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: 3 (1947-1948)

Heft: 2-3

Artikel: L'inhibition centrale

Autor: Wyss, Oscar A.M.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-306888

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: 12.07.2025

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

C. D. 612.801.1:612.816:612.822

Institut de Physiologie de l'Université de Genève

L'inhibition centrale

Par **Oscar A. M. Wyss**

On désigne par «inhibition» un processus actif capable d'arrêter ou de supprimer temporairement les manifestations (motrices, sécrétoires) d'une action excitatrice ou «dynamogène». Sur le plan périphérique, le mécanisme inhibiteur est fort bien connu dans la régulation végétative des organes à activité autonome, telle que l'inhibition parasympathique de la fonction cardiaque ou celle, sympathique, des activités intestinales. Certains muscles squelettiques d'invertébrés possèdent une innervation neuromusculaire inhibitrice foncièrement différente de leur innervation motrice. Cependant, chez les animaux à système nerveux plus hautement différencié, le mécanisme inhibiteur périphérique n'a été conservé que pour les fonctions de la vie végétative, tandis que dans le domaine de la vie animale, où les muscles du squelette ont complètement perdu leur activité autonome, l'inhibition est devenue une fonction exclusivement centrale.

L'inhibition centrale se manifeste aux différents niveaux du système nerveux. D'une façon générale, tout centre nerveux ou toute cellule nerveuse doit pouvoir subir ce que *Sherrington* a appelé l'état d'inhibition central (central inhibitory state, c.i.s.) et qui serait opposé à son état d'excitation central (central excitatory state, c.e.s.) indispensable à toute activité nerveuse. Mais comment ces mécanismes inhibiteurs, dont la nature centrale n'est guère discutée, sont-ils mis en jeu? C'est là une des questions les plus brûlantes de la neurophysiologie moderne; et c'est ici que de nouvelles découvertes expérimentales sont imminentes.

Chez les animaux supérieurs, le système nerveux somatique ou animal ne dispose pas de nerfs centrifuges inhibiteurs, ou fibres efférentes périphériques à action inhibitrice. Du côté afférent, l'existence de nerfs inhibiteurs, ou de seules fibres sensitives inhibitrices, est également fort douteuse et l'expérimentation neurophysiologique n'a jamais apporté de preuve irréfutable en faveur d'un système afférent à action uniquement inhibitrice. Même dans le domaine végétatif, les pressorécepteurs

d'origine cardio-aortique et sino-carotidienne ne sauraient être considérés comme système afférent à effet purement inhibiteur, abstraction faite de leur action dynamogène sur le centre inhibiteur du cœur et celui de la vasodilatation. Comme il est connu depuis longtemps pour le nerf de Cyon, celui-ci est aussi bien presseur que «dépresseur».

D'une façon tout à fait analogue, chaque fibre nerveuse afférente peut par principe remplir à la fois les deux fonctions, dynamogène et inhibitrice. Il dépend sans doute des connexions synaptiques centrales et probablement aussi du mode d'excitation physiologique, c'est-à-dire de la fréquence des influx afférents comme seul moyen disponible, si l'une ou l'autre de ces deux fonctions antagonistes prédomine. Le choix entre l'inhibition et la dynamogénie incombe donc à un arrangement de processus centraux, à une interaction entre différents centres nerveux, et en dernière instance, entre différentes terminaisons nerveuses centrales. Il existe, non pas des fibres nerveuses afférentes, excitatrices et inhibitrices, mais des centres nerveux dynamogènes et inhibiteurs, ainsi probablement que des synapses excitatrices et inhibitrices. Car les centres nerveux à action antagonistes ne pourraient influencer les centres effecteurs subordonnés qu'au moyen de points d'attaque correspondants, excitateurs et inhibiteurs.

Ces considérations d'ordre général, bien que basées sur une interprétation logique de constatations expérimentales, n'apportent encore rien à l'explication du mécanisme de l'inhibition centrale. Peu importe que celle-ci soit associée au phénomène d'inhibition dit de *Wedenski*, à l'interférence d'influx nerveux convergeant vers les mêmes neurones, au développement par sommation temporelle ou spatiale d'une période réfractaire ou subnormale, à l'action de substances chimiques spécifiques, à l'anélectrotonus; qu'elle soit appelée difficilitation, extinction, suppression, sans même revenir sur l'ancien terme de «fatigue centrale». Il s'agit là sans doute de plusieurs phénomènes de nature différente, parmi lesquels la vraie inhibition active ne constitue qu'un cas particulier. Mais celui-ci est de toute première importance, car il est peut-être le mieux défini des différents types d'inhibition: *l'inhibition active est la conséquence immédiate d'un processus excitateur agissant directement et d'une façon spécifique au niveau des cellules nerveuses dont le fonctionnement est inhibé.* C'est pourquoi on lui a attribué le nom d'inhibition *directe*. Mais on n'en sait pas davantage au sujet du mécanisme intime de cette inhibition directe et toute tentative d'explication basée sur l'existence encore fort discutée de synapses spécifiques à structure et localisation particulières ne constitue à l'heure actuelle qu'une intéressante hypothèse de travail.

1° L'inhibition réflexe, étudiée au niveau spinal

Un premier exemple typique et simple d'inhibition centrale a été démontré expérimentalement par *Sherrington* et ses élèves (2, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 26, 42, 43), et par *Bremer* (8, 9, 10) et *Beritoff* (3, 4) dans le domaine du réflexe spinal. Un stimulus unique appliqué au bout central d'un nerf afférent (cutané) sectionné préalablement au niveau d'un membre peut non seulement déclencher la secousse réflexe dans les muscles fléchisseurs du même côté (= réflexe de flexion ipsolatéral), mais peut en même temps provoquer un relâchement considérable et de courte durée dans les muscles extenseurs ipsolatéraux. Cette inhibition rapide et passagère se manifeste sous forme d'une véritable «secousse inhibitrice» par rapport à une certaine activité tonique de base, qui est elle-même représentée soit par une contraction posturale, d'origine réflexe ou centrale, soit par la réponse motrice immédiate ou consécutive (after-discharge) d'un réflexe d'extension controlatéral. Conformément à cette inhibition du tonus des extenseurs, un seul stimulus afférent est à même de supprimer instantanément et pour une certaine durée – plus longue dans l'animal spinal (1 seconde) que dans l'animal décérébré (0,1 seconde) – la possibilité d'obtenir la réaction phasique d'un réflexe tendineux, tel que le réflexe patellaire.

Une inhibition semblable, mais moins efficace et plus brève, s'observe dans le tonus d'un muscle fléchisseur, à la suite d'un stimulus afférent controlatéral. La secousse réflexe d'un fléchisseur peut également subir l'inhibition consécutive à un stimulus unique controlatéral. De plus, une seule stimulation afférente provenant du même côté peut produire un effet inhibiteur analogue vis-à-vis d'un réflexe de flexion.

Ces constatations expérimentales démontrent qu'une stimulation artificielle, appliquée une seule fois à un nerf qui contient de nombreuses fibres afférentes, peut exercer par voie réflexe une action inhibitrice sur tous les muscles principaux du même membre et peut avoir un effet semblable au moins sur les muscles fléchisseurs du membre opposé. Au niveau spinal, cette *inhibition réflexe* joue donc le rôle d'une fonction générale et ubiquitaire, et son mécanisme est probablement très simple, aussi simple que celui des effets réflexes dynamogènes. Mais le fait que ces effets inhibiteurs s'obtiennent à la suite de stimuli uniques portant sur les nerfs centripètes ne permet pas encore d'en faire des réflexes monosynaptiques. Ce mécanisme éventuel extrêmement simple ne peut être démontré pour l'inhibition réflexe spinale qu'à l'aide de la mesure directe du délai synaptique correspondant, et ceci le plus près possible des motoneurones. C'est ainsi que *Lloyd* (27) et *Renshaw* (37) ont pu constater qu'une volée unique d'influx afférents d'origine ipsolatérale

arrivant dans la région des cornes antérieures de la moelle épinière peut rendre les motoneurones réfractaires vis-à-vis de l'action dynamogène d'autres excitations cellulipètes. L'inhibition centrale du niveau spinal est donc un processus réflexe capable d'emprunter la voie la plus courte et la plus directe. Son action est immédiate. C'est bien de l'inhibition directe.

Cependant, pour l'inhibition comme pour la dynamogénie, l'existence d'un mécanisme réflexe monosynaptique n'exclut en rien la participation au même réflexe de mécanismes de transmission plus compliqués, c'est-à-dire l'intervention de neurones intercalaires. Il est très probable que non seulement des collatérales de fibres afférentes d'origine périphérique, mais aussi les axones de certaines neurones intercalaires ont un effet inhibiteur direct au niveau des motoneurones. Dès lors, on peut supposer que les deux composantes de l'inhibition réflexe directe, l'une monosynaptique et l'autre pluri-neuronique, se complètent mutuellement, la première assurant la mise en jeu immédiate de l'effet inhibiteur, la seconde lui permettant de se maintenir pendant un certain laps de temps. Car l'activité des neurones intercalaires tend plutôt à se prolonger sous forme de l'«after-discharge», alors que les motoneurones obéissent plus strictement à l'arrivée et à la cessation des influx nerveux cellulipètes, aussi bien excitateurs qu'inhibiteurs.

L'inhibition réflexe directe en tant qu'étudiée à l'aide de stimuli afférents uniques, agissant au niveau spinal, permet déjà de reconnaître la première signification physiologique de ce phénomène expérimental. *Lloyd* a montré que l'inhibition directe monosynaptique est étroitement liée au système des réflexes proprioceptifs. Les fibres sensitives provenant des tensiorécepteurs d'un muscle squelettique inhibent directement les motoneurones des muscles antagonistes agissant sur la même jointure, tandis qu'elles facilitent le fonctionnement des motoneurones du même muscle et de ses synergistes immédiats. Ainsi se trouvent confirmés dans un cas particulièrement net, non seulement le principe, mais aussi le dispositif, de l'innervation réciproque proposés par *Sherrington* il y a plus de quarante ans.

Une inhibition directe de motoneurones s'obtient également, comme l'a montré *Renshaw* (37), à la suite d'une volée d'influx antidromes envoyée dans des motoneurones avoisinants. Il s'agit probablement d'un processus synaptique basé sur l'existence de fibres collatérales récurrentes. L'effet se produit avec un délai synaptique extrêmement court, comparable à celui du réflexe monosynaptique des fibres afférentes. *Renshaw* a trouvé cette inhibition intermotoneuronique le plus régulièrement en examinant deux branches motrices innervant le même muscle. Ne

serait-il pas logique d'admettre que ce mécanisme inhibiteur le plus direct joue un rôle physiologique dans la coordination motrice intime d'un seul muscle ?

L'analyse quantitative du processus de l'inhibition centrale déclenché par un premier stimulus «inhibiteur» et contrôlé par un second stimulus «excito-moteur», a permis de mesurer le temps que met cet état inhibiteur pour se développer et disparaître ensuite. Les derniers travaux de *Lloyd* ont abouti à un résultat remarquable. Dans le réflexe monosynaptique, l'état d'inhibition du motoneurone évolue sans latence perceptible à partir de l'arrivée de la volée unique des influx afférents au niveau de la corne antérieure. Il atteint son maximum au cours de la première milliseconde et décroît immédiatement après en suivant une courbe exponentielle d'environ 4 millisecondes de constante de temps, s'épuisant pratiquement après un centième de seconde. Le processus est sensiblement le même pour les motoneurones des extenseurs que pour ceux des fléchisseurs et la courbe de dissipation de l'état d'inhibition correspond de très près à celle qu'on obtient pour la facilitation des motoneurones. Il s'agit là sans doute d'une constante cellulaire. L'état d'inhibition d'origine motoneuronique décrit par *Renshaw* suit une évolution à peu près semblable, mais environ cinq fois plus lente.

Sans disposer des moyens plus perfectionnés de la technique moderne, plusieurs auteurs, tels que *Samojloff* et *Kisseleff* (40), *Eccles* et *Sherrington* (20), *Bremer* et *Bonnet* (10), *Bernstein* (7) avaient déjà déterminé d'après le même principe des stimuli successifs et notamment pour le réflexe ipsolatéral de flexion, l'apparition et la disparition progressives de l'état d'inhibition central. Mais ces mesures antérieures avaient donné comme résultat des temps beaucoup plus longs, presque cent fois plus longs pour la période de développement et plus de dix fois plus longs pour le retour de la modification d'excitabilité imposée aux centres réflexes par un seul choc «inhibiteur». Le désaccord n'est qu'apparent et s'explique par le fait que pour le réflexe de flexion typique, la mise en jeu de neurones intercalaires est essentielle (*Lloyd*) et qu'elle est inévitable dans toute activation réflexe massive des fléchisseurs ou des extenseurs. Or les périodes de sommation et d'inhibition, d'évolution beaucoup plus lente, et qui ont été étudiées en détail dans les travaux cités ci-dessus, reflètent des propriétés fonctionnelles de certains neurones intercalaires. Ces processus neuroniques intermédiaires sont beaucoup plus puissants que l'attaque immédiate des motoneurones et tout ce qui se passe au niveau synaptique de ces derniers reste masqué par l'activité imposante des neurones intercalaires. Il convient peut-être d'ajouter que les connexions synaptiques de fibres afférentes sont cer-

tainement beaucoup plus nombreuses avec les neurones intercalaires qu'avec les motoneurones. De plus, la volée afférente provenant d'un stimulus «inhibiteur» controlatéral ne pourra jamais arriver aux motoneurones et agira exclusivement par l'entremise de l'activité des interneurones.

Les variations relativement lentes de l'excitabilité réflexe spinale consécutives à une volée afférente agissant avant tout sur les neurones intercalaires n'ont pas une signification aussi simple et précise qu'on peut l'admettre pour le processus inhibiteur direct démontré par *Lloyd* sur les motoneurones. Il est peu probable qu'il s'agisse d'un phénomène analogue d'inhibition directe ayant lieu au niveau des mêmes interneurons qui servent à la transmission réflexe de la composante excitomotrice. Aucune preuve expérimentale n'a été apportée jusqu'ici, qui nous engagerait à considérer de plus près cette première possiblité d'explication. En d'autres termes: une convergence de différentes afférences excitatrices et inhibitrices vers la surface réceptrice d'un seul et même neurone intercalaire semble inexistante et ne saurait d'ailleurs rendre compte de certaines observations relatives à l'influence parfois dominante de l'inhibition centrale. Tout porte à croire que cette convergence est réservée au «final common path» des motoneurones et qu'aucun mécanisme d'inhibition directe n'intervient sur le plan des interneurones.

Une autre possibilité serait d'entrevoir dans ces variations de l'excitabilité réflexe centrale des modifications périodiques post-réactionnelles de l'état d'excitabilité des neurones intercalaires. Cette hypothèse, proposée par *Hughes* et *Gasser* (23, 24) est fortement soutenue par les observations de ces auteurs et de *Hughes*, *McCouch* et *Stewart* (25), ainsi que de *Bremer* et *Bonnet* (10) sur les oscillations relativement lentes des potentiels électriques dérivés de la surface dorsale du segment spinal correspondant et qui proviennent selon toute apparence des neurones intercalaires de la corne postérieure. Ces potentiels ont été enregistrés à la suite de deux stimuli successifs, le premier conditionnant l'inhibition, le second explorant la réponse réflexe. Or il existe une relation étroite entre l'inhibition de la réaction réflexe et une diminution d'amplitude du potentiel spinal correspondant, qui, elle, est associée à une variation positive résiduelle, consécutive au stimulus précédent, «inhibiteur». L'inhibition centrale serait ainsi due à la subnormalité réactionnelle de certains neurones intercalaires, et en supposant un arrangement interneuronique approprié, *Hughes* et *Gasser* (24) et *Gasser* (23) arrivent à rendre compte de l'inhibition réflexe ainsi que de l'innervation réciproque des antagonistes, sans avoir recours au mécanisme de l'inhibition directe.

Les fluctuations périodiques de l'état d'excitation central provoquées par une excitation unique portant sur les neurones intercalaires d'un segment spinal ont été étudiées en détail par *Bernhard* (5). Elles montrent que l'inhibition centrale peut se produire d'une façon réitérée. Le mécanisme s'expliquerait suivant *Lorente de Nó* (28) par une excitation entretenue pendant un certain temps dans des circuits neuroniques fermés et faisant apparaître à plusieurs reprises un état de subnormalité dans des interneurones responsables de la transmission réflexe. Mais une périodicité intraneuronique dépendant du cycle d'excitabilité d'un neurone individuel et résultant d'une synchronisation de ces processus dans un nombre assez grand d'éléments semblables pourrait également donner une explication satisfaisante des phénomènes observés. Plus récemment, *Bernhard* (5) a démontré des variations de potentiels neuroniques synchrones avec l'activité automatique des antagonistes. Ici aussi, l'inhibition centrale serait due à la subnormalité réactionnelle neuronique, sans qu'il y ait attaque inhibitrice directe, soit de motoneurones, soit de neurones intercalaires.

On ne saurait assez insister sur le fait que l'analyse du comportement réflexe à l'aide de stimuli uniques appliqués aux différentes voies nerveuses afférentes et efférentes, ainsi qu'aux centres réflexes mêmes, peut bien déceler certains mécanismes caractéristiques, dont l'apparition est particulièrement facile et même favorisée par les modalités de la stimulation artificielle, mais qu'elle est encore loin d'être à même d'imiter ou de remplacer l'excitation physiologique. Il y a surtout deux points de vue qui méritent qu'on y attire l'attention. Le premier concerne le caractère itératif des excitations physiologiques. On en tient compte en employant la stimulation répétée et en étudiant les phénomènes de sommation temporelle et spatiale et d'une manière plutôt générale, de l'addition latente et manifeste. Le second touche un problème bien plus difficile. Les influx nerveux partant d'un stimulus artificiel, unique ou répété, forment en général une volée synchronisée, tandis que les afférences physiologiques sont par principe asynchrones et ne se synchronisent, ou ne prennent naissance comme salves synchronisées, que dans des cas spéciaux. Or nous savons que les centres nerveux peuvent réagir différemment à l'arrivée d'un certain nombre d'influx afférents par unité de temps, suivant que ceux-ci sont groupés par salves ou qu'ils atteignent les cellules au hasard. Il en résulte que, dans les cas où la technique de la stimulation électrique ne peut répondre à ces desiderata de la physiologie, elle doit céder la place à d'autres procédés de stimulation, quitte à reprendre l'excitation physiologique adéquate.

Plusieurs auteurs se sont attaqués au problème de l'inhibition réflexe

spinale à l'aide de la stimulation itérative, et quelques-uns l'ont étudié tout particulièrement en fonction de la fréquence des excitations afférentes. C'est ainsi que dans le domaine des réflexes spinaux, *Fröhlich* (21) et *Vészi* (45) ont obtenu plutôt un relâchement qu'une contraction réflexe, en stimulant un nerf afférent ou une racine dorsale avec des fréquences relativement élevées. L'action inhibitrice d'une augmentation de la fréquence des stimuli centripètes a ensuite été étudiée par *Beritov* et *Bakuradze* (4) et par *Bernhard* et *Skoglund* (6) chez le mammifère et notamment par *Croisier* (16) chez la grenouille. Lorsque la cadence des stimuli est relativement lente, l'excitation afférente produit un tétanos réflexe et il ne faut que rapprocher les stimuli pour que ce dernier s'affaiblisse progressivement (Fig. 1 A) jusqu'à disparaître complètement. Il réapparaît avec une diminution de la fréquence de stimulation, ou bien dans certains cas, et alors sous forme d'une contraction à contrecoup ou «rebound», après la cessation des stimuli. Dans l'excitation itérative, un phénomène d'inhibition centrale indiscutable peut donc se produire sur la base d'une sommation temporelle. Mais celle-ci est aussi spatiale, comme l'a montré *Brücke* (11, 12), au moyen de la stimulation «oscillante», c'est-à-dire en étudiant les interférences entre les influx afférents attaquant les centres par deux voies différentes. L'inhibition réflexe est plus prononcée avec une cadence alternante des deux volées afférentes qu'avec une cadence simultanée. L'expérience de *Brücke* a en outre donné la preuve que ce processus d'inhibition est localisé dans les centres nerveux. Il s'agit donc d'une vraie inversion de réaction réflexe, consécutive à une augmentation de la fréquence des influx afférents.

Toute tentative d'expliquer cette inversion réflexe due à la variation de fréquence des stimuli doit d'abord tenir compte des résultats obtenus avec la méthode des stimulations uniques et des chocs successifs. Il est, en effet, facile de prévoir une inhibition ipsolatérale du réflexe de flexion lorsque les stimuli appliqués à un seul nerf afférent se suivent à des intervalles qui correspondent à peu près à la période optimum de l'effet inhibiteur réalisé avec deux stimuli successifs. Les valeurs obtenues par *Eccles* et *Sherrington* (20) et par *Bremer* et *Bonnet* (10) sont de l'ordre de 30 millisecondes, ce qui reviendrait à une fréquence des volées centripètes d'environ 30 par seconde. Or, nous savons qu'au moins pour la grenouille (*Croisier*), l'inversion du réflexe ipsolatéral occupe à peu près cette région des fréquences. Mais même des fréquences plus basses ou plus élevées ne seraient pas du tout incompatibles avec la courbe de l'inhibition en fonction des intervalles, car cette dernière est très étalée par rapport à l'axe des temps; l'optimum de l'inhibition est assez large.

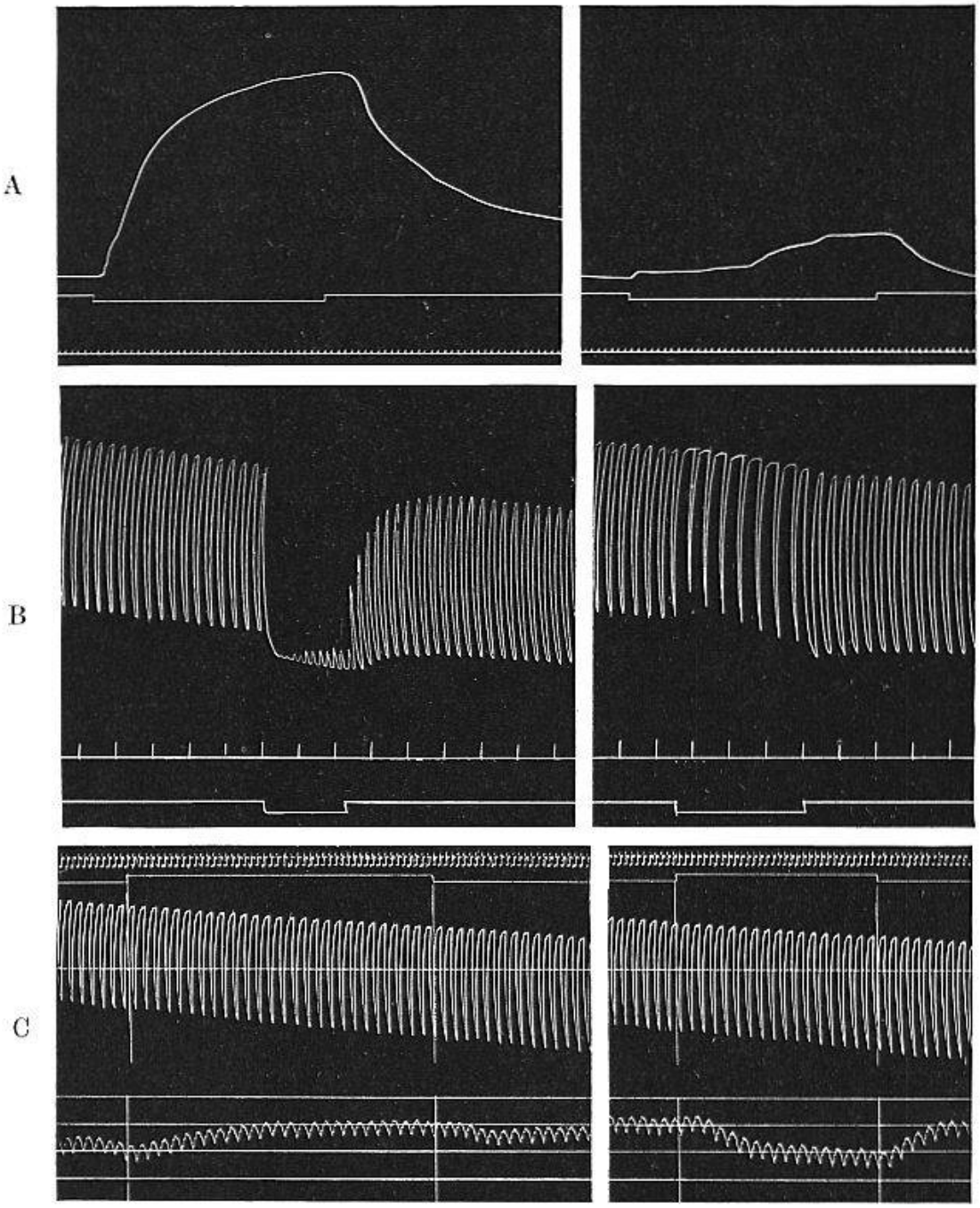

Fig. 1. Trois différents exemples d'inhibition réflexe, consécutive à l'augmentation de fréquence des excitations afférentes. A gauche, stimulation d'un nerf afférent à fréquence basse, à droite, à une fréquence plus élevée, l'intensité et la durée des stimuli restant les mêmes pour chaque cas.

A: Réflexe de flexion de la grenouille spinale, déclenché par la stimulation du bout central du nerf sciatiques et enregistré sur le muscle triceps crural. A gauche: effet dynamogène avec 10 stimuli par seconde. A droite: effet inhibiteur avec 50 stimuli par seconde. Temps en $^1/_5$ de seconde. (Original: *Croisier* [16]).

B: Réflexes respiratoires d'origine vagale, chez le lapin. Pneumogramme; inspiration vers le bas. A gauche: stimulation du vague afférent avec 35 stimuli par seconde; effet inspirateur dynamogène. A droite: stimulation avec 200 par seconde; effet expirateur, inhibiteur. Temps en 3 secondes (Original).

C: Réflexes circulatoires déclenchés par la stimulation du bout central du nerf aortique, chez le lapin. A gauche: effet presseur, dynamogène, avec 4 stimuli par seconde. A droite: effet dépresseur, inhibiteur, avec 16 stimuli par seconde. A remarquer, sur les figures, l'absence de toute modification respiratoire. Temps en 1 seconde. (Original: *Oberholzer* [34]; *Wyss, Hochstaetter* et *Oberholzer* [48]).

Il semble donc légitime d'associer le phénomène de l'inversion réflexe en fonction de la fréquence des stimuli afférents à la période de diminution de l'excitabilité réflexe centrale consécutive à un stimulus isolé. Cependant, cette association de deux observations expérimentales différentes n'éclaire pas davantage le mécanisme neuronique ou interneuronique, qui est à la base de cette manifestation spinale de l'inhibition centrale. La grande variabilité, d'une préparation à l'autre, non seulement de la courbe de l'effet inhibiteur en fonction de l'intervalle entre les deux stimulations, mais aussi de la région des fréquences, où l'inversion réflexe a lieu, est un argument valable contre toute hypothèse, qui cherche à expliquer ces phénomènes de sommation et d'inhibition centrales par des processus élémentaires ayant lieu au niveau des mêmes neurones. Il faut plutôt envisager un agencement interneuronique, où différents éléments cellulaires sont préposés aux différentes composantes fonctionnelles. En admettant l'existence de deux espèces de neurones intercalaires, les uns régissant la fonction dynamogène, les autres celle de l'inhibition, l'on pourrait plus aisément rendre compte de certains phénomènes observés. Mais une preuve directe, physiologique ou même anatomique, ou histologique en faveur de deux groupes antagonistes de neurones intercalaires n'a pas été apportée jusqu'ici pour les centres réflexes spinaux. L'analogie avec un dispositif interneuronique strictement séparé pour les effets excitateur et inhibiteur, découvert par *Wyss* et collaborateurs (1, 35, 46, 47) pour le niveau bulbaire, est toutefois très suggestive et sans doute est-il indiqué d'envisager ce principe aussi pour le niveau spinal. Il serait peut-être à concevoir d'une façon un peu plus large, surtout du fait que dans le réflexe spinal, la probabilité d'une transmission monosynaptique est plus grande que dans le domaine des réflexes respiratoires d'origine vagale.

2° *L'inhibition réflexe, étudiée au niveau bulbaire*

Un cas analogue d'inversion réflexe en fonction de la fréquence des excitations afférentes avait déjà été signalé en 1910 par *Schulgin* (41) pour l'effet respiratoire résultant d'une stimulation du bout central du nerf vague cervical. Le même phénomène a plus tard été redécouvert par *Rice* (38, 39) et par *Wyss* (46) et a été étudié en plus grand détail par ce dernier. La stimulation du vague à fréquence basse produit un effet inspirateur surtout caractérisé par une augmentation du tonus inspirateur du diaphragme et des autres muscles inspirateurs. La même stimulation à des fréquences plus élevées, au contraire, déclenche le phénomène antagoniste, à savoir un effet expirateur caractérisé, lui, par une diminution du tonus du diaphragme et des muscles inspirateurs. Il

s'agit donc bien d'un effet dynamogène, qui par suite d'un simple rapprochement des stimuli se transforme en effet inhibiteur (Fig. 1 B). Dans ce cas particulier, des réflexes respiratoires d'origine vagale, un centre réflexe *inhibiteur* de l'innervation inspiratoire et responsable des effets réflexes expiratoires a été localisé au niveau du bulbe, étant nettement séparé du centre réflexe dynamogène, inspirateur (*Wyss*, *Andereggen* et *Oberholzer* [1, 35, 47]). Ces deux centres réflexes sont localisés dans la substance grise de la formation réticulée dorsale adjacente aux faisceaux solitaire et parasolitaire, à un niveau un peu plus élevé (2 millimètres chez le lapin), pour l'effet expirateur ou inhibiteur, que pour l'effet inspirateur, ou excito-moteur. De ces observations anatomo-physiologiques, on peut conclure que les différents processus de sommation centrale permettant la discrimination entre les effets dynamogène et inhibiteur doivent être attribués non seulement à différents mécanismes synaptiques au niveau des neurones effecteurs ou motoneurones eux-mêmes, mais aussi à des centres réflexes intermédiaires antagonistes disposant, probablement, de propriétés anatomiques et fonctionnelles différentes. Il existe d'une part des neurones intercalaires, dont l'activation réflexe, ou la stimulation artificielle directe, détermine l'inhibition des mouvements inspiratoires, et d'autre part, des neurones intercalaires qui, par voie réflexe ou par excitation directe, renforcent ces mouvements. Il reste seulement à déterminer quel agencement interneuronique permettrait d'expliquer cette inversion réflexe produite par l'augmentation de la fréquence des influx afférents, inversion si manifeste dans le cas du réflexe vago-inspiratoire.

L'interprétation la plus simple et la plus logique des observations expérimentales faites par *Wyss* et collaborateurs serait d'admettre que les fibres afférentes vagales, d'origine pulmonaire, se dirigent au niveau du bulbe vers les neurones intercalaires des deux centres réflexes, excitateur d'une part et inhibiteur, de l'autre. Peu importe, pour le moment, si chaque fibre individuelle bifurque et envoie des collatérales à ces deux centres de relais, ou que différentes fibres communiquent séparément avec les deux groupes d'interneurones. Il semble même extrêmement difficile de décider par l'expérience quel parti prendre dans cette alternative. L'essentiel est qu'il existe deux centres réflexes intermédiaires, qui agissent chacun à son tour sur les neurones effecteurs de l'innervation inspiratoire, abstraction faite de l'action qu'ils exercent en même temps sur le mécanisme automatique du centre respiratoire lui-même. On peut prévoir que les neurones intercalaires du groupement inférieur (caudal) entrent en contact synaptique ordinaire, c'est-à-dire excitateur, avec les motoneurones inspirateurs des segments cer-

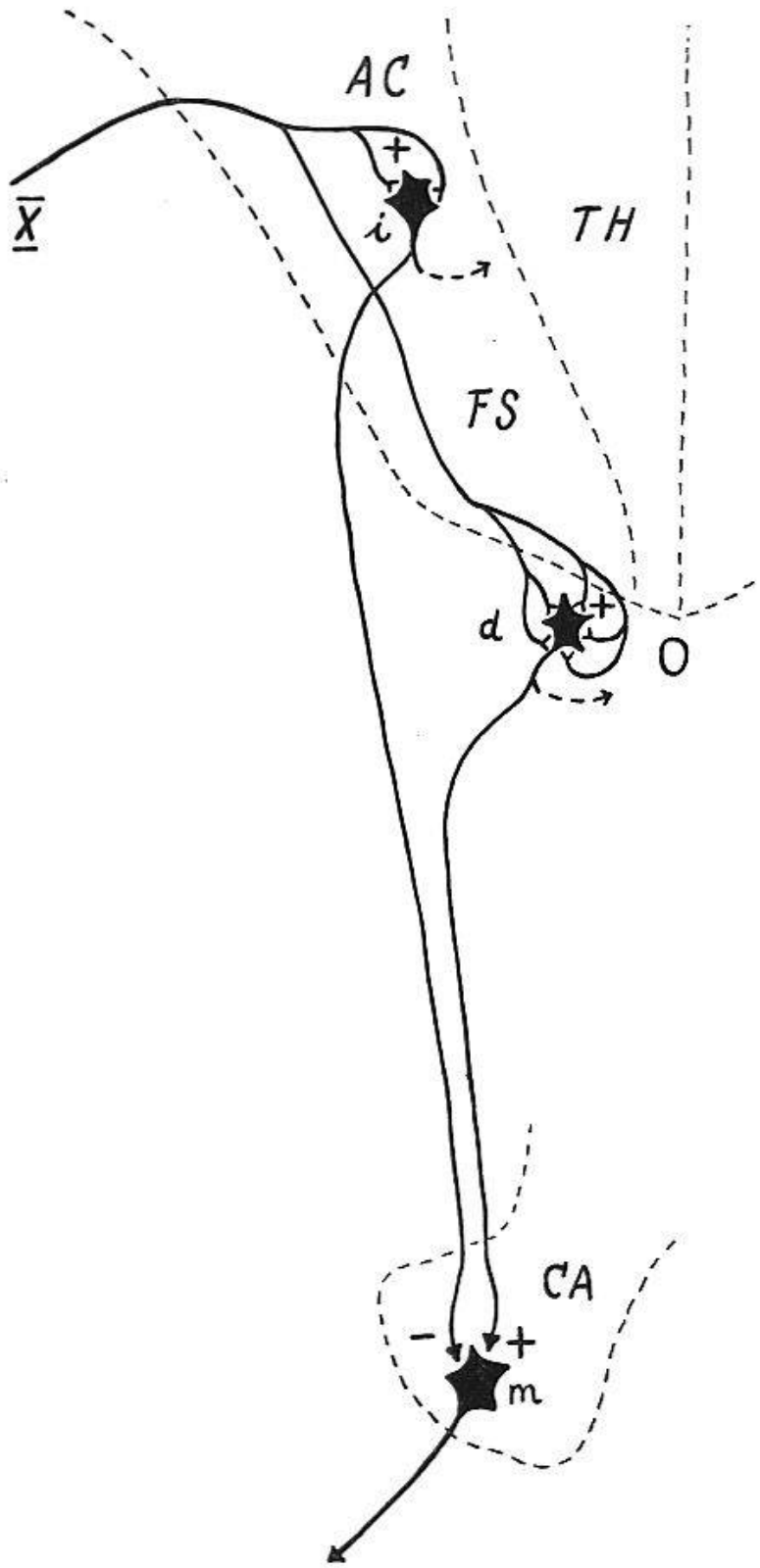

Fig. 2. Agencement interneuronique des réflexes respiratoires d'origine vagale et sa disposition topographique au niveau du bulbe:

i = interneurone inhibiteur (expirateur).

d = interneurone dynamogène (inspirateur).

+ = appareils synaptiques excitateurs.

– = appareil synaptique inhibiteur.

⟶ = voies descendantes des neurones intercalaires agissant sur les motoneurones des muscles inspirateurs (m).

- - -→ = voies centrales agissant sur les deux groupes de neurones autonomes du centre respiratoire, expirateurs au niveau cranial et inspirateurs, au niveau caudal.

X = Nervus vagus.

AC = Ala cinerea.

TH = Trigonum hypoglossi.

O = Obex.

FS = Fasciculus solitarius.

CA = Columna anterior medullae spinalis.

vicaux et thoraciques. Les neurones intercalaires du groupement supérieur (cranial), au contraire, formeraient des synapses inhibitrices à ces mêmes motoneurones et y exerceraient une fonction inhibitrice directe (Fig. 2).

Pour se rendre compte du mode de fonctionnement d'un tel agencement interneuronique à double voie centrale, fonctionnement qui abou-

tit à des résultats tout à fait différents et diamétralement opposés, suivant que la fréquence des excitations afférentes est basse ou élevée, l'on pourrait envisager en premier lieu une différence de «pouvoir de sommation» entre les interneurones des deux centres réflexes. Si nous supposons que ce pouvoir de sommation est inférieur pour les neurones intercalaires du centre réflexe inhibiteur ou expiratoire, en comparaison avec celui du centre réflexe excito-moteur ou inspiratoire, une série d'influx nerveux afférents relativement peu fréquents n'excitera que le centre dynamogène et n'arrivera pas à créer dans les neurones du centre inhibiteur un état d'excitation suffisant. Il en résultera une activation réflexe des motoneurones inspirateurs exempte de toute restriction inhibitrice. Or, avec une augmentation de fréquence des influx afférents, le centre réflexe inhibiteur sera également mis en activité, mais sans que l'activation réflexe toujours maintenue du centre excito-moteur soit diminuée de ce fait. Celle-ci persiste et continue à bombarder les motoneurones inspirateurs avec des influx excitateurs. Cependant, le bombardement simultané de ces motoneurones par des influx inhibiteurs provenant du centre réflexe expirateur ou inhibiteur l'emporte sur toute activation synaptique excitatrice et empêche l'état d'excitation du motoneurone de se manifester par des décharges motrices. Cette «prédominance de l'inhibition directe» représente la seconde supposition dans l'hypothèse qui cherche à fournir une explication de l'inversion réflexe en fonction de la fréquence des excitations afférentes.

La preuve expérimentale de l'indépendance des deux centres réflexes antagonistes, excitateur et inhibiteur, résulte de leur destruction isolée, effectuée par *Wyss* et collaborateurs dans le cas particulier des centres réflexes vago-inspirateur et vago-expirateur. La lésion complète et exclusive du centre réflexe inspirateur supprime entièrement tout effet excito-moteur d'origine vagale, c'est-à-dire toute action réflexe inspiratoire; mais elle n'affecte en rien l'action réflexe expiratoire, inhibitrice. L'inhibition réflexe se produit donc en l'absence de toute composante réflexe dynamogène. Elle représente une action propre, portant non seulement sur la dynamogénie réflexogène, mais aussi sur les composantes centrales de l'innervation motrice. Par conséquent, le point d'attaque de cette inhibition centrale ne se trouve certainement pas au niveau du centre réflexe excitateur et doit être situé en aval des neurones intercalaires constituant ce dernier. Une influence inhibitrice directe sur les motoneurones eux-mêmes semble la plus probable. – Une lésion totale, portant exclusivement sur le centre réflexe expirateur, supprime entièrement tout effet inhibiteur d'origine vagale sur l'innervation inspiratoire. Elle ne touche en aucune manière à l'intégrité du mécanisme réflexe

excito-moteur, inspiratoire. Dépourvue ainsi de la composante réflexe inhibitrice, l'excitation afférente du nerf vague produit un effet inspirateur maximum, aussi pour les fréquences les plus élevées. On peut donc admettre, sans même avoir jusqu'ici de preuve directe, que cette activation maximum du centre réflexe dynamogène continue durant chaque excitation inhibitrice normale, et que l'inhibition supprime seulement la mise en jeu consécutive des motoneurones. Ici aussi, l'inhibition directe des motoneurones donnerait l'explication la plus simple et la mieux appropriée.

L'hypothèse de la persistance de l'effet dynamogène central pendant la stimulation inhibitrice pourrait également tenir compte du phénomène du «rebound», c'est-à-dire de l'effet dynamogène consécutif succédant à la fin d'une période de stimulation inhibitrice. Il suffit d'admettre que les neurones intercalaires du centre réflexe excito-moteur disposent d'un mécanisme d'«after-discharge» plus prononcé et plus durable que les neurones intercalaires préposés à la fonction réflexe inhibitrice. Ainsi, au moment de la cessation du stimulus, les motoneurones sont subitement libérés de toute contrainte inhibitrice et répondent immédiatement à la décharge consécutive provenant du centre réflexe dynamogène. L'état d'excitation de ce dernier, maintenu au maximum pendant toute la période de stimulation, ne retourne que progressivement vers son niveau initial. Dans l'exemple du réflexe vago-respiratoire, le phénomène du «rebound» se manifeste parfois d'une façon très nette, et toujours comme effet inspiratoire consécutif, à la fin d'une stimulation expiratoire. Un processus analogue est à la base de l'effet central de la vagotomie, faisant preuve d'une certaine influence expiratoire tonique de la part du pneumogastrique pulmonaire.

Afin de comprendre le principe de la discrimination entre fréquences basses et élevées au niveau des neurones intercalaires, il conviendrait de définir le terme de «pouvoir de sommation». En appliquant la méthode de *Brücke* (11) citée plus haut aux deux vagues afférents, *Plattner* (36) avait déjà obtenu un déplacement expiratoire pour des stimuli interférents, par rapport à l'effet respiratoire obtenu avec des stimuli simultanés. Ce phénomène de sommation centrale a été confirmé par *Wyss* (46) et interprété sur la base de l'effet inhibiteur des influx afférents de fréquence relativement élevée. On doit donc admettre que les interneurones répondent aux influx afférents, non seulement d'après le principe de la sommation temporelle, mais aussi spatiale. C'est en fin de compte le nombre total d'influx présynaptiques, arrivant dans l'unité de temps à la surface réceptive du neurone intercalaire, qui détermine l'état d'excitation de ce dernier et par là, son activité. Ce nombre étant

considéré comme plus grand pour l'interneurone inhibiteur que pour l'interneurone excito-moteur, l'on pourrait facilement se rendre compte de l'inversion réflexe en fonction de la fréquence des influx afférents. On pourrait même envisager une explication morphologique relativement simple de cette différence de pourvoir de sommation en supposant que les fibres afférentes, ou leurs branches collatérales, forment à la surface de chaque neurone intercalaire des connexions synaptiques multiples et que le nombre des synapses par cellule est plus grand dans le cas des neurones intercalaires excito-moteurs que dans le cas des interneurones inhibiteurs. Mais aucune preuve anatomique n'a été apportée jusqu'ici en faveur de cette hypothèse, d'après laquelle le type de neurone intercalaire serait essentiellement le même pour les deux centres réflexes et toute différence fonctionnelle s'expliquerait par la distribution et le nombre des synapses.

D'après nos connaissances actuelles, il n'est pas absolument sûr que la discrimination entre fréquences basses et élevées ait lieu au niveau des neurones intercalaires. Ne serait-il pas possible que chaque motoneurone soit lui-même le siège de ces deux pouvoirs de sommation différents, celui du contrôle dynamogène étant relativement grand et celui de l'inhibition directe, beaucoup plus petit ? Cette seconde hypothèse chercherait donc à localiser la discrimination des fréquences dans l'appareil synaptique des motoneurones, où les influx présynaptiques inhibiteurs devraient tomber à une cadence plus rapide pour devenir efficaces que les influx présynaptiques excitateurs. La brièveté du processus de l'inhibition directe des motoneurones décrite par *Lloyd* (27) pourrait éventuellement expliquer ce «besoin de fréquence» relativement grand du mécanisme inhibiteur direct. Cependant, on serait amené en même temps à admettre que les neurones intercalaires du centre réflexe inhibiteur «laissent passer les fréquences», c'est-à-dire qu'ils répondent à chaque volée afférente par une excitation efférente. Mais comment peut-on s'imaginer que dans l'excitation physiologique non synchronisée partant des récepteurs périphériques, les influx à fréquence élevée arrivant indépendamment dans chaque fibre afférente soient «transmis à travers les neurones» du centre réflexe inhibiteur et apparaissent à la même fréquence dans les axones descendants de ces derniers ?

On se heurte ici à une difficulté d'interprétation neurophysiologique assez sérieuse. La fréquence d'émission d'un neurone ne peut dépendre directement de celle des influx afférents que dans l'excitation réflexe massive, synchronisée. Elle est déterminée entièrement par l'état d'excitation du neurone lui-même lorsque le bombardement synaptique est désordonné, comme c'est le cas dans l'excitation physiologique. Or, nous

savons que l'effet réflexe respiratoire d'origine vagale, c'est-à-dire l'auto-inhibition du réflexe vago-inspirateur, se développe aussi bien, sinon mieux, dans l'excitation physiologique provenant de la distension des poumons, que dans la stimulation artificielle synchronisée à fréquence élevée. La synchronisation en volées afférentes n'est donc pas essentielle pour l'inhibition réflexe et l'hypothèse qui localise le mécanisme inhibiteur spécifique des fréquences élevées au niveau des motoneurones n'explique que partiellement les phénomènes observés. Elle les expliquerait pour l'inhibition réflexe obtenue par la stimulation artificielle, à volées d'influx synchronisés, mais non pas pour l'excitation physiologique. Pour cette dernière forme, non synchronisée, de l'innervation afférente, l'hypothèse d'une sommation inhibitrice au niveau des motoneurones serait valable quand il s'agit de réflexes inhibiteurs monosynaptiques, c'est-à-dire quand certaines collatérales des fibres afférentes inhibent directement les motoneurones. Pour les dispositifs réflexes à neurones intercalaires, par contre, l'hypothèse qui attribue à ces derniers des pouvoirs de sommation et des rapports interneuroniques différents, semble la seule entièrement satisfaisante, car elle seule est capable de tenir compte des conditions plus générales que présente l'excitation physiologique en tant que processus d'innervation afférente non synchronisée. Rien n'empêche d'ailleurs qu'un mécanisme semblable de discrimination de fréquence pour les influx cellulipètes existe aussi dans le dispositif synaptique des motoneurones, où la sommation temporelle et spatiale serait plus prononcée pour les synapses excitatrices que pour les synapses inhibitrices. Un principe fondamental de la physiologie générale du système nerveux, à savoir que toute fonction essentielle est assurée par différents mécanismes superposés, se trouverait ainsi réalisé dans le domaine de l'inhibition centrale.

La signification la plus importante des résultats obtenus par *Wyss* et collaborateurs est la localisation anatomique d'un *centre réflexe inhibiteur* pour l'innervation motrice inspiratoire. La stimulation directe de cette région bulbaire produit, indépendamment de la fréquence des stimuli, des effets expirateurs purs. C'est là certainement un exemple des plus favorables pour l'étude plus détaillée du mécanisme de l'inhibition centrale.

Le principe de l'inversion réflexe consécutive à l'augmentation de la fréquence des excitations afférentes s'applique aussi à certains mécanismes bulbaires concernant le domaine du contrôle réflexe circulatoire. *Wyss*, *Hochstaetter* et *Oberholzer* (48) ont montré que la stimulation du nerf aortique, chez le lapin, peut provoquer à basse fréquence un léger effet presseur, alors qu'il produit l'effet dépresseur plus prononcé et

généralement connu, seulement à une fréquence plus élevée (Fig. 1 C). Or l'effet presseur est sans doute le résultat d'une action dynamogène exercée par les excitations afférentes surtout sur le centre vasoconstricteur. L'effet dépresseur, par contre, serait dû à une action dynamogène sur le centre vasodilatateur qui lui est inhibiteur, soit directement au niveau du centre vasoconstricteur, soit par l'intermédiaire d'un système périphérique spécifique de fibres vaso-dilatatrices. L'analogie avec le fonctionnement du mécanisme réflexe respiratoire est frappante et confirmerait la signification générale du principe de l'inhibition nerveuse, en tant que phénomène de sommation centrale, spatiale et temporelle.

3° L'inhibition centrale d'origine supérieure

Une composante inhibitrice plus ou moins développée est comprise dans toute activité nerveuse, non seulement dans celle déclenchée par les diverses afférences d'origine périphérique, mais aussi dans les différentes formes de fonction nerveuse motrice, qui sont entretenues et contrôlées par les centres supérieurs. Il s'agit d'une part du système cérébello-mésencéphalique et, d'autre part, du système inhibiteur cortical.

Sherrington (42) avait déjà constaté en 1898 que la faradisation de la surface du lobe antérieur du cervelet exerce une action inhibitrice très marquée sur l'état de contraction tonique des muscles extenseurs dans la rigidité de décérébration. Ces observations ont été confirmées par *Bremer* (9) et par *Miller* et *Banting* (33). L'effet inhibiteur d'origine paléo-cérébelleuse est un effet avant tout ipsolatéral. Il est comparable à l'action inhibitrice de la stimulation d'un nerf afférent sur la contraction tonique des muscles extenseurs du même côté. L'analogie avec le mécanisme inhibiteur spinal est d'autant plus évidente que les phénomènes de la facilitation et du «rebound» se produisent d'une façon extrêmement nette dans l'excitation paléo-cérébelleuse (*Bremer*) et que la stimulation du lobe antérieur du cerebellum n'est pas purement inhibitrice, mais contient également une composante excito-motrice. *Denny-Brown*, *Eccles* et *Liddell* (18) ont obtenu une augmentation initiale du tonus postural des extenseurs en stimulant le lobe antérieur du cervelet avec des courants faibles, alors que les courants plus intenses produisent dès le début l'inhibition complète. L'existence d'un mécanisme excito-moteur du paleo-cerebellum n'est donc point douteuse. Mais un examen de stimulation approfondi, tenant compte de la forme et de la fréquence des stimuli et de l'antagonisme éventuel entre deux réponses opposées n'a pas été fait jusqu'ici. Sans nul doute apporterait-il une contribution intéressante à l'analyse de l'inhibition cérébelleuse et de ses relations avec les processus inhibiteurs du niveau spinal. Considérée

d'un point de vue général, la fonction principale du paleo-cerebellum n'est au fond que le développement, vers une différenciation plus élevée, du système des réflexes proprioceptifs. Certes, les mécanismes fondamentaux, spinal et bulbaire, de ces derniers ne sont-ils pas abandonnés dans l'intégration supérieure accomplie par le cervelet. Celui-ci est plutôt obligé de se servir des mêmes principes d'agencements interneuroniques. En fin de compte, l'attaque inhibitrice provenant du paleo-cerebellum a lieu, elle aussi, au niveau des motoneurones, en agissant par l'entremise de tel ou tel centre intermédiaires inhibiteur. Le paleo-cerebellum lui-même est un centre réflexe disposant d'un double mécanisme excitateur et inhibiteur. Mais son fonctionnement exact, encore peu connu, exigerait une étude anatomo-physiologique détaillée, comparable à celle appliquée par *Wyss* et collaborateurs aux réflexes respiratoires d'origine vagale.

En ce qui concerne les système inhibiteurs d'origine corticale étudiés pour la première fois par *Bubnoff* et *Heidenhain* (13) en 1881, l'analyse neurophysiologique des mécanismes neuroniques efférents est encore moins avancée que dans le cas de l'inhibition paléo-cérébelleuse. Mais nous connaissons aujourd'hui une région de la zone motrice de l'écorce cérébrale, qui est tout particulièrement engagée dans l'inhibition corticale. C'est, chez le singe, notamment la partie antérieure de l'aire 4, dénommée «area 4-s». Il semble, d'après les observations récentes de *McCulloch*, *Graf* et *Magoun* (32), que l'excitation de cette zone de suppression inhibe la fonction motrice par l'intermédiaire d'une voie de projection descendante extrapyramidale. Celle-ci suit d'abord le trajet cortico-bulbaire de la voie pyramidale, la quitte au niveau du bulbe, pour former relais dans la substance réticulée ventro-médiane de ce dernier. Cette partie de la formation réticulée qui, d'après *Magoun* et *Rhines* (29) doit être considérée comme un centre bulbaire inhibiteur, agit non seulement sur l'activité réflexe spinale, mais aussi, à ce même niveau spinal, sur la motricité partant de centres bulbaires, mésencéphaliques et corticaux. Il s'agit donc encore une fois d'une attaque inhibitrice, qui a lieu, en dernière instance, au niveau des motoneurones.

Conclusion

Le principe de l'inhibition centrale, dite active, est celui de la convergence des excitations inhibitrices vers le «final common path» (*Sherrington*) des motoneurones. Tous les grands systèmes d'activation réflexe ou centrale contiennent outre leur composante dynamogène, celle de l'inhibition active. Le système neuronique inhibiteur est caractérisé par des centres intermédiaires spécifiquement inhibiteurs et fonc-

tionnellement différents des centres excito-moteurs, et dont les voies efférentes exercent une action inhibitrice directe sur les motoneurones. C'est d'après nos connaissances actuelles le seul agencement neuronique qui soit capable de rendre compte du caractère dominant de certains phénomènes d'inhibition centrale. L'inhibition directe au niveau des motoneurones est un fait incontestable et toute tentative d'éclairer son mécanisme intime est la tâche la plus urgente et la plus noble de la neurophysiologie moderne.

Résumé

Le fonctionnement du système nerveux est basé sur des processus d'excitation et d'inhibition. Les phénomènes d'excitation trouvent une explication satisfaisante dans les données expérimentales de l'électrophysiologie de la fibre et la cellule nerveuses; ceux de l'inhibition sont encore mal définis et fort discutés. Parmi les différentes formes d'inhibition centrale, celle qualifiée de directe occupe le premier plan. Elle est la conséquence immédiate d'un processus excitateur agissant directement et d'une manière spécifique et dominante au niveau des cellules nerveuses dont l'activité est inhibée. Le mécanisme intime de l'inhibition directe n'est pas connu; mais sans nul doute s'agit-il d'une fonction nerveuse active. On a proposé l'existence de synapses inhibitrices, à structure et localisation particulières. Dans l'attente de preuves expérimentales anatomo-physiologiques, cette tentative d'explication reste une hypothèse de travail intéressante et féconde.

L'inhibition active a été démontrée expérimentalement aux différents niveaux du système nerveux. Cependant, les méthodes d'investigation sont si diverses et les conditions dans lesquelles l'inhibition se manifeste sont si variées, qu'une interprétation simple et cohérente des résultats obtenus n'est pas facile. L'analyse comparative de plusieurs exemples d'inhibition réflexe étudiés aux niveaux spinal et bulbaire a toutefois permis d'établir quelques principes fondamentaux de cette forme directe de l'inhibition centrale:

Il n'existe pas de fibres nerveuses sensibles dont l'effet physiologique soit exclusivement inhibiteur. Chaque fibre nerveuse afférente peut par principe remplir à la fois une fonction dynamogène et inhibitrice. La prédominance de l'un ou de l'autre de ces deux mécanismes principaux dépend d'une part, de la distribution centrale des connections synaptiques et, d'autre part, de l'arrangement chronologique, temporel et spatial, des processus d'excitation individuels. Dans le cas particulier des réflexes respiratoires d'origine vagale, deux centres intermédiaires dynamogène (inspirateur) et inhibiteur (expirateur) ont été localisés séparé-

ment au niveau du bulbe. Leurs modes de fonctionnement respectifs se distinguent par le «pouvoir de sommation», qui est plus grand dans le centre réflexe dynamogène que dans le centre inhibiteur. Un dispositif analogue de centres intermédiaires antagonistes, mais dont la séparation anatomique est moins nette, peut être admis pour les centres réflexes constitués par les neurones intercalaires du niveau spinal. Parmi ces derniers, il y a deux types à distinguer; les uns à pouvoir de sommation plus grand et à effet dynamogène, les autres à pouvoir de sommation plus faible et à effet inhibiteur. Les uns comme les autres attaqueraient les motoneurones par l'intermédiaire de synapses excitatrices et inhibitrices respectivement.

Ce dispositif dualiste excitateur et inhibiteur serait mis en jeu d'une part, par les excitations afférentes d'origine périphérique et, d'autre part, par les excitations descendantes d'origine centrale. C'est ainsi que les centres inhibiteurs supérieurs, tels que certains centres mésencéphaliques, cérébelleux et corticaux peuvent agir sur l'appareil moteur effecteur. Mais une attaque directe des motoneurones doit également être prise en considération. Elle est prouvée pour l'inhibition réflexe spinale, dont le mécanisme peut être monosynaptique; elle doit être envisagée pour l'inhibition d'origine corticale.

La signification physiologique de l'inhibition centrale directe s'explique par le contrôle immédiat et permanent de l'activité dynamogène. L'effet dynamogène est uniquement *producteur* d'énergie nerveuse; l'inhibition est la manifestation expérimentale de l'activité d'un système de mécanismes *régulateurs* indispensables à l'emploi judicieux de cette énergie nerveuse et, par là, responsables de toute coordination motrice.

Zusammenfassung

Die gesamte Tätigkeit des Nervensystems beruht auf Erregungs- und Hemmungsvorgängen. Die Erregungserscheinungen lassen sich durch die elektrophysiologischen Beobachtungen an Nervenfaser und Nervenzelle hinreichend erklären. Die Hemmungsprozesse sind noch zu wenig erforscht und ihrer Natur nach umstritten. Die wichtigste Form der zentralen Hemmung ist die direkte Hemmung. Sie ist die unmittelbare Folge eines Erregungsvorgangs, der seinen direkten und spezifischen Angriffspunkt im Bereiche der zu hemmenden Nervenzelle hat. Der Mechanismus der direkten Hemmung ist noch nicht bekannt; doch handelt es sich zweifellos um einen aktiven nervösen Prozeß. Es wurde an besondere hemmende Synapsen mit spezieller Anordnung am Zellkörper gedacht. Bis zur Beibringung anatomischer und physiologischer Beweise kann

diese Erklärungsmöglichkeit aber nur als interessante und vielversprechende Arbeitshypothese gelten.

Aktive Hemmung wurde in verschiedenen Bereichen des Nervensystems nachgewiesen. Die verschiedenartigen Untersuchungsmethoden und die wechselnden Bedingungen, unter denen Hemmungsvorgänge zur Beobachtung kamen, lassen aber noch keine einheitliche Erklärung der bisher erhobenen Befunde zu. Immerhin konnte die vergleichende Analyse einiger spinaler und bulbärer Beispiele von Reflexhemmung mehrere für die direkte Hemmung grundlegende Merkmale hervorheben:

Es gibt keine ausschließlich hemmend wirkenden sensiblen Nervenfasern. Grundsätzlich kann jede afferente Nervenfaser gleichzeitig eine erregende und eine hemmende Funktion ausüben. Ob die eine oder die andere überwiegt, hängt sowohl von der zentralen Anordnung und Verteilung der zugehörigen Synapsen als auch vom zeitlichen Eintreffen der einzelnen Erregungsvorgänge ab. Im Spezialfall der vagalen Atmungsreflexe konnten im verlängerten Mark zwei getrennte Reflexzentren für den erregenden (inspiratorischen) und den hemmenden (exspiratorischen) Effekt nachgewiesen werden. Funktionell unterscheiden sich diese beiden Zentren durch ihr «Summationsvermögen» (für zeitliche und örtliche Summation), welches beim erregenden Reflexzentrum größer ist als beim hemmenden. Eine ähnliche, aber anatomisch weniger scharf getrennte Anordnung von erregenden und hemmenden Reflexzentren muß auch für die Schaltneurone der spinalen Reflexe angenommen werden. Die erregenden Schaltneurone hätten demnach ein höheres, die hemmenden ein geringeres Summationsvermögen. Beide wirken direkt auf die Motoneurone ein, und zwar wird vermutet, daß dies bei den ersteren über erregende, bei den letzteren über hemmende Synapsen erfolgt.

Dieses Doppelsystem für Erregung und Hemmung kann einerseits durch afferente Erregungen peripheren Ursprungs, andrerseits durch absteigende Erregungen zentraler Herkunft zum Spielen gebracht werden. So können höhere Hemmungszentren in Mittelhirn, Kleinhirn und Hirnrinde ihren Einfluß auf den motorischen Apparat ausüben. Daneben muß aber auch eine direkte Einflußnahme auf die Motoneurone in Betracht gezogen werden. Eine solche ist für die spinale Reflexhemmung, welche über einen monosynaptischen Mechanismus erfolgen kann, experimentell nachgewiesen; für corticale Hemmungsprozesse ist sie zum mindesten sehr wahrscheinlich.

Die physiologische Bedeutung der direkten zentralen Hemmung liegt in der unmittelbaren und andauernden Kontrolle der Erregungsbildung.

Was experimentell als Hemmung in Erscheinung tritt, ist der Ausdruck der Tätigkeit eines Systems von Regulationsmechanismen, welche für die Dosierung der Produktion nervöser Energie und damit für die motorische Koordination unerläßlich ist.

Riassunto

La funzione del sistema nervoso si basa sui processi d'eccitazione e d'inibizione. I fenomeni d'eccitazione trovano una spiegazione soddisfacente nelle ricerche sperimentali della elettrofisiologia della fibra e della cellula nervosa. Delle diverse forme d'inibizione centrale, quella «diretta» occupa il primo posto: essa è la conseguenza immediata d'un processo di eccitazione che agisce in forma diretta ed in modo specifico, dominante, sulle cellule nervose, inibendone l'attività. Il meccanismo intimo dell'inibizione diretta non è noto; ma senza dubbio alcuno, si tratta d'una funzione attiva. È stato sostenute l'esistenza di sinapsi inibitrici, a particulare struttura e localizzazione. Ma questo tentativo di spiegazione rimane un'ipotesi di lavoro, sia pure interessante e feconda, finchè non si disporrà di prove sperimentali anatomo-fisiologiche.

L'inibizione attiva venne dimostrata, sperimentalmante, ai diversi piani del sistema nervoso. Tuttavia, i metodi di ricerca sono cosi varii e le condizioni, nelle quali l'inibizione si manifesta, cosi diverse, che non riesce facile interpretare i risultati in modo semplice e coerente. L'analisi comparata di parecchi esempi d'inibizione riflessa, studiata all'altezza spinale e bulbare, à cionondimeno permesso di stabilire qualche principio fondamentale di questa forma diretta d'inibizione centrale.

Non esistono fibre nervose sensitive, il cui effetto sia esclusivamente inibitore. Ogni fibra nervosa afferente può – per principio – esercitare una funzione tanto dinamogena che inibitrice. Il predominio di quella o di questa dipende, da una parte, dalla distribuzione centrale di giunzioni sinaptiche e, d'altra parte, dalla disposizione cronologica, temporale e spaziale, dei singoli processi d'eccitazione. Nel caso particolare dei riflessi respiratori, d'origine vagale, due centri intermedi, dinamogeno (inspiratorio) e inibitore (espiratorio) son stati localizzati a livello del bulbo. I loro rispettivi modi di funzionare diversificano per la «capacità di sommazione», maggiore nel centro riflesso dinamogeno che in quello inibitore. Si potrebbe ammettere un dispositivo analogo di centri intermedi antagonisti – anatomicamente però meno ben separati – anche pei neuroni intermediari dei centri riflessi spinali. Fra questi ultimi, due tipi debbono esser distinti: un tipo a capacità di sommazione più grande e ad effetto dinamogeno e un altro a capacità di sommazione più debole

e ad effetto inibitorio. L'uno e l'altro agirebbe sui motoneuroni, rispettivamente mediante le sinapsi eccitatrici ed inibitrici.

Questo doppio dispositivo d'eccitazione e d'inibizione sarebbe azionato, da una parte, da eccitazioni afferenti d'origine periferica e, dall'altra, da quelle discendenti, d'origine centrale. In tal modo, i centri inibitori superiori, come per es. i centri mesencefalici, cerebellari e corticali, possono agire sull'apparato motore spinale. Del pari, si deve considerare un'azione inibitrice diretta sui motoneuroni, azione dimostrata sperimentalmente per l'inibizione dei riflessi spinali, il cui meccanismo può esser monosinaptico; essa è probabile per quella d'origine corticale.

Il significato fisiologico dell'inibizione centrale diretta risulta dal controllo immediato e permanente dell'attività dinamogena. Questa è unicamente produttrice d'energia nervosa; l'inibizione che otteniamo sperimentalmente, è l'espressione dell'attività d'un sistema di meccanismi regolatori indispensabili per un giudizioso impiego di questa energia nervosa e quindi reponsabili della coordinazione motrice.

Summary

Central nervous activity depends entirely upon excitatory and inhibitory processes. Excitation phenomena may be explained on the basis of the electrophysiological observations made on nerve fibres and nerve cells. No such explanation can be given for inhibition, the nature of which is not defined yet and remains a much debated question. The most important type of central inhibition is direct inhibition. It is the immediate effect of an excitation process acting in a direct and specific manner at the site of the nerve cells the activity of which is being inhibited. The intimate mechanism of direct inhibition is unknown; but there is no doubt about its being an active nervous function. The existence of inhibitory synapses of special structure and localisation has been put forward. However, before an experimental proof can be brought forward from the anatomical as well as from the physiological side, this attempted explanation cannot be more than a very interesting and useful working hypothesis.

Active inhibition has been demonstrated experimentally at the different levels of the nervous system. But the various technical procedures and the very different experimental conditions in which inhibition has been observed cannot yet allow any simple and comprehensive interpretation of the results obtained. Nevertheless, the comparative analysis of various instances of reflex inhibition derived from the spinal and bulbar levels has enabled to point out some fundamental principles of the direct type of central inhibition:—

There are no sensitive nerve fibres of exclusively inhibitory action. Each afferent nerve fibre can at the same time fulfill an excitatory as well as an inhibitory function. Whether one or the other of these two essential mechanisms predominates depends upon the central distribution of the corresponding synaptic connections and upon the temporal and spatial arrangement of the incoming excitation processes. In the special case of the vagal respiratory reflexes, two different reflex centres, an excitatory (inspiratory) and an inhibitory (expiratory) one have been located separately at the level of the medulla oblongata. Their mode of functioning has also been found to differ, the summation ability for afferent impulses being higher for the excitatory than for the inhibitory reflex centre. An analogous arrangement of intermediate antagonistic centres, though less distinctly separate anatomically, may likewise be assumed for the internuncial neurones of the spinal reflex centres. Excitatory interneurones are supposed to have a higher summation power than inhibitory interneurones, both acting directly on the motoneurones through excitatory and inhibitory synapses respectively.

The described dual excitatory and inhibitory system can be brought into activity either by afferent impulses from peripheral receptors or by descending excitations of central origin. Thus higher inhibitory centres, such as those in the midbrain, cerebellum and cortex, may exert their influence upon the spinal motor effectors. But a direct inhibitory action on the motoneurones must also be taken into consideration. It has been proven for spinal reflex inhibition, the mechanism of which can be a monosynaptic one; it may occur in inhibition of cortical origin.

The physiological significance of direct central inhibition appears to lie in an immediate and sustained control of the production of nervous energy. What can be shown experimentally as inhibition is in fact the manifestation of the activity of a rather complicated regulating system, which is primarily responsible for motor coordination.

1. *Andereggen, P., Oberholzer, R. J. H.*, et *Wyss, O. A. M.:* Helv. Physiol. Acta **4,** 213 (1946). – 2. *Ballif, L., Fulton, J. F.*, et *Liddell, E. G. T.:* Proc. Roy. Soc. London **98 B,** 589 (1925). – 3. *Beritoff, J. S.:* Z. Biol. **62,** 125 (1913); **80,** 171 (1924). – 4. *Beritov, I.*, et *Bakuradze, A.:* C. r. Acad. Sci. U.R.S.S. **26,** 961, 965 (1940). – 5. *Bernhard, C. G.:* J. Neurophysiol. **7,** 397, 409 (1944). XVIIth Internat. Physiol. Congr. Oxford 1947. – 6. *Bernhard, C. G.*, et *Skoglund, C. R.:* Acta Physiol. Scand. **4,** 125 (1942). – 7. *Bernstein, S.:* Amer. J. Physiol. **120,** 798 (1937). – 8. *Bonnet, V.*, et *Bremer, F.:* C. r. Soc. Biol. Paris **130,** 760 (1939). – 9. *Bremer, F.:* C. r. Soc. Biol. Paris **86,** 955 (1922); **103,** 509, 513 (1930); **106,** 465 (1931). Arch. internat. Physiol. **19,** 189 (1922). – 10. *Bremer, F.*, et *Bonnet, V.:* Arch. internat. Physiol. **52,** 153 (1942). – 11. *Brücke, E. T. v.:* Z. Biol. **77,** 29 (1922–23). – 12. *Brücke, E. T. v., Hou, C. L.*, et *Krannich, E.:* Pflügers Arch. **227,** 733 (1931). – 13. *Bubnoff, N.*, et *Heidenhain, R.:* Pflügers Arch. **26,** 137 (1881). – 14. *Creed, R. S., Denny-Brown, D., Eccles, J. C., Liddell, E. G. T.*, et *Sherrington, C. S.:* Reflex activity of the spinal cord. Oxford University Press. London 1932. Hum-

phrey Milford. – 15. *Creed, R. S.*, et *Eccles, J. C.:* J. Physiol. **66,** 109 (1928). – 16. *Croisier, M.:* Helv. Physiol. Acta **2,** 97 (1944). – 17. *Denny-Brown, D.:* Proc. Roy. Soc. London **103 B,** 321 (1928); **104 B,** 252 (1929). – 18. *Denny-Brown, D., Eccles, J. C.*, et *Liddell, E. G. T.:* Proc. Roy. Soc. London **104 B,** 518 (1929). – 19. *Denny-Brown, D. E.*, et *Liddell, E. G. T.:* J. Physiol. **63,** 70 (1927). – 20. *Eccles, J. C.*, et *Sherrington, C. S.:* Proc. Roy. Soc. London **107 B,** 535 (1931); **109 B,** 91 (1931). – 21. *Fröhlich, F. W.:* Z. allg. Physiol. **9,** 55 (1909). – 22. *Fulton, J. F.*, et *Liddell E. G. T.:* Proc. Roy. Soc. London **98 B,** 214 (1925). – 23. *Gasser, H. S.:* Harvey Lectures **32,** 169 (1937). – 24. *Hughes, J.*, et *Gasser, H. S.:* Amer. J. Physiol. **108,** 295, 307 (1934). – 25. *Hughes, J., McCouch, G. P.*, et *Stewart, W. B.:* Amer. J. Physiol. **118,** 411 (1937). J. Neurophysiol. **3,** 146 (1940). – 26. *Liddell, E. G. T.*, et *Sherrington, C. S.:* Proc. Roy. Soc. London **96 B** 212 (1924); **97 B** 488 (1925). – 27. *Lloyd, D. P. C.:* J. Neurophysiol. **4,** 184 (1941); **9,** 421, 439 (1946). – 28. *Lorente de Nó, R.:* J. Neurophysiol. **1,** 207 (1938). – 29. *Magoun, H. W.*, et *Rhines, R.:* J. Neurophysiol. **9,** 165 (1946). – 30. *Maling, H. M.:* J. Neurophysiol. **9,** 317 (1946). – 31. *McCouch, G. P., Hughes, J.*, et *Stewart, W. B.:* J. Neurophysiol. **4,** 547 (1941). – 32. *McCulloch, W. S., Graf, C.*, et *Magoun, H. W.:* J. Neurophysiol. **9,** 127 (1946). – 33. *Miller, F. R.*, et *Banting, F. G.:* Brain **45,** 104 (1922). – 34. *Oberholzer, R. J. H.:* Helv. Physiol. Acta **3,** 445 (1945). – 35. *Oberholzer, R. J. H., Andereggen P.*, et *Wyss, O. A. M.:* Helv. Physiol. Acta **4,** 495 (1946). – 36. *Plattner, F.:* Z. Biol. **79,** 125 (1923). – 37. *Renshaw, B.:* J. Neurophysiol. **4,** 167 (1941). Amer. J. Physiol. **146,** 443 (1946). – 38. *Rice, H. V.:* Amer. J. Physiol. **124,** 535 (1938). – 39. *Rice, H. V.*, et *Joy, M. S.:* Amer. J. Physiol. **149,** 24 (1947). – 40. *Samojloff, A.*, et *Kisseleff, M.:* Pflügers Arch. **215,** 699 (1927). – 41. *Schulgin, S.:* Z. allg. Physiol. **10,** 367 (1910). – 42. *Sherrington, C. S.:* Proc. Roy. Soc. London **52,** 556 (1893); **53,** 407 (1893); **97 B,** 519 (1925). J. Physiol. **22,** 319 (1898). Quart. J. exp. Physiol. **1,** 67 (1908); **6,** 251 (1913). The integrative action of the nervous system. Cambridge 1947. University Press. – 43. *Sherrington, C. S.*, et *Sowton, S. C. M.:* Proc. Roy. Soc. London **83 B,** 435 (1911); **84 B,** 201 (1911). Reflex rebound. Liverpool 1911. J. Physiol. **49,** 331 (1915). – 44. *Verworn, M.:* Arch. f. (Anat. u.) Physiol. **1900** Suppl., 105. – 45. *Vészi, J.:* Z. allg. Physiol. **11,** 168 (1910). – 46. *Wyss, O. A. M.:* Pflügers Arch. **242,** 215 (1939); **243,** 457 (1940). C. r. Soc. Phys. Hist. nat. Genève **61,** 63 (1944). Exper. **2,** 381 (1946). J. Neurophysiol. **10,** 315 (1947). Arch. néerl. Physiol. **28** (1947). – 47. *Wyss, O. A. M., Andereggen, P.*, et *Oberholzer, R. J. H.:* Helv. Physiol. Acta **4,** 443 (1946). – 48. *Wyss, O. A. M., Hochstaetter, J. R.*, et *Oberholzer, R. J. H.:* Helv. Physiol. Acta **3,** C46 (1945).