

Evozierte Enthemmung und Bahnungsminderung in corticalen Nervenzellen

Intracelluläre Ableitungen vom sensomotorischen Cortex der Katze*

Jürgen Vieth, Ullrich Kneise und Johanna Käferlein

Abteilung für experimentelle Neuropsychiatrie in der Universitäts-Nervenklinik
mit Poliklinik, Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. H. H. Wieck)

Eingegangen am 20. August 1973

Evoked Disinhibition and Disfacilitation in Neurons
of the Cat's Sensorimotor Cortex

Intracellular Recordings

Summary. In pyramidal cells of the cat's sensorimotor cortex two kinds of hyperpolarization i.e. of either short (less than 100 msec) or long duration (up to 200 msec or more) can be evoked. Both begin with an inhibitory postsynaptic potential (IPSP) of up to 60 msec duration, which consists of a series of single steps which can be in phase with the intervals between action potentials of high frequency discharges probably from interneurons.

The IPSP of evoked hyperpolarization of *short duration* is followed by a *disinhibition* which obviously corresponds to a discharging pause of inhibitory interneurons which are responsible for establishing a tonic background inhibition on pyramidal cells.

The IPSP of evoked hyperpolarization of *long duration* is followed by disfacilitation in addition to the disinhibition. The *disfacilitation* might be caused by an inhibition of excitatory interneurons which are responsible for establishing a tonic background excitation on pyramidal cells. The long-duration hyperpolarization is followed by *late facilitation* which can last up to 600 msec.

Key words: Motor Cortex — Pyramidal Cells — Interneurons — IPSP — Disinhibition — Disfacilitation.

Zusammenfassung. In Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze lassen sich zwei Arten reizbedingter Hyperpolarisation unterschiedlicher Dauer auslösen. Beide beginnen mit einem inhibitorischen postsynaptischen Potential (IPSP), das bis zu 60 msec andauern kann. Es wird aus einzelnen IPSP-Stufen aufgebaut, die zeitlich mit den Aktionspotentialen hochfrequenter entladender Zwischenneurone übereinstimmen können.

* Unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Vi 36/1—5).

Bei der *kurzdauernden* Hyperpolarisation (unter 100 msec) folgt den IPSP eine *Enthemmung (Disinhibition)*, offenbar als Folge einer Entladungspause in solchen hemmenden Zwischenneuronen, die eine tonische Hintergrundhemmung auf Pyramidenzellen ausüben.

Bei der *langdauernden* Hyperpolarisation (200 msec und mehr) folgt den IPSP außer einer Enthemmung zusätzlich eine *Bahnungsminderung (Disfacilitation)*, vermutlich wegen einer Hemmung in erregenden Zwischenneuronen, die tonisch erregend auf Pyramidenzellen einwirken. Der evozierten langdauernden Hyperpolarisation schließt sich eine *späte Bahnung (Facilitation)* an, die bis zu 600 msec andauern kann.

Schlüsselwörter: Motorischer Cortex — Pyramidenzellen — Zwischenneurone — IPSP — Enthemmung — Bahnungsminderung.

Einleitung

Der Einfluß von Zwischenneuronen auf die Entladungstätigkeit von Pyramidenzellen in der Großhirnrinde ist bisher nicht völlig aufgeklärt. So ist auch die Beteiligung von Zwischenneuronen am Entstehungsmechanismus der typischen langdauernden, evozierten Hyperpolarisation der Zellmembran corticaler Pyramidenzellen unklar. Diese Hyperpolarisation kann durch elektrische Einzelreize in verschiedenen Gehirngebieten: im Cortex selbst [9, 10, 11, 43, 49], antidrom in der Pyramidenbahn [4, 26, 50, 57], orthodrom im ventrolateralen Thalamus [10, 21, 32, 41, 44, 47, 53] oder im Nucleus caudatus [7, 21, 31, 56] ausgelöst werden und bis zu 200 msec und länger andauern [15, 17].

Ursache für die lange Dauer der Hyperpolarisation könnten folgende Mechanismen sein: 1. Käme die Hyperpolarisation durch die synaptische Übertragung von hemmenden Zwischenneuronen zustande, wäre die lange Dauer der Hyperpolarisation durch die Summation kurzdauernder IPSP denkbar. 2. Es könnte aber auch sein, daß die Zwischenneuronentätigkeit kurzdauernder ist und die lange Dauer der Hyperpolarisation entweder durch eine überdauernde Transmitterwirkung an einer Receptorart oder an verschiedenen Rezeptoren mit unterschiedlichem Zeitablauf der synaptischen Reaktionen zustande käme [30]. 3. Außerdem wäre auch ein zeitliches Aufeinanderfolgen verschiedener neuronaler Prozesse denkbar: Nach einer anfänglichen kurzdauernden Tätigkeit hemmender Zwischenneurone könnte sich eine Aktivitätsminderung erregender Zwischenneurone anschließen, die an einer mehr oder weniger ausgeprägten tonischen Hintergrunderregung beteiligt sind.

In unseren Experimenten wurde mit Mikroelektroden das Gleichspannungspotential von Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze gemessen. Es sollte geklärt werden, welche Prozesse den zu Beginn der durch elektrische Reize ausgelösten kurzdauernden Hyperpolarisationen auftretenden IPSP folgen. Dazu wurde das Mem-

branpotential künstlich verändert, um Aufschlüsse über eine Vermischung hemmender und erregender Anteile im Ablauf postsynaptischer Potentiale zu gewinnen.

Methode

Die Experimente wurden an 78 erwachsenen Katzen unternommen. Die Präparationen wurden unter Äther-Narkose durchgeführt. Nach Beendigung der chirurgischen Maßnahmen wurden die Tiere mit Triäthyljodid Gallamin (Flaxedil®) immobilisiert, künstlich beatmet und Druckpunkte und Wundränder lokal anästhetisiert. Atemfrequenz und -zugvolumen wurden an der Atempumpe nach den Ergebnissen diskontinuierlich durchgeführter Blutgasanalysen eingestellt.

Um pulssynchrone Hirnpulsationen während der intracellulären Ableitungen zu vermeiden, wurde die Cisterna magna für einen dauernden Liquorabfluß eröffnet. Atemsynchrone Pulsationen wurden durch einen Pneumothorax vermieden. Abkühlung und Austrocknung des freigelegten sensomotorischen Cortex (Gyrus sigmoideus anterior und posterior) verhinderte das Abdecken mit einem Knochenstückchen, das Einsenken der Ableiteelektrode ermöglichte ein Schlitz in diesem Knochenstück. Die bipolare, erdfreie elektrische Reizung geschah mit Einzelrechteckimpulsen von 0,5 msec Dauer. Zwei im Knochenstück in der Nähe des Schlitzes befestigte, dem Cortex aufliegende Silberdrähte dienten der Reizung auf dem Cortex. Weitere Reizelektroden aus nichtrostendem, mit Lack isoliertem Stahldraht wurden stereotaktisch an ihre Zielpunkte gebracht: In frontaler Ebene parallel liegende Drähte im Kopf des ipsilateralen Nucleus caudatus, im ipsilateralen Pyramidaltrakt ventral der Substantia nigra; im ipsilateralen Corpus geniculatum laterale eine konzentrische Elektrode [23]. Die Elektrodenlagen wurden histologisch überprüft.

Mit 2-molarer Kaliumcitratlösung gefüllte Mikrokapillaren wurden vor der Ableitung optisch und elektrisch kontrolliert, und solche mit Widerständen zwischen 40 und 60 MΩh wurden verwandt. Bei der Ableitung wurde ein hydraulischer Mikrotrieb benutzt. Der Ableiteverstärker bestand aus einem Differenzverstärker (2 Operationsverstärker Philbrick/Nexus Typ P25 AU) mit einer Kapazitätsneutralisation. Zur Stromeinprägung diente eine Brückenschaltung nach Frank u. Fuortes [20]. Das Triggersignal, das Ableitesignal und das Strominjektionssignal wurden gleichzeitig auf einem FM-Magnetbandgerät (Ampex 1300) bei einem Frequenzgang von 0 bis 10 kHz aufgezeichnet.

Ergebnisse

Für diese Untersuchungen wurden die zunächst auf ein Magnetband aufgezeichneten Potentiale von 147 Zellen aus dem Gyrus sigmoideus anterior ausgewertet. Nach der Vorschubmessung des Mikrotriebes lagen die abgeleiteten Zellen in den Schichten III und V der Hirnrinde.

Es ließen sich zwei Klassen von Zellen registrieren. Überwiegend fanden wir langsam entladende Zellen (Entladungsrate selten über 10/sec) mit einem *Ruhemembranpotential um -50 mV* (Schwankungsbreite -40 bis -70 mV). Bei einem Drittel dieser Zellen konnte durch ein antidrom ausgelöstes Aktionspotential nachgewiesen werden, daß es sich um Pyramidaltraktzellen handelte. Wie schon bekannt [33], fanden wir auch „langsame“ und „schnelle“ Pyramidaltraktzellen. Bei 40% der als

Pyramidaltraktneurone erkannten Zellen fanden wir zwischen Reiz und antidromer Entladung eine Latenz von 4—5 msec. 60% der Neurone zeigten Latenzzeiten zwischen 1—2 msec, selten 0,5 msec.

In nur 7 Experimenten konnten wir spontan sehr *schnell entladende Zellen* ableiten (Entladungsrate bis zu 400/sec). Eine intracelluläre Ableitung lag offenbar wegen der niedrigen Ruhepotentiale (kleiner als —20 mV) nicht vor. Bei diesen Zellen handelt es sich wahrscheinlich um *Zwischenneurone* (siehe unten).

Durchschnittlich konnte 5 bis 10 min aus den einzelnen Zellen abgeleitet werden; $2\frac{1}{2}$ Std war die längste Ableitezeit.

Hyperpolarisation

Alle Pyramidaltrakt- und Nichtpyramidaltraktzellen (langsam entladend) der Schichten III und V des Gyrus sigmoideus anterior zeigten nach elektrischen Einzelreizen auf der Cortexoberfläche oder im Nucl. caudatus zwei Formen der Hyperpolarisation verschiedener Dauer. Die kurzdauernde Form trat nach Reizstromstärken unter 0,1 mA auf (Werte für den Nucl. caudatus; bei corticalen Reizen waren die Werte etwas geringer). Die Dauer betrug bis zu 100 msec und ließ sich durch die Reizstärke variieren. Überstieg allerdings die Reizstromstärke eine Schwelle, so erhöhte sich sprunghaft die Dauer der Hyperpolarisation auf Werte bis zu 200 msec und darüber. Eine weitere Erhöhung der Reizintensität war dann praktisch ohne Wirkung auf die Dauer der Hyperpolarisation. Nach antidromer Reizung wurde die langdauernde Form der Hyperpolarisation nicht gefunden. Beispiele der Hyperpolarisationsformen sind in Abb. 1A1 (kurzdauernde Form) und 1B1 (langdauernde Form) dargestellt.

EPSP

Der kurz- und der langdauernden Hyperpolarisation können EPSP vorausgehen. Sie traten allerdings bei unseren Ableitungen aus dem medialen Bereich des Gyrus sigmoideus anterior selten auf. In der Regel war nach entsprechender Latenz (Reizort Pyramidaltrakt: bis zu 6 msec, Reizort Nucl. caudatus: spätestens 10 msec, Reizort epicortical: 1—2 msec) eine Hyperpolarisation die unmittelbare Reizantwort.

Zu Beginn der kurz- und der langdauernden Hyperpolarisation, vermischt mit dem Summen-IPSP (siehe unten), waren oft EPSP eingestreut [11, 24, 53, 61]. Sie traten unregelmäßig in ähnlich kurzen Intervallen wie die IPSP-Stufen auf (siehe unten). Durch künstliche Membrandepolarisation und -hyperpolarisation waren die Amplituden der EPSP nicht deutlich zu beeinflussen [61]. Um auszuschließen, daß diese EPSP nicht wesentlich zur Potentialumkehr des Summen-IPSP bei künstlicher Hyperpolarisation beitrugen, wiederholten wir diese Unter-

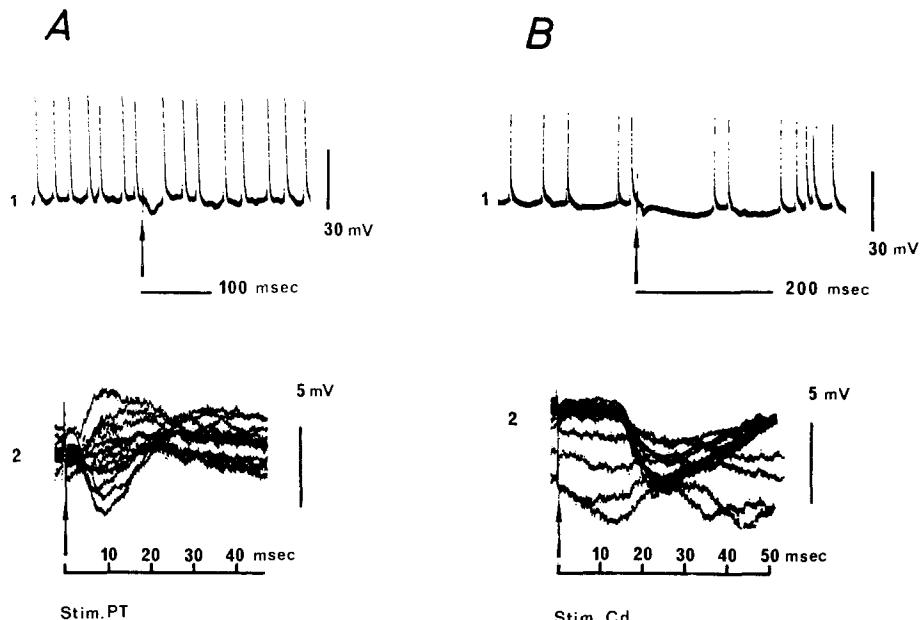


Abb. 1 A und B. Kurz und langdauernde Hyperpolarisation. Intracellulär registrierte Potentiale von Pyramidenzellen des sensomotorischen Cortex der Katze (*Gyrus sigmoideus anterior*). A Kurzdauernde Form der evozierten Hyperpolarisation, ausgelöst durch einen antidromen, elektrischen Reiz im Pyramidaltrakt. B Langdauernde Form einer evozierten Hyperpolarisation, ausgelöst durch einen elektrischen Reiz im Nucl. caudatus. Der Pfeil kennzeichnet jeweils den Zeitpunkt des Reizes (auch in den folgenden Abbildungen). 1 Kontrollregistrierungen; 2 Isolierte Darstellung der evozierten IPSP, deren Dauer durch Einprägung von Einwärts- und Auswärtsstrom verdeutlicht ist. Nach Überschreiten des IPSP-Gleichgewichtspotentials erfolgt eine Umkehr der Hyperpolarisation in eine Depolarisation. Die Einzelregistrierungen wurden ohne Bezug zur absoluten Potentialhöhe übereinander projiziert

suchungen, nachdem sich infolge fortschreitender Depolarisation der Membran EPSP nicht mehr nachweisen ließen: bei den dann vorgenommenen Ableitungen war das Summen-IPSP bei künstlichen Veränderungen des Membranpotentials hinsichtlich der Dauer und der Amplitudenänderungen unverändert gegenüber Ableitungen mit sichtbaren Vermischungen mit EPSP (Abb. 1 A 2 und 1B 2).

IPSP

Bei allen abgeleiteten Pyramidenzellen begann die Hyperpolarisation mit einer sich summierenden Folge von IPSP (Abb. 2B). Bei künstlicher Membrandepolarisation nahmen die Amplituden der IPSP zu, bei künstlicher Hyperpolarisation ab, und später, nach Überschreiten

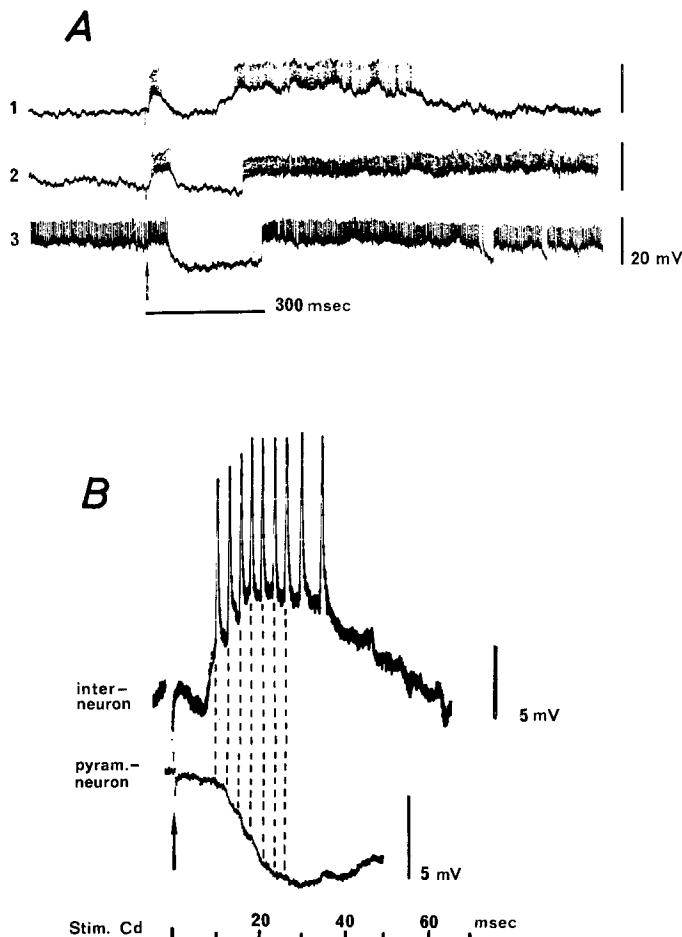


Abb. 2. A Ableitung aus einem Interneuron. Fortlaufende Registrierung aus einem Zwischenneuron aus dem sensomotorischen Cortex der Katze (Schicht V im Gyrus sigmoideus anterior) mit der Antwort auf einen elektrischen Einzelreiz im Nucl. caudatus. 1 Registrierung unmittelbar nach Ableitebeginn; 2 1 min nach Ende von 1; 3 2 1/2 min nach Ende von 1. B Zuordnung von schnell aufeinanderfolgenden Aktionspotentialen der evozierten „burst“-Entladung dieses Zwischenneurons zu den erkennbaren Einzel-IPSP in einer Pyramidenzelle. Einzelreiz: Nucl. caudatus. Beide Ableitungen wurden zeitlich nacheinander erhalten

des IPSP-Gleichgewichtspotentials (15—20 mV negativer als das Ruhepotential), kehrten sie sich in depolarisierende Potentiale um. Die Potentialabhängigkeit der Amplituden zeigen die Abb. 1A 2 und 1B 2. Die Dauer des Summen-IPSP war abhängig von der Anzahl der IPSP, deren Anzahl wiederum von der Reizintensität. Bei der

langdauernden Hyperpolarisation waren 5–6 Stufen typisch, die Dauer des Summen-IPSP betrug bis zu 60 msec, wie die Amplitudenveränderungen nach Stromeinprägung zeigten. Bei unseren Reiz- und Ableitebedingungen betrug die Amplitude des Summen-IPSP 5–10 mV.

Hemmende Zwischenneurone

Die Hypothese einer Summation der „kurzdauernden“ Hyperpolarisation aus Einzel-IPSP wird durch die Reaktion der eingangs beschriebenen Klasse von hochfrequent entladenden Zellen unterstützt. Unter gleichen Reiz- und Ableitebedingungen stimmen die Aktionspotentialintervalle dieser Zellen mit dem zeitlichen Abstand der einzelnen IPSP-Stufen in Pyramidenzellen gut überein (Abb. 2 B).

Bisher konnten wir derartig schnell entladende Zellen (Schicht III und V) dreimal extracellulär und siebenmal offenbar in unmittelbarer Nähe der Membran („quasiintracellulär“, [46]) registrieren. Es war bisher nur möglich, relativ geringe Potentiale abzuleiten (Ruhepotential: –20 mV; Aktionspotentiale: 10 mV; Depolarisationen und Hyperpolarisationen: 10 mV). In Abb. 2 ist die Reaktion eines solchen Neurons auf einen die Pyramidenzellen hemmenden elektrischen Reiz dargestellt. Abb. 2 A zeigt 3 Registrierungen mit von oben nach unten zunehmenden zeitlichen Abstand vom Ableitebeginn, wobei die Entladedauer zunimmt. Wichtig erscheint, daß von der typischen Antwort auf einen Reiz, wie sie in Abb. 2 A1 gezeigt ist (eine Gruppenentladung während einer Depolarisationswelle, Entladungspause nach Abklingen der Depolarisationswelle, daran anschließend eine Nachentladung), die Aktivitätspause ein konstant auftretender Bestandteil der Reizantwort war. Die „burst“-Dauer überschritt hierbei nie — selbst bei starken Einzelreizen — eine Zeit von 60 msec. Typisch waren Werte zwischen 10 und 30 msec. Sowohl die „burst“-Dauer als auch die Dauer der Entladungspause waren von der Reizintensität abhängig.

Disinhibition

Der kurzdauernden Form der evozierten Hyperpolarisation, dem Summen-IPSP, schließt sich eine Depolarisation an, die durch künstliche Depolarisation an Amplitude zunimmt; bei künstlicher Hyperpolarisation nimmt die Amplitude der Depolarisation ab und wird bei stärkerer künstlicher Hyperpolarisation zu einem hyperpolarisierenden Potential. Aus diesem Verhalten kann geschlossen werden, daß es sich um eine Enthemmung (Disinhibition) handelt, die Reduktion eines tonisch hemmenden Einflusses. Eine Erklärung für die stärkere Änderung des Membranpotentials durch den eingeprägten Strom während der Disinhibition, verglichen mit den unter tonisch hemmendem Einfluß stehenden Zeitschnitten vor und nach der Disinhibition, wäre der

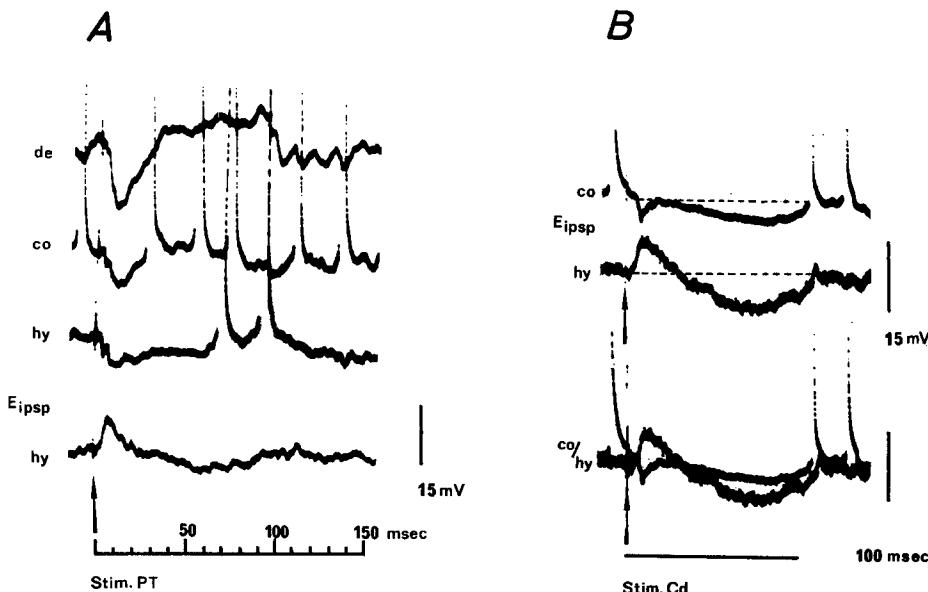


Abb. 3 A und B. Effekte künstlicher Veränderung des Membranpotentials auf die kurz- und langdauernde Form der Hyperpolarisation. Intracellulär registrierte Potentiale von Pyramidenzellen aus dem Gyrus sigmoideus anterior der Katze. A Kurzdauernde Form der evozierten Hyperpolarisation, ausgelöst durch einen antidromen, elektrischen Reiz im Pyramidaltrakt. *co* Kontrollableitung (Ruhepotential der Zelle); *de* Ableitung unter Einprägung von Auswärtsstrom; *hy* Ableitung unter Einprägung von Einwärtsstrom; *E_{ipsp}* deutet an, daß bei der stärkeren Hyperpolarisation das IPSP-Gleichgewichtspotential überschritten worden ist. Die einzelnen Registrierungen wurden ohne Bezug auf die absolute Potentialhöhe angeordnet. B Langdauernde Form der evozierten Hyperpolarisation (Einzelreiz im Nucl. caudatus). *co* und *hy* wurden zusätzlich im unteren Teil von B zur Verdeutlichung des Zeitverlaufes unter künstlicher Hyperpolarisation übereinander projiziert (*co/hy*)

während einer Disinhibition ansteigende Membranwiderstand. Die Abhängigkeit der Amplitude des Summen-IPSP und der Disinhibition von unterschiedlichen Membranspannungen ist in Abb. 3 A dargestellt.

Disfacilitation

Die langdauernde Form der evozierten Hyperpolarisation setzt sich, wie bereits oben beschrieben, aus dem initialen Summen-IPSP zusammen und aus einer dem IPSP folgenden Hyperpolarisation, die sich auf Stromeinprägung entgegengesetzt zum Summen-IPSP verhält. Unter künstlicher Hyperpolarisation kam es entgegengesetzt zum IPSP zu keiner Amplitudenverminderung oder zu einer Potentialumkehr der Hyperpolarisation in eine Depolarisation, sondern die Amplitude der

Hyperpolarisation nahm zu. Diese Reaktion läßt die Annahme zu, daß es sich um eine Bahnungsminderung (Disfacilitation) handelt, die Reduzierung eines erregenden Einflusses. Abb. 3 B zeigt ein typisches Beispiel der zusätzlichen Hyperpolarisation bei Einprägung von Einwärtsstrom.

Zur Abschätzung von Membranwiderstandsveränderungen während der Zeit der langdauernden Hyperpolarisation wurde durch einen elektrischen Einzelreiz im Corp. gen. lat. ein EPSP zu verschiedenen Phasen der beschriebenen Hyperpolarisation evoziert. In einer vorausgehenden Untersuchung konnte unter anderem gezeigt werden, daß derartige EPSP z. B. durch elektrische Einzelreize im Corp. gen. lat. ausgelöst werden können. In der späten Phase der Hyperpolarisation kommt es durch das EPSP zu einer Entladung der Zelle [23]. Dieser Effekt ist jedoch für den Reizort Corp. gen. lat. nicht spezifisch [63, 64].

Die Messung geschah unter künstlicher Hyperpolarisation, um ein EPSP unterhalb der Entladungsschwelle der Zelle zu erzielen. Während des Beginns des Summen-IPSP ist dieses evozierte EPSP wegen der Widerstandsabnahme durch das IPSP stark reduziert. Mit zunehmendem Intervall zwischen dem Beginn des IPSP und dem des EPSP nimmt die Amplitude des EPSP zu. Sie war besonders groß in der späten Phase der Hyperpolarisation. Zu diesem Zeitabschnitt war bei der Kontrollableitung (ohne Testreiz und ohne Stromeinprägung) die Hyperpolarisation fast gleich groß wie das IPSP. Es kann deswegen angenommen werden, daß der Membranwiderstand während der späten Phase der Hyperpolarisation größer als zur Zeit des IPSP ist. Dabei war die Stärke des Testreizes so niedrig, daß er ohne den eine Hyperpolarisation auslösenden konditionierenden Reiz kaum sichtbare Veränderungen der Membranspannung oder allenfalls eine kurzdauernde Hyperpolarisation von geringer Amplitude verursachte, wie dies auch schon kürzlich von uns gezeigt werden konnte [23, 64]. Abb. 4 A zeigt ein Beispiel dieser Messung.

Späte Facilitation

Wie schon verschiedentlich beschrieben (2, 9, 10, 36, 39], folgt einer langdauernden Hyperpolarisation eine längere Zeit erhöhter Zellaktivität. Abb. 4 B „co“ zeigt diese verstärkte Entladung. Angedeutet ist während dieser Zeit eine Depolarisation zu erkennen, die sich unter künstlicher Hyperpolarisation (Abb. 4 B „hy“) deutlich verstärkt. Es kann angenommen werden, daß es sich bei dieser Zeitspanne um eine Erregung (EPSP) handelt. Diese Erregungswelle war von unterschiedlicher Dauer. Sie konnte bis zu 600 msec andauern.

Diskussion

Unsere Ergebnisse an corticalen Neuronen zeigen, daß am zeitlichen Ablauf der kurz- und der langdauernden Membranhyperpolarisation

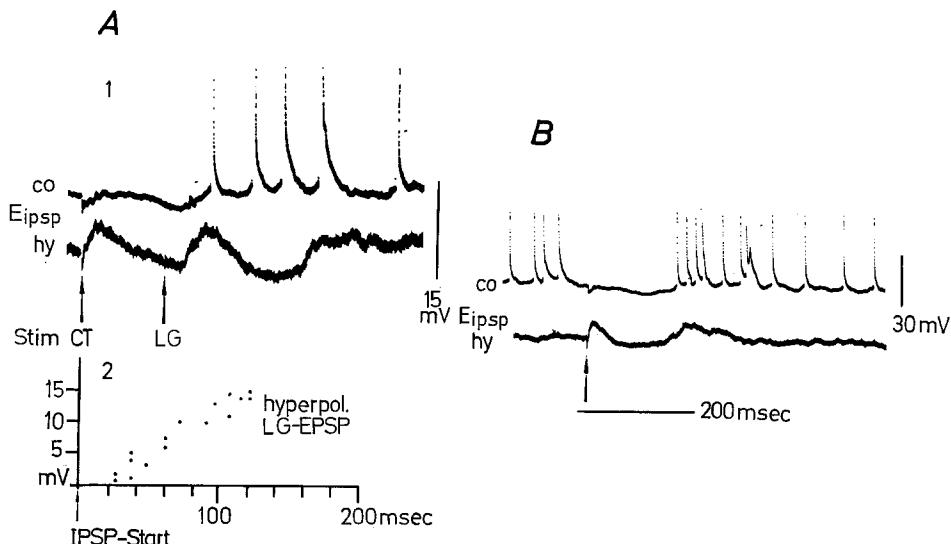


Abb. 4 A und B. Bestimmung des Zeitverlaufes der Leitfähigkeitsänderung und Darstellung der späten Facilitation. Intracellulär registrierte Potentiale einer Pyramidenzelle aus dem Gyrus sigmoideus anterior der Katze. A1 Wirkung eines Testreizes *LG* (Corp. gen. laterale) während einer Antwort auf einen Konditionierungsreiz (*CT* epicortical). *co* Kontrollableitung; *hy* Ableitung unter Einprägung von Einwärtsstrom; *E_{ipsp}* deutet an, daß bei der dargestellten Hyperpolarisation das IPSP-Gleichgewichtspotential überschritten worden ist. A2 Die Amplituden des durch den Testreiz evozierten EPSP (unter künstlicher Hyperpolarisation) sind in Abhängigkeit zum Beginn des IPSP aufgetragen. B Langdauernde evozierte (epicorticaler Reiz) Hyperpolarisation mit anschließender „später Facilitation“. Kontrollableitung (*co*); Ableitung unter Einprägung von Einwärtsstrom (*hy*)

unterschiedliche Prozesse beteiligt sind. Es kann außerdem angenommen werden, daß bei beiden Formen der Hyperpolarisation ein Muster unterschiedlicher Zwischenneuronentätigkeit abläuft, hingegen keine Hinweise für eine wesentliche Beteiligung einer überdauernden Transmitterwirkung vorliegen. Hierfür ergeben sich auch Anhaltspunkte aus der Literatur. So führte die Einprägung von Einwärtsstrom in Pyramidenzellen während einer evozierten Hyperpolarisation bei einer Reihe von Untersuchungen nur im Beginn der Hyperpolarisation zu auffallenden Potentialänderungen. Wenn das IPSP-Gleichgewichtspotential erreicht wurde, fehlte eine Potentialänderung auf den Reiz hin. Bei stärkerer künstlicher Hyperpolarisation kam es zu einer Umkehr der Hyperpolarisation in eine Depolarisation und zwar nur im Beginn der Hyperpolarisation. Gleiche Resultate ergab die künstliche Veränderung des Chlor-Gleichgewichtspotentials nach Injektion von Chlorionen [3, 11, 14, 34, 53].

Eine schematische Darstellung des zeitlichen Ablaufes der erregenden und hemmenden Prozesse, die an der kurz- und der langdauernden Hyperpolarisation beteiligt sind, zeigt Abb.5. Für Kleinhirnefferenzen verwendete Eccles [19] eine ähnliche schematische Darstellungsweise für Befunde, die unseren Ergebnissen zum Teil ähnlich sind. So wurde nach Reizung der Kleinhirnrinde in Neuronen des Deiterschen Kerns eine Disinhibition gefunden [25] und in Neuronen des Nucleus ruber eine Disfacilitation mit anschließender späterer Facilitation [62].

Die vor der evozierten Hyperpolarisation gelegentlich auftretenden EPSP sollen hier nicht näher erörtert werden, da sie bei unseren Ableitungen nur selten auftraten.

IPSP

Die evozierte Hyperpolarisation begann in jedem Fall mit einer Serie von Einzel-IPSP, für deren Entstehung die Aktivität hemmender Zwischenneurone verantwortlich gemacht werden muß. Hierfür spricht der stufenweise Aufbau des Gesamt-IPSP und die zeitliche Übereinstimmung der Aktionspotentialintervalle von wahrscheinlich hemmenden Zwischenneuronen mit dem Abstand der einzelnen IPSP-Stufen.

Der Amplitudenanstieg und -abfall der Einzel- und des Gesamt-IPSP entsprachen den Erwartungen bei Berücksichtigung der Zeitkonstanten der Pyramidenzellmembran [15, 52].

Bisher wurden hemmend wirkende corticale Zwischenneurone nur vereinzelt abgeleitet [13, 22, 35]. Ihre Existenz wurde auf Grund funktioneller Zusammenhänge bei rekurrenter und lateraler Hemmung [2, 4, 27, 37, 58, 59] und durch morphologisch gewonnene Ergebnisse aus den Schichten III und V [8, 15, 45, 60] vermutet.

Es kann angenommen werden, daß wir hemmende Zwischenneurone registriert haben, da außer der erwähnten zeitlichen Übereinstimmung von IPSP-Stufen und Aktionspotentialintervallen die Zwischenneurone ein Entladungsmuster aufweisen, das dem der Renshaw-Zellen [5, 12, 18] und dem der Korbzellen im Hippocampus [1, 40] ähnelt.

Im Schema A der Abb.5 ist der zeitliche Verlauf des IPSP der Pyramidenzelle (P) und die das IPSP verursachende Depolarisation (führt zur „burst“-Entladung) in einem hemmenden Zwischenneuron (I) als Beginn der evozierten Antwort dargestellt.

Disinhibition (Enthemmung)

Die kurzdauernde evozierte Hyperpolarisation besteht aus einem IPSP, dem eine Depolarisation folgt. Disinhibition wurde bereits an der Renshawzelle und dem Motoneuron beschrieben [65]. Kürzlich konnte sie, einem IPSP folgend, in Neuronen des Deiterschen Kerns nach Reizung der Kleinhirnrinde [25] und des Rückenmarks [6] gefunden werden.

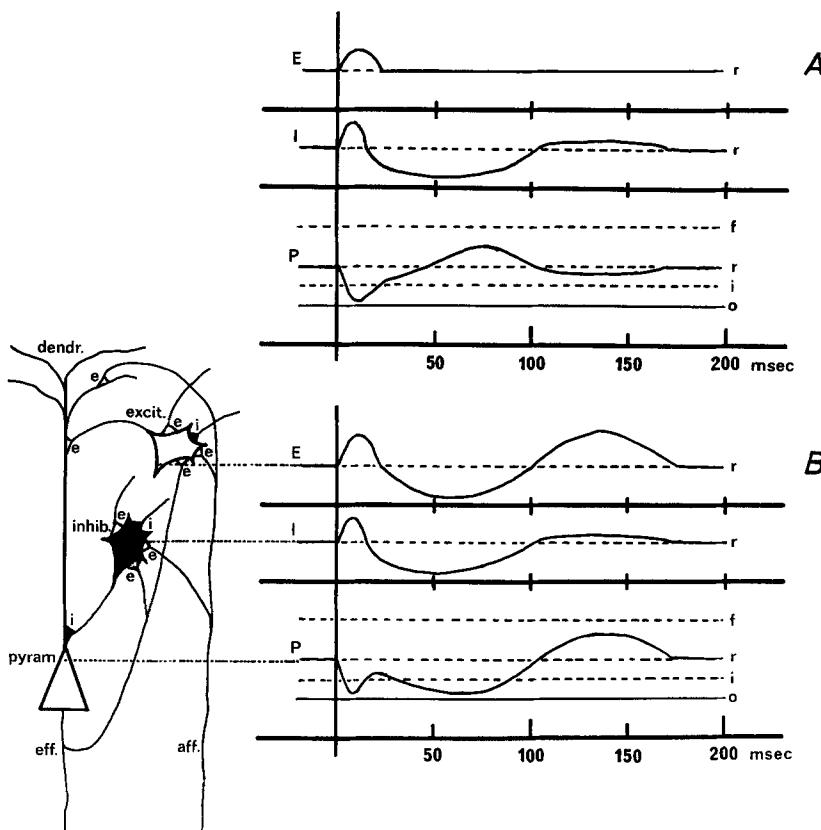


Abb. 5. Schema des zeitlichen Ablaufs der Ereignisse bei kurz- (A) und bei langdauernder (B) evozierter Hyperpolarisation in einer Pyramidenzelle. Berücksichtigt sind in diesem Schema des Verlaufs der Potentialänderungen in der Pyramidenzelle (*P*) je ein vorgeschaltetes hemmendes (*I*) und ein erregendes (*E*) Zwischenneuron. Die mögliche Verschaltung der Neurone ist links dargestellt. Es bedeuten: *pyram.* Pyramidenzelle; *inhib.* hemmendes Zwischenneuron; *excit.* erregendes Zwischenneuron; *dendr.* Dendriten; *eff.* Efferenz der Pyramidenzelle (Axon); *aff.* afferenter Zstrom; *e* erregende Synapse; *i* hemmende Synapse. Die vertikalen Linien in A und B bezeichnen den Beginn der Antwort. Die gestrichelten horizontalen Linien bedeuten: *r* Ruhemembranpotential; *i* Membranpotential bei ausschließlich hemmendem Zustrom; *o* Membranpotential bei völligem Fehlen synaptischen Zustroms; *f* Membranpotential bei ausschließlich erregendem synaptischem Zustrom

Der sogenannte „post-inhibitory-rebound“ [2, 9, 10, 36, 39] wäre, soweit ihm eine kurzdauernde Hyperpolarisation vorausgeht, möglicherweise durch die beschriebene Disinhibition erklärbar. Sie ist durch die auf die evozierte, anfängliche „burst“-Entladung folgende Aktivitätspause

in hemmenden Zwischenneuronen erklärbar. Diese Annahme wird dadurch gestützt, daß die Aktivitätspause konstant vorhanden war (Abb. 2 A 3). So ist es leicht vorstellbar, daß diese Entladungspause die zu fordernde Reduzierung einer tonischen Hintergrundhemmung, die Disinhibition, bewirkt.

Über den Entstehungsmechanismus der Entladungspause in hemmenden Zwischenneuronen können unsere Befunde keine Aufklärung geben. Möglich ist jedoch, daß die Pause, ähnlich wie es bei Renshawzellen [12] angenommen wird, durch eine verspätet einsetzende Transmitterwirkung an einer anderen Receptorart entsteht. So vermutet auch Phillis [51], daß die im Cortex erregende Wirkung von Acetylcholin durch eine Hemmung der Hintergrundhemmung, also durch eine Disinhibition, zustande kommt.

Die auftretende Nachentladung evozierte an der Pyramidenzelle keine sichtbaren IPSP. Es tritt sogar, offenbar durch einen konkurrierenden erregenden Prozeß bedingt (siehe unten), eine Depolarisation auf.

Schema A der Abb. 5 zeigt die Disinhibition in einer Pyramidenzelle (P) im zeitlichen Verlauf nach dem IPSP und die die Disinhibition bewirkende Hyperpolarisation in einem hemmenden Zwischenneuron (I).

Disfacilitation (Bahnungsminderung)

Unsere Ergebnisse zeigen, daß bei der langdauernden evozierten Hyperpolarisation ein vom anfänglichen IPSP unabhängiger Vorgang für das Andauern der Hyperpolarisation verantwortlich ist. Man könnte dabei an eine zweite, vom anfänglichen IPSP unterschiedliche IPSP-Art denken. Derartige nach einem anfänglichen IPSP verzögert beginnende IPSP konnten bei der Meeresschnecke *Aplysia californica* gefunden werden [30]. Sie haben im Unterschied zur ersten IPSP-Gruppe ein bei einer höheren (negativen) Membranspannung liegendes Gleichgewichtspotential, d. h.: einer Änderung der Chlor-Permeabilität folgt eine Änderung der Kalium-Permeabilität. Um eine solche zweite IPSP-Art nach dem anfänglichen IPSP kann es sich in unserem Fall jedoch nicht handeln, weil die künstliche Hyperpolarisation nach dem anfänglichen IPSP eine Amplitudenzunahme der evozierten Hyperpolarisation, nicht etwa eine Amplitudenabnahme wie beim anfänglichen IPSP bewirkte.

Die Zunahme des Membranwiderstandes während der langdauernden Hyperpolarisation spricht gegen das Vorhandensein eines IPSP in der späten Phase. Wäre ein zweites, langdauerndes IPSP Ursache der Hyperpolarisation, so würde die Leitfähigkeit der Membran nicht derart abnehmen: ein evoziertes EPSP kann bereits durch eine niedrige Reizintensität ausgelöst werden.

Eine Disfacilitation ist die wahrscheinlichste Erklärung für die überdauernde Hyperpolarisation. Disfacilitation als Ursache für eine Hyperpolarisation wurde für Cortexzellen schon verschiedentlich vermutet [38, 42, 48, 55]. Vor kurzem wurde sie in Neuronen des Nucleus ruber der Katze nach elektrischer Reizung der Kleinhirnrinde nachgewiesen [62]. Für die Entstehung einer Disfacilitation muß die Reduzierung einer erregenden Hintergrundaktivität, etwa eine Aktivitätspause erregender Zwischenneurone, postuliert werden.

Zusätzlich zur angenommenen Disfacilitation muß in der späten Phase der evozierten Hyperpolarisation auch die schon bei geringerer Reizstärke auftretende Disinhibition vorhanden sein. Hierfür spricht das Auftreten des durch den Konditionierungsreiz ausgelösten EPSP während der Zeit, in der selbst bei hohen Reizintensitäten an Zwischenneuronen eine Aktivitätspause gesehen werden konnte, die als Ursache einer Disinhibition angesehen werden muß. Könnten hemmende Zwischenneurone während dieser Zeit noch auf Pyramidenzellen einwirken, müßte der Konditionierungsreiz eine Hemmung auslösen. Der Reiz löst jedoch eine Erregung aus. Das heißt außerdem: Die Disfacilitation ist durch den Konditionierungsreiz unterbrechbar. Die Reizintensität war dabei so gewählt, daß ohne einen vorangehenden Testreiz mit Sicherheit ein IPSP ausgelöst worden wäre. Wenn nun eine Disinhibition und eine Disfacilitation gleichzeitig wirken, ist anzunehmen, daß die Membran bis zu dem Potential hyperpolarisiert wird, das dem reduzierten oder fehlenden erregenden und hemmenden synaptischen Hintergrundzustrom entspricht. Fehlen beide Zuströme, so wird das Membranpotential das „tatsächliche“ Ruhepotential erreichen. Während dieser Zeit der verminderten oder fehlenden Erregung und Hemmung ist offenbar der Membranwiderstand scheinbar angestiegen (siehe Verhalten des evozierten Test-EPSP). Hierdurch ist auch die stärkere Amplitudenänderung durch künstliche Hyperpolarisation erklärbar. Schema B in Abb. 5 veranschaulicht die Disfacilitation einer Pyramidenzelle nach einem IPSP und die sie verursachenden Vorgänge in einem erregenden und in einem hemmenden (gleichzeitige Disinhibition) Zwischenneuron.

Späte Facilitation (Spätbahnung)

Unsere Untersuchungen zeigen weiterhin, daß die einer langdauernden evozierten Hyperpolarisation in corticalen Pyramidenzellen folgende langdauernde Depolarisation bei Annahme eines aktiven synaptischen Prozesses einer Erregung und nicht einer Disinhibition entspricht. Dies kann angenommen werden, weil sich unter künstlicher Hyperpolarisation die Amplitude dieser Depolarisation erhöht.

Allerdings entladen während dieser Zeit offenbar auch hemmende Zwischenneurone. Diese Tatsache ließe eher eine Hyperpolarisation er-

warten. Es muß deswegen angenommen werden, daß die auf die Pyramidenzelle einwirkende Erregung die Hemmung überspielt.

Allerdings muß auch an einen nichtsynaptischen Prozeß gedacht werden: In Pyramidenzellen des Hippocampus wurde im Anschluß an eine evozierte Hyperpolarisation (IPSP) eine starke Depolarisationswelle von einer Dauer bis zu 100 msec gefunden, die zu einer repetitiven „burst“-Entladung mit einer Entladrate bis zu 400/sec und abnehmenden Aktionspotentialamplituden (zunehmende Inaktivierung der Aktionspotentialentstehung) führte. Diese Depolarisationswelle trat in ähnlicher Form auch nach künstlichen Hyperpolarisationen (Strominjektionen) auf. Die Autoren führten die Entstehung der Depolarisation vorwiegend auf einen endogenen nichtsynaptischen Membranprozeß (depolarisierendes Nachpotential) zurück [28, 29].

Obgleich der zeitliche Zusammenhang der Depolarisation in Hippocampus- und in corticalen Pyramidenzellen bei einer vorausgehenden Hyperpolarisation auffällt, bestehen doch zwischen beiden Depolarisationen wesentliche Unterschiede, die offenbar nicht nur gradueller Art sind:

1. Die Hippocampus-Depolarisation ist im Anschluß an kurzdauernde evozierte Hyperpolarisationen (100 msec) beschrieben worden. Für eine vergleichbare Dauer einer Hyperpolarisation (IPSP) konnte bei unserer Untersuchung an corticalen Pyramidenzellen gezeigt werden, daß es sich bei der Depolarisation um eine Disinhibition handelt. Die einer langdauernden evozierten Hyperpolarisation in corticalen Pyramidenzellen folgende Depolarisation wurde im Hippocampus bisher nicht gefunden.

2. Die Hippocampus-Depolarisation überschreitet offenbar kaum eine Dauer von 100 msec, während die corticale Depolarisation bis zu 600 msec andauern kann.

3. Im Anschluß an eine künstliche Hyperpolarisation konnte die für die Hippocampus-Pyramidenzelle offenbar typische Nachdepolarisation bei corticalen Pyramidenzellen nicht gefunden werden.

4. Hippocampus-Pyramidenzellen sind bei repetitiver Entladung im Anschluß an das Aktionspotential zu keiner Nachhyperpolarisation fähig, wie das häufiger bei Motoneuronen [9 bei 28] und bei corticalen Pyramidenzellen (eigene unveröffentlichte Ergebnisse) der Fall ist. Statt dessen ist bei Hippocampus-Pyramidenzellen eine Nachdepolarisation bis zu 30 msec Dauer die regelmäßige Folge eines Aktionspotentials.

Folgende Gesichtspunkte sprechen für einen synaptischen und gegen einen nichtsynaptischen Prozeß:

1. Da die Dauer einer der langdauernden evozierten Hyperpolarisation in corticalen Pyramidenzellen folgende Depolarisation oft das Vielfache der Dauer der Hippocampus-Depolarisation beträgt, ist ein dem im Hippocampus vermuteten Vorgang ähnlicher Prozeß nicht sehr wahrscheinlich.

2. Gegen einen Prozeß ähnlich dem bei Hippocampus-Pyramidenzellen spricht auch, daß das Phänomen der späten Erregungssteigerung bei extracellulären Ableitungen aus neuronal isolierten Kortexstückchen nicht mehr nachweisbar war [10].

3. Außerdem ist bei corticalen Pyramidenzellen die Aktionspotential-Nachhyperpolarisation ähnlich wie bei Motoneuronen nachweisbar, während bei Hippocampus-Pyramidenzellen nur eine Aktionspotential-Nachdepolarisation zu finden war, deren Entstehungsmechanismus ebenso für die Entstehung der einer evozierten Hyperpolarisation folgenden Nachdepolarisation wesentlich sein soll [28, 29].

4. Weiterhin ist zu berücksichtigen, daß nach einer Disfacilitation (folgt vermutlich dem IPSP der evozierten langdauernden Hyperpolarisation), also einer Hyperpolarisation, die weder durch eine Strominjektion noch durch einen aktiven synaptischen Vorgang (IPSP) hervorgerufen wird, kaum ein Vorgang wie der einer Nachdepolarisation möglich ist, deren Ursache eine vorübergehende Speicherung von elektrischer Ladung sein soll [28, 29]. Außerdem dauert die von uns gefundene Depolarisation bis zu 600 msec, eine für eine Ladungsspeicherung ungewöhnlich lange Zeit.

Der einer Disfacilitation folgende depolarisierende Vorgang kann also vielmehr nur ein synaptischer Vorgang, eine Disinhibition oder eine Erregung, sein. Nach unseren Befunden müßte es sich um eine Erregung handeln. Eine Disinhibition ist, wie oben gezeigt wurde, unwahrscheinlich. Es muß jedoch angefügt werden, daß unsere Befunde keine eindeutige Unterscheidung zwischen einer nichtsynaptischen Nachdepolarisation und einer synaptischen Erregung zulassen.

Späte Facilitation wurde kürzlich auch an Neuronen des Nucleus ruber nach Kleinhirnreizung gefunden [62]. Die Autoren konnten diesen Vorgang an Hand neuronaler Verknüpfungen erklären. Möglicherweise liegen die für die von uns gefundene späte Facilitation verantwortlichen erregenden Zellen extracortical. Hierfür kann sprechen, daß bei extracellulären Ableitungen aus neuronal isolierten Knochenstückchen dieses Phänomen nicht mehr auftrat [10]. In Abb. 5, Schema B, ist die späte Facilitation veranschaulicht.

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft gewährte dankenswerterweise eine großzügige finanzielle Unterstützung (Vi 36/1—5). Eine große Hilfe war der umfangreiche Literaturdienst von: University of California Brain Information Service, part of the NINDS Neurological Information Network, supported by contract No. 70-2063; und von: Parkinson's Disease & Related Disorders, Citations from the Literature, supported by NINDS Neurological Information Network.

Herrn Dr. M. R. Klee, Max Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt/Main, sei besonders für die Diskussion der Befunde gedankt.

Literatur

1. Andersen, P., Eccles, J. C., Løyning, Y.: Recurrent inhibition in the hippocampus with identification of the inhibitory cell and its synapses. *Nature (Lond.)* **198**, 540—542 (1963)
2. Asanuma, H., Brooks, V. B.: Recurrent cortical effects following stimulation of internal capsule. *Arch. ital. Biol.* **103**, 220—246 (1965)
3. Ayala, G. F., Matsumoto, H., Gumnit, R. J.: Excitability changes and inhibitory mechanisms in neocortical neurons during seizures. *J. Neurophysiol.* **33**, 73—85 (1970)
4. Brooks, V. B., Asanuma, H.: Recurrent cortical effects following stimulation of medullary pyramid. *Arch. ital. Biol.* **103**, 247—278 (1965)
5. Brooks, V. B., Wilson, V. J.: Recurrent inhibition in the cat's spinal cord. *J. Physiol. (Lond.)* **146**, 380—391 (1959)
6. ten Bruggencate, G., Teichmann, R., Weller, E.: Neuronal activity in the lateral vestibular nucleus of the cat. I. Patterns of postsynaptic potentials and discharges in Deiters neurones evoked by stimulation of the spinal cord. *Pflügers Arch.* **337**, 119—134 (1972)
7. Buchwald, N. A., Hull, C. D., Trachtenberg, M. C.: Concomitant behavioral and neuronal inhibition and disinhibition in response to subcortical stimulation. *Exp. Brain Res.* **4**, 58—72 (1967)
8. Colonnier, M.: The structural design of the neo-cortex. In: *Brain and conscious experience*, J. C. Eccles (ed.), pp. 1—23. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966
9. Creutzfeldt, O., Baumgartner, G., Schoen, L.: Reaktionen einzelner Neurone des sensomotorischen Cortex nach elektrischen Reizen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **194**, 597—619 (1956)
10. Creutzfeldt, O., Struck, G.: Neurophysiologie und Morphologie der chronisch isolierten Cortexinsel der Katze: Hirnpotentiale und Neuronentätigkeit einer isolierten Nervenzellpopulation ohne afferente Fasern. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 708—731 (1962)
11. Creutzfeldt, O., Watanabe, S., Lux, H. D.: 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)
12. Curtis, D. R., Ryall, R. W.: The synaptic excitation of Renshaw cells. *Exp. Brain Res.* **2**, 81—96 (1966)
13. Demetrescu, M.: Cell firing related to active inhibition in visual cortex of cats. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **27**, 709 (1969)
14. Dreifuss, J. J., Kelly, J. S., Krnjević, K.: Cortical inhibition and gamma-aminobutyric acid. *Exp. Brain Res.* **9**, 137—154 (1969)
15. Eccles, J. C.: The physiology of synapses. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1964
16. Eccles, J. C., Fatt, P., Koketsu, K.: Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motoraxon collaterals to motoneurones. *J. Physiol. (Lond.)* **126**, 524—562 (1954)
17. Eccles, J. C.: The inhibitory pathways of the central nervous system. Vol. 9: The Sherrington lectures. Liverpool: University Press 1969
18. Eccles, J. C., Eccles, R. M., Iggo, A., Lundberg, A.: Electrophysiological investigations on Renshaw cells. *J. Physiol. (Lond.)* **159**, 461—478 (1961)
19. Eccles, J. C., Ito, M., Szentágothai, J.: The cerebellum as a neuronal machine. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967

20. Frank, K., Fuortes, M. G. F.: Stimulation of spinal motoneurons with intracellular electrodes. *J. Physiol. (Lond.)* **134**, 451—470 (1956)
21. Glötzner, F., Grüsser, O.-J.: Membranpotential und Entladungsfolgen corticaler Zellen: EEG und corticales DC-Potential bei generalisierten Krampfanfällen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **210**, 313—339 (1968)
22. Holubář, J., Hanke, B., Malík, V.: Intracellular recording from cortical pyramids and small interneurons as identified by subsequent staining with the recording microelectrode. *Exp. Neurol.* **19**, 257—264 (1967)
23. Hull, C. D., Buchwald, N. A., Vieth, J.: Cortical intracellular analyses of responses to inhibitory and disinhibitory stimuli. *Brain Res.* **6**, 12—21 (1967)
24. Humphrey, D. R.: Re-analysis of the antidromic cortex response: II. On the contribution of cells discharge and PSPs to the evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **25**, 421—442 (1968)
25. Ito, M., Kawai, N., Udo, M., Sato, N.: Cerebellar-evoked disinhibition in dorsal Deiter's neurons. *Exp. Brain Res.* **6**, 247—264 (1968)
26. Jasper, H., Stefanis, C.: Intracellular oscillatory rhythms in pyramidal tract neurones in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **18**, 541—553 (1965)
27. Kameda, K., Nagel, R., Brooks, V. B.: Some quantitative aspects of pyramidal collateral inhibition. *J. Neurophysiol.* **32**, 540—553 (1969)
28. Kandel, E. R., Spencer, W. A.: Electrophysiology of hippocampal neurons. II. After-potentials and repetitive firing. *J. Neurophysiol.* **24**, 243—254 (1961)
29. Kandel, E. R., Spencer, W. A., Brinley, F. J.: Electrophysiology of hippocampal neurons. I. Sequential invasion and synaptic organization. *J. Neurophysiol.* **24**, 225—242 (1961)
30. Kehoe, J.: Ionic mechanisms of a two-component cholinergic inhibition in *Aplysia* neurones. *J. Physiol. (Lond.)* **225**, 85—114 (1972)
31. Klee, M. R., Lux, H. D.: Intracelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. 2. Die Wirkung elektrischer Reizung des Nucleus caudatus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 667—689 (1962)
32. Klee, M. R., Offenloch, K.: Postsynaptic potentials and spike patterns during augmenting responses in cat's motor cortex. *Science* **143**, 488—489 (1964)
33. Koike, H., Okada, Y., Oshima, T., Takahashi, K.: Accomodative behavior of cat pyramidal tract cells investigated with intracellular injection of currents. *Exp. Brain Res.* **5**, 173—188 (1968)
34. Krnjević, K., Schwartz, S.: The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones. *Exp. Brain. Res.* **3**, 320—336 (1967)
35. Krnjević, K., Randić, M., Straughan, D. W.: An inhibitory process in the cerebral cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **184**, 16—48 (1966)
36. Krnjević, K., Randić, M., Straughan, D. W.: Nature of a cortical inhibitory process. *J. Physiol. (Lond.)* **184**, 49—77 (1966)
37. Kubota, M., Sakata, H., Takahashi, K., Uno, M.: Location of recurrent inhibitory synapse on cat pyramidal tract cell. *Proc. Jap. Acad.* **41**, 195—197 (1965)
38. Landau, W. M., Bishop, G. H., Clare, M. H.: Site of excitation in stimulation of the motor cortex. *J. Neurophysiol.* **28**, 1206—1222 (1965)
39. Leblanc, F. E., Cordeau, J. P.: Modulation of pyramidal tract cell activity by ventrolateral thalamic regions: Its possible role in tremorgenic mechanisms. *Brain Res.* **14**, 255—270 (1969)
40. Lebovik, R., Dichter, M., Spencer, W. A.: Recurrent excitation in hippocampus. *Fed. Proc.* **28**, 455 (1969)

41. Li, C.-L.: The inhibitory effect of stimulation of a thalamic nucleus on neuronal activity in the motor cortex. *J. Physiol. (Lond.)* **144**, 40—53 (1956)
42. Li, C.-L.: Activity of interneurons in the motor cortex. In: *Reticular Formation of the Brain*. H. H. Jasper (ed.), pp. 459—472. Boston: Little, Brown & Co. 1958
43. Li, C.-L.: Cortical intracellular synaptic potentials and direct cortical stimulation. *J. cell. comp. Physiol.* **60**, 1—16 (1962)
44. Lux, H. D., Klee, M. R.: Intracelluläre Untersuchungen über den Einfluß hemmender Potentiale im motorischen Cortex. 1. Wirkung elektrischer Reizung unspezifischer Thalamuskerne. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **203**, 648—666 (1962)
45. Marin-Padilla, M.: Origin of the pericellular baskets of the pyramidal cells of the human motor cortex: A Golgi study. *Brain Res.* **14**, 633—646 (1969)
46. McIlwain, J. T., Creutzfeldt, O.: Microelectrode study of synaptic excitation and inhibition in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Neurophysiol.* **30**, 1—21 (1967)
47. Nacimiento, A. C., Lux, H. D., Creutzfeldt, O. D.: Postsynaptische Potentiale von Nervenzellen des motorischen Cortex nach elektrischer Reizung spezifischer und unspezifischer Thalamuskerne. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* **281**, 152—169 (1964)
48. Patton, H. D., Amassian, V. E.: Single-and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J. Neurophysiol.* **17**, 345—363 (1954)
49. Phillips, C. G.: Intracellular records from Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* **41**, 58—69 (1956)
50. Phillips, C. G.: Actions of antidromic pyramidal volleys on single Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* **44**, 1—25 (1959)
51. Phillips, J. W.: *The Pharmacology of Synapses*. London-New York-Paris-Braunschweig: Pergamon Press 1970
52. Pollen, D. A., Lux, H. D.: Conductance changes during inhibitory postsynaptic potentials in normal and strychninized cortical neurones. *J. Neurophysiol.* **29**, 369—381 (1966)
53. Purpura, D. P., Shofer, R. J.: 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)
54. Renshaw, B.: Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots. *J. Neurophysiol.* **9**, 191—204 (1946)
55. Schlag, J.: Reactions and interactions to stimulation of the motor cortex of the cat. *J. Neurophysiol.* **29**, 44—71 (1966)
56. Spehlmann, R., Creutzfeldt, O. D., Jung, R.: Neuronale Hemmung im motorischen Cortex nach elektrischer Reizung des Caudatum. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **201**, 332—354 (1960)
57. Stefanis, C., Jasper, H.: Intracellular microelectrode studies of antidromic responses in cortical pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* **27**, 828—854 (1964)
58. Stefanis, C., Jasper, H.: Recurrent collateral inhibition in pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* **27**, 855—877 (1964)
59. Suzuki, H., Tukahara, Y.: Recurrent inhibition of the Betz cell. *Jap. J. Physiol.* **13**, 386—398 (1963)
60. Szentágothai, J.: The synapses of short local neurons in the cerebral cortex. *Symp. Biol. hung.* **5**, 251—276 (1965)
61. Takahashi, K., Kubota, K., Uno, M.: Recurrent facilitation in cat pyramidal tract neurons. *J. Neurophysiol.* **30**, 22—34 (1967)
62. Toyama, K., Tsukahara, N., Uno, M.: Nature of the cerebellar influences upon the red nucleus neurons. *Exp. Brain Res.* **4**, 292—309 (1968)

63. Vieth, J. B., Kneise, U.: Depression und Potentiation in corticalen Zellen. *Pflügers Arch.* **307**, 126 (1969)
64. Vieth, J. B., Kneise, U., Komposch, K.: Cortical intracellular responses to interacting stimuli. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* **27**, 680—681 (1969)
65. Wilson, V. J., Burgess, P. R.: Disinhibition in the cat spinal cord. *J. Neurophysiol.* **25**, 392—404 (1962)

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Vieth
Vorsteher der Abteilung für
experimentelle Neuropsychiatrie
Universitäts-Nervenklinik
D-8520 Erlangen
Schwabachanlage 10
Bundesrepublik Deutschland