

# Intracelluläre Potentiale, EEG und corticale Gleichspannung an der sensomotorischen Rinde der Katze bei akuter Hypoxie\*

F. GLÖTZNER

Physiologisches Institut der Freien Universität Berlin

Eingegangen am 7. März 1967

Die Auswirkungen des akuten Sauerstoffmangels auf die elektrophysiologischen Äußerungen des Zentralnervensystems sind unter verschiedenen Gesichtspunkten beschrieben worden. Die bei Hypoxie im Elektrencephalogramm auftretenden Veränderungen wurden zuerst von BERGER (1934) beschrieben und später besonders von NOELL u. KORNMÜLLER (1944) analysiert. Eine Übersicht über weitere EEG- und Neuronen-Untersuchungen findet sich bei JUNG (1953) und CREUTZFIELDT u. Mitarb. (1957).

In letzter Zeit haben sich vor allem GUNTER u. Mitarb. (1958), HUGELIN u. Mitarb. (1959), NAQUET u. Mitarb. (1960), FERNANDEZ-GUARDIOLA u. Mitarb. (1962) und MASSOPUST u. Mitarb. (1966) mit den EEG-Veränderungen bei akuter Hypoxie befaßt. CREUTZFIELDT u. Mitarb. (1957, 1963) und BAUMGARTNER u. Mitarb. (1963) haben extracelluläre Registrierungen von corticalen Zellen bei akuter Hypoxie vorgenommen. Sie fanden im Beginn der Stickstoffbeatmung bei einem Teil der Neurone eine vorübergehende Zunahme und danach bei allen Neuronen einen Abfall der Entladungsfrequenz. Die Entladungsruhe trat noch vor dem Verschwinden der EEG-Aktivität ein. Intracelluläre Untersuchungen an der Hirnrinde sind uns nicht bekannt, während an den Vorderhornzellen im Rückenmark die Änderung von Membranpotential und postsynaptischen Potentialen im akuten Sauerstoffmangel mehrfach studiert wurde. (KOLMODIN u. SKOGLUND, 1959; NELSON u. FRANK, 1959, 1963; COLLEWIJN u. VAN HARREVELD, 1966; ECCLES u. Mitarb., 1966.)

In der hier mitgeteilten Versuchsserie wurde von Nervenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze intracellulär registriert und gleichzeitig das epicorticale Elektroenzephalogramm und die corticale Gleichspannung (DC-Potential) bei akutem Sauerstoffmangel, bei Erhöhung des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes der Atemluft, bei Asphyxie (Apnoe) und bei experimenteller Acidose untersucht. Dabei interessierte uns besonders die Beziehung zwischen der Änderung des Membranpotentials und der

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gr 161/7).

Änderung der corticalen Gleichspannung. Beziehungen der gleichen Meßgrößen zueinander werden in einer weiteren Arbeit (in Vorbereitung) beim generalisierten experimentellen Krampf beschrieben.

In unseren Untersuchungen ließen sich die von SUGAR u. GERARD (1938), CREUTZFELD u. Mitarb. (1957), NAQUET u. Mitarb. (1960), und FERNANDEZ-GUARDIOLA u. Mitarb. (1962) beschriebenen verschiedenen Stadien der EEG-Veränderungen ebenfalls feststellen. Da später bei der Beschreibung intracellulärer Registrierungen auf diese Stadien Bezug genommen wird, seien sie hier nochmals dargestellt.

*Stadium I.* Beginn nach Einschalten der Stickstoffbeatmung bzw. Apnoe. Im EEG zeigen sich keine Veränderungen (5–10 sec), danach sieht man eine leichte Beschleunigung des Grundrhythmus.

*Stadium II.* Die Spindelaktivität von 10–15 Hz nimmt zu, allmählich verlangsamt sich der Grundrhythmus.

*Stadium III.* Der schnelle Grundrhythmus ist verschwunden, Wellen von 2–5 Hz mit immer kleinerer Amplitude kennzeichnen das EEG.

*Stadium IV.* Die  $\delta$ -Aktivität tritt nur noch gruppenweise auf, dann wird das EEG isoelektrisch. Zu diesem Zeitpunkt setzte bei unseren Versuchen die Frischluftbeatmung wieder ein.

*Stadium V.* In den bulbären und mesencephalen Strukturen treten wieder EEG-Schwankungen mit zunehmender Amplitude auf.

*Stadium VI.* In den Ableitungen von der Hirnrinde erscheinen flache  $\delta$ -Wellen.

*Stadium VII.* In der Hirnrinde bildet sich wieder ein schneller Grundrhythmus und eine Spindelaktivität von 10–15 Hz aus. Beim Menschen sind die verschiedenen EEG-Stadien mit bestimmten psycho-pathologischen Veränderungen korreliert (RUFF u. STRUGHOLD, 1944; KASAMATSU, 1953).

### Methode

Die Untersuchungen wurden an 35 Katzen in leichter Narcoren-Narkose durchgeführt. Die Tiere waren mit Curare immobilisiert und wurden künstlich beatmet.

*Präparation.* In Lachgas-Äthernarkose wurde nach der Tracheotomie der Schädel einseitig in einer Ausdehnung von ca. 1 × 1 cm trepaniert und die Dura eröffnet. Im Anschluß an die Operation wurde die Narkose mit Narcoren (6–12 mg/kg Körpergewicht i.v.) fortgesetzt. Nach Fixierung des Schädels in einem Kopfhalter wurde ein mit Bohrlöchern versehenes Plexiglasplättchen mit leichtem Druck auf die Pia gesetzt, um die puls- und atemsynchronen Hirnbewegungen zu reduzieren.

*Registrierungen.* Zur Ableitung aus den Zellen dienten Mikropipetten mit einem Spitzendurchmesser unter 0,5  $\mu$ . Der Elektrodenwiderstand gemessen im Hirngewebe betrug zwischen 10 und 30 Megaohm. Die Mikropipetten waren mit 1,5 m Kaliumcitratlösung gefüllt. Die mit der Mikroelektrode abgeleiteten Potentiale wurden über einen Kathodenfolger nach BAK in einen Tektronix 565 Oscillographen in DC-Schaltung gegeben und gefilmt. Das EEG wurde epicortical über eine Silberelektrode in der Plexiglasplatte und von einem korrespondierenden Punkt der kontralateralen Hirnrinde abgeleitet. Die Bezugselektrode befand sich im Nasenknochen. Die Potentialschwankungen wurden mit einem

Schwarzer Direktschreiber (Zeitkonstante  $t = 0,1$ ) verstärkt und auf einen Tektronix 565 Oscillographen gegeben. Die *corticale Gleichspannung* wurde im Beginn der Versuchsserie kontralateral, später homolateral zur Mikroelektrode epicortical zwischen der sensomotorischen Rinde und einem Bezugspunkt im Nasenknochen über chlorierte Silberkugelelektroden gemessen. Die indifferenten Elektrode war für EEG und Gleichspannung identisch. Die Verstärkung erfolgte über einen Tektronix A502 und 565 Oscillographen in Reihe. Gemessen wurden Verschiebungen im unteren Millivolt-Bereich. Auf die Bestimmung der absoluten Werte der Potentialdifferenz wurde verzichtet. Das *EKG* wurde über den Schwarzer Direktschreiber verstärkt und auf dem 565 Oscillographen registriert.

*Reizung.* Die Reizimpulse stammten aus einem Rechteckkreisgerät von Dr.-Ing. TÖNNIES (Freiburg i. Breisgau). Sie wurden über bipolare Elektroden, die in die Plexiglasplatte eingebaut waren, auf den Cortex gegeben. Die Reizdauer betrug zwischen 0,3 und 0,8 msec, die Reizstärke zwischen 3 und 8 V.

*Experimentelle Apnoe, Hypoxie und Acidose.* Die Apnoe wurde bei den künstlich beatmeten Tieren durch Abstellen der Atempumpe erreicht. Zur Stickstoffbeatmung wurde nachgereinigter Stickstoff über den Atembeutel eines Narkoseapparates in das Ansaugrohr der Atempumpe gegeben. Nachgereinigter Stickstoff enthält 0,001% Sauerstoff als Verunreinigung (Angabe der Fa. Linde, Berlin-Borsigwalde). Bei der CO<sub>2</sub>-Beatmung wurde ein Gemisch aus 10% CO<sub>2</sub> und 90% O<sub>2</sub> verwandt. Die Acidose wurde lokal durch Austropfen einer angewärmten 0,9% Milchsäurelösung auf den Cortex oder durch i.v. Gabe von 2–4 ml einer 9% Milchsäurelösung erzeugt.

Die Änderung des intrakraniellen Druckes bei der Hypoxie wurde zur Orientierung an einer Katze über ein Statham-Element mit dem Schwarzer Vorverstärkerkreinschub TV 541 gemessen.

In allen Abbildungen bedeutet bei den intracellulären Ableitungen eine Ablenkung nach oben Abnahme der Negativität im Zellinnern, d. h. Depolarisation. EEG und corticale Gleichspannung sind mit der Negativität nach oben gepolt.

Das EEG ist ca. 5 mm von der Mikroelektrode entfernt abgeleitet. Die Gleichspannung wird abgesehen von Abb. 5 kontralateral zur Mikroelektrode gemessen.

### Ergebnisse

Bei akutem Sauerstoffmangel entsteht eine Steigerung des Blutdruckes (RICHARDS, 1965) und der cerebralen Durchblutung (SCHNEIDER, 1953). Dadurch und vielleicht durch eine hypoxische Gliazellschwellung fanden wir bei der Katze einen *Anstieg des intrakraniellen Druckes* auf etwa das 7–10fache der Norm mit einem ebenso hohen Anstieg der intra-

kraniellen diastolisch-systolischen Pulsationsamplitude. Diese Druckänderungen wurden beim geöffneten Schädel in beträchtliche Volumenschwankungen des Gehirns umgesetzt, die sich durch die Plexiglasplatte nicht vollständig vermeiden ließen. Für die Zeitspanne, die vom Beginn der Hypoxie bis zum Auslöschen des EEG verging, fanden wir für Stickstoffbeatmung und Apnoe keine signifikanten Unterschiede. Sie betrug zwischen 40 und 110 sec. Veränderungen im EKG traten spät im Stadium IV des EEG auf.

### *1. Die corticale Gleichspannung*

In fast allen unseren Untersuchungen bewegte sich die corticale Gleichspannung während der Stickstoffbeatmung mit einer Latenz von 15–30 sec nach *oberflächennegativ* für die epicorticale Elektrode gegen Knochen. Die stärkste Verschiebung betrug  $-4,9$  mV, der Mittelwert aller Experimente  $-1,5$  mV. Der Gipfelpunkt der corticalen Negativierung lag später als die isoelektrische Phase im EEG, meist im Stadium VI oder VII. Der Ausgangswert der corticalen Gleichspannung wurde erst innerhalb von 1–4 min nach Beginn der Wiederbeatmung erreicht. In einigen Versuchen kam es danach zu einer geringen *Positivierung* der Hirnrinde bis maximal  $+2,7$  mV (Mittelwert  $+0,7$  mV). Gelegentlich beobachteten wir, daß dem Beginn der negativen Schwankung in der corticalen Gleichspannung eine kurze Periode leichter Positivierung vorausging. Die Änderungen der Gleichspannung in der Apnoe waren denen bei Stickstoffbeatmung ganz ähnlich. Die Verschiebung nach negativ setzte mit einer Latenz von 15–45 sec ein und erreichte maximal  $-7,5$  mV (Mittelwert  $-2,6$  mV). Die Rückkehr zum Ausgangswert begann ebenfalls erst im Stadium VI–VII des EEG. Auch bei der Apnoe schloß sich nur bei einem Teil der Versuche danach eine Positivierung von einigen Minuten Dauer an, die maximal  $+2,4$  mV (Mittelwert  $+0,3$  mV) betrug.

Bei akuter experimenteller Acidose (Milchsäureinjektion von 90 bis 180 mg/kg Körpergewicht i.v. oder cortical in 0,9%iger Lösung) trat eine Verschiebung um ca. 0,5 mV nach positiv auf. Wurden die Tiere mit einem Gemisch von 10% CO<sub>2</sub> und 90% O<sub>2</sub> beatmet, so wurde die corticale Gleichspannung zunächst leicht in positive Richtung verschoben ( $+0,2$  mV). 30 sec nach Beginn der Atmung setzte eine Negativierung ein, die nach 60–100 sec 1,2–1,8 mV erreichte. Diese Negativverschiebung war durch Beatmung mit normaler Luft innerhalb von 1–2 min wieder rückgängig zu machen.

### *2. Intracelluläre Registrierung von corticalen Nervenzellen*

Wie oben erwähnt traten bei Hypoxie und auch bei experimenteller Acidose erhebliche Druck- bzw. Volumenschwankungen des

Gehirns auf. Daher sind die hier beschriebenen Beobachtungen auf lediglich neun über genügend lange Zeit intracellulär registrierte Nervenzellen der sensomotorischen Rinde mit einem Membranpotential von 40—60 mV beschränkt.

*Apnoe.* Bei Atemstillstand trat 15—25 sec nach Abschalten der Atmung eine langsame, stetige Hyperpolarisation auf. Dabei nahm die Entladungsrate der registrierten Zelle ab, bei extracellulären Registrierungen konnten wir vor dieser Hyperpolarisationsphase eine vorübergehende leichte Zunahme der Entladungsrate beobachten, die mit den Befunden von CREUTZFELDT u. Mitarb. (1957) übereinstimmt. Der Beginn der Hyperpolarisationsphase und das Absinken der Entladungsrate korrespondierten mit dem Beginn der Verschiebung der corticalen Gleichspannung nach negativ im Stadium II—III des EEG. Im Stadium IV des EEG wurde bei Apnoe bisher nicht intracellulär registriert. Aus den extracellulären Messungen kann geschlossen werden, daß die Entladungsruhe während des ganzen Stadiums IV anhält und auch nach Wiederbeatmung bis zu 20 sec dauern kann, so daß die ersten corticalen Entladungen erst im Stadium VI—VII wieder auftreten. Die Abb. 1 und 2 zeigen die Änderungen der intracellulären Potentiale eines Neurons und der Oberflächenregistrierungen der Hirnrinde im Verlaufe einer Apnoe. Die Zelle hatte eine hohe Spontanentladungsrate von etwa 70/sec (Abb. 1, A). Nach 38 sec Atemstillstand war das mittlere Membranpotential um 6 mV angestiegen, während die Entladungshäufigkeit abnahm (Abb. 1, B). Da die Entladungsschwelle sich am Ende der Apnoe mit dem mittleren Membranpotential um 6 mV nach negativ verschob, der Gipfelpunkt der Aktionspotentiale aber unverändert blieb, erhöhte sich die Amplitude der Entladungen von 52 auf 58 mV. Die steilen negativen Nachpotentiale nach den Aktionspotentialen wurden eher etwas kleiner. Wenige Sekunden nach der Wiederbeatmung begannen alle beschriebenen Veränderungen sich zurückzubilden (Abb. 1, C). Die bald danach pulsynchron auftretenden Entladungsgruppen (Abb. 1, D) weisen auf die mechanische Irritation der Membran durch die Elektrodenspitze hin.

Abb. 1 A—D. *Intracelluläre Registrierung, EEG und corticale Gleichspannung (DC) bei einem Atemstillstand.* Katze, sensomotorischer Cortex, Narcoren-Narkose. Die Bezugslinie für das Membranpotential liegt + 8 mV über dem Spannungsausgleich durch die Zellmembran. A Die Spontanaktivität des Neurons nimmt nach Beginn der Apnoe etwas zu. B Die Entladungsrate sinkt im Stadium II—III des EEG bei einer Hyperpolarisation der Membran ab. C Bei Wiederbeatmung mit Luft geht die Hyperpolarisation wieder zurück, die Entladungsrate steigt an. D Die pulsynchronen Entladungsgruppen weisen auf eine mechanische Irritation der Membran durch die Elektrodenspitze hin. Der Gipfelpunkt der Aktionspotentiale ist abgefallen, das EEG noch verlangsamt. Die corticale Negativierung tritt verzögert auf. In B und C sind die Aktionspotentiale nachgezeichnet

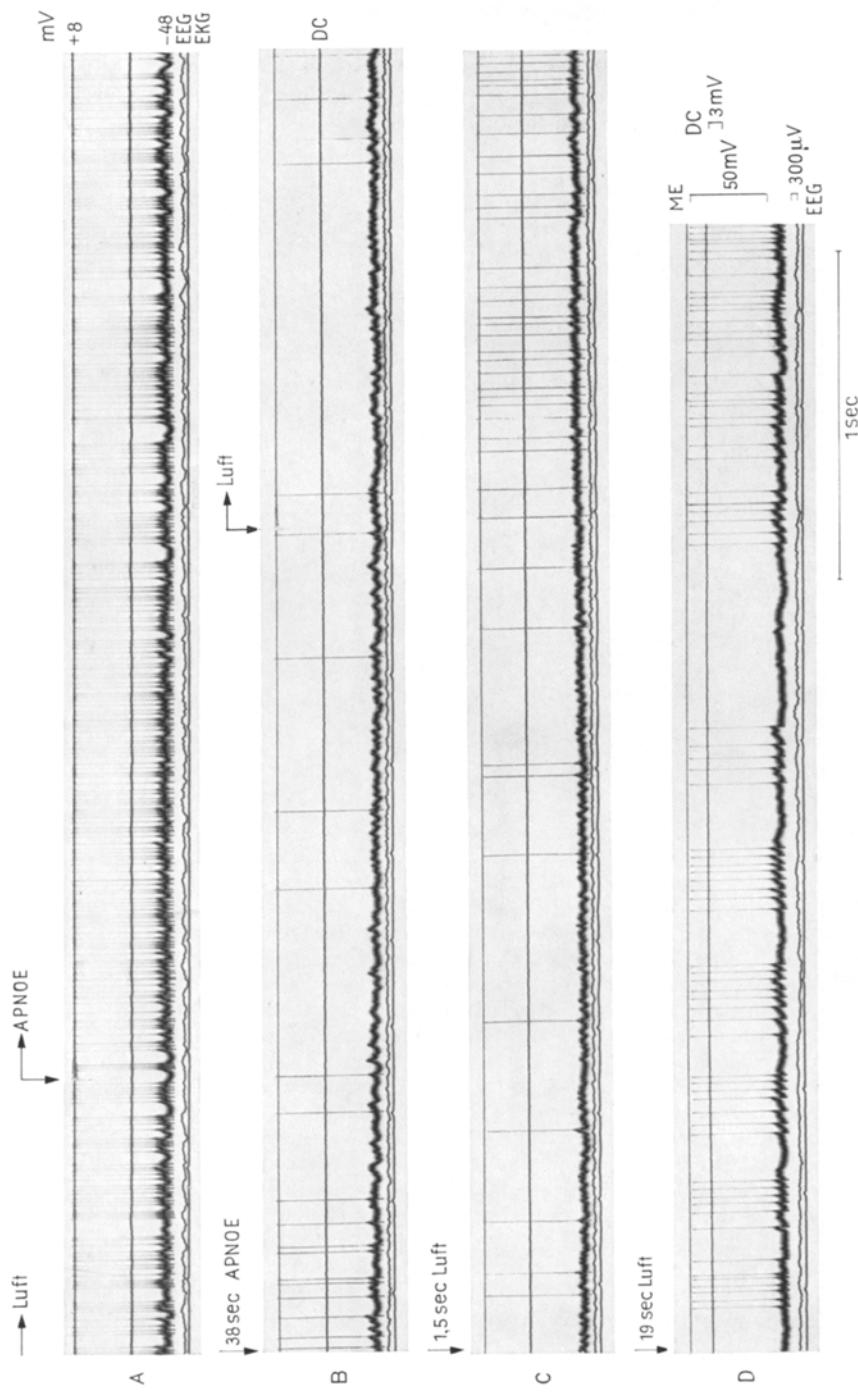


Abb. 1. (Legende siehe S. 278)

Kurze Zeit später ging das Neuron zugrunde. Die Amplitude der Aktionspotentiale sank nach der Wiederbeatmung durch den Abfall der Gipfelpunkte um 2 mV unter den Ausgangswert vor der Apnoe. Die corticale Negativierung verlief gegenüber den Änderungen des EEG und der intracellulären Größen verzögert und erreichte, obwohl die Apnoe nicht bis zum Auslöschen des EEG andauerte, einen Wert von  $-7,5$  mV. In Abb. 2

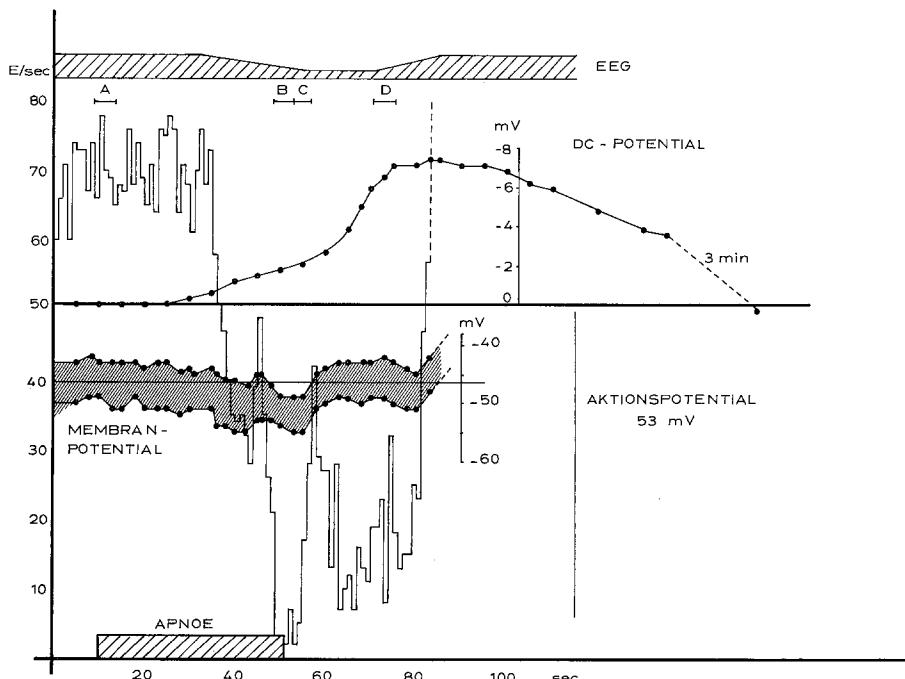


Abb. 2. Änderung der corticalen Gleichspannung, des EEG, der Entladungen/sec und des Membranpotentials während eines Atemstillstandes. Abszisse: Zeit in sec. Ordinate für das Histogramm: Entladungen/sec (E/sec). Der Maßstab für die corticale Gleichspannung (DC Potential) ist in Relativwerten angegeben, die sich auf das Niveau vor dem Atemstillstand als dem Nullwert beziehen. Der Maßstab für das Membranpotential ist in Absolutwerten aufgetragen. Oben ist schematisch die Amplitude der EEG-Schwankungen aufgezeichnet. Das Stadium III liegt im flachen Bereich. Die Buchstaben A—D darunter verweisen auf die in Abb. 1 gezeigten Ausschnitte. Die Gleichspannung ist mit der Negativität nach oben, das Membranpotential mit der Negativität nach unten gezeichnet. Die dunkel schraffierte Kurve gibt den Bereich an, in dem die schnellen Schwankungen des Membranpotentials liegen. Die obere Begrenzung ist identisch mit der Entladungsschwelle. Kurze Zeit später ging das Neuron zugrunde.

Das mittlere Membranpotential vor der Apnoe (Gerade) beträgt  $-46$  mV

wird deutlich, daß die Verschiebung des Membranpotentials und der Gleichspannung zu gleicher Zeit 15 sec nach dem Beginn des Atemstillstandes einzutreten. Der Abfall der Entladungsrate begann nach weiteren 10 sec.

*Stickstoffbeatmung.* Bei der Stickstoffbeatmung begann die Hyperpolarisation nach einer Latenz von 20—30 sec. Die Abnahme der Entladungsrate setzte nach etwa der gleichen Zeit ein. Diese Veränderungen fielen wie bei der Apnoe zusammen mit dem Beginn der corticalen Negativierung in das Stadium II—III des EEG. Die Abb. 3 und 4 zeigen, wie sich die Oberflächenableitungen und die intracellulären Potentiale eines Neurons während der verschiedenen Stadien der Stickstoffbeatmung änderten. Die Entladungsrate des Neurons liegt bei normaler Beatmung zwischen 20 und 30 pro sec, das Membranpotential bei —40mV (Abb. 3, A). Nach etwa 40 sec Stickstoffbeatmung waren die Entladungen seltener, während sich das Membranpotential und mit ihm die Entladungsschwelle nach negativ verschoben hatten (Abb. 3, B). Die Amplitude der Aktionspotentiale blieb im Gegensatz zur Apnoe dadurch, daß der Gipfelpunkt im gleichen Maße wie die Entladungsschwelle nach negativ absank, nahezu unverändert. Erst bei den letzten Entladungen vor der hypoxischen Entladungsrufe nahm die Amplitude um 1—2 mV zu. Schon vor dem Stadium IV des EEG (Abb. 3, C) herrschte Entladungsrufe. 15 sec nach dem Umstellen auf Luftbeatmung traten im Stadium VI wieder die ersten Zellentladungen auf. Durch das Absinken des Gipfelpunktes verkleinerte sich ihre Amplitude um 7 mV gegenüber der Höhe vor der Stickstoffbeatmung, dagegen wuchs die Amplitude der EPSP auf 8—10 mV an. Während der flachen Depolarisationen von ca. 1 sec Dauer (Abb. 3, C, 18 sec Luft) nahm die Häufigkeit der EPSP zu. Nach weiteren 20 sec Luftbeatmung war die Häufigkeit der EPSP und damit der Entladungen weiter angestiegen. Etwa ein Drittel der EPSP blieb zu diesem Zeitpunkt noch unterschwellig (Abb. 3, D). Schließlich war nach 87 sec Luftbeatmung der Ausgangszustand wieder erreicht (Abb. 3, D). Die corticale Negativierung und die Hyperpolarisation setzten gleichzeitig nach 30 sec Latenz ein (Abb. 4). Die negativen Gipfelpunkte beider Größen lagen um ca. 15 sec gegeneinander verschoben im Stadium IV bzw. VI des EEG.  $1\frac{1}{2}$  min nach dem Ende der Stickstoffbeatmung hatten die Entladungsrate, das Membranpotential und die Entladungsschwelle die Ausgangswerte wieder erreicht. Die corticale Gleichspannung war zu diesem Zeitpunkt noch nicht ganz zum Nullniveau zurückgekehrt. Eine gleich lange Zeit von ca.  $1\frac{1}{2}$  min verging, bis das EEG in Amplitude und Frequenz wieder normalisiert war. Nach der Hypoxie haben wir eine überschießende Zunahme der Entladungsrate und ein überschreitendes Absinken des Membranpotentials nur bei verletzten Zellen gefunden. Es gelang leider nicht zu beobachten, nach welcher Zeit die Hyperpolarisation in die fraglos folgende endgültige hypoxische Depolarisation übergeht. Aus den Verläufen der verschiedenen Membranpotentiale entnahmen wir, daß dieser Umschlagpunkt bei etwa 1 min Stickstoffbeatmung liegen kann. Da jedoch der Depolarisation bei noch bestehender

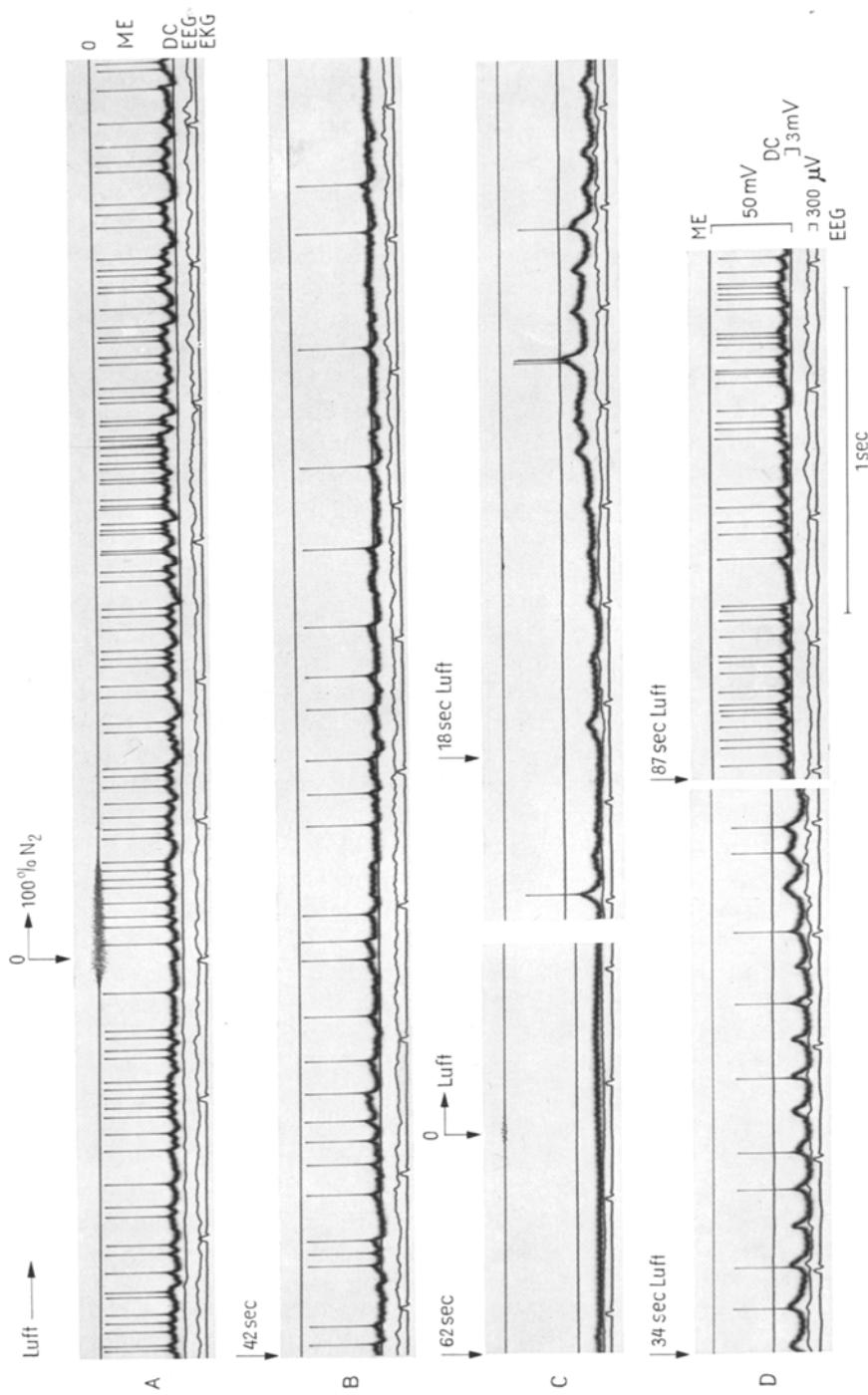


Abb. 3. (Legende siehe S. 283)

Stickstoffbeatmung die Zerstörung der Zelle folgte, konnte die beginnende Depolarisation bereits das Zeichen der Verletzung sein.

*Direkte corticale Reizantwort in verschiedenen Stadien der Hypoxie.* Ein elektrischer corticaler Einzelreiz rief eine kurze corticale Negativierung hervor, der eine positive Welle und schließlich eine langsame negative Nachschwankung folgte (Abb.5, DC). Dieser primären Antwort fügten

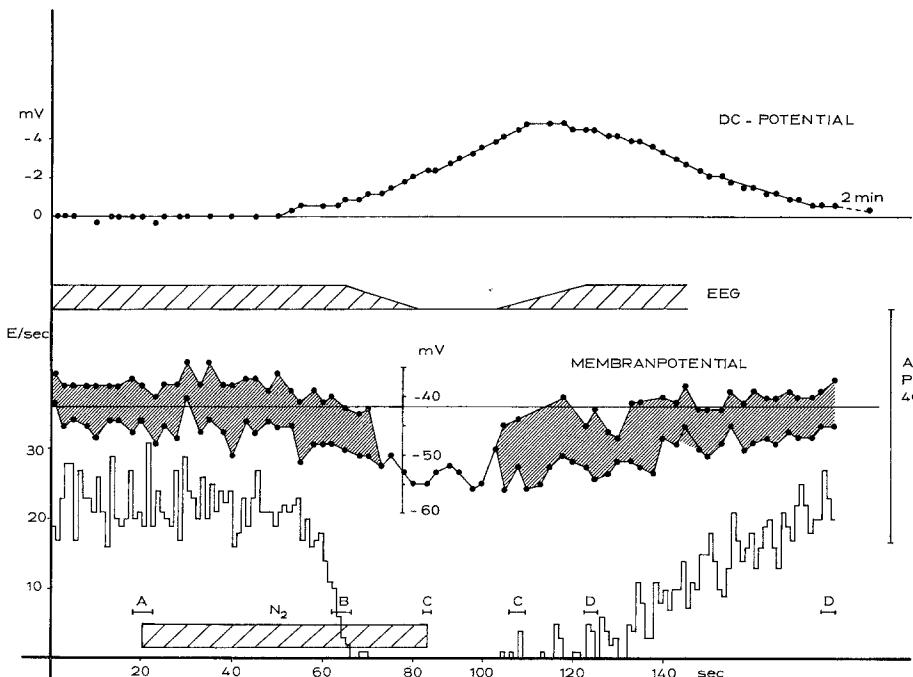


Abb.4. *Corticale Gleichspannung, EEG, Entladungsrate und Membranpotential bei  $N_2$ -Beatmung (100% Stickstoff für 63 sec).* Erklärung siehe Unterschrift zu Abb.2. Die Keile in der schematischen EEG-Darstellung liegen im Stadium III bzw. VI des EEG. Dazwischen ist das Stadium IV. Das mittlere Membranpotential vor der Stickstoffbeatmung liegt bei  $-42$  mV. Die Buchstaben A—D verweisen auf die in Abb.3 gezeigten Ausschnitte

Abb.3 A—D. *Intracelluläre Ableitung, EEG und corticale Gleichspannung (DC) bei Beatmung mit 100% Stickstoff.* Katze, sensomotorischer Cortex, Narcoren-Narkose. Die Nulllinie bedeutet Spannungsausgleich durch die Zellmembran. ECG = EKG. ME = Mikroelektrode. A Beginn der Stickstoffbeatmung. B Im Stadium III des EEG sinkt die Entladungsrate des Neurons bei Hyperpolarisation der Membran ab. C Im Stadium IV des EEG treten bei zunehmender Hyperpolarisation keine Zellentladungen mehr auf. Die Gleichspannung verschiebt sich nach negativ. 18 sec nach der Wiederbeatmung mit Luft entstehen kleine Aktionspotentiale mit abgesunkenem Gipfelpunkt. D Im Stadium VII des EEG ist die corticale Negativierung noch ausgeprägt. Nach 87 sec Luft haben sich alle Veränderungen normalisiert

sich, je nach der Stärke des Reizes, verschieden ausgeprägte sekundäre Nachschwankungen an (Abb. 5, EEG), die aus spindelförmig angeordneten 10—15 pro sec Wellen bestanden. Mit der initialen, positiven Welle der primären Antwort entstand ein hyperpolarisierendes, postsynaptisches Potential, das gleichzeitig mit der Ausbildung der späten corticalen Negativierung wieder abfiel. Die nachfolgende Spindel war von einigen frequenten Zellentladungen begleitet. Die bei fortschreitender Hypoxie abnehmende Erregbarkeit der corticalen Strukturen ließ sich an einer Folge von Reizreaktionen veranschaulichen. Als erstes Zeichen war ein

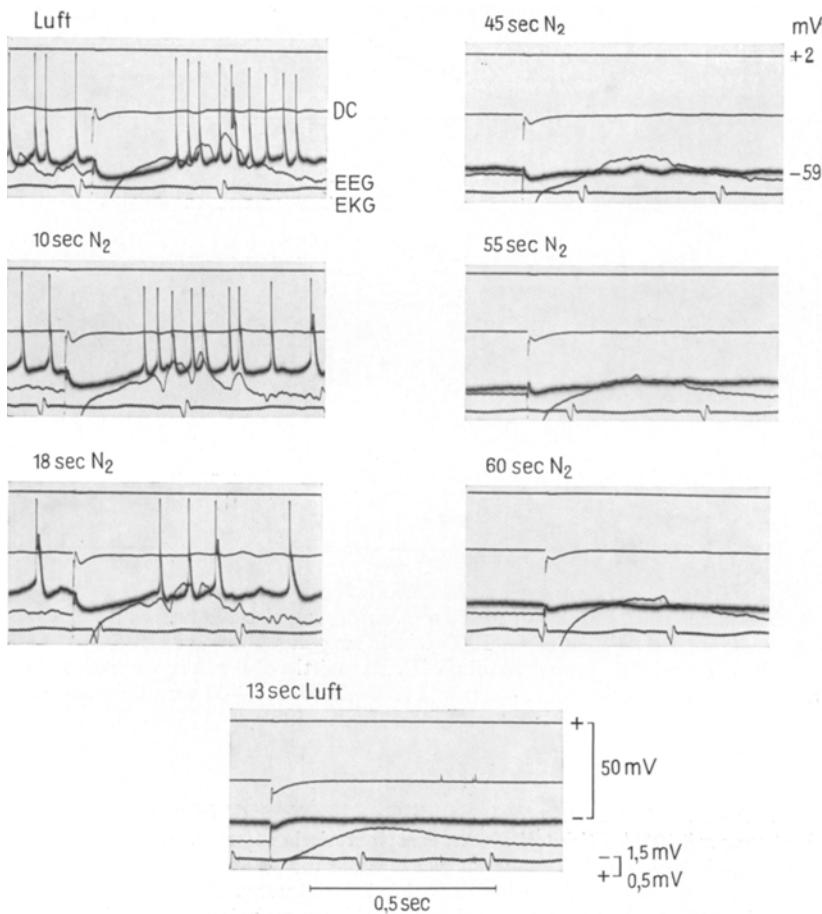


Abb. 5. *Reaktion auf corticale, elektrische Reize (direkte corticale Antworten) in verschiedenen Stadien der Hypoxie.* Katze, sensomotorischer Cortex, Narcoren-Narkose. DC = corticale Gleichspannung, homolateral zur Mikroelektrode. Die Bezugslinie liegt 2 mV über dem Spannungsausgleich durch die Zellmembran Erläuterung siehe Text

Kleinerwerden des hyperpolarisierenden, postsynaptischen Potentials zu bemerken (Abb. 5, 10 sec N<sub>2</sub>). An den Oberflächenableitungen wurden noch keine Veränderungen sichtbar. Kurze Zeit später im Stadium II des EEG (Aktivierungsstadium) wurde das hyperpolarisierende Potential wieder höher und die Amplitude der ersten negativen Welle der Primärantwort nahm etwas zu (Abb. 5, 18 sec). In der Folge waren die sekundären Nachschwankungen im EEG in Zahl und Amplitude stark reduziert, und die Zellentladungen blieben aus (Abb. 5, 45–60 sec). In dem Maße, in dem die negative Welle in der Primärantwort kleiner wurde, nahm

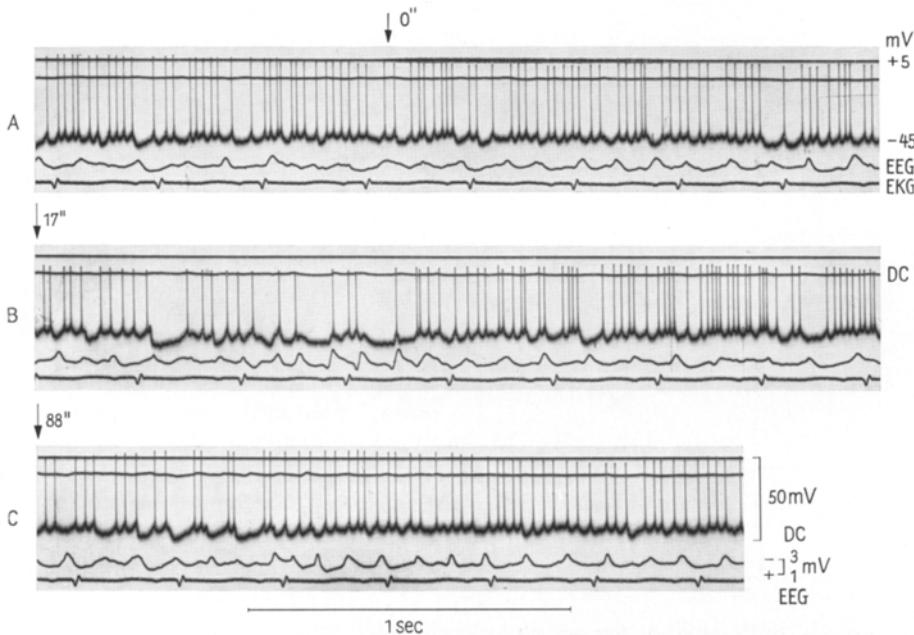


Abb. 6 A–C. Die Wirkung von Milchsäure auf die intracellulär gemessenen Potentiale und das EEG. Katze, sensomotorischer Cortex, Narcoren-Narkose. A Zum Zeitpunkt 0 sec wird eine 0,9%ige Milchsäurelösung auf die Hirnrinde aufgetropft. B 17 sec nach der Milchsäuregabe hat die Amplitude der Aktionspotentiale durch Absinken der Gipfelpunkte abgenommen. Membranpotential und Entladungsschwelle sowie das EEG sind unverändert. C Nach 88 sec haben die Aktionspotentiale ihre Ausgangshöhe wieder erreicht

auch die Höhe des hyperpolarisierenden Potentials ab. Vorübergehend bildete sich vor ihm ein EPSP aus (Abb. 5, 55 sec). Die Erregbarkeit war 13 sec nach dem Umschalten auf Luftbeatmung noch stärker herabgesetzt, da in diesem Fall die Latenz bis zum Wiederauftreten der Aktivität im EEG 26 sec dauerte. Eine Änderung der Latenzzeit zwischen Reiz und Reizantwort war bei der Zeitauflösung der in Abb. 5 gezeigten

Registrierungen nicht festzustellen. In der Hypoxie wurden die corticalen Neurone sowohl für erregende als auch für hemmende Prozesse unempfindlich. Daraus ist zu folgern, daß es sich bei der stetigen Hyperpolarisation um einen Vorgang an der Membran handelt, der nicht durch

vermehrte einlaufende hemmende, hyperpolarisierende Potentiale entsteht, sondern um eine selbsttätige Änderung der Membraneigenschaften.

*Experimentelle Acidose.* Die Zustände, die im folgenden als Acidose bzw. Alkalose bezeichnet werden, sind nicht durch corticale pH-Messungen kontrolliert worden und sollen daher lediglich deskriptiv verstanden werden. Zur Erzeugung einer experimentellen, nicht-respiratorischen Acidose wurde eine 9%ige Milchsäurelösung i.v. oder eine 0,9%ige Milchsäurelösung direkt auf den Cortex gegeben. Damit sollte die Anhäufung von sauren Stoffwechselprodukten, die bei der anaeroben Glykolyse während der Stickstoffbeatmung entstehen, nachgeahmt werden. Eine respiratorische Acidose wurde durch Beatmung der Tiere mit einem Gasgemisch aus 10% CO<sub>2</sub> und 90% O<sub>2</sub> hervorgerufen. Bei der i.v. Injektion einer 9%igen Milchsäurelösung nahm meist schon nach dem ersten Milliliter das Hirnvolumen so stark zu, daß die intracelluläre Elektrodenspitze die Zelle zerriß. Eine extrem vorsichtige Dosierung war daher nötig. Dagegen scheint das Aufbringen der Milchsäure auf den Cortex bei entsprechend niedriger Konzentration viel schonender zu sein. 15 sec nach dem Auftröpfen einer 0,9%igen Milchsäurelösung auf das Cortexareal, aus dem abgeleitet wurde, sank der Gipfelpunkt der Aktionspotentiale ab, während die Entladungsschwelle

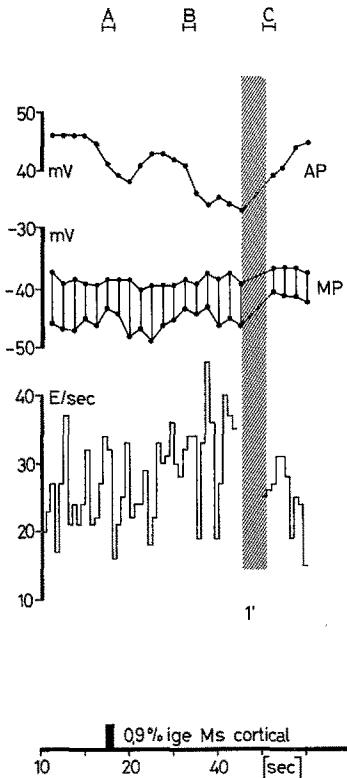


Abb. 7. Die intracellulär gemessenen Größen bei lokaler Acidose. Abszisse: Zeit in sec. Ordinaten: Entladungen/sec (E/sec), Membranpotential (grob schraffiert) und Entladungsschwelle (obere Begrenzung der grob schraffierten Kurve), absolute Amplitude der Aktionspotentiale von der Schwelle ab gemessen. Der senkrechte, fein schraffierte Balken markiert eine Unterbrechung von 1 min Dauer. Die Buchstaben A-C verweisen auf die in der Abb. 6 gezeigten Ausschnitte. *Ms* = Milchsäure. *MP* = Membranpotential. *AP* = Amplitude der Aktionspotentiale

unverändert blieb (Abb. 6, B und Abb. 7). Die Amplitude der Aktionspotentiale wurde also kleiner. Die Entladungsrate ging anfangs geringfügig zurück und nahm dann zu. Die Höhe des Membranpotentials änderte sich nicht. Bei einem anderen Neuron entstand bei i.v. Injektion von Milchsäure eine leichte Hyperpolarisation. Im EEG traten keine charakteristischen Änderungen auf. Die Höhe der Aktionspotentiale normalisierte sich nach etwa 1 min (Abb. 6, C), ohne daß die Milchsäure von der Hirnoberfläche abgespült wurde. Sowohl bei corticaler als auch bei i.v. Applikation der Milchsäure war die charakteristische Änderung der Nervenzelltätigkeit eine Verkleinerung der Aktionspotentiale durch Absinken des Gipfelpunktes. Längere Beatmung mit einer Mischung aus 10% CO<sub>2</sub> und 90% O<sub>2</sub> bewirkte gerade das Gegenteil der Veränderungen nach Milchsäure. Cirka 2 min nach dem Beginn der Beatmung mit dem Gasgemisch verschob sich bei einer leichten Hyperpolarisation die Entladungsschwelle nach negativ, gleichzeitig nahm die Amplitude der Aktionspotentiale um einen entsprechenden Betrag zu, während die Entladungsrate absank. Nach dem Wiederbeatmen mit Luft normalisierten sich die Änderungen innerhalb von etwa 1 min. Im EEG fiel eine geringgradige Erhöhung der Amplitude der „Spindelwellen“ auf.

### Diskussion

Die von uns beobachtete hypoxische Hyperpolarisation corticaler Neurone steht im Gegensatz zu den an Motoneuronen des Rückenmarks erhobenen Befunden. NELSON u. FRANK (1959, 1963); KOLMODIN u. SKOGLUND (1959); ECCLES u. Mitarb. (1966) und COLLEWIJN u. VAN HARREVELD (1966) stellen eine Depolarisation der Somamembran von Motoneuronen fest, die innerhalb der 1. Minute nach Beginn der Hypoxie einsetzte. In einigen Fällen sahen ECCLES u. Mitarb. nach einer Hypoxie von 10 min Dauer (5% O<sub>2</sub>) eine geringe Hyperpolarisation. Dagegen fanden sie keine Änderung, wenn das Ruhemembranpotential von Anfang an hoch war. Aus der Abb. 1 bei COLLEWIJN u. VAN HARREVELD (1966) entnehmen wir, daß primär eine kurze Zunahme des Membranpotentials registriert wurde. Da jedoch zwischen der grauen Substanz des Rückenmarkes und einer indifferenten Elektrode an der Oberfläche bei Hypoxie ein hohes negatives „Asphyxie-Potential“ entsteht, mußte die Höhe des Membranpotentials durch Subtraktion des Asphyxie-Potentials korrigiert werden. Dadurch ergab sich eine Depolarisation der Membran. Es stellt sich also die Frage, ob die Änderung der Gleichspannung zwischen einem indifferenten, extracerebralen Punkt und dem Cortex eine Änderung des Membranpotentials corticaler Neurone vortäuschen kann. Die Frage läßt sich durch folgende Überlegung beantworten: 1. Die Hyperpolarisation der Membran ist auch dann zu beobachten, wenn die indifferenten Elektrode im Cortex in der Nähe der abgeleiteten Zelle liegt. 2. Selbst

wenn eine corticale Negativierung ausbleibt, nimmt das Membranpotential zu. 3. Wie aus den Abb. 2 und 4 zu entnehmen ist, würde das Membranpotential auch dann noch zunehmen, wenn man von ihm den jeweiligen Wert der corticalen Gleichspannung subtrahiere. 4. Die Zunahme der Amplitude der Aktionspotentiale bei Atemstillstand und die hohen EPSP nach der Entladungsruhe (Abb. 3, C) sprechen für eine echte Hyperpolarisation.

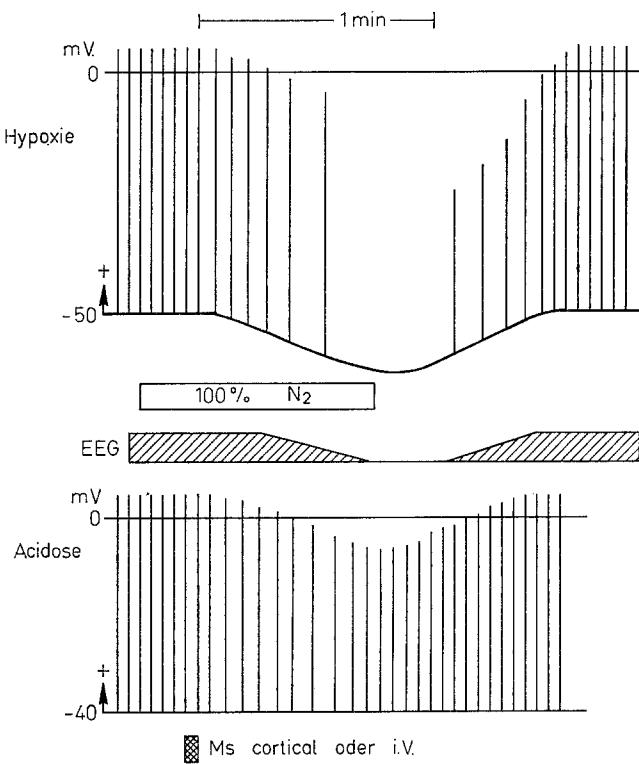


Abb. 8. Schematische Gegenüberstellung der intracellulär gemessenen Größen bei Hypoxie und Acidose. Neben den langsamen Änderungen des Membranpotentials sind die Amplitude und Häufigkeit der Aktionspotentiale dargestellt. In Wirklichkeit ist die Häufigkeit ca. 60 mal so hoch. Die Angabe der EEG-Amplitude bezieht sich auf die Hypoxie. Die Amplitude der Aktionspotentiale wird in der Erholungsphase nach der Hypoxie und in der Acidose kleiner. Der hypoxischen Hyperpolarisation steht kein entsprechender Vorgang in der Acidose gegenüber

*Apnoe und Stickstoffbeatmung wirken verschieden; während es beim Atemstillstand neben dem Sauerstoffmangel zu einer Erhöhung des corticalen CO<sub>2</sub>-Partialdruckes ( $p\text{CO}_2$ ) kommt (INGVAR, 1963), liegt bei der Stickstoffbeatmung ein reiner Sauerstoffmangel vor. Bei beiden*

Formen der Hypoxie ist der corticale pH nach 1 min Dauer um etwa 0,1 abgefallen (SONNENSCHEIN u. Mitarb., 1953; WANG u. SONNENSCHEIN, 1955; THORN u. HEITMANN, 1954). Dieser Abfall entsteht beim akuten Sauerstoffmangel durch den Anstieg des cerebralen Milchsäurespiegels (LOESCHKE, 1947; OPITZ, 1952; THORN u. Mitarb., 1955) während beim Atemstillstand noch die Erhöhung des corticalen  $pCO_2$  hinzukommt.

Elektrophysiologisch äußert sich der Sauerstoffmangel und der damit verbundene Abfall des corticalen pH-Wertes in einer Zunahme des Membranpotentials und in einem Abfall der Entladungsrate corticaler Nervenzellen. Die anfängliche Amplitudenzunahme der Aktionspotentiale beim Atemstillstand führen wir auf den erhöhten corticalen  $pCO_2$  zurück, da sie auch bei Erhöhung des  $pCO_2$  der Atemluft zu beobachten war. Nach einer Stickstoffbeatmung bis zum Auslöschen des EEG waren die wieder auftretenden Aktionspotentiale durch Abfall des Gipelpunktes in ihrer Amplitude reduziert. Diese Amplitudenverminderung wurde auch von ECCLES u. Mitarb. (1966) an Vorderhornzellen beobachtet. Sie entsteht, wie der Vergleich der Änderungen bei der Milchsäurewirkung und bei Stickstoffbeatmung (Abb. 8) wahrscheinlich macht, durch eine Anhäufung von saueren Stoffwechselprodukten bei anaerober Glykolyse und läßt darauf schließen, daß die Eigenschaften der Membran, ihre Leitfähigkeit für Natrium schnell zu ändern, beeinträchtigt ist. Auch bei längerem Atemstillstand müßte sich schließlich infolge der ansteigenden Milchsäurekonzentration im Gehirn eine Amplitudenreduktion der Aktionspotentiale einstellen. An Motoneuronen wurde sie von KOLMODIN u. SKOGLUND (1959) bei antidromer Auslösung der Aktionspotentiale tatsächlich beobachtet. Eine Erniedrigung des pH-Wertes im Zellinnern führte bei Untersuchungen von KEYNES (1963), der an der Froschmuskelfaser arbeitete, zu einer Senkung der Natriumaustreibungsrate. Möglicherweise ist die Abhängigkeit des Natriumtransports durch die Membran von der Wasserstoffionen-Konzentration ( $[H^+]$ ) für die Amplitudenänderung der Aktionspotentiale verantwortlich. Es ist schon länger bekannt, daß Milchsäure, Stickstoff und  $CO_2$  in hoher Konzentration einen depressorischen Effekt auf die Höhe der Aktionspotentiale und die Erregbarkeit des peripheren Nerven haben (HEINBECKER, 1929). Die verminderte Erregbarkeit der corticalen Nervenzellen im Stadium IV der Hypoxie könnte also durch den Anstieg der corticalen  $[H^+]$  entstehen.

Die hypoxische Hyperpolarisation corticaler Neurone kann entweder als direkte Wirkung des Sauerstoffmangels aufgefaßt werden, oder indirekt über die Zunahme der Wasserstoffionen-Konzentration im Cortex zustande kommen. Die Abhängigkeit der Höhe des Membranpotentials von der  $[H^+]$  ist in unterschiedlichen Strukturen verschieden. HEENE (1962) sah keine Änderung des Membranpotentials peripherer Nerven

bei Erhöhung der extracellulären  $[H^+]$ . MEVES u. VÖLKNER (1958) beschrieben an der Skelettmuskelfaser des Frosches eine Hyperpolarisation, wenn der pH-Wert des umgebenden Milieus durch  $CO_2$  oder nicht flüchtige Säuren gesenkt wurde und das Membranpotential kleiner als 90 mV war. Im Gegensatz dazu stellten ITO u. OSHIMA (1964) an Motoneuronen bei Abfall des intracellulären und KOSTYUK u. SOROKINA (1960) an Skelettmuskelfasern bei Abfall des extracellulären pH eine Abnahme des Membranpotentials fest. An der Membran corticaler Neurone fanden wir bei einer künstlich mit Milchsäure erzeugten Acidose eine Tendenz zur Hyperpolarisation, die jedoch zur Erklärung der hypoxischen Hyperpolarisation nicht ausreicht.

Zwei Möglichkeiten der *Deutung* dieser Erscheinungen werden im folgenden dargestellt.

1. Das Membranpotential der beschriebenen corticalen Neurone ist durchschnittlich niedriger als das der Motoneurone (vgl. z. B. ECCLES u. Mitarb., 1966 mit unseren Befunden). Dieser Unterschied kann auf die verschiedenen Funktionszustände beider Nervenzellarten zurückgeführt werden. Während das Motoneuron bei den üblichen Rückenmarkspräparationen in Ruhe ist, befindet sich das corticale Neuron in Tätigkeit. Vermutlich liegt das Tätigkeitsniveau des Membranpotentials niedriger als der Ruhewert. Wenn die Tätigkeit eines Neurons immer geringer wird — etwa wie in der Hypoxie dadurch, daß bei abnehmender Erregbarkeit, die postsynaptisch ankommenden Impulse und damit die Transmitterwirkung ausbleiben, so müßte das Membranpotential durch einen Rückgang der  $Na^+$ -Leitfähigkeit der Membran auf den Ruhewert ansteigen.

2. Wie allgemein angenommen wird, sorgt ein aerober energieverbrauchender Transportmechanismus dafür, daß das  $Na^+$ - und  $K^+$ -Gefälle über die Membran aufrechterhalten bleibt. Diese „Ionenpumpe“ wird unter anaeroben Bedingungen bald ihre Tätigkeit einschränken. Infolgedessen müßten sich die Konzentrationsunterschiede der Ionen zu beiden Seiten der Membran zum Teil ausgleichen. Wenn bei diesem Ausgleich zunächst eine Erhöhung der Leitfähigkeit für  $K^+$  verbunden mit einem vermehrten  $K^+$ -Ausstrom aus der Zelle entlang dem elektrochemischen Gradienten vorherrscht, würde damit die Hyperpolarisation erklärt sein. Die später stärker werdende  $Na^+$ -Leitfähigkeit verbunden mit einem vermehrten  $Na^+$ -Einstrom könnte dann zu der späten endgültigen Depolarisation der Neurone führen.

Über die Verschiebung der corticalen Gleichspannung im reinen Sauerstoffmangel und bei Atemstillstand liegen zum Teil widersprüchliche Angaben in der Literatur vor. LEAO (1947) fand bei Kaninchen 2,5–5 min nach dem Beginn einer corticalen Ischämie eine corticale Negativierung wechselnder Höhe. GOLDENSOHN u. Mitarb. (1951) kamen zu der Auffassung, daß extrem positive oder extrem nega-

tive Verschiebungen der Gleichspannung zu einer Unterdrückung des EEG führen, da sie bei Beatmung mit 100% Stickstoff nur eine Negativierung der Hirnrinde, in der Asphyxie aber erst nach einer anfänglichen Positivierung, in der das EEG erlosch, eine Negativierung beobachteten. GOLDRING u. O'LEARY (1951) und O'LEARY u. GOLDRING (1959, 1960, 1964) sahen bei Asphyxie nach Verschluß der Atemwege anfangs eine oberflächenpositive Verschiebung um 1—2 mV und nach 1—3 min eine ausgeprägte Negativierung. VAN HARREVELD u. STAMM (1953) und CREUTZFELDT u. Mitarb. (1962) unterschieden bei cerebraler Ischämie bzw. N<sub>2</sub>-Anoxie eine corticale Gleichspannungsänderung wechselnder Richtung mit kurzer Latenz und ein großes negatives Potential nach 2—5 min. Manchmal blieb das Potential kurzer Latenz aus. In den angeführten Untersuchungen ist ausnahmslos eine Negativierung der Hirnrinde 2—5 min nach Beginn einer Asphyxie oder Ischämie beschrieben worden. Dieser Vorgang ist vermutlich mit dem Beginn der „Terminaldepolarisation“ von BUREŠ u. BUREŠOVÁ, 1957) identisch. Über Richtung, Größe und Auftreten der Gleichspannungsänderung kurzer Latenz bestand keine Übereinstimmung. Überwiegend wurde eine Positivierung der Hirnrinde gefunden, während sich aus unseren Untersuchungen eine Negativierung oder keine Änderung in den Stadien I—IV des EEG ergab. Die mangelnde Übereinstimmung mag an der unterschiedlichen Position der indifferenten Elektrode liegen. Auch bei verschiedenen Tierarten ergeben sich offenbar Unterschiede. Für die Entstehung der corticalen Gleichspannungsänderung liegen verschiedene Erklärungen vor. Dabei wurden neuronale und nichtneuronale Entstehungsmechanismen diskutiert. LIBET u. GERARD (1941) und andere nach ihnen (O'LEARY u. GOLDRING, 1959, 1964; CASPERS, 1959) nahmen an, daß die Gleichspannungsverschiebungen zumindest teilweise auf Änderungen eines Polarisationsgradienten zwischen den apikalen Dendriten und dem Soma der in Schichten angeordneten corticalen Neurone zurückzuführen ist. Andererseits wurden auch Gleichspannungsänderungen an Strukturen ohne gerichtete Anordnung der neuronalen Elemente — etwa in bestimmten Gebieten des Hypothalamus — beobachtet (HAYWARD u. Mitarb., 1966). Nichtneuronale Entstehungsweisen von Gleichspannungsänderungen zwischen Blut und Liquor (HELD u. Mitarb., 1964), Blut und Cortex (TSCHIRGI u. TAYLOR, 1958) und Knochen und Cortex (CASPERS u. SPECKMANN, 1966) wurden vor allem in Änderungen des pH, des pCO<sub>2</sub>, des pO<sub>2</sub> und anderer stoffwechselabhängiger Größen im Cortex bzw. Blut gesehen.

In unseren Untersuchungen zeigte sich, daß in der Hypoxie und im Krampf (siehe Arbeit in Vorbereitung) also unter Bedingungen, unter denen sich die corticalen stoffwechselabhängigen Größen weitgehend gleichsinnig ändern, die Richtung der Gleichspannungsänderungen gleich ist, während sich die neuronalen Membranpotentiale entgegengesetzt verhalten. Damit wird eine direkte Beziehung zwischen Änderungen der corticalen Gleichspannung und der corticalen, neuronalen Membranpotentiale unwahrscheinlich. Weitere Untersuchungen sollen unsere auf bisher einer Beobachtung beruhende Annahme stützen, daß Gliazellen in der Hypoxie von vornherein depolarisieren. Wenn sich diese Annahme bestätigt, und wenn man berücksichtigt, daß die Gliazellen bei den Säugetieren zahlenmäßig die Nervenzellen um das Zehnfache übertreffen (BUCHER, 1962), könnte die corticale Negativierung im Krampf und in der Hypoxie Ausdruck einer langsamen *Depolarisation der corticalen Gliazellen* sein.

### Zusammenfassung

1. Intracelluläre Potentiale wurden am sensomotorischen Cortex der Katze simultan mit der corticalen Gleichspannung und dem EEG registriert. Bei Hypoxie (Beatmung mit 100% N<sub>2</sub> oder Apnoe) verschoben sich die Entladungsschwelle und das mittlere Membranpotential nach negativ (*Hyperpolarisation*), während die Entladungsrate abfiel. Im Stadium IV des EEG bestand neuronal Entladungsruhe und eine Hyperpolarisation bis zu 15 mV.

2. Die Amplitude der Aktionspotentiale nahm in der Apnoe bis zum Stadium III des EEG durch Abfall der Entladungsschwelle nach negativ zu.

3. Nach dem Ende einer N<sub>2</sub>-Hypoxie war im Stadium VI und VII des EEG die Amplitude der Aktionspotentiale durch Absinken der Gipfpunkte verkleinert. Dafür wurde eine Anhäufung von Milchsäure im Gehirn verantwortlich gemacht, da gleichartige Veränderungen auch bei i.v. oder corticaler Applikation von Milchsäure beobachtet wurden.

4. Bei i.v. Gabe von 1,5 ml einer 10%igen NaHCO<sub>3</sub>-Lösung trat eine Depolarisation der Membran ein. Gleichzeitig verschob sich die Entladungsschwelle nach positiv und die Entladungsrate nahm zu, während die Amplitude der Aktionspotentiale abfiel. Die Gipfpunkte der Aktionspotentiale blieben dabei unverändert.

5. Die hypoxische Hyperpolarisation corticaler Neurone wird wahrscheinlich durch den Sauerstoffmangel bewirkt und nicht mittelbar über einen Anstieg der [H<sup>+</sup>] im Cortex.

6. Die corticale Gleichspannung verschob sich in beiden Formen der Hypoxie nach 15—40 sec nach negativ und erreichte Werte bis zu —7,5 mV.

7. Im Vergleich mit Änderungen der corticalen Gleichspannung beim generalisierten Krampf wird ausgeführt, daß die Verschiebungen der corticalen Gleichspannung nicht die Summe der Änderungen corticaler Soma-Membranpotentiale repräsentieren.

### Summary

1. Intracellular potentials in sensorimotor cortex of the cat were recorded simultaneously with cortical DC potential and EEG. 15—40 sec after the onset of hypoxia (apnoea or respiration of 100% nitrogen) the firing level and the mean membrane potential of cortical neurones showed a negative shift (hyperpolarization) during the phases II—IV of the EEG, while the neuronal discharges/sec decreased. During phase IV of the EEG the discharges ceased completely, and the maximum hyperpolarization of the membrane was 15 mV.

2. During apnoea the absolute amplitude of the action potentials increased to the same degree as the firing level fell to negativity.

3. Following the end of hypoxia a reduction of the action potentials by a negative shift of the peak was observed during phase VI and VII of the EEG. This was attributed to an increase of cerebral lactic acid, as similar changes were found with intravenously injected or cortically applied lactic acid.

4. With intravenously injected  $\text{NaHCO}_3$  a depolarization of the membrane was accompanied by an increase (positive shift) of the firing level and of the discharges/sec. As the peak of the action potentials remained unchanged, the amplitude decreased.

5. The hypoxic hyperpolarization of cortical neurones is assumed to depend directly on the oxygen deficiency. It does not seem to be indirectly dependent on the increase of  $[\text{H}^+]$  in the cortex.

6. In most cases the cortical DC potential showed a negative shift after 15—40 sec with either form of hypoxia. The maximum negativity was  $-7.5$  mV.

7. Comparison of the changes during hypoxia and generalized seizure indicates that the cortical DC potential changes do not represent the sum of the changes of the cortical soma membrane potentials.

Fräulein PRZYBOROWSKI danke ich für die Hilfe bei den Operationen und Herrn Priv. Doz. Dr. O. J. GRÜSSER für zahlreiche Anregungen.

### Literatur

1. BAUMGARTNER, G., O. CREUTZFELDT, and R. JUNG: Microphysiology of cortical neurones in acute anoxia and in retinal ischaemia. In: Cerebral anoxia and the EEG. (edit. H. GASTAUT and J. S. MEYER). Chapt. 1. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1963.
2. BERGER, H.: Das Elektrenkephalogramm des Menschen. IX. Arch. Psychiat. Nervenkr. **102**, 538—557 (1934).
3. BUCHER, O.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, S. 200. Bern: Medizinischer Verlag Hans Huber 1962.
4. BUREŠ, J., u. O. BUREŠOVÁ: Die anoxische Terminaldepolarisation als Indikator der Vulnerabilität der Großhirnrinde bei Anoxie und Ischämie. Pflügers Arch. ges. Physiol. **264**, 325—334 (1957).
5. CASPERS, H.: Über die Beziehungen zwischen Dendritenpotential und Gleichspannung an der Hirnrinde. Pflügers Arch. ges. Physiol. **269**, 157—181 (1959).
6. —, u. E. J. SPECKMANN: Verschiebungen des corticalen Bestandpotentials bei Hypoxie und Asphyxie. Vortrag bei der Réunion commune de la Société d'EEG et de Neurophysiologie clinique et de la Deutsche EEG-Gesellschaft, Paris, 11./12. 10. 1966.
7. COLLEWIJN, H., and A. VAN HARREVELD: Intracellular recording from cat spinal motoneurones during acute asphyxia. J. Physiol. (Lond.) **185**, 1—14 (1966).

8. CREUTZFIELDT, O., J. BARK, and G. H. FROMM: Alterations in activity of cortical neurones during anesthesia compared with hypoxia. In: *Cerebral anoxia and the EEG.* (edit. H. GASTAUT and J. S. MEYER), Chapt. 2. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1963.
9. — G. H. FROMM, and H. KAPP: Influence of transcortical dc currents on cortical neuron activity. *Exp. Neurol.* **5**, 436—452 (1962).
10. — A. KASAMATSU u. A. VAZ-FERREIRA: Aktivitätsänderungen einzelner corticaler Neurone im akuten Sauerstoffmangel und ihre Beziehungen zum EEG bei Katzen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **263**, 647—667 (1957).
11. ECCLES, R. M., Y. LØYNING, and T. OSHIMA: Effects of hypoxia on the mono-synaptic reflex pathway in the cat spinal cord. *J. Neurophysiol.* **29**, 315—332 (1966).
12. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., C. EIBENSCHUTZ HARTMAN y E. ROLDÁN ROMÁN: Signos electricos de la anoxia cerebral. *Bol. Inst. Estud. méd. biol. (Méx.)* **20**, 21—77 (1962).
13. GOLDENSOHN, E. S., R. L. SCHOENFELD, and P. F. A. HOEFER: The slowly changing voltage of the brain and the electrocorticogram. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **3**, 231—236 (1951).
14. GOLDRING, S., and J. L. O'LEARY: Experimentally derived correlates between ECG and steady cortical potential. *J. Neurophysiol.* **14**, 275—288 (1951).
15. GUNTER, R., R. D. WALTER, P. B. SABAWALA, and B. KÖNGSMARK: Physiologic changes in acute anoxia with anesthesia and hypothermia. *J. appl. Physiol.* **13**, 57—60 (1958).
16. HAYWARD, J. N., M. D. FAIRCHILD, and D. G. STUART: Hypothalamic and cortical dc-potential changes induced by stimulation of the midbrain reticular formation. *Exp. Brain Res.* **1**, 205—219 (1966).
17. HEENE, R.: Das Aktionspotential des isolierten Ranvierschen Schnürringes bei Erhöhung der extracellulären  $[H^+]$  in calciumhaltigem und calcium-armen Lösungen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **275**, 1—11 (1962).
18. HEINBECKER, P.: Effect of anoxaemia, carbon dioxide and lactic acid on electrical phenomena of myelinated fibers of the peripheral nervous system. *Amer. J. Physiol.* **89**, 58—83 (1929).
19. HELD, D., V. FEND, and J. R. PAPPENHEIMER: Electrical potential of cerebro-spinal fluid. *J. Neurophysiol.* **27**, 942—959 (1964).
20. HUGELIN, A., M. BONVALLET et P. DELL: Activation réticulaire et corticale d'origine chémicoceptive au cours d'hypoxie. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **11**, 325—340 (1959).
21. INGVAR, D. H.: Studies of the regional metabolism and circulation of the cerebral cortex. In: *Selective vulnerability of the brain in hypoxaemia* (edit. J. P. SCHADÉ and W. H. McMENEMEY), pp. 47—49. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1963.
22. ITO, M., and T. OSHIMA: Further studies on the active transport of sodium across the motoneuronal membrane. *Proc. roy. Soc. B* **161**, 132—141 (1964).
23. JUNG, R.: Hirnelektrische Befunde bei Kreislaufstörungen und Hypoxieschäden des Gehirns. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **19**, 170—196 (1953).
24. KASAMATSU, A.: An experimental study of consciousness disturbance with some thoughts on the nature of consciousness. *Psychiat. Neurol. jap.* **54**, 744—755 (1953).
25. KEYNES, R. D.: Dependence of the sodium efflux from frog muscle on internal sodium concentration and internal pH. *J. Physiol. (Lond.)* **166**, 16 P—17 P (1963).

26. KOLMODIN, G. M., and C. R. SKOGLUND: Influence of asphyxia on membrane potential level and action potentials of spinal moto- and interneurons. *Acta physiol. scand.* **45**, 1–18 (1959).
27. KOSTYUK, P. G., and Z. A. SOROKINA: On the mechanism of hydrogen ion distribution between cell protoplasm and the medium. *Symposia Čsav, Membrane transport and metabolism*. Prag: Publishing House of the Czechoslovak Academy of Sciences 1960.
28. LEAO, A. A. P.: Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* **10**, 409–414 (1947).
29. LIBET, B., and R. W. GERARD: Steady potential fields and neurone theory. *J. Neurophysiol.* **4**, 438–455 (1941).
30. LOESCHKE, H. H.: Über den Milchsäureaustausch zwischen arteriellem Blut und Gehirngewebe und seine Veränderungen im Sauerstoffmangel. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **249**, 521–538 (1947).
31. MASSOPUST, L. C., L. R. WOLIN, and H. W. BARNES: The effect of hypoxia on electrical activity of the visual system in cats. *Jap. J. Physiol.* **16**, 450–461 (1966).
32. MEVES, H., u. K. G. VÖLKNER: Die Wirkung von CO<sub>2</sub> auf das Ruhemembranpotential und die elektrischen Konstanten der quergestreiften Muskelfaser. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **265**, 457–476 (1958).
33. NAQUET, R., et A. FERNANDEZ-GUARDIOLA: Effets de différents types d'anoxie sur l'activité électrographique cérébrale spontanée et évoquée, chez le chat. *J. Physiol. (Paris)* **52**, 885–902 (1960).
34. NELSON, P. G., and K. FRANK: Effects of anoxia and asphyxia on cat spinal motoneurons. *Physiologist* **2**, 88–89 (1959).
35. — — Intracellularly recorded responses of nerve cells to oxygen deprivation. *Amer. J. Physiol.* **205**, 208–212 (1963).
36. NOELL, W., u. A. E. KORNMÜLLER: Zur Sauerstoffmangelwirkung auf die Hirnrinde. Eine bioelektrische Untersuchung. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **247**, 685–712 (1944).
37. O'LEARY, J. L., and S. GOLDRING: Changes associated with forebrain excitation processes: d.c. potentials of the cerebral cortex. *Handbook of Physiology*, Sect. 1, I pp. 315–328. Washington: American Physiological Society 1959.
38. — — Slow cortical potentials — their origin and contribution to seizure discharge. *Epilepsia* **1**, 561–574 (1960).
39. — — DC-potentials of the brain. *Physiol. Rev.* **44**, 91–125 (1964).
40. ORPITZ, E.: Der Energieumsatz des Gehirns *in situ* unter aeroben und anaeroben Bedingungen. 3. Kolloquium Mosbach, S. 66–108. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1952.
41. RICHARDS, D. W.: Circulatory effects of hyperventilation and hypoventilation, *Handbook of Physiology*, Sect 2, Vol. III, pp. 1887–1897, Washington: American Physiological Society 1965.
42. RUFF, S., u. H. STRUGHOLD: Grundriß der Luftfahrtmedizin. Leipzig: 1944.
43. SCHNEIDER, M.: Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **19**, 3–25 (1953).
44. SONNENSCHEIN, R. R., R. M. WALKER, and S. N. STEIN: A microglass electrode for continuous recording of brain pH *in situ*. *Rev. sci. Instrum.* **24**, 702–704 (1953).
45. SUGAR, O., and R. W. GERARD: Anoxia and brain potentials. *J. Neurophysiol.* **1**, 558–572 (1938).

46. THORN, W., u. R. HEITMANN: pH der Gehirnrinde vom Kaninchen in situ während perakuter totaler Ischämie, reiner Anoxie und in der Erholung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **258**, 501—510 (1954).
47. — G. PFLEIDERER, R. A. FROWEIN u. J. ROSS: Stoffwechselvorgänge im Gehirn bei akuter Anoxie, akuter Ischämie und in der Erholung. Pflügers Arch. ges. Physiol. **261**, 334—360 (1955).
48. TSCHIRGI, R. D., and J. L. TAYLOR: Slowly changing bioelectric potentials associated with the blood-brain barrier. Amer. J. Physiol. **195**, 7—22 (1958).
49. VAN HARREVELD, A., and J. S. STAMM: Cerebral asphyxiation and spreading cortical depression. Amer. J. Physiol. **173**, 171—175 (1953).
50. WANG, R. I. H., and R. R. SONNENSCHEIN: pH of cerebral cortex during induced convulsions. J. Neurophysiol. **18**, 130—137 (1955).

Dr. F. GLÖTZNER  
294 Wilhelmshaven  
Ebkeriege  
Marinesanitätsstaffel