des arousal-Reizes wird die Zellantwort auf die letztere häufiger unterdrückt als die auf Reizung des spezifischen Thalamuskern (V.o.p.).

6. Bei Primärantworten auf frequente Reizung des spezifischen Thalamuskernes verlängert sich die Latenz der Zellentladung durch die begleitende Polarisationszunahme durch Reticularisreizung um 2—4 msec, sofern der Thalamusreiz überhaupt noch beantwortet wird.

7. Während bei einer 300/sec-Reizung der *Formatio reticularis* keine postsynaptischen Potentiale (PSP) zu erkennen sind, erscheinen bei 100/sec-Reizen PSP, die *excitatorischen* postsynaptischen Potentialen (EPSP) entsprechen. Typische isolierte *inhibitorische* postsynaptische Potentiale (IPSP), die der Reizfrequenz folgten, wurden *nicht* beobachtet.

8. Werden während der Reticularisreizung EPSP durch gleichzeitige niederfrequente Thalamusreizung ausgelöst, so vermindert sich deren Amplitude — verglichen mit solchen vor der Reticularisreizung — bei annähernd gleicher Polarisierung zunächst nicht, bis erst bei höherer Membranpolarisation kleinere EPSP auftreten.

9. Im Gegensatz zu den Effekten nach Reticularisreizung kommt es nach frequenter Reizung unspezifischer Thalamuskern eher zu einer Depolarisation der Membran und die Latenz der Reizantworten nach Reizung spezifischer Thalamuskern e verkürzt sich.

10. Zeitliche Übereinstimmungen zwischen Membranpotentialveränderungen der Neurone und beschriebenen Gleichspannungsänderungen der Rindenoberfläche werden erwähnt: Während des Beginns einer Reticularisreizung erscheint in Gleichspannungsableitungen eine sogenannte „positive Nase“, während der keine oder leicht depolarisierende Membranpotentialveränderungen zu beobachten waren. Nach 300 msec kommt es zu einer Verschiebung des Gleichspannungspotentials in negative Richtung, die während der Reizung anhält und sie überdauert. Dem entspricht zeitlich in etwa der Beginn der Polarisationszunahme der Zellen.

11. Mögliche synaptische und humorale Mechanismen der Befunde werden diskutiert, besonders eine *Depolarisation apikaler Dendriten und präsynaptischer Fasern* mit konkurrierender Blockade für nachfolgende Erregungen, *Summation der Repolarisationsphasen axo-dendritischer EPSP* bei kurzen Reizintervallen, eine *Unterdrückung der Spontanrhythmen* und der damit einhergehenden synchronen Erregbarkeitsschwankungen oder eine *unterschwellige antidrome Erregung*.

Wir danken Herrn Prof. Dr. R. HASSLER für wertvolle anatomische Hinweise bei der Durchführung der Arbeit; Frl. G. SCHMIDT, Frl. B. KNOOP und Herrn W. LEBER für ihre technische Assistenz.

### Literatur

- <sup>1</sup> AKIMOTO, H., u. O. CREUTZFELDT: Reaktionen von Neuronen des optischen Cortex nach elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskern e. Arch. Psychiat. Nervenkr. 196, 494—519 (1957/58).

- <sup>2</sup> ANDERSEN, P., and Y. LØYNING: Interaction of various afferents on CA 1 neurons and dentate granule cells. In: *Physiologie de l'hippocampe*, p. 23—45. Paris: CNRS 1961.
- <sup>3</sup> ARDUINI, A.: Enduring potential changes evoked in the cerebral cortex by stimulation of brain stem reticular formation and thalamus. In: *Reticular Formation of the Brain*, p. 333—351. London: Churchill 1958.
- <sup>4</sup> — M. MANICA, and K. MECHELSE: Slow potential changes elicited in the cerebral cortex by sensory and reticular stimulation. *Arch. ital. Biol.* **95**, 127—138 (1957).
- <sup>5</sup> BAUMGARTEN, R. VON, A. MOLICA u. G. MORUZZI: Modulierung der Entladungsfrequenz einzelner Zellen der Substantia reticularis durch corticofugale und cerebelläre Impulse. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **259**, 56—78 (1954).
- <sup>6</sup> BENNETT, M. V. L., E. ALJURE, Y. NAKAJIMA, and G. D. PAPPAS: Electrotonic junctions between teleost spinal neurons: Electrophysiology and Ultrastructure. *Science* **141**, 262—264 (1963).
- <sup>7</sup> CAJAL, S. R.: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*. Paris: A. Maloine 1909, 1911.
- <sup>8</sup> CASPERS, H.: Die Beeinflussung der corticalen Krampferregbarkeit durch das aufsteigende Retikulärsystem des Hirnstammes. I. Reizwirkungen. II. Narkosewirkungen. *Z. ges. exp. Med.* **129**, 128—144 (1957).
- <sup>9</sup> — Über die Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung an der Hirnrinde. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **269**, 157—181 (1959).
- <sup>10</sup> — Changes of cortical D. C. potentials in the sleep-wakefulness cycle. In: *The Nature of Sleep*, p. 237—259. London: Churchill 1961.
- <sup>11</sup> CREUTZFELDT, O., R. SPEHLMANN u. D. LEHMANN: Veränderung der Neuronaktivität des visuellen Cortex durch Reizung der Substantia reticularis mesencephali. In: *Neurophysiologie und Psychophysik des visuellen Systems*. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961.
- <sup>12</sup> —, and R. JUNG: Neuronal discharges in the cat's motor cortex during sleep and arousal. In: *The Nature of Sleep*, p. 131—170. London: Churchill 1961.
- <sup>13</sup> CURTIS, D. R.: Diskussionsbemerkung in: *Inhibition in the Nervous System and Gamma-aminobutyric-acid*, p. 46. London: Pergamon 1960.
- <sup>14</sup> — J. W. PHILLIS, and J. C. WATKINS: The depression of spinal neurons by  $\gamma$ -amino-n-butyric acid and an  $\beta$ -alanine. *J. Physiol. (Lond.)* **146**, 185—203 (1959).
- <sup>15</sup> DEMETRESCU, M., and M. DEMETRESCU: Ascending inhibition and activation from the lower brain stem: The influence of pontine reticular stimulation on thalamo-cortical evoked potentials in cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 602—620 (1962).
- <sup>16</sup> DENNEY, D., and J. M. BROOKHART: The effects of applied polarization on evoked electro-cortical waves in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **14**, 885 to 897 (1962).
- <sup>17</sup> ECCLES, J. C.: *The Physiology of Nerve Cells*. Baltimore: Johns Hopkins Press 1957.
- <sup>18</sup> — The mechanism of synaptic transmission. *Ergebn. Physiol.* **51**, 299—430 (1961).
- <sup>19</sup> — Inhibitory pathways to motoneurons. In: *Nervous Inhibition*, p. 47—60. London: Pergamon 1961.
- <sup>20</sup> FADIGA, E., and J. M. BROOKHART: Interactions of excitatory postsynaptic potentials generated at different sites on the frog motoneuron. *J. Neurophysiol.* **25**, 790—804 (1962).

- <sup>21</sup> FOX, C. A., and J. EICHMANN: A rapid method for localizing intracerebral electrode tracts. *Stain. Technol.* **34**, 39—42 (1959).
- <sup>22</sup> FRANK, K., and M. G. F. FUORTES: Presynaptic and postsynaptic inhibition of monosynaptic reflexes. *Fed. Proc.* **16**, 39—40 (1957).
- <sup>23</sup> GIBBS, F. A., and E. L. GIBBS: Diagnostic and localizing value of EEG studies in sleep. *Am. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc.* **26**, 366 (1946).
- <sup>24</sup> GRASYAN, E.: Diskussionsbemerkung in: *Physiologie de l'Hippocampe*, p. 102 bis 103, Paris: CNRS 1961.
- <sup>25</sup> — K. LISSÁK, I. MADARASZ, and H. DONHOFFER: Hippocampal electrical activity during the development of conditioned reflexes. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 409—430 (1959).
- <sup>26</sup> HAGIWARA, S., and H. MORITA: Electronic transmission between two nerve cells in leech ganglion. *J. Neurophysiol.* **25**, 721—731 (1962).
- <sup>27</sup> HASSLER, R.: Über die afferenten Bahnen und Thalamuskern der motorischen Systems des Großhirns. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **182**, 759—818 (1949).
- <sup>28</sup> — Contribution morphologique à la physiologie des lobes frontaux. In: *Actualités scientifiques et industrielles*, 1<sup>er</sup> Congr. Mondial de Psychiatrie, 1950. III: Anatomie-physiologie cérébrale et biologie, *Comptes rend. des Séances*, p. 118 à 127. Paris: Hermann & Cie. 1952.
- <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> JASPER, H. H.: Recent advances in our understanding of ascending activities of the reticular system. In: *Reticular Formation of the Brain*, p. 319—331. London: Churchill 1957.
- <sup>31</sup> — Unspecific thalamo-cortical relations. In: *Handbook of Physiol. Sec. 1: Neurophysiol.*, Vol. II, p. 1307—1321. Washington: American Physiological Soc. 1959.
- <sup>32</sup> —, and C. AJMONI-MARSAN: A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. 2nd print. Ottawa: The National Research Council of Canada 1960.
- <sup>33</sup> — G. F. RICCI, and B. DOANE: Patterns of cortical neuronal discharge during conditioned responses in monkeys. In: *Neurological Basis of Behaviour*, p. 277—294. London: Churchill 1958.
- <sup>34</sup> JUNG, R.: Microphysiologie corticaler Neurone: Ein Beitrag zur Koordination der Hirnrinde und des visuellen Systems. In: *Structure and Function of the Cerebral Cortex*, p. 204—233. Amsterdam: Elsevier 1960.
- <sup>35</sup> KLEE, M. R., u. H. D. LUX: Intracelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. II. Die Wirkung elektrischer Reizung des Nucleus caudatus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 667—689 (1962).
- <sup>36</sup> —, and K. OFFENLOCH: Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex. *Science* **143**, 488—489 (1964).
- <sup>36a</sup> — Zur Beteiligung des Dendritensystems an der natürlichen und künstlichen Zellerregung und -hemmung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* (im Druck).
- <sup>37</sup> KRUPP, P., and M. MONNIER: Inhibitory and excitatory action of the intralaminary thalamus on single cortical neurons. *Exp. Neurol.* **7**, 24—34 (1963).
- <sup>37a</sup> KUBOTA, K., and J. M. BROOKHART: Recurrent facilitation of frog motoneurons. *J. Neurophysiol.* **26**, 877—893 (1963).
- <sup>38</sup> LI, C. L.: Cortical intracellular synaptic potentials in response to thalamic stimulation. *J. cell. comp. Physiol.* **61**, 165—179 (1963).

- <sup>39</sup> LI, C. L., C. CULLEN, and H. H. JASPER: Laminar microelectrode studies of specific somatosensory cortical potentials. *J. Neurophysiol.* **19**, 111—130 (1956).
- <sup>40</sup> —, and G. C. SALMOIRAGHI: Cortical steady potential changes: Extracellular microelectrode investigations. *Nature (Lond.)* **198**, 858—859 (1963).
- <sup>41</sup> LLINAS, R.: Persönliche Mitteilung.
- <sup>42</sup> — C. A. TERZUOLO, and K. THOMAS: Reticular inhibitory and excitatory actions upon spinal motoneurons. XXII. Intern. Congr. Physiol. Sci., Leiden 1962, Abstract No. 934.
- <sup>43</sup> LORENTE DE NÓ, R.: Decremental conduction and summation of stimuli delivered to neurons at distant synapses. In: *Structure and Function of the Cerebral Cortex*, p. 278—281. Amsterdam: Elsevier 1960.
- <sup>44</sup> LUX, H. D., u. M. R. KLEE: Intracelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. I. Die Wirkung elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskern. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 648—666 (1962).
- <sup>45</sup> MACHNE, X., E. FADIGA, and J. M. BROKKHART: Antidromic and synaptic activation of frog motor neurons. *J. Neurophysiol.* **22**, 483—503 (1959).
- <sup>46</sup> MAGNES, J., G. MORUZZI, and O. POMPEIANO: Electroencephalogram-synchronizing structures in the lower brain stem. In: *The Nature of Sleep*, p. 57—85. London: Churchill 1961.
- <sup>47</sup> MANCIA, M., J. D. GREEN, and R. VON BAUMGARTEN: Reticular control of single neurons in the olfactory bulb. *Arch. ital. Biol.* **100**, 463—475 (1962).
- <sup>48</sup> MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **1**, 455—473 (1949).
- <sup>49</sup> PEARCE, G. W.: Some cortical projection to the midbrain reticular formation. In: *Structure and Function of the Cerebral Cortex*, p. 131—137. Amsterdam: Elsevier 1960.
- <sup>50</sup> PHILLIPS, C. G.: Actions of antidromic pyramidal volleys on single Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* **44**, 1—25 (1959).
- <sup>51</sup> PURPURA, D. P., and R. J. SHOFR: Intracellular recording thalamic neurons during reticulocortical activation. *J. Neurophysiol.* **26**, 494—505 (1963).
- <sup>51a</sup> — — M. GIRADO, and H. GRUNDFEST: Components of evoked potentials in cerebral cortex. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 95—110 (1960).
- <sup>52</sup> REINOSO-SUÁREZ, F.: *Topographischer Hirnatlas der Katze*. Darmstadt: E. Merck AG 1961.
- <sup>53</sup> ROSSI, G. F., and A. ZANCHETTI: The brain stem reticular formation. *Anatomy and Physiology. Arch. ital. Biol.* **95**, 199—438 (1957).
- <sup>53a</sup> SCHLAG, J. D.: Mechanism of the EEG desynchronization by thalamic stimulation. XXII Int. Congr. Physiol. Sci. Leiden 1962, Abstract No. 1081.
- <sup>54</sup> SELBACH, H.: Die zerebralen Anfallsleiden: Genuine Epilepsie, symptomatische Hirnkrämpfe und die Narkolepsie. In: *Handbuch der Inneren Medizin*, Bd. V, 3, p. 1082—1227. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1953.
- <sup>55</sup> TASAKI, J., E. H. POLLEY, and F. ORREGO: Action potentials from individual elements in cat geniculate and striate cortex. *J. Neurophysiol.* **17**, 454—474 (1954).
- <sup>56</sup> TAUC, L.: Sur la nature de l'onde de surpolarisation de longue durée observée parfois après l'excitation synaptique de certaines cellules ganglionnaires de mollusque. *C.R. Acad. Sci. (Paris)* **249**, 318—320 (1959).
- <sup>57</sup> —, and H. M. GERSCHENFELD: A cholinergic mechanism of inhibitory synaptic transmission in a molluscan nervous system. *J. Neurophysiol.* **25**, 236—262 (1962).



- <sup>58</sup> TERZUOLO, C. A.: Cerebellar inhibitory and excitatory actions upon spinal extensor motoneurons. *Arch. ital. Biol.* **97**, 316—339 (1959).
- <sup>59</sup> — Inhibitory action of the anterior lobe of the cerebellum. In: *Inhibition in the Nervous System and Gamma-aminobutyric-acid*, p. 40—46. London: Pergamon 1960.
- <sup>60</sup> —, and T. H. BULLOCK: Acceleration and inhibition in crustacean ganglion cells. *Arch. ital. Biol.* **96**, 117—134 (1958).
- <sup>61</sup> TÖNNIES, J. F.: Die Erregungssteuerung im Zentralnervensystem. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **182**, 478—535 (1949).
- <sup>62</sup> WHITLOCK, D. G., A. ARDUINI, and G. MORUZZI: Microelectrode analysis of pyramidal system during transition from sleep to wakefulness. *J. Neurophysiol.* **16**, 414—429 (1953).

M. R. KLEE,

Max Planck-Institut für Hirnforschung, Neuroanatomische Abteilung,  
6 Frankfurt a. M.-Niederrad, Deutschordenstraße 46