

Biologie und Klinik des Zentralnervensystem

SYMPOSIUM

abgehalten am 16. Oktober 1967 anlässlich
des 50-jährigen Bestehens des pharmazeutischen
Departements der SANDOZ AG

Prof. K. Akert

Gehirn und vegetatives Nervensystem

Basel 1967

Gehirn und vegetatives Nervensystem*

Prof. K. Akert

Institut für Hirnforschung der Universität Zürich

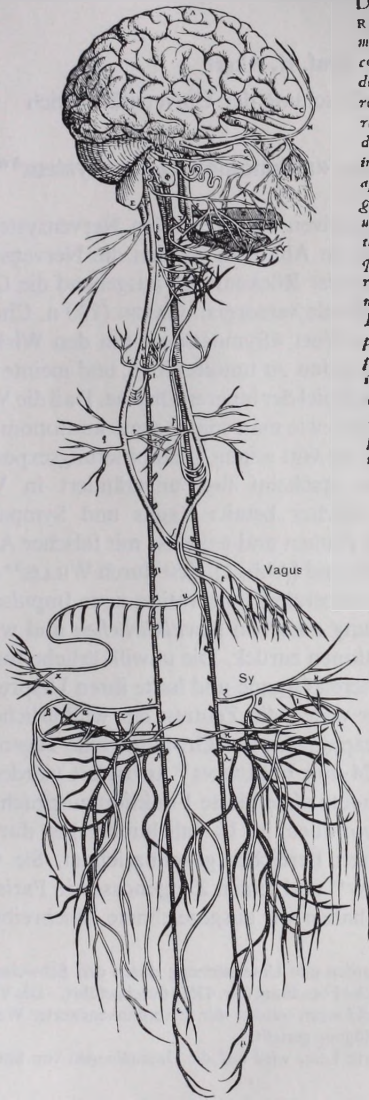
Das vegetative oder «autonome» Nervensystem**

Die Abgrenzung des vegetativen vom zentralen Nervensystem hat uralte Grundlagen. Schon im Altertum wurden die Nervenstränge entdeckt, die vom Gehirn oder Rückenmark ausgehend die Organe der Brust- und der Bauchhöhle versorgen. GALEN (130 n. Chr.) aus Pergamon gebrauchte das Wort «Sympathie», um den Wirkungsmechanismus dieser Innervation zu umschreiben, und meinte damit das koordinierte Zusammenspiel der inneren Organe. Daß die Viscera auch ohne Innervation – also wie man später sagte «autonom» – zu arbeiten vermögen, wußte er von seinen Dekapitierungsexperimenten. GALENS Konzeption erscheint fast unverändert in VESALS «Fabrica»⁶⁰ (1543), in welcher bereits Vagus und Sympathicus (allerdings unter anderem Namen und teilweise mit falscher Angabe des Ursprunges) dargestellt sind (Abb. 1). Erst durch WILLIS⁶³ (1664) erhielt die Lehre von der visceralen Innervation neue Impulse. Auf ihn geht die Unterscheidung zwischen *unwillkürlichen* und *willkürlichen* motorischen Funktionen zurück. Die unwillkürliche Innervation bezog sich auf die inneren Organe und hatte ihren Ursprung im Kleinhirn. Demgegenüber waren die Zentren der willkürlichen Innervation des Bewegungsapparates der Großhirnrinde zugeordnet. Dieser Irrtum ist erst 1824 von FLOURENS¹⁸ korrigiert worden, der dem Kleinhirn die noch heute akzeptierte Funktion zusprach.

Die nächste Epoche (vor allem im 18. Jahrhundert) ist durch die Erforschung des peripheren Bereiches gekennzeichnet. Sie wurde insbesondere von WINSLOW⁶⁴ und seinen Zeitgenossen in Paris stark gefördert. Aus jener Zeit haben wir ausgezeichnete Beschreibungen

* Diese Untersuchungen wurden mit Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds für wissenschaftliche Forschung (Nr. 4356) durchgeführt. – Die Vorlagen für die medizinhistorischen Abbildungen wurden mir in verdankenswerter Weise von Prof. E. H. Ackerknecht zur Verfügung gestellt.

** Der historisch interessierte Leser wird auf die Darstellungen von SHEEHAN⁵⁵ und LANGLEY³⁹ hingewiesen.



**DVARVM FIGV-
RARVM** QVAE NOVENI
modo subsequentijs Capitibus
communes censentur, altera, quae
dextrum latus proponit integri ce-
rebrî ac cerebelli, et dicta in prio-
ri figura dorsalis medullæ partis,
dura interim tenuiq; hæc omnia
inuestitibus membranjs, nusquam
apparentibus. Ad hæc præsens fi-
gura nudam septem cerebri ner-
uorum parîum seriem in dextero tan-
tum latere monstrat. quan-
quam & ubi necessum fuit, neruo-
rum quorundam seriem etiam in si-
nistro latere hic delineauerimus.
Figuræ huius proportio in ea de-
picta est magnitudine, in qua cor-
pus circumscriberes, cuius uesica
in infima præsentis figuræ sede
consisteret, & cuius thorax &
abdomen ex anteriori parte con-
spicerentur, facies uerò uersus si-
nistrum humerum conuersa pror-
sus ex dextro latere spe-
ctaretur.

CHARA.

Abb. 1

der Thoracal- und Abdominalganglien (Abb. 2), und der Begriff des «Grand Nurf Sympathique» wird 1732 erstmals in WINSLOWS Anatomielehrbuch erwähnt. Die Ganglien erhielten einen besonderen Status, weil sie der grauen Substanz des Gehirns entsprechen, die inzwischen als Hauptsitz nervöser Tätigkeit Anerkennung gefunden hatte. Diese Erkenntnisse der vor-histologischen Zeit wurden vom Physiologen BICHAT⁷ (Abb. 3) in eine umfassende Theorie von den Lebenserscheinungen (1800) eingebaut, die uns bis zum heutigen Tage beeinflußt. Er unterschied zwischen der «*Vie organique*»* und der «*Vie animale*». Erstere umfaßte die lebenswichtigen Funktionen der inneren Organe, aber auch die Emotionen und Leidenschaften; beide werden nach BICHAT von dem «Système ganglionique» kontrolliert. Dieser Lebensbereich stand dem andern, dem animalen, gegenüber, dem die Auseinandersetzung mit der Umwelt oblag und der vom Zentralnervensystem aus dirigiert wurde. Dieses theoretische Gebäude war wirklich einleuchtend und wirkte nicht nur auf die Physiologie des anbrechenden 19. Jahrhunderts, sondern auch auf die Klinik und sogar auf die Psychiatrie. So gab es schon einmal eine Epoche, da die großen französischen Psychiater (PINEL, CABANIS u. a.) die Psychosen als Emotionskrankheiten und demzufolge als Krankheiten des vegetativen Systems betrachteten. Allerdings war BICHATS Auffassung von der Unabhängigkeit der vegetativen Ganglien vom Zentralnervensystem sehr extrem und hat wohl dazu beigetragen, daß es so lange brauchte, bis die Beziehungen zwischen Vegetativum, Affekt und Gehirn aus einer animistischen Vorstellungswelt in den Bereich konkreter neurobiologischer Gegebenheiten hereingeholt werden konnten. Mit Recht hat MACLEAN⁴³ darauf hingewiesen, daß die BICHATSche Auffassung über die Trennung der beiden Nervensysteme noch am Ende des 19. Jahrhunderts vor allem FREUD große Schwierigkeiten bei der theoretischen Begründung der Organneurosen bereitet hat.

Den glorreichen Abschluß der ganglionären Epoche bilden zweifellos die Arbeiten der Engländer GASKELL²¹ und LANGLEY³⁸ um die Jahrhundertwende, die in dem noch heute allgemeingültigen Schema des vegetativen Systems vor allem der Einteilung in präganglionäre

* Der Begriff «vegetativ» wurde von seinem Schüler REIL⁵² (1807) geprägt.

Abb. 1: Beziehungen zwischen Gehirn und vegetativem Nervensystem im Sinne der Antike. Der Sympathicus ist an den Abgängen der Rami communicantes erkennbar und geht aus dem Vagus hervor (aus VESALIUS⁶⁰).

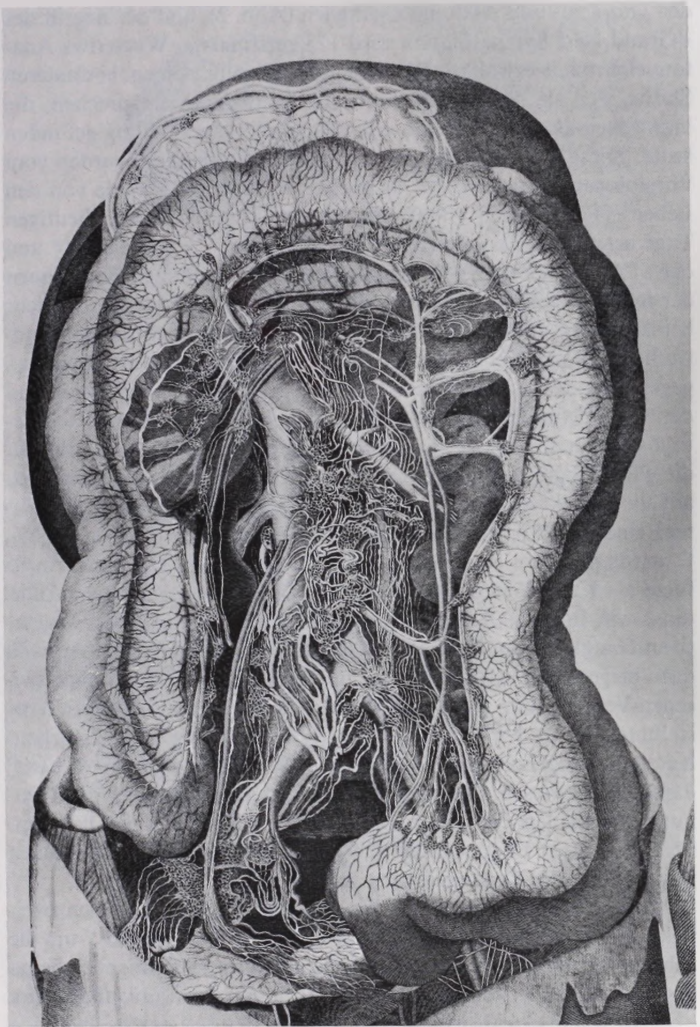


Abb. 2: Die vegetativen Ganglien des Abdominalgebietes nach der meisterhaften Darstellung von M.J. WEBER⁶². Die liebevolle Behandlung der Details reflektiert teilweise die große Bedeutung des «Système ganglionique», die dieses namentlich von BICHAT erhielt.

und postganglionäre Segmente, sowie in eine sympathische (thoracolumbale) und parasympathische (craniale und sacrale) Komponente und deren antagonistischer Wirkungsweise im Rahmen einer Doppelinnervierung der Viscera Rechnung trugen (Abb. 4). LANGLEY darf auch gleichzeitig als Vater der Neuropharmakologie bezeichnet werden, denn mit der Entdeckung der sympathomimetischen Wirkung des Adrenalins durch seinen Schüler ELLIOT und mit dem Hinweis auf die Ganglienblockade durch *Nicotin* öffnete er den Weg für die Entdeckung der Transmittoren durch Sir HENRI DALE, LOEWI und CANNON. Von dieser Zeit her erhielt das vegetative Innervationssystem auch eine chemische und pharmakologische Spezifität und die bis heute gültige Einteilung in *cholinerge* und *adrenerge* Neurone und Synapsen.

Die Steuerung des vegetativen Nervensystems durch das Gehirn

Erst von den großen Physiologen des 19. Jahrhunderts wurde der Anschluß des vegetativen Nervensystems an das zentrale wiederum vollzogen. Ich erinnere an die Entdeckung des «Nœud vital» in der Medulla oblongata durch FLOURENS¹⁸ (1824) und vor allem der medullären Zentren des Kreislaufs und des Zuckerstoffwechsels durch CLAUDE BERNARD⁶ (1858). Damit war der Anfang für die Erforschung der cerebralen Zentren des vegetativen Nervensystems gemacht. Erwähnt seien die Wiener KARPLUS und KREIDL³⁴, die Amerikaner BARD⁵; RANSON und MAGOUN⁵¹ und vor allem W.R. HESS²⁹ in Zürich, deren Arbeiten insbesondere die überragende Bedeutung des *Zwischenhirns* (Diencephalon) klarstellten.

Das bleibende Verdienst von HESS ist, neben der Entwicklung der äußerst fruchtbaren cerebralen Stimulationsmethode am Wachtier, die Aufklärung der Lokalisation und Organisation von vegetativen Regulationszentren, von denen aus die auf tieferer Ebene *segmental* repräsentierten und gegensätzlich arbeitenden Steuerungen zur synergen Leistung zusammengefaßt werden. Als Beispiel seien vegetative Funktionen im Rahmen der Nahrungsaufnahme, der Ausscheidung, der Fortpflanzung und der Abwehr genannt, die, auf hypothalamischer Stufe mit Mechanismen der Somatomotorik koordiniert, nach außen projiziert den Verhaltensschablonen derjenigen



Abb. 3: XAVIER BICHAT (1771–1802).

Trieb entsprechen, welche für die Existenzsicherung des Individuums und die Erhaltung der Species verantwortlich sind. Einige Bilddokumente mögen dies belegen. Abbildung 5 zeigt das Syndrom der affektiven Abwehr. Interessant daran ist die zeitlich geordnete Vielfalt von Einzelementen, die wie von einem Programm gesteuert zur Abwick-

lung gelangen. Dieser Musterung entspricht die raumzeitliche Erregungsordnung Tausender von Neuronen im Gehirn, die von einem Auslösungspunkt des Hypothalamus mobilisiert werden (Abb. 6). Wichtig ist auch die von HESS betonte Tatsache, daß diese Leistungen auf hypothalamischer Stufe unabhängig vom Neocortex vollziehbar sind.

Trotzdem wurde die Frage aufgeworfen, inwiefern Einflüsse auf das vegetative Nervensystem auch von der *Hirnrinde* her von Bedeutung sein könnten. Diese Problematik lag namentlich im Anschluß an die PAWLOWSchen Experimente über die Konditionierung vegetativer Funktionen auf der Hand; sie wurde von russischen Neurophysiologen (BYKOV¹⁰) und von FULTON¹⁹ und seiner Gruppe in Yale verfolgt. Aus der letzteren Schule haben sich namentlich MACLEAN⁴² und KAADÄ³³ dadurch verdient gemacht, daß sie die engen Beziehungen des phylogenetisch alten Anteils der Hirnrinde zum vegetativen Nervensystem erkannten. Damit erhielt eine Hirnregion, die von alters her als Riechhirn (Rhinencephalon) bezeichnet und von BROCA⁹ (1878) unter dem Begriff des limbischen Systems zusammengefaßt worden war, plötzlich eine *neue Bedeutung*. Diese Gebiete, wie z. B. Hippocampus, Amygdala, Septalregion und Cortex cingularis, bilden gemeinsam einen Ring, der von der medialen Hemisphärenwand sich über den Balken wölbt und sich vom Orbitofrontalhirn bis in den vorderen Pol des Temporallappens erstreckt (Abb. 7). Auf die sehr komplexen Verbindungen innerhalb dieses Systems und über die kreisförmig sich schließenden Verbindungswege mit subcorticalen Gebieten im Mittellinienbereich von Thalamus, Mittelhirn und Pons kann hier nicht näher eingegangen werden. In unserem Zusammenhang interessiert uns vor allem die Tatsache, daß wichtige descendierende Erregungsleitungen des limbischen Systems in den Hypothalamus führen, wo sie einerseits die HESSschen Zentren des vegetativen Nervensystems und andererseits die vor allem von HARRIS²⁴ untersuchten Gebiete der hypophysär-endokrinen Steuerung im Sinne der hemmenden und erregenden Kontrolle beeinflussen.

Die Tragweite dieser limbischen Steuerung hypothalamischer Triebmechanismen wird vor allem dann klar, wenn durch ihr Versagen außerordentlich schwere Entgleisungen der Instinkte und des affektiven Erlebens auftreten. Solche Entgleisungen entstehen am häufigsten durch epileptische Herde im Temporallappen oder durch Sklerosierung limbischer Hirnbezirke im Alter oder infolge von

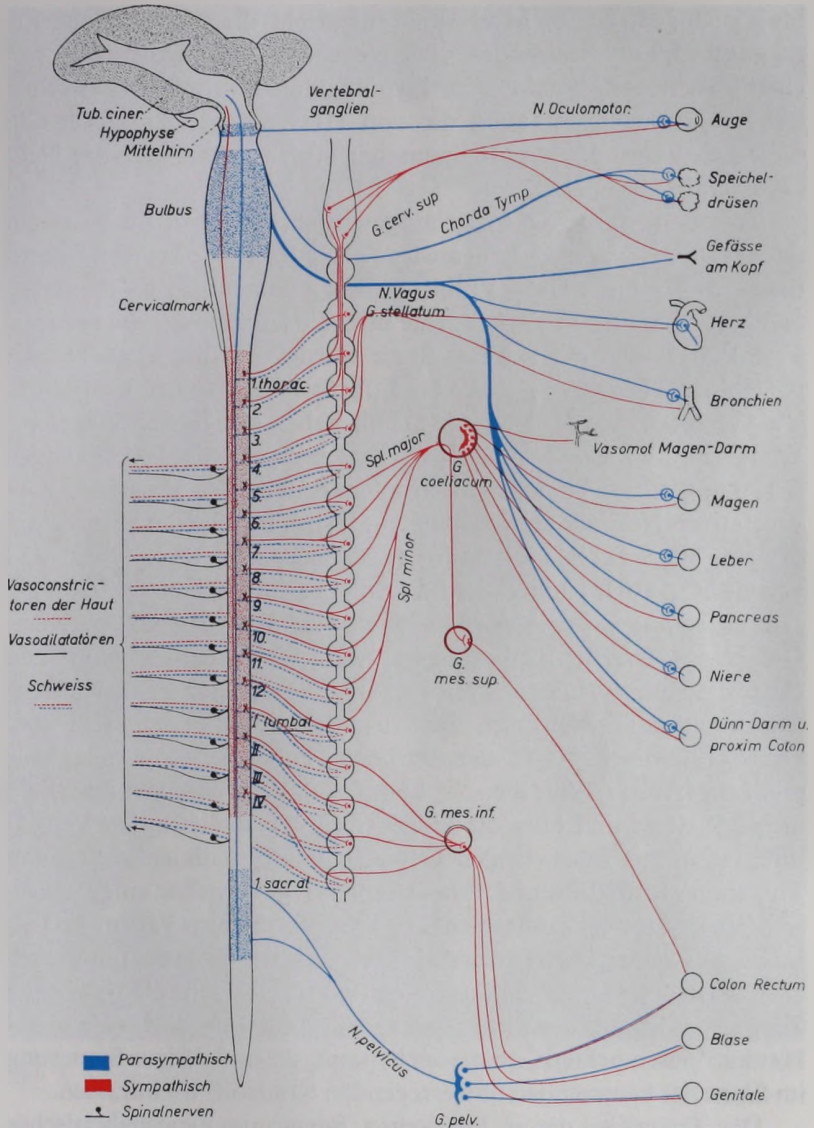


Abb. 4: Das vegetative Nervensystem nach der Konzeption von GASKELL²¹ und LANGLEY³⁸. (Modifiziert nach HESS²⁸.)

Stoffwechselstörungen. Klassisch ist das sogenannte KLÜVER-BUCY-Syndrom³⁶. Ein heute bei uns in Mitteleuropa aktuell werdendes limbisches Syndrom ist die *Tollwut* (Lyssa), bei der die merkwürdige Kollision von Domestikations- und Aggressionsverhalten der Virusinvasion im Gebiet der limbischen Vorderhirngebiete zuzuschreiben ist (GASTAUT und MILETTO²²).



Abb. 5: Syndrom der affektiven Abwehr bei der Katze. Die von Hess durch hypothalamische Reizung ausgelöste Reaktion unterschied sich in keiner Weise vom natürlichen Wut- und Abwehrverhalten, wie es hier von DARWIN¹³ skizziert ist.

Die vegetative Innervation des Gehirns

Die Frage einer vegetativen Innervation des Gehirns wurde erstmals von HESS²⁶ (1924) aufgeworfen. In einem programmatischen Artikel (Abb. 8) wies er am Beispiel des Schlafes darauf hin, daß die Erregbarkeit der Hirnrinde einer steuernden Kontrolle unterliegt, die

ähnlich der Regulierung der Herz- oder der Darmtätigkeit im Rahmen der physiologischen Beanspruchung bald funktionssteigernd, bald dämpfend wirkt. Traumloser Tiefschlaf und das Außer-sich-sein im Affekt sind nach diesem Autor Extremerfolge dieser Schaltungen, die analog zur Regulierung des Funktionszustandes der inneren Organe durch Verschiebungen im Erregungsgleichgewicht der sympathischen und der parasympathischen Innervation bzw. adrenerger

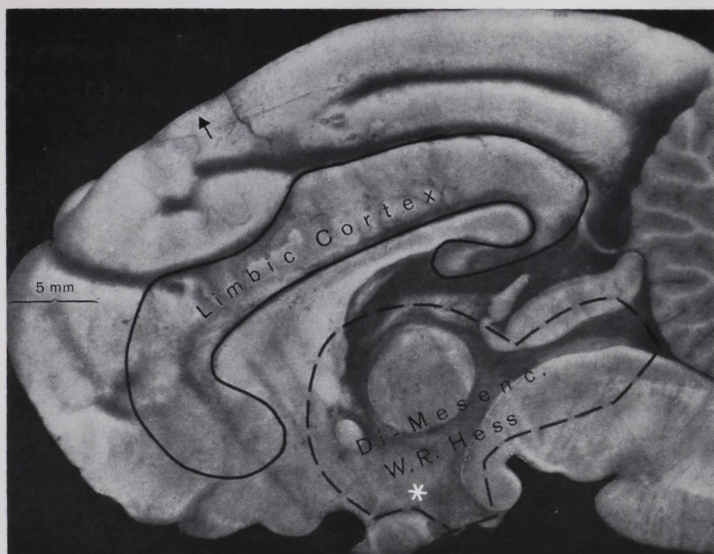


Abb. 6: Gehirn der Katze im medialen Längsschnitt. Das Areal im Höhlengrau des basalen Diencephalon, von welchem aus Hess durch elektrische Reizung das in Abbildung 5 dargestellte Verhalten auslösen konnte, ist durch * markiert. (Photogramm, mod. nach HESS.)

und cholinergere Elemente zustande kommen. Diese Aussage hat am heutigen Tag besondere Aktualität. HESS zeigte nämlich im Experiment, daß Injektion von *Ergotamin* in den dritten Hirnventrikel bei der Katze schlafähnliches Verhalten auslöste. Ergotamin war 1920 bei SANDOZ von A. STOLL als hochaktives Prinzip des Mutterkorns rein dargestellt und den Physiologen zur wirksamen Hemmung des Sympathicus in die Hand gegeben worden. Und der damalige Mitarbeiter von HESS, E. ROTHLIN⁵³, war es, der die pharmakologischen

Eigenschaften des Ergotamins am Physiologischen Institut in Zürich und später als Leiter des pharmakologischen Laboratoriums von SANDOZ näher untersuchte (1925).

Es scheint, daß diese Ventrikelversuche allzu rasch in Vergessenheit gerieten, weil sie nicht in ihrer ganzen Tragweite erfaßt wurden. Man hat später immer wieder versucht, vegetative Überträgersubstanzen auf dem Blutweg an das Gehirn zu bringen, und schließlich feststel-

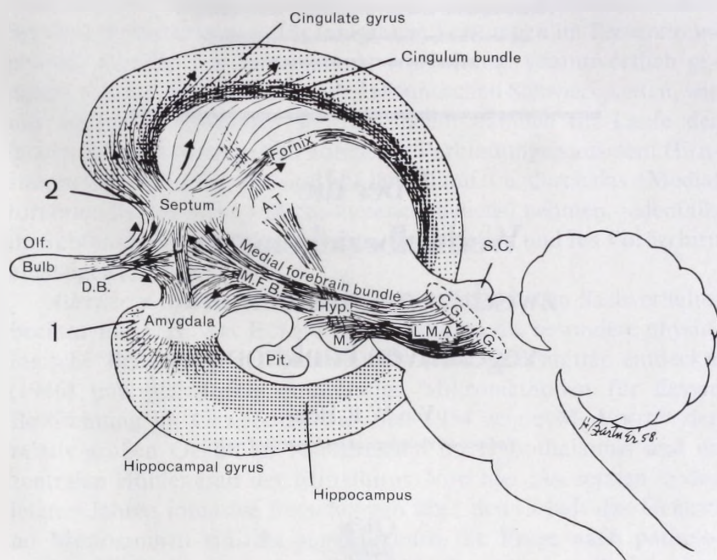


Abb. 7: Das limbische System nach MACLEAN⁴³. Die wichtigsten Rindengebiete (Hippocampus, Cortex cingularis) liegen an der medialen Hemisphärenwand und stehen mit dem Septalgebiet (Septum) und dem Mandelkern (Amygdala) in Verbindung. Speziell betont wird hier das «Medial forebrain bundle» (MFB), welches auf- und absteigende Verbindungen des limbischen Systems mit der Formatio reticularis des Hirnstammes, insbesondere den limbischen Mittelhirngebieten (LMA), enthält. A. T.: Nc. anterior thalami; D. B.: Diagonales Band (BROCA); C. G.: Zentrales Höhlengrau; G.: GUDDENSche Kerne im Tegmentum; Hyp.: Hypothalamus; M.: Corpus mammillare; Pit.: Hypophyse; Olf. Bulb: Bulbus olfactorius; S. C.: Colliculus superior.

len müssen, daß die meisten die Bluthirnschranke nicht passieren können! HESS hat damals schon auf einen direkten Weg für die Prüfung der cerebralen Wirkung der Monoamine hingewiesen; er wurde aber erst viel später, von FELDBERG und SHERWOOD¹⁷, wieder

beschritten. Den größten Eindruck machte es jedoch, als HESS²⁷ (1928) durch diencephale elektrische Reizung zum ersten Mal am Wachtier *Schlaf* auslösen konnte. Damit war der Beweis erbracht für die aktive Beeinflussung der corticalen Erregbarkeit durch den Hirnstamm, hier im Sinne der Hemmung. BREMER⁸; MORUZZI und MAGOUN⁴⁷ folgten der HESSschen Forschungsrichtung auf dem

Neurologische und psychiatrische Abhandlungen

aus dem Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie

Herausgegeben von C. von Monakow in Zürich

H e f t 2

Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen

Von W. R. Hess

Professor der Physiologie an der Universität Zürich



Orell Güssli, Verlag, Zürich / Leipzig / Berlin

Abb. 8: Titelseite der klassischen Arbeit von Hess aus dem Jahre 1925, in welcher erstmals das Problem der vegetativen Innervation des Gehirns am Beispiel des Schlafs zur Diskussion gestellt wird.

Fuß, zum Teil mit anderen Methoden und auf Grund anderer Überlegungen. Ihnen gelang die Etablierung eines weiteren vom Hirnstamm aufsteigenden Systems, mit gegenteiliger Wirkung, nämlich Aufwachen, gesteigerte Aufnahme- und Reaktionsbereitschaft der höheren Zentren («*Ascending Reticular Activating System*»).