

Aus dem Physiologischen Institut (Vorstand: Prof. K. LISSÁK) und der Neurologisch-Psychiatrischen Klinik (Vorstand: Prof. ST. KÖRNYÉY) der Universität Pécs
(Ungarn)

Über die Beeinflussung der Erscheinungen des Insulinomas durch elektrische Reizung des Hypothalamus und der Formatio reticularis

Von

E. GRASTYÁN, G. BOZSIK und L. MOLNÁR

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Juli 1955)

Nach allgemeiner Ansicht zeigen die verschiedenen Segmente des Nervensystems der Hypoglykämie bzw. anoxischen Wirkungen gegenüber einer ihrer phylogenetischen Entwicklungsstufe entsprechende, in oro-caudaler Richtung abnehmende Empfindlichkeit (HIMWICH). Für die im Gefolge der Insulinwirkung in phasischer Form auftretenden Symptome wird — dem obigen Grundsatz entsprechend — ein segmentweise fortschreitender Funktionsabbau verantwortlich gemacht (HIMWICH). Eine Analyse der Symptome in vorangegangenen Tierversuchen führte uns jedoch zu der Folgerung, daß dieses schematische Prinzip die komplexen Manifestationen der Insulinwirkung nicht befriedigend erklärt, bzw. nur allgemein gehaltene Richtlinien gibt, welche die Lokalisation des Angriffspunktes nicht in den Einzelheiten klären. Hauptsächlich die regelmäßig beobachteten initialen Symptome, die in einer allgemeinen Veränderung des Verhaltens (Schläfrigkeit, Unruhe) bestehen, weisen durch ihren komplexen Charakter eher auf die Beteiligung mehrerer, entwicklungsgeschichtlich heterogener Systeme, als auf eine elektive corticale Funktionsänderung (MOLNÁR, BOZSIK und GRASTYÁN) hin.

Freilich kann man allein aus der Analyse der klinischen Symptome auf den Angriffspunkt der Wirkung ebensowenig bindende Schlüsse ziehen, wie aus den ebenfalls nur mittelbar verwertbaren Stoffwechseluntersuchungen *in vitro*.

Aus diesem Grunde haben wir Experimente mittels unmittelbarer elektrischer Reizung verschiedener Systeme während der Insulinwirkung vorgenommen. Hierdurch wünschten wir, auf zwei Fragen Antwort zu erhalten: I. Können durch Reizung gewisser Systeme bereits vorhandene Symptome der Insulinwirkung beeinflußt bzw. ausgelöscht werden?

2. Wann und was für Änderungen der Erregbarkeit treten während der Insulinwirkung in den verschiedenen Systemen ein und wie lassen sie sich mit dem Leistungsabbau in Zusammenhang bringen?

Methodik

Versuchsanordnung. 13 ausgewachsene Katzen von 2,5—3 kg durchschnittlichem Körergewicht wurden verwendet. Zur Reizung *subcorticaler* Gebiete wurden glasisolierte, bipolare Elektroden mit einem Polabstand von 0,3—1 mm gebraucht. Die Elektroden wurden in Äthernarkose mit Hilfe eines stereotaxischen Instruments eingeführt und mit einem in der Zahnheilkunde gebräuchlichen Zement an der Calvaria befestigt. Auf die, die vordere Extremität repräsentierende Area der *motorischen Rinde* wurde eine ebenfalls mit Knochenzement befestigte bipolare Silber-elektrode gelegt, deren Pole in einigen Fällen mit der Rindensubstanz selbst, in der Mehrzahl der Versuche jedoch nur mit der Dura in Berührung standen. Die elektrische Rindenaktivität wurde mittels Silberelektroden abgeleitet.

Die Reizungen sowie die Chronaxiebestimmungen wurden mit einem Apparat ausgeführt, der rechteckige Impulsformen gab und eine voneinander unabhängige Änderung von Frequenz, Dauer und Spannung der Impulse ermöglichte. Die Erregbarkeit der motorischen Rinde wurde aus Chronaxiebestimmungen beurteilt, die bei Bewegungen ausgeführt wurden, welche in einer vorderen Extremität hervorgerufen wurden. Die Erregbarkeit der subcorticalen Gebilde wurde mit dem Schwellenwert der Reizeffekte in Volt ausgedrückt.

Die Versuche wurden am dritten bzw. vierten Tage nach dem Einbau der Elektroden durchgeführt. Jedem Versuchstier wurde eine Insulindosis von 250 bis 400 iE i.v. verabreicht. Die Reizungen fanden teils in regelmäßigen Zeitabständen, im allgemeinen alle 20 min statt. Außerdem setzten wir Reize an, wenn die Symptome der einzelnen Stadien zur Vollentfaltung gekommen waren. Der Reizschwellenwert sowie der Reizeffekt wurde in jedem Fall auch vor der Insulingabe kontrolliert.

Die Registrierung der Hirnrindentätigkeit erfolgte mit einem KAISERSCHEN Sechsachsenschreiber. Vom Reizeffekt wurden in einigen Experimenten auch Filmaufnahmen angefertigt.

Die subcorticalen Reizstellen wurden in NISSL- und LOYEZ-Präparaten histologisch identifiziert.

Ergebnisse

Die insulinbedingten Symptome des Nervensystems können, abgesehen von denen des mesencephalen Stadiums, durch *Reizung des motorischen Feldes* im wesentlichen nicht beeinflußt werden. Eine Flexion der vorderen Extremität wie vor der Insulingabe lässt sich auch in den verschiedenen Stadien der Insulinwirkung auslösen, allerdings mit schwankender Intensität, die den später zu besprechenden Erregbarkeitsänderungen entspricht. Eine ausgesprochene Enthirnungsstarre schwindet im Moment der Reizung an allen Extremitäten sofort, um von einer schlaffen, leichten Flexionshaltung abgelöst zu werden. Mit Wahrscheinlichkeit dürfte diese Wirkung im wesentlichen einer Generalisierung des vorher auf eine Extremität beschränkten Flexionseffektes entsprechen. Die Hemmung kann noch während der Dauer der Reizung aufhören; in anderen Fällen jedoch lässt sich eine längere Nachwirkung

beobachten, und ein erneuter Starreanfall kann nur durch Reizung der Propriozeptoren der Extremitäten ausgelöst werden.

Ein wesentlich reicheres und interessanteres Bild bietet die *Reizung des Hypothalamus und der Formatio reticularis mesencephali*. Der Zusammenhang zwischen den in verschiedenen Stadien hervorgerufenen symptomatologischen Änderungen und der Lokalisation der Reizstellen ist in Tab. I zusammengefaßt.

Überraschend wirkte es, daß in dem Stadium des Komas, in dem selbst äußerst schmerzhafte Reize bereits nicht mehr imstande sind, Bewegungen der Orientierung oder Abwehr auszulösen, während der Dauer der Reizung (6—15 sec) gewisser Punkte des Hypothalamus und der Formatio reticularis mesencephali der Zustand des Tieres äußerlich zum normalen zurückkehrt. Das schlaff auf der Seite liegende Tier springt im Moment der Reizung sofort auf, läuft koordiniert, ohne Ataxie umher und miaut manchmal. Nach Ausschaltung des Reizes hört die Wirkung meistens nach 1—2 sec, mitunter sofort auf. Das Tier wird wieder ataktisch, fällt um und sinkt in den vorher bestandenen tiefkomatösen Zustand zurück.

Bei der Erklärung dieses Effektes könnte man zuerst daran denken, daß der Reiz sich auf die mehr caudalwärts gelegenen Strukturen auswirkt und hierdurch den Schein einer physiologischen Restitution erweckt. Diese Annahme scheint auch dadurch gestützt zu werden, daß die extrapyramidalen adversiven Reaktionen, wie sie vor der Insulingabe ausgelöst wurden, auch während der Restitution der Steh- und Gehfähigkeit erzielt werden können. Die Verfolgung einiger feinerer und höher organisierter, motorischer Reaktionen läßt jedoch an einen wesentlich komplizierteren Mechanismus denken. Bekanntlich stellt die „contact placing reaction“ eine ausschließlich an den intakten Zustand der motorischen Rinde gebundene Erscheinung dar (BARD und BROOKS) und darf für die Beurteilung des funktionellen Zustandes der motorischen Rinde als einer der besten Indicatoren angesprochen werden. Es wurde beobachtet, daß eine Reizung jener Strukturen, welche den komatösen Zustand „normalisieren“, imstande ist, die ausgefallene „placing reaction“ — auf die Dauer der Reizung — wiederherzustellen. Ja, es kann sogar gleichzeitig damit die auf das Mehrfache ihres Ausgangswertes verlängerte Chronaxie auf den Normalwert sinken. Obwohl in der letzteren Wirkung auch die residuale Facilitation der Rückenmarksneurone eine Rolle spielen kann, lassen die Wiederherstellung der „placing reaction“ und die später zu besprechenden EEG-Änderungen den an der Rinde unmittelbar zur Geltung gelangenden Einfluß wahrscheinlich erscheinen.

Qualität und Maß der durch subcorticale Reizung herbeigeführten Normalisierung hängen ganz beträchtlich von der Lokalisation der Reizstelle, der Intensität des Reizes und dem Grad der Insulinwirkung ab.

Tabelle 1. Lokalisation der gereizten subcorticalen (paliocorticalen) Zentren und deren Zusammenhang mit den reizbedingten symptomatologischen Veränderungen

Ver- suchs- tier	Subcorticale Reizstelle	Reizeffekte vor der Insulingabe		Reizeffekte im diencephalen Stadium des Insulinkomas	
		corticale	mesencephalen	corticale	mesencephalen
Ie. 1.	N. dorsomed. hypothalami	Nach rechts gerichtetes Laufen	Wiederherstellung der „contact placing reaction“, Vorwärtslaufend wiederhergestellt	Aufsitzen, Vorwärtslaufen, „placing reaction“	d. Tier stellt sich auf d. Vorderbeine, Gehversuch
Ie. 2.	Form. ret. mesenc.	Adversion nach rechts, Leckautomatismus	Wiederherstellung d. „contact placing reaction“	Wiederherstellung d. Steh- u. Gehfähigkeit sowie d. „contact placing reaction“	Wiederherstellung d. Steh- u. Gehfähigkeit
Ie. 3.	Form. ret. mesenc. + N. ruber	Nach rechts gerichtete Manègebewegung	Wiederherstellung d. „contact placing reaction“; nach rechts gerichtete Manègebewegungen	Wiederherstellung d. Stehfähigkeit, Manègebewegungen nach rechts	Steigerung d. Entzündungsstarre
Ie. 4.	N. centr. lat. thalami Form. ret. mesenc.	Bewegungshemmung Drehbewegung nach rechts	Kein Effekt Leichte Adversion nach rechts	Kein Effekt Schwinden d. Schläfrigkeit, Wiederherstellung d. „placing reaction“ auf d. rechten Seite	Kein Effekt Wiederherstellung d. „placing reaction“ auf d. rechten Seite
Ie. 5.	N. ventromed. hypothalami	Spähen u. Adversion nach rechts	Spähen nach rechts, Tachypnoe	Aufstehversuch, Tachypnoe, Aversion nach rechts	„Jumpingreflex“ auf d. rechten Seite
Ie. 6.	N. ventromed. thalami Hippocampus	Vorwärtslaufen	Unverändert	Gehautomatismus	Tachypnoe, Harnentleerung
Ie. 7.		Schnütteln nach rechts, Tachypnoe	Zeitweise Wiederherstellung d. „contact placing reaction“	Steigerung d. Tachypnoe	Difuse Bewegungen

Ie. 8.	Area praemammaries	Schnüffeln, Miauen, Haffen an sensorischen Reizen	Unverändert	Aufstehen	
Ie. 9.	Form. ret. mesenc. Area hypoth. ant.	Rasche Manögebewegung nach links Spähen nach rechts	Manögebewegungen nach links Wiederherstellung d. „contact placing reaction“	Aufstehen, Linkswendung Wiederherstellung d. „contact placing reaction“, Rechtsblicken	Steigerung d. Enthirnungsstarre. Wiederherstellung d. „contact placing reaction“
Ie. 10.	Fornix	Nahrungshemmung	Kein Effekt	Harnentleerung, klonische Zuckungen im ganzen Körper, Hemmung d. Tachypnoe	Kein Effekt
				Kopfhobung, Gehautomatismus	
Ie. 11.	Form. ret. mesenc. + N. ruber N. ventromed. hypothalami	Adversion nach rechts Spähen nach links, Beschleunigung d. Respiration	Unverändert Wiederherstellung d. „contact placing reaction“, Spähen nach links, Tachypnoe	Wiederherstellung d. Stehfähigkeit	Beschleunigung d. Respiration, Gehautomatismus
Ie. 12.	Area praemammaries	Langsame Wendung nach rechts	Manögebewegung nach rechts, Wiederherstellung d. „contact placing reaction“	Starke Enthirnungsstarre links	Adversion nach links
Ie. 13.	Corp. mamillare	Schnüffeln, Haften an optischen Reizen Laufen	Wiederherstellung d. „contact placing reaction“ Laufen, Wiederherstellung d. „contact placing reaction“	Wiederherstellung d. Steh- u. Gehfähigkeit, sowie d. „contact placing reaction“ Laufen, Wiederherstellung d. „contact placing reaction“	Stehversuch Aufstellen
	N. amygdalae	Leckautomatismus	Unverändert	Unverändert	Kein Effekt

Die Stadien des Insulinkomas wurden auf Grund des allgemein anerkannten lokalisiatorischen Standpunktes bezeichnet. So wurden alle meine Veränderungen des Verhaltens (Schläfrigkeit, Unruhe), bzw. der Ausfall der „contact placing reaction“ als corticales, das Auftreten gewisser Anfallserscheinungen (Steh- und Gehunfähigkeit) und der Enthirnungssymptome (Tachypnoe, Tachykardie, Jumpingreflex) als dienephales, die Entwicklung der Enthirnungsstarre als mesencephales Stadium gedeutet.

Von einem Gebiet aus, dessen Reizung effektvoll ist (Tab. 1, Ie. 1 — Abb. 1), wie z. B. vom N. hypothalami dorsomed., kann im Stadium der corticalen

Symptome jede krankhafte Erscheinung ausgelöscht werden. In den späteren Stadien führt die Reizung gelegentlich nicht nur physiologische Leistungen herbei, sondern auch solche Erscheinungen, welche erst als Enthemmungszeichen im Verlauf der Insulinwirkung aufgetreten und später bei Vertiefung des Komas verschwunden sind (z. B. Greifreflex, Jumpingreflex, Tachypnoe).

Im Stadium der Enthirnungsstarre wird der Reizeffekt geringer; er kann sogar ausbleiben. Mitunter sind nur Teilerscheinungen des ursprünglichen Effektes bzw. die selbständigen, automatisierten Reaktionen der Reizstelle zu beobachten. In zwei Versuchen (Tab. 1, Ie. 3 und Ie. 9 — Abb. 2) steigerte die Reizung der Formatio reticularis die Enthirnungsstarre. Bei einem der Tiere hingegen war ebenfalls ein in der Formatio reticularis angewandter Reiz imstande, sogar in diesem Stadium, mittels der physiologischen Bewegungscoordination, das Tier sofort auf die Beine zu stellen (Tab. 1, Ie. 2).

Die Reizung einer vor der Insulinwirkung bewegungshemmenden Stelle (Tab. 1, Ie. 4) erzielte während der Insulinwirkung keinen verwertbaren Effekt. Die Reizung des Fornix, deren physiologischer Effekt in einer Hemmung der Nahrungssuche und

Abb. 1. Lage der Stelle, deren Reizung die Erscheinungen der corticalen und diencephalen Stadien der Insulinwirkung prägnant zum Schwinden bringt (s. Pfeil) (N. dorsomed. hypothalami) (NISSL 2,2 x, Tabelle 1, Ie. 1)

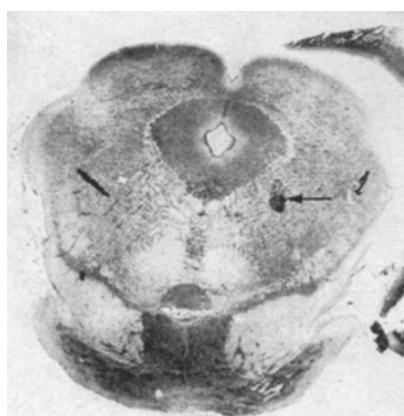


Abb. 2. Lokalisation der Reizung in der Formatio reticularis mesencephali, die im diencephalen Stadium die Symptome teilweise zum Schwinden bringt und im mesencephalen Stadium die Enthirnungsstarre steigert (NISSL 4,3 x, Tab. 1, Ie. 9)

-aufnahme besteht (Tab. 1, Ie. 10 — Abb. 3), aktivierte im diencephalen Stadium der Insulinwirkung epileptische Zeichen und hemmte ausgesprochen die sich in Schüben meldende Tachypnoe.

Die „restituierende“ Reizung wirkt sich trotz ihrer Halbseitigkeit im allgemeinen bilateral aus. Es wurde nur in einem Fall beobachtet (Tab. 1, Ie. 4 — Abb. 4), daß ein Reiz auf der rechten Seite der Formatio reticularis — welcher eine nach rechts gerichtete Manègebewegung zur Folge hatte — bloß die „placing reaction“ der rechten Extremität wiederherstellte.

Bei einem Tier kehrte sich die ursprüngliche Richtung einer durch Reizung der Formatio reticularis verursachten Adversion im diencephalen bzw. mesencephalen Stadium um. Für dieses Phänomen ließ sich keine Erklärung finden.

Die „normalisierende“ Wirkung der subcorticalen elektrischen Reizung wurde bei 3 Tieren auch mittels EEG analysiert. Hierbei wurde festgestellt, daß eine elektrische Reizung (Area praemamillaris), die die klinischen Symptome beeinflußt, in der elektrischen Tätigkeit der Rinde bedeutende Veränderungen hervorruft. Die gleichzeitig mit der Entwicklung des Komas beobachtete langsame, synchronisierte Tätigkeit wird auf die Reizung hin durch rasche Entladungen mit niedriger Schwingungsweite abgelöst. Diese Aktivität gleicht der, die im normalen Wachzustand (Abb. 5) registriert werden kann. Interessant ist, daß die wiederhergestellte normale elektrische Tätigkeit die klinische Restitution wesentlich überdauern kann. Es sei aber bemerkt, daß zwischen der

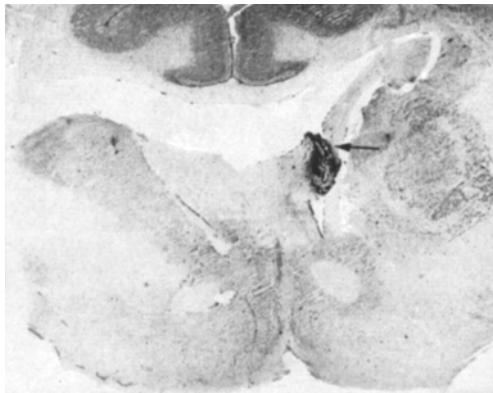


Abb. 3. Lokalisation der Reize, die im mesencephalen Stadium zu epileptischen Manifestationen führen und die Enthemmungserscheinungen hemmen, in den tibigen Stadien jedoch wirkungslos bleiben (NISSL 4 x, Tab. 1, Ie. 10 A)

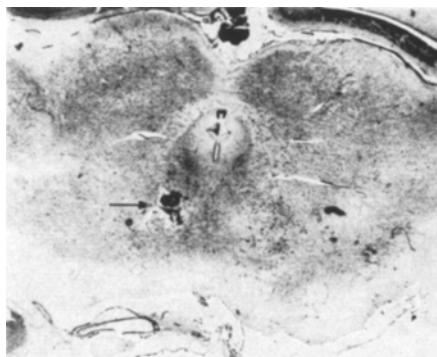


Abb. 4. Reizung der rechten Seite der Formatio reticularis mesencephali, durch welche die „contact placing reaction“ der homolateralen vorderen Extremität sowie die Enthemmungserscheinung („Jumpingreflex“) des vorangegangenen Stadiums wiederhergestellt wurde (NISSL 4 x, Tab. 1, Ie. 4)

elektrischen Rindentätigkeit und dem funktionellen Zustand, soweit man ihn auf Grund der klinischen Symptome beurteilen kann, nicht allgemein ein Parallelismus besteht. So kann durch natürliche Sinnesreize selbst

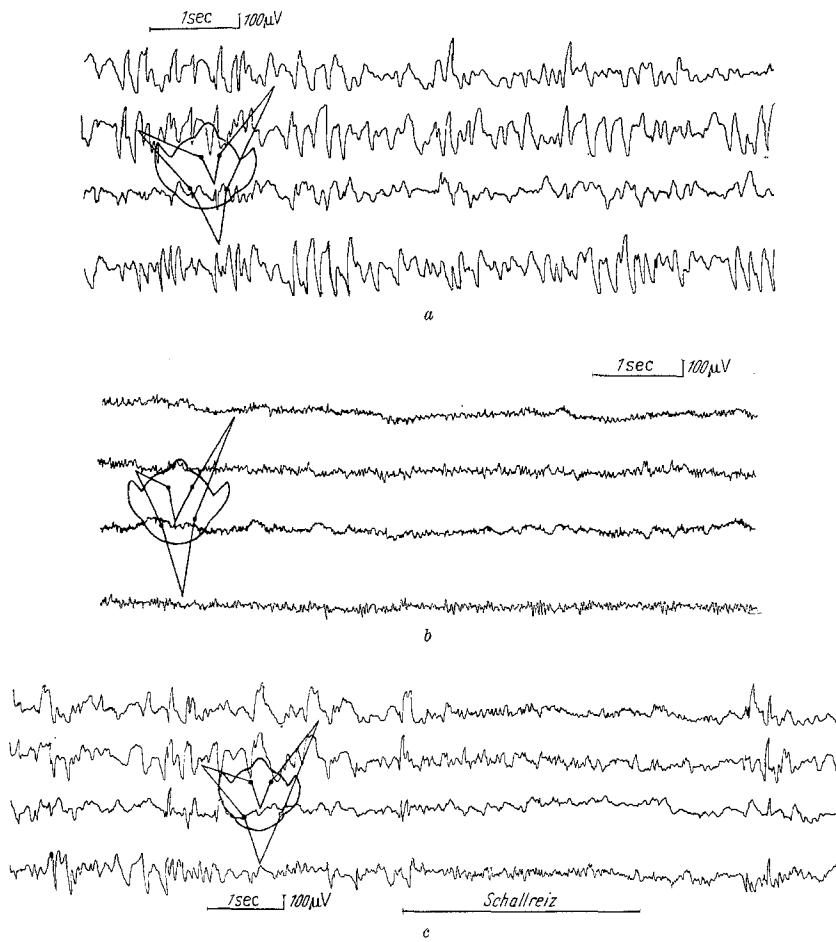


Abb. 5. a) Synchronisierte, langsame elektrische Rindentätigkeit im diencephalen Stadium, an deren Stelle b) auf Reizung in der Area praemamillaris für längere Zeit rasche (28/sec), für den Wachzustand charakteristische Potentiale niedriger Spannung treten; c) in demselben Stadium wird durch einen natürlichen Schallreiz nur eine teilweise Desynchronisation von kurzer Dauer bewirkt. (Die parallel mit den elektrischen Veränderungen vor sich gehenden klinischen Veränderungen siehe in der Tab. 1, Tabelle 12)

in einem verhältnismäßig fortgeschrittenen Koma die elektrische Tätigkeit vorübergehend normalisiert werden, ohne jedoch daß im klinischen Zustand eine sichtbare Änderung eintritt. Die Wiederkehr der normalen elektrischen Rindentätigkeit ist bei Reizung der Mittelhirnpunkte von längerer Dauer und auch intensiver, als bei Anwendung von Sinnesreizen,

und erfolgt auch dann, wenn diese bereits nur unbedeutende oder unverwertbare Änderungen zur Folge haben. Die verlangsamte elektrische Rindentätigkeit läßt sich durch subcorticale Reizung erst dann nicht beeinflussen, wenn sich auch die Amplituden der synchronisierten Potentiale bedeutend zu verringern beginnen. Gleichzeitig mit der letzteren Erscheinung verliert die Reizung ihre symptomatologisch normalisierende Wirkung.

In der Tab. 2 wurden die im Gefolge der Insulinwirkung auftretenden Änderungen der Erregbarkeit zusammengefaßt. Obwohl die genaue Bestimmung der Erregbarkeit jener Strukturen, denen eine komplexere Funktion innewohnt, mit verhältnismäßig großen Schwierigkeiten verbunden ist und auch Fehlerquellen hat, ergaben sich in unseren Experimenten ziemlich einheitliche Resultate. Diese erschienen uns auch geeignet, die Leistungswiederkehr zu erklären, wie wir es im weiteren ausführen werden.

Eine nähere Betrachtung der Tabelle überzeugt, daß zwischen den Veränderungen der Erregbarkeit und der Lokalisation der Symptome kein engerer Zusammenhang besteht. Die Chronaxie der motorischen Rinde steigerte sich im corticalen Stadium nur bei 2 der darauf untersuchten Tiere, blieb bei 3 unverändert, ja sie verringerte sich bei einem Tier. In demselben Stadium verringerte sich unter 7 subcorticalen Stellen die Erregbarkeit von 6, bei einzelnen von diesen sogar wesentlich. In einem Falle blieb sie unverändert (Tab. 2, Ie. 3.); bei diesem Tier erhöhte sich jedoch auch zuerst die Reizschwelle des subcorticalen Gebietes im diencephalen Stadium, während die Chronaxie der Rinde keine Veränderung aufwies.

Im diencephalen Stadium erhöhte sich die Chronaxie der motorischen Rinde bei 3 von den 6 Versuchstieren, sank bei 2 und verharrete auf dem ursprünglichen Wert bei einem. In demselben Stadium wurde die Erregbarkeit sämtlicher subcorticaler Zentren herabgesetzt.

Im mesencephalen Stadium erfuhr die Chronaxie der Rinde bei 5 unter 6 Tieren eine wesentliche Verlängerung; in einem Fall blieb sie unverändert. Gleichzeitig erhöhte sich die Erregbarkeitsschwelle sämtlicher untersuchter subcorticaler Stellen auf das Mehrfache ihres ursprünglichen Wertes. Unserer Erfahrung nach beginnt die steile Erhöhung der Chronaxiewerte in jener Phase, wo die Enthirnungsstarre ausgeprägt wird. Die in der Tab. 2 enthaltenen Werte wurden im Moment des Auftretens der Enthirnungsstarre bestimmt.

Die subcorticalen Reizungen beeinflußten, wie bereits erwähnt, bei gleichzeitiger Änderung des klinischen Bildes auch die Erregbarkeit der Rinde in meßbarem Grade. Unter den in der Tab. 2 angeführten 6 Tieren waren wir bei 4 (Ie. 4, Ie. 5, Ie. 9, Ie. 10) imstande, die bedeutende Chronaxieverlängerung in den diencephalen und mesencephalen Stadien

Tabelle 2. Die an 6 Tieren während der Entwicklung der Insulinwirkung gemessenen corticalen und subcorticale Erregbarkeitsänderungen

Ver- suchstier	Reizstelle	Rh.	Chr.	Vor Insulingabe				Stadien des Insulinkomas			
				subc. Reiz- schwelle	Rh.	corticale Chr.	S. Rsch.	diencephal. Chr.	Rh.	S. Rsch.	Rh.
Ie. 3. Form. ret. + N. ruber	8 V	1 msec	1,5 V- 100/sec	8 V	1 msec	1,5 V- 100/sec	8 V	1 msec	3 V- 100/sec	8 V	2 msec
Ie. 4. N. dorsomed. thalami	3 V	1 msec	2 V- 100/sec	3 V	2 msec	2 V- 100/sec	3 V	2-3 msec	2 V- 100/sec	3 V	5 msec
Form. ret. med.			1 V- 100/sec					1 msec			1 msec
Ie. 5. N. ventromed. hypothalamici	6 V	1,8 msec	1 V- 100/sec	6 V	0,3 msec	2 V- 100/sec	6 V	3 msec	3 V- 100/sec	6 V	4 msec
Ie. 7. Hippocampus	3 V	2 msec	2 V- 100/sec	3 V	2 msec	4 V- 100/sec	5 V	0,3 msec	0,3 msec	6 V	100/sec
Ie. 9. Form. ret. med. mes.	9 V	1 msec	0,9 V- 100/sec	7 V	2 msec	3 V- 100/sec	7 V	2	4 V- 100/sec	4,5 V	4 msec
Area hypoth. ant.			2 V- 100/sec			3 V- 100/sec			3 V- 100/sec		8 V-
Ie. 10. Fornix	5 V- 100/sec		5 V- 100/sec	7 V	5 msec	3 V- 100/sec	10 V	4 msec	5 V- 100/sec	11 V	5 msec
Formatio ret. + N. ruber	8 V	5 msec	2 V- 100/sec			10 V		1,5 msec	7 V- 100/sec	8 V	5 msec

Die Erregbarkeit der Rinde ist in Chronaxie, jene der subcorticalen Zentren in Volt ausgedrückt (Frequenz: 100/sec; Dauer: 3 msec).
Die eingerahmten Zahlen stellen die im entsprechenden Stadium durch subcorticale Reizung herbeigeführte Chronaxiesenkung dar.

durch Reizung des Hypothalamus und der Formatio reticularis zu verkürzen, bzw. zu normalisieren. Die Messung der Chronaxie erfolgte in diesen Fällen nicht zur Zeit der subcorticalen Reizung, sondern nach Beendung derselben, um den, auch an den motorischen Zellen des Rückenmarkes zur Geltung gelangenden unmittelbaren Facilitationseffekt zu vermeiden.

Besprechung der Ergebnisse

Die Beobachtungen, daß elektrische Reizung der genannten Gebiete des Hypothalamus und der Formatio reticularis die Symptome des Insulinkomas beeinflußt bzw. aufhebt, und daß während der Insulinwirkung die Erregbarkeit derselben Gebiete in meßbarem Grade herabgesetzt wird, weisen eindeutig darauf hin, daß diesen Strukturen im Symptomenentstehen eine grundlegende Rolle zukommt. Für die Erklärung des näheren Mechanismus der Reizeffekte bieten sich aber mehrere Alternativen.

Zuerst könnte daran gedacht werden, daß die im gereizten Gebiet reichlich vorhandenen sympathischen Neurone Zucker mobilisieren und hierdurch den Zustand des Tieres normalisieren. Die zeitlichen Verhältnisse der Erscheinung schließen jedoch diese Möglichkeit aus. Die Steh- und Gehfähigkeit sowie die „placing reaction“ kehren, wie bereits erwähnt, praktisch im Moment der Reizung zurück und hören bei Wegfall der Reizung sofort oder 1—2 sec später auf.

Die durch Reizung ausgelösten Veränderungen könnten — im Hinblick auf die komplexe Funktion der in Frage kommenden subcorticalen Gebiete — als ein auf die untergeordneten Gebilde gerichteter eigener Effekt der gereizten Stelle aufgefaßt werden. Wie dies aber auch schon bei der Beschreibung der Versuchsergebnisse erwähnt wurde, läßt der parallele Verlauf der Restitution der „placing reaction“ und der elektrischen Rindenaktivität, sowie die mit demselben einhergehende Verkürzung der Chronaxie diese Annahme unwahrscheinlich erscheinen.

Die von uns beobachteten Wirkungen erinnern an die von GELLHORN und KESSLER 1943 beschriebene Erscheinung: an insulinbehandelten Ratten, deren Nebennierenmark 1—2 Wochen vorher entfernt worden war, behob ein Elektroschock, trotz unverändert niedrigen Blutzuckerspiegels, die Symptome sofort. Zur Erklärung dieses Phänomens haben die genannten Autoren eine erhöhte Blutversorgung des Gehirns infolge des Schocks angenommen. Diese Erklärung kommt jedoch für den Effekt punktartiger elektrischer Reizungen wohl kaum in Frage. Übrigens erscheint sie uns auch für die aufhebende Wirkung des Elektroschocks — im Hinblick auf die kurze Latenzzeit der Restitution — unwahrscheinlich.

Auf Grund obiger Erwägungen liegt die Annahme am nächsten, daß die Reizung der erwähnten subcorticalen Stellen und — aller Wahrscheinlichkeit nach auch der Elektroschock — den für die physiologische

Integration unentbehrlichen, durch corticopetale Erregung bedingten Allgemeinzustand, d. i. den normalen Funktionstonus der Rinde wiederherstellt. Diese Erklärung schließt sich Vorstellungen von MORUZZI und MAGOUN sowie von FINDSLEY und seinen Mitarbeitern an. Nach diesen kommt der Formatio reticularis und dem basalen Diencephalon eine grundlegende Rolle zu im Aufrechterhalten der Rindentätigkeit im Wachzustand und der physiologischen Beziehungen zwischen Tier und Umwelt.

Wenn auf Grund unserer experimentellen Beobachtungen angenommen wird, daß sich der primäre Angriffspunkt des Insulins in den genannten Gebieten des Subcortex befindet, müssen die corticalen Ausfallerscheinungen als Folge einer funktionellen Schädigung von Strukturen des Hirnstammes aufgefaßt werden. Dieser Erklärung scheinen allerdings frühere EEG-Angaben zu widersprechen. Namentlich haben HOAGLAND und seine Mitarbeiter, sowie MORUZZI gefunden, daß während der Hypoglykämie die elektrische Tätigkeit in der Rinde früher aufhört und nach Verabreichung von Glucose später zur Norm zurückkehrt, als in den subcorticalen Gebieten. Doch ist dies nur ein scheinbarer Widerspruch. Die während der ersten beiden Stadien des Komas veränderte elektrische Rindentätigkeit kann ja nicht als eine einfache Herabsetzung aufgefaßt werden. Sie erinnert an die Aktivität, welche im BREMERSchen „cerveau isolé“, nach Trennung des Hirnstammes durch einen Schnitt durch das Mittelhirn, beobachtet wird. Die Verminderung der elektrischen Tätigkeit im wahren Sinne des Wortes, das ist eine Verringerung der Amplitude, beginnt sich erst im mesencephalen Stadium des Komas herauszubilden, im allgemeinen erst, wenn die Erregbarkeit der Rinde schon stark herabgesetzt ist und auch die subcorticalen Reizungen auf die Symptome wirkungslos bleiben. Die elektrischen Zeichen der corticalen und dien-
cephalen Stadien, die in einer gesteigerten Synchronisierung zum Ausdruck kommen, deuten also nicht so sehr auf eine eigene Störung der Rinde, als vielmehr auf das Fehlen der tonisierenden Wirkung des Subcortex hin.

In der Wirkung der Hypoglykämie darf also mit Recht eine primäre Wirkung — die durch die speziellen Systeme des Subcortex zur Geltung kommt und die beschriebenen reversiblen Symptome verursacht — und eine sekundäre Wirkung anoxischen Charakters — welche eventuell zu bleibenden Veränderungen führt — unterschieden werden. Wir wollen nicht in Zweifel ziehen, daß der letzteren Wirkung gegenüber die Neuronen in einer, ihrer phylogenetischen Entwicklungsstufe entsprechenden Reihenfolge empfindlich sind. Die nach Insulintod erhobenen histopathologischen Befunde (s. KÖRNYEY) sprechen jedenfalls in diesem Sinne. Auf Grund unserer Beobachtungen halten wir es jedoch für unwahrscheinlich, daß primäre initiale Rindenveränderungen für die in den

ersten Stadien beobachteten Symptome komplexen Charakters verantwortlich sind.

Stoffwechseluntersuchungen *in vitro* (s. HIMWICH) unterstützen allerdings im Widerspruch zu unseren Folgerungen das Prinzip des Abbaues nach genetischen Segmenten. Anderweitige Untersuchungen, besonders solche mit Narcoticis, machen jedoch darauf aufmerksam, daß die *in vitro* gemessene Verminderung des Stoffwechsels nicht unbedingt mit einer Leistungsveränderung parallel geht. FEITELBERG und LAMPL haben mit Hilfe der „thermocouple“-Methode festgestellt, daß im Laufe der Phenobarbitalnarkose die Temperatur im Hirnstamm früher sinkt als in der Rinde. Ein Vergleich der Barbiturat- und der Insulinwirkung dürfte für die Klärung des Angriffspunktes von Nutzen sein, da beide Stoffe sowohl *in vivo*, als auch *in vitro*-Untersuchungen annähernd die gleichen Veränderungen hervorrufen (s. HIMWICH). Auch die Barbiturate senken zuerst den Sauerstoffverbrauch der Rinde, woraus man auch in bezug auf sie auf einen segmentweisen Abbau der Hirnleistungen schließen dürfte. Die in Barbituratnarkose vorgenommenen Reizversuche decken jedoch einen ähnlichen Widerspruch auf, wie wir ihn hinsichtlich des Insulins gefunden haben. Namentlich nach Beobachtungen MASSERMANNS können in Amytalnarkose die aus dem Hypothalamus ausgelösten sympathischen und emotionalen Reaktionen sich vermindern, ja sogar ganz verschwinden, obgleich von der motorischen Rinde aus neuromuskuläre Effekte erzielbar bleiben. Auf Grund dieser Tatsachen versucht HIMWICH, den Widerspruch zwischen Leistung und Stoffwechsel mit dem spezifischen diencephalen Angriffspunkt der Barbiturate zu erklären. Die vorliegende Versuchsreihe läßt den Schluß zu, daß die Annahme einer solchen Wirkung nicht nur für die Barbiturate, sondern aller Wahrscheinlichkeit nach in weiterem, lokalisatorischem Sinne auch für das Insulin Gültigkeit hat.

Was für elementare Mechanismen dieser angenommenen spezifischen auf den Hirnstamm ausgeübten Wirkung zugrunde liegen, dafür bieten ebenfalls Untersuchungen mit Narcoticis gewisse Anhaltspunkte. LARRABEE und POSTERNAK haben festgestellt, daß die Wirkung der Narcotica auf die Nervenfasern von der Leitungsgeschwindigkeit und der Faserdicke unabhängig ist und daß sie die synaptische Reizübertragung früher blockieren als die Reizleitung in der Faser. FRENCH und seine Mitarbeiter haben in völliger Übereinstimmung hiermit nachgewiesen, daß in Äther- und Barbituratnarkose die Leitung der Impulse in erster Linie in den im Hirnstamm medial gelegenen polysynaptischen Systemen Schaden leidet, während die Impulse die Rinde über die an Synapsen armen, lateral gelagerten spezifischen Bahnen verhältnismäßig intakt erreichen. Die zentralen Systeme des Hirnstamms zeigen infolge ihrer multisynaptischen interneuronalen Organisation narkotischen und

wahrscheinlich auch anderen anoxischen Wirkungen gegenüber eine gesteigerte Empfindlichkeit. Ob das Insulin auf die synaptische Übertragung eine ähnliche elektive Wirkung auszuüben vermag, muß in Ermangelung konkreter Angaben einstweilen dahingestellt bleiben, scheint jedoch auf Grund der Analogie der Wirkungen wahrscheinlich.

Zusammenfassung

Untersucht wurden an 13 Katzen mittels in die motorische Rinde und verschiedene Stellen des Hirnstammes implantierter Dauerelektroden die Wirkung elektrischer Reize auf die hypoglykämiebedingten Symptome, ferner die parallelen Erregbarkeitsänderungen der verschiedenen Segmente des Nervensystems.

Durch Reizung des Hypothalamus (hauptsächlich der hinteren Kerngruppe), sowie der Formatio reticularis des Mittelhirns wurden die krankhaften Erscheinungen der corticalen und diencephalen Stadien für die Dauer der Reizung zum Schwinden gebracht und gewisse physiologische Reaktionen („contact placing reaction“, Steh- und Gehfähigkeit) wiederhergestellt. Auf den physiologischen Charakter dieser Restitution deutet die Beobachtung hin, daß durch die Reizung die ausschließlich an die Unversehrtheit der motorischen Rinde gebundene „contact placing reaction“, wie auch die elektrische Rindentätigkeit wiederhergestellt werden, die eventuell verlängerte corticale Chronaxie jedoch sinkt.

Während sich die Chronaxie der motorischen Rinde erst im mesencephalen Stadium verlängert, vermindert sich die Erregbarkeit der die Funktionen restituierenden subcorticalen Strukturen gleichlaufend mit der Vertiefung der Insulinwirkung. Die Enthirnungsstarre wurde durch Reizung der motorischen Rinde ganz ausgeprägt gehemmt.

Beide Gruppen der Beobachtungen weisen eindeutig darauf hin, daß in der Verursachung der hypoglykämischen Erscheinungen, dem Wirkungsmechanismus der zentralen Narkotica ähnlich, den polysynaptischen meso-diencephalen Strukturen eine primäre Rolle zukommt.

Literatur

- BARD, PH., and CH. M. BROOKS: Localized cortical control of some postural reactions in the cat and rat together with evidence that small cortical remnants may function normally. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis. **13**, 107 (1934). — FEITELBERG, S., u. H. LAMPL: Über die Beeinflussung der Wärmebildung in den verschiedenen Hirnanteilen durch Narcotica, Hypnotica und Analeptica. Arch. internat. Pharmacodynamie **61—62**, 255 (1939). — FRENCH, J. D., M. VERZEANO and H. W. MAGOUN: A neural basis of the anesthetic state. Arch. of Neur. **69**, 519 (1953). — GELLHORN, E., and M. KESSLER: Interaction of electric shock and insulin hypoglycemia. Arch. of Neurol. **49**, 808 (1943). — HOAGLAND, H., H. E. HIMWICH, F. CAMPBELL, J. F. FAZEKAS and Z. HADIDIAN: Effects of hypoglycemia and pentobarbital sodium on electrical activity of cerebral cortex and hypothalamus (dogs). J. of Neurophysiol.

2, 276 (1939). — HIMWICH, H. E.: Brain metabolism and cerebral disorders. Baltimore: William & Wilkins Comp. 1951. — KÖRNYEY, St.: Histopathologie und klinische Symptomatologie der anoxisch-vasalen Hirnschädigungen. Budapest: Akadémiai Kiadó. 1951. — LARRABEE, M. G., and J. M. POSTERNAK: Selective action of anesthetic on synapses and axons in mammalian sympathetic ganglia. *J. of Neurophysiol.* 15, 91 (1952). — LINDSLEY, D. B., J. W. DOWDEN and H. W. MAGOUN: Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating system. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1, 475 (1949). — MASSERMAN, J. H.: Effects of sodium amytal and other drugs on the reactivity of the hypothalamus of the cat. *Arch. of Neur.* 37, 617 (1937). — MOLNÁR, L., G. BOZSIK u. E. GRASTYÁN: Die Änderungen der motorischen Funktionen des Zentralnervensystems der Katze unter Insulin- und Natriumcyanidwirkung. *Arch. f. Psychiatr. u. Z. Neur.* 194, 125 (1955). — MORUZZI, G.: Étude de l'activité électrique de l'écorce cérébrale dans l'hypoglycémie insulinique et dans différentes conditions modifiant le métabolisme des centres. *Arch. internat. Physiol.* 48, 45 (1939). — MORUZZI, G., and H. W. MAGOUN: Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1, 455 (1949).

Dr. E. GRASTYÁN, Physiologisches Institut der Universität Pécs, Rákóczi-út 80, (Ungarn). Dr. G. BOZSIK und Dr. L. MOLNÁR, Neurologisch-Psychiatrische Klinik der Universität Pécs, Rét-u. 2 (Ungarn)