

Beziehungen zwischen Aktivität corticaler Neurone und EEG-Wellen im motorischen Cortex der Katze bei Hypoglykämie

D. MERGENHAGEN*, O. CREUTZFELDT und G. NEUWEILER**

Abteilung für Neurophysiologie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie, München

Eingegangen am 2. Dezember 1967

Relations between Cortical Neuronal Activity and EEG-Waves in the Cat's Motor Cortex during Hypoglycemia

Summary. 1. The EEG, recorded monopolarly from the pial surface, was investigated during insulin induced hypoglycemia in acute cats and compared with the activity of cortical cells recorded with intra- or "quasi-intracellular" electrodes.

2. Pathological changes of the EEG were observed only when the blood glucose fell below 25—30 mg-%. Electrical silence was observed at blood glucose levels below 15—10 mg-%.

3. The essentially flat, "desynchronized" EEG of the awake animal before hypoglycemia did not show any relation between the small, irregular fast EEG-potentials and the statistically distributed cellular potentials.—During the regular 8—10/sec spindles (Fig. 3) a close correlation was found between the single surface-negative spindle waves and the mostly subthreshold compound cellular EPSP's.

4. *Slow waves of δ-frequency* showed similar but less close correlations, if the waves were of regular appearance comparable to "monomorphic" δ-waves (Fig. 4A). Other forms of slow complex potentials (Fig. 4B and C), which correspond to "polymorphic" δ-waves in an EEG-record (e.g. Fig. 4C and Fig. 2d) may show different relations between cellular and EEG-activity which were, however, consistent for each type of complex wave.

5. *Sharp waves* were divided into primary positive and primary negative bi- (or tri-)phasic potentials. The primary positive phase was always shorter (below 20—40 msec) than the primary negative phase (above 100 msec). The mostly suprathreshold cellular depolarization, which may lead to a short burst of discharge, coincided with the primary, i.e. either the primary positive or the primary negative phase (Fig. 7 shows records from the same cell and different EEG-phenomena). The phase coupling, i.e. the "synchronization" with the EEG-potential, is closer in the primary positive than the primary negative waves, and the duration of the cellular depolarization is also shorter in the former case (compare Fig. 7B I—III with 7B IV). This can be interpreted as stronger synchronization of cellular activity during the short primary positive waves.

6. A causal relation between cortical neuronal activity and EEG-potentials is assumed. Differences in the closeness of phase coupling and the changing phase relation between cellular and EEG-activity according to the form and steepness of cortical EEG-potentials are explained by a simple model of electrogenesis of

* Zur Zeit Max-Planck-Institut für Meeresbiologie, Wilhelmshaven.

** Zur Zeit Zoophysiologisches Institut der Universität Tübingen.

EEG-potentials, which takes in account the degree of synchronization of cortico-petal and cortico-fugal fibre activity as well as the summation of postsynaptic potentials of cortical neurones.

Key-Words: Neuronal activity — EEG-cortex — Hypoglycemia — Cat.

Zusammenfassung. 1. An Katzen wurden EEG-Veränderungen durch *Hypoglykämie* hervorgerufen und mit den Aktivitätsveränderungen corticaler Neurone verglichen, wie sie sich bei intracellulären und „quasi-intracellulären“ Ableitungen darstellen. Es zeigte sich, daß pathologische EEG-Veränderungen erst bei niedrigen Blutzuckerwerten (zwischen 30 und 25 mg-%) auftreten und daß es erst bei Werten unter 10—15 mg-% zur elektrischen Stille kommt.

2. Während des flachen, *desynchronisierten EEG* des wachen Hirns vor Hypoglykämie lassen sich keine Beziehungen zwischen den kleinen EEG- und statistisch verteilten Zellpotentialen nachweisen. — Während der *regelmäßigen 8—10/sec-Spindelgruppen*, die bei tiefer Hypoglykämie häufig zu beobachten sind, findet sich eine enge Korrelation zwischen den einzelnen oberflächen-negativen Spindelwellen und Zelldepolarisationen, die meist unterschwellig sind.

3. Bei den *langsamem Wellen der δ-Frequenz* finden sich ähnliche, aber weniger enge Korrelationen für die flachen, „monomorphen“ δ-Wellen. Andere Formen von langsamem Potentialkomplexen des Corticogramms, die im Tintenschreiber als „polymorphe“ δ-Wellen imponieren können, zeigen etwas andere, aber für den einzelnen Wellenkomplex jeweils konstante Beziehungen zur Zellaktivität.

4. Die *steilen Wellen* wurden unterteilt in primär positive und in primär negative bi- (oder auch tri-)phasische Potentiale. Die primäre Phase der primär-positiven steilen Potentiale ist im Durchschnitt kürzer (unter 20—40 msec) als die negative Phase der primär-negativen Phase (über 100 msec). Die meist überschwellige Zelldepolarisation, die in der Regel zu einer kurzen Gruppenentladung führt, fällt mit der primären Phase, also entweder der positiven oder der negativen zusammen. Die Phasenkoppelung, d. h. die „Synchronisation“ mit dem EEG-Potential, ist jedoch im Fall der primär-positiven Phase enger und die Dauer der Depolarisation kürzer als im Fall der primär-negativen steilen Potentiale. Diese Befunde werden als Hinweis auf eine stärkere Synchronisation der Aktivität der corticalen Nervenzellpopulation im Fall der primär-positiven steilen Potentiale gewertet.

5. Die verschiedenen engen Phasenkoppelungen und die je nach Steilheit der Wellen wechselnden Phasenbeziehungen zwischen Zellaktivierung und oberflächen-negativen resp. -positiven Potentialen werden an Hand eines einfachen Modells der Elektrogenese von EEG-Potentiale erklärt, das den Synchronisationsgrad cortico-petaler und cortico-fugaler Faseraktivität sowie die Summation postsynaptischer Potentiale corticaler Neurone berücksichtigt.

Schlüsselwörter: Neuronale Aktivität — EEG-Cortex — Hypoglykämie — Katze.

Einleitung

Es wurde gezeigt, daß enge, als kausal interpretierte Beziehungen zwischen den summierten postsynaptischen Potentialen corticaler Zellen, der Aktivität cortico-petaler und -fugaler Fasern einerseits und einigen EEG-Phänomenen andererseits bestehen (CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966a/b). Diese Beziehungen wurden vorwiegend an barbituratmarkotisierten Tieren, bei Reaktionspotentialen und während Krampfaktivität untersucht (CREUTZFELDT u. Mitarb., 1964; KLEE u. OFFENLOCH, 1965; STEFANIS u. Jasper, 1965; ELUL, 1966; CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966 a u. b; CREUTZFELDT u. KUHNT, 1967). Es zeigte sich, daß bei

mäßigen Graden der Synchronisation (z. B. Spindelwellen) meistens Phasengleichheit zwischen den cellulären postsynaptischen Potentialen besteht, d. h., daß summierte *EPSP*, die locker synchronisiert in größeren Zellpopulationen des Cortex auftreten, mit *oberflächen-negativen Wellen* zusammen auftreten, während synchrone Hyperpolarisationen (*IPSP*) zu *oberflächen-positiven* Potentialsschwankungen führen. Bei extrem stark synchronisierter afferenter oder efferenter Faseraktivität wie z. B. bei durch elektrische Reizung ausgelösten evoked potentials oder Krampfpotentialen mit raschen biphasischen positiv-negativen EEG-Potentialen ist eine *Phasenumkehr* festzustellen, so daß die massierte Faser- und Zellaktivität zusammen mit der primären *oberflächen-positiven* Phase erscheint. Auf Grund dieser Befunde wurde ein Modell zur Diskussion gestellt, das vom Grad der Synchronisation abhängige Phasenbeziehungen zu erklären versucht (CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966 b; CREUTZFELDT u. KUHNT, 1967).

Bisher fehlen noch systematische Untersuchungen über Beziehungen zwischen intracellulär abgeleiteter Zellaktivität und pathologischen EEG-Phänomenen (außer Krampfaktivität). Eine Untersuchung über Veränderungen der extracellulär abgeleiteten Neuronaktivität und langsamer Wellen während *Hypoglykämie* (CREUTZFELDT u. MEISCH, 1963) ergab Zusammenhänge zwischen der spike-Aktivität und θ - und δ -wellen. Im folgenden sollen diese Untersuchungen an pathologischen Wellen durch intracelluläre bzw. quasi-intracelluläre Registrierungen ergänzt werden. Sie zeigen, daß unser Modell der Elektrogenese des EEG auch auf hypoglykämische EEG-Potentiale anzuwenden ist.

Methoden

1. *Präparation.* Die Versuche wurden an 2–3 kg schweren Katzen durchgeführt, die nach einer Operationsnarkose mit Äther durch Flaxedil (2 ml/kg/Std) ruhiggestellt und unter laufender CO_2 -Kontrolle künstlich beatmet wurden. Sämtliche Schnittstellen und die Druckstellen am Kopf wurden mit Xylocain anaesthetiert. Nach der Einspannung in den stereotaktischen Kopfhalter wurde ein kreisrundes Stück Knochen über dem motorischen Cortex entfernt und ein abgedichtetes Ringsystem eingesetzt, so daß Ableitungen am völlig geschlossenen Schädel möglich waren. Dadurch konnten Pulsationen weitgehend vermieden werden.

2. *Ableitechnik.* EEG-Wellen wurden mit Silberballelektroden, die bis zur Kugel isoliert waren, vom Gyrus sigmoideus anterior oder posterior um den Suleus cruciatus jeder Seite unipolar gegen eine Elektrode im Sinus frontalis oder seitlich am Schädelknochen abgeleitet und direkt mit einem Tintenschreib-Electroencephalographen aufgezeichnet. Eine weitere Silberballelektrode war im Ringsystem unmittelbar neben der Öffnung für die celluläre Ableiteelektrode angeordnet und über einen Vorverstärker an einen Oscillographen angeschlossen. Für extra- und intracelluläre Ableitung wurden Glasmikropipetten von $0,5$ – 1μ Spitzendurchmesser und 10 – $40 \text{ M}\Omega$ Widerstand verwendet, die über einen Kathodenfolger mit dem Oscillographen so verbunden waren, daß EEG und Einzelzellaktivität zeitgleich photographiert werden konnten.

3. Hypoglykämie. Zur Erzeugung der Hypoglykämie wurde den Katzen bereits zu Beginn des Versuches in die Vorderfußvene Insulin eingespritzt. Meist wurden als Initialdosis 10 E/kg Körpergewicht kristallisiertes Insulin verwendet. Nach Beendigung der Präparation wurden dann nochmals 20 E/kg Körpergewicht injiziert, die häufig während des Versuches durch weitere Injektionen ergänzt werden mußten. Die Hypoglykämie, die zum Teil erst 2–3 Std nach der 2. Insulininjektion einsetzte, wurde durch Glucosebestimmungen des Femoralvenenblutes kontrolliert. Dabei wurden zur Schnellorientierung Bestimmungen nach KREECEELIUS-SEIFERT vorgenommen, zur genauen Ablesung wurde die Alpha-Glucosidase-Methode (Glucose-Oxydase-Peroxydase-Methode) verwendet, die genaue Blutglucosemessungen gestattet.

4. Dokumentation. Die darzustellenden EEG-Phänomene wie Spindeln, steile Potentiale oder δ -Wellen wurden zunächst auf den Originalregistrierungen markiert. Dann wurden mehrere aufeinanderfolgende gleichartige Potentialabläufe vergrößert auf Zeichenpapier projiziert und übereinandergezeichnet. Desgleichen wurde auch die simultane Zellaktivität unter die superponierten EEG-Potentiale gezeichnet. Es wurde also nach der Klassifizierung entsprechend einer Stichprobenuntersuchung vorgegangen. Eine genauere statistische Behandlung des Materials ist mit dieser Methode schwer möglich, so daß es sich bei dieser Art der Darstellung und Auswertung nur um eine semiquantitative Untersuchung handeln kann. Erst nach Abschluß dieser Untersuchung war es uns möglich, einen Computer in unserem Labor einzurichten und es wurde eine Methode entwickelt, um mit Hilfe der Cross-korrelation eine genaue statistische Behandlung der Beziehungen zwischen kortikaler Zell- und EEG-Aktivität durchzuführen. Hierüber soll an anderer Stelle berichtet werden. — *In der vorliegenden Arbeit wurden die epipial abgeleiteten EEG-Potentiale so dargestellt, daß die Negativität der aktiven Elektrode nach oben, während bei der Zellaktivität die Positivität (Depolarisation) nach oben gerichtet ist.*

Ergebnisse

I. Die hypoglykämie-bedingten Veränderungen der EEG- und Zellaktivität

1. Der Verlauf der Hypoglykämie (Abb 1). Der Verlauf des Blutglucose-Abfalles nach der Insulininjektion an curarisierten Tieren kann von Versuch zu Versuch starke Abweichungen zeigen, doch entspricht er im Prinzip stets den in Abb. 1 dargestellten Verläufen. Der erste Blutglucosewert, der etwa 30 min nach Narkosebeginn gemessen wurde, lag im Normbereich (80–120 mg-%) oder etwas höher. Im Laufe der Operation stieg der Glucosegehalt des Blutes weiter an und erreichte in manchen Versuchen Werte über 300 mg-%. Der erste meßbare Abfall der Blutglucose war im Mittel 1 Std nach Insulininjektion festzustellen und wurde nach anfänglich relativ rascher Abnahme immer langsamer, auch dann, wenn noch weitere Insulininjektionen vorgenommen wurden.

Die Zeit, die bis zur Erreichung des kritischen Wertes von 25 bis 30 mg-% verstrich (erstes Auftreten von langsamten Wellen im EEG), war unterschiedlich lang und betrug etwa 2–6 Std, gemessen vom Zeitpunkt der ersten Insulininjektion. Bei keinem der Versuche konnte selbst durch extreme Erhöhung der injizierten Insulinmenge (bis zu 50 IE pro Kilogramm Körpergewicht innerhalb der ersten 6 Std) eine signifikante Beschleunigung des Glucoseabfalles erreicht werden. Im Vergleich zur

Blutglucosekurve am wachen Tier war am nembutalnarkotisierten Tier ein im wesentlichen ähnlicher Kurvenverlauf festzustellen; nur der anfängliche Anstieg des Glucosegehaltes während der Operation war beim nembutalnarkotisierten Tier nicht so ausgeprägt.

2. Das Oberflächen-EEG im Verlauf der Hypoglykämie. In Abb. 2 sind die verschiedenen, während der Hypoglykämie auftretenden EEG-Veränderungen zusammengestellt. Im Gegensatz zum EEG am barbituratnarkotisierten Tier war das EEG der wachen Katze während der Normoglykämie (Werte um 80–120 mg-%) durch eine sehr rasche Grund-

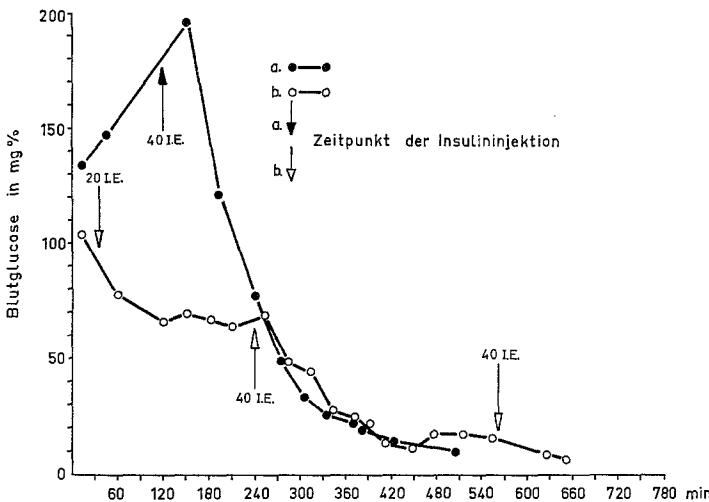


Abb. 1. Veränderung der Blutglucosekonzentration nach i.v. Insulininjektion (Pfeil) in zwei verschiedenen Versuchen. Curarisierte Katzen. Bestimmung der Blutglucose mit der α -Glucosidase-Methode. Die Zeit 0 gibt den Beginn der Äthernarkose und Operation an, die etwa 60–90 min dauerte. Danach wurde die Narkose abgesetzt und das Tier unter Curare künstlich beatmet

aktivität mit Wellen bis zu 50 pro Sekunde gekennzeichnet. Erst bei etwa 30 mg-% treten vermehrt langsame Wellen auf, die zunächst noch dem raschen Grundrhythmus überlagert waren: flache δ -Wellen, deren Amplituden im Laufe des weiteren Blutglucoseabsinkens allmählich höher wurden und schließlich zunehmend meist flache δ -Wellen. Erst nach länger andauernder Hypoglykämie und bei Blutglucosekonzentrationen um 20 mg-% verschwand die bis dahin noch immer vorhandene, überlagerte rasche Grundaktivität. In diesem Stadium war die corticale Aktivität durch lange Strecken großer unregelmäßiger δ -Wellen gekennzeichnet, die immer wieder von kürzeren Perioden mit schnelleren Wellenformen (θ -Bereich) abgelöst wurden. Eingestreut fanden sich einzelne oder in kurzen Gruppen auftretende steile Wellen

mit vorwiegender Oberflächennegativität oder positiv-negativem Potentialverlauf (siehe S. 54). Bei manchen Versuchen traten zwischen den langsamten Wellen einzelne Spindelgruppen von mehreren Sekunden Dauer und mit Wellen um 10/sec auf (siehe Abb. 6). Ein völliges Sistieren der elektrischen Aktivität wurde meist erst unterhalb 10 mg-% beobachtet und war in manchen Versuchen erst bei noch niedrigeren Werten festzustellen (6–7 mg-%). Die einzelnen Aktivitätsstadien der Hirnrinde während der verschiedenen Blutglucosekonzentrationen waren nicht scharf voneinander abgegrenzt. Zwischen 15 und 25 mg-% konnten alle Wellenformen mehr oder weniger regellos nebeneinander auftreten. Besonders auffallend war, daß in allen Stadien — auch dem der vorwiegend großen δ -Wellen — immer wieder kurze Perioden mit rascher Aktivität eingelagert waren, wie sie in der Normoglykämie zu beobachten sind.

Bei den meisten Versuchen ging das oben beschriebene δ -Wellenstadium nicht unmittelbar in die elektrische Stille über, sondern wurde von einer Periode mit häufigeren α -Spindeln abgelöst, die zunächst mittelhohe Amplituden hatten und allmählich flacher wurden.

Wurde nach einer Dauer der elektrischen Stille von etwa 1–2 min Glucose i.v. injiziert, so fanden sich als erstes Zeichen der wiederauflebenden Rindenaktivität wiederum Spindelgruppen mit 10/sec-Wellen (Abb. 2, l und m). Anschließend erreichte die Hirnrinde nach kurzer Zeit die Normalaktivität und durchlief dann, wenn der Insulinspiegel noch ausreichend hoch war, die oben beschriebenen Aktivitätsstadien in ähnlicher Weise, jedoch sehr viel rascher.

3. Die Zellaktivität im Verlauf der Hypoglykämie. Die hier verwerteten Ableitungen von einzelnen corticalen Zellen waren entweder intracellulär oder quasi-intracellulär. Die letztere Ableitemethode, deren biophysikalische Charakteristica im einzelnen von McILWAIN u. CREUTZFELDT (1967) beschrieben wurden, eigneten sich für die zum Teil mehrstündigen Langzeituntersuchungen sehr gut, da sie relativ stabil waren und ein gutes Bild der langsamten postsynaptischen Membranänderungen gaben. Andererseits erlauben sie keine Aussage über das Verhalten des Membranpotentials. Die entsprechenden Messungen sind daher nicht vollständig und sollen nur kurz erwähnt werden.

Darüber hinaus wurden einzelne extracelluläre Ableitungen verwendet, bei denen die Mikroelektrode direkt an der Zellmembran lag. Sie entsprechen den von MASSION u. Mitarb. (1965) beschriebenen „juxtaglazialen“ Ableitungen. Die Aktionspotentiale waren bis 20–30 mV groß (sogenannte giant spikes) und die langsamten Potentiale entsprachen in ihrer Potentialrichtung und Korrelation zur spike-Aktivität dem Bild intracellulär abgeleiteter post-synaptischer Potentialschwankungen. Elektrische Reizung durch die Ableiteelektrode führte bei anodischem Strom zur Erregung, bei kathodischem Strom zur

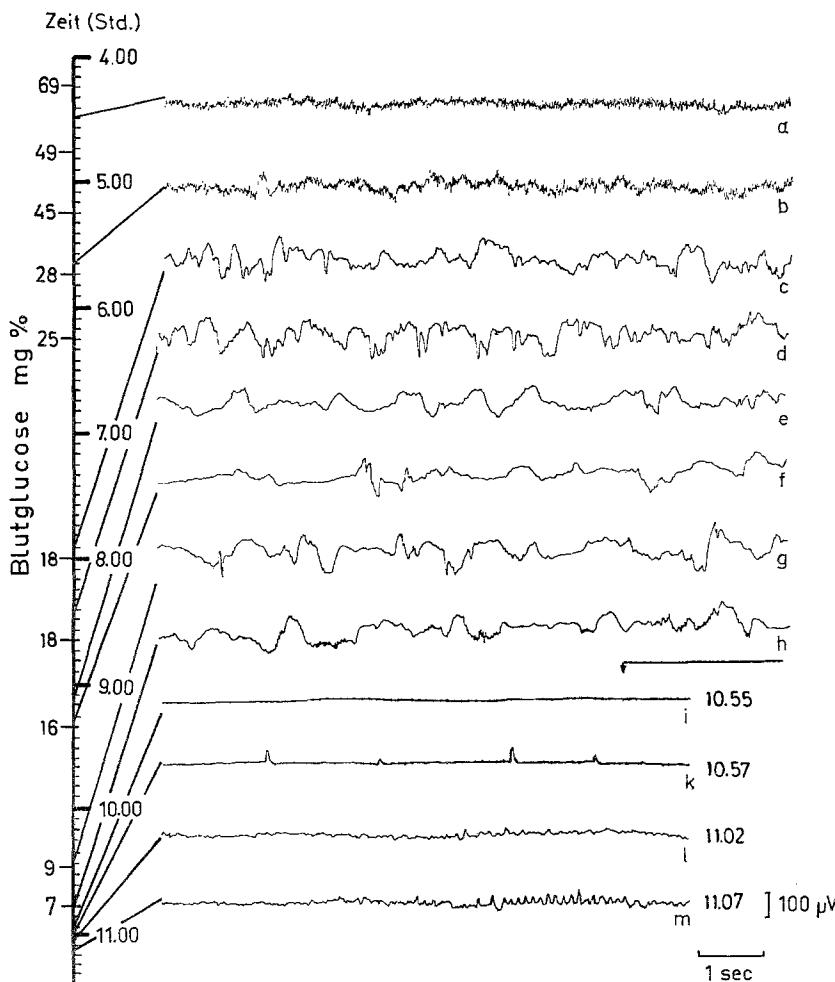


Abb. 2. EEG-Veränderungen während Hypoglykämie. Curarisierte Katze, gleicher Versuch wie Abb. 1b (offene Kreise). Erste Ableitung 4 $\frac{1}{2}$ Std nach Operationsbeginn (Ordinate) und auf der Ordinate (links) außerdem Auftragung der Blutglucosewerte zu den entsprechenden Zeitpunkten (rechts). Monopolare EEG-Ableitung von der Cortexoberfläche (Gyrus sigmoideus), Registrierung mit Alvar-Tintenschreiber, Zeitkonstante 1,0 sec. Negativität der aktiven EEG-Elektrode in diesen und folgenden Abbildungen nach oben. a—i Zunehmende Hypoglykämie. Bei Pfeil in i Glucoseinjektion (200 mg i.v.). k—m Erholungsphase

Hemmung wie bei der rein intracellulären Elektrodenlage. Für die gegenwärtige Fragestellung sind derartige Ableitungen bedingt verwertbar, obwohl die biophysikalische Erklärung der Ableitebedingungen nicht ganz klar ist.

Während der Zunahme der Hypoglykämie änderten sich vor allem die durch summierte postsynaptische Potentiale (PSP) bedingten lang-samen Schwankungen des Membranpotentials. Nach anfänglicher Amplitudenvermehrung während mittlerer Hypoglykämiestadien wurden die zusammengesetzten PSP in tiefer Hypoglykämie flacher und seltener und sistierten schließlich völlig. Desgleichen nahm die spike-Aktivität, d. h. die durchschnittliche Entladungsrate in tiefer Hypoglykämie ab (vgl. CREUTZFELDT u. MEISCH, 1963). Nach Glucoseinjektion traten bereits nach kurzer Zeit wieder summierte PSP und erst 30—40 sec später Aktionspotentiale auf. Bei absinkendem Blutglucosespiegel kam es im Bereich von 30 mg-% manchmal zu einer vorübergehenden Zunahme der Entladungsrate infolge häufiger auftretender Gruppenentladungen.

Das Membranpotential war über große Zeitspannen nicht zu bestimmen, da bei Hypoglykämie die corticalen Neurone gegen jede Punktion besonders empfindlich sind. Nur einmal war es gelungen, eine wahrscheinlich verletzte Zelle (erhöhte Entladungsrate) von der Normalphase im EEG über die verschiedenen Stadien langsamer Aktivität bis zum weitgehend flachen EEG und nach Injektion von Glucose wieder bis zur Erreichung der Normalphase zu halten und über diesen Zeitraum von etwa 4 Std abzuleiten. Über die ganze Zeitspanne hinweg blieb das Ruhepotential konstant.

Während tiefer Hypoglykämie ließen sich außer den erwähnten PSP bei einigen Zellen sehr langsame Schwankungen des Ruhepotentials von bis zu mehreren Sekunden Dauer beobachten, die offenbar nicht auf postsynaptische Potentiale zurückzuführen waren und ohne besondere Beziehungen zu EEG-Phänomenen standen.

II. Korrelation zwischen EEG-Potentialen und Einzelzellaktivität

Die Korrelationen zwischen EEG und Aktivität einzelner Zellen erscheinen bei oberflächlicher Betrachtung locker und unsystematisch. Postsynaptische Membranpolarisationen und erhöhte Entladungswahrscheinlichkeit scheinen manchmal mit oberflächen-negativen, manchmal mit oberflächen-positiven epicorticalen EEG-Potentialen zusammen aufzutreten. Umgekehrt finden sich gelegentlich EEG-Wellen ohne auffällige Änderungen der Zellaktivität, oder celluläre Phänomene ohne besondere Potentiale im EEG. Aus diesem Grunde erschien eine einfache statistische Korrelation zwischen längeren EEG-Abteilungen und der Aktivität einzelner Zellen wenig sinnvoll, zumal da derartige Untersuchungen auch keine hohen Korrelationen nachgewiesen haben (ELUL, 1967). Umgekehrt fällt bei sorgfältiger Inspektion der Abteilungen auf, daß in einer gegebenen Ableitung immer wieder bestimmte EEG-Wellen konstant mit einer bestimmten cellulären Aktivierungsfolge korreliert sind, die in enger Phasenkoppelung mit der EEG-Welle stehen.

Es erschien daher sinnvoll, aus längeren Ableitungen derartige EEG-Phänomene auszuwählen, übereinander zu projizieren und desgleichen die simultane Zellaktivität zu superponieren. Dabei wurde jeweils eine nicht ausgewählte Folge von gleichartigen EEG-Phänomenen superponiert, um eine gezielte Selektion zu vermeiden. Im folgenden werden eine Reihe von derartigen wiederholt auftretenden EEG-Phänomenen, wie sie bei Hypoglykämie zu beobachten sind, dargestellt. Die Signifikanz dieser Befunde soll im Anschluß diskutiert werden.

1. *Rasche EEG-Aktivität im wachen Zustand bei normalen Blutglucosewerten (Frequenz: 15–60/sec).* Die raschen, unregelmäßigen, kleinen Wellen des EEG des wachen Tieres zeigen keine konstanten Phasenbeziehungen zur cellulären Aktivität. Diese hat im allgemeinen denselben unregelmäßigen Charakter, die spike-Entladungen sind zufällig verteilt, doch ergibt ein genauer statistischer Vergleich keine eindeutigen Zusammenhänge. Dies entspricht früheren Befunden mit extracellulären Ableitungen (CREUTZFIELDT, 1963) und stützt die übliche Interpretation eines derartigen EEG-Musters als Ausdruck einer „desynchronisierten“ corticalen Aktivität.

2. *8–10/sec-Spindeln (Abb. 3).* Bei den regelmäßigen Wellen um 10/sec, die in tiefer Hypoglykämie meist gruppenweise in 1–2 sec dauernden „Spindeln“ auftraten, fand sich stets eine eindeutige Übereinstimmung zur Aktivität der gleichzeitig abgeleiteten Einzelneurone. Bei den meisten Neuronen war während der Spindelgruppe die durchschnittliche celluläre Entladungsrate erhöht, während sie in den spindelfreien Intervallen bis auf 0 vermindert sein konnte (vgl. auch CREUTZFELDT u. MEISCH, 1963). In einigen Fällen war jedoch die mittlere celluläre Entladungsrate während der Spindeln deutlich gehemmt. In beiden Fällen standen die Entladungen oder Entladungsgruppen der Zellen in enger, wenn auch nicht absolut konstanter Phasenbeziehung zu den EEG-Wellen. Auch entlud eine Zelle nicht regelmäßig mit jeder einzelnen Welle. Doch fanden sich bei intracellulärer bzw. quasi-intracellulärer Ableitung während der Spindeltätigkeit regelmäßige Zelldepolarisationen etwa gleicher Dauer wie die EEG-Wellen, die gelegentlich das Schwellenpotential erreichten und dann zu einzelnen Entladungen führten (Abb. 3). Die celluläre Depolarisation fiel mit dem negativen EEG-Wellengipfel zusammen. Innerhalb einer solchen Spindel konnte die Beziehung zwischen EEG- und Zellaktivität so eng sein, daß jeder einzelnen Welle eine Zelldepolarisation entsprach. Häufiger war jedoch die Dauer der cellulären und EEG-„Spindel“ nicht identisch. Die regelmäßigen Zelldepolarisationen konnten bis zu 500 msec vor der eigentlichen Wellen-Gruppe im EEG beginnen und früher enden oder auch später als die EEG-Gruppe beginnen. Aber nur selten überdauerten die rhythmischen Zelldepolarisationen die EEG-Gruppe, und im allge-

meinen waren die „neuronalen Spindeln“ kürzer als die zugehörigen EEG-Spindeln (Abb. 3 A).

Diese zeitlichen Verschiebungen der Ausprägung der rhythmischen Aktivität in Zelle und EEG wechselten von Spindel zu Spindel. Die Phasenbeziehung zwischen einzelnen EEG-Wellen und Zelldepolarisa-

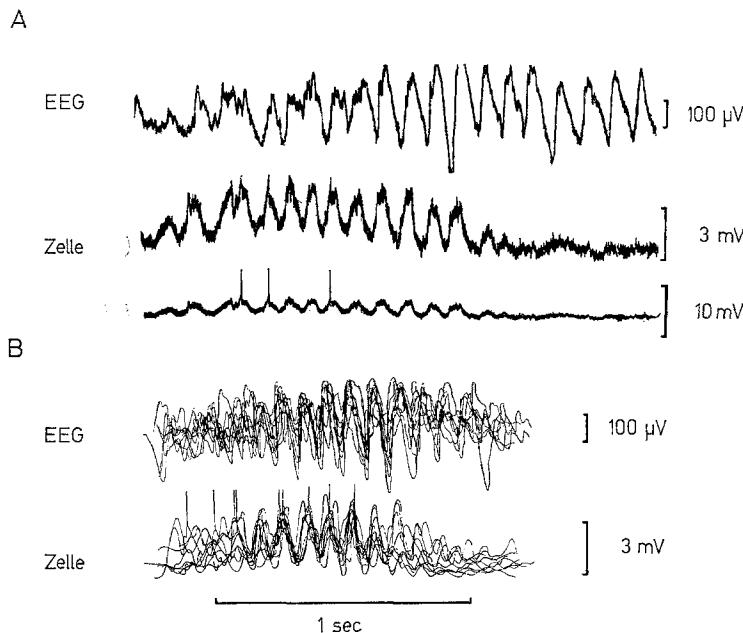


Abb. 3 A und B. *Rhythmische Spindelaktivität im EEG bei etwa 20 mg-% Blutglucose.* A Originalableitung des EEG (oben), der Zellaktivität mit großer (Mitte) und kleiner DC-Verstärkung (unten). Quasi-intrazelluläre Ableitung, Amplitude des Aktionspotentials 45 mV (nicht voll dargestellt). Aktionspotential in dieser und den folgenden Originalabbildungen retouchiert. Beachte die meist unterschwelligen rhythmischen Membrandepolarisationen. B Graphische Superposition von 9 aufeinanderfolgenden „Spindeln“ mit der simultanen Zellaktivität. Beachte die meist kürzere celluläre „Spindelaktivität“ im Vergleich zum EEG

tionen war dagegen bei demselben Neuron konstant, wobei geringe Verschiebungen zwischen den Gipfeln der Zelldepolarisationen und den negativen EEG-Wellen vorkommen konnten.

3. *Gruppen langsamer Wellen (Abb. 4).* Langsame Wellen mit einer Dauer von 300—400 msec (siehe Abb. 4A), die den „nomomorphen“ δ -Wellen des menschlichen EEG vergleichbar sind, konnten manchmal den gleichen Grad der Übereinstimmung mit der Zellaktivität wie die Spindelwellen zeigen. Auch hier erfolgten die unterschwelligen oder überschwelligen Zelldepolarisationen während des negativen Wellen-

bogens im EEG. Die Phasenbeziehung zwischen Zelldepolarisation und EEG-Welle streute jedoch etwas breiter und die Dauer der Zelldepolarisation war praktisch immer kürzer als die der zugehörigen EEG-Wellen.

Ein zweiter Typ langsamer Aktivität war durch jeweils etwa 300 bis 500 msec lange periodische Ausbrüche (bursts) rascher kleiner Wellen

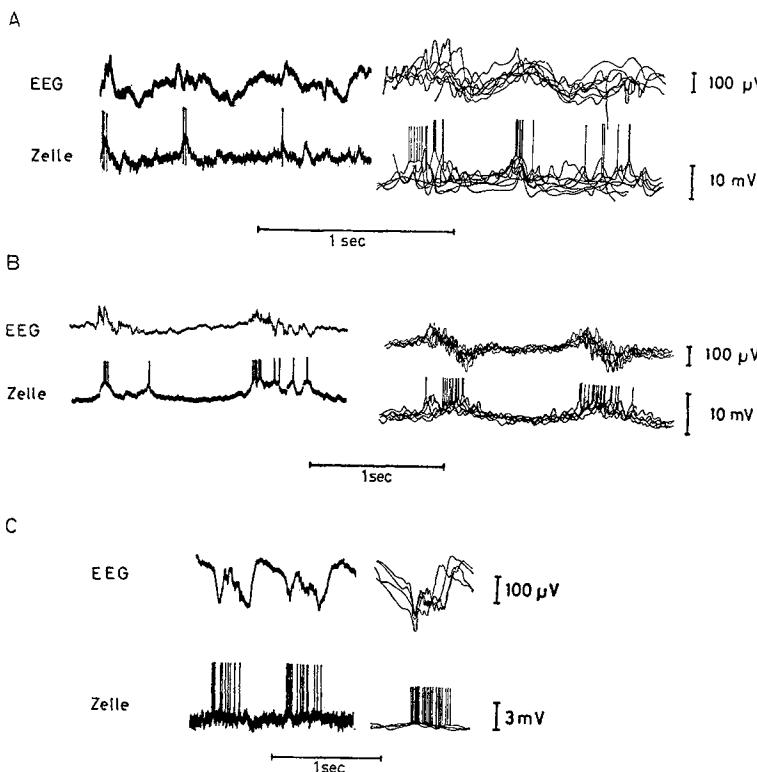


Abb. 4 A—C. Beispiele langsamer Aktivität während Hypoglykämie. Links: Originalregistrierungen, rechts: graphische Superposition jeweils mehrerer aufeinanderfolgender gleichartiger EEG-Potentiale mit der simultanen Zellaktivität. A Extracelluläre Ableitung mit „Riesenspike“ (25 mV), Blutglucose 25 mg-%, B Intracelluläre Ableitung, Aktionspotential über 50 mV, Glucose 15 mg-%, gleicher Versuch wie Abb. 3. C Extracelluläre Ableitung mit „Riesenspike“ (20 mV), Glucose 18 mg-% (gleicher Versuch wie Abb. 2, entsprechend Ableitung Abb. 2d). Aktionspotentiale nicht voll dargestellt

im EEG gekennzeichnet, die sich zu langsamem Potentialsschwankungen summierten. Diese hatten entweder einen flachen biphasischen negativ-positiven Verlauf (Abb. 4B) oder wurden durch ein größeres positives Spitzenpotential eingeleitet und erschienen dann im wesentlichen als

oberflächen-positives Potential (Abb. 4C). Bei Registrierungen mit einem Tintenschreiber erschienen derartige Aktivitätsphasen als unregelmäßige („polymorphe“) δ -Wellen. (Vgl. Abb. 2d und 4C, die vom gleichen Versuch und aus derselben Versuchsperiode stammen.) Sie konnten in Perioden von bis zu 15 sec Dauer auftreten. Die Zellaktivität war während der Aktivitätsphasen durch erhöhte Erregung gekennzeichnet. Im Falle der langsam biphasischen negativ-positiven Wellen fanden sich langsame Zelldepolarisationen, die innerhalb 100–150 msec die Schwelle erreichten und zu einer Serie von Entladungen führten (Abb. 4B). Die Entladungswahrscheinlichkeit war besonders während des negativ-positiven Übergangs der EEG-Wellen erhöht. Im Fall der vorwiegend oberflächen-positiven EEG-Potentiale fand sich eine hochfrequente Gruppenentladung während des ersten positiven Potentials im EEG, die dann mit Abklingen der EEG-Positivität abnahm (Abb. 4C). Die Beziehung zwischen EEG-Potential und Zellaktivität entsprach hier also den im nächsten Abschnitt zu besprechenden steilen Wellen, denen die einzelnen Potentialkomplexe im EEG auch entsprechen. Nur durch die regelmäßige Wiederholung dieser Potentialabläufe im 2–3/sec-Rhythmus ergab sich der Eindruck von entsprechenden langsamem Potentialen der δ -Frequenz (siehe Abb. 2d).

Selten fanden sich in einigen Versuchen bei tiefer Hypoglykämie im EEG flache langsame Potential Schwankungen, die in kurzen Serien auftraten. Während dieser langsam Wellen konnten keine aktiven Zellen punktiert werden; Zellen, die vorher Aktivitäts- und Synapsenpotentiale zeigten, entluden nicht, obwohl sie später, wenn die Hirnrinde wieder eine andere Aktivitätsstufe erreicht hatte, ihre vorherige Tätigkeit unverändert aufwiesen.

4. „Steile Wellen“ (Abb. 5–7). Besonders typisch für das EEG in tieferer Hypoglykämie sind isoliert oder in kurzen Gruppen auftretende steile Potentialabläufe. Diese können innerhalb des gleichen Versuches wie von Tier zu Tier stark variieren. Sie lassen sich prinzipiell in zwei Gruppen unterteilen, und zwar in solche, deren primäre und prominente Phase oberflächen-negativ, und solche, deren primäre und prominente Phase oberflächen-positiv ist. Die positive Phase der primär positiven Spitzenpotentiale war 20–40 msec lang (Abb. 5, 7B), das negative Potential der primär negativen steilen Wellen länger als 100 msec (Abb. 7B I, II, III). Den positiv-negativen steilen Potentialen folgte häufig eine Abflachung im EEG von etwa 150 msec (silent period) (Abb. 5, 6), der ein oder mehrere langsame oberflächen-negative Wellen von 100–150 msec folgten (Abb. 6), die einer Nachentladung nach einem durch afferente Reizung hervorgerufenen Reaktionspotential vergleichbar sind.

Sowohl bei den primär-positiven wie den primär-negativen Potentialen fand sich eine Zellaktivierung während der primären Phase. Die Ak-

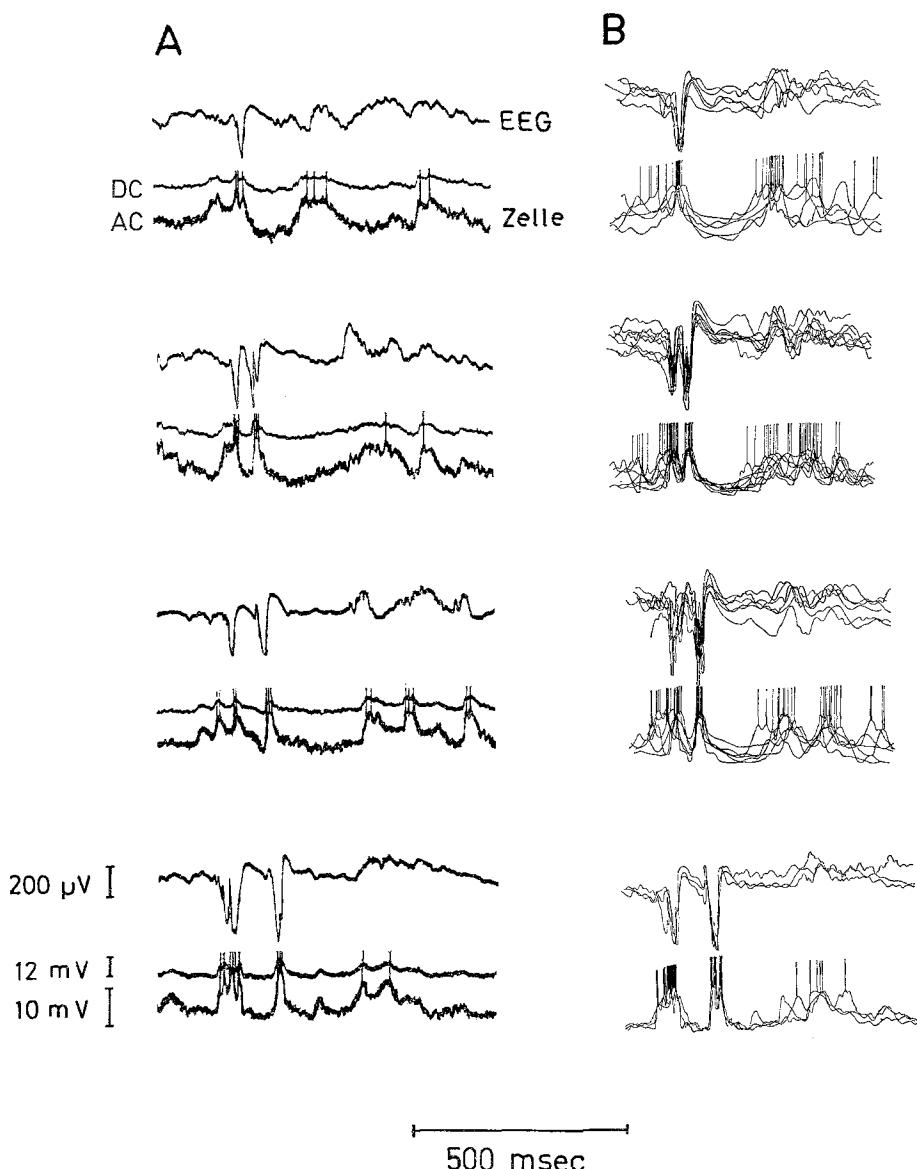


Abb. 5 A und B. Beispiele verschiedener primär positiver steiler Wellen oder Wellengruppen während Hypoglykämie (Glucose ca. 20 mg-%). Gleicher Versuch, gleiche Zelle. A Beispiele von Originalableitungen. B Superposition von mehreren in A abgebildeten Potentialen. Quasi-intracelluläre Ableitung (Aktionspotential 35 mV, zeitweise biphasisch, was für eine mehr extracelluläre Elektrodenposition spricht). Beachte die enge Korrelation zwischen dem oberflächen-positiven Potential, dessen Dauer 20–30 msec beträgt, und der überschwelligen Zelldepolarisation, die zu einer hochfrequenten Gruppenentladung führt; die „silent period“ nach der Gruppenentladung; und die umgekehrte Phasenbeziehung zu den langsameren negativen Wellen der „Nachentladung“ (siehe auch Abb. 6)

tivierung während des primär-positiven Potentials war durch eine steile, innerhalb weniger Millisekunden ansteigende Depolarisation gekennzeichnet, die zu einer Gruppe von 3—5 Entladungen in rascher Folge (300—500/sec) führte. Bei den breiteren primär-negativen Potentialen dagegen erfolgte die Zelldepolarisation wesentlich langsamer innerhalb 50—100 msec. Sie konnte unterschwellig sein oder nur zu einzelnen oder wenigen Entladungen mit längrem Folgeintervall führen (Abb. 7A). Während der silent period nach den steilen primär-positiven Potentialen fand sich auch eine Aktivitätsruhe in der Zellaktivität und

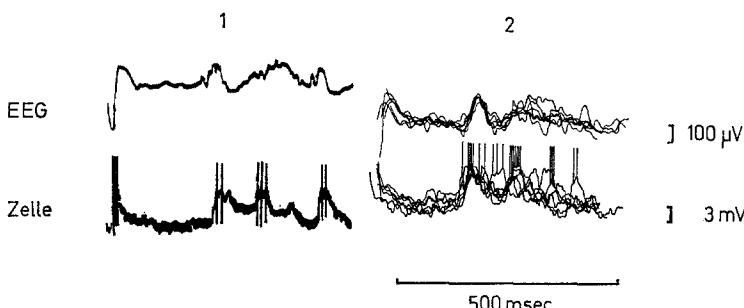


Abb. 6. *Registrierung und Superposition der „silent period“ und rhythmischen „Nachentladung“ nach steilen oberflächen-positiven Potentialen.* Es wurden aus der in Abb. 5 dargestellten Serie 6 Beispiele mit ausgeprägter „Nachentladung“ und etwa gleich langer „silent period“ superponiert. 1 Beispiel einer Originalableitung; 2 Graphische Superposition

während der „Nachentladung“ wieder eine der EEG-Welle gleichlaufende Zelldepolarisation mit oder ohne Entladung (Abb. 6). Den primär-negativen Potentialen folgte häufiger eine ausgeprägte, breite positive Nachschwankung (Abb. 7B I, II), der auch in der Zellaktivität eine rasch einsetzende und langsam abklingende Polarisationsphase entsprach. Wenn es zu Gruppenbildungen von negativen Potentialen mit gleichzeitiger Zellaktivierung kam (Abb. 7B V), war die Pause zwischen den cellulären Aktivierungsphasen (und den negativen EEG-Potentialen) von einem großen, breiten oberflächen-positiven Potential begleitet. — Ein Vergleich der superponierten Bilder der Abb. 5—7 zeigt, daß die Konstanz der Phasenbeziehung zwischen EEG- und Zellaktivierung wesentlich enger ist bei den primär-positiven als bei den primär-negativen EEG-Potentialen. Hieraus ist auf einen höheren Grad der Synchronisation der corticalen Spannungsgeneratoren zu schließen (siehe Diskussion).

Diskussion

1. *Änderungen der Hirnaktivität bei Hypoglykämie.* In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen wurden auch in der vorliegenden

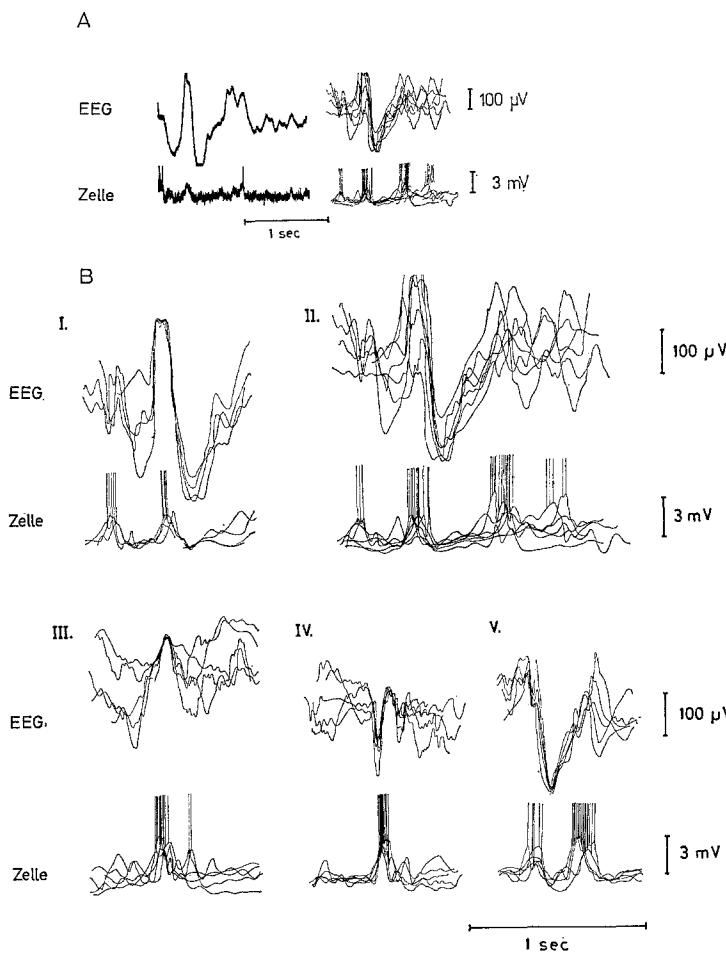


Abb. 7 A und B. Beispiele von verschiedenen „steilen“ EEG-Potentialen aus demselben Versuch und mit derselben Zelle. Gleicher Versuch wie Abb. 2. Quasi-intrzelluläre Ableitung, Aktionspotential 30 mV. A Beispiel einer Originalableitung (links) und Superposition 6 gleichartiger Potentiale (rechts, gleiches Beispiel wie B II). B I–III: Primär negative steile und IV: primär positive steile Potentiale. Beachte die längere Dauer der primär negativen Potentiale und die mehr lockere Phasenkoppelung zwischen EEG- und Zellpotential. Während der negativen Potentiale können Zelldepolarisationen unterschwellig sein (siehe A, links und B I). Zelldepolarisation und spike-Gruppenentladung sind dagegen sehr eng mit dem kurzen oberflächen-positiven Potential (B IV) gekoppelt. B V. Großes, breites oberflächen-positives EEG-Potential zwischen zwei negativen „Spitzen“, das mit der Entladungsruhe (und Polarisationsphase) der Zelle zwischen zwei Entladungsgruppen zusammenfällt

Untersuchung die ersten hypoglykämischen Veränderungen der Hirnaktivität bei Blutzuckerwerten um 30 mg-% gefunden. Die Bestimmung der Blutglucose mit fermentchemischen Methoden (α -Glucosidase, Glucose-Oxydase-Peroxydase-Methode) erlaubte jetzt jedoch, den kritischen Bereich, bei dem es zum vollen Sistieren der Hirnaktivität („elektrische Stille“) kommt, genauer zu bestimmen. Er lag in unseren Versuchen meist weit unter 20 mg-%, in einigen Versuchen sogar unter 10 mg-%. Diese Werte stimmen gut mit neueren Beobachtungen an Tier und Mensch überein, in denen ähnliche Werte für den kritischen Blutzuckerspiegel angegeben werden (TEWS u. Mitarb., 1965; ZIEGLER u. Mitarb., 1957; KNAUFF, 1967). Während eine Erklärung des völligen Sistierens der Hirnaktivität bei totalem Glucosemangel keine Schwierigkeiten bereitet, ist eine Erklärung der pathologischen Aktivität im relativen Mangelbereich zwischen 30 und 10 mg-% schwierig. Auf neuronaler Ebene zeigen weder die Aktionspotentiale noch die einzelnen postsynaptischen Potentiale corticaler Zellen auffällige Änderungen in ihrem zeitlichen Verlauf und ihrer Amplitude. Die wesentlichen Merkmale der hypoglykämischen Aktivitätsveränderungen sind vielmehr, abgesehen von einer Herabsetzung der Gesamtentladungsraten und höherer Vulnerabilität corticaler Zellen, mehr komplexer Natur, indem es zu besonderen Aktivitätsmustern kommt, wie sie zum Teil auch unter physiologischen Bedingungen wie, z.B. im Schlaf, zu beobachten sind. Außerdem finden sich jedoch auch vermehrt steile Potentiale, wie sie bei erhöhter Krampfbereitschaft vorkommen. Diese Veränderungen legen Störungen der Erregungscoordination, insbesondere in subcorticalen Strukturen mit Schrittmacherfunktionen für den Cortex nahe, die auf *Zellstoffwechselstörungen* mit dadurch bedingten Störungen der Transmitterproduktion hinweisen. Membranphysiologische Störungen sind auf Grund der praktisch unveränderten Aktions- und Membranpotentiale weniger wahrscheinlich.

2. *Die Korrelation zwischen EEG- und Zellaktivität.* Die Beziehungen zwischen Zellaktivität und EEG sind nicht einfach, weswegen auch bis heute noch die Diskussion über die kausalen Zusammenhänge zwischen beiden Phänomenen nicht abgeschlossen ist. Selbst nachdem mit intracellulären Elektroden in corticalen Zellen postsynaptische Potential schwankungen nachgewiesen wurden, die zumindest bei einer Reihe von EEG-Phänomenen wie z.B. den Spindelwellen bei Barbituratnarkose die EEG-Potentiale fast duplizieren, wurde von anderen (ELUL, 1967; ADEY, 1967) darauf hingewiesen, daß mittels kontinuierlicher Analysen (Fourieranalyse, power spectrum, Cross-Korrelation) *kein* linearer statistischer Zusammenhang zwischen EEG und intracellulärer Aktivität nachzuweisen sei. Wenn man die verschiedenen Möglichkeiten der Korrelation berücksichtigt, wie sie z.B. von CREUTZFELDT u. Mitarb. (1966a

und b) zusammengestellt und auch in dieser Arbeit gezeigt wurden, ist ein solcher einfacher statistischer Zusammenhang auch nicht zu erwarten. Vielmehr waren unter verschiedenen Bedingungen der corticalen Erregung bei Spontanaktivität, pathologischer Aktivität oder bei Reaktionspotentialen nach afferenter Reizung jeweils gesetzmäßige, aber verschiedenartige Beziehungen nachzuweisen. Diese verschiedenen Beziehungen wurden von einigen Autoren (SPENCER u. BROOKHART, 1961; CALVET u. Mitarb., 1964) auf verschiedene intracorticale Spannungsgeneratoren zurückgeführt. Einfacher lassen sich diese wechselnden Phasenbeziehungen erklären, wenn man außer der postsynaptischen Polarisation und Depolarisation der corticalen Neurone auch subcorticale Spannungsgeneratoren (Aktivität afferenter und efferenter Fasern) sowie die zeitlichen Spannungsgradienten im Cortex selbst und ihre Abhängigkeit vom Synchronisationsgrad der corticalen Spannungsgeneratoren, d. h. der corticalen Neurone berücksichtigt (CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966a und b; CREUTZFELDT u. KUHNT, 1967).

Die hier dargestellten Beziehungen zwischen Neuron- und EEG-Aktivität bei Hypoglykämie fügen sich gut in dieses Modell der Elektrogenese ein: Bei guter Synchronisation des überwiegenden Teiles der Spannungsgeneratoren infolge rhythmischer Aktivierung durch thalamocorticale Neurone (über den Mechanismus dieser thalamischen Rhythmisierung siehe ANDERSEN u. SEARS, 1964) besteht eine außerordentlich enge Korrelation zwischen den als EEG abgeleiteten Massenpotentialen und jedem einzelnen Generator. Dies ist der Fall bei den regelmäßigen Spindelgruppen um 10/sec, die ihrer Form und Frequenz nach dem menschlichen α -Rhythmus vergleichbar sind. Da es sich um relativ langsame summierte Zellpotentiale handelt, spielt die intracorticale somatodendritische Ausbreitungszeit nur eine geringe Rolle (sie liegt nach Schätzungen von CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966, bei 15—20 msec), so daß ein im wesentlichen homogenes transcorticale elektrisches Feld und damit Phasengleichheit zwischen transmembranösem Zell- und EEG-Potential zu erwarten ist. Außerdem spielt die Faseraktivität keine entscheidende Rolle, da die afferente Aktivität nicht sehr stark synchronisiert und die efferente Faseraktivität wegen der häufig unterschwelligen Erregung der corticalen Neurone nur gering ist. — Geringe zeitliche Verschiebungen in der Ausprägung sowohl einzelner Zell- und EEG-Potentiale wie auch in der Ausprägung des gesamten Spindelkomplexes sind auf eine sukzessive Rekrutierung benachbarter Neuronenpopulationen zurückzuführen, die im EEG selbst wegen der großen Ableiteoberfläche nicht in Erscheinung treten oder nur mit Hilfe besonderer Methoden wie der Toposkopie (PETSCHKE u. MARKO, 1955) nachgewiesen werden können.

Ähnlich eng wie bei den Spindelwellen sind die Beziehungen zwischen gruppenweise auftretenden flachen, regelmäßigen δ -Wellen des EEG,

wie sie in Abb. 4a dargestellt wurden, und der Zellaktivität. Der Unterschied liegt hier im wesentlichen im Grad der Synchronisation größerer Cortexareale, die bei diesen δ -Gruppen geringer zu sein scheint als bei den α -Gruppen.

Eine um 180° umgekehrte Phasenbeziehung zwischen Oberflächen-EEG und Neuronaktivität fand sich bei steilen Wellen kurzer Dauer (unter 40 msec). Hier entwickelte sich die Zellaktivierung gleichzeitig mit der primären positiven Phase des EEG-Potentials, wie dies bereits bei Krampf- und Reaktionspotentialen beschrieben wurde (CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966a und b). Diese umgekehrte Phasenbeziehung erklärt sich durch die abnorm synchronisierte, hochfrequente Aktivität afferenter und efferenter subcorticaler Fasern und durch eine sehr steile postsynaptische Depolarisation vor allem tiefgelegener Neuronanteile (somanaher Dendritenabschnitt). Dadurch wird die Tiefe des Cortex negativ (Senke) und die Oberfläche positiv (Quelle). Entsprechend ist zu erwarten, daß die Phasenbeziehung zwischen der Aktivität ein und derselben Zelle zum EEG je nach der Form der EEG-Potentiale und ihrem Auslösemechanismus wechselt. Dies ist tatsächlich der Fall, wie in Beispielen von CREUTZFELDT u. Mitarb. (1966a und b) und in dieser Arbeit in den Beispielen der Abb. 7 demonstriert wurde: Je nach Steilheit der Welle erscheint die celluläre Aktivierung während der positiven oder während der negativen Phase. Die Zellaktivierungen während der positiven Phase sind intensiver und enger phasengekoppelt an das EEG-Potential als während der negativen Phase. Entsprechend ist eine stärkere Synchronisation der Aktivität aller corticalen Spannungsgeneratoren (Fasern und Zellen) während der steilen, primär-positiven Phase anzunehmen. Die Situation bei diesen Potentialen ist derjenigen bei der primär-positiven Phase eines corticalen Reaktionspotentials nach elektrischer Reizung afferenter Fasern zu vergleichen.

Wenn, wie von uns angenommen wird, die EEG-Potentiale durch Zell- und Faseraktivität verursacht werden, so ist eine weitere Voraussetzung des Modells, daß sich zumindest große Teile der corticalen Zell- und der subcorticalen Faserpopulationen während der hier behandelten EEG-Phänomene gleichartig verhalten. Denn eine einzelne Zelle könnte natürlich kein EEG-Potential hervorrufen. Daraus folgt, daß — wie bereits allgemein seit über 20 Jahren formuliert — die verschiedenen EEG-Potentiale Ausdruck des *Synchronisationsgrades corticaler Zellelemente* sind. Es ist zu hoffen, daß durch weitere analytische Methoden die Beziehungen zwischen EEG und Zellaktivität noch weiter erforscht werden, damit man schließlich in die Lage kommen wird, das EEG kausal zu interpretieren. — Eine derartig geschlossene Theorie des EEG ist vorläufig noch nicht möglich. Es ist auch durchaus möglich, daß außer den neuronalen Mechanismen noch andere, ihrer Natur nach bisher un-

geklärte Phänomene wie corticale Gleichspannungspotentiale (CASPERs, 1958) eine zusätzliche Rolle spielen. Schließlich wurden hier auch nicht die hyperpolarisierenden postsynaptischen Potentiale (IPSP) für die Form und Polung von epicortical abgeleiteten EEG-Potentialen berücksichtigt, da sie bei den hier behandelten EEG-Phänomenen während Hypoglykämie eine zu vernachlässigende Rolle spielen. Auf ihre Bedeutung wurde an anderer Stelle (CREUTZFELDT u. Mitarb., 1966a und b) hingewiesen. Andererseits sprechen die oft beschriebenen und auch von uns beobachteten Dissoziationen zwischen EEG und neuronaler Aktivität nicht gegen einen Kausalzusammenhang zwischen beiden Phänomenen. Bei der großen Zahl von Neuronen und von funktionellen thalamo-corticalen Funktionsketten, die nach ANDERSEN u. Mitarb. (1967) auch benachbart unabhängig voneinander tätig sein können, ist statistisch nicht zu erwarten, daß summierte Feldpotentiale größerer Neuronenpopulationen im EEG dauernd mit der Aktivität einzelner Neurone korreliert wären.

Wir danken Herrn Priv.-Doz. Dr. STAMM, in dessen Labor die Blutzuckerbestimmungen durchgeführt wurden, und Frau ELKE MERGENHAGEN für technische Assistenz.

Literatur

ADEY, R.: Persönliche Mitteilung (1967).

ANDERSEN, P., S. A. ANDERSSON, and T. LØMO: Nature of Thalamo-cortical relations during spontaneous barbiturate spindle activity. *J. Physiol. (Lond.)* **192**, 283 to 307 (1967).

—, and T. SEARS: The role of inhibition in the phasing of spontaneous thalamo-cortical discharge. *J. Physiol. (Lond.)* **173**, 459—480 (1964).

CALVET, J., M. V. CALVET et J. SCHERRER: Étude stratigraphique corticale de l'activité EEG spontanée. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **17**, 109—125 (1964).

CASPERs, H.: Die Entstehungsmechanismen des EEG. 7. Tagg. der Dtsch. EEG-Gesellschaft, Bad Nauheim 1958.

CREUTZFELDT, O.: Activité neuronique du système nerveux central: de quelques aspects de l'activité neuronique unitaire corticale et de ses rapports avec l'électroencéphalogramme. In H. FISCHGOLD et al. (Eds.): *Problèmes de base en électroencéphalographie*, pp. 34—60. Paris: Masson 1963.

—, and U. KUHNt: The visual evoked potential: Physiological, developmental and clinical aspects. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.*, 1—13 (1967).

—, and J. J. MEISCH: Changes of cortical neuronal activity and EEG during hypoglycemia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol. Suppl.* **24**, 158—171 (1963).

—, 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 convulsoïd activity. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **20**, 19—37 (1966).

ELUL, R.: Statistical mechanisms in generation of EEG. *Progr. Biomedic. Engin.* **1**, 131—150 (1967).

KLEE, M. R., and K. OFFENLOCH: Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex. *Science* **143**, 488—489 (1964).

KNAUFT, H. G.: Die tiefe Hypoglykämie und ihre Folgen für das Zentralnervensystem. *Münch. med. Wschr.* **108**, 2483—2490 (1966).

MASSION, J., P. ANGAUT et D. ALBE-FESSARD: Activités évoquées chez le chat dans la région du nucleus ventralis lateralis par diverses stimulations sensorielles. II. Etude micro-physiologique. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **19**, 452—469 (1965).

MCILWAIN, J. T., and O. D. CREUTZFIELDT: Microelectrode study of synaptic excitation and inhibition in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.* **30**, 1—21 (1967).

PETSCHE, H., u. A. MARKO: Über die Ausbreitung der Makrorhythmen am Gehirn des Menschen und des Kaninchens auf Grund toposkopischer Untersuchungen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **193**, 177—198 (1955).

SPENCER, W. A., and J. M. BROOKHART: A study of spontaneous spindle waves in sensorimotor cortex of cat. *J. Neurophysiol.* **24**, 50—65 (1961).

STEFANIS, C., and H. JASPER: Recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* **27**, 855—877 (1964).

TEWS, J. K., S. H. CARTER, and W. E. STONE: Chemical changes in the brain during insulin hypoglycaemia and recovery. *J. Neurochem.* **12**, 679—693 (1965).

ZIEGLER: Normal EEG at deep levels of hypoglycaemia. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **9**, 523 (1957).

Priv.-Doz. Dr. O. CREUTZFIELDT
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Abteilung für Neurophysiologie
8000 München 23
Kraepelinstr. 2