

WISSENSCHAFTLICHER DIENST

〈ROCHE〉

Anatomie und Physiologie des limbischen Systems

VON PROF. DR. K. AKERT

UND

DR. P. HUMMEL



Anatomie und Physiologie
des limbischen Systems

Prof. Dr. K. AKERT und Dr. P. HUMMEL

Anatomie und Physiologie des limbischen Systems



F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
AKTIENGESELLSCHAFT
BASEL

AUS DEM INSTITUT FÜR HirNFORSCHUNG

DER UNIVERSITÄT ZÜRICH

DIREKTOR: PROF. DR. K. AKERT

© 1963

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.

AKTIENGESELLSCHAFT

BASEL

Vorwort

Die Bedeutung cerebraler Integrations- und Regulationszentren für das psychoaffektive Verhalten und den geordneten Ablauf vegetativ-somatischer Funktionen ist in jüngster Zeit in den Vordergrund der Grundlagenforschung getreten. Die rasche Entwicklung von Pharmaka mit Angriffspunkt am zentralen Nervensystem war für das Studium der zentralen Steuerung psychischer und somatischer Vorgänge von besonderer Bedeutung. Neben der klinischen Wirksamkeit interessiert vor allem die Frage, welche cerebralen, morphologischen Strukturen als Haupteinflußsphären der Psychopharmaka zu betrachten sind. Elektrophysiologische und biochemische Untersuchungen, zusammen mit dem Studium der Verhaltensweise, haben zur Auffindung von morphologischen und funktionellen Einheiten im Zentralnervensystem geführt.

Eine solche Einheit von großer physiologischer und physiopathologischer Bedeutung ist das sogenannte «limbische System». Neurophysiologen und Anatomen schon seit geraumer Zeit bekannt und vertraut, hat es durch die Fortschritte in der Psychopharmakologie – gleichsam als ein «Ort der Handlung» – allgemeines Interesse gewonnen. So haben elektrophysiologische Experimente gezeigt, daß das limbische System als wesentliches morphologisches Substrat für das Affektverhalten und die vegetativen Organfunktionen durch «Librium» stark beeinflußt wird. Die Erregbarkeit limbischer Bezirke wird schon durch Dosen dieser Substanz herabgesetzt, die andere Hirnareale in ihrer elektrophysiologischen Aktivität nicht ändern.

Angesichts der therapeutischen Bedeutung psychotroper Wirkstoffe wird es den ärztlichen Leser interessieren, die vorliegende Monographie in die Hand zu nehmen und damit einen Blick in eine Domäne jener komplexen Grundlagenforschung zu tun, ohne die ein echter Fortschritt nicht denkbar ist.

Prof. Dr. A. PLETSCHER

Leiter der medizinischen Forschungsabteilung
F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel

1a



1b

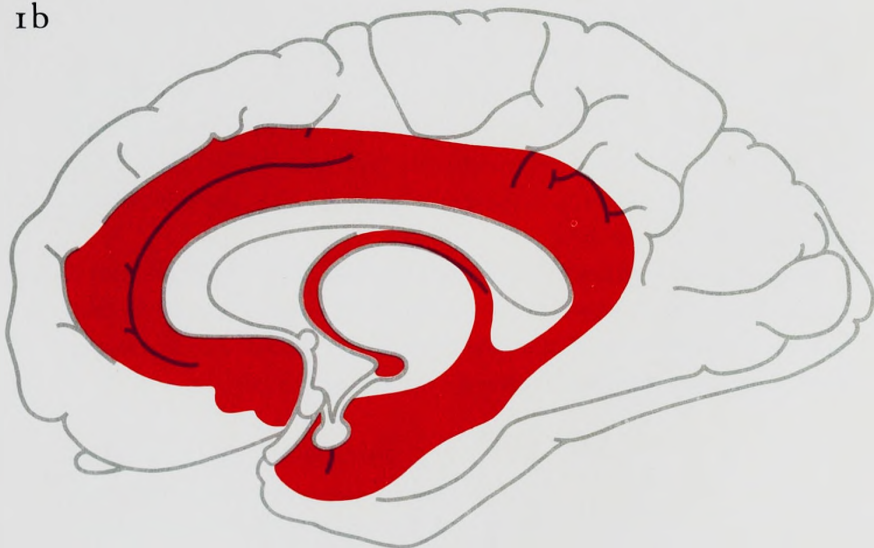


Abbildung 1. Das (rot dargestellte) limbische System umrandet den Hirnstamm. a) Ansicht von basal und kaudal (Abbildung mit freundlicher Genehmigung von Prof. E. Ludwig und Dr. J. Klingler sowie des Verlages S. Karger, Basel–New York). b) Ansicht von medial.

ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES LIMBISCHEN SYSTEMS

ALS «limbisches System» wird ein bestimmter Bereich des Gehirns bezeichnet, der aus einzelnen, anatomisch wohldefinierten Teilen besteht, welche durch innige Faserverbindungen zu einem gemeinsamen Funktionssystem zusammengeschlossen sind. Die besondere Rolle, die dem limbischen System heute namentlich in der Psychopathologie und Psychopharmakologie zukommt, gibt Anlaß zu dieser Orientierung.

Historischer Abriß

Der anatomische Begriff «le grand lobe limbique» stammt von BROCA² (1878), der in bewundernswürdiger Weise voraussah, daß die anatomisch recht verschiedenen Strukturelemente des Gyrus cinguli und des Gyrus hippocampi irgendwie miteinander in Zusammenhang stehen, und daß dieses System sich wie ein Gürtel um den Hirnstamm legt und gewissermaßen eine Randzone zwischen diesem und dem Neuhirn bildet (Abbildungen 1 a und 1 b).

Diese anatomische Bezeichnung konnte aber vorerst nicht Fuß fassen, und die weitere Begriffsentwicklung des limbischen Systems war vorübergehend durch einen «Irrweg» gekennzeichnet. Die dem limbischen System zugeordneten Strukturen wurden nämlich ausschließlich als der Riechfunktion obliegend betrachtet und dementsprechend während langer Zeit als Rhinencephalon bezeichnet. Diese Theorie befriedigte jedoch nicht mehr, als die vergleichende Anatomie herausfand, daß mikrosmatische und anosmatische Tiere, also Tiere ohne Geruchsinne, über ein beachtliches «Riechhirn» verfügen. Das limbische System, im Sinne BROCAS, gewann wieder an Interesse. PAPEZ²¹ vermutete

1937 auf Grund der eigenartig mächtig entwickelten Faserverbindungen zwischen Hippocampus, Corpus mamillare, vorderem Thalamus und Gyrus cinguli, daß ein derartiger Erregungskreis als neurales Korrelat den Ausdrucksmechanismen und der Gestaltung von Gemüts-erregungen und Stimmungen diene. In rascher Folge erbrachten dann KLÜVER und BUCY¹² (1939) die ersten Beweise für die Tragfähigkeit der PAPEZSchen Theorie, und MACLEAN¹⁴ führte – auf Grund elektroanatomischer und physiologischer Beobachtungen aus seinem Wirkungskreis – den Begriff des limbischen Systems von neuem ein. Wie nachstehend gezeigt werden soll, gehört dieser Begriff heute zu den bezugreichsten im gesamten Sektor der modernen Psychopathologie und Hirnforschung.

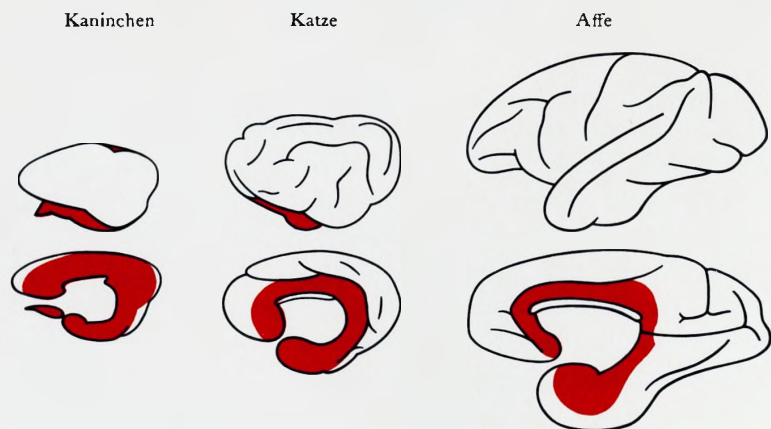


Abbildung 2. Limbisches System (rot) des Kaninchens, der Katze und des Affen. Vergleiche die auffallenden Unterschiede in der Entwicklung des Neocortex (weiß) mit den relativ geringen Abweichungen der limbischen Systeme der einzelnen Tierarten. Oben laterale Ansicht, unten mediale Ansicht. (MACLEAN, P. D., in: *Recent Developments in Psychosomatic Medicine*. Edited by E. Wittkower and E. Cleghorn. London: Pitman, 1954.)

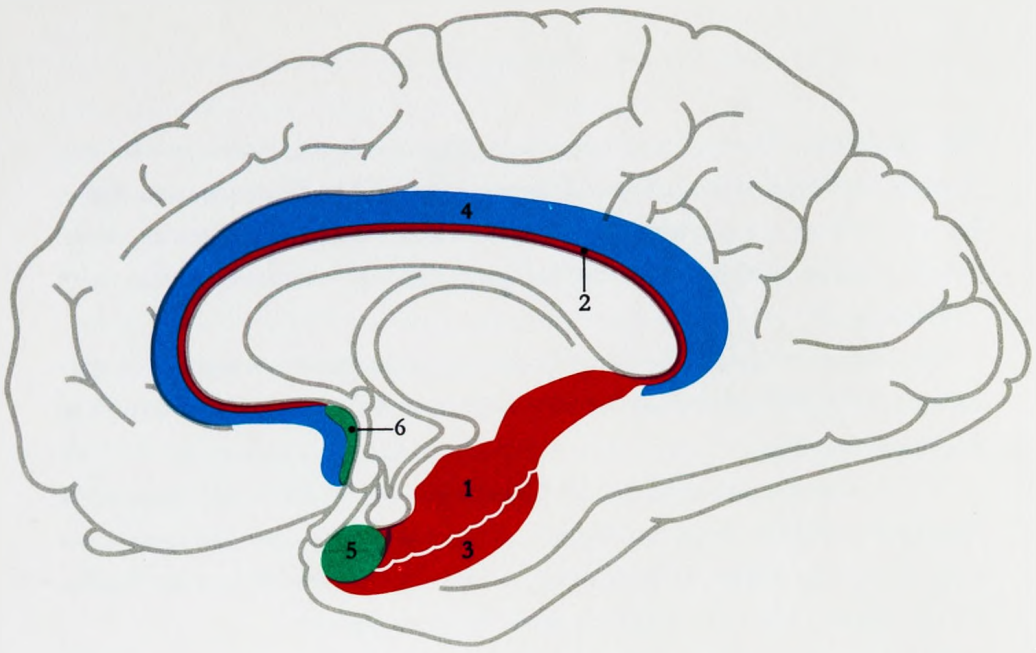
Beim limbischen System handelt es sich um einen phylogenetisch alten Gehirnbereich, der bei allen Säugetieren als gemeinsames Charakteristicum zu finden ist, und welcher proportional dem Grade der Höherentwicklung von einem immer größeren, differenzierteren Neocortex überlagert und umschlossen wird (Abbildung 2).

Das limbische System, dessen Abgrenzung nicht immer einheitlich vorgenommen wird, läßt sich in funktionell anatomischer Hinsicht in drei wesentliche Elemente einteilen.

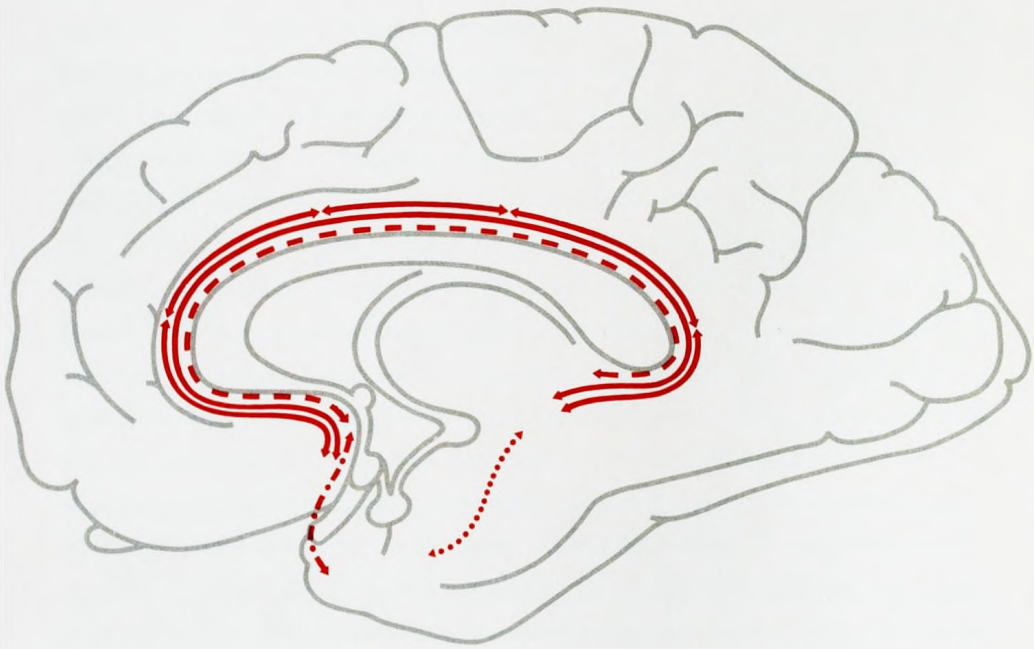
1. *Die corticalen und subcorticalen Graubezirke* des limbischen Systems (Abbildung 3a) obliegen der Reizaufnahme, Reizverarbeitung und Reizbeantwortung. Zu ihnen zählen Hippocampus, Indusium griseum, Area entorhinalis, Gyrus cinguli, Nucleus amygdalae sowie die Area septalis.

Hippocampus, Indusium griseum und Area entorhinalis bestehen aus phylogenetisch alten corticalen Elementen (Palaeocortex), welche den sechsschichtigen Typus des Neocortex vermissen lassen. Fünfschichtig und weniger differenziert als die phylogenetisch neue Rinde erscheint die Rinde des Gyrus cinguli. Sie bildet die morphologische Übergangsform zwischen Palaeocortex und Neocortex, weswegen sie auch Mesocortex genannt wird. Nucleus amygdalae und die septale Region sind subcorticale Kerngebiete im basalen Vorderhirn. Dazu kommen noch einige Kerne in der präoptischen Region, welche in dieser knappen Übersicht jedoch nicht näher erläutert werden. (Hinsichtlich topographischer Einzelheiten und Unterteilungen siehe Abbildung 3a.)

2. *Die intramuralen Faserzüge* des limbischen Systems (Abbildung 3b) verbinden die eben genannten Stationen des limbischen Systems unter sich. Dieses «Haustelephon» des limbischen Systems setzt sich aus dem Cingulum, den Striae longitudinales, welche beim Menschen nur rudimentär vorhanden sind, dem diagonalen Band sowie einer Faserverbindung zwischen Area entorhinalis und Hippocampus zusammen. Zwischen dem vordersten Element im Gyrus subcallosus und dem Hippocampus besteht somit ein kurz- und langfaseriges Leitungsnetz, welches einen nach oral geöffneten Bogen um das Corpus callosum beschreibt. Die Lücke entsteht zwischen dem orbito-medialen Stirnhirn und



3a



3b



3c

Abbildung 3a (links oben)

- 1 Hippocampus
- 2 Indusium griseum
- 3 Area entorhinalis
- 4 Gyrus cinguli
- 5 Nucleus amygdalae
- 6 Area septalis

Abbildung 3b (links unten)

- Cingulum
- - - Striae longitudinales
- · · · · Diagonales Band von BROCA
- · · · · Verbindung zwischen Area entorhinalis und Hippocampus

Abbildung 3c (oben)

- Fornix und Tractus mamillo-thalamicus, Radiatio thalamo-cingularis
- · · · · Stria medullaris — MEYNERTSches Bündel
- - - Stria terminalis
- Medial Forebrain Bundle und Fornix longus
- - - Ventrale Mandelkernstrahlung nach KLINGLER und GLOOR
- Tractus mamillo-tegmentalis und Pedunculus mamillearis
- - - Riechstrahlung
- · · · · Formatio reticularis

dem Temporalpol. Wahrscheinlich sind auch hier Verbindungen vorhanden, die den Ursprungs- und Mündungsbereich des Cingulum direkt miteinander verbinden. Die subcorticalen Kerngebiete, insbesondere Area septalis und Mandelkern, sind durch das starke Faserbündel des Diagonalen Bandes von BROCA miteinander verknüpft. Direkte Beziehungen zwischen Mandelkern und Hippocampus sind nicht sicher nachgewiesen worden. Dagegen scheinen nach KLINGLER und GLOOR¹⁰ einige Cingulumfasern bis in den Mandelkern vorzudringen (in Abbildung 3b nicht dargestellt).

3. Die *extramuralen Verbindungen* (Abbildung 3c) setzen das limbische System mit bestimmten Kerngebieten des Zwischen- und Mittelhirns in Beziehung. Dabei verdient der folgende Umstand noch ganz besondere Beachtung: Es ist bereits aufgefallen, daß die Graubezirke des limbischen Systems in oder unmittelbar an der medialen Hemisphärenwand liegen. Überblickt man nun die im folgenden aufgeführten diencephalen und mesencephalen Projektionsgebiete des limbischen Systems, so springt wiederum deren *Beziehung zur Mittellinie* in die Augen. Es sieht also fast so aus, als ob die mittelständigen Kerne des Hirnstamms ganz allgemein zum limbischen System gehörten.

a) *Verbindungen zum Hypothalamus* (Abbildung 4).

Diese werden durch Fornix, Stria terminalis und die ventrale Mandelkernstrahlung von KLINGLER und GLOOR¹⁰ hergestellt. Sie interessieren deshalb besonders, weil das limbische System über diese Bahnen die vegetativen Zentren⁷ sowie die neurosekretorischen²⁴ und neuroendokrinen⁶ Apparate weitgehend beeinflussen kann (HESS⁷, SCHARRER²⁴, HARRIS⁶).

b) *PAPEZ circuit* (Abbildung 5).

Dieser Erregungskreis ist eines der ersten bekannten geschlossenen Bahnsysteme der Neuroanatomic. Er ist folgendermaßen aufgebaut: Eine Fraktion des Fornix führt vom Hippocampus zum Corpus mamillare, wo das VICQ D'AZYSsche Bündel (Tractus mamillo-thalamicus) seinen Ursprung nimmt und zu den Kernen des vorderen Thalamus zieht. Von hier strömen die Verbindungen fächerartig in die cinguläre Rinde aus, um über das Cingulum wieder in den Hippocampus zurückzufließen. Es handelt sich also um einen Neuronenkreis (Abbildung 5), in welchem das Corpus mamillare insofern eine strategische Schlüsselstellung einnimmt, als die wichtigen Verbindungen des limbischen Sy-

4

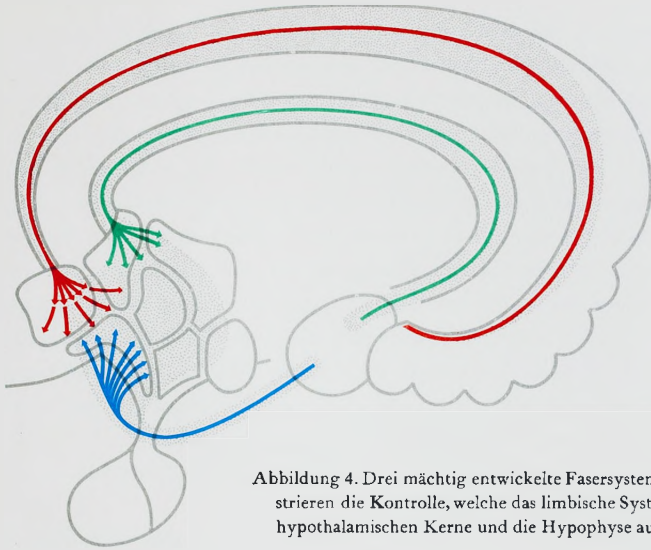
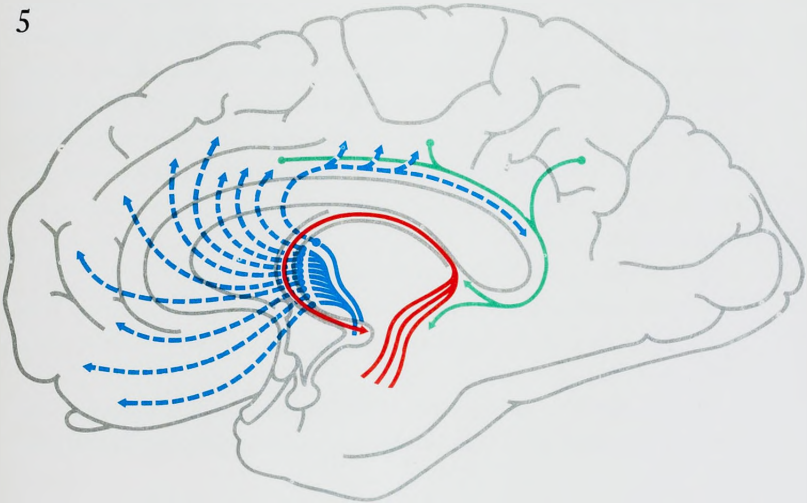


Abbildung 4. Drei mächtig entwickelte Fasersysteme demonstrieren die Kontrolle, welche das limbische System auf die hypothalamischen Kerne und die Hypophyse ausübt.

- Fornix
- Stria terminalis
- Ventrale Mandelkernstrahlung
von KLINGLER und GLOOR

5



- Abbildung 5
- Fornix
 - Tractus mamillo-thalamicus
 - - - Radiatio thalamo-cingularis
 - Cingulum

stems zum Mittelhirn ebenfalls über diese Station laufen. Erregungen können im P A P E Z circuit längere Zeit andauern und infolge positiver Rück-Koppe- lung sich noch erheblich verstärken. Im Physiologischen denken wir an die Selbstinduktion beim Angstgefühl, welches durch das Bewußtwerden von Kreis- lauf- und Atmungseffekten zustande kommt. Die pathologische Steigerung solcher Erregungsvorgänge führt zu enormen Affekentladungen oder gar zum Ausbruch einer nicht mehr bremsbaren Neuronenentladung im Sinne der Epi- lepsie. In diesem Zusammenhang sollte man bedenken, daß der Neocortex mehr oder weniger direkte centrifugale Bahnen besitzt (Pyramidenbahn), über welche Erregungen auf die Skelettmuskulatur abfließen können. Demgegenüber ver- fangen sich die Erregungen des limbischen Systems in diesem eigenartigen Neuronenkreis, bis sie sich schließlich und vor allem auf die neurovegetativen und neuroendokrinen Erfolgsorgane übertragen lassen.

c) *Verbindungen mit der «Limbic Midbrain Area» (NAUTA¹⁹ loop)*
(Abbildungen 6a und 6b).

Im Mittelhirn befindet sich, ziemlich genau um die Mittellinie angeordnet, ein Areal, welches über das Corpus mamillare an das limbische System angeschlos- sen ist. Dieses limbische Areal des Mittelhirns besteht aus diskreten Kern- gruppen (GUDDENSche Kerne, BECHTEREWSche Kerne u. a.) und ist durch seine Syntopie mit wichtigen Strukturen des Mittelhirns in direkt nachbarliche Beziehung gesetzt. Neben diesen Querverbindungen innerhalb des Mittelhirns existiert noch ein bemerkenswerter Erregungskreis, der das limbische Mittel- hirnareal mit dem Corpus mamillare verbindet und damit den Anschluß zum P A P E Z circuit herstellt. Dieser Kreis besteht aus mamillo-tegmentalen Faser- zügen, welche in dorsaler Richtung in die Gegend der GUDDENSchen Kerne führen; die Rückleitung erfolgt in ventraler Richtung über den Pedunculus corporis mamillaris.

d) *Verbindungen mit der Formatio reticularis.*

Mit der Formatio reticularis, welche nach MORUZZI und MAGOUN¹⁸ den Wachheitsgrad des Großhirns steuert, bestehen noch intensivere Verbindungen (Abbildung 7).

Die *efferenten* Verbindungen zwischen Hippocampus und Formatio reticu- laris verlaufen durch den Fornix. Analog dazu vermittelt das «Medial Forebrain

6a

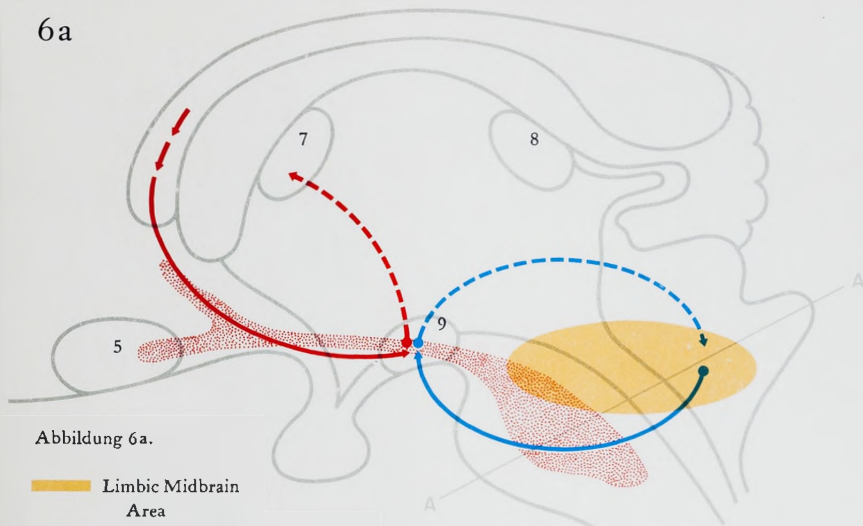


Abbildung 6a.

- Limbic Midbrain Area
- Tractus mamillo-tegmentalis
- Pedunculus mamilaris
- Tractus mamillo-thalamicus
- Fornix
- Formatio reticularis und Tractus olfactomesencephalicus = Medial Forebrain Bundle.
- 5 Nucleus amygdalae
- 7 Nucleus anterior thalami
- 8 Habenula
- 9 Corpus mamillare

6b

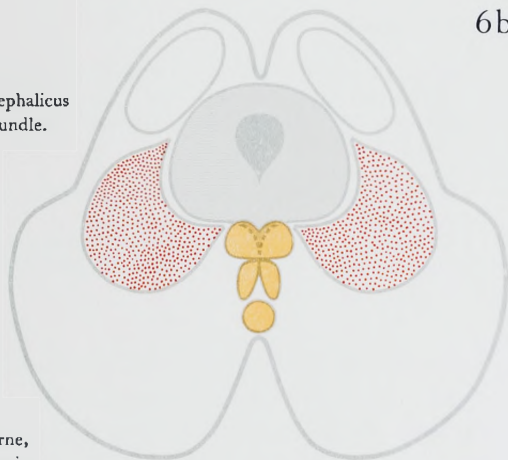
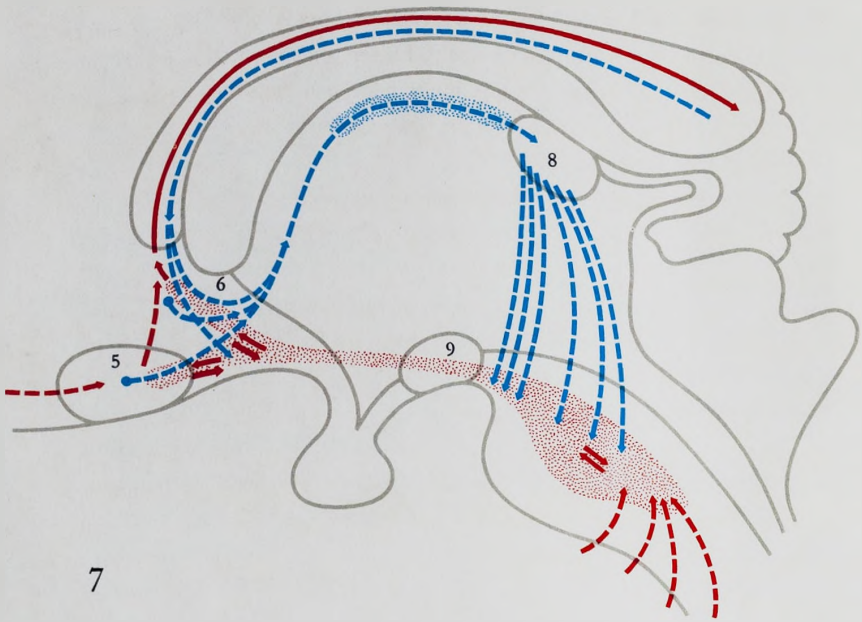


Abbildung 6b.

(Schnitt A-A der Abbildung 6a, vergrößert)





- Zentrales Höhlengrau
- GUDDEN'sche und BECHTEREW'sche Kerne, Nucleus interpeduncularis
- Formatio reticularis

Abbildung 6b. Beiderseits flankiert von der Formatio reticularis und überdacht vom zentralen Höhlengrau des Mittelhirns, besteht für das limbische Mittelhirngebiet und damit für das übrige limbische System die Möglichkeit des direkten Impulsaustausches mit vegetativen Zentren und reticulären Gebieten des Mittelhirns.



7

Abbildung 7. Dorsale Verbindung mit Formatio reticularis über die Habenula via Stria medullaris und das MEYNERTSche Bündel. Ventrale Verknüpfung mit Formatio reticularis ist durch das basale Riechbündel (Tractus olfactomesencephalicus, Medial Forebrain Bundle) dargestellt.

- | | |
|---------------------|---|
| 5 Nucleus amygdalae |  Formatio reticularis und Medial Forebrain Bundle |
| 6 Area septalis |  Fornix longus |
| 8 Habenula |  Sensorische Afferenzen (olfaktorisch, viszeral-somatisch) |
| 9 Corpus mamillare |  Fornix, Stria medullaris, MEYNERTSches Bündel |

Bundle» zwischen Mandelkern, Area septalis und präoptischer Region einerseits und Formatio reticularis andererseits. Diesen beiden ventralen Efferenzen steht ein dorsaler Leitungsbogen gegenüber: bestehend aus Stria medullaris und dem MEYNERTSchen Bündel mit Umschaltungsstelle im Kernkomplex der Habenula (Abbildung 7).

Die *afferenten* Bahnen zwischen Formatio reticularis und dem limbischen System verlaufen ebenfalls über das «Medial Forebrain Bundle», und vom Septalgebiet führen spezielle ascendierende Fornixfasern rückläufig in den Hippocampus. Diese Verbindungen erklären die physiologisch ermittelte Tatsache, daß vom limbischen System elektrische Signale verschiedener Sinnesorgane registriert werden können.

Obschon gewisse Bindeglieder in der Kette der Beweisführung heute noch fehlen, geht doch schon klar hervor, daß das retikuläre System – im Gegensatz zu den klassischen aufsteigenden Projektionsbahnen, welche in die stammesgeschichtlich neuen Rindenbezirke einmünden – gewissermaßen das Monopol der afferenten Reizung des limbischen Systems innehat. So vermittelt also dieses feingliederige Fasernetz – in seiner fast unerforschlichen Vielgestaltigkeit der Verbindungswege – zwischen den Rezeptoren der Innen- und Außenwelt und dem Palaeocortex mit einem Minimum von Trennschärfe und einem Maximum von Modulation und Irradiation.

Physiologische Erfahrungen

1. Hippocampusexperimente.

Der Hippocampus zeigt eine besondere Tendenz zu generellen «Entladungen» auf minimale mechanische, chemische oder elektrische Reize (JUNG⁹ u.a.). Diese Nachentladungen wirken im elektrischen Aktionsstrombild hochdramatisch, ohne daß jedoch muskuläre Erscheinungen zu beobachten sind. Am Wachtier kommt es zu einer vorübergehenden Stopp-Reaktion; das Spontan-

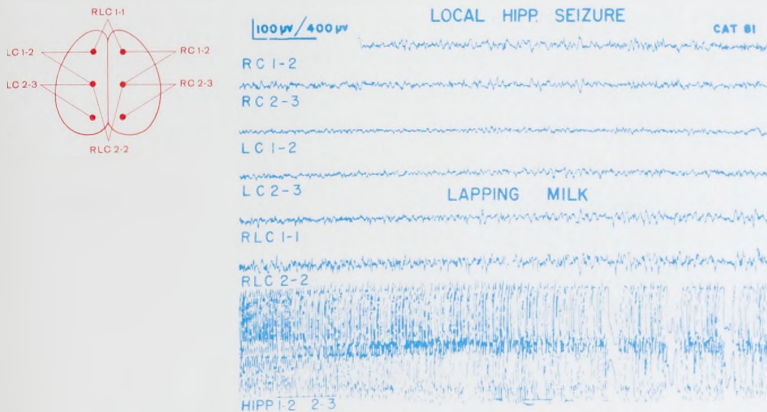


Abbildung 8. Verhalten und EEG nach elektrischer Reizung des linken Hippocampus (3 Volt, 15 Hz, 5 Sek.). Die Katze hat bereits vor der Reizung Milch gelappt und setzte diese Tätigkeit während und nach der Reizung fort, obgleich eine heftige epileptiforme elektrische Entladung, die im EEG (siehe Nachbarseite) zum Ausdruck kommt, im Hippocampus induziert wurde.

verhalten wird unterbrochen. Das Tier scheint sich in einem Zustand der Verwirrung zu befinden, der einer «petit-mal»-Attacke oder einer epileptischen Absenz beim Menschen ähnelt. Sofern es sich um einfache reflexmäßige Reaktionen handelt, können sie von den Tieren durchaus zweckmäßig ausgeführt werden. Angelernte Handlungen, z. B. die antizipierende Vermeidung eines Schmerzreizes, unterbleiben jedoch. Vor allem aber werden kompliziertere Verhaltensweisen während des Hippocampus-Anfalles blockiert. Eine Katze läßt sich beispielsweise in einem Hippocampus-Anfall ihre Beute – eine Maus – ohne weiteres wegnehmen. Die sonst durch diesen Reiz erzeugte Wutreaktion und feindselige Haltung bleiben bis zum Ende des Anfalles aus, um anschließend prompt aufzutreten. Systematische Untersuchungen von LIBERSON und AKERT¹³ u. a. zeigten, daß die Reizschwelle für elektrische Nachentladungen

im Hippocampus am niedrigsten ist. Die Entladungen haben das Bestreben, sich nach Art einer Massenentladung oder Kettenreaktion über das gesamte limbische System auszubreiten. Solange sie sich auf den Hippocampus beschränken, bleibt das Gesamtverhalten des Tieres relativ ungestört. Abbildung 8 zeigt eine Katze, die während eines limitierten Anfalles unbekümmert weiter Milch lappt. Die Verwirrungszustände treten erst ein, wenn weitere Gebiete in die Entladungsreaktion einbezogen werden. Untersuchungen haben ergeben, daß sich die Nachentladungen vor allem in die Formatio reticularis und in die corticalen Assoziationsfelder ausbreiten. Die sensomotorische Rinde bleibt meistens unberührt, was wiederum das seltene Auftreten konvulsiver Manifestationen erklärt. Nur mit sehr starken und protrahierten elektrischen Reizen kommt es schließlich zum «grand-mal»-Anfall (ANDY und AKERT¹).

Diese Experimente erinnern sehr an die klinische Gruppe der psychomotorischen Epilepsien; also an Patienten, die während des Anfalles ein Sexualverbrechen verüben, einen Diebstahl begehen oder Wutanfälle produzieren und sich nachher nicht mehr daran erinnern können. JACKSON¹¹ beschrieb einen Arzt, der während des Anfalles einen Patienten untersuchte, die richtige Diagnose stellte, ein richtiges Rezept verschrieb und sich später überhaupt nicht



RC = Cortex rechts; LC = Cortex links; Hipp. = linker Hippocampus.

mehr an den Vorfall erinnern konnte. Zweifellos ist bei diesen Fällen der Hippocampus im Spiel. Das heißt nicht, daß der auslösende Herd im Hippocampus selbst liegen muß; er kann auch z. B. im Mandelkern sein oder im temporalen Neocortex und von dort auf neuralen Leitungswegen den Hippocampus induzieren.

Trotz großer Bemühungen sind bisher über die eigentliche Funktion des Hippocampus nur wenige Anhaltspunkte vorhanden. Interessante Ergebnisse lieferten Erkrankungsfälle, bei welchen anatomische Veränderungen im limbischen Bereich nachweisbar waren. GRÜNTHAL⁵ berichtete über einen Fall von beidseitiger umschriebener Hippocampusnekrose nach einem Insulinkoma. Die Patientin überlebte 4 Monate. Es bestand eine hoffnungslose Affektlosigkeit und Demenz, kombiniert mit einer Enthemmung des oralen Verhaltens (Saugen usw.).

Bei Tollwut sind NEGRIKörperchen speziell im Hippocampus gefunden worden, und man führte die resultierenden Affektzustände (Bösartigkeit, Wut) auf sie zurück. Auch andere Viren, wie z. B. das Herpesvirus, die speziell via Nasenschleimhaut die olfactorischen Leitungsbahnen als cerebrale Eingangsporten benützen, können Zerstörungsherde im limbischen System verursachen, wobei wiederum hauptsächlich emotionelle und mnemonische Störungen vorherrschen.

Die experimentellen Beobachtungen über Hippocampusentladungen veranlaßten einzelne Neurochirurgen²⁶ in schweren Fällen von genuiner Epilepsie, die allen andern Behandlungsarten trotzten, die beidseitige Entfernung des Hippocampus vorzunehmen. Dadurch wurde zwar die Epilepsie günstig beeinflusst, aber dafür kam es zu schwersten Gedächtnisstörungen. Diese Beobachtungen, zusammen mit denjenigen über die relative Häufigkeit der Lokalisation von pathologischen Befunden im limbischen System beim KORSAKOWschen Syndrom, führten zur gegenwärtig im Brennpunkt der Diskussion stehenden Frage einer Beziehung zwischen Hippocampus und *Gedächtnisfunktion*.

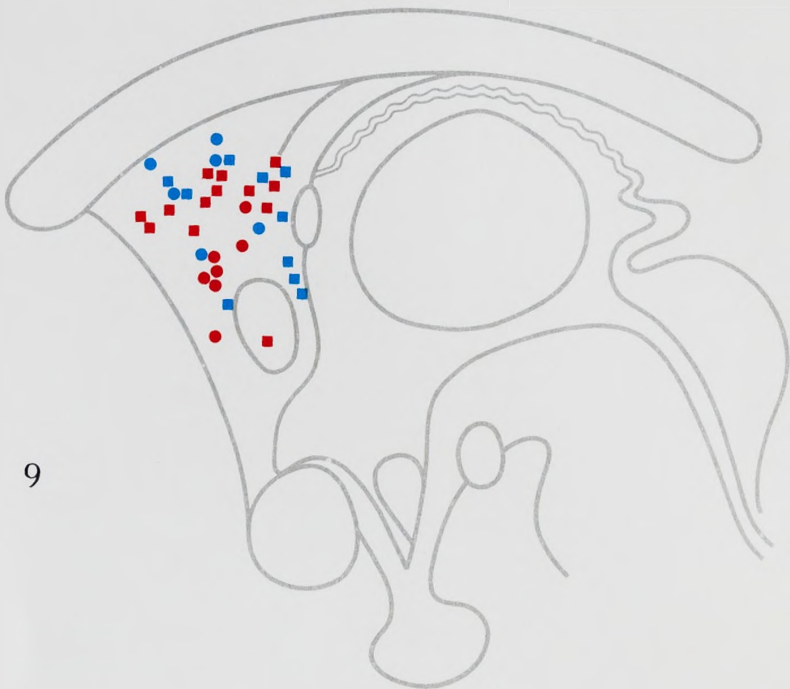
2. Elektrische Reizung «limbischer Kerngebiete».

Elektrophysiologische Untersuchungen haben ergeben, daß große Bereiche des limbischen Systems vorwiegend an der Gestaltung der Affektbetonung bzw. des

affektiven Gesamtverhaltens im Rahmen der Selbst- und Arterhaltung beteiligt sind (MACLEAN 1958)¹⁵. Annahme, Ablehnung, Sicherheitsgefühl, Angst, Furcht, Aggressivität, Bewegungsdrang und Sexualität können bei Reiz- und Ausschaltungsexperimenten am limbischen System je nach Lokalisation und Art des Eingriffes in verschiedener Weise verändert werden. Ferner sind von limbischen Arealen, wie besonders von japanischen Forschern (KOIKEGAMI u. Mitarbeiter¹¹) gezeigt wurde, alle vegetativ innervierten Organe wie: Herz, Blutgefäße, Blase, Darm, Gallenblase, Piloarrektoren, Pupille usw. sowie über den Hypothalamus auch die Hormonausscheidung der Hypophyse beeinflussbar. MACLEAN¹⁴ bezeichnet das limbische System deshalb als «viscerales Gehirn». Motorische Reaktionen wie z. B. Schlucken, Lecken, Defäkation, Miktion mit entsprechender Änderung der Körperhaltung können durch elektrische Reize ebenfalls hervorgerufen werden. GLOOR⁴ hat sehr zutreffend auf die Übereinstimmung dieser Reizeffekte mit den von HESS⁷ beschriebenen Reizsymptomen aus dem Hypothalamus hingewiesen. Zweifellos bilden die reichhaltigen Faserverbindungen zwischen Amygdala und Hypothalamus (Abbildung 4) dazu die anatomische Grundlage.

Bei der Durcharbeitung der limbischen Kerngebiete mit elektrischen Reizversuchen kommt es zu folgendem Lokalisationsbild: fein dosierte elektrische Reize im *Nucleus amygdalae* führen vorwiegend zu oralen Symptomen wie Lecken, Kauen, Würgen, Speichelfluß, Erbrechen usw. Gelegentlich erscheinen Zeichen gesteigerter Erregbarkeit, ja sogar der affektiven Abwehr (FERNANDEZ DE MOLINA und HUNSPERGER³). Von der *Septalregion* erhält man dieselben oralen Effekte neben Miktion und Defäkation mit Übergang zu genitalen Symptomen.

Abbildung 9 zeigt die eigenartige und für Psychoanalytiker sicher aufschlußreiche Nachbarschaft von oralen, analen und genitalen Symptomen nach HESS⁷. Die Lokalisierung eines reinen Sexualgebietes in der präoptischen Region ist kürzlich MACLEAN und PLOOG¹⁷ gelungen. Diese Autoren konnten dort Erektionen auslösen und SAWYER²³ registrierte in diesem Gebiet interessante elektrische Erregungszustände, die mit dem Orgasmus des weiblichen Kaninchens korreliert waren.



9

Abbildung 9. Lokalisation von genito-analen und oro-nasalen Reizeffekten im Septalgebiet.

REIZEFFEKT	REFLEXOGENE ZONE
● Niesen	naso-orbital
■ Haar-im-Maul-Reaktion	oro-pharyngeal
■ Miktions- und Defäkationsverhalten	vesico-anal, olfaktorisch
● Erectio penis	genital

3. Das KLÜVER-BUCY-Syndrom.

Das Gegenstück zu den Reizversuchen bieten die Ausschaltungsversuche von KLÜVER und BUCY¹². Sie demonstrierten die Enthemmung oraler und sexueller Triebhaftigkeit durch Abtragung des temporalen, limbischen Systems (KLÜVER-BUCY-Syndrom) bei Rhesusaffen.

Abbildung 10 zeigt übererregte männliche Katzen, die sich nach Läsionen im Mandelkerngebiet und dessen Umgebung die merkwürdigsten Geschlechtsobjekte aussuchen. Eine Fundgrube für die menschliche Psychopathologie.

Hinsichtlich der Aggressivität sind die Ergebnisse zum Teil noch widerspruchsvoll. KLÜVER und BUCY¹² berichteten über Zähmung sehr aggressiver wilder Rhesusaffen durch Abtragungsexperimente. Diese Effekte wurden in zahlreichen Laboratorien bestätigt. Ein eindrucksvolles Beispiel ist der durch Zerstörung beider Mandelkerne gezähmte Berglöwe, der frei im Labor herumspaziert und sich wie eine Hauskatze benimmt (SCHREINER und KLING²⁵ 1956). Es sind aber auch entgegengesetzte Reaktionen vorgekommen. Läsionen, die anatomisch noch nicht eindeutig differenziert werden können, produzierten außerordentlich explosive, lebensgefährlich-aggressive Verhaltensweisen bei Katzen. Daß die Art und Weise des Abwehrverhaltens positiv oder negativ vom limbischen System aus gesteuert wird, ist sicher; was jedoch noch fehlt, ist die detaillierte Lokalisation dieser reziproken Steuerung.

Das KLÜVER-BUCY-Syndrom ist vereinzelt auch beim Menschen beobachtet worden. PILLERI²² publizierte einen Fall mit mindestens partiellem

Abbildung 10.



IO

KLÜVER-BUCY-Syndrom bei beidseitiger Atrophie des Temporallappens, und die italienischen Neurochirurgen TERZIAN und DALLE ORE²⁶ berichteten über ein vollkommenes KLÜVER-BUCY-Syndrom nach beidseitiger temporaler Lobektomie.

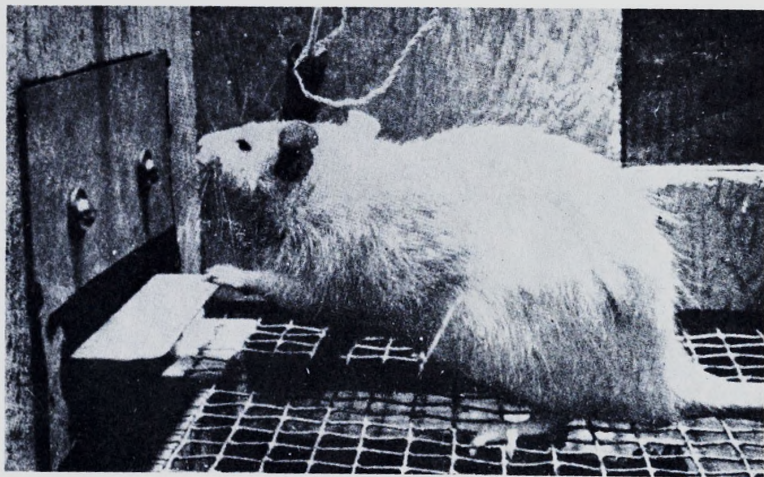
4. Das Selbstreizexperiment von OLDS²⁰.

Gibt man Ratten die Möglichkeit, sich mittels implantierter Elektroden selbst zu reizen, so macht man die erstaunliche Feststellung, daß sich die Tiere je nach Lokalisation der Elektrode

1. nahezu unablässig, mit einer Frequenz bis zu 7000 pro Stunde, bis zur Erschöpfung selbst reizen,
2. den einmal zufällig selbst induzierten Reiz nachher strikte meiden oder
3. sich indifferent verhalten; d.h. die registrierte Reizfrequenz bleibt im Bereich der Zufalls-Selbstreizungen.

Dementsprechend lassen sich die gesamten Gehirnstrukturen nach dem Verhalten der Tiere in positive, negative und neutrale oder ambivalente Punkte

Abbildung 11. Ratte am Selbstreizpedal. Aus OLDS, J.: *Pleasure Centers in the Brain.*—*Scientific American* 1956, 7.



II

einteilen. Es liegt nahe anzunehmen, daß positive Reizpunkte Belohnung, Lust oder Befriedigung vermitteln, während negative Reizpunkte das Empfinden von Strafe, Schmerz oder Unlustgefühlen hervorrufen.

Dieses Experiment ist in den letzten Jahren bei zahlreichen Spezies, auch beim Menschen, mit übereinstimmenden Ergebnissen reproduziert worden. Um die Stärke des Selbstreizungstriebes zu bestimmen, wurden die Methoden verfeinert und ergänzt. So paarte man den elektrischen Hirnreiz mit einem äußeren, affektbetonten Reiz, z. B. dem Fressen, so daß das Tier vor die Alternative gestellt war, entweder zu fressen oder sich zu reizen. Durch eine vorherige Hungerperiode konnte diese Entscheidung noch erschwert werden. Nicht selten kam es vor, daß die vor freie Wahl gestellten Tiere die elektrische Hirnreizung der natürlichen Triebbefriedigung, d. h. dem Fressen oder Trinken, vorzogen und sich dadurch der Gefahr des Hungertodes oder der letalen Dehydration aussetzten. In einer andern Versuchsreihe war das Reizpedal nur über ein elektrisch geladenes Bodengitter erreichbar (Abbildung 11). Auch hier konnte man beobachten, daß die Versuchstiere recht starke elektrische Schläge an die Pfoten in Kauf nahmen, wenn es darum ging, sich durch cerebrale Selbstreizung eine Belohnung, oder man möchte fast sagen ein Vergnügen, zu verschaffen. Diese Methode erlaubte es geradezu, die von bestimmten Reizpunkten induzierbare Intensität des Selbstreizungstriebes zu messen. Es kann nicht überraschen, daß vor allem das limbische System, welches bereits im direkten Reizversuch als alimentäre und reproduktive Triebzone charakterisiert worden war, auch im OLDSchen Experiment von allen Hirnregionen wiederum besonders stark positiv hervortrat. Diese Koinzidenz der Resultate läßt es als wahrscheinlich erscheinen, daß die Erregung des limbischen Systems beim Tier nicht nur motorische Schablonen auslöst, sondern auch die dem Triebverhalten zugeordneten bzw. zugrundeliegenden Stimmungen und Gefühle.

5. *Neocortex und limbisches System.*

Zum Schluß drängt sich die Gegenüberstellung des limbischen Systems mit dem Neocortex auf. Anatomisch ist es alt, teilweise primitiv und in der Entwicklungsreihe relativ konstant. Es erhält Informationen von exterozeptiven und interozeptiven Systemen und ist bei der Verarbeitung dieser Informationen

in emotionelle und psychosomatische Vorgänge beteiligt. MACLEAN¹⁶ vergleicht die emotionelle Leistung des limbischen Systems mit dem Prototyp des Fernsehapparates, der seinerzeit nur verschwommene Bildeffekte gab. Demgegenüber wäre die intellektuelle Leistung des Neocortex dem modernen Bildschirm mit immer schärferem Auflösungsvermögen analog. In Wirklichkeit spielen Gefühle und Intellekt jedoch zusammen, indem einerseits die intellektuellen Vorgänge Gefühle auslösen oder in Schach halten können, und umgekehrt das Gefühlsleben unser Denken und die Gedächtnisfunktion in weitem Maße beeinflußt. Diese Theorie der Dichotomie der Gehirnsysteme ist sicherlich zu einfach und kommt den hergebrachten Denkschemata wahrscheinlich zu stark entgegen. Sie bietet aber die Möglichkeit zur fruchtbaren Forschung und Prüfung, wobei vor allem das Studium der Verzahnungsstelle dieser beiden cerebralen Systeme interessant wäre. Unsere Schemata lassen mit aller Deutlichkeit erkennen, daß es sich dabei um eine Pluralität der Verzahnungsstellen handelt, indem neocorticale und limbische Elemente sowohl auf mesencephaler als auch auf diencephaler und telencephaler Ebene Gelegenheit zum Erregungsaustausch erhalten. Der nächste Schritt führt zum Problem der Psychopathologie dieser Verzahnungsstellen, und MACLEAN¹⁶ stellt die Frage, ob das Auseinanderfallen, die fehlende Koordination dieser beiden Systeme wohl zu schweren geistigen und seelischen Störungen führen könnte. Darf man vermuten, daß die Aufspaltung der beiden Funktionssysteme mit schizophrenen Krankheitsbildern im Zusammenhang stehen mag? Inwieweit es sich dabei dann um sogenannte funktionelle Störungen oder um chemisch und strukturell faßbare und lokalisierte Verschiebungen handeln könnte, muß die weitere Forschung ergeben.

QUELLENNACHWEIS

1. ANDY, O. J., AKERT, K.: Electroencephalographic and Behavioral Changes During Seizures Induced by Stimulation of Ammon's Formation in the Cat and Monkey. – *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Canada) 5, Suppl., 48 (1953).
2. BROCA, P.: Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. – *Rev. anthrop.* (Frankr.) 1, 385 (1878).
3. FERNANDEZ DE MOLINA, A., HUNSPERGER, R.W.: Central Representation of Affective Reactions in Forebrain and Brain Stem. Electrical Stimulation of Amygdala, Stria terminalis, and Adjacent Structures. – *J. Physiol.* (Lond.) 145, 251–65 (1959).
4. GLOOR, P.: Electrophysiological Studies on the Connections of the Amygdaloid Nucleus in the Cat. – *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Canada) 7, 243–64 (1955).
5. GRÜNTHAL, E.: Über das klinische Bild nach umschriebenem beiderseitigem Ausfall der Ammonshornrinde, ein Beitrag zur Kenntnis der Funktion des Ammonshornes. – *M Schr. Psychiat. Neurol.* (Schweiz) 113, 1 (1947).
6. HARRIS, G.W.: *Neural control of the pituitary*. London: Arnold, 1955.
7. HESS, W.R.: *Zwischenhirn*. 2. Aufl. Basel: Benno Schwabe, 1954.
8. JACKSON, J. H., COLMAN, W.S.: Case of Epilepsy with Tasting Movements and "Dreamy State" – Very Small Patch of Softening in the Left Uncinate Gyrus. – *Brain* (Engl.) 21, 580 (1898).
9. JUNG, R.: Hirnelektrische Untersuchungen über den Elektrokrampf. – *Arch. Psychiat. Nerventr.* (Dtschl.) 183, 206 (1949).
10. KLINGLER, J., GLOOR, P.: The Connections of the Amygdala and the Anterior Temporal Cortex in the Human Brain. – *J. comp. Neurol.* (USA) 115, 333–69 (1960).
11. KOIKEGAMI, H., FUSE, S., YOKOHAMA, T., WATANABE, T., WATANABE, H.: Contributions to the Comparative Anatomy of the Amygdaloid Nuclei of Mammals with some Experiments of their Destruction or Stimulation. *Folia psychiat. neurol. jap.* 8, 336 (1955).
12. KLÜVER, H., BUCY, P.C.: Preliminary Analysis of Functions of the Temporal Lobes in Monkeys. – *Arch. Neurol. Psychiat.* (USA) 42, 979 (1939).
13. LIBERSON, W.T., AKERT, K.: Hippocampal Seizure States in Guinea Pig. – *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Canada) 7, 211 (1955).
14. MACLEAN, P.D.: Psychosomatic Disease and the "Visceral Brain". Recent Developments Bearing on the Papez Theory of Emotion. – *Psychosom. Med.* (USA) 11, 338 (1949).
15. MACLEAN, P.D.: The Limbic System with Respect to Self-Preservation and the Preservation of the Species. – *J. nerv. ment. Dis.* (USA) 127, 1 (1958).

16. MACLEAN, P.D.: Contrasting Functions of Limbic and Neocortical Systems of the Brain and their Relevance to Psychophysiological Aspects of Medicine. – *Amer. J. Med.* 25, 611 (1958).
17. MACLEAN, P.D., PLOOG, D.W.: Cerebral Representation of Penile Erection. – *J. Neurophysiol.* (USA) 25, Nr. 1, 29–55 (1962).
18. MORUZZI, G., MAGOUN, H.W.: Brain Stem Reticular Formation and Activation of the EEG. – *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Canada) 1, 455 (1949).
19. NAUTA, W. J. H.: Hippocampal Projections and Related Neural Pathways to the Mid-Brain in the Cat. – *Brain* (Engl.) 81, 319 (1958).
20. OLDS, J., MILNER, P.: Positive Reinforcement Produced by Electrical Stimulation of Septal Areas and Other Regions of the Rat Brain. – *J. comp. physiol. Psychol.* (USA) 47, 419 (1954).
21. PAPEZ, J.W.A.: A Proposed Mechanism of Emotion. – *Arch. Neurol. Psychiat.* (USA) 38, 725 (1937).
22. PILLERI, G.: Orale Einstellung nach Art des Klüver-Bucy-Syndroms bei hirnatrophischen Prozessen. – *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 87, 286 (1961).
23. SAWYER, C. H.: Triggering of the Pituitary by the Central Nervous System; in: *Physiological Triggers*. S. 170, Ed. T.H. Bullock. Baltimore: Waverly Press.
24. SCHARRER, E., SCHARRER, B.: Neurosekretion. – *Möllendorff's Handbuch der mikroskopischen Anatomie*. Bd. VI/5, 953–1066. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer, 1954.
25. SCHREINER, L., KLING, A.: Rhinencephalon and Behavior. – *Amer. J. Physiol.* 184, 486 (1956).
26. TERZIAN, H., DALLE ORE, G.: Syndrome of Klüver and Bucy. Reproduced in Man by Bilateral Removal of the Temporal Lobes. – *Neurology* (USA) 5, 373 (1955).

LITERATURHINWEISE

- ADEY, W. R.: Recent Studies of the Rhinencephalon in Relation to Temporal Lobe Epilepsy and Behavior Disorders. – *Int. Rev. Neurobiol.* (USA) 1, 1 (1959).
- AKERT, K., GRUESEN, R. A., WOOLSEY, C. N., MEYER, D. R.: Klüver-Bucy-Syndrome in Monkeys with Neocortical Ablation. – *Brain* (Engl.) 84, 480–93 (1961).
- ALAJOUANINE, TH.: *Les grandes activités du rhinencéphale*. Bd. 1 und 2. Paris: Masson, 1961.
- ANDY, O., AKERT, K.: Seizure Patterns Induced by Electrical Stimulation of Hippocampal Formation in Cat. *J. Neuropath. exp. Neurol.* (USA) 14, 198–213 (1955).
- BRADY, J. V., HUNT, H. F.: An Experimental Approach to the Analysis of Emotional Behavior. – *J. Psychol.* (USA) 40, 313 (1955).
- BRADY, J. V., NAUTA, W. J. H.: Subcortical Mechanism in Emotional Behavior: the Duration of Affective Changes Following Septal and Habenular Lesions in the Albino Rat. – *J. comp. physiol. Psychol.* (USA) 48, 412 (1955).
- BRADY, J. V.: Temporal and Emotional Factors Related to Electrical Self-Stimulation of the Limbic System; in: *Reticular Formation of the Brain*. Boston: Little, Brown & Co., 1958.
- CANNON, W. B.: *Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage*. An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement. 2. Aufl., New York: D. Appleton & Co., 1929.
- CHAPMAN, W. P., SCHROEDER, H. R., GEYER, G., BRAZIER, M. A. B., FAGER, C., POPPEN, J. L., SOLOMON, H. C., YAKOVLEV, P. I.: Physiological Evidence Concerning Importance of the Amygdaloid Nuclear Region in the Integration of Circulatory Function and Emotion in Man. – *Science* (USA) 120, 949 (1954).
- CREUTZFELDT, O.: Tierexperimentelle Untersuchungen über Ammonshornkrämpfe und temporale Epilepsie. – *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* (Dtschl.) 128, 329 (1953).
- DELL, P.: Corrélations entre le système végétatif et le système de la vie de relation. Mésencéphale, diencéphale et cortex cérébral. – *J. Physiol.* (Frankr.) 44, 471–557 (1952).
- EARLE, K. M., BALDWIN, M., PENFIELD, W.: Incisural Sclerosis and Temporal Lobe Seizures Produced by Hippocampal Herniation at Birth. – *Arch. Neurol. Psychiat.* (USA) 69, 27 (1953).
- GASTAUT, H.: Corrélations entre le système nerveux végétatif et le système de la vie de relation dans le rhinencéphale. – *J. Physiol.-Path. gen.* (Frankr.) 44, 431 (1952).
- GREEN, J. D., CLEMENTE, C. D., DE GROOT, J.: Rhinencephalic Lesions and Behavior in Cats. – *J. comp. Neurol.* (USA) 108, 505 (1957).
- JUNG, R.: Über die Beteiligung des Thalamus, der Stammganglien und des Ammonshorns am Elektrokrampf. – *Arch. Psychiat. Nervenkr.* (Dtschl.) 109, 1 (1939).

- KAADA, B. R.: Somato-Motor, Autonomic and Electroencephalographic Responses to Electrical Stimulation of "Rhencephalic" and Other Structures in Primates, Cat and Dog. A Study of Responses from the Limbic, Subcallosal, Orbito-Insular, Piriform and Temporal Cortex, Hippocampus-Fornix and Amygdala. – *Acta physiol. scand.* (Schweden) 24, Suppl. Nr. 83, 285 (1951).
- KILLAM, E. K., KILLAM, K. F., THOMASON, S.: The Effects of Psychotherapeutic Compounds on Central Afferent and Limbic Pathways. – *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (USA) 66, 784 (1957).
- MACLEAN, P. D.: Some Psychiatric Implications of Physiological Studies on Frontotemporal Portion of Limbic System (Visceral Brain). – *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Canada) 4, 407 (1952).
- MACLEAN, P. D., DELGADO, J. M. R.: Electrical and Chemical Stimulation of Frontotemporal Portion of Limbic System in the Waking Animal. – *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (Canada) 5, 91 (1953).
- MACLEAN, P. D.: The Limbic System and its Hippocampal Formation. Studies in Animals and their Possible Application to Man. – *J. Neurosurg.* (USA) 11, 29 (1954).
- MACLEAN, P. D.: The Limbic System ("Visceral Brain") and Emotional Behavior. – *Arch. Neurol. Psychiat.* (USA) 73, 130 (1955).
- MACLEAN, P. D.: The Limbic System ("Visceral Brain") in Relation to Central Gray and Reticulum of the Brain Stem. Evidence of Interdependence in Emotional Processes. – *Psychosom. Med.* (USA) 17, 355 (1955).
- MACLEAN, P. D.: Chemical and Electrical Stimulation of Hippocampus in Unrestrained Animals. I. Methods and Electroencephalographic Findings. – *Arch. Neurol. Psychiat.* (USA) 78, 113 (1957).
- NAUTA, W. J. H.: An Experimental Study of the Fornix System in the Rat. – *J. comp. Neurol.* (USA) 104, 247 (1956).
- PENFIELD, W., MILNER, B.: Memory Deficit Produced by Bilateral Lesions in the Hippocampal Zone. – *Arch. Neurol. Psychiat.* (USA) 79, 475 (1958).
- PRIBRAM, K. H., MACLEAN, P. D.: Neuronographic Analysis of Medial and Basal Cerebral Cortex, I. Cat. – *J. Neurophysiol.* (USA) 16, 312 (1953).
- PRIBRAM, K. H., BAGSHAW, M.: Further Analysis of the Temporal Lobe Syndrome Utilizing Frontotemporal Ablations. – *J. comp. Neurol.* (USA) 99, 347 (1953).
- PRIBRAM, K. H., KILLAM, K. F., THOMASON, S.: The Effects of Medial and Lateral Cerebral Resections on Conditioned Avoidance Behavior in Monkeys. – *J. comp. physiol. Psychol.* (USA) 50, 74 (1957).
- RAMÓN Y CAJAL, S.: *Studies on the Cerebral Cortex (Limbic Structures)*. London: Lloyd-Luke, Ltd., 1955.
- ROSVOLD, H. E., MIRSKY, A. G., PRIBRAM, K. H.: Influence of Amygdalectomy on Social Behavior in Monkeys. – *J. comp. physiol. Psychol.* (USA) 47, 173 (1954).
- SCHREINER, L., KLING, A.: Behavioral Changes Following Rhencephalic Injury in Cat. – *J. Neurophysiol.* (USA) 16, 643 (1953).
- SPOTO, P., DOMERATO, G., MANCA, F., FERROMILONE, F., PARIGI, S., CAPITANI, P. L.: Preliminary Findings in Epileptic Subjects on the Relation Between the Limbic System and the Female Genital Region. – *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 37, 150 (1961).