

**Zeitschrift:** Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 30 (1974)

**Artikel:** Die Signalübertragung durch degenerierende Synapsen nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses : Untersuchungen am Corpus geniculatum laterale der Katze

**Autor:** Eysel, U.T. / Grüssler, O.-J. / Pecci Saavedra, J.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-307981>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 01.05.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Physiologisches Institut, Freie Universität Berlin, und  
Instituto de Anatomía general y Embriología, Universidad de Buenos Aires

## **Die Signalübertragung durch degenerierende Synapsen nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses**

**Untersuchungen am Corpus geniculatum laterale der Katze<sup>1</sup>**

U. TH. EYSEL, O.-J. GRÜSSER und J. PECCI SAAVEDRA

Die für den Energie- und Substanzstoffwechsel notwendigen Stoffe werden durch die verschiedenen Formen des Axoplasmaflusses aus dem Zellsoma in die Axonendigungen transportiert. Komponenten des Axoplasmas kontrollieren wahrscheinlich auch die Synthese und die Speicherung von Transmittersubstanzen in den synaptischen Endstrukturen des Axons. Wird der Axoplasmafluss durch Abschnürung oder Durchtrennung des Axons zwischen Zellsoma und Synapsen unterbrochen, so degeneriert zuerst der distale Axonabschnitt in «somatofugaler» Richtung [Zusammenfassung s. 15]. Mit dem Elektronenmikroskop können schon 24 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses Strukturänderungen in den synaptischen Endigungen festgestellt werden.

Seit den ersten Untersuchungen von TITECA (1935 [24]) an der motorischen Endplatte ist bekannt, dass parallel zu den ersten Zeichen einer morphologischen Degeneration sich auch die elektrophysiologisch messbare Signalübertragung durch die degenerierenden synaptischen Endstrukturen verändert. Die synaptische Signalübertragung ist schon zu einem Zeitpunkt gestört, zu dem die Leitung der Aktionspotentiale durch die Membran des degenerierenden Axons noch unverändert ist. Die Signalübertragung durch degenerierende Synapsen des Zentralnervensystems von *Säugetieren* wurde bisher nur am Rückenmark der Katze (Mikroelektrodenableitungen [17]), am Corpus geniculatum laterale der Katze (Makroelektrodenableitungen [9, 19, 20]) und für den Nucleus cuneatus lateralis (Makroelektrodenableitungen [14]) untersucht.

---

<sup>1</sup> Diese Untersuchungen wurden mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Gr. 161/18, Ey 8) durchgeführt. Dr. J. PECCI SAAVEDRA wurde durch ein Forschungsstipendium der Alexander von Humboldt-Stiftung (1971) während eines Forschungssemesters am Physiologischen Institut der Freien Universität Berlin unterstützt.

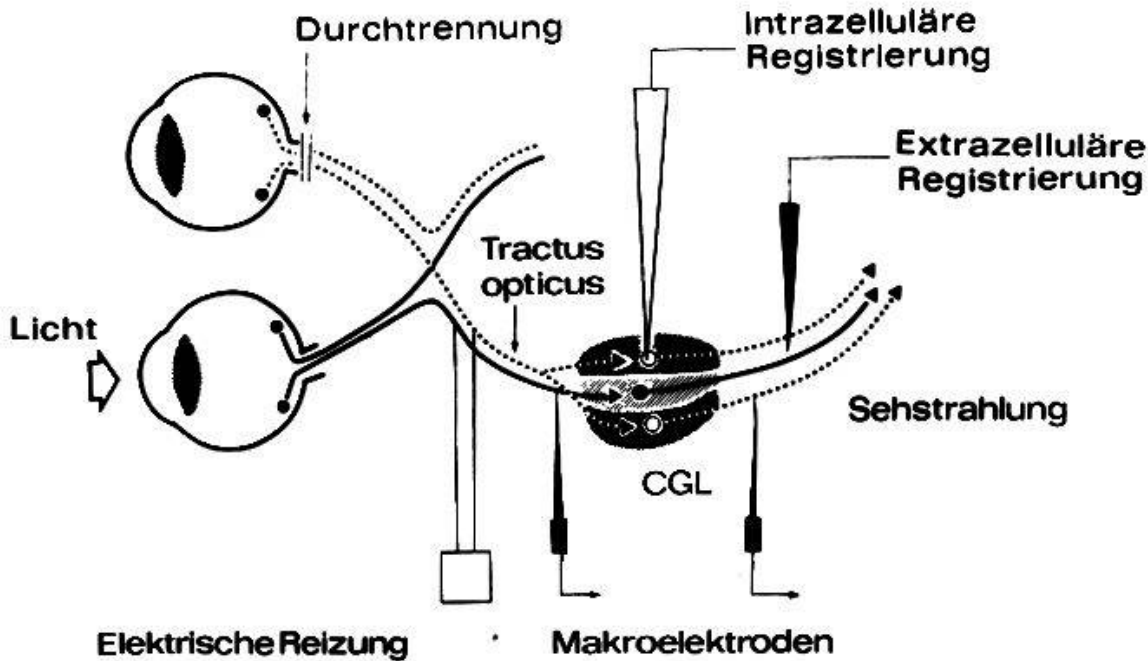


Abb. 1. Schema des afferenten visuellen Systems (links) der Katze und der Versuchsanordnung. In den elektrophysiologischen Versuchen wurde meist der N. opticus des kontralateralen Auges durchtrennt und mit Mikroelektroden intrazellulär aus den Hauptzellen des Corpus geniculatum laterale (CGL) oder extrazellulär von Axonen der CGL-Hauptzellen aus der Sehstrahlung abgeleitet. Die Axone des Tractus opticus aus dem ipsilateralen und dem kontralateralen Auge wurden stereotaktisch durch bipolare Reizelektroden erregt. Bewegte oder stationäre Lichtmuster wurden benützt, um die Opticusafferenzen aus dem ipsilateralen Auge zu aktivieren. In Kontrollexperimenten wurden beide Sehnerven durchtrennt und mit Makroelektroden die Summenaktionspotentiale des Tractus opticus und der Sehstrahlung registriert.

### 1. Das Corpus geniculatum laterale der Katze

Für unsere Untersuchungen wählten wir das Corpus geniculatum laterale (CGL) der Katze, weil die synaptische Signalübertragung zwischen den afferenten Axonen des Sehnerven und den *Relaiszellen* (Hauptzellen) des CGL gut untersucht ist und auch ausführliche morphologische Studien vorliegen [Zusammenfassung s. 10, 23]. Die gekreuzten und die ungekreuzten Opticusaxone endigen an den Relaiszellen des CGL der Katze vorwiegend in getrennten Schichten (A und B bzw.  $A_1$  [18]). Die Hauptaxone der Relaiszellen ziehen durch die Sehstrahlung in den visuellen Cortex (Abb. 1). Wird nur der kontralaterale Sehnerv durchtrennt, so degenerieren die synaptischen Kontakte der Opticusafferenzen an den Relaiszellen der Schichten A und B, während die vom ipsilateralen Auge an den Relaiszellen der Schicht  $A_1$  endigenden Axone unverändert bleiben. Registriert man 1–4 Tage nach Durchtrennung des kontralateralen Sehnerven die Aktionspotentiale von Axonen der Sehstrahlung, so kann man während eines Experiments die Antwort von CGL-Neuronen mit degenerierenden Synapsen und die Antwort von CGL-Neuronen mit normalen Synapsen miteinander vergleichen.

Die Endigungen der Opticusaxone bilden zusammen mit den synaptischen Endstrukturen von *cortico-fugalen* und *nicht-visuellen Afferenzen* axodendriti-

sche Synapsen vom *Glomerulum-Typ* [13, 22, 23]. Jede Relaiszelle erhält synaptische Kontakte von minimal drei bis maximal etwa zwanzig Axonen aus der Ganglienzellschicht eines Auges. Nach physiologischen Untersuchungen handelt es sich hierbei vorwiegend um *exzitatorische* Synapsen.

Die afferenten Axone im Sehnerven und die Axone der Sehstrahlung lassen sich nach der *Leitungsgeschwindigkeit* in zwei grosse Klassen einteilen: Klasse I: 25–40 m.sec<sup>-1</sup>, Klasse II: 12–20 m.sec<sup>-1</sup>. Die Axone der Klasse I des Tractus opticus endigen an CGL-Relaiszellen, die schnell leitende Axone haben, während die Axone der Klasse II an CGL-Zellen endigen, die ihrerseits auch langsam leitende Axone haben. Es ist noch offen, ob die nach der Leitungsgeschwindigkeit ihrer Axone unterscheidbaren Klassen mit den zwei morphologisch gefundenen Zelltypen des CGL der Katze übereinstimmen [23]. Auf Grund der erwähnten synaptischen «Verknüpfungsregel» konnte in unseren Versuchen jedoch auch die Abhängigkeit der synaptischen Degenerationszeit von der *Leitungsgeschwindigkeit* bzw. dem damit korrelierten Durchmesser der degenerierenden Axone erfasst werden.

## 2. Methodik

Im folgenden sollen nur einige *Grundzüge der Methodik* dargestellt werden. Einzelheiten sind in drei anderen Arbeiten beschrieben [6–8]. Methodisch wurden vier verschiedene Wege eingeschlagen (Abb. 1):

2.1. Durch beidseitige Durchtrennung des Sehnerven wurde eine *Degeneration aller Opticusaxone* eingeleitet. Nach unterschiedlichen Degenerationszeiten wurden die *morphologischen Veränderungen* innerhalb der synaptischen Endstrukturen im CGL elektronenoptisch untersucht. Folgende Grössen wurden histometrisch bestimmt: der *Durchmesser* (D) der synaptischen Bläschen, die *Fläche*, die innerhalb der synaptischen Endstruktur durch *synaptische Bläschen* (VA), *Mitochondrien* (MA) und *Neurofilamente* (MA) eingenommen wurde, und die mittlere Ausdehnung der synaptischen Endstrukturen (TA). Mittelwerte dieser Messdaten wurden in Abhängigkeit von der Degenerationszeit dargestellt (Abb. 3).

2.2. In einer *Kontrollserie* wurden die bisher in der Literatur vorliegenden, mit Makroelektrodenableitungen erhaltenen Resultate über die Signalübertragung durch degenerierende CGL-Synapsen [9, 19] kontrolliert und erweitert. Die Summenaktionspotentiale wurden stereotaktisch aus dem Tractus opticus, der Radiatio optica und vom visuellen Cortex an Katzen abgeleitet, denen 20–90 Std. vor der Ableitung beidseits der N. opticus direkt hinter dem Bulbus durchtrennt worden war. Es wurde das in Abschnitt 2.3. beschriebene Reizprogramm angewandt [7].

2.3. In einer ersten neurophysiologischen Versuchsserie an 20 Katzen in *encéphalé-isolé-Präparation* wurden mit Wolfram-Mikroelektroden (Spitzendurchmesser unter 1  $\mu$ m) die Aktionspotentiale einzelner Axone der Sehstrahlung *extrazellulär* registriert. Bei diesen Tieren wurde der Axoplasmafluss des kontralateral zur Registrierseite gelegenen Sehnerven 4–70 Std. vor Beginn der Registrierung unterbrochen. Entweder wurde der Sehnerv direkt hinter dem Auge durchschnitten oder die Sehnervenfasern einschliesslich der Netzhautgefässe an der Papilla n. optici vollständig elektrokoaguliert. Mit dieser Methode wurde selektiv die Veränderung der synaptischen Signalübertragung durch die Relaiszellen des CGL erfasst, da die Interneurone des CGL keine Axone in die Sehstrahlung senden.

Um die synaptische Signalübertragung an den Relaiszellen *quantitativ* zu erfassen, wurde der ipsilaterale Tractus opticus mit bipolaren Stahlnadelelektroden elektrisch gereizt (Einzelreize 0,2 msec Dauer, 5–50 V). Elektrische Reizserien verschiedener Fre-

quenz ( $1-300 \text{ Reize} \cdot \text{sec}^{-1}$ ) wurden für Reizperioden von jeweils  $0,5 \text{ sec}$  Dauer appliziert; die Reizperioden wurden durch Reizpausen von  $1,5 \text{ sec}$  Dauer unterbrochen. Die auf Analogspeicher aufgenommenen Daten wurden mit einem Computerprogramm (Linc 8) weiter ausgewertet. Es wurden durch den Digitalrechner *Frequenzdiagramme* erstellt, wobei die Reizfrequenz gegen die neuronale Impulsfrequenz aufgetragen wurde. Aus diesen Frequenzdiagrammen (Abb. 6) wurden zur weiteren quantitativen Analyse durch Computerprogramm folgende Daten ermittelt: die *maximale neuronale Impulsfrequenz* ( $R_{\max}$ ) und die *Reizfrequenz*, bei der noch  $60\%$  der elektrischen Opticusreize eine postsynaptische Zellentladung auslösten ( $F_{60}$ ). Ferner wurde die *Latenzzeit* der Aktionspotentiale nach elektrischer Reizung des Tractus opticus in einem Frequenzbereich von  $1-5$  und  $100 \text{ Reizen} \cdot \text{sec}^{-1}$  gemessen. Nach den Latenzzeiten bei niederen Reizfrequenzen wurde die Klassifikation vorgenommen; Klasse I:  $1,0-1,7 \text{ msec}$ ; Klasse II:  $1,8-3,0 \text{ msec}$ . Die Latenzzeiten wurden durch Computerprogramme automatisch ermittelt und in Form von Latenzzeithistogrammen (Abb. 5) graphisch dargestellt. Für die Latenzzeithistogramme wurden der *Mittelwert* ( $\bar{L}$ ), die *Streuung* ( $S_L$ ) und der *Variationskoeffizient* ( $V_L$ ) als weiterverwertete statistische Parameter berechnet.

Um die «Erschöpfbarkeit» der synaptischen Signalübertragung zu bestimmen, wurden  $10-15 \text{ sec}$  dauernde Reizserien mit einer Frequenz von  $100 \text{ Reizen} \cdot \text{sec}^{-1}$  appliziert und durch Computerprogramm das Verhältnis zwischen neuronaler Impulsfrequenz und Opticusreizfrequenz für die ersten 10 aufeinanderfolgenden Sekunden ermittelt.

In den Experimenten wurden abwechselnd registriert die Aktionspotentiale vom Axon einer Relaiszelle, an der degenerierende Opticusaxone endigen, und die Aktionspotentiale vom Axon einer Relaiszelle, an der normale Opticusaxone aus dem ipsilateralen Auge endigen. So ergaben sich für die Mittelwertbildung aller elektrophysiologischen Daten zwei grosse Gruppen: Neurone mit degenerierenden Synapsen (*D-Gruppe*) und Neurone mit normalen Synapsen (*N-Gruppe*).

Insgesamt wurden die Reaktionen von 225 Neuronen der Sehstrahlung gemessen. Für die Axone von 62 Relaiszellen des CGL der D-Gruppe und 56 Zellen der N-Gruppe wurden alle vorausgehend genannten Messungen vorgenommen. Aus den Daten der Einzelneurone wurden Mittelwerte von Neuronengruppen gebildet. Die Abhängigkeit dieser Messdaten von der mittleren Degenerationszeit wurde dann für das gesamte Neuronenkollektiv graphisch aufgetragen und weiter rechnerisch analysiert.

2.4. Die mit der extrazellulären Registriertechnik gewonnenen elektrophysiologischen Befunde wurden ergänzt durch *intrazelluläre Messungen* des Membranpotentials, der spontanen Impulsaktivität und der durch Opticusreizung ausgelösten *synaptischen Potentiale* von Relaiszellen des CGL aus den Schichten A,  $A_1$  und B. Zur Registrierung wurden elektrolytgefüllte Mikrokapillaren mit einem Widerstand von  $30-100 \text{ M}\Omega$  und einem Spitzendurchmesser unter  $0,5 \mu\text{m}$  benützt. Der Tractus opticus wurde in der gleichen Form elektrisch gereizt wie bei der unter 2.2. beschriebenen Versuchsserie. Während bei der Messung der Aktionspotentiale von Axonen der Relaiszellen des CGL nur das gesamte *Eingangs-Ausgangs-Verhalten* erfasst wurde, konnten durch die intrazellulären Registrierungen auch Veränderungen der durch die degenerierenden Synapsen ausgelösten *unterschwellig* exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) der Geniculatumzellen gemessen werden.

### 3. Strukturänderungen an degenerierenden Synapsen

Die axo-dendritischen synaptischen Kontakte zwischen den Axonen retinaler Ganglienzellen und den Relaiszellen des CGL lassen sich in den elektronenmikroskopischen Bildern von den synaptischen Kontakten nicht-visueller Afferenzen durch die Grösse der synaptischen Areale, die Mitochondrienzahl und die Form der relativ «hellen» synaptischen Bläschen gut unterscheiden. Die synaptischen Bläschen und die Mitochondrien wurden

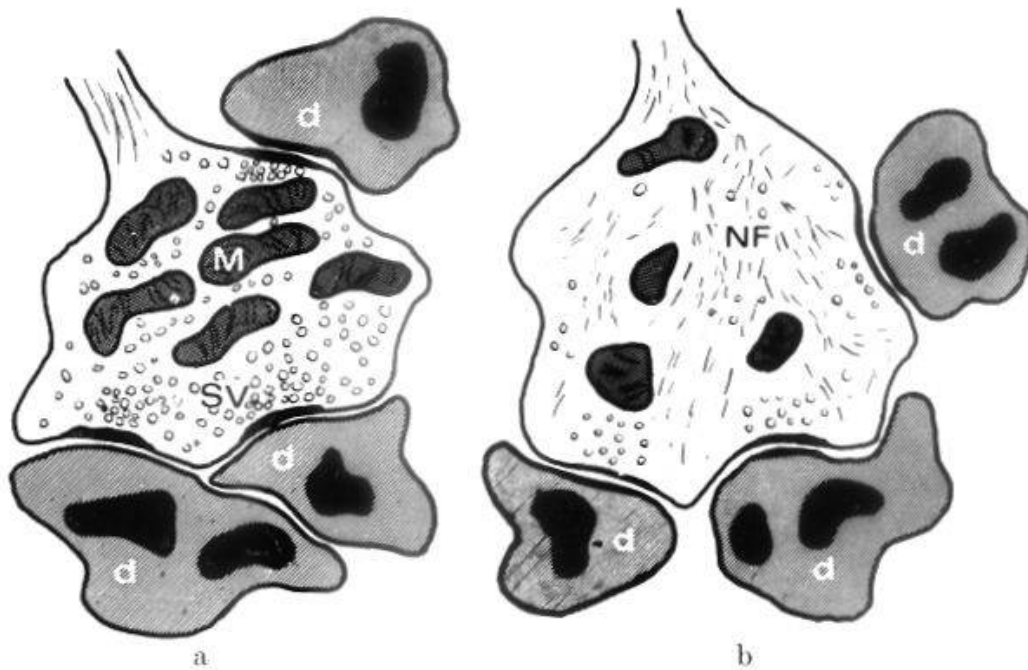


Abb. 2. Schema der Veränderungen in der synaptischen Endstruktur eines Opticusaxons nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses. - a) Normale Endigung mit zahlreichen Mitochondrien (M) und synaptischen Bläschen (SV), die mit mehreren Dendriten (d) verschiedener Relaiszellen des CGL Kontakt hat. - b) 60-80 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses hat sich die synaptische Endstruktur vergrößert, die Zahl der Mitochondrien und synaptischen Bläschen besonders im inneren Teil der Axonendigung ist erheblich reduziert, an ihrer Stelle treten Neurofilamente (NF) auf. An den postsynaptischen Dendriten können keine morphologischen Veränderungen festgestellt werden.

im Verlauf der Degeneration verändert und mit zunehmender Degenerationszeit immer mehr abgebaut. An ihrer Stelle erschienen Neurofilamente. Abb. 2 zeigt schematisch nach elektronenoptischen Aufnahmen die morphologischen Veränderungen der synaptischen Endstruktur eines Axons, dessen Axoplasmafluss 72 Std. zuvor unterbrochen wurde. In Abb. 3 ist die Abhängigkeit der oben erwähnten histometrischen Daten von der Degenerationszeit dargestellt: Mit der Degenerationszeit nahmen die Bläschenzahl (N) und die insgesamt von den synaptischen Bläschen eingenommene Fläche (VA) innerhalb der synaptischen Endigungen ab, während der Durchmesser (D) der einzelnen Bläschen anstieg. Die Grösse der synaptischen Endigungen (TA) nahm geringfügig zu, die von den Mitochondrien eingenommene Fläche (MA) dagegen ab. Bisher war es noch nicht möglich, im elektronenoptischen Bild die synaptischen Kontakte an den Klasse-I- und an den Klasse-II-Neuronen zu unterscheiden.

Der Abbau der synaptischen Bläschen im Verlauf der Degeneration synaptischer Endigungen hatte ein charakteristisches *räumliches Muster*: In den ersten 2-3 Tagen nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses verschwanden vor allem die Bläschen im *inneren Bereich* der synaptischen Endigungen, während die Bläschen in den Randzonen, also auch im Bereich nahe der subsynaptischen Membran, weniger stark reduziert wurden. In diesen De-

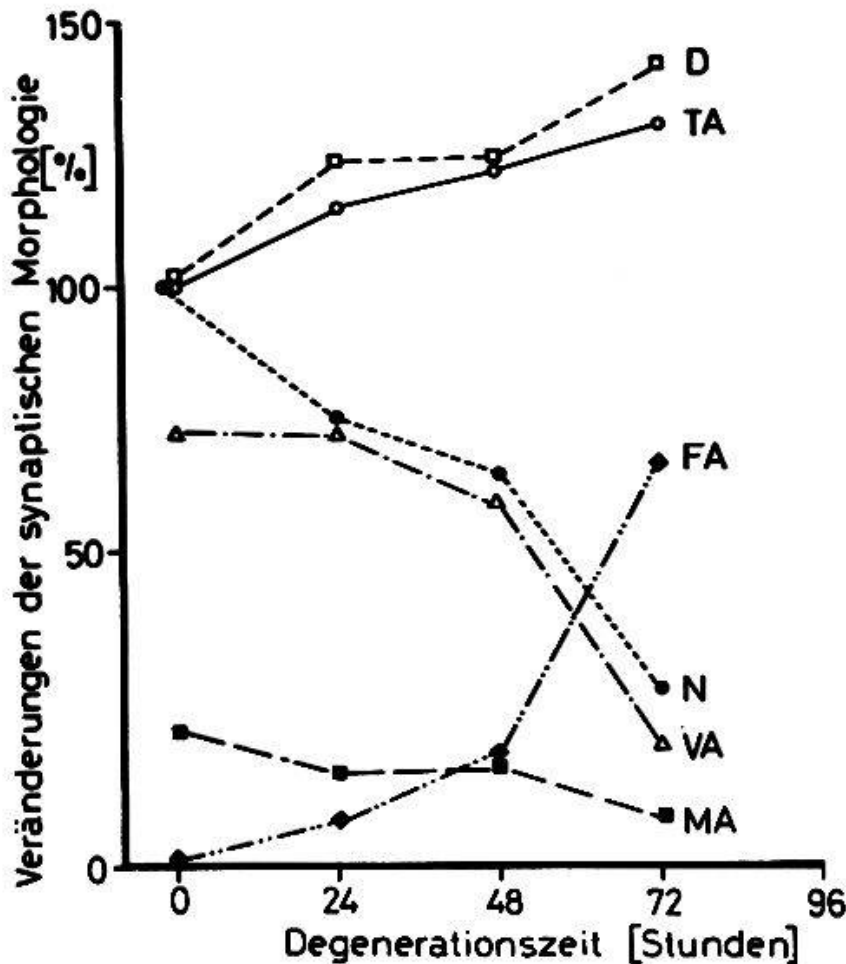


Abb. 3. Quantitative Daten zur *morphologischen Veränderung* der synaptischen Endstrukturen degenerierender Axone des Sehnerven in Abhängigkeit von der mittleren Degenerationszeit (Abszisse). In Prozentwerten der Gesamtfläche der synaptischen Endigung sind angegeben: die Vesikelfläche (VA), die von Neurofilamenten eingenommene Fläche (FA) und die von Mitochondrien eingenommene Fläche (MA). In Prozentwerten relativ zum Ausgangswert vor Beginn der Degeneration sind aufgetragen: die mittlere Synapsenfläche (TA), der mittlere Vesikeldurchmesser (D) und die mittlere Vesikelzahl (N) in einer synaptischen Endigung.

generationsstadien wurde die Menge des zur unmittelbaren Freisetzung vorhandenen Transmitters also weniger stark beeinflusst als das «Transmitterreservoir» der Bläschen im Zentrum der Synapse.

#### 4. Veränderungen der Signalübertragung durch degenerierende Axone des Sehnerven

Die in diesem Kapitel beschriebenen *Kontrollversuche* wurden vorgenommen, um die *präsynaptischen* Anteile der in den folgenden Abschnitten dargestellten Veränderungen der synaptischen Signalübertragung abschätzen zu können. Nach *bilateraler Durchtrennung* der Sehnerven degenerieren alle Axone der Nn. bzw. Tractus optici. In drei Kontrollexperimenten wurden nach beidseitiger Opticusdurchtrennung mit *Makroelektroden* die *Summenaktionspotentiale* des Tractus opticus 2–3 mm vor dem CGL abgeleitet (Abb.1)

und der ipsilaterale Tractus opticus direkt hinter dem Chiasma elektrisch gereizt. Das typische Summenaktionspotential [2] bestand aus zwei deutlich unterscheidbaren Wellen ( $t_1$ ,  $t_2$ ), die mit den oben erwähnten Latenzklassen der Optikusafferenzen korrelierten. Im Abstand von 1–2 Std. wurde die Amplitude von  $t_1$  und  $t_2$  bis 90 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses gemessen (s. Methode 2.2.). Die Komponente  $t_1$  des Summenaktionspotentials zeigte innerhalb dieser Beobachtungszeit keine Veränderung, weder für niederfrequente Opticusreize ( $2,5 \text{ Reize} \cdot \text{sec}^{-1}$ ) noch für frequente Opticusreize ( $100 \text{ Reize} \cdot \text{sec}^{-1}$ ). Die Komponente  $t_2$  des Summenaktionspotentials begann 60–75 Std. nach Opticusdurchtrennung mit der weiteren Dauer der Degeneration abzunehmen. Die degenerationsbedingte Amplitudenabnahme betrug für nieder- und hochfrequente Opticusreize jeweils 2–3,5%/Std.

*Mikroelektrodenableitungen* der Aktionspotentiale einzelner Axone des Tractus opticus während eines Zeitraums von 80–120 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses ergaben für Neurone der Latenzklassen I und II unveränderte Frequenzdiagramme. Mit dieser Methodik konnte allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der Neurone der Klasse II auf den supramaximalen Opticusreiz überhaupt keine Aktionspotentiale mehr bildete bzw. fortleitete. Zusammenfassend kann aus diesen Kontrollexperimenten geschlossen werden, dass für die CGL-Neurone der Latenzklasse I alle im folgenden beschriebenen Veränderungen mit hoher Wahrscheinlichkeit durch eine Änderung der synaptischen Signalübertragung und nicht durch eine Unterbrechung der Signalleitung im degenerierenden, präsynaptischen Axon bedingt waren. Für die Zeit bis 60 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses gilt diese Aussage auch für die CGL-Neurone der Latenzklasse II. Für spätere Zeiten können sich präsynaptische Degenerationseffekte mit den unten beschriebenen Veränderungen der synaptischen Signalübertragung überlagert haben. Die starken Veränderungen der synaptischen Signalübertragung an Neuronen der Latenzklasse II innerhalb 30–50 Std. nach Durchtrennung des Sehnerven waren daher nicht durch degenerative Veränderungen der Signalleitung der afferenten Opticusaxone verursacht.

##### 5. *Quantitative Analyse der synaptischen Signalübertragung im Corpus geniculatum laterale*

Für die degenerierenden Fasern kann die synaptische Signalübertragung an einzelnen CGL-Neuronen nur durch *elektrische* Reizung des N. opticus bzw. des Tractus opticus gemessen werden, da über die unterbrochenen Opticusfasern keine spontanen oder durch Lichtreizung der Retina ausgelösten Impulse die CGL-Neurone erreichen. Durch *elektrische Reizung* des Tractus opticus mit verschiedenen Reizfrequenzen wurde an allen Hauptzellen des normalen CGL ein typischer Befund erhoben: Mit steigender Reizfrequenz stieg zunächst die mittlere Entladungsrate der CGL-Neurone

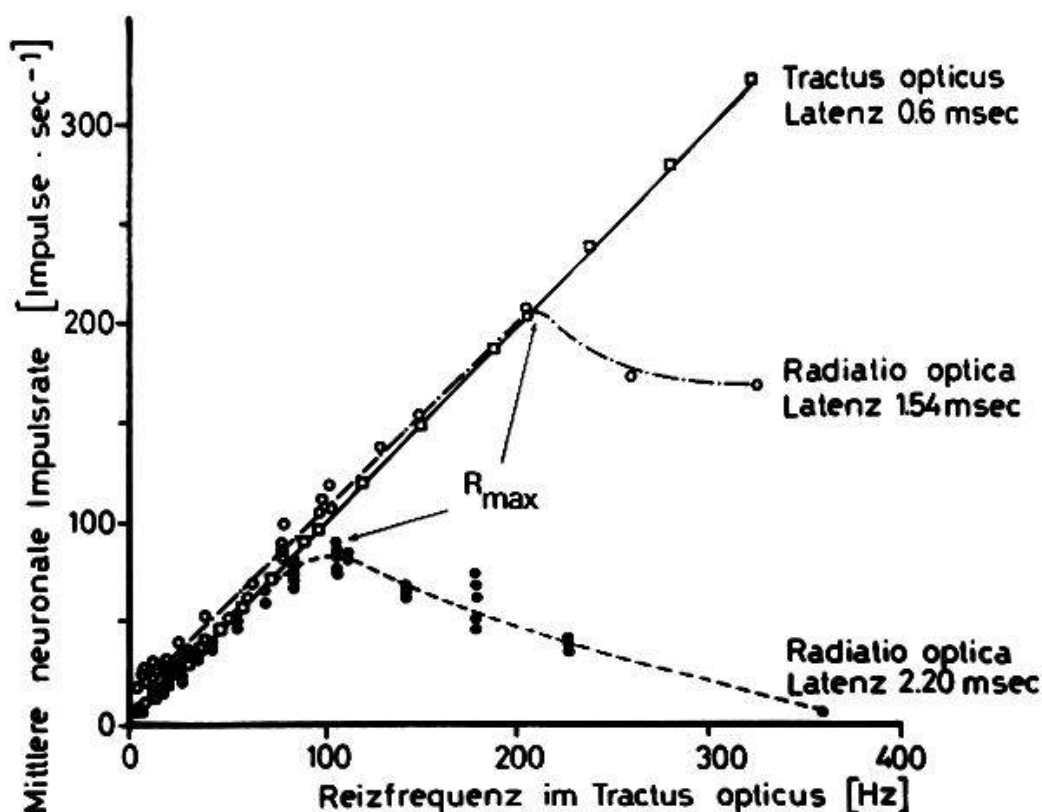


Abb. 4. Abhängigkeit der mittleren neuronalen Impulsfrequenz (Ordinate) von der Frequenz der elektrischen Reize des Tractus opticus (Abszisse). Zwei CGL-Neurone der Latenzklasse I (Latenz 1,5 msec) und der Latenzklasse II (Latenz 2,2 msec) sowie einer Opticusfaser der Latenzklasse I (0,6 msec) sind dargestellt. Die Frequenzdiagramme der CGL-Neurone der Klasse I und II unterscheiden sich signifikant voneinander und von den Frequenzdiagrammen der präsynaptischen Axone.

linear an, bis nicht mehr jeder Opticusreiz mit einer Entladung beantwortet wurde. In diesem Reizfrequenzbereich wurde in der Regel das Maximum der mittleren neuronalen Impulsfrequenz ( $R_{max}$ ) erreicht. Der Wert von  $R_{max}$  lag für CGL-Neurone der Latenzklasse II in einem Frequenzbereich zwischen 50 und 110 Reizen  $\cdot$  sec $^{-1}$ , für CGL-Neurone der Latenzklasse I in einem Frequenzbereich zwischen 130 und 180 Reizen  $\cdot$  sec $^{-1}$  (Abb. 4 [11]). Die Frequenzdiagramme präsynaptischer Opticusaxone ergaben unter gleichen Reizbedingungen im Vergleich zu den Frequenzdiagrammen postsynaptischer CGL-Neurone signifikant höhere  $R_{max}$ -Werte (Abb. 4 [12]). Mit Hilfe der Frequenzdiagramme konnten die Veränderungen der synaptischen Signalübertragung im Verlauf der Degeneration quantitativ gut erfasst werden.

Bei elektrischer Reizung des Tractus opticus antworteten die CGL-Neurone der Latenzklassen I und II meist nur mit *einer* Entladung, die mit äusserst konstanter Latenz nach dem Optikusreiz auftrat. Die Parameter der aus 1024 Reizen ermittelten *Latenzzeit histograms* eigneten sich ebenfalls sehr gut dazu, den Verlauf der Degeneration zu beschreiben.

Auf *hochfrequente elektrische Dauerreizung* (10–15 sec Reizperiode, 100 Reize  $\cdot$  sec $^{-1}$ ) antworteten die CGL-Neurone der Latenzklasse I auf 95–100%

der elektrischen Opticusreize mit einem Aktionspotential, während die prozentuale Reizantwort der Neurone der Latenzklasse II zwischen 50 und 80% lag. In der Regel nahm mit der Dauer der Reizperiode für die CGL-Neurone der N-Gruppe die prozentuale Reizantwort nur geringfügig ab, so dass sich auch dieser Messwert sehr gut eignete, für die Neurone der D-Gruppe eine erhöhte «synaptische Erschöpfbarkeit» quantitativ zu erfassen.

Bei den *intrazellulären Messungen* aus einzelnen Hauptzellen des CGL war die Amplitude der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) von der Reizstärke der Opticusreizung, d. h. von der Zahl der aktivierten exzitatorischen synaptischen Kontakte abhängig. Aus den Abstufungen der EPSP liess sich eine Abschätzung über die *minimale* Zahl der an einer einzelnen CGL-Zelle konvergierenden Opticusaxone vornehmen; es ergaben sich Werte zwischen 3 und 8 Afferenzen [5]. Bei *supramaximaler Opticusreizung* erreichten die EPSP der CGL-Neurone der N-Gruppe immer die Schwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials, solange die Reizfrequenz gut unterhalb des  $R_{\max}$ -Wertes lag. Bei Reizfrequenzen oberhalb  $R_{\max}$  traten abwechselnd mit überschwelligem auch unterschwelligem EPSP auf. Durch eine Reduktion der Reizstärke konnte der  $R_{\max}$ -Wert in niedrigere Frequenzbereiche verschoben werden. Zum Vergleich der Signalübertragung durch Neurone der D- und der N-Gruppe wurden quantitative Bestimmungen der Amplitude, der Anstiegssteilheit, der Abfallzeitkonstanten der EPSP und der Abhängigkeit dieser Parameter von der Frequenz der Opticusreizung vorgenommen.

## 6. Die Signalübertragung durch degenerierende Synapsen

### 6.1. Die Registrierung der Aktionspotentiale einzelner Axone der *Radiatio optica*

A. *Das spontane Entladungsmuster.* Die Neurone der N-Gruppe konnten durch elektrische Reizung des ipsilateralen Tractus opticus und Lichtreizung des unversehrten ipsilateralen Auges aktiviert werden. Neurone der D-Gruppe reagierten jedoch nur auf elektrische Reizung des Tractus opticus. In der Regel konnten Neurone der N- und der D-Gruppe jedoch schon ohne Reizung am unterschiedlichen spontanen Entladungsmuster erkannt werden. Die mittlere Entladungsrate der Neurone der D-Gruppe lag zwischen 2 und 6 Impulsen  $\cdot$  sec<sup>-1</sup>, jene der Neurone der N-Gruppe zwischen 8 und 15 Impulsen  $\cdot$  sec<sup>-1</sup> (mittlere Hintergrundsbeleuchtung 30 cd  $\cdot$  m<sup>-2</sup>). Während die Spontanaktivität der Neurone der N-Gruppe weitgehend durch den afferenten retinalen Zufluss bestimmt war, wurde die Spontanaktivität der Neurone der D-Gruppe nur noch durch corticofugale Fasern und durch unspezifische, nicht-visuelle Afferenzen bestimmt, deren Aktivierung von der Aktivität bestimmter Gebiete der *Formatio reticularis* abhängig war [21]. In der Spontanentladung der CGL-Neurone der D-Gruppe waren regelmässig hochfrequente Gruppenentladungen («bursts») aus 2-5 Impulsen innerhalb von 10 msec vorhanden.

B. *Die Latenz des durch Opticusreizung ausgelösten Aktionspotentials.* Die für die Neurone der N-Gruppe sehr konstante Latenzzeit der durch Opticusreizung ausgelösten Aktionspotentiale nahm mit der Reizfrequenz oberhalb 80–100 Reizen·sec<sup>-1</sup> um 0,12–1 msec zu [3]. Bei niederfrequenter Reizung ergab sich für die *Latenzzeitmittelwerte* für die Neurone der D- und der N-Gruppe kein signifikanter Unterschied. In einem Frequenzbereich zwischen 50 und 200 Reizen·sec<sup>-1</sup> stieg jedoch die Latenzzeit für die Entladungen der Neurone der D-Gruppe signifikant mehr als bei den Neuronen der N-Gruppe. Gleichzeitig war eine stärkere Schwankung der Latenzzeit für die Neurone der D-Gruppe zu beobachten, was in den Latenzzeithistogrammen eine Zunahme der Standardabweichungen und des Variationskoeffizienten bedingte (Abb. 5). In Abb. 6 ist die Abhängigkeit der Latenzzeit und ihres Variationskoeffizienten  $V_L$  von der Degenerationszeit für die CGL-Neurone der Latenzklasse I dargestellt. Für die CGL-Neurone der Latenzklasse II wurden im Prinzip gleiche Befunde erhoben. Der Degenerationseffekt trat bei den Neuronen der Latenzklasse II etwas früher auf, und der Variationskoeffizient  $V_L$  nahm mit der Degenerationszeit stärker zu.

Da die Latenzzeithistogramme der durch Opticusreizung ausgelösten präsynaptischen Aktionspotentiale während der ersten vier Tage nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses sich nicht veränderten, kann aus den Befunden der Abb. 6 die erste allgemeine Aussage über die Signalübertragung durch degenerierende Synapsen formuliert werden: *Die zeitliche Präzision der synaptischen Signalübertragung nimmt mit der Dauer der Degeneration der präsynaptischen Axone ab.*

C. *Die Unterbrechung der synaptischen Signalübertragung.* Vom 5. Degenerationstag an konnten wir keine Aktionspotentiale von den Axonen der CGL-Neurone der D-Gruppe registrieren. In Abschnitt 4 wurde gezeigt, dass am 5. Degenerationstag die Entstehung und Fortleitung von Aktionspotentialen auf den präsynaptischen Axonen der Klasse-I-Opticusaxone jedoch nicht verändert war. Daher war die vollständige Blockierung der synaptischen Signalübertragung am 5. Tag der Degeneration ausschliesslich auf Veränderungen der synaptischen Signalübertragung zurückzuführen. Für die CGL-Neurone der Latenzklasse II trat die vollständige Blockierung der synaptischen Signalübertragung 12–24 Std. früher auf als für die Neurone der Latenzklasse I, d. h. während des 4. Degenerationstages. Aus den Makroelektrodenableitungen (Abschnitt 4) kann abgeschätzt werden, dass zu diesem Zeitpunkt etwa 70% der präsynaptischen Opticusaxone der Latenzklasse II noch normal funktionierten. Daraus folgt, dass auch für die Neurone der Latenzklasse II die Blockierung der synaptischen Signalübertragung im CGL im wesentlichen auf Veränderungen der synaptischen Signalübertragung zurückzuführen war.

D. *Die Veränderungen der Frequenzdiagramme während der Degeneration.* In Abb. 7 sind einige typische Frequenzdiagramme für je zwei CGL-Neurone der N-Gruppe und der D-Gruppe dargestellt: Mit der Dauer der Unterbrechung des Axoplasmaflusses nahm für Neurone der Latenzklassen I

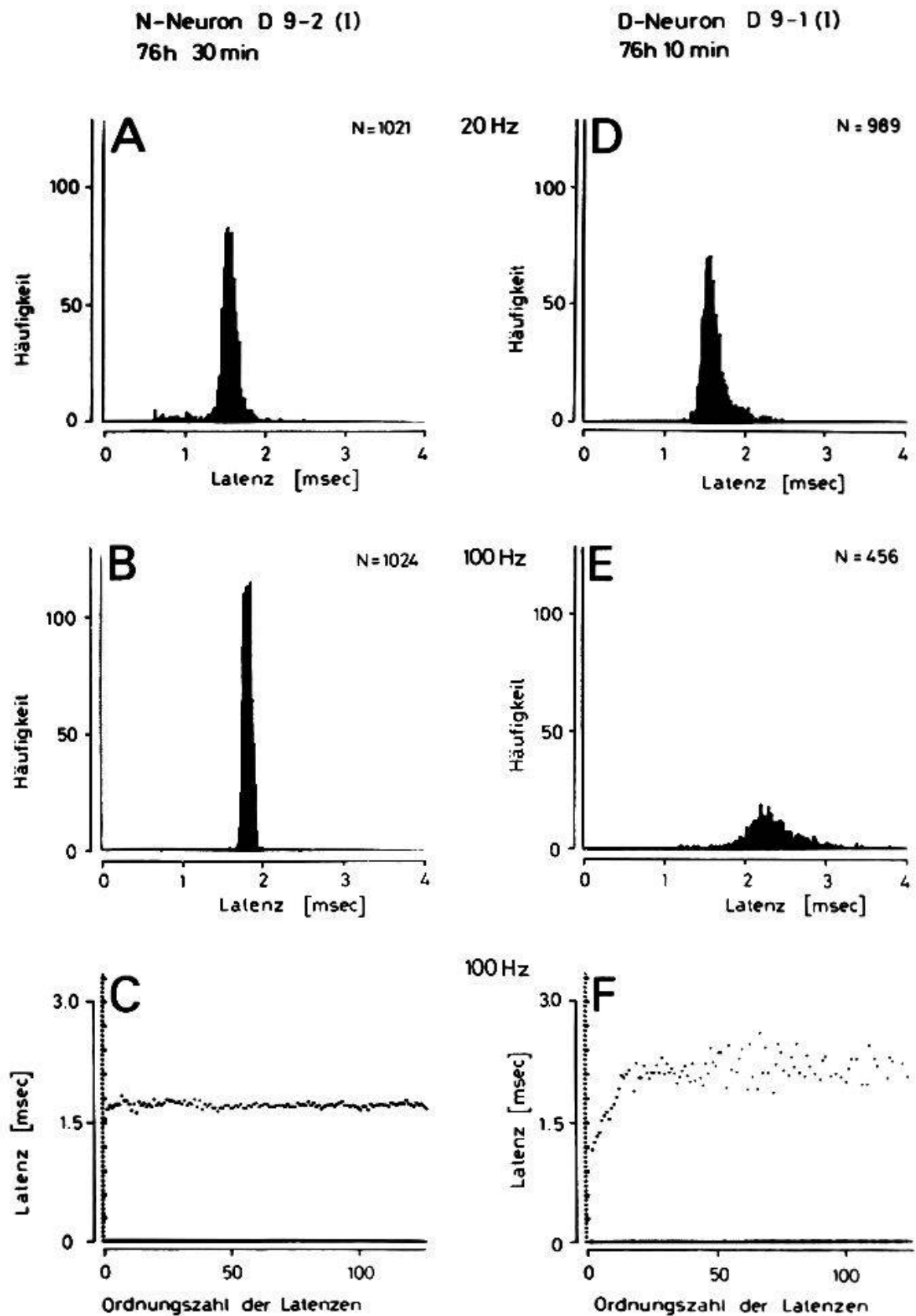


Abb. 5. *Latenzzeithistogramme* eines CGL-Neurons der N-Gruppe und der D-Gruppe (76 Std. Degenerationszeit). Elektrische Reizung des ipsilateralen Tractus opticus mit 20 (A, D) und 100 (B, E) Reizen  $\cdot$  sec<sup>-1</sup>. In C und F sind die Latenzzeiten, die durch die ersten 130 Reize ausgelöst wurden, einzeln aufgetragen. Der Vergleich der linken Reihe mit der rechten Reihe zeigt die deutlich stärkere Streuung der Antwortlatenz des Neurons der D-Gruppe.

Latenzklasse I

1024 Reize, Reizfrequenz 100 Hz

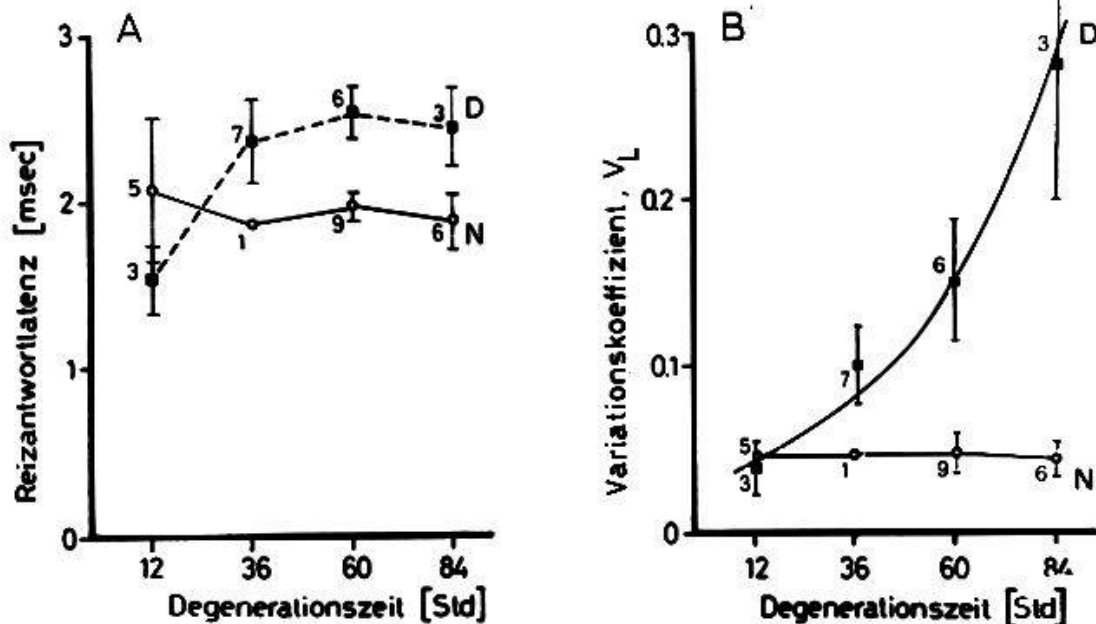


Abb. 6. Abhängigkeit der Latenz (A) und des Variationskoeffizienten (B) von der Degenerationszeit (Abszisse). Die Mittelwerte der relativen Streuung der Latenzzeiten (Variationskoeffizient,  $V_L$ ) für die Neurone der D-Gruppe und die Latenzzeiten nach Opticusreizung steigen mit der Degenerationszeit an. Die eingetragenen Zahlen geben die Zahl der untersuchten Neurone an.

und II die obere Frequenzgrenze der synaptischen Signalübertragung signifikant ab. Aus den Frequenzdiagrammen wurde die maximale neuronale Entladungsrate ( $R_{max}$ ) und die Reizfrequenz bestimmt, bei der nur noch 60% der Reize durch eine neuronale Entladung beantwortet wurden ( $F_{60}$ ). Die Abhängigkeit dieser beiden Werte von der Degenerationszeit zeigt Abb. 8. Die experimentellen Resultate lassen sich gut durch eine Exponentialfunktion mit der *Degenerationszeitkonstanten*  $\tau_d$  beschreiben:

$$R_{max} = k \cdot \exp [T_d/\tau_d] [\text{Impulse} \cdot \text{sec}^{-1}] \quad [1]$$

wobei  $k$  eine Konstante und  $T_d$  die Degenerationszeit sind. Die Degenerationszeitkonstante  $\tau_d$  war bei den Neuronen der Latenzklasse II signifikant kleiner als bei den Neuronen der Latenzklasse I (s. Abb. 8). Aus diesen Messwerten kann ein zweiter allgemeiner Schluss über die Veränderung der Signalübertragung durch degenerierende Synapsen gezogen werden: *Mit der Dauer der Unterbrechung des präsynaptischen Axoplasmaflusses sinkt die maximale Impulsfrequenz ab, die durch die degenerierenden exzitatorischen Synapsen übertragen wird.*

**E. Die Messung der synaptischen Erschöpfbarkeit.** In Abb. 9 ist die Abhängigkeit des Verhältnisses präsynaptische Reizfrequenz/postsynaptische Entladungsfrequenz (in %-Werten) von der Reizdauer dargestellt. Bei den Neuronen der N-Gruppe sank dieser Wert mit der Dauer der Reizserie nicht oder nur geringfügig ab. Bei Neuronen der D-Gruppe war das mittlere Ver-

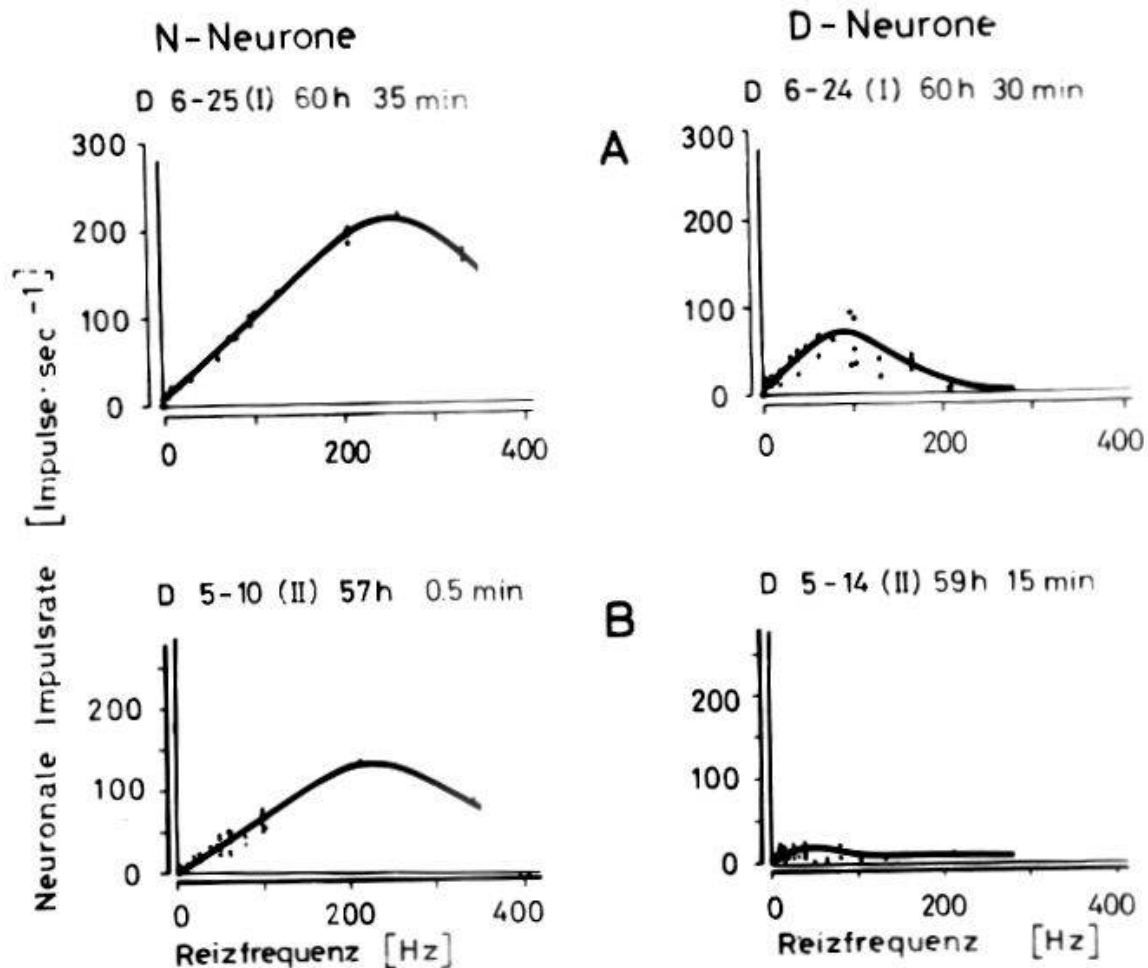


Abb. 7. Typische Frequenzdiagramme für Paare von N- und D-Neuronen der Latenzklasse I (A) und der Latenzklasse II (B), deren Aktionspotentiale etwa 60 Std. nach Durchtrennung des Sehnerven registriert wurden. Die Neurone der D-Gruppe folgen nur auf niedrigere Reizfrequenzen als die vergleichbaren Neurone der N-Gruppe. Die Signalübertragung des D-Neurons der Latenzklasse II ist relativ stärker vermindert als die Signalübertragung des D-Neurons der Latenzklasse I.

hältnis Reizzahl/Impulszahl schon in der ersten Sekunde der Reizserie reduziert und nahm meist mit der Dauer der Reizserie weiter ab.

In Abb. 10 ist die Abhängigkeit der *mittleren prozentualen neuronalen Antwort* während einer Reizserie von 10 sec Dauer und 100 Reizen · sec<sup>-1</sup> von der Degenerationszeit dargestellt. Auch dieser Wert nahm mit der Dauer der Unterbrechung des Axoplasmaflusses ab. Die experimentellen Daten sind ebenfalls sehr gut durch eine Exponentialfunktion entsprechend Gleichung (1) zu beschreiben. Die Degenerationszeitkonstante  $\tau_d$  dieser Funktion war für die Neurone der Latenzklasse II signifikant kleiner als für die Neurone der Latenzklasse I.

Aus diesen experimentellen Daten kann der folgende allgemeine Schluss gezogen werden: *Je länger die Degenerationszeit dauert, um so grösser ist die Erschöpfbarkeit der synaptischen Signalübertragung.*

F. *Unterschiede der Degenerationseffekte an Neuronen der Latenzklassen I und II.* Die verschiedenen Parameter, mit deren Hilfe die Degenerations-

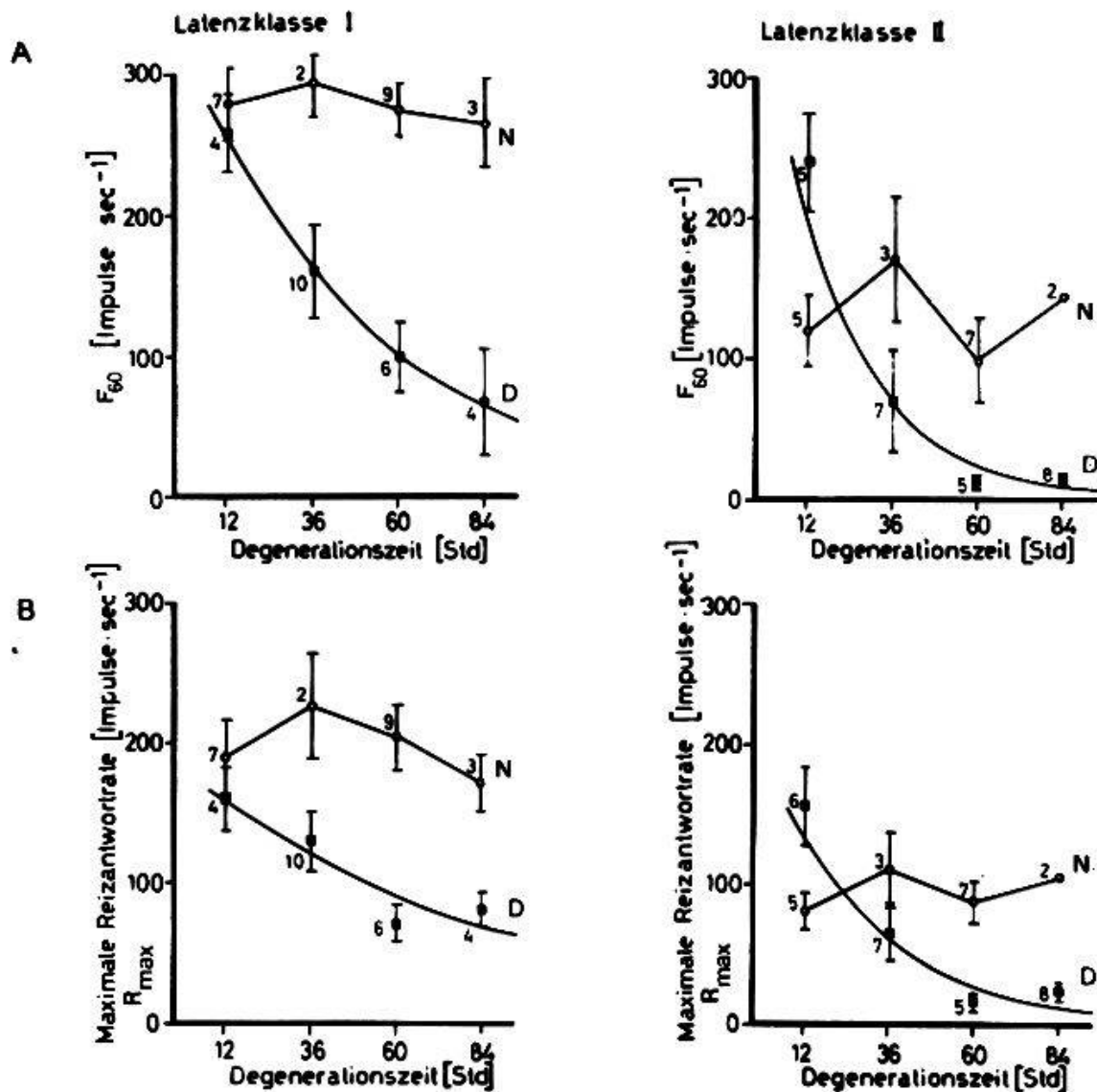


Abb. 8. Abhängigkeit der charakteristischen Werte  $R_{\max}$  und  $F_{60}$  aus den Frequenzdiagrammen aller untersuchten Neurone der N- und D-Gruppe von der Degenerationszeit (Abszisse). Die den Messwerten der D-Gruppe optimal angepassten Exponentialfunktionen sind als durchgezogene Linien angegeben (Latenzklasse I:  $F_{60} = 317.7 \cdot e^{-T_d/54}$ , Latenzklasse II:  $F_{60} = 333.4 \cdot e^{-T_d/23}$ . Latenzklasse I:  $R_{\max} = 179.9 \cdot e^{-T_d/89}$ ; Latenzklasse II:  $R_{\max} = 195 \cdot e^{-T_d/30}$ ).

effekte quantitativ bestimmt wurden (Degenerationszeitkonstanten,  $R_{\max}$ ,  $F_{60}$ , Parameter der Latenzzeithistogramme) zeigten, dass die Degenerationseffekte für CGL-Neurone der Latenzklasse II signifikant früher und stärker auftraten als für die Neurone der Latenzklasse I. Daraus kann geschlossen werden, dass für das von uns untersuchte System der *Degenerationseffekt an den Synapsen sich um so schneller und stärker auswirkt, je dünner die unterbrochenen präsynaptischen Axone sind.*

## 6.2. Intrazelluläre Messungen an CGL-Hauptzellen

Intrazelluläre Registrierungen wurden vorwiegend aus Zellen der Schichten A und A<sub>1</sub> vorgenommen. Abb. 11 A zeigt die Antwort einer CGL-Zelle der N-Gruppe auf elektrische Reizung des Tractus opticus verschiedener

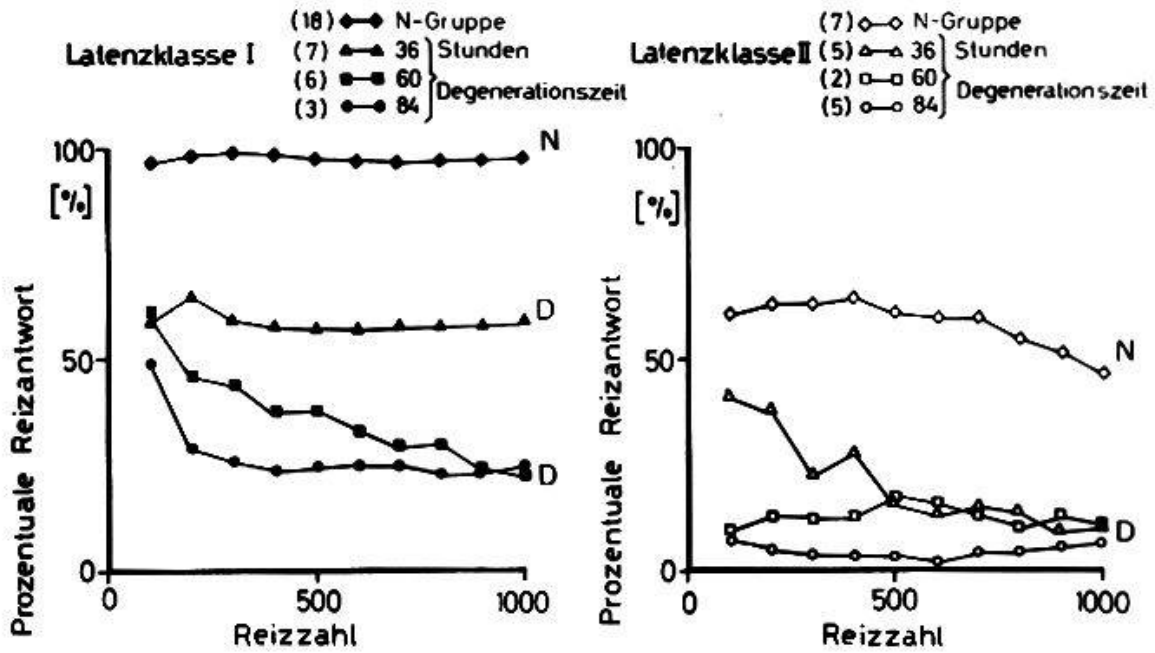


Abb. 9. Abhängigkeit der prozentualen Reizantwort (Ordinate) für insgesamt 1000 aufeinanderfolgende Reize für die Neurone der N-Gruppe (Latenzklassen I und II) und Neurone der D-Gruppe nach 36, 60 und 84 Std. mittlerer Degenerationszeit.

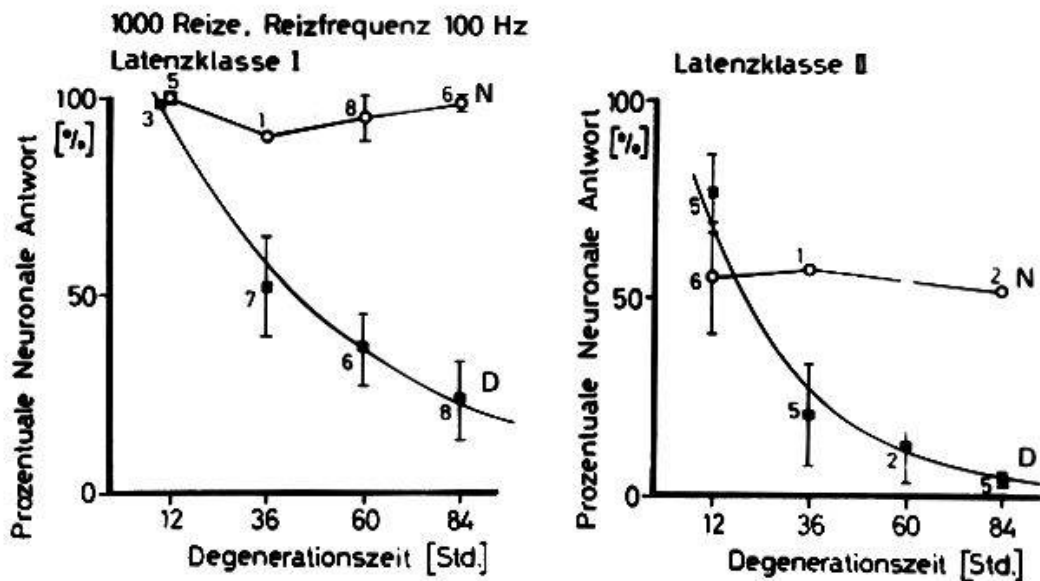


Abb. 10. Abhängigkeit der mittleren prozentualen neuronalen Antwort (Ordinate) von der Degenerationszeit (Abszisse) für Neurone der N- und D-Gruppe. Die den Messwerten optimal angepasste Exponentialfunktion ist eingetragen: Latenzklasse I:  $PN = 116.7 \cdot e^{-T_d/52}$ ; Latenzklasse II:  $PN = 105.2 \cdot e^{-T_d/27}$ .

Frequenz, Abb. 11 B für gleiche Reizbedingungen die Antwort einer CGL-Zelle der D-Gruppe etwa 67 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses. Beide Zellen gehörten zur Latenzklasse I und waren vermutlich *multipolare Hauptzellen*, deren Zellsoma einen Durchmesser von 25–40  $\mu\text{m}$  hat [23]. Für das Beispiel der Abb. 11 wurden submaximale elektrische Reize des Tractus opticus gewählt, da bei submaximaler Reizung die EPSP besser darzustellen sind.

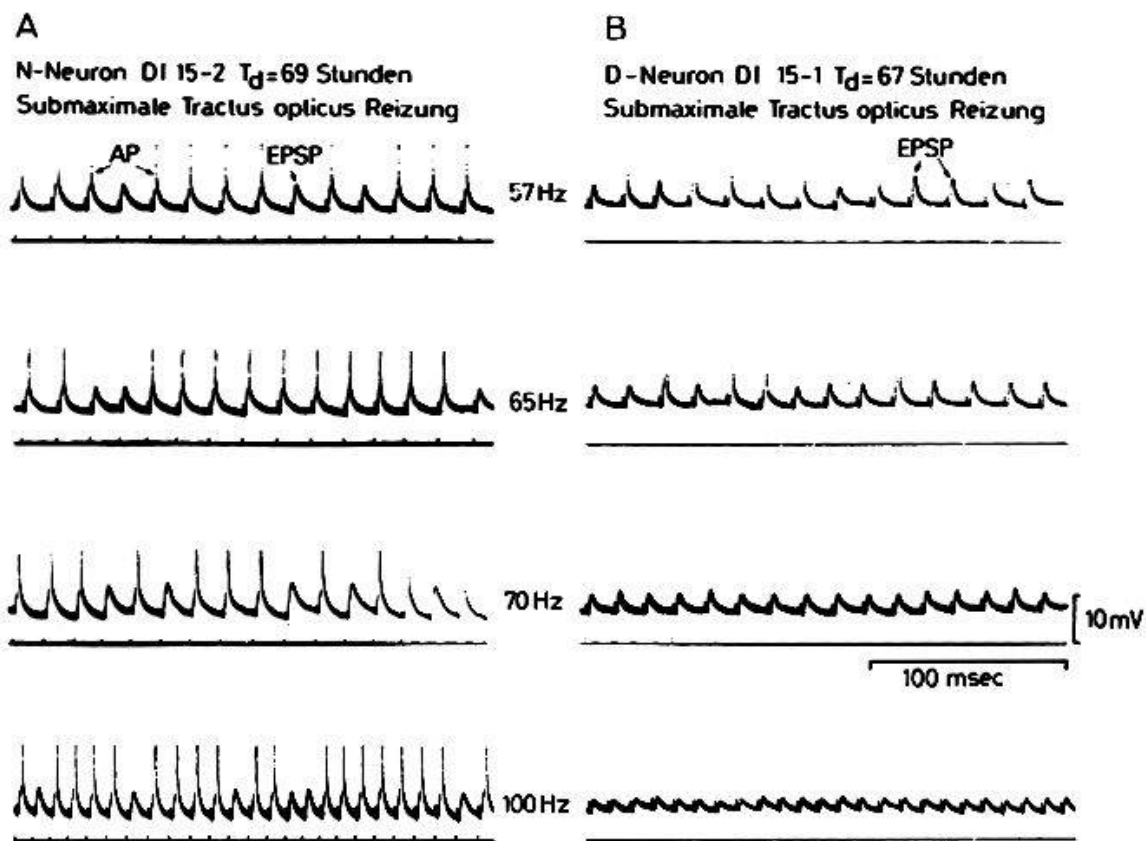


Abb. 11. Intrazelluläre Registrierung der Aktionspotentiale und der exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSP) einer CGL-Hauptzelle der N-Gruppe (A) und der D-Gruppe (B) bei submaximaler elektrischer Reizung des ipsilateralen Tractus opticus mit 4 verschiedenen Reizfrequenzen (57–100 Reize·sec<sup>-1</sup>). Während bei dem Neuron der N-Gruppe die EPSP-Amplitude und das Verhältnis Reizzahl/Aktionspotentiale im dargestellten Frequenzbereich etwa konstant bleibt, fällt bei dem Neuron der D-Gruppe die EPSP-Amplitude mit zunehmender Reizfrequenz ab. Bei stärkerer Streuung der EPSP-Amplitude wird dann kein überschwelliges Aktionspotential mehr ausgelöst.

Während bei den Neuronen der N-Gruppe in einem Frequenzbereich unterhalb von 50–120 Reizen·sec<sup>-1</sup> die durch supramaximale Opticusreizung ausgelösten EPSP immer hoch genug waren, ein postsynaptisches Aktionspotential auszulösen, entstanden an Neuronen der D-Gruppe stark in der Amplitude schwankende EPSP, die häufig unterschwellig blieben und mit der Reizfrequenz und der Dauer von Serienreizen kleiner wurden. Dieses Verhalten erklärt die oben beschriebenen Veränderungen der *Frequenzdiagramme* von Neuronen der D-Gruppe.

Die Abhängigkeit der *Amplitude* und des zeitlichen Verlaufs unterschwelliger EPSP von der Opticusreizfrequenz wurde mittels eines Computerprogramms näher untersucht. Es wurden alle EPSP mit einer zeitlichen Auflösung von 0,1 msec gespeichert und aus diesen Daten ein *mittleres EPSP* nebst den Standardabweichungen der Amplitudenwerte zu jedem Zeitpunkt berechnet (Abb. 12 [4]). Nach dieser Datenreduktion konnten die EPSP von Zellen der D-Gruppe und der N-Gruppe miteinander verglichen werden. Beispiele dafür sind in Abb. 13 dargestellt. Während für die CGL-Zellen der

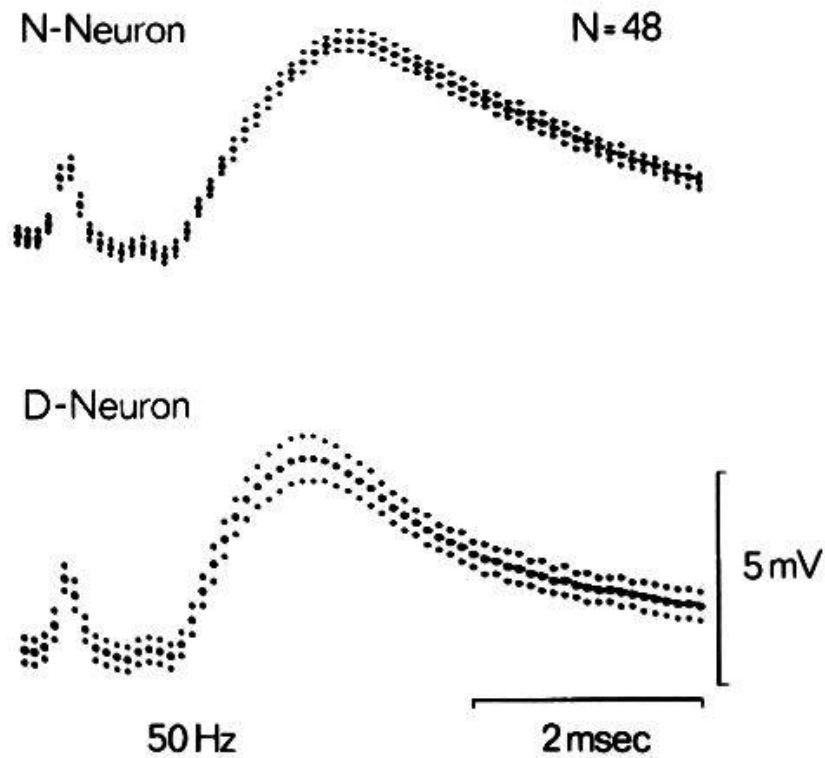


Abb. 12. Mittelwert (48 Einzelmessungen) und Standardabweichung des EPSP eines CGL-Neurons der N-Gruppe und der D-Gruppe. Elektrische Reizung des Tractus opticus mit 50 Reizen  $\cdot$  sec $^{-1}$ . Degenerationszeit 67 Std. Das EPSP des Neurons der D-Gruppe zeigt eine signifikant stärkere Streuung.

#### Latenzklasse - I - Neurone

- I 3-1 (-55 mV) N-Neuron
- DI15-2 (-30 mV) N-Neuron
- DI 4-6 (-50 mV) 81h15 min
- DI15-1 (-45 mV) 67h15 min

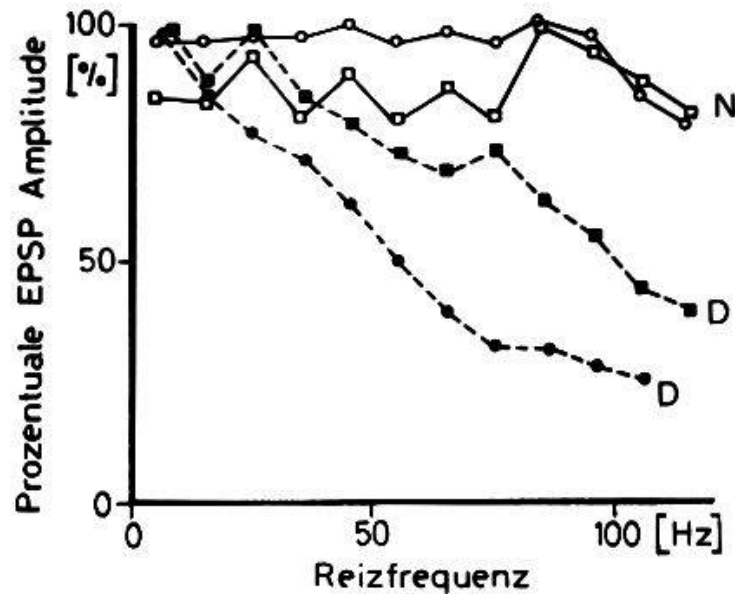


Abb. 13. Abhängigkeit der EPSP-Amplitude (Prozentwerte, Ordinate) von der Reizfrequenz der elektrischen Tractus-opticus-Reizung. Intrazelluläre Registrierung von 2 Neuronen der N-Gruppe und der D-Gruppe (Latenzklasse I).

N-Gruppe die EPSP-Amplitude in einem Frequenzbereich unter 120 Reizen  $\cdot$  sec<sup>-1</sup> nicht oder nur geringfügig von der Reizfrequenz abhängig war, nahm für Zellen der D-Gruppe die mittlere EPSP-Amplitude mit der Reizfrequenz oberhalb von 10–30 Reizen  $\cdot$  sec<sup>-1</sup> ab. Die Amplitude eines EPSP hängt von der Menge des ausgeschütteten synaptischen Transmitters und der Empfindlichkeit der subsynaptischen Membran ab. Daher lässt sich aus den in Abb. 13 dargestellten Befunden folgendes schliessen: *Nach längerer Dauer (>24 Std.) der Unterbrechung des Axoplasmaflusses nimmt die Menge des pro Aktionspotential ausgeschütteten Transmitters oder die Empfindlichkeit der subsynaptischen Membran für den ausgeschütteten Transmitter ab.* Dieser Effekt tritt besonders deutlich bei hochfrequenter Aktionspotentialfolge an der Membran der synaptischen Endstruktur auf.

Aus den bisher mit intrazellulären Registrierungen an CGL-Zellen der D- und der N-Gruppe erhaltenen Resultaten kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, ob auch die postsynaptische Membran der CGL-Zellen mit dem Verlauf der präsynaptischen Degeneration ihre elektrischen Eigenschaften ändert. Sollten solche Änderungen vorhanden sein, so beeinflussen sie jedoch nicht den relativen zeitlichen Verlauf der EPSP und den zeitlichen Verlauf sowie die Amplitude der Aktionspotentiale von CGL-Zellen.

#### *7. Korrelationen zwischen elektrophysiologisch und elektronenmikroskopisch gemessenen Zeichen der Degeneration*

Die synaptischen Bläschen enthalten mit hoher Wahrscheinlichkeit den synaptischen Transmitter und spielen eine wichtige Rolle für die Quantennatur der synaptischen Signalübertragung [1, 16]. Diese Hypothese wird durch unsere Befunde paralleler Veränderungen des synaptischen Bläschen-systems und der neurophysiologisch messbaren synaptischen Signalübertragung im Verlauf der axonalen Degeneration gestützt. Zwischen den in Abschnitt 2 beschriebenen elektronenoptischen Befunden und den elektrophysiologischen Resultaten bestehen sehr enge Korrelationen. Ein Beispiel dafür ist Abb. 14, in der als neurophysiologischer Parameter die Standardabweichung der Reizantwortlatenz nach Opticusreizung mit verschiedenen morphologischen Parametern korreliert ist. Ähnliche enge Korrelationen ergaben sich auch zwischen den Mittelwerten der anderen elektrophysiologischen Befunde und den elektronenoptischen Daten. Tabelle 1 gibt die Korrelationskoeffizienten dafür an. Daraus leiten wir folgende Hypothesen ab:

a) Die synaptische Signalübertragung in normalen bzw. degenerierenden Kontakten zwischen den Sehnervenaxonen und den CGL-Zellen ist zeitlich um so präziser, je mehr synaptische Bläschen in den synaptischen Endstrukturen, insbesondere nahe der subsynaptischen Membran, vorhanden sind.

b) Nimmt die Zahl der Mitochondrien und der synaptischen Bläschen in den synaptischen Endstrukturen ab, so erhöht sich die *Erschöpfbarkeit* der synaptischen Signalübertragung.

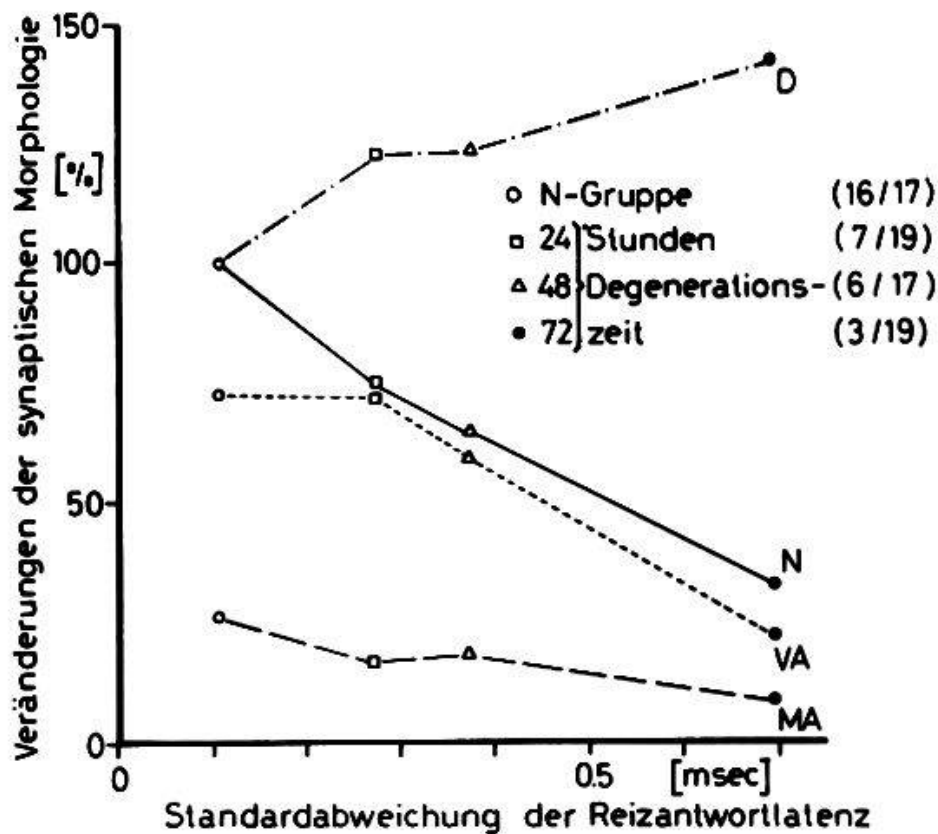


Abb. 14. Beispiel für die Korrelation der mit morphologischen Methoden (Abb. 3) und mit elektrophysiologischen Methoden erhobenen Daten an degenerierenden Synapsen. Eine näherungsweise lineare Korrelation besteht zwischen dem mittleren Durchmesser der synaptischen Bläschen (D) und der Standardabweichung der Latenzzeiten. Eine ähnlich lineare Korrelation gilt zwischen diesem Wert und der Vesikelzahl (N). Ausserdem sind die Werte für die mittlere Fläche der synaptischen Vesikel (VA) und der Mitochondrien (MA) dargestellt.

Tabelle 1

Lineare Korrelationskoeffizienten. Korrelationen zwischen den Mittelwerten der morphologischen Daten (horizontal) und den Mittelwerten der elektrophysiologischen Daten (vertikal)

	$\bar{D}$	$\bar{N}$	$\bar{VA}$	$\bar{MA}$
$\bar{V}_L$	+0,95	-0,99	-0,95	-0,96
$\bar{F}_{60}$	-0,95	+0,95	+0,78	+0,91
$\bar{PN}$	-0,95	+0,94	+0,74	+0,91

c) Die obere Frequenzgrenze der synaptischen Signalübertragung ist positiv mit der Zahl der in der Synapse vorhandenen synaptischen Bläschen und Mitochondrien korreliert.

d) Die morphologisch feststellbare Variabilität der Grösse der synaptischen Bläschen und die Reduktion der Bläschenzahl im Verlauf der Degeneration bewirkt eine Zunahme der Variabilität der EPSP von CGL-Zellen.

## Zusammenfassung

1. Die morphologischen Veränderungen synaptischer Endstrukturen von Opticusaxonen an Zellen des *Corpus geniculatum laterale* (CGL) der Katze wurden während verschiedener Stadien der Degeneration (maximal 96 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses) gemessen. Bereits 24 Std. nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses nahm das Volumen der degenerierenden synaptischen Endigungen geringfügig zu und die Zahl der synaptischen Bläschen ab. Mit weiterem Fortschreiten der Degeneration verminderten sich ausser den Bläschen auch die Mitochondrien, wobei der mittlere Bläschendurchmesser anstieg und die Variabilität der Bläschengrösse zunahm. Neugebildete Neurofilamente füllten den Raum aus, der im Verlauf der Degeneration von Bläschen und Mitochondrien frei wurde.

2. Durch *extrazelluläre* Ableitungen der Aktionspotentiale einzelner Axone der Sehstrahlung und durch *intrazelluläre* Messungen von den Zell-somata der Hauptzellen des CGL wurde die Signalübertragung durch Opticussynapsen in verschiedenen Degenerationsstadien an encéphale-isolé-Katzen gemessen.

3. Mit der Degenerationsdauer der präsynaptischen Axone erhöhte sich die statistische Fluktuation der synaptischen Signalübertragung. Die EPSP von CGL-Zellen zeigten mit zunehmender Degenerationszeit eine vermehrte Variabilität ihrer Amplitude, während der zeitliche Verlauf der EPSP nicht signifikant durch die axonale Degeneration verändert wurde. Die Latenzzeit der *postsynaptischen Aktionspotentiale* der CGL-Neurone schwankte um so stärker, je länger die präsynaptische axonale Degeneration andauerte.

4. Die *obere Frequenzgrenze* für die Signalübertragung durch Opticussynapsen an CGL-Zellen war um so niedriger, je länger der Axoplasmafluss in den Opticusfasern unterbrochen war.

5. Die Signalübertragung durch degenerierende synaptische Kontakte zeigte eine vermehrte Erschöpfbarkeit, was durch Abnahme des zur Verfügung stehenden synaptischen Transmitters erklärt werden kann.

6. Alle genannten elektrophysiologischen Zeichen der Degeneration waren an CGL-Neuronen der Latenzklasse II früher festzustellen als an Neuronen der Latenzklasse I. Daraus folgt, dass der zeitliche Verlauf der Degeneration nach Unterbrechung des Axoplasmaflusses nicht nur von der *Distanz* zwischen der Durchtrennungsstelle und der synaptischen Endstruktur abhängig ist, sondern auch vom *Durchmesser* des degenerierenden Axons.

7. Kontrollexperimente ergaben, dass die beschriebenen Veränderungen der synaptischen Signalübertragung im Verlauf der Degeneration nicht durch eine Blockierung der präsynaptischen Aktionspotentiale im Verlauf der Axone des Tractus opticus bedingt waren.

8. Die elektrophysiologischen Befunde sind mit den Veränderungen der Ultrastruktur der degenerierenden Synapsen eng korreliert. Vor allem die Zahl der synaptischen Bläschen, ihre mittlere Fläche innerhalb der synaptischen Endstruktur und die Zahl der Mitochondrien bestimmen neben der

räumlichen Verteilung der Bläschen innerhalb der Synapse offensichtlich die elektrophysiologisch messbaren Eigenschaften der synaptischen Signalübertragung.

### Résumé

1. Les modifications morphologiques des terminaisons synaptiques des fibres du nerf optique ont été mesurées dans le corps genouillé latéral à divers stades de la dégénération (au plus tard 96 h après l'interruption du flux axoplasmique). 24 h après interruption du flux axoplasmique l'on remarqua une discrète augmentation de volume des terminaisons synaptiques en voie de dégénération et le nombre des vésicules synaptiques diminua. Dans les stades ultérieurs de la dégénération axonale le nombre des vésicules synaptiques et des mitochondries diminua, tandis que le diamètre moyen des vésicules augmenta ainsi que les variations de grandeur. A l'intérieur des terminaisons en voie de dégénération l'on vit apparaître des neurofilaments.

2. On mesura la transmission des signaux dans les fibres du nerf optique en train de dégénérer à l'aide de dérivations extracellulaires des potentiels d'action de fibres isolées de la région optique et par dérivation intracellulaire des cellules de relais du corps genouillé, et ceci à divers stades de dégénération.

3. Au cours de la dégénération, la fluctuation statistique des transferts synaptiques va en augmentant, ainsi que l'amplitude des potentiels d'excitation des synapses (EPSP) présente une variabilité plus grande, le temps de passage des EPSP ne présentant toutefois pas de changement significatif. Le temps de latence des potentiels d'action postsynaptiques dans certaines cellules du genou caudé devient également plus variable.

4. Le seuil des fréquences pour le transfert d'un signal entre les terminaisons d'un nerf optique et certaines cellules du genou caudé est abaissé, en proportion de la durée de l'interruption du flux axoplasmique dans les fibres présynaptiques.

5. Le transfert synaptique des terminaisons en train de dégénérer se caractérise par un épuisement prononcé. Ce phénomène a pu facilement être mis en évidence en répétant les irritations optiques. Il peut être expliqué par une réduction des réserves de transmetteur dans les terminaisons nerveuses.

6. Les signes électrophysiologiques de dégénération ont pu être mis en évidence dans les cellules géniculaires de la classe de latence II, avant celles de la classe I. On peut en conclure que l'évolution de la dégénération terminale après interruption du flux axoplasmique dépend non seulement de l'endroit de l'interruption et de la terminaison synaptique, mais aussi du diamètre des fibres dégénérées.

7. Les résultats des expériences de contrôle semblent confirmer le fait que les modifications dans la transmission synaptique des signaux, qu'on peut observer lors de la dégénération de l'axon présynaptique, ne sont pas dues à une interruption de la transmission électrique le long du nerf optique.

8. On trouve une corrélation évidente entre les modifications ultrastructurales des synapses qui dégénèrent et les changements électrophysiologiques mesurables dans le transfert du signal. Le nombre, la grandeur et la répartition des vésicules, ainsi que le nombre des mitochondries à l'intérieur d'une terminaison nerveuse sont apparemment des facteurs qui déterminent les caractères électrophysiologiques mesurables des transferts synaptiques.

### **Riassunto**

1. Furono misurate le modificazioni morfologiche delle terminazioni sinattiche delle fibre del nervo ottico all'interno del corpo genicolato laterale a diversi stadi di degenerazione (al massimo 96 ore dopo l'interruzione del flusso assoplasmico). 24 ore dopo l'interruzione del flusso assoplasmico, il volume delle terminazioni sinattiche in via di degenerazione aumenta leggermente ed il numero delle vescicole sinattiche e dei mitocondri all'interno delle terminazioni sinattiche diminuisce, mentre il diametro medio delle vescicole e la variabilità del loro volume aumenta; i neurofilamenti appaiono tra le terminazioni in via di degenerazione.

2. La trasmissione dei segnali a partire dalle terminazioni del nervo ottico in via di degenerazione è stata misurata a diversi stadi del processo degenerativo grazie alla registrazione extracellulare dei potenziali di azione di singole fibre della radiatio optica ed a registrazioni intracellulari a livello di cellule «relais» del corpo genicolato laterale.

3. La fluttuazione statistica del segnale di trasmissione sinattico aumenta con il grado di degenerazione del cilindrasse presinattico. L'ampiezza del potenziale d'eccitazione postsinattico della cellula del corpo genicolato laterale rivela una accresciuta variabilità, se il tempo di degenerazione aumenta, mentre la durata del potenziale d'eccitazione postsinattico non si modifica in modo significativo. Il periodo di latenza dei potenziali di azione postsinattici dei singoli neuroni del corpo genicolato laterale dimostra una più grande variabilità con la progressione della degenerazione del cilindrasse presinattico.

4. Più lungo è il tempo di interruzione del flusso assoplasmico presinattico, più basso è il limite superiore della frequenza necessaria alla trasmissione del segnale delle terminazioni del nervo ottico a livello delle singole cellule del corpo genicolato laterale.

5. La trasmissione dei segnali a livello delle terminazioni sinattiche in via di degenerazione è caratterizzata da una pronunciata tendenza all'esaurimento. Questo fenomeno si rivela facilmente nella risposta a stimoli ripetuti del nervo ottico. Ciò si spiega nella riduzione dei luoghi di trasmissione disponibili all'interno delle terminazioni.

6. Tutti i segni elettrofisiologici di degenerazione si osservano più precocemente nei neuroni del corpo genicolato laterale della classe di latenza II che in quelli della classe di latenza I. Si può quindi concludere che la durata del processo degenerativo a livello della terminazione dopo interruzione del

flusso assoplasmico non dipende solo dalla distanza tra il luogo di interruzione e la terminazione sinattica, ma pure dal diametro del cilindrase in via di degenerazione.

7. I risultati di esperienze di controllo confermano l'ipotesi che le modificazioni nella trasmissione del segnale sinattico osservate durante il processo di degenerazione del cilindrase presinattico non sono causate dall'interruzione della conduzione dei potenziali d'azione presinattici lungo i cilindrassi del nervo ottico.

8. Si è trovata una stretta correlazione tra le modificazioni ultrastrutturali delle sinapsi in via di degenerazione e le caratteristiche della trasmissione sinattica dei segnali misurabili elettrofisiologicamente. Specialmente il numero delle vescicole sinattiche, il loro volume, il numero dei mitocondri e la distribuzione nello spazio delle vescicole all'interno delle terminazioni sono da considerare come fattori che determinano le caratteristiche della trasmissione del segnale sinattico misurabili elettrofisiologicamente.

### Summary

1. Morphological changes of the synaptic endings of optic tract fibers within the CGL were measured at different stages of degeneration (maximal 96 h after interruption of the axoplasmic flow). 24 h after interruption of the axoplasmic flow the volume of the degenerating synaptic endings increased slightly and the number of synaptic vesicles was reduced. With further progress of axonal degeneration the number of synaptic vesicles and the mitochondria within the synaptic endings decreased, while the average diameter of the synaptic vesicles and the variability of the size of the vesicles increased. Neurofilaments appeared within the degenerating terminals.

2. The signal transmission by degenerating optic nerve terminals was measured at different levels of degeneration by extracellular recordings of the action potentials of single fibers of the optic radiation and by intracellular recordings from CGL-relais-cells.

3. The statistical fluctuation of the synaptic signal transmission increased with the time of the presynaptic axonal degeneration. The amplitude of CGL cell EPSP showed an increased variability as the time of degeneration increased while the time course of the EPSPs was not significantly changed. The latency of postsynaptic action potentials of single CGL-neurons increased in variability with progressing time of presynaptic axonal degeneration.

4. The upper frequency limit for the signal transfer by optic nerve terminals at single CGL-cells was the lower the longer the time of interruption of the presynaptic axoplasmic flow.

5. The signal transmission by degenerating synaptic terminals was characterized by a pronounced exhaustability. This phenomenon was easily discovered in the response to frequent optic nerve stimuli. It is explained by a reduction of the synaptic transmitter available within the terminals.

6. All electrophysiological signs of degeneration were observed earlier in CGL neurons of the latency class II than in CGL-neurons of the latency class I. Therefore one can conclude that the time course of terminal degeneration after interruption of the axoplasmic flow was not only depending on the distance between the locus of interruption and the synaptic terminal but also on the diameter of the degenerating axon.

7. The results of control experiments support the assumption that the changes of the synaptic signal transmission observed during degeneration of the presynaptic axon were not caused by interruption of the conduction of presynaptic action potentials along the axons of the optic tract.

8. A close correlation between the ultrastructural changes of degenerating synapses and the electrophysiologically measurable properties of synaptic signal transfer was found. Especially the number of the synaptic vesicles, the vesicle size, the number of mitochondria and the spatial distribution of vesicles within the terminals are considered to be factors which determine the electrophysiological measurable properties of the synaptic signal transfer.

1. Akert K.: Dynamic aspects of synaptic ultrastructure. *Brain Res.* 49, 511–518 (1973).
2. Bishop P. O., Jeremy D. und Lance J. W.: The optic nerve. Properties of a central tract. *J. Physiol. (Lond.)* 121, 415–432 (1953).
3. Cornehlis U.: Reaktionen einzelner Neurone im optischen Cortex der Katze nach elektrischen Doppelreizen des Nervus opticus. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 268, 52 (1958).
4. Eysel U. Th.: Postsynaptic potentials in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 343, R. 91 (1973).
5. Eysel U. Th.: A quantitative study of postsynaptic potentials in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Brain Res.* 1974 (in Vorbereitung).
6. Eysel U. Th. und Grüsser O.-J.: Postsynaptic potentials and the effect of terminal degeneration in the lateral geniculate body of the cat. *Brain Res.* 1974 (in Vorbereitung).
7. Eysel U. Th. und Grüsser O.-J.: Simultaneous recording of pre- and postsynaptic potentials during terminal degeneration of optic tract fiber input to the cat lateral geniculate nucleus. *Brain Res.* 1974 (in Vorbereitung).
8. Eysel U. Th., Grüsser O.-J. und Pecci Saavedra J.: Signal transmission through degenerating synapses in the lateral geniculate body of the cat. *Brain Res.* 1974 (im Druck).
9. Fentress J. C. und Doty R. W.: Effect of tetanisation and enucleation upon excitability of visual pathways in squirrel monkeys and cats. *Exp. Neurol.* 30, 535–554 (1971).
10. Freund H.-J.: Neuronal mechanisms of the lateral geniculate body, in: *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VII, 3 B, S. 177–246. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1973.
11. Grüsser O.-J. und Grützner A.: Reaktionen einzelner Neurone des optischen Cortex der Katze nach elektrischen Reizserien des Nervus opticus. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 197, 405–432 (1958).
12. Grüsser O.-J., Hellner K. A. und Grüsser-Cornehlis U.: Die Informationsübertragung im afferenten visuellen System. *Kybernetik* 1, 175–192 (1962).
13. Guillery R. W.: The organization of synaptic interconnections in the laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Z. Zellforsch.* 96, 1–38 (1969).

14. Howe J. F. und Loeser J. D.: The time course of functional alterations in degenerating dorsal column afferents to lateral cuneate nucleus. *Exp. Neurol.* 49, 731-741 (1973).
15. Joseph B. S.: Somatofugal events in Wallerian degeneration: a conceptual overview. *Brain Res.* 59, 1-18 (1973).
16. Katz B.: The release of neural transmitter substances. Liverpool University Press, Liverpool 1969.
17. Kostyuk P. G.: Functional changes during degeneration of central synapses, in: The effect of use and disuse on neuromuscular function (hg. von E. Gutman und P. Hnik), S. 291-304. Elsevier, Amsterdam 1963.
18. Minkowski M.: Über den Verlauf, die Endigung und die zentrale Repräsentation von gekreuzten Sehnervenfasern bei einigen Säugetieren und beim Menschen. *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.* 6, 201-252 (1920).
19. Pecci Saavedra J., Vaccarezza O. L., Reader T. A. und Pasqualini E.: Synaptic transmission in the degenerating lateral geniculate nucleus: an ultrastructural and electrophysiological study. *Exp. Neurol.* 26, 607-620 (1970).
20. Pecci Saavedra J., Vaccarezza O. L., Reader T. A. und Pasqualini E.: Ultrastructural and electrophysiological aspects of denervated synapses in the lateral geniculate nucleus. *Vision Res. Suppl.* 3, 229-238 (1971).
21. Singer W. und Dräger U.: Postsynaptic potentials in relay neurons of cat lateral geniculate nucleus after stimulation of the mesencephalic reticular formation. *Brain Res.* 41, 214-220 (1972).
22. Szentagothai J., Hamori J. und Tömböl T.: Degeneration and electron microscope analysis of the synaptic glomeruli in lateral geniculate body. *Exp. Brain Res.* 2 283-301 (1966).
23. Szentagothai J.: Neuronal and synaptic architecture of the lateral geniculate nucleus, in: *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VII, 3 B, S. 141-176. Springer, Berlin/Heidelberg/New York 1973.
24. Titeca J.: Etude des modifications fonctionnelles du nerf au cours de sa dégénérescence wallérienne. *Arch. int. Physiol.* 41, 1-56 (1935).

Adresse des Autors: Prof. Dr. O.-J. Grüsser, Physiologisches Institut der Freien Universität Berlin, Arnimallee 22, D-1 Berlin 33.