

Membranpotential und Entladungsfolgen corticaler Zellen, EEG und corticales DC-Potential bei generalisierten Krampfanfällen *

F. GLÖTZNER und O.-J. GRÜSSER

Physiologisches Institut der Freien Universität Berlin

Eingegangen am 21. August 1967

Die pathophysiologischen Veränderungen im Gehirn, die vor, während und nach einem fokalen oder generalisierten Krampfanfall vorhanden sind, lassen sich teilweise mit elektrophysiologischen Methoden feststellen. Darauf beruht der diagnostische Wert des Elektroencephalogramms (EEG) bei epileptischen Patienten. Neben elektrophysiologisch faßbaren Veränderungen treten jedoch auch Stoffwechseländerungen auf, die sich nicht direkt in den elektrisch faßbaren Größen manifestieren (TOWER, 1960).

Elektrophysiologische Methoden erfassen daher nur einen Teilaspekt der pathophysiologischen Veränderungen im Krampfanfall. Trotzdem ist zu hoffen, daß die simultane Anwendung verschiedener elektrophysiologischer Registrierungen einen gewissen Einblick in die pathophysiologischen Mechanismen des Anfalls ermöglicht. Insbesondere ist zu erwarten, daß durch Anwendung der Membranpotentialgleichungen und Berücksichtigung der intracellulär registrierten Veränderungen des Membranpotentials von Nerven- und Gliazellen eine Berechnung von Elektrolyt- und Wasserverschiebungen während eines Anfalles ermöglicht wird.

Im Tierversuch lassen sich vier verschiedene elektrophysiologische Registriermethoden bei der experimentellen Epilepsie anwenden:

1. Registrierung des corticalen oder subcorticalen Elektroencephalogramms von verschiedenen Stellen des Gehirns.
2. Messung der Veränderungen des corticalen Bestandspotentials (auch corticale Gleichspannung oder DC-Potential genannt).
3. Extracelluläre Registrierung der Entladungsfolgen corticaler bzw. subcorticaler Nervenzellen und Axone.
4. Intracelluläre Registrierung des Membranpotentials von Nerven- oder Gliazellen sowie intracelluläre Messung postsynaptischer Potentiale und der Entladungsfolgen corticaler und subcorticaler Nervenzellen.

* Herrn Dr. Ing. J. F. TOENNIES, Freiburg i. Br., zum 65. Geburtstag gewidmet.

In den letzten Jahren sind vor allem intracelluläre Ableitungen während experimentell ausgelöster Krampfaktivität vorgenommen worden.

LI (1959) und KLEE (1966) beschrieben die Beziehungen zwischen Strychninwellen im EEG und intracellulären Potentialveränderungen. MATSUMOTO (1964) und MATSUMOTO u. AJMONE MARSAN (1964) lösten eine fokale Krampfaktivität im Tierversuch durch Penicillinauftragung auf die Hirnoberfläche aus und registrierten gleichzeitig die Einzelzellaktivität. Intracelluläre Messungen während elektrisch ausgelöster Krämpfe wurden z. B. von KANDEL u. SPENCER (1961) im Ammonshorn, von SAWA u. Mitarb. (1963), GOLDENSOHN u. PURPURA (1963), FREDERKING u. PETERSEN (1965), CREUTZFELDT u. Mitarb. (1966) von Nervenzellen der Hirnrinde beschrieben. SUGAYA u. Mitarb. (1964) und CREUTZFELDT u. Mitarb. (1966) untersuchten die intracelluläre Krampfaktivität auch bei chemisch ausgelösten Krämpfen (Metrazol i.v.).

Die pathologische Krampfaktivität im EEG wurde seit den ersten Beobachtungen von BERGER (1931) beim Menschen erfaßt und während experimentell ausgelöster Krampfaktivität im Tierversuch mit corticalen und subcorticalen Ableitungen registriert (Übersicht bei JUNG, 1949; JUNG u. TÖNNIES, 1950; AJMONE-MARSAN u. ABRAHAM, 1963—1965).

Die Änderung des corticalen DC-Potentials im generalisierten Krampfanfall war seit den Untersuchungen von GOLDRING u. Mitarb. (1951, 1958), O'LEARY u. GOLDRING (1959), CASPERS u. SCHULTZE (1959), CASPERS u. BAEDÉCKER (1960) und COHN (1964) bekannt. Allerdings besteht in den verschiedenen Arbeiten keine Übereinstimmung, in welche Richtung sich das corticale DC-Potential im generalisierten Krampfanfall verschiebt. Die Mehrheit der Untersucher gibt eine relative Negativierung der Hirnrinde während des Krampfes in bezug zu einer indifferenten Elektrode an (siehe O'LEARY u. GOLDRING, 1964).

Wir haben die oben angegebenen vier elektrophysiologischen Meßmethoden weitgehend simultan an einer größeren Versuchsserie von mehr als 60 Katzen angewandt und die Resultate quantitativ ausgewertet. Während die meisten früheren Arbeiten bei intracellulärer Ableitung während eines Krampfanfalles sich auf die Beziehung zwischen EEG-Wellen und postsynaptischen Potentialen einzelner Nervenzellen konzentrierten, konnten neben diesem Vergleich besonders die längerdauernden Verschiebungen des Membranpotentials corticaler Nervenzellen während des Anfalls gemessen werden.

Über die Resultate wurde in kurzen Mitteilungen schon früher berichtet (GLÖTZNER, 1966; GLÖTZNER u. GRÜSSER, 1966). In der hier beschriebenen Versuchsreihe wurde eine Versuchsserie fortgesetzt, die der eine von uns (O.-J. G.) mit FREDERKING u. PETERSEN 1964 begonnen hatte. In der hier vorgelegten Mitteilung werden zunächst die experimentellen Befunde beschrieben. In einer zweiten Mitteilung (GLÖTZNER u. GRÜSSER, 1968) werden auf Grund der hier beschriebenen Befunde quantitative Berechnungen über Elektrolyt- und Wasserverschiebungen während des Krampfes dargestellt.

Methoden

Präparation. 2–3 kg schwere Katzen wurden in Lachgas-Äther- oder Lachgas-Fluothane-Narkose tracheotomiert, ein Katheder in die Vena femoralis gelegt und das Halsmark in Höhe von C_1 durchtrennt. (Encéphale-isolé-Präparation nach BREMER.) Die Trigeminusäste wurden mit Novocain anaesthetisiert und der Schädel nach Entfernung des Periosts über dem sensomotorischen Cortex geöffnet und die Dura entfernt. Die Tiere wurden über die Trachealkanüle künstlich beatmet und in einem Kopfhalter von KAPP nach Entfernung des Periosts fixiert. Während der Registrierung wurde ein mit Bohrlöchern versehenes Plexiglasplättchen unter leichtem Druck auf die Pia mit einem Mikromanipulator aufgesetzt. Dadurch wurden puls- und atemsynchrone Hirnbewegungen an der Registrierstelle reduziert.

Ein Teil der Untersuchungen wurde an Tieren in Nembutalnarkose vorgenommen (32 mg/kg i.p.). Die in dieser Arbeit erwähnten Hypoxieexperimente, die an anderer Stelle ausführlich beschrieben werden (GLÖTZNER, 1967), sind alle an narkotisierten Tieren vorgenommen worden.

Registrierungen. Pyrex-Glas-Mikropipetten, die einen Spitzendurchmesser von unter $0,5\ \mu$ hatten, von Hand ausgezogen waren und mit 1,5-M-Kaliumcitratlösung gefüllt waren, wurden zur intracellulären und extracellulären Registrierung benutzt. Sie wurden mit einem hydraulischen Mikromanipulator von C. G. Wells (South Pasadena) in die Hirnrinde eingestochen. Zur Registrierung des corticalen Bestandspotentials und des Elektroencephalogramms wurden epicortical über dem kontra- und ipsilateralen Cortex chlorierte Silberelektroden angebracht. Die indifferente Bezugs elektrode befand sich möglichst distal im Nasenknochen.

Für die Mikroelektrodenregistrierung benutzten wir einen BAK-Kathodenfolger und zur weiteren Verstärkung einen 2-A-63-Einschub eines Tektronix 565 Oscillographen in DC-Schaltung. Das EEG wurde über einen Schwarzer-Direkt-schreiber (Einschub WE 561, Zeitkonstante $t = 0,1\ \text{sec}$) aufgezeichnet und gleichzeitig über einen Tektronix RM 122 Vorverstärker und den Einschub 3-A-74 auf dem Tektronix 565 Oscillographen registriert. Die Gleichspannung (corticales DC-Potential) wurde auf einem Tektronix 502 Oscillographen in DC-Schaltung gemeinsam mit EEG und Mikroelektrodenregistrierung während des Versuchs beobachtet und über einen nachträglich eingebauten Ausgang des 502-A-Oscillographen auf einen weiteren Kanal des 3-A-74-Einschlusses gegeben. Die Eigenschaften der chlorierten Silberkugelelektroden zur Messung des corticalen DC-Potentials wurden in 0,9%iger Natriumchloridlösung mehrfach kontrolliert. Nach mehr als einstündiger Wartezeit änderte sich die Potentialdifferenz zwischen den Elektroden um weniger als $200\ \mu\text{V}$ pro Std. Die Abweichung des Oscillographen und der Verstärker betrug weniger als $0,5\ \text{mV}$ pro Std.

In der Arbeit werden jeweils Verschiebungen des corticalen Bestandspotentials während und nach einem Krampfanfall angegeben, während auf die Bestimmung der absoluten Werte auf Grund der Potentialdrift des Verstärkers und der möglichen Potentialverschiebung durch physiko-chemische Vorgänge an der Elektroden spitze verzichtet wurde. Da während und nach einem Krampfanfall innerhalb weniger Minuten corticale Bestandspotentialänderungen im Millivoltbereich festzustellen waren, ist diese Form der Messung mit einem sehr geringen Fehler behaftet.

Die Aufzeichnung aller Registrierungen erfolgte photographisch mit einer Recordine-Kamera von Tönnies (Freiburg/Brsg.).

Reizung. Bipolare V_A -Stahldrahtelektroden wurden in den zur Mikroelektrode kontralateralen spezifischen bzw. unspezifischen Thalamus stereotaktisch eingeführt. Zur epicorticalen Reizung des sensomotorischen Cortex waren bipolare Silberdrahtelektroden in die Plexiglasplatte, welche die Hirnpulsation verminderte,

eingebaut. Die Reizimpulse wurden einem Rechteckreizgerät von Tönnies (Freiburg/Brsg.) entnommen. Die Reizdauer wurde zwischen 0,3 und 3,5 msec, die Reizstärke zwischen 3 und 10 V, die Reizfrequenz zwischen 0,5 und 50 Hz variiert.

Die chemische Krampfauslösung erfolgte durch i.v. Injektion von 7,5—15 mg/kg Eukraton (= Bemegrid).

Polungsrichtung der Registrierungen. In allen Abbildungen wurden für die intracelluläre und extracelluläre Mikroelektrodenregistrierung die Verstärker so geschaltet, daß eine *Ablenkung nach oben* eine relative Zunahme der Positivität im Zellinnern, d. h. eine *Depolarisation*, bedeutet. Das EEG ist außer in Abb. 3 mit der Positivität nach unten gepolt; für die Gleichspannung wurde die gleiche Polungsrichtung gewählt.

Ergebnisse

1. Intracelluläre Registrierungen von Nervenzellen vor, während und nach Krämpfen

a) *Generalisierte Krämpfe.* Die experimentellen Krämpfe wurden in der Regel durch frequente elektrische Thalamusreizung ausgelöst. Hierbei wurden Reizperioden von 1—3 sec Dauer bei einer Reizfrequenz von 12—50 Reizen pro sec benutzt. In einigen Fällen waren mit dieser Reizung keine generalisierten Krämpfe auszulösen, weshalb die Krampfschwelle des Tieres dann durch Behandlung mit Eukraton gesenkt wurde. Danach kam die Krampfaktivität nach erneuter elektrischer Reizung in Gang.

Für die Auswertung wurden nur Neurone berücksichtigt, die nach einer Beobachtungszeit von mehreren Minuten ein stabiles Membranpotential zwischen 40 und 80 mV hatten. Im allgemeinen konnte von Zellen, die dieser Bedingung genügten, während eines oder mehrerer Krampfanfälle kontinuierlich intracellulär registriert werden, ohne daß Zeichen von Verletzungspotentialen auftraten.

Ein Krampf wurde dann als generalisiert bezeichnet, wenn epicortical über beiden Hemisphären und subcortical am Reizort hohe Krampfpotentiale abgeleitet werden konnten, die nach einer klonischen Endphase fast immer von einer „elektrischen Stille“ von 5—80 sec Dauer im EEG gefolgt waren. „Tonische“ und „klonische“ Phasen im Krampf wurden auf Grund der EEG-Veränderungen unterschieden. Die mittlere Krampfdauer lag um 40 sec (Extremwerte 27—62 sec), die anschließende Stille im EEG betrug im Mittel 35, die längste beobachtete elektrische Stille im EEG lag bei 80 sec.

In Abb. 1 sind die Registrierungen während der wichtigsten Abschnitte eines nach chemischer Vorbehandlung elektrisch ausgelösten generalisierten Krampfes gezeigt. Nach einer Folge von Thalamusreizen verstärkte sich die Krampfaktivität selbsttätig. Zu Beginn der tonischen Phase (Abb. 1A) stieg die Entladungsfrequenz des intracellulär registrierten Neurons zunächst an, während das mittlere Membranpotential parallel dazu depolarisierte. Bei weiter fortschreitender Depolarisation fiel

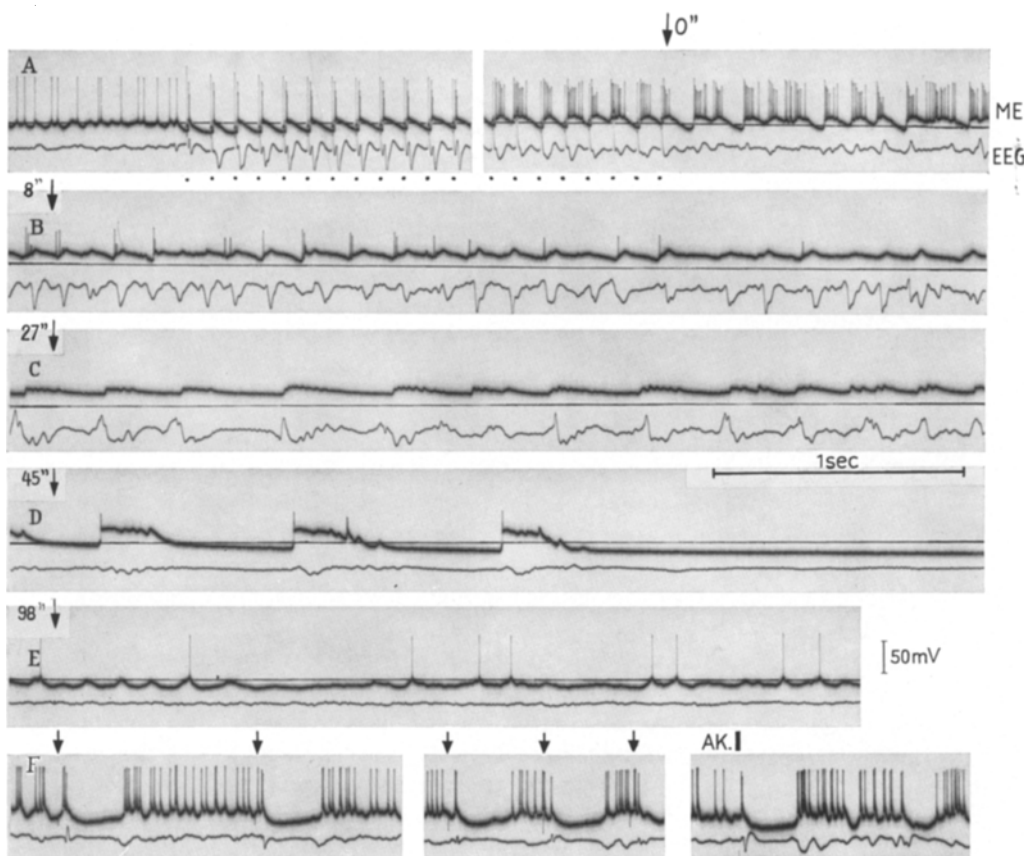


Abb. 1 A—F. Intracelluläre Registrierung aus dem sensomotorischen Cortex der Katze. Außer der Mikroelektroden- und EEG-Registrierung ist das mittlere spontane Membranpotential vor Krampfbeginn eingezeichnet

A. Spontanaktivität, dann Reizung 10,5 pro sec im unspezifischen kontralateralen Thalamus. Die Reizartefakte sind durch Punkte markiert. Am Ende der Reizserie Krampfentladungen hoher Frequenz, nach Reizende (Pfeil) tonische Krampfentladungen mit rhythmischen schnellen Depolarisationswellen. Das Ende der Reizserie ist der zeitliche Bezug für die weiteren Registrierungen
B. Nach 8 sec stärkere mittlere Depolarisation, die Depolarisationswellen sind etwas langsamer geworden, abortive Aktionspotentiale entstehen noch, am Ende von B Übergang in die klonische Phase
C. 27 sec nach Reizende. In der klonischen Phase mittlere Membrandepolarisation 23 mV, langsame Depolarisationswellen im Abstand von 250—500 msec überlagert. Im EEG langsame polyphasische Wellen größerer Amplitude. Die Depolarisationswellen sind von sägezahnförmigen raschen Potentialen überlagert

D. Ende der klonischen Phase. Das mittlere Membranpotential nähert sich wieder dem Spontanpotential vor Krampfbeginn. Die Hyperpolarisationswellen im Anschluß an die Depolarisation überschreiten deutlich den spontanen Wert. Ende des Krampfes; es tritt eine Hyperpolarisation von fast 20 mV unter dem spontanen mittleren Membranpotential vor Krampfbeginn ein

E. 98 sec nach Reizende treten die ersten Aktionspotentiale wieder auf. Sie entstehen durch Depolarisationswellen von 120—180 msec Intervall. Die Entladungsschwelle für die Zellentladungen liegt im Mittel deutlich unter der Schwelle vor Krampfbeginn

F. Reaktion auf Lichtblitze (Pfeile) und auf akustischen Reiz (AK, lautes Händeklatschen in ca. 1 m Distanz)

dann die Entladungsfrequenz ziemlich rasch wieder ab, so daß in Abb. 1 B bei stärkerer Membrandepolarisation eine Entladungsruhe der Somamembran auftrat. Wir bezeichnen diese wie HODGKIN u. a. als *Inaktivierung der Zellentladung in Depolarisation*. Im EEG war zu diesem Zeitpunkt die „klonische“ Phase erreicht (Abb. 1 C). Synchron mit den Krampfwellen wurden hierbei Depolarisationswellen der Zellen registriert, die von schnelleren Schwankungen überlagert waren. Diese raschen Membranpotentialschwankungen sind vermutlich einzelne excitatorische postsynaptische Potentiale (EPSPs), die durch synchrone synaptische Aktivierung zustande kommen. Die intracellulär registrierten Krampfwellen dagegen stellen die *Summe aller postsynaptischen Potentiale* dar. Parallel zu den Krampfwellen im EEG erhöhten sich die Dauer der intracellulären Depolarisationswellen und die Pause zwischen den Depolarisationswellen gegen Ende der klonischen Phase des Krampfanfalls (Abb. 1 D). Die repolarisierenden Potentiale nach den Depolarisationswellen verschoben sich gegen Ende der klonischen Phase immer mehr in Richtung auf den spontanen Membranpotentialwert vor Beginn des Krampfes. Nach der letzten Depolarisationswelle im Krampf trat im EEG die elektrische Stille auf und parallel dazu zeigten alle registrierten Zellen eine schnelle Repolarisation, die in ein Stadium der Hyperpolarisation der Membran im Vergleich zum mittleren Ausgangswert vor Beginn des Krampfanfalls überging. Da die Repolarisation nach den letzten intracellulären Depolarisationswellen vor dem Krampfende zunahm, wurde beim Beginn der nächsten Depolarisationswelle wieder der ursprüngliche Ausgangswert des Membranpotentials und die Entladungsschwelle vor dem Krampfanfall erreicht. Beim Durchgang durch diese Membranpotentialwerte traten wieder kleine Zellentladungen meist am Beginn der hohen Depolarisationswellen auf (Abb. 1 D).

Bei einigen Krämpfen sahen wir im EEG direkt nach Krampfende schnelle Oscillationen zwischen 40 und 50 Hz, für die keine ähnlichen Veränderungen bei den intracellulär registrierten Zellen als Korrelate festzustellen waren.

Die Phase stetiger Hyperpolarisation nach Krampfende, in der keine depolarisierenden Oscillationen des Membranpotentials der Zellen zu beobachten waren, konnte gleich, kürzer oder länger als die Periode elektrischer Stille im EEG sein. Dieser Befund weist darauf hin, daß die Reaktivierung corticaler Membranprozesse nach einem Krampf eine erhebliche zeitliche Streuung hat. Nach der elektrischen Stille im EEG traten an den Zellen mit zunehmender Frequenz und Amplitude kleinere depolarisierende Oscillationen des Membranpotentials auf, das 25–30 sec später schließlich wieder den Ausgangswert vor Krampfbeginn erreichte. Die Entladungsschwelle wurde jedoch zunächst relativ selten erreicht (Abb. 1 E). 100–200 sec nach Krampfende hatte sich im EEG wieder

ein normales Muster ausgebildet, das jenem vor Krampfbeginn entsprach; die Zellaktivität war aber erst ab der 3.—5. min nach Krampfende wieder normalisiert.

Vergleicht man die mittlere Entladungsschwelle vor Krampfbeginn und nach dem Krampf, so zeigte sich eine deutliche *Schwellensenkung* für die ersten Entladungen in der Hyperpolarisationsphase um 3—5 mV unter den „spontanen“ Schwellenwert vor Krampfbeginn (Abb. 1 A, E).

Eine quantitative Auswertung ist in Abb. 2 A dargestellt: 40 sec nach Krampfbeginn war am Ende der klonischen Phase eine maximale Depolarisation des Membranpotentials von 40 mV über dem präkonvulsiven Ausgangswert erreicht. Mit dem Eintreten der elektrischen Stille im EEG kam es nach einer schnellen Repolarisationsperiode von 4 sec Dauer zu einer Hyperpolarisationsphase von etwa 20 sec Dauer. Die Hyperpolarisation betrug hierbei maximal 20 mV über dem mittleren „spontanen“ Ausgangswert vor Krampfbeginn. Nach elektrischen Einzelreizen im kontralateralen Thalamus beobachteten wir in Übereinstimmung mit LUX u. KLEE nach einer kurzen Depolarisationswelle mit 1—3 aufgesetzten Entladungen eine 80—300 msec dauernde Hyperpolarisationswelle, die von einer zweiten Depolarisationswelle mit erhöhter Entladungsfrequenz gefolgt war. Die Amplitude solcher poststimulatorischen Hyperpolarisationswellen entsprach im maximalen Fall gerade der Hyperpolarisation nach einem generalisierten Krampfanfall. Wir deuten diesen Befund mit der Annahme, daß in beiden Fällen das Kalium-Gleichgewichtspotential der Zellmembran erreicht wurde. Der spontane Ausgangswert des Membranpotentials vor Krampfbeginn ist also nicht mit einem „Ruhepotential“ identisch, da im spontanen Zustand die Zellen unter ständiger synaptischer Aktivierung stehen, wobei offenbar die Summe der erregenden EPSPs größer ist als die Summe der hemmenden IPSPs.

Die in Abb. 1 und 2 A gezeigten Befunde sind typisch für das Verhalten der intracellulär während eines generalisierten Krampfanfalles registrierten corticalen Nervenzellen. Die Höhe der mittleren Depolarisation während der tonischen und klonischen Phase des Krampfanfalles variierte von Zelle zu Zelle. Diese Differenz bedingte eine gewisse Streuung des Zeitpunktes, in dem eine Inaktivierung der Zellentladungen durch Depolarisation zu beobachten war. Für alle untersuchten Zellen galt jedoch, daß diese Inaktivierung der Zellentladungen durch Depolarisation in der zweiten Hälfte der klonischen Phase erreicht war. In Abb. 2 D sind die quantitativen Messungen an einer Zelle gezeigt, an der früher als an der in Abb. 2 A gezeigten Zelle eine rasche Depolarisation und eine Inaktivierung der Zellentladungen festzustellen war.

Betrachtet man extracelluläre Registrierungen von Axonen in der weißen Substanz unter der somatosensorischen Hirnrinde während der

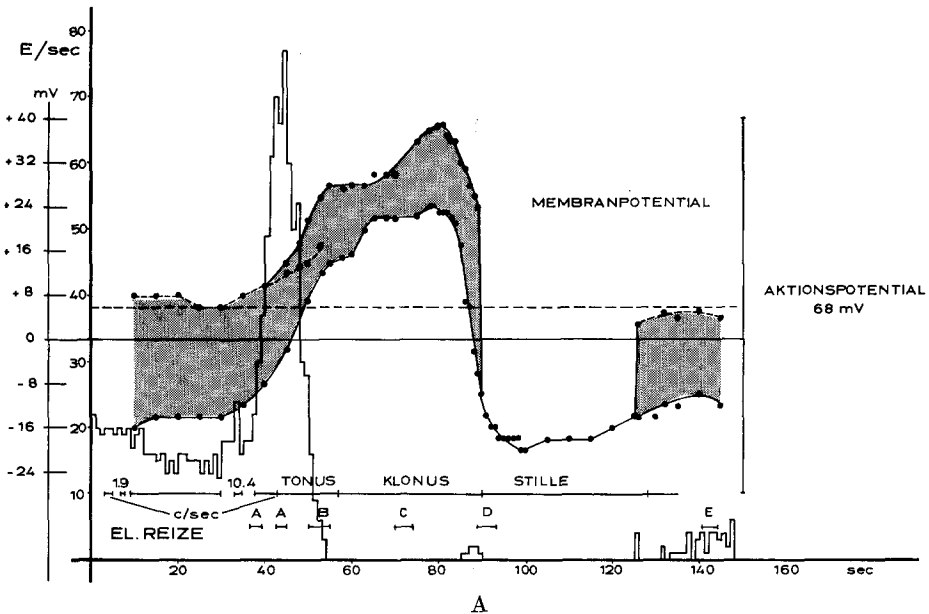


Abb.2 A. Verlauf der Entladungsrates, des Membranpotentials und der Entladungsschwelle vor, während und nach einem generalisierten Krampfanfall. Es handelt sich um Messungen an der gleichen Zelle, die in Abb.1 gezeigt ist. Die mittlere Spontanaktivität vor Beginn des Krampfes lag bei 20 Entladungen pro sec. Bei Reizung im kontralateralen unspezifischen Thalamus mit 1,9 Reizen pro sec sank die mittlere Entladungsfrequenz auf 14 Entladungen pro sec ab. Zur Einleitung des Krampfes wurden zwei Reizperioden mit 10,4 Reizen pro sec benutzt. Die Reizung ist durch Balken dargestellt. Die in Abb.1 gezeigten Ausschnitte sind ebenfalls durch Balken dargestellt und durch Buchstaben markiert. Die mittlere Entladungsrates, für jeweils 1 sec ausgezählt, stieg während der tonischen Phase des Krampfes auf max. 76 Entladungen pro sec an, während der klonischen Phase bestand eine völlige Inaktivierung der Zellentladungen. Das mittlere „spontane“ Membranpotential in der letzten Minute vor Krampfbeginn ist eingezeichnet als Wert Null ($= -72$ mV). Gestrichelt ist die mittlere Entladungsschwelle vor Krampfbeginn. In den Thalamusreizperioden vor Krampfbeginn ist diese Schwankung des Membranpotentials aufgrund von De- und Hyperpolarisationswellen im Vergleich zu spontanem Verhalten erhöht. Gemessen wurde jeweils der höchste und der niedrigste Membranpotentialwert. In der Hyperpolarisationsphase nach Krampfende traten keine Potentialschwankungen auf. Daher war in diesem Fall der höchste und niedrigste Wert identisch

klonischen Phase des Krampfanfalls, so findet man im Gegensatz zu den Zellentladungen bei fast allen Axonen auch während der Endphase des klonischen Teils eines generalisierten Krampfes noch rhythmische Entladungssalven (FREDERKING, 1967). Dieser Befund spricht dafür, daß während der späten Depolarisationswellen keine Inaktivierung der fortgeleiteten Entladungen eines Neurons eintritt, auch wenn die Soma-

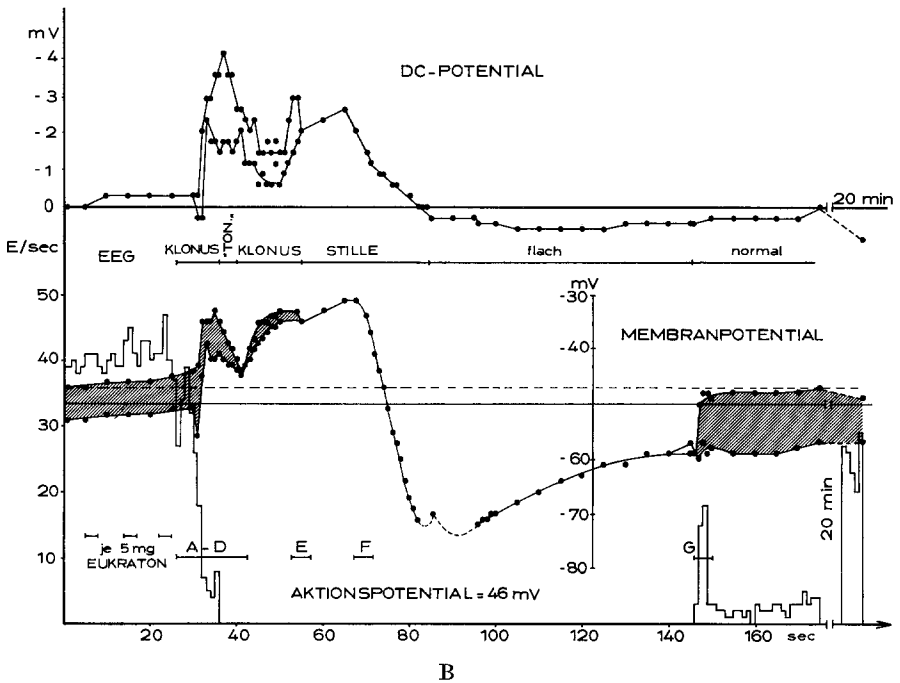


Abb. 2 B. Gleiche Darstellung für eine andere Nervenzelle aus dem sensomotorischen Cortex der Katze. Durch 15 mg Eukraton i.v. ausgelöster generalisierter Krampf. In diesem Fall kam es an der registrierten Nervenzelle zu keiner Zunahme der Entladungsfrequenz im tonischen Teil des Krampfes, sondern sehr rasch durch starke Depolarisation zu einer Inaktivierung der Zellentladungen. Neben der Schwankung des Membranpotentials ist das epicortical registrierte DC-Potential eingezeichnet. Die Polarisationsrichtung bei dieser Zeichnung ist so, daß Negativierung des DC-Potentials nach oben weist. In Wirklichkeit verlaufen also Membranpotential und corticales DC-Potential spiegelbildlich

membran durch Depolarisation inaktiviert ist. Vermutlich verschiebt sich der Entstehungsort für fortgeleitete Aktionspotentiale vom initialen Segment auf einen der ersten Ranvierschen Schnürringe in der Nähe der Zelle (siehe S. 332).

b) *Abortive Elektrokrämpfe*. Als abortive Krämpfe werden hier alle jene Anfälle bezeichnet, die nach repetitiver elektrischer Reizung entstanden sind, nur relativ kurze Zeit dauerten und sich nicht über beide Hemisphären generalisierten. Im EEG traten langsame Wellen (4—8 pro sec) auf, die von der weiter bestehenden schnellen Aktivität (15—80 pro sec) überlagert waren (siehe auch JUNG, 1949). Steile langsame Krampfpotentiale mit hoher Amplitude fehlten. Nach dem Ende des Anfalls entstand keine elektrische Stille. „Electro-decremental seizure“ (MEYER

u. Mitarb., 1966) ist ein anderer Ausdruck für die gleiche Erscheinung. Es handelt sich in unseren Experimenten vermutlich um fokale Anfälle am Reizort (Thalamus), deren Krampfaktivität nur teilweise in den Cortex projiziert wurde.

Zwei corticale Nervenzellen wurden während fünf solcher Anfälle intracellulär registriert. Das corticale EEG war zwischen 4 und 25 sec,

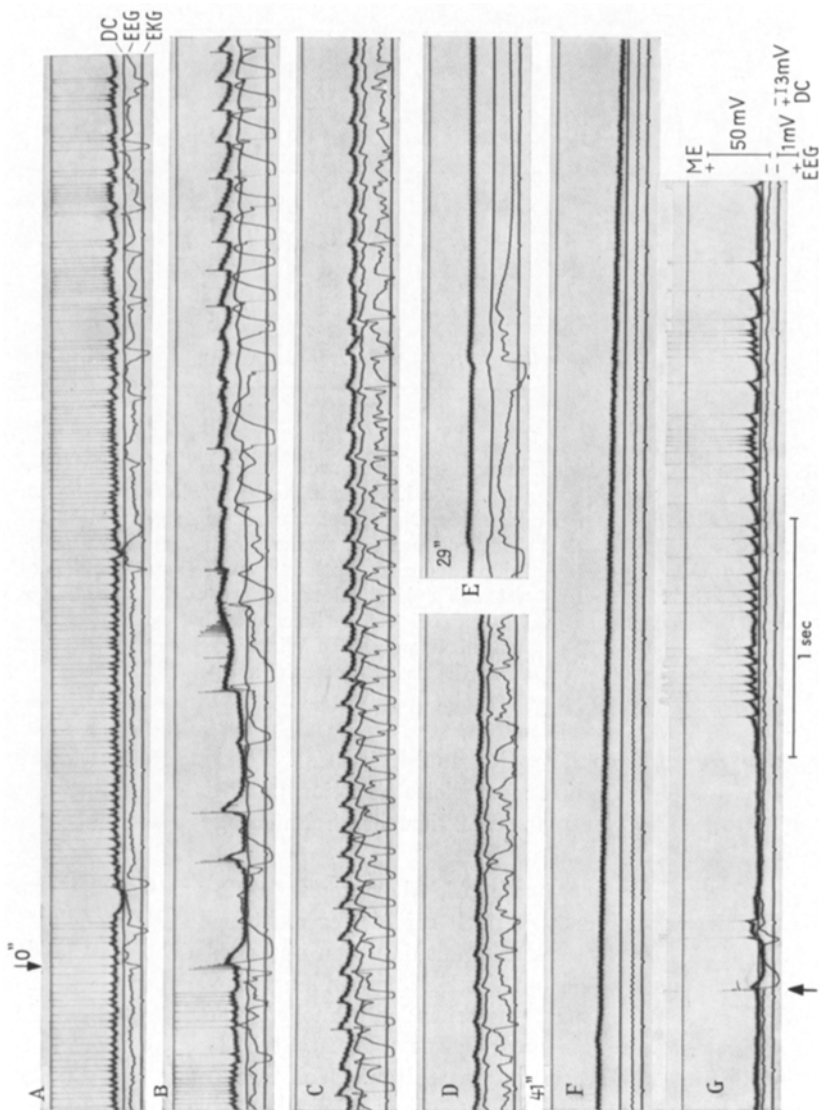


Abb. 3 (Legende siehe S. 323)

im Mittel 17 sec, verändert. Beide Nervenzellen wurden auch im generalisierten Krampf registriert und zeigten dabei die oben beschriebenen typischen Veränderungen der Potentiale. Die repetitive Thalamusreizung war bei diesen zwei Nervenzellen zunächst von einer Hemmphase von 1,8 sec gefolgt (Abb. 4). Danach setzte eine Entladungstätigkeit erhöhter Frequenz ein. Für die Dauer des Anfalls blieb die mittlere Entladungsfrequenz in vier von fünf abortiven Fällen erhöht. In einem Fall ging die Entladungsfrequenz leicht zurück, während sie wenige Minuten später im folgenden abortiven Elektrokrampf bei der gleichen Zelle zunahm. Im nicht generalisierten Krampf verhalten sich die corticalen Zellen also recht unterschiedlich, was früher von MATSUMOTO u. AJMONE MARSAN (1964) und FREDERICK u. PETERSEN (1965) schon beschrieben wurde. Bei allen untersuchten Abortivkrämpfen ist die Änderung der intracellulär und extracellulär gemessenen Entladungsfrequenz der

Abb. 3A—E. *Neuron des sensomotorischen Cortex der Katze in einem durch Eukraton ausgelösten generalisierten Krampf.* Außer der intracellulären Registrierung sind der Wert für das Bezugspotential 0, das corticale Bestandspotential (DC), das Elektroencephalogramm (EEG) und das Elektrokardiogramm (EKG) mit sehr kleiner Verstärkung aufgezeichnet. Die Herzschlagfrequenz betrug vor Beginn des Anfalls 3,3 pro sec. Sie nahm bis zu Krampfende auf 4,0 pro sec zu (F) und fiel dann (G) wieder auf 3,3 pro sec ab

A. Durch die *Eukraton-Injektion* ist die Spontanaktivität des Neurons auf 25 bis 30 Entladungen pro sec gesteigert. Bei Pfeil (als 0 Sekunden markiert) erste Krampfpotentiale. Man sieht, wie während der langsamen Nachschwankung im EEG eine Hemmphase am Neuron auftritt. 2 sec später steigt die mittlere neuronale Aktivierung an, die mittlere Depolarisation der Zellmembran nimmt zu. Die Entladungsrate der Zelle steigt auf 35—45 Entladungen pro sec. Im EEG nun generalisierte Krampfwellen

B. Sofort anschließende Registrierung. Es treten im EEG hohe polyphasische Krampfpotentiale mit langsamen Nachschwankungen auf. Jetzt am Membranpotential hohe Depolarisationswellen. Durch Depolarisation der Membran entlädt die Zelle nur noch mit reduzierten Aktionspotentialen; wahrscheinlich handelt es sich nur noch um Entladungen des initialen Segmentes. Am Ende von B 8-pro-sec-Krampfwellen (spike-wave-Muster), an der Zelle gleichfrequente Depolarisationswellen mit abortiven Entladungen, die etwa synchron mit den EEG-Spikes einhergehen

In C nimmt die mittlere Membrandepolarisation noch etwas zu. EEG-Wellen und Depolarisationswellen der Zellmembran werden schneller (10 pro sec)

In D verlangsamen sich die Krampfwellen im Elektroencephalogramm und werden unregelmäßiger. An der Membran treten dennoch relativ kleine Depolarisationswellen auf

E. 29 sec nach Krampfbeginn Inaktivierung in Depolarisation. Es setzt jetzt die Repolarisationsphase ein, die in F abgeschlossen wird; in G bei Pfeil elektrischer Einzelreiz im kontralateralen Thalamus. Es kommt zu einem kurzen EPSP mit einer Zellentladung, einer leichten Nachhyperpolarisation und einer zweiten Depolarisationswelle mit zwei Entladungen. 1 sec später treten gehäuft EPSPs mit Entladungen der Zelle auf. Der overshoot der Zellentladung über 0 ist deutlich größer als vor dem Krampfbeginn

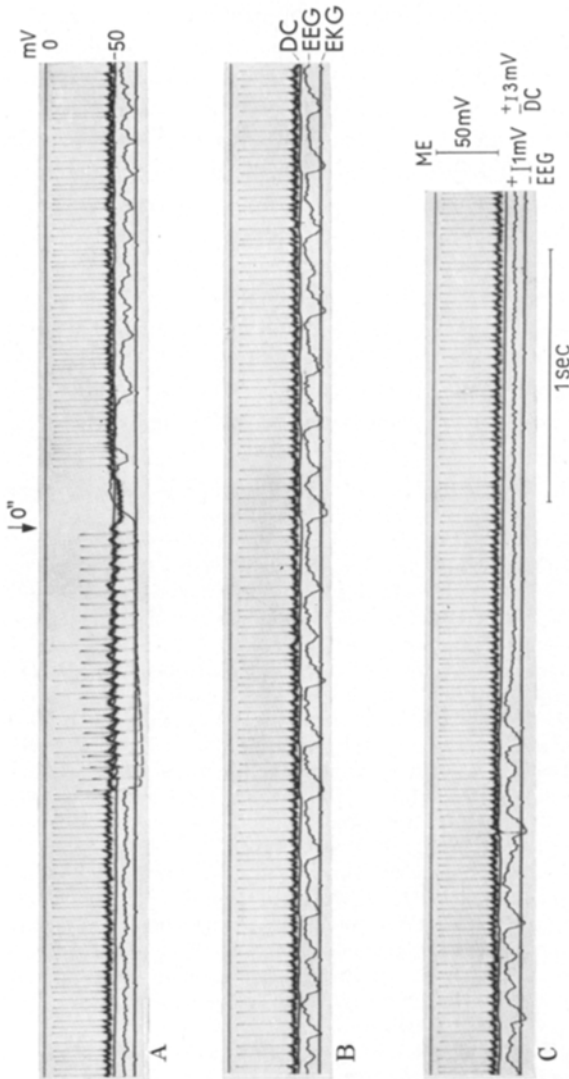


Abb. 4. Intracelluläre Registrierung aus einer corticalen Nervenzelle während eines abortiven Krampfes. In A Registrierung der Spontanaktivität; dann 23 elektrische Reize (1 msec Dauer, Reizperiode 1 sec) im kontralateralen Thalamus. Hemmung der Zellentladung während der Reizung und Nachhyperpolarisation nach Reizende. Im Anschluß daran erhöht sich die Zellaktivität für etwa 1 sec und sinkt danach im Vergleich zur Entladungsrate vor der Reizung etwas ab, während im EEG langsame Theta-Wellen auftreten. Nach Ende der Periode hoher Theta-Wellen bildet sich wieder ein flaches, hochfrequentes EEG aus, die mittlere Entladungsrate der Zelle steigt wieder an

corticalen Nervenzellen viel weniger deutlich als im generalisierten Krampf. Es treten zwar parallel mit den EEG-Wellen bei einem Teil der Zellen intracelluläre Depolarisations- und Hyperpolarisationswellen auf, jedoch fehlt eine länger anhaltende stetige Depolarisation des Membranpotentials. Ebenso ist die Höhe der Aktionspotentiale nicht vermindert. Alle diese Merkmale weisen darauf hin, daß bei einem großen Teil corticaler Nervenzellen während eines abortiven Anfalls offenbar

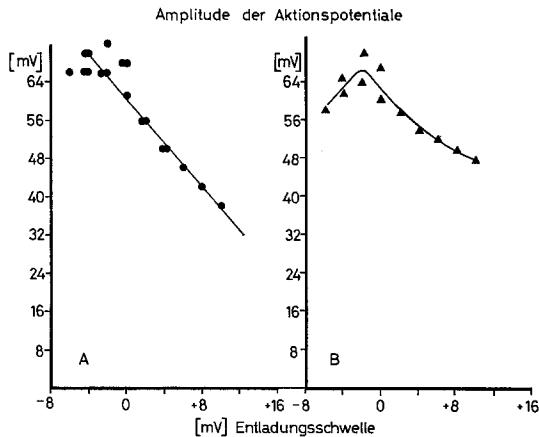


Abb.5. Quantitative Beziehungen zwischen der Amplitude des Aktionspotentials (Ordinate, Mittelwerte) und der mittleren Depolarisation bzw. Hyperpolarisation des spontanen Membranpotentials (Abszisse, 0 = ca. -60 mV) während und nach einem generalisierten Krampf. In A (links) ist die Amplitude des Aktionspotentials über dem Schwellenwert eingetragen, in B (rechts) die Amplitude des Gipfelpunktes des Aktionspotentials bezogen auf das spontane Membranpotential vor Beginn des Krampfes

keine stärkeren Änderungen der Natrium- bzw. Kaliumleitfähigkeit der Membran und der chemischen Prozesse des synaptischen Transmittersystems auftreten.

c) *Chemisch ausgelöste generalisierte Krämpfe*. Generalisierte Krämpfe dieser Art lösen im Prinzip sehr ähnliche Änderungen des Membranpotentials und der mittleren Aktivierung corticaler Nervenzellen aus, wie sie für den elektrisch induzierten generalisierten Krampf oben beschrieben wurden. Wenige Sekunden nach dem Auftreten der ersten Krampfwellen war auch bei den corticalen Nervenzellen das normale Entladungsmuster verändert (Abb.3A). Es entstanden hohe Depolarisationswellen im Membranpotential, denen sehr frequente Aktionspotentiale reduzierter Amplitude überlagert waren. Das Stadium der Inaktivierung durch Depolarisation wurde meist *schneller* erreicht als bei elektrisch ausgelöstem Krampf. Den Depolarisationswellen folgten teilweise Perioden längerer Hyperpolarisation (Abb.3B). Die Depolarisationswellen sind sehr ähnlich den „paroxysmal depolarisation shifts“, die MATSUMOTO (1964) bei lokaler Penicillinapplikation beobachtete. Zum Teil traten noch Entladungen reduzierter Amplitude während dieser Phase auf; dann war im EEG ein schnelles spike-wave-Muster festzustellen. Die Krampfspitze fiel hierbei jedesmal zeitlich mit dem schnellen Beginn der Depolarisationswelle und der Zellentladung reduzierter Amplitude zusammen (Abb.3D).

d) *Pathologische Erregungsausbreitung.* An Tieren, die mit Eukraton vorbehandelt waren, konnte in den Krampfintervallen eine Ausbreitung der Erregung von sensorischen Reizen in die sensomotorische Rinde festgestellt werden. Abb. 1F demonstriert die Reaktion einer Zelle des sensomotorischen Cortex auf Licht-Blitzreize verschiedener Frequenz und auf akustische Reize. Nach dem Reiz kam es zu einer kurzen Depolarisationswelle und einer anschließenden langen Hyperpolarisation, die besonders bei den Blitzen von einer ausgeprägten zweiten Depolarisationswelle mit Zellentladungen gefolgt war. Im krampfbereiten Gehirn nehmen also, wie schon JUNG u. TÖNNIES angenommen haben, nicht nur die excitatorischen, sondern auch die inhibitorischen Prozesse zu. Insgesamt werden durch Krampfgifte die Membranoszillationen corticaler Zellen um den „normalen“ Spontanwert nach sensorischer Reizung also erhöht.

e) Die *Amplitude der Aktionspotentiale* corticaler Nervenzellen ist mit der Entladungsschwelle negativ korreliert. Wenn während des Krampfes eine Depolarisation der Membran auftritt, vermindert sich die Amplitude der Aktionspotentiale mehr als der Schwellenerhöhung entsprechend zu erwarten ist (Abb. 5). Diese Beobachtung weist vermutlich auf eine Abnahme des Na-Leitwertes der Membran hin (beginnende Inaktivierung).

2. Intracelluläre Ableitungen von Zellen ohne Aktionspotentiale (Gliazellen)

Beim Durchstechen der Hirnrinde mit der Mikroelektrode fanden wir relativ häufig 60–90 mV hohe Membranpotentiale ohne postsynaptische Potentiale oder Spontanentladungen. Bei solchen „stummen Zellen“ (inactive cells, SUGAYA u. Mitarb., 1964) fehlten die Antworten auf Thalamusreizungen nahezu völlig. Bei direkter corticaler Reizung antworteten diese „stummen Zellen“ mit einer Änderung des Membranpotentials, die mit dem von ORKAND u. Mitarb., 1966 an der Amphibienglia beschriebenen Verhalten Ähnlichkeit hatte. *Nach einem corticalen Einzelreiz fiel das Membranpotential ohne meßbare Latenzzeit innerhalb von 5–8 msec um 5–10 mV ab* (Abb. 6A). Die *Repolarisation* verlief nicht genau exponentiell, sie war insgesamt innerhalb von 1–2 sec beendet. Der zeitliche Verlauf der Repolarisation nach frequenter Serienreizung war länger als nach Einzelreizung. Bei repetitiver Reizung und einem Reizabstand, der kleiner als 100 msec war, summierten sich die einzelnen Depolarisationen stufenförmig, wobei innerhalb einer Reizserie die Stufenhöhe mit der Depolarisation kleiner wurde. Insgesamt konnte dadurch das Membranpotential um mehr als 25 mV abnehmen (Abb. 6B–D). Ein solcher Befund wurde ebenfalls von ORKAND u. Mitarb. an der Amphibienglia beschrieben. Die Aktivierung nach elektrischer Thalamusreizung erreichte die „stummen Zellen“ offenbar nur indirekt

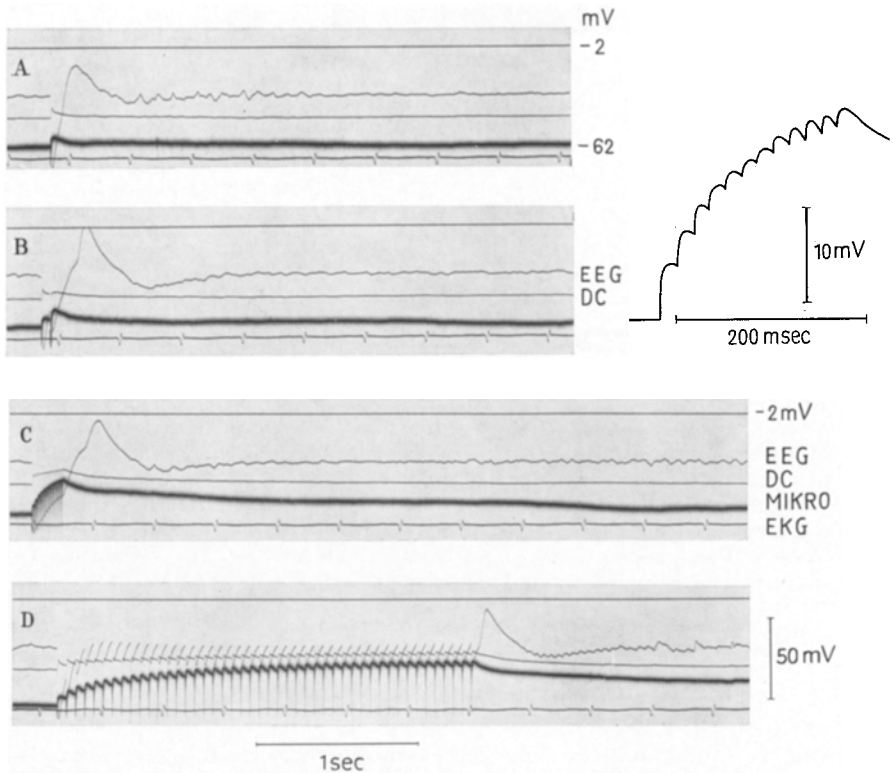


Abb. 6 A—D. *Intracelluläre Registrierung aus einer Gliazelle.* Das Membranpotential lag in diesem Fall bei -62 mV. Auf der Registrierung befindet sich ein Bezugswert (-2 mV), das EEG, das corticale DC-Potential, die Mikroelektrodenregistrierung aus der Gliazelle und das EKG

A. Reaktion auf direkten corticalen Einzelreiz (0,5 msec Dauer) in unmittelbarer Nachbarschaft der registrierten Stelle

B. Doppelreizung. Man sieht, wie die Membrandepolarisationen sich bei Doppelreizung überlagern. Reizintervall 50 msec

C. Reizserie aus 12 corticalen Reizen, Reizfrequenz 68 pro sec. Auch hier kommt es zu einer Überlagerung der Depolarisation durch jeden Einzelreiz. Rechts oben ist diese Phase vergrößert dargestellt

D. Direkte corticale Reizung. Reizserie von 2,5 sec Dauer, 17 Reize pro sec. Man sieht in der Mikroelektrodenregistrierung, daß nach etwa 1,8 sec ein Plateau erreicht wird. Die Höhe der Depolarisation der Zellmembran auf jeden Einzelreiz nimmt ab, je höher die mittlere Depolarisation der Zellmembran ist. Die Repolarisationsphase nach einer Reizserie dauert umso länger, je höher die Depolarisation war

über eine elektrotonische Ausbreitung nach synaptischer Aktivierung anderer corticaler Nervenzellen und trat daher im Vergleich zum direkten elektrischen Cortexreiz mit längerer Latenz und stark abgeschwächt ein.

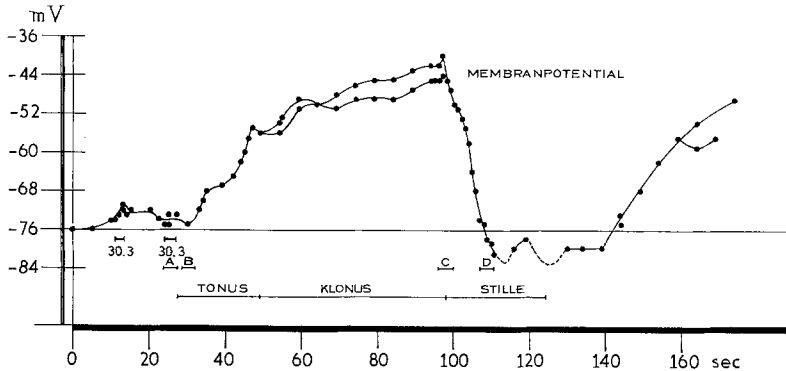


Abb. 7. Verlauf des Membranpotentials einer Gliazelle während eines elektrisch ausgelösten Krampfanzalles. Der Krampf wurde durch zwei kurze Reizserien mit jeweils 30,3 Reizen pro sec ausgelöst. Die EEG-Phasen (Tonus, Klonus, elektrische Stille) sind schematisch eingezeichnet. Bis zum klonischen Teil des Krampfes ließen sich keine Schwankungen des Membranpotentials der Gliazelle feststellen. Dann traten während des Klonus kleine Schwankungen auf. Der jeweils höchste und der niedrigste Wert sind eingezeichnet. Messungen im Mittel alle 2–3 sec. Der Verlauf der Depolarisation der Gliazelle ist im Vergleich zum mittleren Membranpotential corticaler Nervenzellen insgesamt meist etwas verzögert

LI (1959), PHILLIPS (1956) und TASAKI u. CHANG (1958) haben Membranpotentiale ohne Aktionspotentiale in der Hirnrinde beschrieben und vermutet, daß es sich hierbei um Registrierungen von Gliazellen handelt. Aufgrund der Übereinstimmung unserer Reizresultate an solchen Zellen im Vergleich mit der Registrierung an der Amphibienglia (ORKAND u. Mitarb., 1966) halten wir diese Interpretation für sehr wahrscheinlich. Als weitere Quelle solcher Membranpotentiale ohne Aktionspotentiale kämen corticale Nervenzellen vom Typ Golgi II in Frage, die nur kurze Axone haben und daher zur Signalübertragung im Axon nicht notwendigerweise Aktionspotentiale bilden müssen. Gegen diese Interpretation spricht allerdings die Häufigkeit, mit der man bei einem Durchstich durch die Hirnrinde mit einer ultrafeinen Mikropipette Membranpotentiale von „stummen Zellen“ registrieren kann. Eine endgültige Klärung der Quellen für Membranpotentiale ohne Zellentladungen werden Registrierungen aus einem Gebiet bringen, das frei von corticalen Nervenzellen ist. Solche Untersuchungen können z.B. bei einer experimentellen Gliose der Hirnrinde vorgenommen werden.

Im Elektrokampf waren die langsamen Änderungen des Membranpotentials der Gliazellen denen ähnlich, die oben für Nervenzellen beschrieben wurden (Abb. 7). Nach der Phase der repetitiven Thalamusreizung beim Krampfbeginn nahm das Membranpotential vorübergehend leicht zu, dann setzte eine stetige Depolarisation ein, die ihr Maximum

am Ende des Krampfes erreicht hatte. Mit dem Eintreten der elektrischen Stille fand eine schnelle Re- und Hyperpolarisation statt. Bei der in Abb. 7 ausgewerteten Zelle betrug die maximale Depolarisation 36 mV während des klonischen Teils des Krampfes, die Hyperpolarisation nach Krampfende 6–8 mV bei einem spontanen Membranpotential von -76 mV.

3. Corticale Gleichspannung (DC-Potential) und intracelluläre Membranpotentiale

In den letzten Jahren hat sich das Interesse der experimentellen Neurophysiologen, die sich mit intracellulären Messungen an corticalen Nervenzellen beschäftigen, vorwiegend auf die Beziehung zwischen postsynaptischen Potentialen (EPSPs und IPSPs) und dem EEG konzentriert (z. B. LUX u. KLEE, 1962; KLEE, OFFENLOCH u. TIGGES, 1965; PURPURA u. Mitarb., 1964; CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966a, b). Besonders durch die Berechnung der Kreuzkorrelation zwischen corticalem Reaktionspotential und postsynaptischen Potentialen bzw. zwischen spontanen Wellen und Strychninwellen im EEG und De- und Hyperpolarisationswellen in der Nervenzelle wurde ein zeitlicher und vermutlich auch kausaler Zusammenhang zwischen EEG und postsynaptischen Membranschwankungen einzelner Nervenzellen bewiesen (KLEE, 1966; CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966). Unsere Untersuchungen bestätigen diese Befunde.

In dieser Arbeit seien besonders die Beziehungen zwischen der *Gleichspannungskomponente im EEG* (corticales DC-Potential) und dem mittleren *Membranpotential corticaler Zellen* während des Krampfes dargestellt. Das corticale Bestandpotential verschiebt sich im generalisierten Krampfanfall vom „Indifferenzniveau“ (CASPER, 1958) vor dem Krampfbeginn nach negativ, d. h. es tritt eine Negativierung der ganzen Hirnrinde gegenüber dem Bezugspunkt am Nasenknochen ein. Diese Negativierung lag in unseren Experimenten zwischen 1,0 und 5,5 mV im Mittel bei 2,9 mV. Nach dem Ende des Anfalls und dem Auftreten der elektrischen Stille im Elektroencephalogramm kehrte das corticale DC-Potential mit einer mittleren Zeitkonstante von 2,5 sec zum spontanen Indifferenzniveau vor Krampfbeginn zurück. In einigen Fällen verschob sich das DC-Potential während der elektrischen Stille im Vergleich zum Ausgangswert um maximal 1,0 mV nach positiv.

Vergleicht man die Verschiebung des corticalen DC-Potentials mit der mittleren Veränderung des intracellulär gemessenen Membranpotentials corticaler Nervenzellen (Abb. 2B), so ergibt sich eine überraschende Parallelität. *Im Krampf ist die Abnahme der Negativität im Zellinnern (Depolarisation) von einer Negativierung der Hirnrinde begleitet.* Nach dem Eintreten der elektrischen Stille kehren beide Größen etwa gleich

schnell zum Ausgangswert zurück. In der Hyperpolarisationsphase der Zelle nach Krampfende während der elektrischen Stille im EEG bewegte sich das DC-Potential in einigen Fällen nach positiv. Das mittlere Membranpotential corticaler Nervenzellen sowie corticaler Gliazellen und das corticale DC-Potential verhielten sich also während und nach einem Krampf nahezu spiegelbildlich.

Im abortiven Elektrokampf kam es bei nur geringfügigen Änderungen des Membranpotentials ebenfalls nur zu einer sehr geringen Verschiebung des corticalen Bestandspotentials um maximal 0,5 mV nach negativ (Abb. 4). Wellen oder geringfügige Änderungen der mittleren Membranpolarisation korrespondieren also wiederum mit einer nur geringen Verschiebung des corticalen DC-Potentials.

Diskussion

Durch einen elektrischen Krampfanfall ändern sich alle drei bioelektrischen Größen, die sich bei intracellulärer Ableitung an den Nervenzellen unterscheiden lassen: Das mittlere *Membranpotential*, die durch synaptische Aktivierung ausgelösten excitatorischen oder inhibitorischen *postsynaptischen Potentiale* und die *Aktionspotentiale*.

Zu Beginn eines generalisierten Krampfanfalls nimmt die synaptische Aktivierung zu, wobei sowohl größere excitatorische postsynaptische Potentiale wie auch größere inhibitorische postsynaptische Potentiale festzustellen sind. Insgesamt verschiebt sich allerdings das mittlere Niveau, um welches Depolarisations- und Hyperpolarisationswellen schwanken, in Richtung zur Depolarisation. Dadurch nimmt die mittlere Aktivierung der corticalen Zellen — gemessen als mittlere Impulsfrequenz — zu Beginn des Krampfanfalles stark zu. Aus Untersuchungen von FREDERKING (1967) kann geschlossen werden, daß im Mittel eine 5- bis 8fach höhere Aktivierung der corticalen Nervenzellen während der ersten 20 sec des generalisierten Krampfanfalls vorliegt im Vergleich zum Spontanzustand des wachen Gehirns. Eine einzelne Zelle kann ihre Entladungsfrequenz in der tonischen Phase vorübergehend bis auf das 20fache der spontanen Entladungsfrequenz steigern.

Während des Krampfes, insbesondere während des klonischen Teils, nimmt die positive Korrelation zwischen EEG-Wellen und De- und Hyperpolarisationswellen im Vergleich zum spontanen Zustand erheblich zu. Dies ist schon durch frühere Untersuchungen (z. B. KANDEL u. SPENCER, 1961; SAWA u. Mitarb., 1963; GOLDENSOHN u. PURPURA, 1963; FREDERKING u. PETERSEN, 1965; CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966) bekannt. Diese für die Interpretation des EEG wichtige Beobachtung soll daher hier nicht weiter diskutiert werden.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, daß sich corticale *Gliazellen* mit hoher Wahrscheinlichkeit gleichartig im mittleren Membranpotential

verhalten wie corticale Nervenzellen. Diese Beobachtung läßt den Schluß zu, daß ähnliche Ionenverschiebungen wie an Nervenzellen auch an Gliazellen auftreten. Damit läßt sich jedoch die Hypothese, daß Gliazellen funktionell den Extracellulärraum der Nervenzellen darstellen (SVAETICHIN u. Mitarb., 1961), nicht mehr aufrechterhalten. Die Beziehungen von Nervenzellen und Glia sind von KUFFLER u. NICHOLLS (1966) ausführlich dargestellt.

Wenn sich im Krampf corticale Nervenzellen und Gliazellen gleichartig verhalten, so lassen sich bestimmte Voraussagen über Ionen- und Wasserverschiebungen im Gehirn während des Krampfes machen. Diese Berechnungen sollen in einer zweiten Mitteilung dargestellt werden (GLÖTZNER u. GRÜSSER, 1968). Man muß annehmen, daß durch die erhöhte Depolarisation und den Anstieg der Impulsfrequenz corticaler Neurone zunächst Natriumionen aus dem Extracellulärraum vermehrt in die Nervenzellen eintreten, während Kaliumionen aus den Nervenzellen in den Extracellulärraum gelangen. Dadurch ändert sich der Natrium- bzw. Kaliumgradient für die Gliazelle und ihre Umgebung ebenfalls. So ist die Depolarisation der Gliazellmembran zu erklären. Nimmt man an, daß die Gliazellen den Ionentransport zwischen Extracellulärraum und Gehirncapillaren kontrollieren, die von den Gliafortsätzen in relativ großen Flächen umgeben sind, so wird man eine Veränderung des Elektrolyttransportes durch die Gliazellen während des Krampfanfalls voraussagen können.

Die größten Membranruhepotentiale von Gliazellen (ca. -90 mV) liegen bei dem Wert des Membranpotentials corticaler Nervenzellen unter stärkster synaptischer Hyperpolarisation. Unter diesen Bedingungen erreicht das Membranpotential corticaler Nervenzellen in unseren Versuchen zwischen -85 und -90 mV, was ähnlichen Messungen von LI (1959, 1963), LUX u. KLEE (1962), POLLEN (1964), PURPURA u. Mitarb. (1964) entspricht.

Aus den hier vorgelegten experimentellen Resultaten können einige Hinweise auf die membranphysiologischen Faktoren, welche den Verlauf eines Anfalls bestimmen, gewonnen werden. Während der tonischen Phase zu Beginn des Krampfes nimmt die Aktivierung corticaler Nervenzellen einmal deshalb rasch zu, weil die starke synaptische Aktivierung im Mittel eine erhöhte Natriumleitfähigkeit bewirkt. Dadurch kommt es zur Verschiebung des mittleren Membranpotentials in Richtung der Depolarisation. Die mittlere Entladungsfrequenz corticaler Neurone wird dann so hoch, daß der Natrium-Kalium-Pumpmechanismus nicht mehr leistungsfähig genug ist, alle in die Zelle eingeströmten Natriumionen gegen Kaliumionen auszutauschen. So kommt schließlich durch eine weitere erhöhte synaptische Aktivierung corticaler Nervenzellen untereinander ein sich selbst unterhaltender Depolarisationsmechanismus

zustande. Ist die Zellmembran bis zu 25–30 mV unter das Ruhepotential depolarisiert, so setzt eine teilweise Inaktivierung der Natriumleitfähigkeit ein, die von peripheren Nerven (HOGDKIN, 1964) und auch von Receptornervenzellen (TERZUOLO u. WASHIZU, 1962) bekannt ist. Die Abnahme der Amplitude des Aktionspotentials und die Abnahme der Anstiegssteilheit der Aktionspotentiale der Nervenzelle bei stärkerer Depolarisation ist wie die Zunahme der Schwelle ein Zeichen für die beginnende Inaktivierung der raschen Natriumleitfähigkeitsänderung (Abb. 5).

Die *Inaktivierung* der Aktionspotentiale an der Nervenzellmembran könnte eine Ursache sein, warum der Krampf von der tonischen in die *klonische Phase* übergeht. Unter „normalen Bedingungen“ entsteht ein Aktionspotential am initialen Segment des Axons, also an der Übergangsstelle zwischen Nervenzelle und Axon (siehe ECCLES, 1957). Im Stadium der Inaktivierung der Zellmembran ist auch das initiale Segment nicht mehr in der Lage, Aktionspotentiale zu bilden. Es ist allerdings wahrscheinlich, daß an weiter entfernten Ranvierschen Schnürringen der Axone solcher inaktivierter corticaler Zellen Aktionspotentiale entstehen. Ein direkter Beweis dafür wäre allerdings nur durch simultane intracelluläre Registrierung einer Nervenzelle und der Aktionspotentiale ihres Axons in größerer Entfernung zu erbringen.

Man kann jedoch aus dem Befund, daß in den meisten Axonableitungen in oder unterhalb des somatosensorischen Cortex auch während des Stadiums der Inaktivierung der corticalen Zellentladungen während der klonischen EEG-Wellen noch hochfrequente Entladungsgruppen vorhanden sind (FREDERKING, 1967), schließen, daß an den Axonen in einiger Distanz von der Nervenzelle durch elektrotonische Ausbreitung der Depolarisationswellen der Somamembran in das Axon während der klonischen Phase des Krampfes Aktionspotentiale ausgelöst werden. Ein solcher Mechanismus wurde direkt durch simultane intracelluläre und extracelluläre Registrierungen von TERZUOLO u. WASHIZU an der Stretch-Receptor-Zelle des Krebses nachgewiesen. Bei Inaktivierung der Zellentladungen durch starke Depolarisation ließen sich am Axon in einiger Distanz frequente Impulse nachweisen, wenn durch zusätzliche Dehnung der Receptordendriten ein Generatorpotential ausgelöst wurde.

Wenn die Impulsentstehung in der klonischen Phase an einem vom Zellkörper entfernten Ranvierschen Schnürring erfolgt, so ergeben sich daraus einige Konsequenzen. Durch elektrotonisches räumliches Dekrement wird die Höhe der Depolarisationswelle am Entstehungsort der Aktionspotentiale dann wesentlich geringer sein als an der Somamembran. Daraus ergibt sich, daß im Mittel die mittlere Entladungsfrequenz fortgeleiteter Entladungen in der klonischen Phase abnehmen muß. Da die Depolarisationswellen relativ langsam ansteigen, muß zum ande-

ren der Beginn der Impulsentstehung eines durch excitatorische Depolarisationswellen erregten Ranvierschen Schnürrings im Vergleich zur Impulsentstehung direkt am initialen Segment verzögert sein. Dieser zeitlich verzögernde Faktor für die corticale Erregungsbildung während des Krampfes könnte erklären, warum aus der tonischen Phase eine klonische Phase entsteht und warum die Depolarisationswellen zunehmend langsamer aufeinander folgen.

Im zweiten Teil der klonischen Phase ist weiter auffallend, daß die *Repolarisationsvorgänge* nach einer Depolarisationswelle stärker werden (Abb. 1 D). Die großen Repolarisationswellen sind vermutlich durch rekurrierende inhibitorische Kollateralen bedingt. Wir vermuten, daß in der klonischen Phase durch die Depolarisationswellen auch eine erhöhte Kalium-Leitfähigkeit der Membran auftritt, welche die Wirkung des synaptischen erregenden Transmitters überdauert, so daß sich für die Repolarisation rekurrierende inhibitorische Prozesse, die zu einer Erhöhung der Kalium- und Chlor-Leitfähigkeit führen, mit einer persistierenden erhöhten Kalium-Leitfähigkeit nach einer synaptischen Depolarisation überlagern.

Am Ende des klonischen Teils des Krampfes ist die mittlere synaptische Aktivierung der corticalen Nervenzellen offensichtlich geringer als zu Beginn des Krampfes oder in der ersten Phase des klonischen Teils. Dadurch entsteht schließlich keine Überlastung des Natrium-Kalium-Pumpmechanismus mehr. Die in die Zelle überschüssig eingeströmten Natriumionen werden gegen Kalium- bzw. H-Ionen ausgetauscht, die Gliazellen nehmen Kalium-Ionen aus den intercellulären Spalten auf, wodurch das Verhältnis der Kalium-Konzentrationen innen zu außen wieder erhöht wird. Dieser Prozeß führt zur postiktalen Hyperpolarisation und Hemmung der Zellentladungen.

Es kann vermutet werden, daß durch die starke synaptische Aktivierung während des generalisierten Krampfanfalls auch eine *Entleerung der Transmitter-Depots* auftritt, was ein weiterer Mechanismus zur Krampfbeendigung wäre. Diese Hypothese wird durch die Veränderung der Lichtaktivierung von Nervenzellen im visuellen Cortex der Katze gestützt. Nach einem generalisierten Krampfanfall ist für einige Minuten sowohl die Lichtreaktion der B-(on-center)-Neurone wie auch die Dunkelreaktion der D-(off-center)-Neurone erheblich reduziert.

Das corticale Bestandpotential. Das corticale DC-Potential ist bei einem generalisierten Krampfanfall ein fast getreues Spiegelbild der intracellulären Membranpotentialveränderung von Nervenzellen und Gliazellen. Treten im abortiven Anfall kleine Membranpotentialänderungen auf, so ändert das corticale DC-Potential sich auch relativ wenig; werden Glia- und Nervenzellen im generalisierten Krampf stark depolarisiert, so kommt es zu einer deutlichen und im zeitlichen Verlauf sehr

ähnlichen Negativierung des corticalen DC-Potentials. Man könnte daraus schließen, daß bei einer gleichartigen Membranpotentialverschiebung von corticalen Nerven- und Gliazellen sich das corticale Bestandpotential in entgegengesetzter Richtung verschiebt. Wie in einer früheren Arbeit (GLÖTZNER, 1967) jedoch dargestellt ist, kommt es im Zustand kürzerer Hypoxie an corticalen Nervenzellen zu einer Hyperpolarisation, während das corticale Bestandpotential ebenfalls eine Negativierung zeigt. Allerdings ist noch nicht bekannt, wie sich unter diesen experimentellen Bedingungen die corticalen Gliazellen verhalten. Die Konsequenz dieser Befunde ist die Feststellung, daß aus dem corticalen Bestandpotential allein nicht auf die Veränderung des mittleren Membranpotentials geschlossen werden kann.

In unseren Untersuchungen war das corticale DC-Potential nur eine von mehreren bioelektrischen Größen, die registriert wurden. Wir haben keine systematischen Messungen über die Entstehung des corticalen DC-Potentials angestellt. Wie in der folgenden Arbeit (GLÖTZNER u. GRÜSSER, 1968) noch näher gezeigt wird, läßt sich allerdings vermuten, daß das corticale DC-Potential mit Ionenverschiebungen zwischen Extracellulärraum, Gliazellen und Blut zusammenhängt. Hierfür erscheint uns die von TSCHIRGI u. TAYLOR (1958) aufgestellte These, daß vorwiegend Differenzen der H-Ionenkonzentration für das corticale Bestandpotential entscheidend sind, im Hinblick auf gleichartige Resultate bei Hypoxie und corticalen generalisierten Krämpfen recht plausibel.

Aus den in dieser Arbeit geschilderten quantitativen Daten über Membranpotentialveränderungen corticaler Glia- und Nervenzellen während und nach einem generalisierten Krampf lassen sich einige Berechnungen über Elektrolyt- und Wasserverschiebung in der Hirnrinde anstellen. Diese Überlegungen sollen in einer folgenden Arbeit (GLÖTZNER u. GRÜSSER, 1968) dargestellt werden.

Zusammenfassung

1. An Katzen in Encéphale-isolé-Präparation oder leichter Nembutalnarkose wurden intracelluläre Registrierungen von Nervenzellen und Gliazellen des senso-motorischen Cortex vorgenommen. Gleichzeitig wurden von der ipsilateralen und kontralateralen somatosensorischen Rinde EEG und corticale DC-Potentiale registriert, ferner das EKG. Generalisierte Krampfanfälle wurden durch elektrische Thalamus-Reizung oder i.v. Injektion von Eukraton hervorgerufen.

2. In der *tonischen Phase des Krampfes* depolarisierte das mittlere Membranpotential um 15–20 mV unter das spontane Membranpotential. Gleichzeitig kam es zu einer starken Aktivierung der Zellentladungen, wobei die mittlere Entladungsrate 5–20 mal höher als im Spontanzustand war.

3. Während des *Übergangs zwischen tonischer und klonischer Phase* des Krampfes im EEG nahm bei allen registrierten Zellen die Depolari-

sation des mittleren Membranpotentials weiter zu. Intracelluläre Depolarisationswellen traten synchron mit den EEG-Krampfwellen auf. Durch die starke Membrandepolarisation entstand eine Inaktivierung der Zellmembranentladungen, die durch eine Inaktivierung der Prozesse für eine rasche Natrium-Leitfähigkeitsänderung der Membran erklärt werden kann. Axonableitungen sprechen dafür, daß während dieser Inaktivierung noch Aktionspotentiale an von der Nervenzelle entfernten Ranvier-Schnürringen durch elektrotonisch ausgebreitete Depolarisationswellen entstehen können.

4. Am *Ende der klonischen Phase* trat parallel mit der elektrischen Stille im EEG eine rasche *Hyperpolarisation* der Zellmembran ein, während der zunächst keine synaptische Aktivierung zu registrieren war. Die Hyperpolarisation des Membranpotentials betrug in dieser postiktalen Hyperpolarisationsphase bis zu 20 mV über dem spontanen mittleren Ausgangswert vor Beginn des Krampfes.

5. Es wurden intracelluläre Registrierungen von „stummen Zellen“ vorgenommen. Vermutlich handelte es sich hierbei um Registrierungen von *Gliazellen*. Die Membranpotentialänderungen dieser Zellen bei direkter corticaler elektrischer Reizung im generalisierten Krampf werden beschrieben. Die Änderung der Gliazellpotentiale ist im Prinzip gleichartig wie das mittlere Membranpotential corticaler Nervenzellen. Aktionspotentiale entstanden an diesen Zellen auch bei starker Depolarisation nicht.

6. Das *corticale DC-Potential* zeigt im Vergleich zur Änderung des mittleren Membranpotentials von Nerven- und Gliazellen synchrone Verschiebungen. Das corticale DC-Potential verschob sich in der Depolarisationsphase nach negativ und kehrte in der postiktalen Hyperpolarisationsphase zum Ausgangsniveau oder einem geringfügig positiven Wert zurück.

7. Mögliche Änderungen der Membranvorgänge und synaptischen Transmitter-Prozesse werden diskutiert, die den Übergang der tonischen in die klonische Phase bedingen und für die Verlangsamung der Krampfwellen in der klonischen Phase und schließlich für das Krampfende verantwortlich sein können. Aus den Befunden können Verschiebungen von Elektrolyten und Wasser im Gehirn während des Krampfanfalles berechnet werden, die später mitgeteilt werden sollen.

Summary

1. Membrane and action potentials were recorded from about 60 nerve cells and about 20 glia cells of the sensori-motor cortex of cats (encephale-isolé-preparation or Pentobarbital-anaesthesia). The intracellular measurements were compared with cortical EEGs from the ipsilateral and contralateral sensori-motor cortex and cortical DC-potentials from th

same region. Generalized seizures were elicited by electrical stimulation of the thalamus or intravenous injection of Eukraton (Bemigrid).

2. The average membrane potential of cortical nerve cells showed a depolarization of 15–20 mV of the spontaneous membrane potentials during the tonic period of the generalized seizure with strong simultaneous activations of cell discharges. The average impulse frequency increased during the tonic cortical seizure to a value of 5–20 times of that of the spontaneous impulse frequency.

3. During the shift from the tonic to the clonic period of the generalized seizure a further increase of the average membrane depolarization was found in all recorded nerve cells. Intracellular depolarization waves were correlated with the clonic waves in the EEG. During the clonic period with strong membrane depolarization, an inactivation of cell discharges was found, which might be due to an inactivation of sodium conductivity in the cell membranes. Recordings from axons in the white or gray matter indicated that during this cell inactivation action potentials might arise at nodes of Ranvier at some distance from the axon hillock, probably caused by an electrotonic spread of the intracellular depolarization waves.

4. At the end of the clonic period, during the silent period in the EEG, a fast hyperpolarization of the membrane potential of cortical nerve cells was found. During this postictal hyperpolarization no synaptic activity was recorded during the first few seconds after the seizure. The hyperpolarization could reach values up to 20 mV above the spontaneous average membrane potential before the seizure.

5. Intracellular recordings from "quiet cells" were performed. We assume that these recordings were from cortical glia cells. The response of the membrane potential of these glia cells to direct cortical electrical stimulation was a slow change in membrane potential. During the generalized seizure the membrane potential behaved in a similar manner as the average membrane potential of cortical nerve cells. Action potentials, however, never were seen in these cells.

6. Synchronous changes of both the cortical potential and the intracellularly recorded membrane potentials of cortical neurons and glia cells were observed during seizure activity. The cortical DC-potential shifted in the negative direction parallel with the intracellular depolarization during the clonic and tonic period of the seizure. During the postictal hyperpolarization of cortical membrane potentials the cortical DC-potentials again reached the initial level or showed a slight positive deflection.

7. Possible membrane mechanisms and synaptic transmitter processes which might be responsible for the change of the tonic to the clonic period during a seizure are discussed.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Literatur

- AJMONE-MARSAN, C., and K. ABRAHAM: Epilepsy. *Progr. Neurol. Psychiat.* **18**, 244—267 (1963).
- — Epilepsy, Chapter 8, *Progr. Neurol. Psychiat.* **19**, 261—298 (1964).
- — Epilepsy, Chapter 9. *Progr. Neurol. Psychiat.* **20**, 286—350 (1965).
- BERGER, H.: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. III. Mitteilung. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **94**, 16—60 (1931).
- CASPERS, H.: Die Beeinflussung der corticalen Krampferregbarkeit durch das aufsteigende Reticulärsystem des Hirnstammes. II. Narkosewirkungen. *Z. ges. exp. Med.* **129**, 582—600 (1958).
- , and W. BAEDER: Shifts and cortical DC-potentials produced by local serial stimuli and their importance for the production of convulsions. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **12**, 259 (1960).
- , u. H. SCHULTZE: Die Veränderungen der corticalen Gleichspannung während der natürlichen Schlaf-Wach-Perioden beim freibeweglichen Tier. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **270**, 103—120 (1959).
- COHN, R.: DC-recordings of paroxysmal disorders in man. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 17—24 (1964).
- CREUTZFELDT, O. D., S. WATANABE, and H. D. LUX: Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. I. Evoked responses after thalamic and epicortical stimulation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 1—18 (1966).
- — — Relations between EEG phenomena and potentials of single cortical cells. II. Spontaneous and convulsoid activity. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 19—37 (1966).
- ECCLES, J. C.: The physiology of nerve cells, p. 270. Baltimore: John Hopkins Press 1957.
- FREDERKING, U.: Experimentelle Epilepsie: Intrazelluläre Ableitungen vom sensomotorischen Cortex der Katze während elektrisch ausgelöster fokaler und generalisierter Krämpfe. Dissertation, Med. Fak. FU Berlin 1967.
- , and A. PETERSEN: Intracellular recordings of single nerve cells during focal or generalized seizures, pp. 445—447. *Clinical Neurophysiology EEG—EMG*, 6. Internat. EEG-Kongress Wien (1965).
- u. B. PRZYBOROWSKI: Intrazelluläre Ableitungen corticaler Nervenzellen während elektrisch ausgelöster Krampfanfälle. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **283**, R 21 (1965).
- FROMM, G. H., H. KAPP u. O. D. CREUTZFELDT: Beziehungen zwischen corticaler Gleichspannung und Neuronenaktivität. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **272**, 51 (1960).
- GLÖTZNER, F.: Membranpotential und Entladungsrate von Nervenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze während generalisierter Krämpfe. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **289**, R 33 (1966).
- Beziehungen zwischen Membranpotential und Entladungsrate corticaler Zellen und dem corticalen Bestandpotential. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **291**, R 89 (1966).
- Intrazelluläre Gliapotentiale im sensomotorischen Cortex bei experimentellen Krämpfen. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **294**, R 62 (1967).
- Intrazelluläre Potentiale, EEG und corticale Gleichspannung an der sensomotorischen Rinde der Katze bei akuter Hypoxie. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **210**, 274—296 (1967).
- , u. O.-J. GRÜSSER: Extracellulärraum, Wasser- und Ionenverschiebung im generalisierten Krampfanfall. Berechnungen auf Grund von Potentialmessungen

- an corticalen Glia- und Nervenzellen. Arch. Psychiat. Nervenkr. (in Vorbereitung) (1968).
- GLÖTZNER, F., et O.-J. GRÜSSER: Le potentiel DC cortical, l'EEG et le potentiel de membrane pendant l'activité convulsive et l'hypoxie. Rev. Neurol. **117**, 70—73 (1967).
- GOLDENSOHN, E. S., and D. P. PURPURA: Intracellular potentials of cortical neurons during focal epileptogenic discharges. Science **139**, 840—842 (1963).
- GOLDRING, S., and J. L. O'LEARY: Experimentally derived correlates between ECG and steady cortical potential. J. Neurophysiol. **14**, 275—288 (1951).
- , and R. B. KING: Single and repetitively evoked potentials in human cerebral cortex with DC changes. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **10**, 233—240 (1958).
- HILD, W., and I. TASAKI: Morphological and physiological properties of neurones and glia cells in tissue culture. J. Neurophysiol. **25**, 277—304 (1962).
- HODGKIN, A. L.: The conduction of the nervous impulse, pp. 1—108. Liverpool University Press 1964.
- JUNG, R.: Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokrampf: Die Erregungsabläufe in corticalen und subcorticalen Hirnregionen bei Katze und Hund. Arch. Psychiat. Nervenkr. **183**, 206—244 (1949).
- Hirnpotentialwellen, Neuronenentladungen und Gleichspannungsphänomene. In: Jenenser EEG-Symposium, 30 Jahre Elektroencephalographie, S. 54—81. Berlin: Verlag Volk und Gesundheit 1963.
- , u. J. F. TÖNNIES: Hirnelektrische Untersuchungen über Entstehung und Erhaltung von Krampfentladungen: Die Vorgänge am Reizort und die Bremsfähigkeit des Gehirns. Arch. Psychiat. Nervenkr. **185**, 701—735 (1950).
- KANDEL, E. R., and W. A. SPENCER: Excitation and inhibition of single pyramidal cells during hippocampal seizure. Exp. Neurol. **4**, 162—179 (1961).
- KLEE, M. R.: Unterschiedliche Erregungs- und Hemmungsphänomene an Nervenzellen der motorischen Hirnrinde der Katze und ihre Beziehungen zum Elektroencephalogramm. Dissertation, Med. Fak. FU Berlin 1966.
- K. OFFENLOCH, and J. TIGGES: Cross-correlation analysis of electroencephalographic potentials and slow membrane transients. Science **147**, 519—521 (1965).
- KUFFLER, S. W., and J. G. NICHOLLS: The physiology of neuroglial cells. Ergebn. Physiol. **57**, 1—90 (1966).
- LI, CH.-L.: Cortical intracellular potentials and their responses to strychnine. J. Neurophysiol. **22**, 436—450 (1959).
- and G. C. SALMOIRAGHI: Cortical steady potential changes: Extracellular micro-electrode investigations. Nature (Lond.) **198**, 858—859 (1963).
- 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).
- MATSUMOTO, H.: Intracellular events during the activation of cortical epileptiform discharges. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **17**, 294—307 (1964).
- , and C. AJMONE-MARSAN: Cellular mechanisms in experimental epileptic seizures. Science **144**, 193—194 (1964).
- — Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Ictal manifestations. Exp. Neurol. **9**, 305—326 (1964).
- MEYER, J. S., F. GOTOH, and E. FAVALE: Cerebral metabolism during epileptic seizures in man. Electroenceph. clin. Neurophysiol. **21**, 10—22 (1966).
- O'LEARY, J. L., and S. GOLDRING: Changes associated with forebrain excitation process: d. c. potentials of the cerebral cortex. In: Handbook of Physiology. pp. 315—328. Baltimore: Williams and Wilkins Co. 1959.

- O'LEARY, J. L., and S. GOLDRING: Slow cortical potentials, their origin and contribution to seizure discharge. *Epilepsia* **1**, 561—573 (1959/60).
- — DC-Potentials of the brain. *Physiol. Rev.* **44**, 91—125 (1964).
- ORKAND, R. K., J. G. NICHOLLS, and S. W. KUFFLER: Effect of nerve impulses on the membrane potential of glia cells in the central nervous system of amphibia. *J. Neurophysiol.* **29**, 788—806 (1966).
- PHILLIPS, C. G.: Intracellular records from Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* **41**, 58—69 (1956).
- POLLEN, D. A.: Intracellular studies of cortical neurons during thalamic wave and spike. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **19**, 398—404 (1964).
- PURPURA, D. P., and R. J. SHOFR: Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. I. Effects of injected hyperpolarizing currents on evoked membrane potential changes. *J. Neurophysiol.* **27**, 117—132 (1964).
- —, and F. ST. MUSGRAVE: Cortical intracellular potentials during augmenting and recruiting responses. II. Patterns of synaptic activities in pyramidal and nonpyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* **27**, 133—151 (1964).
- SAWA, M., N. MARUYAMA, and S. KAJI: Intracellular potentials during electrically induced seizures. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **15**, 209—220 (1963).
- SUGAYA, E., S. GOLDRING, and J. L. O'LEARY: Intracellular potentials associated with direct cortical response and seizure discharge in cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 661—669 (1964).
- SVÄETICHIN, G. M., M. LAUFER, R. MITARAI, R. FATEHCHAND, E. VALLECALLE, and J. VILLEGAS: Glial control of neuronal networks and receptors. In: *The Visual System: Neurophysiology and Psychophysics*, ed. JUNG-KORNHUBER, pp. 445 to 456. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1961.
- TASAKI, I., and J. J. CHANG: Electric response of glia cells in cat brain. *Science* **128**, 1209—1210 (1958).
- TERZUOLO, C. A., and Y. WASHIZU: Relation between stimulus strength, generator potential and impulse frequency in stretch receptor of crustacea. *J. Neurophysiol.* **25**, 56—66 (1962).
- TOWER, D. B.: *Neurochemistry of epilepsy*. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1960.
- TSCHIRIGI, R. D., and J. L. TAYLOR: Slowly changing bioelectric potentials associated with the blood-brain barrier. *Amer. J. Physiol.* **195**, 7—22 (1958).

Dr. F. GLÖTZNER
Doz. Dr. O.-J. GRÜSSER
Physiologisches Institut
der Freien Universität Berlin
1 Berlin 33, Arnimallee 22