

Aus dem Hirnforschungsinstitut und der Neurobiologischen Sammlung  
der Medizinischen Fakultät Zürich

# Über die neurobiologischen Grundlagen akuter affektiver Erregungszustände

*Von K. Akert und W. R. Hess*



Als «akuten exogenen Reaktionstypus» bezeichnete *Bonhoefer* (1912) ein psychopathologisches Syndrom, welches in der deutschsprachigen psychiatrischen Literatur eine gewichtige Rolle spielt. In der vorstehenden Arbeit von Prof. *M. Bleuler*, «Akute psychische Veränderungen bei akuten Körpererkrankungen», sind die Symptome übersichtlich und klar zur Darstellung gebracht, wobei auch die Aktualität dieses Syndroms für den praktischen Arzt einleuchtend begründet wird.

Die im nachfolgenden Abschnitt kurz beschriebenen Beobachtungen an einem Patienten aus der Klinik unseres verehrten Jubilars gehören in diesen Zusammenhang und gaben Anlaß zu dieser Arbeit. Diese stellt sich zur Aufgabe, den akuten exogenen Reaktionstypus einer hirnhysiologischen Deutung zugänglich zu machen, wobei unter anderm eine Diskussionsbemerkung von *W.A. Stoll*, der bereits auf den Zusammenhang des «akuten exogenen Reaktionstypus» der Humanpathologie mit dem Symptomenkomplex diencephaler Reizung im *Hesss*chen Tierversuch hingewiesen hat, weiterverfolgt wird. Der klinische und anatomische Teil wurde vom erstgenannten Autor bearbeitet, während die Darstellung tierexperimenteller Befunde zum Vergleich mit der humanpathologischen Symptomatik vom zweitgenannten Autor stammt. Die sich anschließende Gegenüberstellung der zwei Beobachtungsreihen und die daraus resultierenden Folgerungen sind der Inhalt gemeinsamer Besprechungen beider Autoren.

#### A. Klinische Beobachtung

*Aggressiver Erregungs- und Verwirrungszustand bei Tumor (Hypophysenadenom) der Basis und Vorderwand des dritten Ventrikels:* B. F., 50 Jahre alt, Chauffeur. Aus der Krankengeschichte (Neurochirurgische Universitätsklinik, Kantonsspital Zürich, Direktor: Prof. *H. Krayenbühl*) ist folgendes zu entnehmen:

*Präoperativer Verlauf.* – B. F. ist bis 4 Wochen vor Spitaleintritt gesund und voll arbeitsfähig. Dann stellen sich Stirnkopfschmerzen ein, überwiegend links. Die Angehörigen bemerken zunehmende psychische Veränderungen mit zeitlich-räumlicher Desorientiertheit und Verwirrung. Seit 14 Tagen sind die Kopfschmerzen außerordentlich heftig, und dazu gesellt sich Erbrechen. Besonders nachts ist der Patient unruhig und leidet an Erregungszuständen, die schließlich für die Familienangehörigen unerträglich werden. Bei der neurologischen Untersuchung zeigt die seitliche Schädelröntgenaufnahme eine bis auf 2,8 cm ausgeweitete Sella turcica und Erweiterung des Ventrikelsystems. Ferner werden Opticusatrophie links und bitemporale Gesichtsfeldeinschränkung festgestellt. Weitere Befunde beim Eintritt in die Neurochirurgische Klinik: 17-Ketosteroide und 17-Hydroxycorticosteroide

im Harn erniedrigt (3,8 bzw. 4,4 mg). Übrige Serum- und Urinbefunde negativ; keine Polyurie. Libido und Potenz normal. Geringgradige Fettleibigkeit am Stamm. Bei der Liquorentnahme ergeben sich erhöhter Druck und leichte Erhöhung der Albumine (33,0 mg) bei ausgesprochener Vermehrung der Globuline (19,8 mg). Die Goldsolreaktion ergibt eine Parenchymkurve mit massivem Ausfall im Beginn der Verdünnungsreihe und raschem Wiederanstieg der Kurve. Der EEG-Befund (PD. Dr. *R. Hess*) lautet: Sehr unstabiler und unregelmäßiger, oft nicht auszählbarer, vorwiegend langsamer  $\alpha$ -Rhythmus um 8/sec. Ein Blockierungseffekt beim Augenöffnen ist kaum erkennbar. Ziemlich spärliche  $\beta$ -Wellen aus dem langsameren Frequenzbereich. Vorherrschend sind unregelmäßige  $\theta$ -Wellen mit eingestreuten  $\delta$ -Wellen mit Maximum temporo-basal und rechts temporo-occipital.

Besonders erwähnenswert sind noch die folgenden Beobachtungen über das Verhalten des Patienten vor der Operation: Tagsüber ist er meist unauffällig. Dagegen hat er nachts häufige anfallsartige Erregungszustände mit schweren Orientierungsstörungen. Einmal erwacht er wie aus einem bösen Traum und ist *unmittelbar sehr affektgeladen*, springt aus dem Bett, nimmt vierfüßige Kauerstellung ein, wie Hund oder Katze, brüllt wie ein wildes Tier und unternimmt schwere Angriffe auf das Pflegepersonal. Mehrmals erwacht er mit starkem Harndrang, und wiederum benimmt er sich ungewöhnlich, indem er an die Wand beim Bett uriniert. Auch diese Episoden sind meist mit Affektausbrüchen und Desorientiertheit kombiniert. In wieder anderen Dämmerzuständen glaubt er sich zu Hause oder in einer Wirtschaft und führt geräuschvolle Diskussionen. Während der Hospitalisierung nehmen diese nächtlichen Zwischenfälle an Intensität und Häufigkeit zu, so daß sie mit starken Sedativdosen bekämpft werden müssen.

Die *klinische Diagnose* lautet auf Hypophysentumor. Prof. *H. Krayenbühl* beseitigt einen walnußgroßen, prallelastischen Tumor, welcher das Chiasma opticum und beide Sehnerven komprimiert. Der Tumor ist in den Boden und die Vorderwand des 3. Ventrikels (supra- und prächiasmatische Region) vorgedrungen (Abb. 1) und kann in seinem extrasellären Teil auf intrakapsulärem Wege und mit Hilfe eines stumpfen Häkchens reseziert werden. Nennenswerte Blutungen treten bei der Operation nicht auf. Vorsorglicherweise wird das rechte Vorderhorn für einige Tage mit einem Polyäthylenschlauch drainiert. *Histopathologische Diagnose* (Pathologisches Institut der Universität Zürich, Dr. *R. Siebenmann*): Hypophysenadenom.

*Postoperativer Verlauf.* – Am 1. postoperativen Tage ist der Patient ansprechbar, jedoch zeitlich und örtlich desorientiert. Das Gesichtsfeld ist noch etwas eingeschränkt. Die erste Nacht verläuft ruhig. Dagegen tritt in der folgenden Nacht, morgens um 3 Uhr, plötzlich ein Erregungszustand auf, als die Nachtschwester den Blutdruck messen will: Der Patient reißt den Kopfverband ab, entledigt sich der Infusionsnadel, stürzt aus dem Bett und versucht, die Schwester mit dem Infusionsständer zu schlagen. Er redet wirres, schwerverständliches Zeug durcheinander und kann von zwei Schwestern nicht aufgehalten werden. Erst auf der Flucht im Korridor beruhigt er sich spontan; er läßt sich ins Bett zurückbringen und ein Beruhigungsmittel verabreichen und schläft weiter. Beim Erwachen am Morgen teilt der Patient

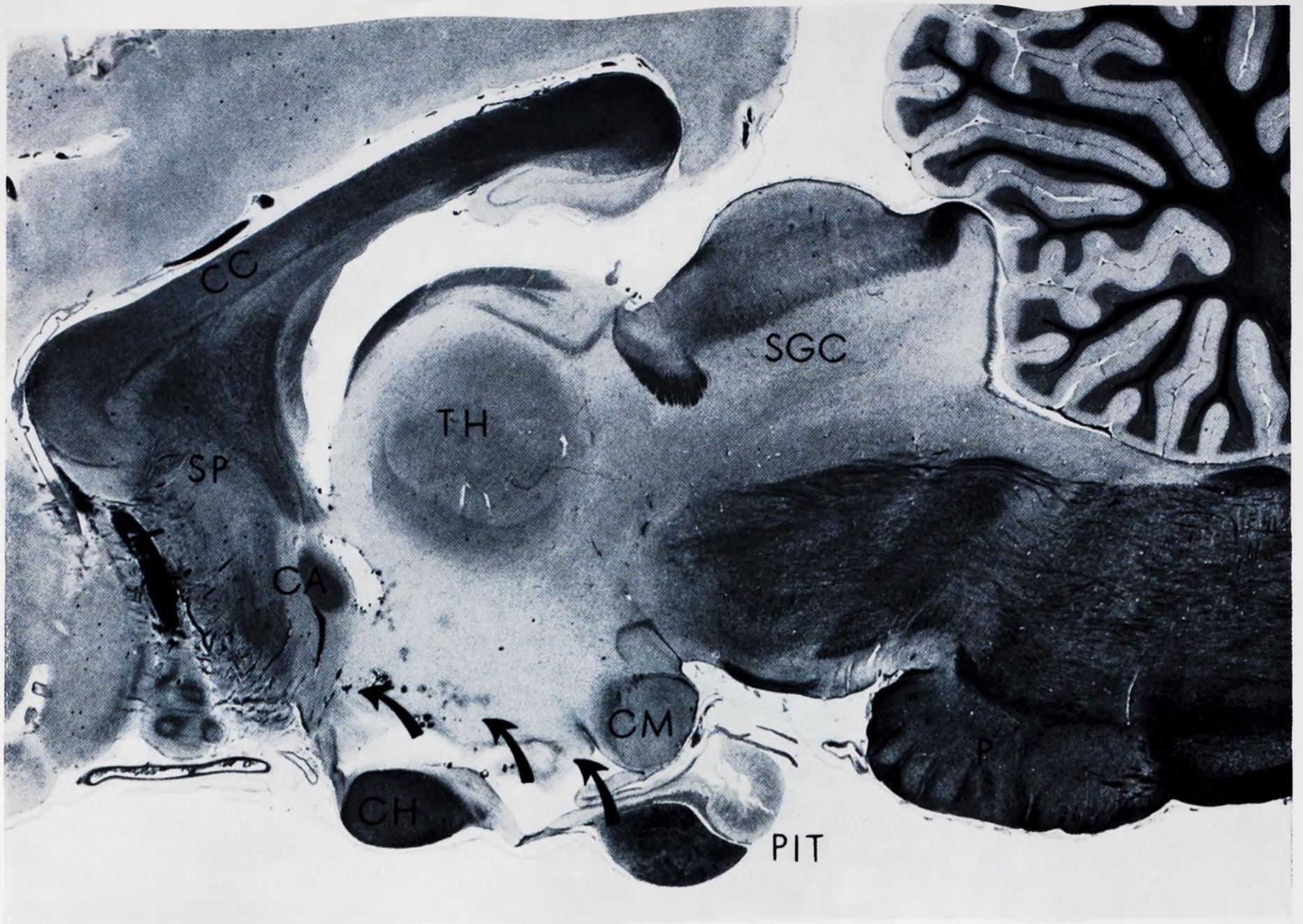


Abb. 1. Orientierungsbild zur topographischen Situation: Medialer Sagittalschnitt des Katzenhirns nahe der Mittellinie (Atlas W. R. Hess). Pfeile deuten Richtung und Angriffspunkte des Hypophysentumors im vorliegenden klinischen Falle an (PIT = Hypophyse).

Abkürzungen:

CA = Commissura anterior	FM = Foramen Monroi	NC = Nucleus caudatus	SP = Area septalis
CC = Corpus callosum	FX = Fornix	NR = Nucleus ruber	TH = Thalamus
CH = Chiasma opticum	MT = Tr. mamillo-thalamicus (Vieq d'Azyr)	P = Pons	TM = Tractus habenulo-interpeduncularis (Meynert)
CM = Corpus mamillare		SGC = Substantia grisea centralis	

mit, er habe einen schrecklichen Traum gehabt: Ein Gewitter kam von den Bergen herab auf sein Haus; der Regen war sehr stark und floß in das Haus. Er habe *furchtbare Angst* ausgestanden. An sein ungewöhnliches Verhalten gegenüber dem Pflegepersonal erinnert er sich nicht mehr.

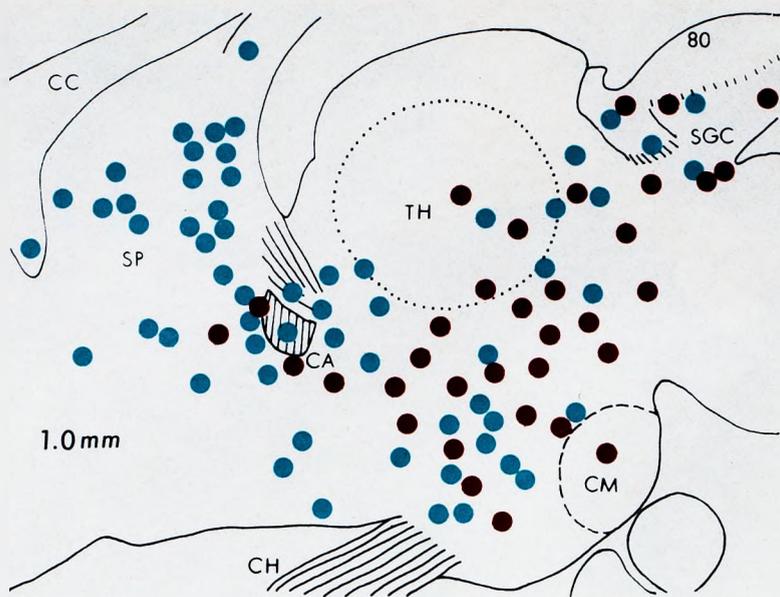
Der 3. postoperative Tag verläuft belanglos; in der darauffolgenden Nacht tritt aber wieder ein ähnlicher Zustand der Aufregung und offensiver Angst auf. Das gleiche passiert auch am Nachmittag des 4. Tages. Der Patient halluziniert, glaubt sich daheim, erzählt vom Dorf, gibt Anordnungen über seinen Traktor usw. Diese Episoden wiederholen sich noch mehrmals, trotz medikamentöser Behandlung. Erst am 6. postoperativen Tage klingen sie ab, und zum erstenmal erkennt der Patient, daß er sich im Spital und nicht zu Hause befindet. Von jetzt an ist er völlig klar bei Bewußtsein, normal orientierungsfähig und spricht vernünftig und zusammenhängend. Am 21. postoperativen Tage wird er beschwerdefrei nach Hause entlassen. Die 17-Ketosteroide im Harn sind annähernd auf die Norm angestiegen und betragen 9,3 mg.

*Epikrise:* Ein 50-jähriger Patient mit walnußgroßem Hypophysenadenom, welches in die supra- und prächiasmatische Region eingedrungen ist, zeigt neben typischen neurologischen Lokalsymptomen ein eigenartiges psychisches Bild: vorwiegend nachts auftretende, durch

Angsträume ausgelöste Dämmerattacken mit schweren Aufregungszuständen, gemischt mit Angriffs- und Abwehrhandlungen. Diese Zustände werden durch die operative Tumorentfernung zuerst eher aggraviert, aber dann völlig geheilt.

*B. Experimentelle Beobachtungen*

*1. Affektive Abwehr und ergotrope Effekte aus dem Hypothalamus.* – Elektrische Reizung einer im caudalen Bereich des Hypothalamus und angrenzenden Höhlengrau des Mittelhirns sich erstreckenden Zone (Abb. 2) löst beim narkotisierten Tier (Katze) eine ausgeprägte Blutdrucksteigerung, zum Teil mit signifikanter Beschleunigung der Herzstätigkeit, aus. Gleichzeitig beobachtet man auch Erweiterung der Pupille und Frequenzzunahme der Atmung. Beim Wachtier (d. h. wenn das Tier nach Fixierung der Elektroden auf dem Schädeldach aus der Stickoxydulnarkose erwacht ist) werden schon durch relativ schwache elektrische Reizung ganz bestimmte somatomotorische Verhaltensweisen ausgelöst. Je nach Umständen reagiert die Katze mit einer Abwehrreaktion, welche in vielen Fällen aus-



- = Blutdrucksteigerung, Atmungsaktivierung, Pupillenerweiterung, affektive Abwehrreaktion.
- = Blutdrucksenkung, Atmungshemmung, Pupillenverengung, Harn- und Kotabgang, Niesen.

Abb. 2. Reizeffekte aus Zwischenhirn und Septalgebiet, dargestellt auf einem schematischen Sagittalschnitt durch das Katzenhirn, ca. 1,0 mm von der Mittellinie. Vorherrschend trophotroper Effekte (blau) im Septalgebiet. Vermischung von trophotropen und ergotropen Effekten weiter caudal. Diese Abbildung entstand durch Übertragung der Tafeln IIa, IIIa, IVa, Va, VIa und VIIIa (Hess 1954). Abkürzungen siehe Legende zu Abb. 1. Symbole siehe oben.

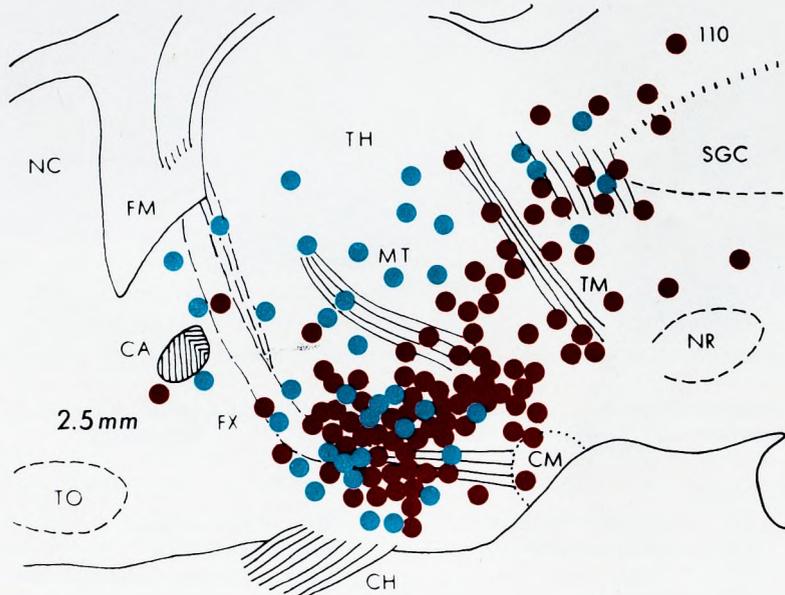


Abb. 3. Reizeffekte aus dem Zwischenhirn, dargestellt auf einem schematischen Sagittalschnitt durch das Katzengehirn, ca. 2,5 mm von der Mittellinie. Vorherrschend der ergotropen Effekte in der intermediären Ebene und caudal der Chiasmaregion. Beachte aber eine gewisse Beimischung von trophotropen Elementen. Diese Abbildung entstand durch Übertragung der Tafeln IIb, IIIb, IVb, Vb und VIIIb (Hess 1954). Abkürzungen siehe Legende zu Abb. 1. Symbole siehe oben.

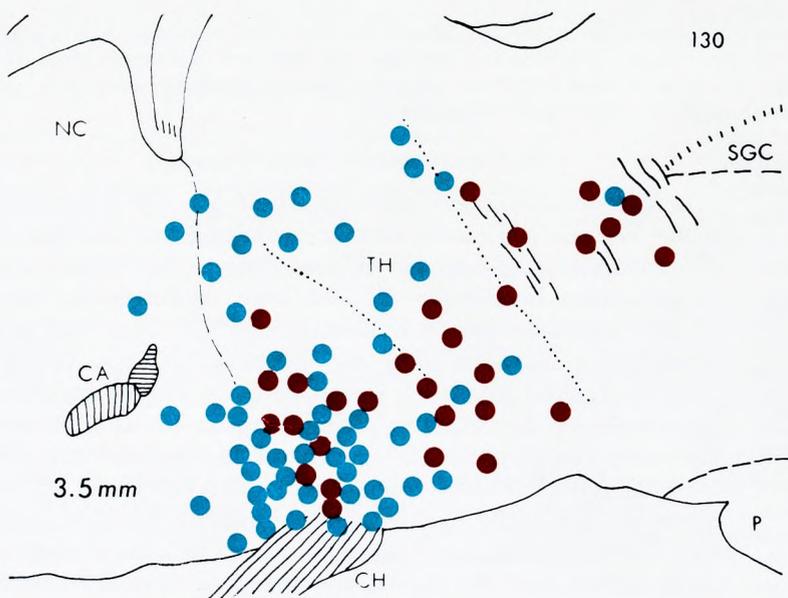


Abb. 4. Reizeffekte aus Zwischenhirn und Septalregion, dargestellt auf einem schematischen Sagittalschnitt durch das Katzengehirn, ca. 3,5 mm von der Mittellinie. Vorherrschend trophotroper Effekte in der supraoptischen Region. Diese Abbildung entstand durch Übertragung von Tafeln IIc, IIIc, IVc, Vc und VIIIc (Hess 1954). Abkürzungen siehe Legende zu Abb. 1. Symbole siehe oben.

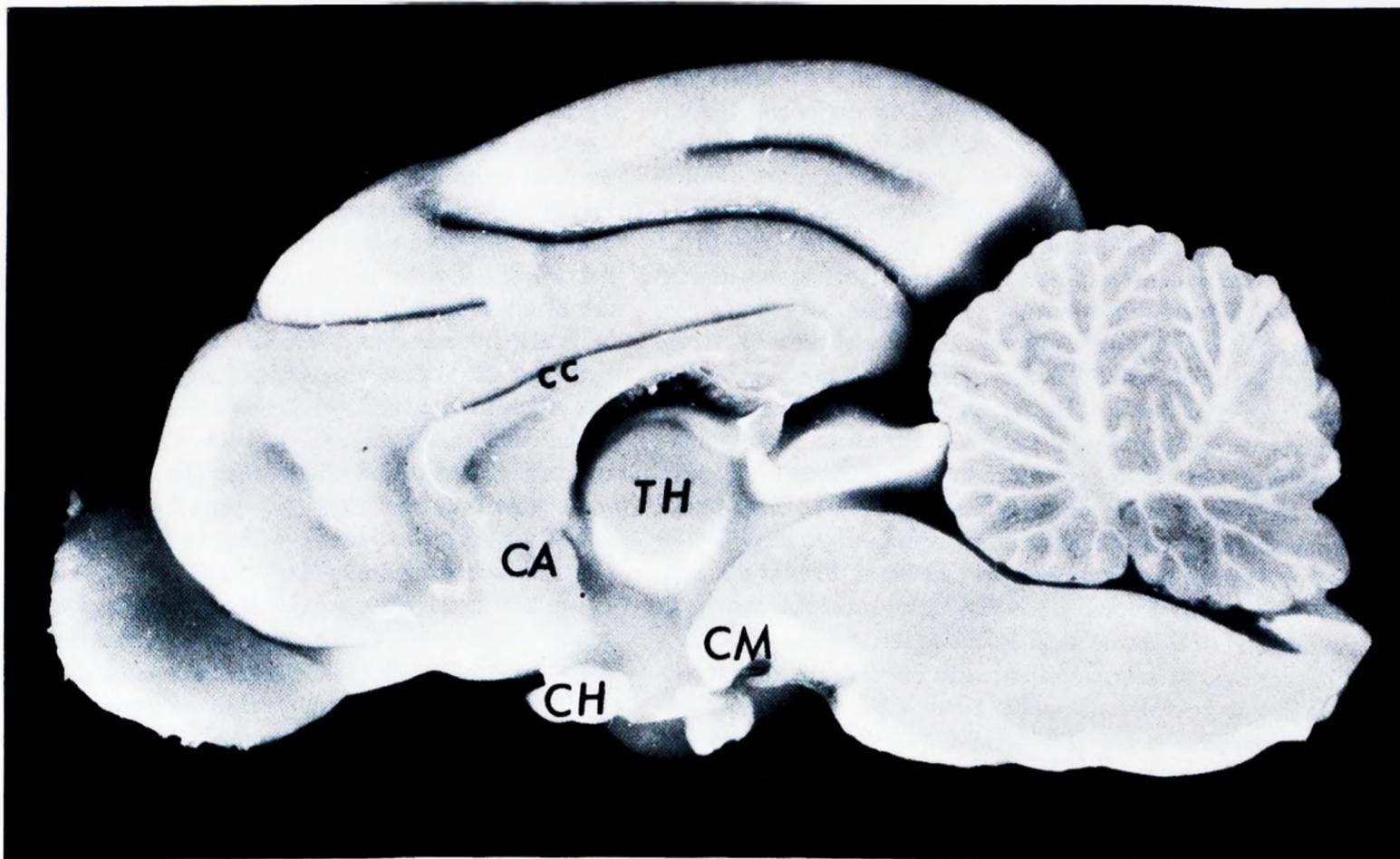


Abb. 5. Leitbild: Makroskopischer Medialschnitt des Katzengehirns. – Abkürzungen siehe Legende zu Abb. 1.

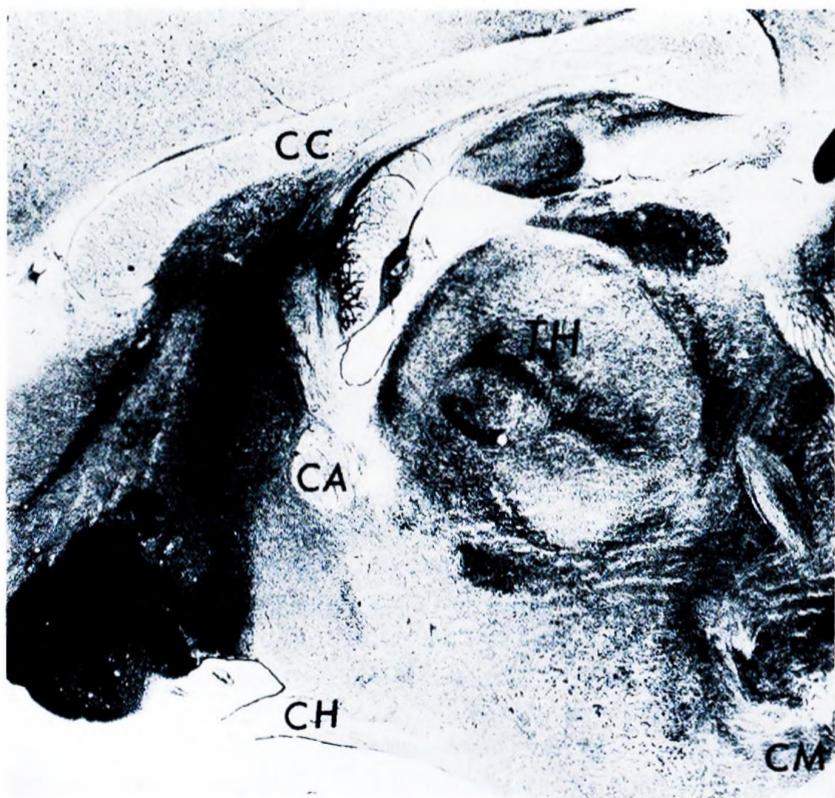


Abb. 6. Lokalisation der *Cholinesterase* im Septalgebiet und im Zwischenhirn der Ratte. Methode nach *Koelle* (1954). Schwarze Verfärbung zeigt Anwesenheit von Cholinesterase und ist ein indirekter Hinweis auf den Acetylcholingehalt. Beachte die hohe Konzentration im Septalgebiet und die niedrige im Hypothalamus. Vereinzelte, scharf umschriebene Gebiete des Zwischenhirns sind ebenfalls cholinergisch. Beachte das gegensätzliche Bild in Abb. 7.

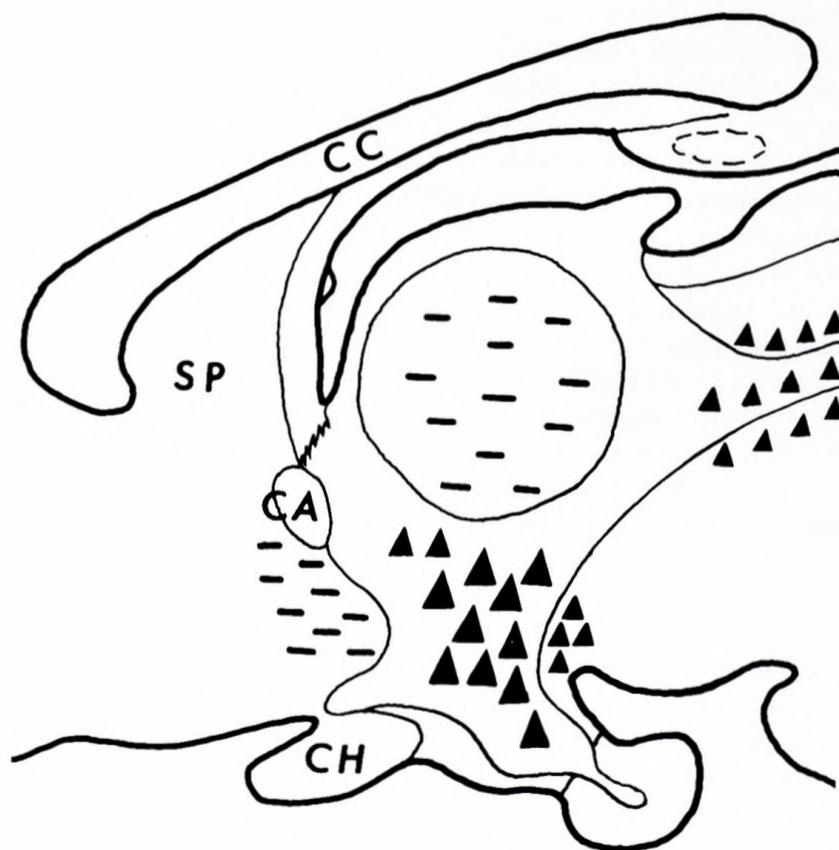


Abb. 7. Lokalisation von *Noradrenalin* im Zwischenhirn des Hundes nach *M. Vogt* (1954). Schwarze Dreiecke zeigen einen Gehalt von 0,4 bis 1,0 µg/g Frischgewebe an. Beachte den hohen Katecholamingehalt des Hypothalamus und den negativen Befund im Septal- und supraoptischen Gebiet!

gesprochen offensiven Charakter annimmt. Unter anderen, ebenfalls definierten Reizbedingungen wendet sich die vorher ruhige Katze zur Flucht; das ist ein Verhalten, welches ebenfalls eine erhebliche körperliche Leistung darstellt. Das erstgenannte Syndrom wurde seinerzeit von *Hess* und *Brügger* (1943) als «*affektive Abwehrreaktion*» in allen Einzelheiten beschrieben. Bemerkenswert ist vor allem, daß diese Reaktion mit der zentrogenen Aktivierung des Blutkreislaufes, der Atmung und des Stoffwechsels gekoppelt ist. Die Kernzone der affektiven Abwehr ist umrandet mit jenen Gebieten, aus welchen sich entweder Fragmente der Abwehrschablone ergeben oder dann mehr generalisierte Manifestationen der erhöhten Leistungsbereitschaft, also z. B. motorische Unruhe, Bewegungsdrang, erhöhte Reflexbereitschaft, Erweiterung der Pupillen, Blutdruckanstieg usw. Diese Sachlage hat zur Konzeption einer im Hypothalamus gelegenen «*ergotropen Zone*» (*Hess* 1954) geführt (Abb. 3).

Diese Auffassung wird heute durch zahlreiche weitere Untersuchungsergebnisse gestützt, über welche an anderer Stelle ausführlich berichtet wurde (*Akert* 1961). Davon sollen hier nur die Reizversuche von *MacLean* und *Delgado* (1953) und *Lilly* (1958) erwähnt werden, welche durch Auslösung der affektiven Abwehrreaktion beim Affen die große Übereinstimmung der funktionellen Organisation des Hypothalamus zwischen Carnivoren und Primaten beweisen konnten. Besonders hervorgehoben zu werden verdient ferner die Beobachtung von *L. M. N. Bach* (persönliche Mitteilung), daß durch elektrische Reizung in der ergotropen Zone ein Versuchstier aus tiefstem Barbituratcoma noch geweckt werden kann, selbst wenn pharmakologische Antidote ihre Wirkung bereits versagen. Interessant ist ferner die Tatsache, daß aus dem genannten Areal nicht nur ein mächtiger Aktivierungseffekt auf die elektrische Tätigkeit der Großhirnrinde (EEG Arousal) ausgeht, sondern auch Durchblutung und Sauerstoffverbrauch bis aufs 4fache erhöht werden können (*Geiger* und *Sigg* 1955)!

Nicht weniger bemerkenswert sind auch die Ergebnisse der durch diathermische Koagulation bewirkten herdförmigen Ausschaltung dieser Zone. Vorausgesetzt, daß die Herde bilateral und annähernd symmetrisch gesetzt werden, kommt es zu einem weitgehenden Verlust der Reaktionsbereitschaft. Unter solchen Verhältnissen sieht man die Katze in irgendeiner Lage, gewöhnlich auf dem Bauche liegen. Kommt man ihr mit der Hand näher, so hebt sie höchstens den Kopf mit einem schwachen Ansatz zur Abwehr (leises Fauchen). Werden die Extremitäten passiv in eine ungewöhnliche Stellung gebracht, so erfolgt keine oder eine nur unzureichende Korrekturbewegung: Es fehlt jede Initiative zur Spontanhandlung. Auch die Bereitschaft, Reize aus der Umwelt aufzunehmen, ist auf ein Minimum reduziert. Das Vollbild, zu welchem eine bedeutende Reduktion des respiratorischen Stoffwechsels (*Bloch* 1943) und zum Teil massive Temperaturabfälle (*Stoll* 1943) gehören, wird richtigerweise als *Adynamie* bezeichnet. Dieser durch Ausschaltung erzeugte Dauerzustand ist geradezu das Umkehrbild des dynamogenen Reizeffekts aus ebenderselben hypothalamischen Gegend!

2. *Trophotrope Effekte aus vorderem Hypothalamus, Area praeroptica und Area septalis.* - Durch die eben beschriebenen Effekte werden jene anderen um so beachtenswerter, welche sich einstellen, wenn die Reizelektroden im rostralen Bereiche des Hypothalamus und den angrenzenden Regionen des basalen Vorderhirns liegen (Abb. 2 und 4). Unter solchen Versuchsbedingungen kommt es zu vegetativen Effekten, welche im natürlichen Geschehen durch die parasympathischen Komponenten des vege-

tativen Nervensystems angeregt werden. Besonders auffällig ist der Verlauf der Blutdruckkurve. Der darin sich widerspiegelnde massive Druckabfall gleicht in jeder Beziehung demjenigen, der durch Erregung der Blutdruckzügler im Bereiche des Sinus caroticus zustande kommt, wenn nämlich die Spannung der Arterienwand infolge Blutdrucksteigerung die Reizschwelle der Rezeptoren überschreitet (*Koch* 1932). Dieser Blutdruckabfall geht oft mit einer Verlangsamung der Atmung und Verengung der Pupille einher. Gelegentlich sieht man auch einen kardioinhibitorischen Effekt. Und bezeichnend für den umfassenden Wirkungsbereich dieser Zone ist die Tatsache, daß beim Wachtier eine ausgesprochene Dämpfung des Gesamtverhaltens, oft mit akutem muskulärem Tonusverlust mit Übergang in einen schlafähnlichen Zustand, beobachtet werden kann. Die Entlastung im vegetativen Sektor ist also mit der Entspannung im somatomotorischen Bereich zentral gekoppelt. Die für diese Effekte verantwortliche Zone wurde als «*trophotrop-endophylaktische Zone*» bezeichnet (*Hess* 1948).

Auch in der trophotropen Zone wurden symmetrische Herde gesetzt, und erwartungsgemäß kam es zu schweren Störungen, die auf den Ausfall wichtiger Schutz- und Entlastungsfunktionen zurückzuführen sind, z. B. Lungenödem und erhöhte Infektionsbereitschaft (Pneumonie).

Einen noch anderen Aspekt bieten die Beobachtungen von *Nauta* (1946) und *Maire* (1955), wonach präoptische und septale Zerstörungsherde außerordentlich heftige und andauernde Erregungszustände auslösen. Diese sind besonders durch lokomotorische Hyperaktivität und gesteigerte Aggressionslust gekennzeichnet und führen schließlich innert 6-24 Std. zum Tode infolge Erschöpfung. Dieses experimentell erzeugte Syndrom hat eine auffallende Ähnlichkeit mit demjenigen des menschlichen «*Amokläufers*», zweifellos ein akuter exogener Reaktionstypus. Auch hier verbindet sich ein exzessiver Bewegungstrieb mit einer bis zum ungehemmten Morddrang gesteigerten Aggressions- bzw. Abwehrbereitschaft. Besonders diese letzten Beobachtungen, die in der Literatur keineswegs vereinzelt dastehen (siehe z. B. *von Brücke* 1917), lassen vermuten, daß sich trophotrope Einflüsse unter andern auch hemmend auf das ergotrope System im Sinne der Betriebsökonomisierung geltend machen (analog zur Vaguswirkung auf die Herztätigkeit). Nach dieser Auffassung wäre also das Amokläufersyndrom ein Beispiel der Enthemmung des ergotropen Systems durch den Wegfall einer synergen Wechselwirkung zwischen diesem und dem trophotropen System.

3. *Die Beziehung der ergotropen und trophotropen Zonen mit adrenergischen bzw. cholinergischen Überträgerstoffen.* - Eine teilweise Entsprechung zwischen den *ergotropen Leistungen* und der sympathischen Innervation (als Vermittlungsorgan) ergibt sich aus den experimentellen Beobachtungen. Damit ist eine direkte Beziehung zum adrenergischen Überträgersystem bereits hergestellt. Nun ist aber der Zusammenhang noch tiefgreifender und komplexer. Aus der Fülle des Tatsachenmaterials sei nur der folgende Befund besonders hervorgehoben:

Der hintere Abschnitt des Hypothalamus mit seinen ergotropen Wirkungsmechanismen enthält hohe Konzentrationen von Katecholaminen, besonders von Noradrenalin und Adrenalin (*M. Vogt* 1954; *Weil-Malherbe*, *Whitby* und *Axelrod* 1961). Abb. 7 gibt interessante Aufschlüsse über die differenzierte Verteilung dieser als Überträgerstoffe bekannten Substanzen. Ihre Herkunft und auch Funktion im Hypothalamus ist gegenwärtig noch nicht eindeutig abgeklärt, doch ist die Übereinstimmung

des chemischen Lokalisationsgebietes adrenerger Substanzen mit der ergotropen Zone kaum zufällig.

Analoge Befunde liegen vor in bezug auf das *trophotrope System*. In Abb. 6 ist die Gegend des Hypothalamus und die präoptische und septale Region nach dem bekannten Verfahren von Koelle (1954) gefärbt. Die Anwesenheit der Cholinesterase ist durch schwarze Färbung angezeigt. Tatsächlich hat die trophotrope Zone kräftig reagiert, und die Vermutung ist begründet, daß dieses Gebiet einen relativ hohen Gehalt an Acetylcholin aufweist. Auch hier sind wir nicht genau über die Tragweite dieser Befunde orientiert, aber die Korrespondenz der elektrisch definierten trophotropen Zone mit einem Fokalgebiet cholinergischer Substanzen ist frappant. Möglicherweise schwankt der Gehalt an cholinergischen bzw. adrenergischen Substanzen in den genannten Zonen in Abhängigkeit von deren Funktionszustand. Bereits ist es auch gelungen, durch lokale Applikation (Mikroinjektionen) von fördernden, hemmenden und konkurrierenden Substanzen (Atropin, Ergotamin usw.), die durch elektrische Reizung ausgelösten Syndrome (Schlaf, Affekte usw.) nachzuahmen (Hernandez-Peon, persönliche Mitteilung). Diese neuesten Befunde sind besonders wertvoll für das Verständnis von pathogenen Prozessen, welche durch Überbetonung des einen oder anderen Systems zu Erregungs- oder Erschlaffungssymptomen führen können. Als Beispiel sei die Atropinvergiftung (Tollkirschenvergiftung!) aufgeführt, durch welche schwerste zentrale Erregungszustände ausgelöst werden, die zu den Schulbeispielen des akuten exogenen Reaktionstypus gehören. Es scheint, daß die in Abb. 6 gezeigte chemische Affinität der trophotropen Zone zu cholinergischen Überträgerstoffen geradezu den Schlüssel zum Verständnis der «Psychose» liefert, indem das Atropin die im vorderen Hypothalamus angereicherten Acetylcholinmengen blockiert, welche unter anderem zur Zügelung des ergotropen Systems notwendig sind.

### C. Besprechung des klinischen und experimentellen Materials

Zwischen dem Verhalten des Patienten mit einem in den vorderen Hypothalamus eingedrungenen Tumor und demjenigen der geschilderten Versuchstiere besteht eine auffallende Übereinstimmung. Offenbar haben die ungewöhnlichen Druckverhältnisse im Bereiche der vorderen Ventrikelwand eine Situation geschaffen, welche bei der Katze entsteht, wenn bei lokalisierter elektrischer Reizung im Hypothalamus affektive Abwehr auftritt. Das Herausreißen der Infusionskanüle, der tätliche Angriff auf die Krankenschwestern sind Teilelemente einer auf Abwehr (Abwehr durch Angriff) orientierten Verhaltensschablone.

Eine weitere Übereinstimmung ist darin zu erblicken, daß diese affektiven Erregungszustände während des Schlafes auftreten. Zunächst scheint es verständlich, daß die anfallsartigen Affekte ähnlich wie epileptisches Geschehen tagsüber, d. h. während hoher Intensität cerebraler Tätigkeit, nicht zur Geltung kommen. Erst nachdem im Schlafe die äußeren Reizwirkungen abgedämpft sind, können interne Störungsherde (wie bei unserem Patienten) ihre Wirksamkeit ungehemmt entfalten und durch Ausbreitung der Erregungen schließlich Anlaß zu groben Verhaltensstörungen bilden.

Nun kommt aber in diesem Falle noch ein spezifischer Faktor hinzu: Eine primäre, *herdbedingte Abnormität der Schlaf-Wach-Regulation* im Gefolge einer Gleichgewichtsverschiebung zwischen trophotroper und ergotroper Steuerung. In diesem Zusammenhang ist der EEG-Befund des Patienten insofern von

Bedeutung, als tagsüber langsame Tätigkeit vorherrscht und eine Blockade des  $\alpha$ -Rhythmus durch einen Weckreiz schwer auszulösen ist. Dadurch wird das Bild einer groben Störung der Schlaf-Wach-Regulation noch vervollständigt: Während der Nacht treten schwerste Aufregungszustände auf, und am Tag liegt eine abnorm reduzierte Vigilanz vor.

Dieser Sachverhalt steht ganz im Einklang mit den im ersten Teil besprochenen experimentellen Befunden, und zwar scheinen die klinischen Symptome sowohl die funktionellen wie die topographischen Verhältnisse der Reiz- und Ausschaltungsversuche der supraoptischen Region in aller Deutlichkeit wiederzugeben.

Sofern es sich hier um einen relativ lokalisierten Krankheitsprozeß im Bereiche des Hypothalamus handelt, ist dieses Ergebnis durchaus verständlich. Wie kommt es nun aber, daß der akute exogene Reaktionstypus *Bonhoeffer's* ein auffallend einheitliches Bild bietet, obwohl die heterogene Ätiologie das Gegenteil erwarten ließe? Es kann nicht die Aufgabe dieser Arbeit sein, dieses vielschichtige Problem umfassend zu behandeln. Uns interessiert hier vor allem die Frage, ob die in dem von uns beschriebenen Fall aufgezeigten Entstehungsmechanismen generelle Bedeutung für das Verständnis des akuten exogenen Reaktionstypus haben. Im bejahenden Sinne sprechen vor allem die folgenden Tatsachenreihen:

*Der Hypothalamus weist eine gegenüber anderen Hirngebieten stark erhöhte Angriffsfläche auf:*

a) Erstens erweist sich die *Blut-Hirn-Schranke* im ventralen Höhlengrau des dritten Ventrikels als besonders durchlässig (Wislocki und Leduc 1952). Diese Tatsache, kombiniert mit der *starken Vascularisation*, prädisponiert den Hypothalamus als Angriffspunkt für chemische, mikrobielle und andere Noxen, die in die Gehirnzirkulation gelangen.

b) Eine weitere Vermehrung der Angriffsfläche für gewisse Reizmodalitäten humoraler und neuraler Natur kommt dadurch zustande, daß wichtige *Binnenrezeptoren* (Temperaturempfänger, Osmorezeptoren usw.) sich innerhalb dieses Gebietes befinden. Von diesen kann die Erregung auf die benachbarte trophotrope oder ergotrope Regulation übergreifen. Vielleicht finden die bekannten Verwirrungs- und Erregungszustände im Fieberzustand (Fieberdelir) bei Infektionskrankheiten durch solche funktionelle Beziehungen innerhalb des Hypothalamus eine Erklärung.

c) Schließlich ist die supraselläre Gegend auch eine Prädilektionsstelle für mechanische Mikrotraumen. Darauf hat vor allem *Kretschmer* (1949) hingewiesen und die relative Häufigkeit von «*Hessschen diencephalen Reizschablonen*» bei Schädeltraumen betont.

Auf Grund dieser Befunde wird verständlich, daß reichlich heterogene Noxen, die bei körperlichen Krankheiten entstehen, ein auffallend einheitlich anmutendes Psychosyndrom erzeugen können. Diese Noxen konvergieren nämlich auf ein bestimmtes *Prädilektionsgebiet* und verursachen dort eine relativ selektive Schädigung, die durchaus nicht unbedingt lichtmikroskopisch faßbare Dimensionen anzunehmen braucht.

Dieser Konvergenzeigenschaft in bezug auf Reizempfang stehen nun die bereits im experimentellen Teil erwähnten *zentrifugalen Potenzen* des Hypothalamus gegenüber, die sich über vegetativ-nervöse, endokrine und somatische Funktionssysteme ausdehnen und sowohl die Vielgestaltigkeit als auch die Konstanz des akuten exogenen Reaktionstypus begrifflich erscheinen lassen.

Natürlich bedarf diese Deutung weiterer gründlicher Nach-

prüfungen an klinisch-pathologischem Beobachtungsmaterial. In unserem Versuch, spezifische Komponenten des akuten exogenen Reaktionstypus hirnpfysiologisch definierten Funktionssystemen zuzuordnen, sehen wir uns unter anderm auch darin unterstützt, daß bei operativen Eingriffen unter gut kontrollierten Bedingungen auch beim Menschen die affektiven Abwehrreaktionen und ergotrope oder trophotrope Effekte *lokalspezifisch* und in voraussagbarer Weise auftreten (Alpers 1940; White 1940 u. a.). Wir beziehen uns auch auf die recht zahlreichen Berichte aus verschiedenen neurochirurgischen Zentren der Welt, in welchen Erfahrungen mit lokalisierter elektrischer Reizung und Ausschaltung corticaler und subcorticaler Hirnabschnitte mitgeteilt werden. Es ist erstaunlich, wie wenig häufig, z. B. im Gebiet der Stammganglien und des Thalamus, ein Bild des akuten exogenen Reaktionstypus ausgelöst wird. Aus verständlichen Gründen wird das Gebiet des Hypothalamus weniger häufig in diese Explorationen miteinbezogen. Diese negativen Befunde sind vom Standpunkt der Lokalisation sehr wichtig, indem sie gewissermaßen eingrenzend dem von uns berichteten positiven Fall mit hypothalamischem Störungsherd gegenüberstehen.

Zum Schluß muß aber auch den Versuchen einer allzu exklusiven Lokalisation der klinischen Erscheinungsbilder entgegengetreten werden. Selbstverständlich sind sowohl das trophotrope wie das ergotrope Funktionssystem an definierte Strukturen gebunden. Diese haben aber eine weite Verbreitung und vielverzweigte Verknüpfungen im Zentralnervensystem; insbesondere finden sich Vertretungen auf allen wichtigen Stufen der cerebrospinalen Achse, nicht nur im Hypothalamus und Septalgebiet. Die longitudinale Streuung (Hunsperger 1956) und die starke Verflechtung verschiedener Systeme in der beispiellos knappen räumlichen Aufteilung im Hirnstamm führt leicht zur Verwirrung des Lokalisationshistologen, wobei ihm die Natur hinsichtlich der Selektivität und örtlichen Beschränkung der Störungsherde ebenfalls nicht entgegenkommt. Hier wie andernorts in der Biologie und Medizin wird die Lösung sicher nicht in der Vereinfachung und Schematisierung gefunden werden, sondern einer Forschungsrichtung vorbehalten sein, die vor allem nach Vertiefung strebt und außerdem naturwissenschaftlich orientierte Mitarbeiter aller Zweige der modernen Hirnforschung, der Neurochirurgie und Psychiatrie unter sich zu vereinigen weiß.

**Zusammenfassung.** – 1. Ein 50jähriger Patient mit walnußgroßem Hypophysenadenom, welches in die supra- und prächiasmatische Region eingedrungen ist, entwickelt vorwiegend nachts auftretende, durch Angstträume ausgelöste Dämmerattacken mit schweren Aufregungszuständen, gemischt mit Angriffs- und Abwehrhandlungen.

2. Diesem klinischen Bild, das dem akuten exogenen Reaktionstypus (Bonhoeffer) entspricht, werden experimentelle Befunde der Reizung und Ausschaltung in Hypothalamus und angrenzenden Gebieten des Vorderhirns gegenübergestellt. Nach einem Hinweis auf die Affinität der suprasellären Region zu cholinergischen und adrenergischen Überträgerstoffen werden die Probleme des komplexen Erregungsgleichgewichtes trophotroper und ergotroper Systeme diskutiert.

3. Die stark erweiterte Angriffsfläche des basalen Zwischenhirns für heterogene Noxen und seine relativ enormen zentrifugalen Potenzen lassen es als wahrscheinlich annehmen, daß die dort verankerten Regulationsapparate bei der Pathogenese akuter affektiver Erregungszustände eine maßgebliche Rolle spielen.

**Summary.** – 1. The case of a 50-year-old patient who developed a pituitary adenoma extending into the supra- and prechiasmatic region is described. Apart from neurological symptoms, the patient also exhibited characteristic excitatory episodes with defensive and aggressive tendencies. Surgical removal of the tumor abolished the psychological syndrome known as "Bonhoeffer's acute exogenous reaction type" in the German literature.

2. Experimental effects produced by stimulation and ablation of circumscribed hypothalamic, supraoptic and septal regions are shown to be almost identical with the clinical symptoms of this patient. The affinity of hypothalamic and septal regions to cholinergic and adrenergic transmitter substances is discussed, as are problems of dynamic equilibria between ergotropic and trophotropic systems.

3. The basal diencephalon is highly susceptible to damage by a wide spectrum of heterogeneous noxious stimuli. On the other hand, this region exerts powerful centrifugal functions and should for this reason be considered an important neural basis for acute affective excitatory states.

Diese Arbeit wurde durch einen finanziellen Beitrag der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, ermöglicht. Die Vorbereitung der Abbildungen lag in den Händen von Frl. Clara Sandri.

Akert K.: Die Physiologie und Pathophysiologie des Hypothalamus. In: Atlas des menschlichen Gehirns, hrsg. von Schaltenbrand und Bailey, Bd. 1, S. 166–241. Thieme, Stuttgart 1959; Diencephalon. In: Electrical stimulation of the brain, hrsg. von D. E. Sheer, S. 288–310. Hogg Foundation, University of Texas Press 1961. – Alpers B. J.: Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. **20**, 725 (1940). – Bloch W.: Helv. physiol. pharmacol. Acta **1**, 53 (1943). – Bonhoeffer K.: Die Psychosen im Gefolge von akuten Infektionen, Allgemeinerkrankungen und inneren Erkrankungen. In: Handbuch der Psychiatrie, hrsg. von G. Aschaffenburg, 3. Abt., 1. Hälfte. Franz Deuticke, Leipzig 1912. – Von Brücke E. Th.: Z. Biol. **67**, 507 (1917). – Geiger A. und Sigg E. B.: Trans. Amer. neurol. Ass. **80**, 117 (1955). – Hess W. R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Benno Schwabe, Basel 1948; Das Zwischenhirn: Syndrome, Lokalisationen, Funktionen. 2. Aufl. Benno Schwabe, Basel 1954; Hypothalamus und Thalamus. Thieme, Stuttgart 1962. – Hess W. R. und Brügger M.: Helv. physiol. pharmacol. Acta **1**, 33 (1943). – Hunsperger R. W.: Helv. physiol. pharmacol. Acta **14**, 70 (1956). – Koch E. B.: Klin. Wschr. **1932/II**, 225. – Koelle G. B.: J. comp. Neurol. **100**, 211 (1954). – Kretschmer E.: Arch. Psychiat. **182**, 452 (1949). – Lilly J. C.: Learning motivated by subcortical stimulation: The start and stop patterns of behavior. In: Reticular formation of the brain, hrsg. von Jasper u. Mitarb. S. 705–721. Little Brown, Boston 1958. – MacLean P. D. und Delgado J. M. R.: EEG clin. Neurophysiol. **5**, 91 (1953). – Maire F. W.: Fed. Proc. **14**, 97 (1955). – Nauta W. J. H.: J. Neurophysiol. **9**, 285 (1946). – Stoll W.: Helv. physiol. pharmacol. Acta **1**, 329 (1943). – Vogt M.: J. Physiol. (Lond.) **123**, 451 (1954). – Weil-Malherbe H., Whitby L. G. und Axelrod J.: The blood-brain barrier for catecholamines in different regions of the brain. In: Regional neurochemistry. Proc. 4th International Neurochemistry Symposium, Varenna, Italy, hrsg. von Kety und Elkes, S. 284–292. Pergamon Press, New York 1961. – White J. C.: Ass. Res. nerv. Dis. Proc. **20**, 854 (1940). – Wislocki G. B. und Leduc E. H.: J. comp. Neurol. **96**, 371 (1952).