

Über die Hemmung = Sur l'inhibition

Autor(en): **Celio, Marco R.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles =
Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg**

Band (Jahr): **79 (1990)**

Heft 1-2

PDF erstellt am: **17.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308695>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Über die Hemmung/Sur l'inhibition¹

VON MARCO R. CELIO,
Institut für Histologie und Allg. Embryologie der Universität Fribourg,
CH-1700 Fribourg

Hemmung, «inhibition», «inibizione», «inhibiziun», «inhibition». *Aus dem Lateinischen «inhibere»: an-, ein-, zurückhalten. Hemmung ist die Einschränkung eines Vorganges, einer Tätigkeit oder Aktivität.*

Sie werden einer Vorlesung beiwohnen, in welcher *von Aktivitäten* die Rede sein wird, *welche zur Inaktivität führen*. Das wird Ihnen als ein abartiges Thema erscheinen, galten doch die wissenschaftlichen Bestrebungen seit langem der Erforschung der Kräfte, die Veränderungen verursachen.

Sich bewegende Objekte, sich abspielende Phänomene werden verwundert betrachtet. Das Unbewegliche dagegen wird einfach als Teil der unbelebten Welt gesehen! Dabei erkannte schon Newton, daß die Immobilität eines Objektes ein komplizierteres Kräftegleichgewicht voraussetzt als seine Bewegung. Auch die moderne Physik lehrt uns, daß die Energie, die in dem ruhenden Teil des Atoms – dem Kern – gespeichert ist, größer ist als die der ihn umkreisenden Elektronen.

Inhibition, «Hemmung», «inibizione», «inhibiziun», «inhibition». *Du latin «inhibere»: arrêter, interrompre, retenir. L'inhibition est la limitation d'un processus, d'une activité, d'une fonction.*

Vous allez assister à une conférence au cours de laquelle il sera fait mention *d'activités qui conduisent à l'inactivité*. Cela vous semblera un thème anormal, étant donné que les efforts scientifiques sont concentrés depuis longtemps sur la recherche des forces qui provoquent des changements.

Nous observons avec étonnement les objets qui bougent, le déroulement des phénomènes. Par contre, l'immobilité est considérée comme appartenant au monde inanimé. Pourtant, déjà Newton avait reconnu que l'immobilité d'un objet présuppose un équilibre de forces plus compliqué que son mouvement. De même, la physique moderne nous apprend que l'énergie emmagasinée dans la partie immobile de l'atome (noyau) est supérieure à celle des électrons qui gravitent autour d'elle.

¹ Ungekürzte und unveränderte Fassung der «Antrittsvorlesung» am 13.12.1990.

¹ Version originale de la conférence inaugurale tenue au grand auditoire de chimie le 13.12.1990.

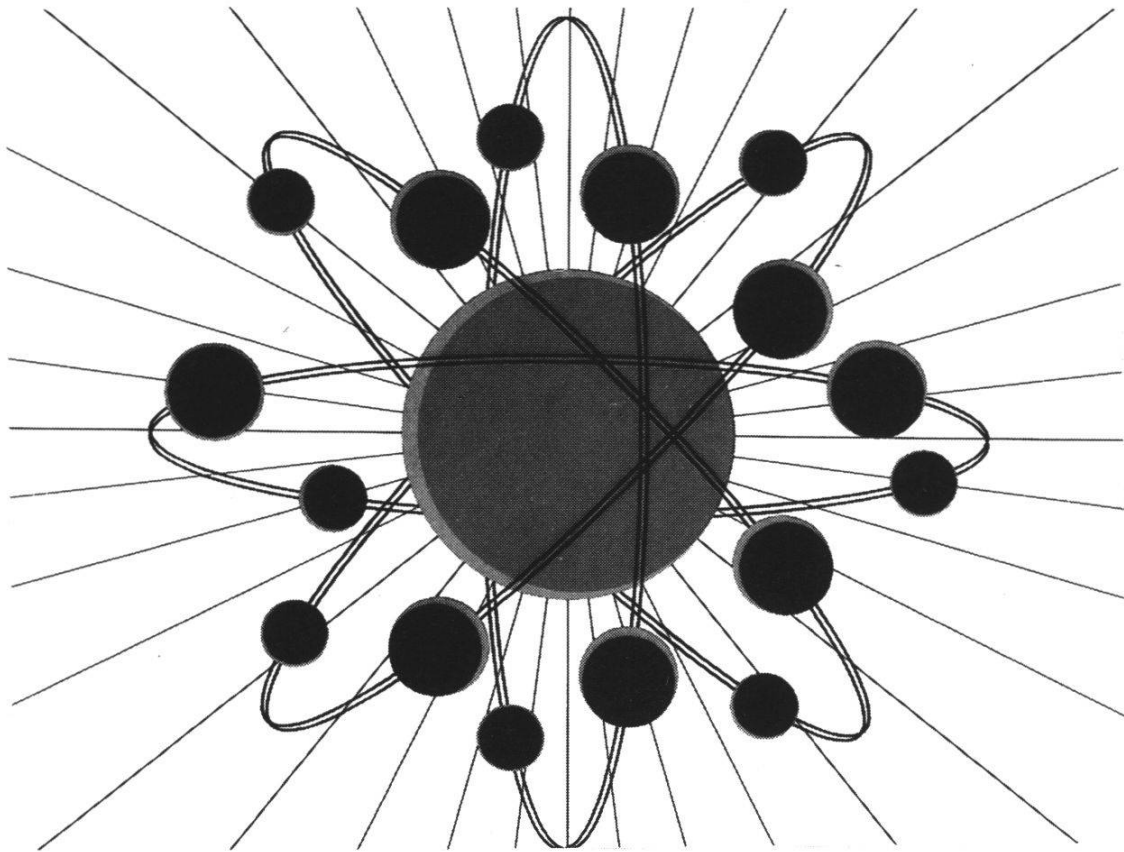


Abb. 1: Atommodell.

Auch die biologischen Wissenschaften interessierten sich lange Zeit nur für die «vitalen Kräfte», welche Muskeln und Körperflüssigkeiten bewegen. Erst Mitte

Pendant longtemps, les sciences biologiques aussi se sont intéressées uniquement aux «forces vitales» qui font bouger les muscles et les humeurs. Seulement

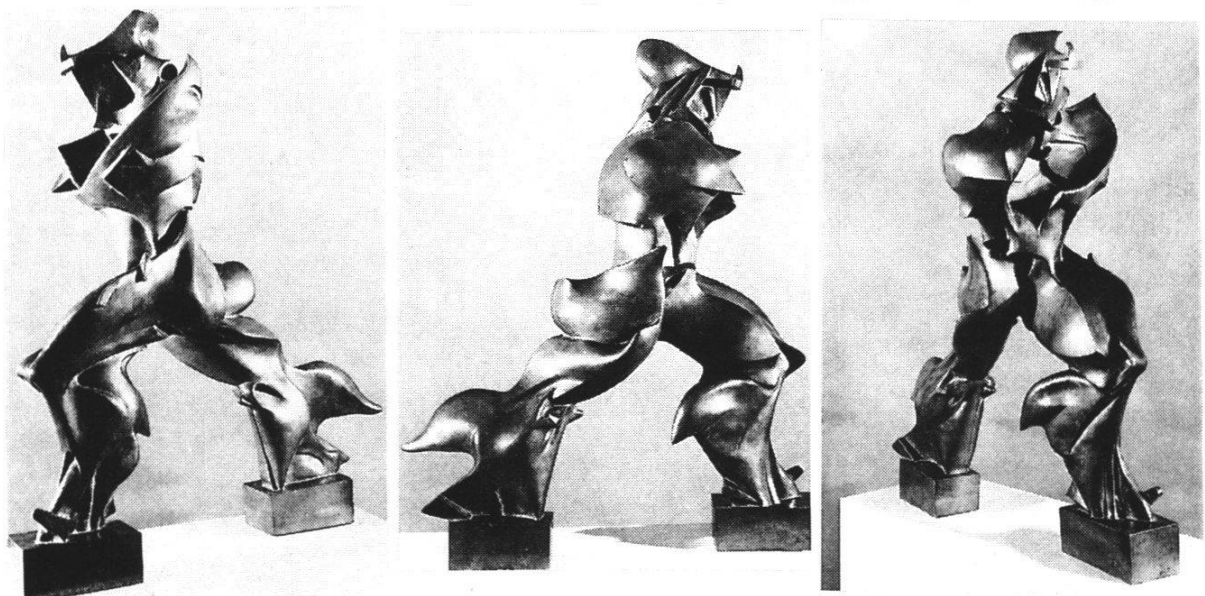


Abb. 2: Umberto Boccioni: Forme uniche nella continuità dello spazio, bronze (1913).

des letzten Jahrhunderts spürte man das Bedürfnis, jene Mechanismen zu studieren, welche diese Tätigkeiten steuern.

Eine Bevorzugung der Untersuchung dynamischer, antreibender Vorgänge entspricht eindeutig unserer Prägung durch die westliche Kultur. In östlichen Kulturen gibt es dagegen mehrere Beispiele für Aufrufe zum Nichthandeln. Denken Sie an den von Laotse geschriebenen, vieldeutigen und unbestimmten «Tao-Te-King» (Das Buch der Tugend). Dieses Buch enthält lapidare Aphorismen, welche das Nichthandeln als erstrebenswertes Ziel herausstreichen. Allerdings, der Taoismus war nur kurze Zeit die wegweisende und offizielle Religion im alten China. Die Anspornung zur Untätigkeit war für die Administration des Staates doch unpraktisch!

Dennoch ist der «Tao-Te-King» faszinierend, und diese Faszination rührt von der angestrebten Zügelung der Antriebe, der Gelüste und der Wünsche. Die ordentliche Ausführung einer Aktion verlangt zur bewegendenden Kraft die beherrschende Kraft. Die Beherrschung eines Aktionsmechanismus benötigt zusätzliche Komplexität. Und der «Tao-Te-King» verlangt zusätzliche Komplexität.

Die östliche Philosophie vermittelt uns ein besonderes Bild des lebenden Organismus. Jede Tat wird als eine Ungleichgewichtsphase betrachtet, die bald beendet werden soll, damit sie nicht gefährlich wird.

Dieses Ideal des Nichthandelns benötigt Kontrollmechanismen, welche der Tätigkeit Schranken setzen. Um es verwirklichen zu können, braucht es die Hemmung.

vers la moitié du siècle dernier, on a éprouvé le besoin d'étudier les mécanismes qui gouvernent ces activités.

La préférence accordée à l'étude des processus dynamiques, stimulants, correspond évidemment à notre caractère façonné par la culture occidentale. Dans les cultures orientales, il y a, au contraire, plusieurs exemples de proclamations à ne pas agir. Pensez à l'œuvre du philosophe chinois Lao-Tse, le «Tao-Te-King» (livre de la vie et de la vertu) diversement interprétable et indéterminée. Ce livre contient des aphorismes lapidaires qui font valoir l'inactivité comme un but souhaitable. Il est vrai que le taoïsme n'a été la religion impérative et officielle de l'ancienne Chine que durant une brève période. L'encouragement à l'inactivité était quand même peu productif pour l'administration de l'état!

Et pourtant le «Tao-Te-King» est fascinant et cette fascination provient de l'aspiration à la maîtrise des impulsions, des désirs et des convoitises. L'exécution normale d'une action demande, au-delà de la force motrice, la force dominante. La domination d'un mécanisme d'action a besoin d'une complexité supplémentaire. Et le Tao-Te-King exige une complexité supplémentaire.

La philosophie orientale nous donne une image spéciale de l'organisme vivant. Chaque action est considérée comme une phase de déséquilibre qui doit se terminer au plus tôt pour ne pas devenir dangereuse.

Cet idéal d'inactivité a besoin de mécanismes de contrôle qui limitent l'activité. Pour le réaliser, il faut l'inhibition.

HEMMUNG

Abb. 3

Diese alte philosophische Konzeption des Organismus verblüfft im Spiegel moderner naturwissenschaftlicher Forschung, scheint sie doch sehr früh grundlegende biologische Gesetze erahnt zu haben.

Was ist Hemmung im biologischen Sinn? Hemmung ist ein Sammelbegriff, dem verschiedene Mechanismen in verschiedenen Organen des Körpers zugrunde liegen. Alle diese Mechanismen weisen aber Gemeinsamkeiten auf. Ich werde versuchen, Ihnen die Bedeutung der «Hemmung» anhand von drei Beispielen verständlich zu machen. Diese Beispiele stammen aus meiner Forschungsarbeit, in welcher ich mich immer – allerdings unabsichtlich – mit Hemmungsvorgängen beschäftigt habe.

Es begann schon während meiner Studienzeit, als ich für meine Dissertation die morphologischen Grundlagen für die Fluchtreaktion der Fische untersuchte.

Wohl jedem unter Ihnen ist die Fluchtreaktion eines Fisches bekannt. Während der Fluchtreaktion bewegt sich der Schwanz rasch hin und her, und der Fisch schnell vorwärts.

Die Grundlage für das rasche Alternieren von Kontraktion und Erschlaffung der Muskulatur der beiden Schwanzhälften liegt im Nervensystem. Das Nervensystem der Fische weist nämlich beson-

Cette vieille conception philosophique de l'organisme déconcerte au vu de la recherche moderne en sciences naturelles, car elle semble avoir pressenti très tôt certaines lois biologiques fondamentales.

Qu'est-ce que c'est l'inhibition dans l'acception biologique? L'inhibition est un collectif, à la base duquel se trouvent plusieurs mécanismes dans différents organes du corps. Tous ces mécanismes présentent cependant des analogies. Je vais essayer de vous rendre compréhensible l'importance de l'«inhibition» avec trois exemples. Ces exemples proviennent de mon travail de recherche, au cours duquel je me suis constamment occupé – à vrai dire sans intention – de processus inhibiteurs.

Cela commença déjà pendant mes études, alors que je recherchais, pour ma dissertation, les bases morphologiques de la réaction de fuite des poissons.

Vous connaissez sûrement la réaction de fuite d'un poisson. Pendant cette réaction, la queue bouge rapidement en un va-et-vient et le poisson fuit en avant.

La base de l'alternance rapide de la contraction et du relâchement de la musculature des deux côtés de la nageoire caudale se trouve dans le système nerveux. C'est que dans le système nerveux

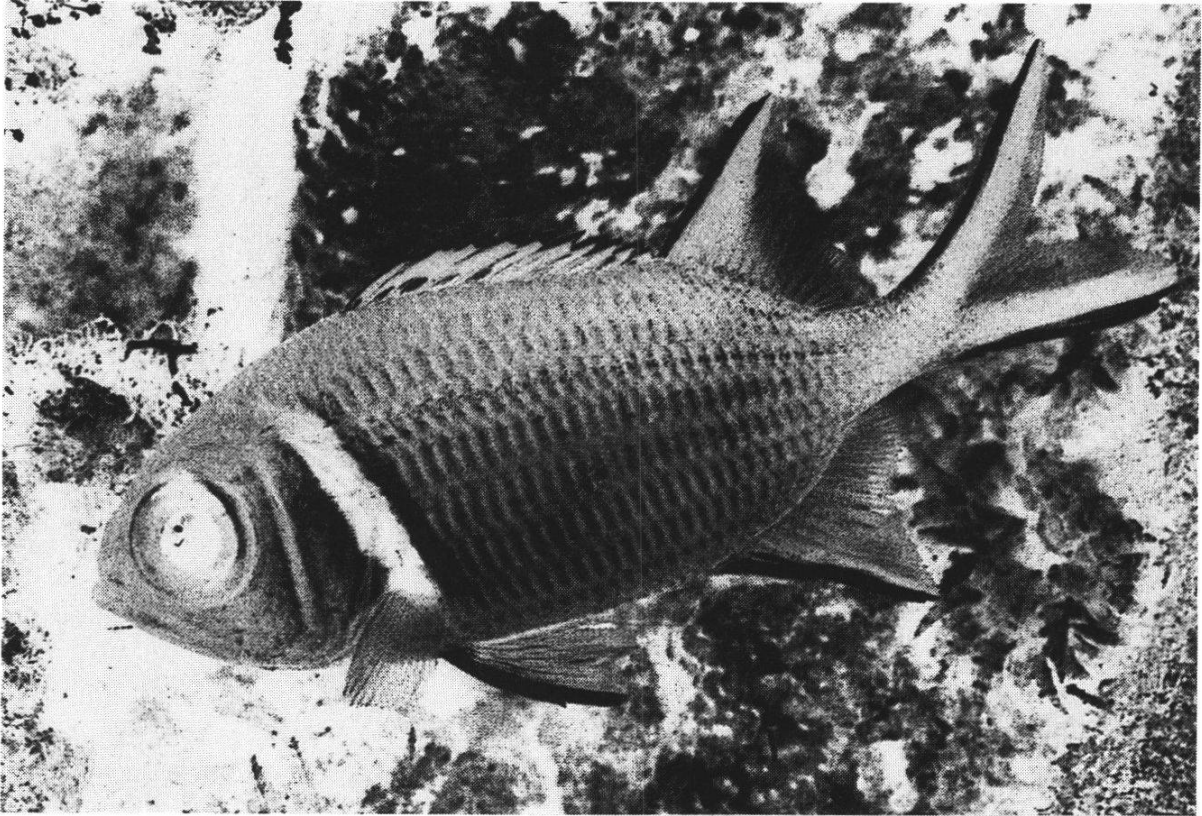


Abb. 4: *Carassius auratus*.

dere Zellen auf, die Mauthner-Zellen, die sich beidseits der Mittellinie im verlängerten Mark befinden und je einen Ausläufer, das Mauthner-Axon, ins Rückenmark schicken. Die sich kreuzenden Mauthner-Axone verlaufen in der ventralen Rückenmarkshälfte und geben, in unregelmäßigen Abständen, kurze Zweige ab, die sogenannten Kollateralen. Diese Kollateralen durchbohren die isolierende Myelin-Scheide und übertragen die Erregung auf motorische Nervenzellen, die zur Muskulatur ziehen.

des poissons, il existe des cellules spéciales – les cellules de Mauthner – qui se trouvent de part et d'autre de la ligne médiane du bulbe et qui envoient une projection, l'axone de Mauthner, dans la moëlle épinière. Les axones de Mauthner après s'être croisés se développent dans la moitié ventrale de la moëlle épinière et dégagent à des intervalles réguliers des courts embranchements nommés collatéraux. Ces collatéraux perforent la gaine de myéline isolante et transmettent l'excitation aux cellules des nerfs moteurs qui portent à la musculature.

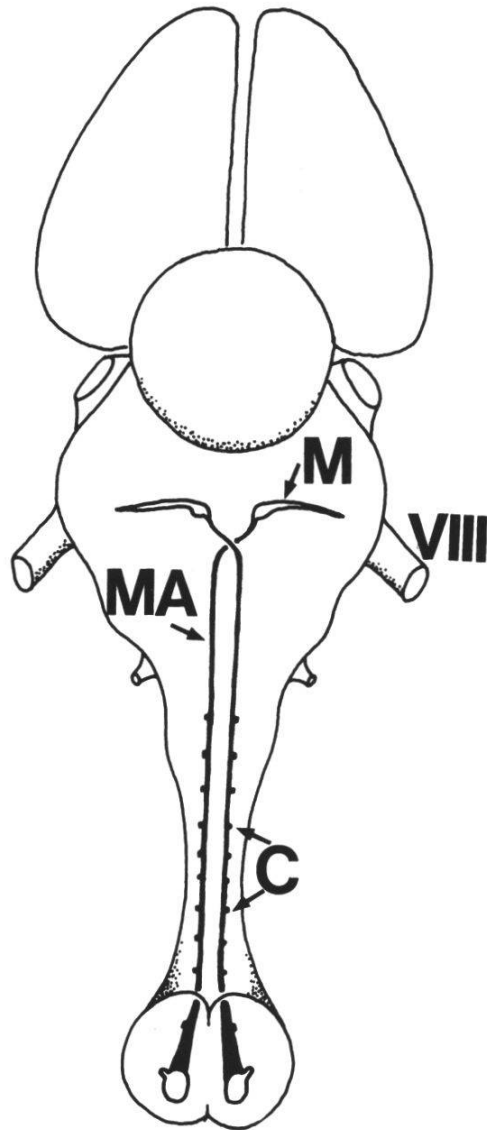


Abb. 5: Gehirn und Rückenmark eines Fisches. VIII: Nervus statoacusticus, M: Mauthner-Zelle, MA: Mauthner-Axon, C: Kollaterale.

Diese Verschaltung wird durch Schallwellen, die die Seitenlinie oder das Innenohr der Fische erreichen, aktiviert. Die Erregung pflanzt sich mit großer Geschwindigkeit im Mauthner-Axon fort und breitet sich auf der einen Seite der Reihe nach auf die Kollateralen aus. Diese aktivieren die segmental angeordneten gleichseitigen motorischen Nervenzellen, welche die Muskulatur zur Kontraktion bringen.

Ce couplage est activé par des ondes sonores qui parviennent à la ligne latérale ou à l'oreille interne des poissons. L'excitation se propage très rapidement dans l'axone de Mauthner et se développe d'un côté, tour à tour, sur les collatéraux. Ceux-ci activent les cellules nerveuses motrices du même côté ordonnées d'une façon segmentaire, qui déclenchent la contraction de la musculature.

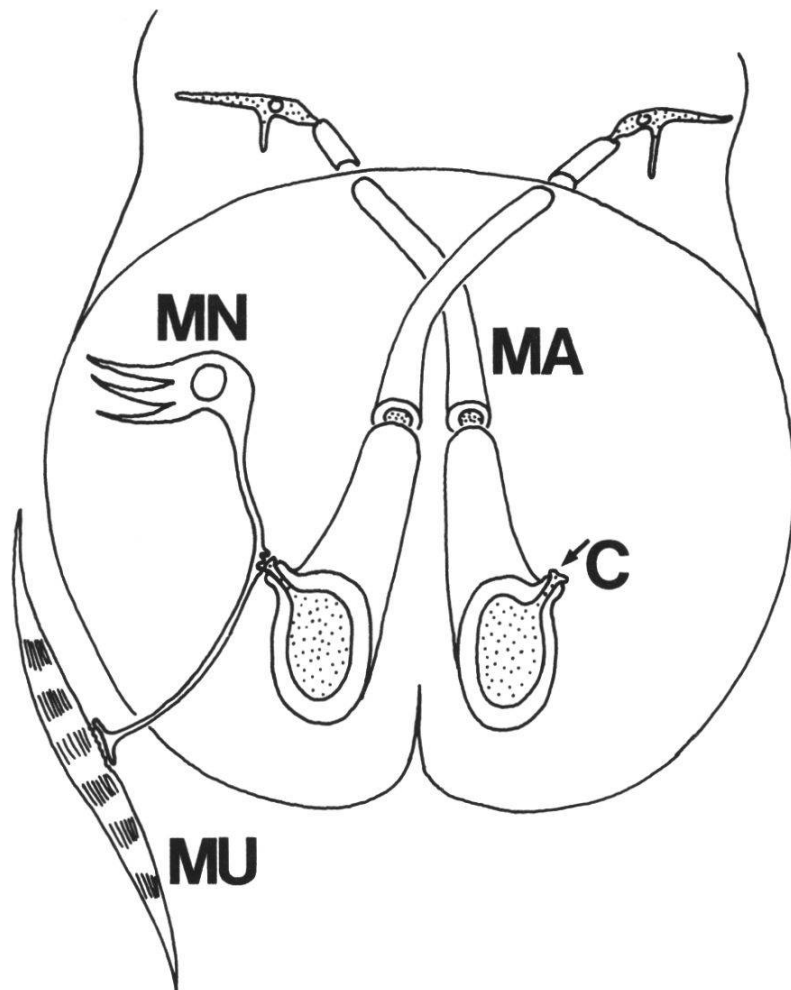


Abb. 6: Vergrößerter hinterer Teil der Abb. 5. MA: Mauthner-Axon, C: Kollaterale, MN: Motoneuron, MU: Muskelfaser.

Die Aktivität in der gegenseitigen Rückenmarkshälfte muß kurz unterdrückt werden, damit die antagonistische Muskulatur erschlaffen kann. Der Vorgang wird mit umgekehrten Vorzeichen nach einem Bruchteil einer Sekunde auf der Gegenseite wiederholt. So entsteht die Fluchtbewegung.

Die zwei Rückenmarkshälften können sich also gegenseitig ausschalten. Elektrophysiologische Hinweise deuteten darauf hin, daß die Unterdrückung der Aktivität durch Nervenfasern, die die Mittellinie des Rückenmarkes kreuzen, zustande kommt.

L'activité dans l'autre moitié de la moëlle épinière doit être supprimée brièvement afin que la musculature antagoniste puisse se relâcher. Le processus de signe contraire se répète après une fraction de seconde du côté opposé. Ainsi se produit le mouvement de fuite.

Les deux moitiés de la moëlle épinière peuvent donc se déclencher réciproquement. Des données électrophysiologiques portent à croire que la suppression de l'activité est réalisée par des fibres nerveuses qui croisent la ligne médiane de la moëlle épinière.

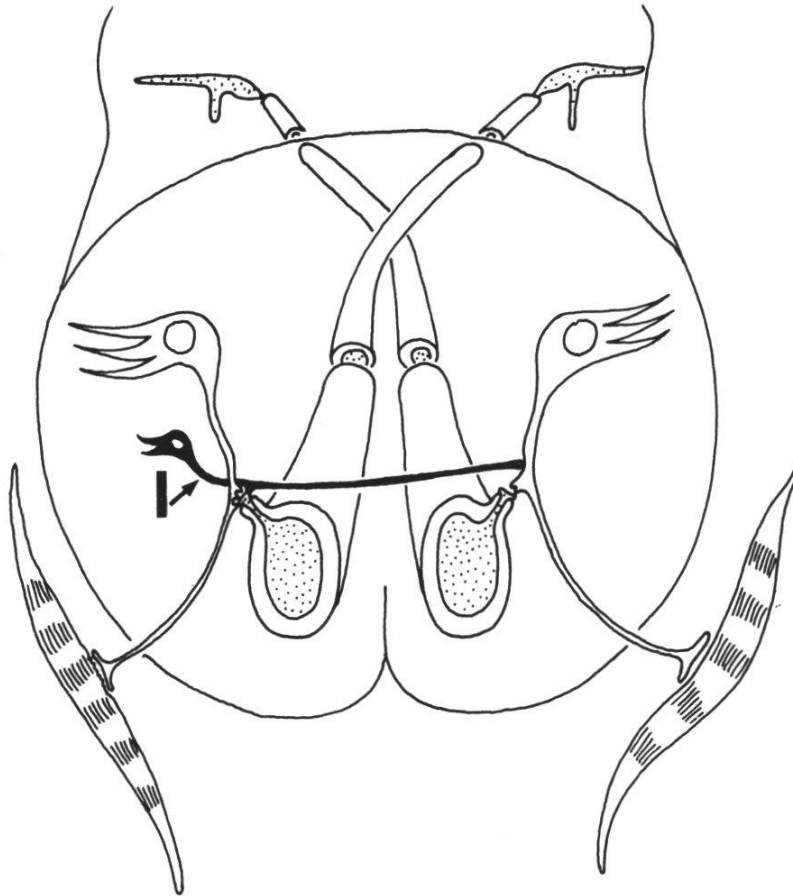


Abb. 7: Verschaltung zwischen zwei Mauthner-Axononen. I: Interneuron.

Verblüffend war allerdings die hohe Geschwindigkeit, mit welcher die hemmenden Impulse von der einen zur anderen Rückenmarkshälfte hin und her pendelten. Es wurde deswegen postuliert, daß in der hemmenden Verschaltung zwischen den zwei Mauthner-Axononen eine elektrische Kontaktstelle eingeschaltet ist. Ein elektrischer Kontakt leitet die Impulse viel schneller als ein im Nervensystem sonst üblicher chemischer Kontakt.

Der einzige Ort, an dem die Membran des Mauthner-Axons Kontakte mit einer hemmenden Nervenfasern eingehen kann, ist die Gegend der Kollateralen, da dort die Myelinscheide fehlt. Tatsächlich fand ich an diesem Ort den postulierten elek-

Tout à fait déconcertante était la grande vitesse avec laquelle les impulsions inhibitrices oscillaient d'une moitié de la moëlle épinière à l'autre. Il fut alors postulé que dans le couplage inhibiteur entre les deux axones de Mauthner aurait dû être inséré un point de contact électrique, puisque un contact électrique conduit les impulsions bien plus rapidement que le contact chimique, usuel dans le système nerveux.

Le seul endroit où la membrane de l'axone de Mauthner peut entrer en contact avec une fibre nerveuse inhibitrice est la région des collatérales, privée de la gaine de myéline. En effet, j'ai trouvé à cet endroit le contact électrique

trischen Kontakt und konnte ihn auch elektronenmikroskopisch darstellen.

postulé et j'ai pu également le démontrer avec le microscope électronique.

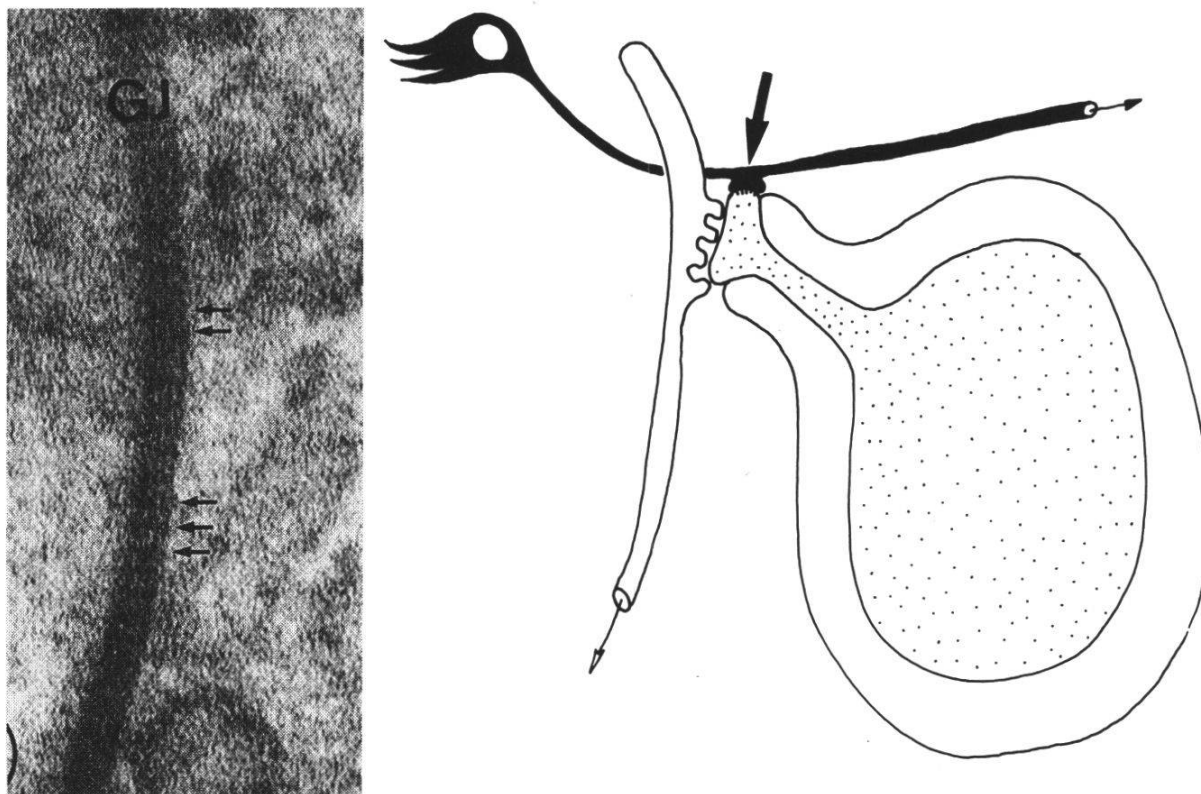


Abb. 8: Links: «elektrische Verbindung» (GJ) im Elektronenmikroskop. Rechts: Schema der Verhältnisse an der Kollaterale; der Pfeil weist auf die elektrische Verbindung hin.

Aus: CELIO, M.R., GRAY, G., and YASARGIL, G.M.: J. Neurocytol. 8: 19-29 (1979).

Diese reißverschlussähnliche Bildung führt zu einer engen Apposition der Zellmembranen, was die rasche Ausbreitung des elektrischen Stromes von einer Faser zur anderen ermöglicht.

Die Aktivierung eines Mauthner-Axons führt also zu zwei Ereignissen: erstens wird die gleichseitige Muskulatur zur Kontraktion gebracht und zweitens werden Nervenfasern aktiviert. Diese blockieren die gegenseitigen motorischen Nervenzellen und bringen dadurch die gegenseitige Muskulatur zur Erschlaffung.

Cette formation, semblable à une fermeture éclair, consiste en une étroite apposition des membranes des cellules, ce qui permet la diffusion rapide du courant électrique d'une fibre à l'autre.

L'activation d'un axone de Mauthner conduit donc à deux événements: premièrement, la musculature du même côté est excitée à la contraction et deuxièmement des fibres nerveuses sont activées. Celles-ci bloquent les cellules nerveuses motrices de l'autre côté de la ligne médiane et portent de ce fait au relâchement de la musculature antagoniste.

DIE HEMMUNG IST RASCH

Abb. 9

Diese spezielle, hemmende Verschaltung im Rückenmark der Fische, die das Leben und Überleben von Milliarden von Kreaturen ermöglicht, veranschaulicht uns ein typisches *Charakteristikum der Hemmung, nämlich, daß sie rasch ist*. Um *rasch* zu sein, bedient sie sich spezieller Einrichtungen; hier in Form von elektrischen Kontakten.

Hemmung ist also nicht bloß eine Abnahme der Aktivität, sie ist eine erzwungene Abnahme durch einen speziell ausgelösten aktiven Vorgang. Hemmung ist die Aufgabe spezialisierter Zellen, Zellen die nur zum Hemmen da sind. Hemmung ist die Hinderung oder Verhütung einer vorhandenen oder zu erwartenden Aktivität.

Aber Hemmung ist nicht Paralyse, weil Paralyse die Funktion gänzlich aufhebt, nicht nur unterdrückt. Hemmung ist auch kein Versagen, weil Versagen keine aktive Erscheinung ist.

Allerdings kommen Mauthner-Zellen nur bei Fischen und Kaulquappen vor. Sicher genügt das Studium des Fisch-Rückenmarkes nicht, um andere Aspekte der Hemmung zu beleuchten, welche für den Menschen von Bedeutung sind. Nur

Ce couplage spécial et inhibiteur dans la moëlle épinière des poissons, qui rend possible la vie et la survie de milliards de créatures, nous illustre une *caractéristique* typique de l'inhibition, c'est-à-dire sa *rapidité*. Pour être *rapide* elle se sert de dispositifs spéciaux, dans ce cas de contacts électriques.

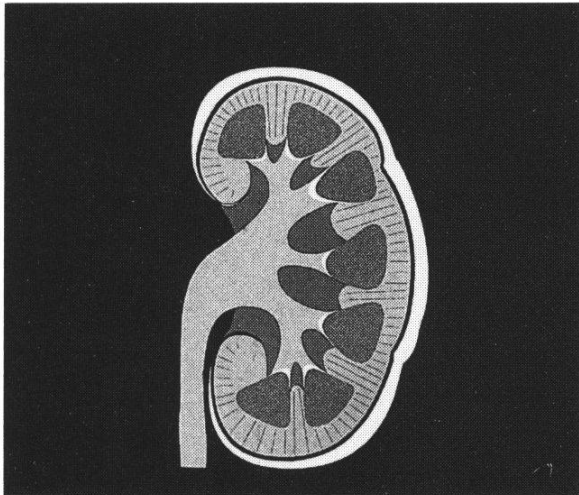
L'inhibition n'est donc pas seulement une diminution forcée de l'activité, elle est une diminution forcée par un processus expressément déclenché. L'inhibition est la tâche de cellules spécialisées, des cellules qui ne servent qu'à inhiber. L'inhibition est l'empêchement ou la prévention d'une activité existante ou prévue.

Mais l'inhibition n'est pas la paralysie, car la paralysie n'arrête pas seulement la fonction, elle la supprime complètement. L'inhibition n'est pas non plus une défaillance, car la défaillance n'est pas un phénomène actif.

Or, les cellules de Mauthner se trouvent seulement chez les poissons et chez les têtards. Assurément l'étude de la moëlle épinière du poisson ne suffit pas pour éclaircir d'autres aspects de l'inhibition qui sont importants pour l'être hu-

eine Diskussion der Hemmungseinrichtungen in der höchsten Entwicklungsstufe des Nervensystems, der Großhirnrinde der Säugetiere, könnte uns weiterführen.

Bevor ich dazu komme, muß aber klar gestellt werden, daß Hemmung kein Vorrecht des Nervensystems ist, sondern auch in anderen Organen vorkommt. Auch dort hat sie die Aufgabe, Vorgänge zu überwachen, zu deren Beherrschung beizutragen und so für die Erhaltung eines Gleichgewichtes zu sorgen. Um Ihnen diesen Punkt zu veranschaulichen, fasse ich kurz meine Beobachtungen über eine hemmende Einrichtung in der Niere zusammen.



main. Seulement une discussion sur les dispositifs inhibiteurs du niveau le plus développé du système nerveux, l'écorce cérébrale des mammifères, pourrait nous aider à continuer.

Avant d'y arriver, je dois cependant préciser que l'inhibition n'est pas une prérogative du système nerveux. En effet, elle se présente également dans d'autres organes. Là aussi, elle a la tâche de surveiller des événements, de contribuer à les maîtriser et donc de veiller au maintien de l'équilibre. Pour vous illustrer ce point, je vous résume brièvement mes observations d'un dispositif inhibiteur du rein.

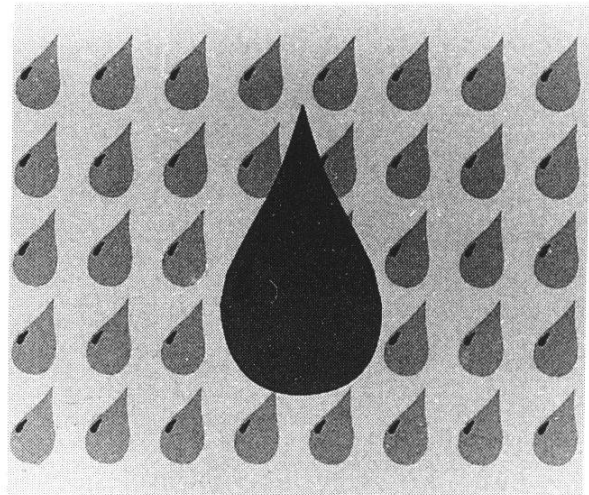


Abb. 10: Schema der Säugerniere (links), Urintropfen (rechts).

Die Aufgabe der Niere ist die tägliche Ausscheidung von anderthalb Litern Urin. Die Harnproduktion ist die Leistung von 2 Millionen Nephronen. Das Nephron ist die funktionelle Einheit der Niere und besteht aus einem Nierenkörperchen und einem System von Röhren, den Tubuli. Im Nierenkörperchen werden aus dem Blut täglich 200 Liter Primärharn abfiltriert, im Tubulus-System wird der Primärharn durch subtile

Le rein a la tâche d'éliminer 1 litre et demi d'urine par jour. La formation de l'urine est accomplie par 2 millions de néphrons. Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein et se compose d'un corpuscule rénal et d'un système de petits tubes, les «Tubuli».

Deux cent litres d'urine primaire sont filtrés journallement du sang à travers les corpuscules rénaux. Dans le système de tubules, l'urine primaire est traitée ulté-

Rückresorptions- und Sekretionsmechanismen in die definitive, schlackenstoffreiche Flüssigkeit, den Sekundärharn, weiterverarbeitet.

Vergleicht man das Nephron mit einem Flußregulierwerk, so stellt das Nierenkörperchen den Staudamm und das Tubulussystem den Überlauf und Bewässerungskanal dar. Im Nierenkörper-

rieurem au moyen de subtils mécanismes de résorption (qui retiennent les substances utiles à l'organisme) et de sécrétion et devient l'urine secondaire qui contient les déchets.

Si l'on compare le néphron à un ouvrage hydroélectrique sur un fleuve, les corpuscules rénaux représentent le barrage tandis que le système des tubules constitue le canal de trop-plein et d'irri-

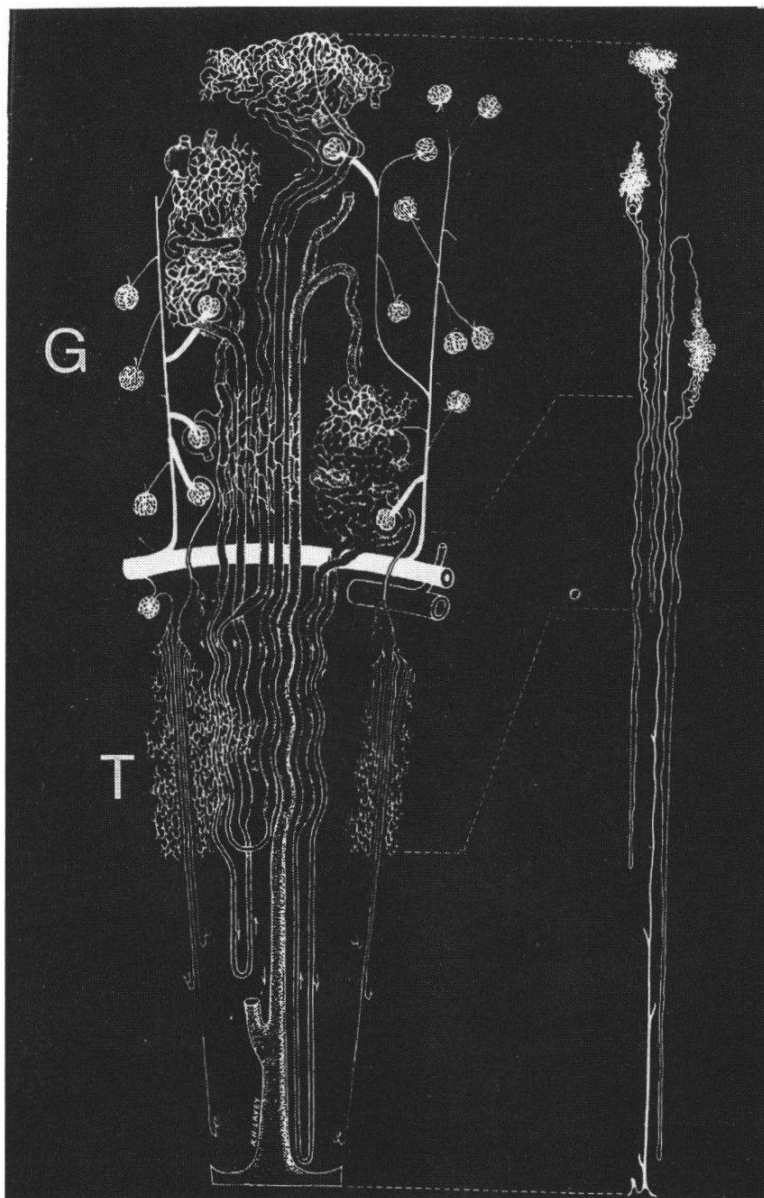


Abb. 11: Säugerniere, Ausschnitt. G: Glomerula, T: Tubuli.

perchen wird festgelegt, wieviel Flüssigkeit der Tubulus zu verarbeiten hat. Der Tubulus führt dann die Austauschvorgänge durch. Das Nierenkörperchen besteht aus einem Knäuel von Kapillarschlingen (Glomerulum), die von einem zuführenden Blutgefäß gespeist werden. Das Blut verläßt das Glomerulum über ein wegführendes Gefäß (das wäre die Druckleitung in unserer Staudammanalogie). Die Gefäße und die Kapillarschlingen sind fähig, ihre Lumenweite zu verstellen und können dadurch die Größe des Blutangebotes und damit die Menge des Glomerulumfiltrates bestimmen.

Wie bei einem Stausee bedarf es eines Pegel-Anzeigers, der das Volumen des gestauten Wassers (in unserem Fall das

gation. La quantité de liquide que le tubule doit élaborer est établie au niveau du corpuscule rénal. Le tubule exécute alors les processus d'échanges. Le corpuscule rénal est composé d'un petit amas de lacets capillaires (glomérule) qui sont alimentés par un vaisseau sanguin. Le sang quitte le glomérule par un vaisseau efférent (qui correspondrait à la conduite forcée dans notre analogie du barrage). Les vaisseaux et les lacets capillaires sont à même de régler leur diamètre et donc de déterminer l'offre de sang et, par là, la quantité du filtrat du glomérule.

Comme pour un barrage artificiel, il faut un compteur de niveau pour contrôler le volume de l'eau amassé (dans notre

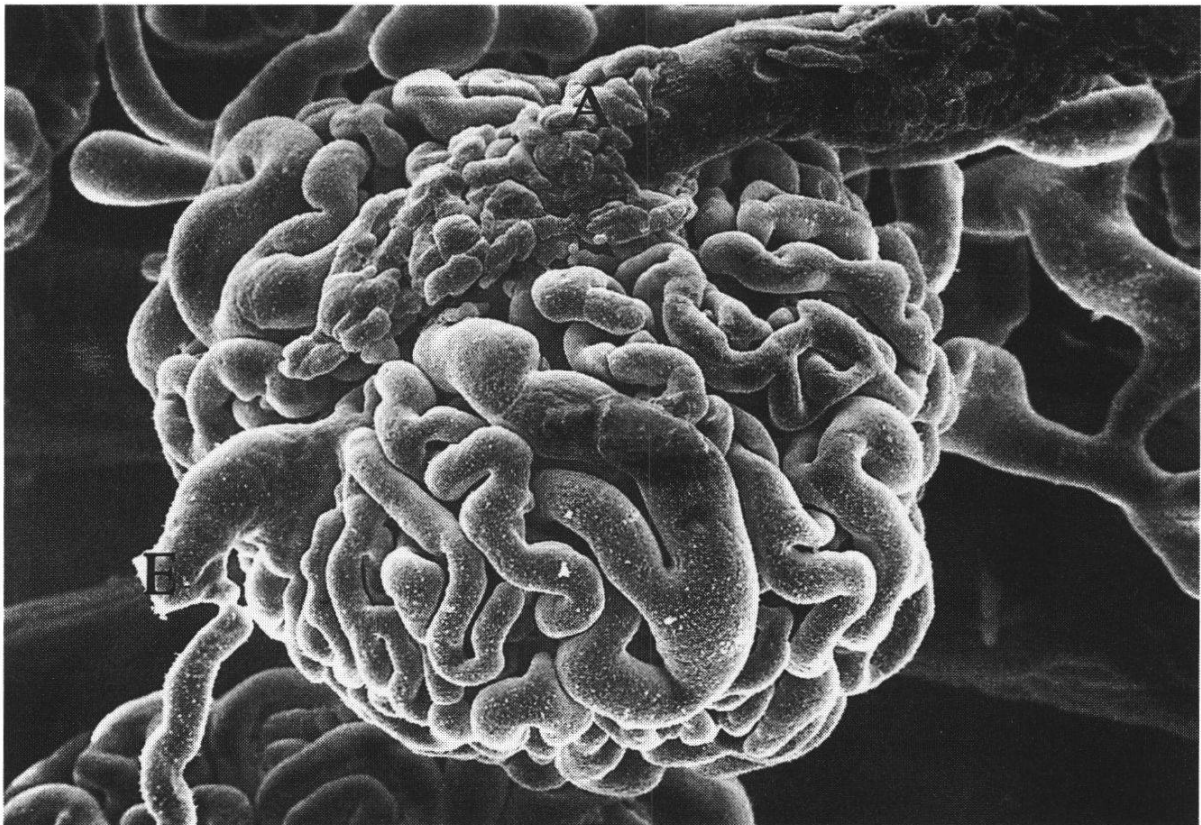


Abb. 12: Kapillar-Schlingen eines Glomerulums im Raster-Elektronenmikroskop. Das Gewebe wurde, nach Polymerisierung eines injizierten Harzes, wegverdaut. A: zuführende Arteriole, E: abführende Arteriole.

Blutvolumen) kontrolliert. Andererseits ist eine Rückmeldung aus dem Wasserversorgungsbereich (in unserem Fall das Tubulussystem) nötig, ob genügend oder zuviel Wasser fließt.

Diese beiden Aufgaben können die Gefäße und die Kapillarschlingen allein nicht bewältigen. Beim Säugetier sind deswegen zusätzliche Einrichtungen ausgebildet worden, die es dem Glomerulum ermöglichen, sich dem Blutangebot und der Nachfrage an Flüssigkeit anzupassen.

Unter diesen Einrichtungen finden sich umgewandelte glatte Muskelzellen in der Wand des zuführenden Gefäßes, nämlich die granulierten Zellen.

cas, le volume du sang). D'autre part, il est nécessaire d'avoir une signalisation du domaine de ravitaillement en eau (dans notre cas, le système des tubules) à savoir si l'eau coule d'une manière insuffisante ou exagérée.

Ces deux tâches ne peuvent pas être assumées seulement par les vaisseaux et par les lacets capillaires. Le mammifère a ainsi développé des dispositifs supplémentaires qui permettent au glomérule de s'adapter à l'offre du sang et à la demande de liquide.

Parmi ces dispositifs, il y a des cellules musculaires lisses transformées dans la paroi du vaisseau afférent qui sont les cellules granuleuses.

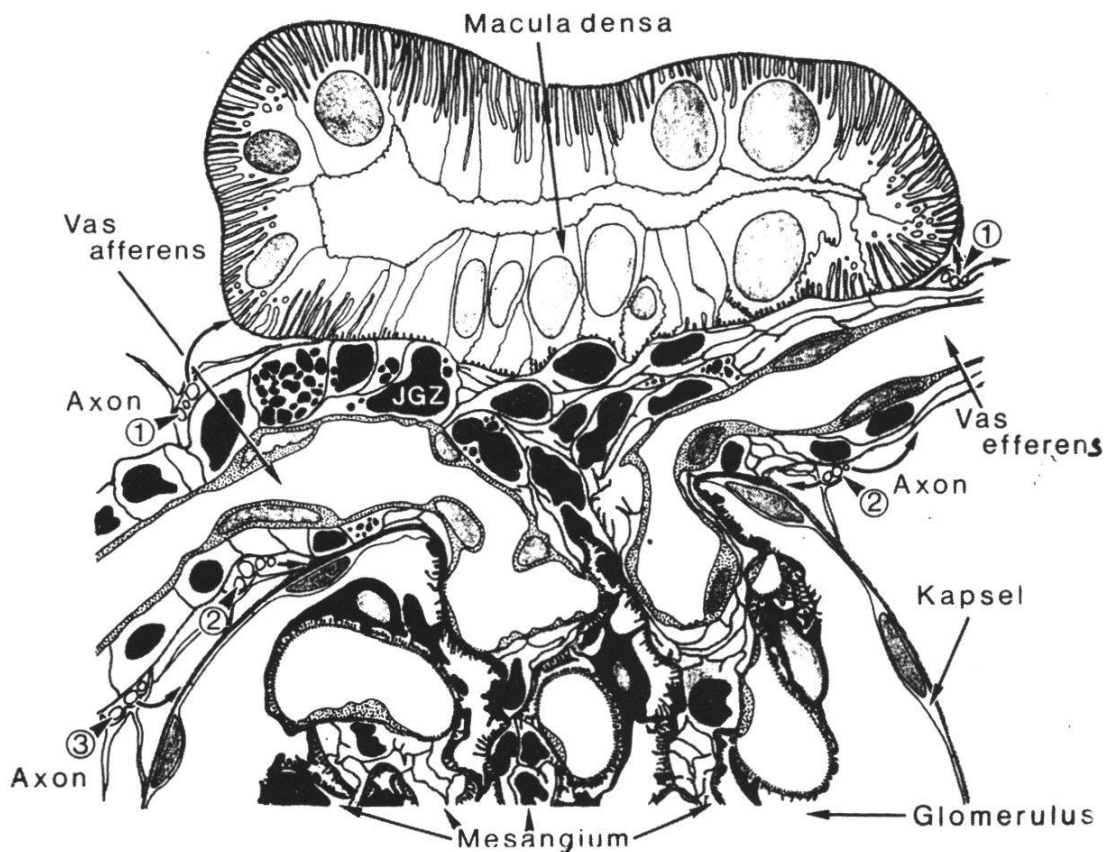


Abb. 13: Kontaktstelle zwischen distalem Tubulus und Glomerulum. Man beachte die Lage der granulierten Zellen (JGZ). Aus: GORGAS, K. (1978): Adv. Anatomy, Embryology and Cell Biology.

Wir konnten nachweisen, daß die granulierten Zellen nicht nur Renin, sondern auch den potenten Vasokonstriktor Angiotensin II produzieren. Andere Gruppen fanden, daß Angiotensin II in die umgebende extrazelluläre Flüssigkeit sezerniert wird. Ein Sekretionsmechanismus dieser Art ist geeignet, die Weite des afferenten Gefäßes und den Kontraktionszustand des Glomerulums lokal zu regulieren.

Die granulierten Zelle drosselt, durch die Ausschüttung von Angiotensin II, die arterielle Strombahn zum Glomerulum und unterdrückt damit die Nierenleistung.

Nous avons pu démontrer que les cellules granulees produisent non seulement de la rénine, un enzyme intervenant dans le contrôle de la pression artérielle, mais aussi de l'angiotensine II, puissant vasoconstricteur, qui est sécrété dans le liquide extracellulaire environnant, comme il a été constaté par d'autres groupes.

Ce mécanisme sécrétoire est capable de régler localement le diamètre des vaisseaux afférents et l'état de contraction des glomérules: l'activité rénale peut ainsi être réprimée.

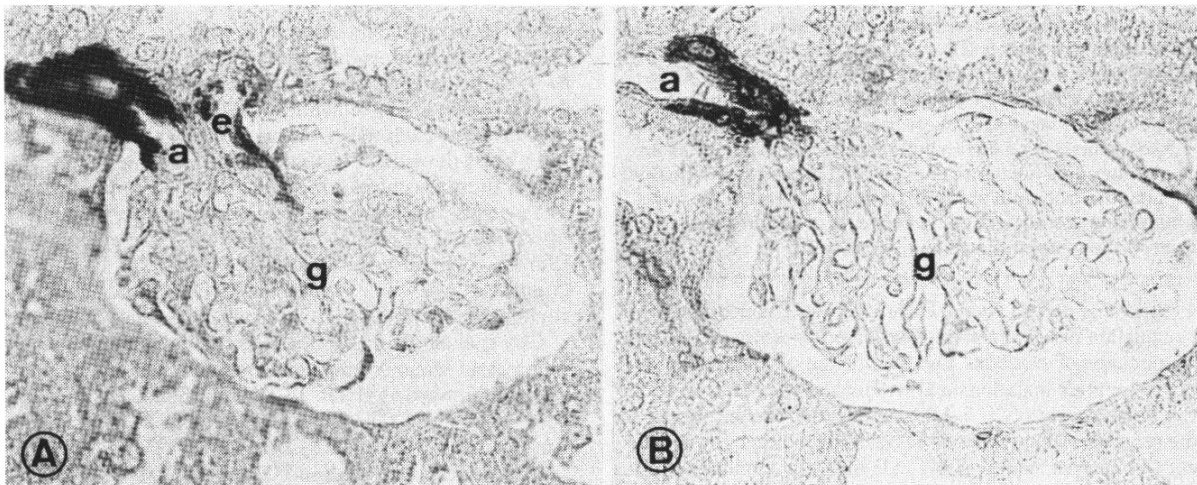


Abb. 14: Nachweis von Renin (A) und Angiotensin II (B) auf zwei Folgeschnitten. a: zuführende Arteriole, e: abführende Arteriole, g: Glomerulum. Aus: CELIO, M. R., and INAGAMI, T.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78: 3897–3900 (1989).

Die Niere produziert Urin dank der Autonomie der Herzpumpe. Dieser Vorgang muß modifiziert werden; eine Änderung der Herzleistung im Dienste der Harnproduktion wäre wenig sinnvoll. Und so brauchen wir, unter anderem, die Unterdrückung der Blutzufuhr zum Glomerulum durch die granulierten Zelle, um aus dem rohen Entwurf an Aktivität nur das zuzulassen, was wirklich nötig ist.

Die granulierten Zelle liegt an einem strategisch wichtigen Punkt, nämlich dort, wo das Blut in das Glomerulum gelangt. Die besondere Lage ermöglicht ihr, mit wenig Aufwand tiefgreifenden Einfluß auf das Geschehen zu nehmen. Nebst *Raschheit* ist die *strategisch günstige Lage* ein weiteres Charakteristikum von Hemmungseinrichtungen.

In der Natur ist es meist so, daß primär Aktivität da ist, die dann durch neue evolutionäre Errungenschaften immer mehr in die Schranken gewiesen wird. Die einfacheren Systeme müssen nie zur Aktivität angespornt werden, weil sie ohnehin von sich aus aktiv sind. Einfache Systeme dürfen nur aktiver werden, wenn die Hemmung es erlaubt.

La cellule granulée se trouve à une place stratégiquement importante, à savoir là où le sang parvient au glomérule. Il n'est donc pas nécessaire, et il ne serait d'ailleurs pas souhaitable, d'intervenir sur le mécanisme central de la pompe du cœur pour modifier l'activité rénale. La position spéciale de la cellule granulée lui permet d'influencer profondément les événements avec peu d'effort. Rapidité et position stratégique favorable sont deux caractéristiques des dispositifs inhibiteurs.

Dans le monde vivant, les systèmes plus simples ne doivent jamais être stimulés à l'action, car ils sont actifs de par eux-mêmes. Lors des processus phylogénétiques, le plus souvent, il existe d'abord une activité qui est par la suite toujours plus restreinte par des nouvelles conquêtes évolutives. Les systèmes simples peuvent devenir plus actifs seulement si l'inhibition le leur permet.

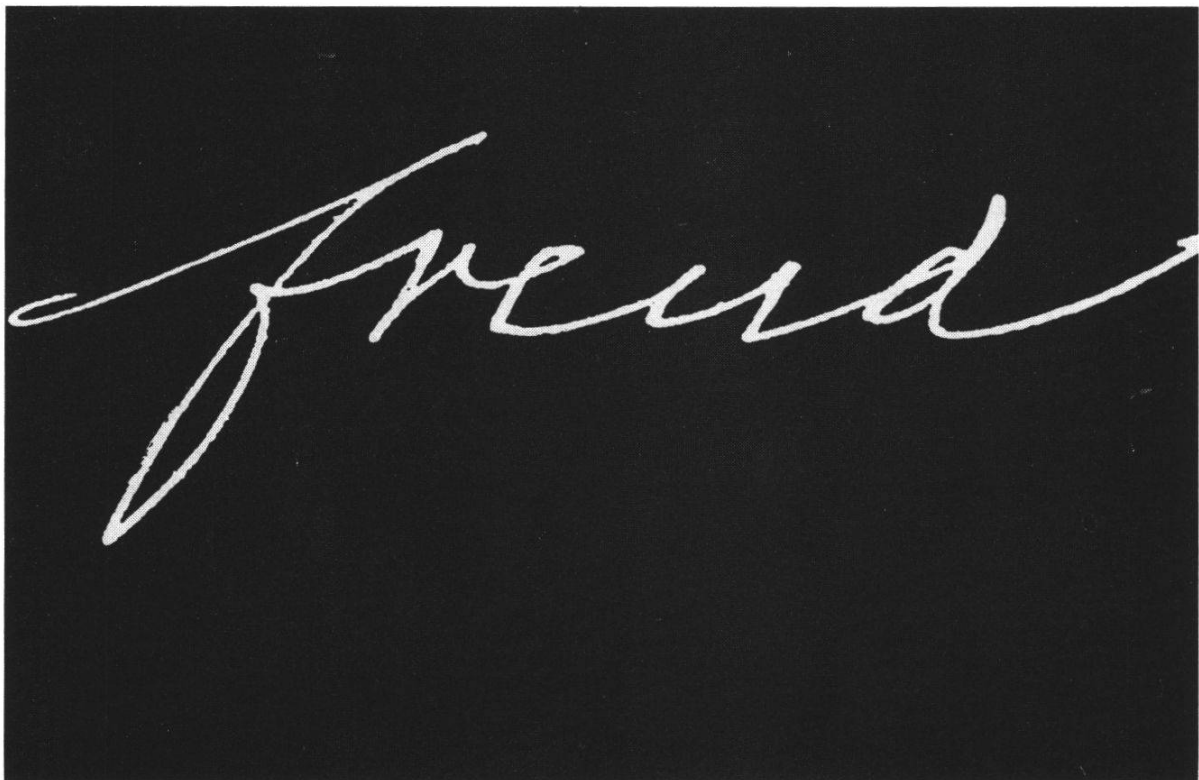


Abb. 15

Beim Lesen des Titels dieser Antrittsvorlesung werden Sie sich vielleicht gedacht haben, ich würde von höheren psychischen Leistungen sprechen, von Hemmung in Freudschem Sinn. Aber über das zu reden, was die Welt unter Freud versteht, bin ich nicht kompetent. Was aber die wenigsten wissen ist, daß Freud selbst, in seinen Studenten- und Assistenten-Jahren, über *physiologische* Hemmungsvorgänge im Zentralnervensystem arbeitete. Sein Vorgesetzter, Ernst Brücke, Chef der Physiologie, und Sigmund Exner, Altersgenosse von Freud und späterer Nachfolger von Brücke, waren zwei der vehementesten Verfechter der These, daß Hemmung im Nervensystem eine große Rolle spiele. Freud war sicher durch den täglichen Kontakt mit diesen zwei Persönlichkeiten «*unbewußt*» geprägt worden. Obwohl er den Versuch aufgab, die psychischen Vorgänge durch physiologische Erkenntnisse zu erklären, nahm später für ihn der Begriff Hemmung eine zentrale Stellung ein. Die neurologische Grundlage, die Freud als nutzlos verließ, half sicher, die besondere Form zu prägen, in welcher er seine psychologischen Theorien ausdrückte.

Beachtenswert ist, daß Freud in einem Manuskript von 1895 in einem sehr allgemein gehaltenen Schaltschema eine Zelle einzeichnet, die er als hemmendes Neuron angibt. Auch hier war er ein Pionier, weil Anfang dieses Jahrhunderts noch niemand geahnt hatte, daß es im Zentralnervensystem *Zellen* gibt, die nur der Hemmung dienen.

A la lecture du titre de ce cours inaugural, vous avez peut-être pensé que je parlerais de performances psychiques supérieures, d'inhibition dans l'acception de Freud. Mais je ne suis pas compétent pour parler de ce que le monde comprend de Freud. Ce qui est inconnu à la plupart des gens est que Freud lui-même a travaillé sur des processus *physiologiques* inhibiteurs du système nerveux central, pendant sa période d'étude et lorsqu'il était assistant médecin. Son chef Ernst Brücke, chef de la physiologie, ainsi que Sigmund Exner, camarade du même âge que Freud et plus tard successeur de Brücke, étaient deux des plus véhéments défenseurs de la thèse selon laquelle l'inhibition joue un grand rôle dans le système nerveux. Freud a sûrement été marqué *inconsciemment* par le contact journalier avec ces deux personnalités. Bien qu'il ait renoncé à expliquer les processus psychiques par des découvertes physiologiques, il attribua plus tard une position centrale au concept de l'inhibition. La base neurologique que Freud abandonna comme infructueuse, contribua certainement à donner l'empreinte à la forme spéciale qu'il usa pour exprimer ses théories psychologiques.

Il est remarquable que Freud, dans un manuscrit de 1895, ait dessiné un schéma de couplage entre cellules nerveuses très générique en y plaçant une cellule qu'il indique comme un neurone inhibiteur. Ici aussi il fut un pionnier, car, au début de ce siècle, personne n'avait soupçonné que dans le système nerveux central se trouvent des *cellules* qui servent uniquement à l'inhibition.

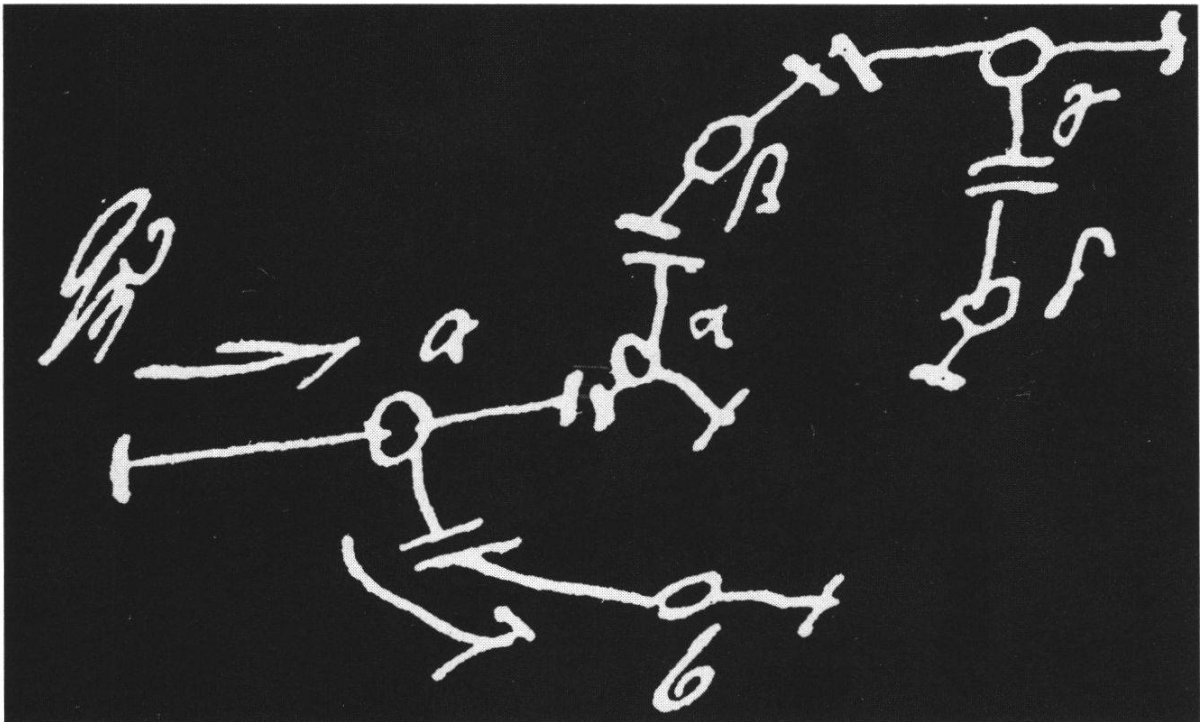


Abb. 16: Die Zelle alfa soll ein hemmendes Interneuron darstellen (nach FREUD, S.: The origins of psychoanalysis. Basic Books: New York 1954).

Zwar hatte der große russische Neurophysiologe Sechenow, Lehrer von Pawlow, 1880 inhibitorische *Zentren* im verlängerten Mark nachgewiesen. Kurz danach hatte sich der englische Neurophysiologe Sherrington mit Hemmung auf spinaler Ebene beschäftigt und 1906 ein klassisches Buch darüber geschrieben.

Daß aber eine spezielle Zelle für die Hemmung verantwortlich sei, wagte noch niemand zu postulieren. Erst 1941, durch die simultanen Entdeckungen von Lloyd und Renshaw, wurde im Rückenmark von *Säugetern* eine hemmende Schaltzelle gefunden. Diese Schaltzelle wird, ähnlich wie beim Fisch, durch eine Kollaterale einer motorischen Nervenzelle aktiviert. Sie inhibiert aber die Aktivität der Motoneurone, welche die Muskulatur auf der *gleichen* Körperseite erregen. Die Aufgabe dieser Schaltzelle besteht darin, überbordende Aktivität motorischer Nervenzellen zu bremsen.

Il est vrai que le grand neurophysiologiste russe Sechenov, maître de Pavlov, avait constaté en 1880 l'existence de centres inhibiteurs dans le bulbe. Peu après, le neurophysiologiste anglais Sherrington s'était occupé de l'inhibition au niveau de la moëlle épinière et en avait écrit un livre classique en 1906.

Mais personne n'osait encore postuler l'existence d'une cellule spéciale, responsable de l'inhibition. Seulement en 1941, grâce aux découvertes simultanées de Lloyd et de Renshaw, on trouva dans la moëlle épinière des *mammifères* une cellule inhibitrice. Cette cellule est activée, comme dans le poisson, à travers une collatérale d'une cellule nerveuse motrice. Elle inhibe cependant l'activité des motoneurones qui excitent la musculature sur le *même* côté du corps. La tâche de cette cellule de couplage consiste à freiner l'activité débordante des cellules nerveuses motrices.

γ -amino-buttersäure GABA

Abb. 17

Es mußten aber noch viele Jahre vergehen, bis das gewaltige System von hemmenden Neuronen im Zentralnervensystem enthüllt werden konnte. Die ersten Schritte wurden zufällig von Roberts sowie anderen Forschern in den Vereinigten Staaten gemacht, die in den sechziger Jahren eine sonst seltene Aminosäure, die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA), in riesigen Quantitäten in Hirnextrakten fand. Die Applikation von GABA in die Nähe von Nervenzellen führte zur Stilllegung ihrer Aktivität durch eine Erhöhung des Membran-Potentials. Diese Hyperpolarisation führt zur momentanen «Betäubung» der Nervenzellen.

Durch die Bemühungen vieler Arbeitsgruppen in der ganzen Welt wurden die Bildungsorte von GABA Schritt für Schritt, mit immer raffinierteren Methoden geklärt. Heute weiß man, daß GABA durch spezielle Neurone, die Zwischenzellen, produziert und verwendet wird. Diese Nervenzellen sezernieren GABA dort, wo sie mit einer nachgeschalteten Nervenzelle Kontakt aufnehmen, wodurch diese hyperpolarisiert, betäubt wird. Die Art der Übertragung durch eine chemische Substanz wie GABA wird als Neurotransmission bezeichnet und ist etwas langsamer als die vorhin erwähnte elektrische Übertragung im Rückenmark des Fisches.

De nombreuses années durent s'écouler avant qu'il fut possible de dévoiler le prodigieux système des neurones inhibiteurs du système nerveux central. Les premiers pas furent faits accidentellement dans les années soixante aux Etats-Unis, par Roberts et par d'autres chercheurs, qui trouvèrent dans des extraits de cerveau des quantités énormes d'un acide aminé, d'habitude assez rare, l'acide gamma-amino butyrique (GABA). L'application de GABA près des cellules nerveuses conduit à l'arrêt de leur activité à travers l'élévation du potentiel de la membrane. Cette hyperpolarisation conduit à l'assoupissement momentané des cellules nerveuses.

Grâce aux efforts de nombreux groupes de travail dans le monde entier, les lieux de formation de GABA ont été identifiés pas à pas avec des méthodes toujours plus raffinées. On sait aujourd'hui que le GABA est produit et utilisé par des neurones spéciaux, les interneurons. Ces cellules nerveuses sécrètent le GABA là où elles entrent en contact avec une autre cellule nerveuse laquelle devient hyperpolarisée et donc assoupie. Le mode de transmission par une substance chimique comme le GABA est désigné comme neurotransmission qui est un peu plus lente que la transmission électrique, déjà mentionnée, dans la moëlle épinière du poisson.

Diese GABA enthaltenden Zwischenzellen sind, wie schon der Name sagt, dazwischengeschaltet. Sie sind klein und haben kurze Fortsätze, welche das Zentralnervensystem nicht verlassen, nicht einmal ihre nähere Umgebung. In Abb. 18 zeige ich Ihnen eine dreidimensionale Darstellung einiger solcher Neuronen, wie ich sie direkt nach dem Mikroskop gezeichnet habe.

Ces interneurones contenant le GABA sont, comme le nom l'indique, intercalés entre d'autres cellules nerveuses. Ils sont petits et ils ont de courts appendices qui ne quittent pas le système nerveux central, ni même leur environnement immédiat. Sur Fig. 18, je vous montre l'aspect tridimensionnel de quelques-uns de ces neurones comme je les ai dessinés directement du microscope.

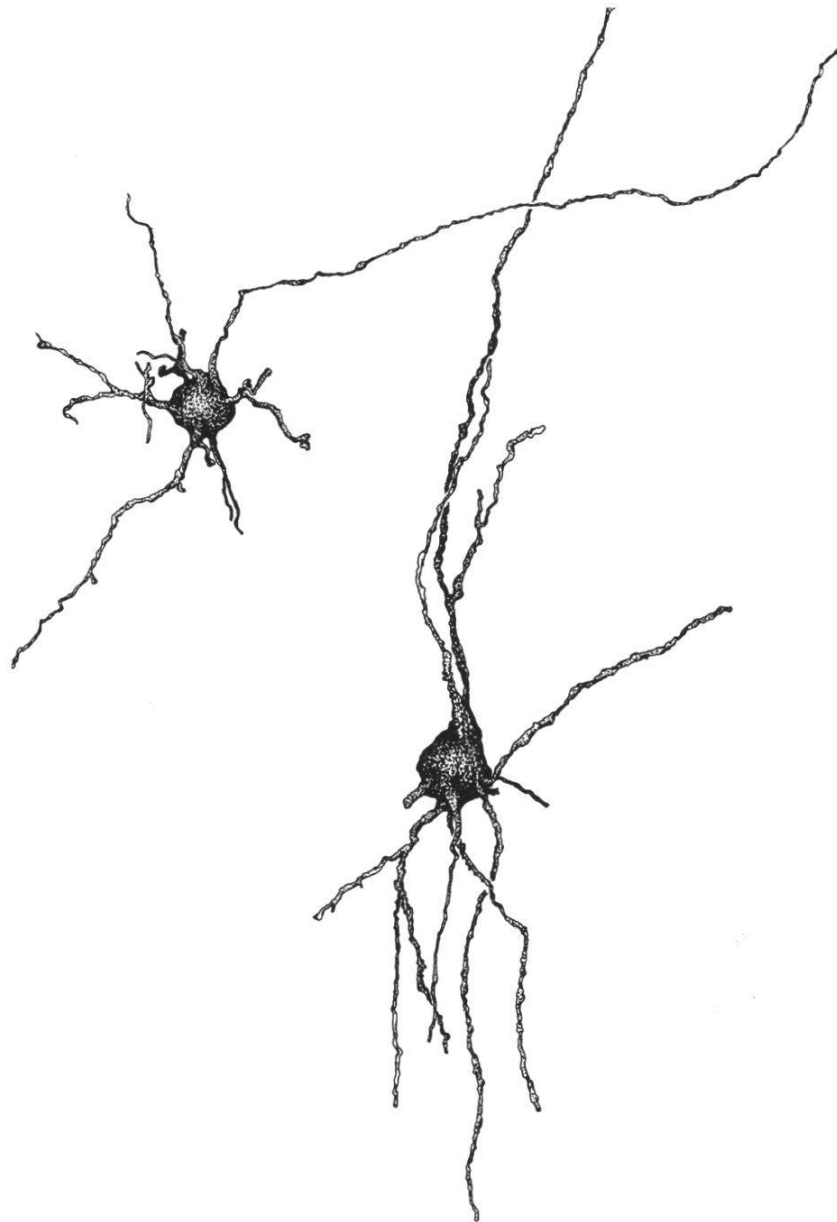


Abb. 18: Zwei parvalbumin-positive Interneurone aus der Sehrinde von *Macaca mulatta*. Aus BLÜMCKE, I., HOF, P., MORRISON, J., and CELIO, M.R.: *J. Comp. Neurol.* 301: 417-432 (1990).

Diese Zellen wurden zwar von den älteren Anatomen gesehen, ihre Bedeutung wurde aber nicht richtig erkannt. Heutzutage kann man sie durch verschiedene Methoden *selektiv* sichtbar machen. Da sie GABA in großen Mengen enthalten, ist der direkteste Weg zu ihrer Darstellung jener mit Antikörpern gegen GABA.

Erlauben Sie mir, das Prinzip dieser Methode kurz zu schildern. Ein Antikörper ist ein Eiweiß, das nach Einspritzung einer Substanz, in unserem Fall GABA, vom Körper (z. B. eines Kaninchens) als Abwehr gegen diese Substanz hergestellt wird. Die eigentliche Aufgabe des Antikörpers ist die Bindung des fremden Stoffes, was über weitere Mechanismen zu seiner Neutralisation führt. *Es ist eine Art Impfung*: Anstatt eines Krankheitserregers spritzt man die Substanz, z. B. GABA, gegen welche Antikörper gebildet werden sollen. Antikörper gegen GABA zirkulieren im Blut des Kaninchens und können mittels einer Blutentnahme gewonnen werden. Gibt man die gewonnenen Antikörper auf Gewebeschnitte eines anderen Tieres, binden sie sich an die GABA-Moleküle, die sich im Schnitt befinden. Versetzt man zuvor die Antikörper-Moleküle mit einem Farbstoff, so ergibt sich durch die Lage der gefärbten Antikörper indirekt die Lokalisation der gesuchten Substanz, in unserem Fall GABA.

Les anatomistes avaient déjà vu ces cellules mais n'avaient pas bien reconnu leur importance. Il est aujourd'hui possible de les rendre visibles sélectivement au moyen de plusieurs méthodes. Etant donné qu'elles contiennent le GABA en grande quantité, la voie la plus directe pour les visualiser est l'emploi des anticorps anti-GABA.

Un anticorps est une protéine produite pour se défendre d'une substance étrangère pénétrée dans l'organisme. La tâche fondamentale de l'anticorps est de se fixer de façon hautement spécifique à la substance étrangère, ce qui conduit à la neutralisation de cette dernière par d'autres mécanismes. Dans notre cas, on fait une espèce de vaccination: au lieu du germe pathogène, on injecte à un lapin une substance, par ex. le GABA, contre laquelle seront formés des anticorps. Les anticorps anti-GABA circulent dans le sang du lapin et peuvent être prélevés avec une prise de sang. Si on dépose ces anticorps sur des coupes de tissus d'un autre animal, ils vont se lier spécifiquement aux molécules de GABA qui se trouvent dans la coupe. En colorant les molécules d'anticorps, on visualise indirectement la localisation de la substance recherchée, dans notre cas le GABA, au niveau des tissus.

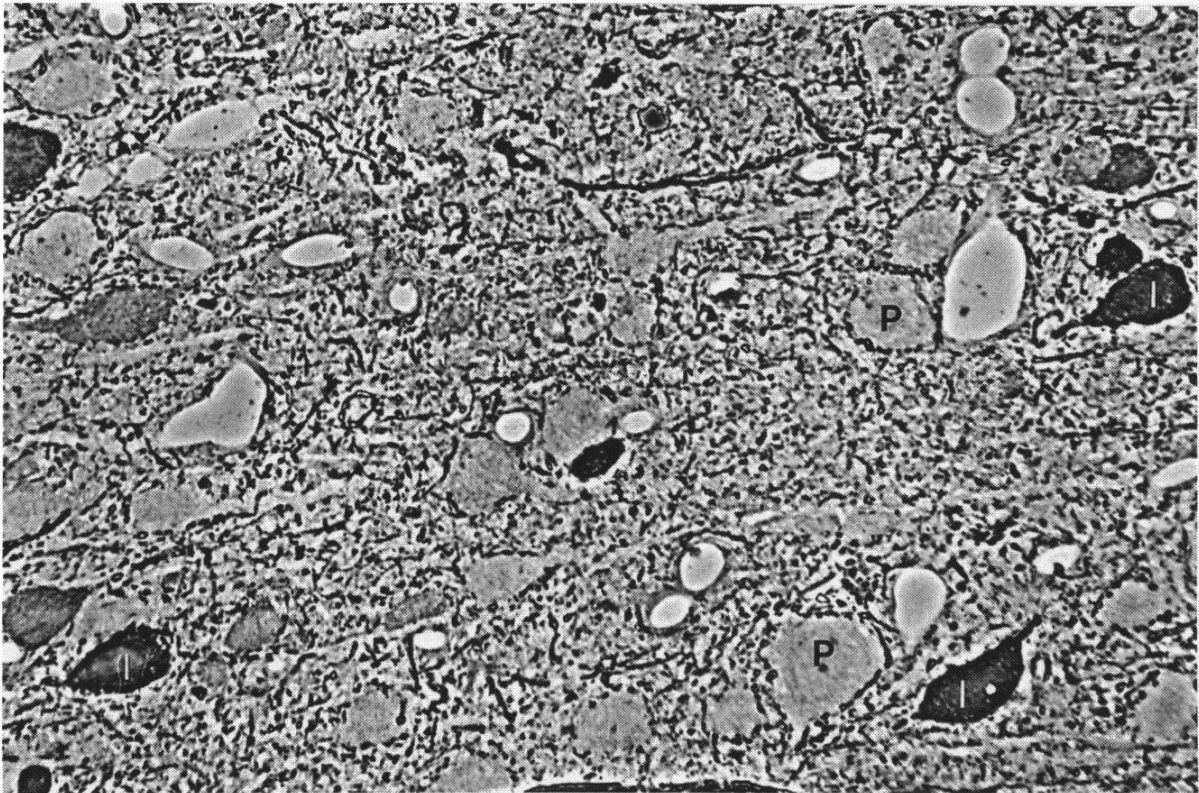


Abb. 19: Verteilung von parvalbumin-immunoreaktiven Strukturen in der somatosensorischen Rinde von *Rattus norvegicus*. I: positive Interneurone, P: negative Pyramidenzellen mit einem Kranz von Endigungen an ihrer Oberfläche.

Wie Sie in Abb. 19 sehen, stellen die GABA-enthaltenden Zellen eine gewaltige Population dar, welche mit einer Unzahl Kontakten mit anderen Neuronen in Verbindung steht. Diese Kontakte sind häufig kranzförmig an der Oberfläche des pyramidenförmigen Zellkörpers der erregenden, exzitatorischen Elemente der Hirnrinde angeordnet. Dennoch sind nur ungefähr 20% der Neuronen der Großhirnrinde Zwischenzellen und reagieren mit Antikörpern gegen GABA. Angenommen, alle hemmenden Neuronen wären GABA-Zellen, dann wäre eine hemmende Zelle auf *fünf* anregende Zellen vorhanden. Ein Zügel für fünf Pferde!

Dies wäre allerdings ein beachtliches Ungleichgewicht! Der Ablauf des nervösen Geschehens lehrt uns, daß Hemmung

Comme vous le voyez sur Fig. 19, les cellules contenant le GABA représentent une vaste population qui communique par un nombre infini de contacts avec d'autres neurones. Ces contacts sont souvent disposés en couronne à la surface du corps pyramidal des cellules excitatrices de l'écorce cérébrale. Mais environ 20% seulement des neurones de l'écorce cérébrale sont des interneurons et réagissent avec des anticorps contre GABA. En supposant que tous les neurones inhibiteurs soient des cellules GABA, il y aurait alors une cellule inhibitrice sur cinq cellules excitatrices. Une bride pour 5 chevaux!

Cela présenterait certainement un déséquilibre considérable. Le déroulement de l'évènement nerveux nous ensei-

und Erregung eher ebenbürtige Partner sind. Das scheint jedoch mengenmäßig nicht der Fall zu sein.

Wie könnte solch ein Ungleichgewicht kompensiert werden? Was für Einrichtungen weist die GABA-Zelle der Großhirnrinde auf, um die erregenden Zellen in Schach zu halten, sie zu zügeln und für geordnete Abläufe zu sorgen? Vielleicht spezielle elektrische Synapsen wie im Rückenmark der Fische?

Hier dürfte ein anderes Prinzip vorherrschen, und wir kommen damit zu meinem dritten Beispiel. Wir haben nämlich gefunden, daß 70% der GABA-Zellen das kalziumbindende Protein *Parvalbumin* enthalten. Das sehen Sie auf Abb. 20, die zwei Schnitte durch die gleichen Zellen zeigt; die meisten GABA-Zellen (links) sind auch parvalbuminpositiv (rechts).

gne que l'inhibition et l'excitation sont des partenaires plutôt d'égale valeur. Cela ne semble pourtant pas être le cas du point de vue quantitatif.

Comment pourrait être compensé un tel déséquilibre? Quels dispositifs présente la cellule GABA de l'écorce cérébrale pour tenir en échec les cellules excitatrices, les contenir et assurer des déroulements ordonnés? Peut-être des synapses électriques particulières comme dans la moëlle épinière des poissons?

Non, un autre principe devrait être ici prépondérant et nous en venons ainsi à mon troisième exemple. Nous avons trouvé que le 70% des cellules GABA contiennent une protéine liant le calcium: la parvalbumine. Vous voyez cela sur deux images (Fig. 20) qui proviennent de coupes des mêmes cellules; la plupart des cellules GABA (à gauche) sont aussi positives à la parvalbumine (à droite).

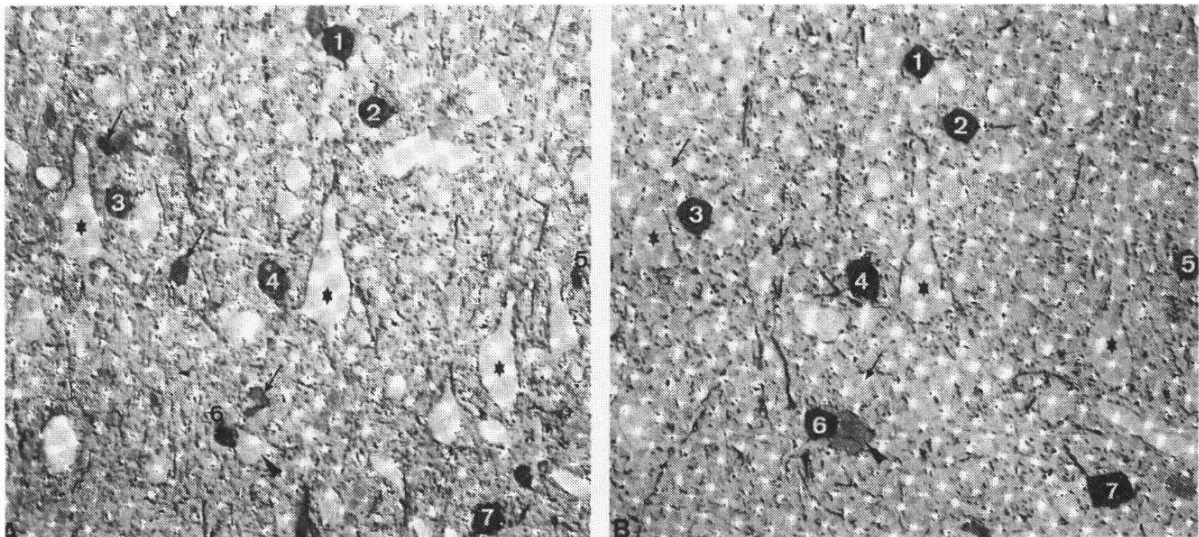


Abb. 20: Nachweis von GABA (links) und Parvalbumin (rechts) auf Folgeschnitten (0.5 μm dick). Die Ziffern bezeichnen die gleichen Zellen, die beide Substanzen enthalten. Aus: CELIO, M. R.: *Science* 231: 995-997 (1986).

Zwar ist Kalzium in großen Mengen in Knochen und Zähnen gebunden. Ein winziger Teil aber dient als Informa-

Il est vrai que le calcium est présent en grandes quantités dans les os et dans les dents. Une partie minime sert cependant

tionsträger zwischen Zell-Umgebung und Zell-Innerem. Dieser Kalziumfluß ist eine Art Telefonleitung, die das Zytoplasma über Vorgänge im extrazellulären Raum informiert und Reaktionen auslöst. Kalziumbindende Proteine können mit Telefonapparaten am Ende der Leitung verglichen werden. Sie entziffern und übersetzen die Information, die durch Kalzium-Ionen in die Zelle gebracht wird, in eine für die Zelle verständliche Mitteilung.

Aufgrund dieser Eigenschaften haben wir eine Hypothese aufgestellt, wonach Parvalbumin den GABA-Zellen der Großhirnrinde besondere Eigenschaften verleiht, was ihre numerische Minderheit wettmacht.

Die 300 Millionen Moleküle Parvalbumin in jeder GABA-Zelle können neu-eintretende Kalzium-Ionen abpuffern. Durch die rasche Bindung von Kalzium nach seinem Eintritt ins Zytoplasma der GABA-Zellen kann Parvalbumin elektrische und metabolische Wirkungen des Kalziums mitsteuern. Zum ersten kann Parvalbumin die Aktivierung spezieller Ca^{2+} -abhängiger K^+ -Ströme verhindern, welche die Membran der Neuronen hyperpolarisieren würden. Die Verkürzung der Hyperpolarisation, d. h. die Verkürzung der eigenen «Betäubung», erlaubt es dem Neuron, sich schneller von einer exzitatorischen Bombardierung zu erholen und dadurch selbst mit höherer Frequenz zu feuern. Zum zweiten kann Parvalbumin durch den Austausch von Magnesium gegen die aufgenommenen Ca^{2+} -Ionen die magnesiumabhängigen Enzyme aktivieren und als Vermittler zwischen Zell-Aktivität und Zell-Metabolismus wirken. Zusammenfassend: die meisten GABA-Zellen unterscheiden sich dank ihrem Gehalt an Parvalbumin von den anderen Nervenzellen dadurch,

pour transférer des informations entre les environs des cellules et l'intérieur de celles-ci. Cet écoulement de calcium est une sorte de ligne téléphonique qui informe le cytoplasme sur les processus dans l'espace extracellulaire et qui déclenche des réactions. Les protéines liant le calcium peuvent être comparées à des appareils téléphoniques à la fin de la ligne. Ils déchiffrent et traduisent les informations portées dans la cellule par les ions de calcium en une communication compréhensible pour la cellule.

Sur la base de ces propriétés, nous avons émis une hypothèse, selon laquelle la parvalbumine donne aux cellules GABA de l'écorce cérébrale des qualités spéciales qui compensent leur minorité.

Les 300 millions de molécules de parvalbumine dans chaque cellule GABA peuvent tamponner les nouveaux ions de calcium. A travers la fixation rapide du calcium après son entrée dans le cytoplasme des cellules GABA, la parvalbumine peut contribuer à modifier les effets électriques et métaboliques du calcium. D'abord la parvalbumine peut empêcher l'activation de courants spéciaux K^+ à dépendance de Ca^{2+} , qui hyperpolariseraient la membrane des neurones. L'abréviation de l'hyperpolarisation, c'est-à-dire l'abréviation du propre assoupissement, permet au neurone de se remettre plus rapidement d'un bombardement exciteur et par là de faire feu lui-même avec une plus grande fréquence. Deuxièmement, la parvalbumine peut activer les enzymes magnésium-dépendants à travers l'échange de magnésium contre les ions Ca^{2+} absorbés et agir en intermédiaire entre l'activité de la cellule et son métabolisme. En résumé: la plupart des cellules GABA se distingueraient, grâce à leur contenu en parvalbumine, des autres cellules nerveuses par

daß sie eine höhere Entladungsfrequenz und einen höheren Metabolismus zeigen. In dieser Hinsicht sind sie *besser organisiert, schneller, und effizienter* und können so ihre numerische Unterlegenheit kompensieren.

Interessanterweise haben andere Arbeitsgruppen in letzter Zeit Befunde in dieser Richtung erhoben. Prince aus Stanford hat gezeigt, daß eine Subpopulation von GABA-Zellen gerade die soeben postulierten elektrophysiologischen Charakteristika aufweist. Wie in Abb. 21 ersichtlich, feuern diese Zwischenzellen tatsächlich mit höherer Frequenz, weisen fast keine Hyperpolarisation auf und sind eindeutig von den trägeren, exzitatorischen Pyramidenzellen, die eine eindeutige Hyperpolarisation zeigen, unterscheidbar.

une plus haute fréquence de décharge et par un métabolisme plus actif. Sous ce rapport, elles sont *mieux organisées, plus rapides, plus efficaces* et peuvent ainsi compenser leur infériorité numérique.

Il est intéressant de constater que d'autres groupes de travail ont obtenus des résultats dans cette direction. Prince de Stanford a montré qu'une subpopulation de cellules GABA présente les caractéristiques électrophysiologiques postulées tout à l'heure. Comme nous le voyons sur Fig. 21, les interneurons font feu effectivement avec une fréquence plus élevée, ne présentent presque pas d'hyperpolarisation et sont clairement discernables des plus lentes cellules pyramidales excitatrices, qui montrent une évidente hyperpolarisation.

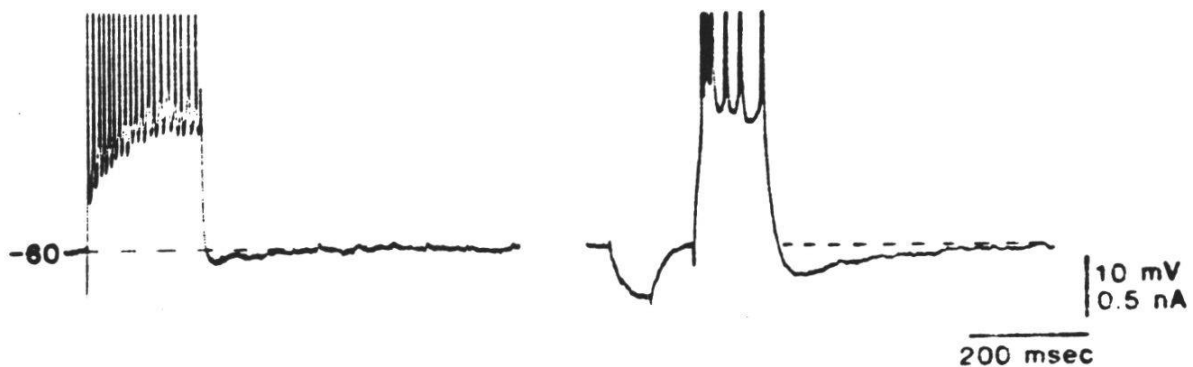


Abb. 21: Intrazelluläre Ableitung der Spontanaktivität von Interneuronen (links) und Pyramidenzellen (rechts). Die hemmenden Interneurone weisen eine raschere Folge von Entladungen auf.

Nach diesem Exkurs in die intrazellulären Kontrollmechanismen der GABA-Zellen kehren wir noch einmal zum Bild einer GABA-Zelle zurück. Wie man erwarten konnte, sind die GABA-Kontakte nicht wahllos auf der Oberfläche der erregenden pyramidenförmigen Nervenzellen angeordnet. Sie ziehen eine strategisch günstigere Lage vor, im Bereiche des Zellkörpers nämlich. Denn genau dort wird die Information aus den Ner-

Après cette digression dans les mécanismes de contrôle intracellulaires des cellules GABA, revenons encore une fois à l'image d'une cellule GABA. Comme on pouvait s'y attendre, les contacts GABA ne sont pas disposés au hasard à la surface des cellules nerveuses excitatrices. Ils préfèrent une position stratégiquement plus favorable, c'est-à-dire la zone du corps cellulaire. Car c'est précisément là qu'est intégrée l'information

venzellfortsätzen integriert und ein Signal vorbereitet. Somit geschieht dieser Prozeß unter der direkten Kontrolle der GABA-Kontakte.

des dendrites des cellules nerveuses et où est déclenché un nouveau signal. Ce processus a donc lieu sous le contrôle direct des contacts GABA.

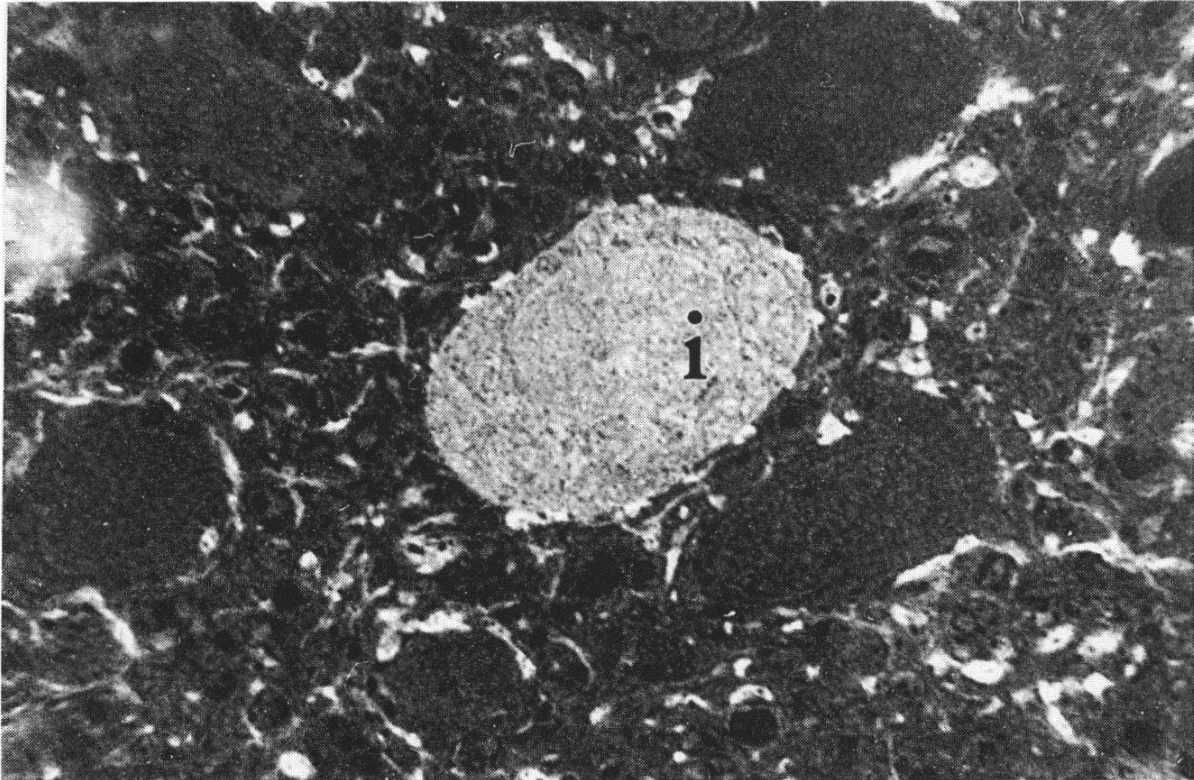


Abb. 22: Ein parvalbumin-markiertes Interneuron (i) weist an seiner Oberfläche viele GABA-positive Endigungen auf.

Schauen wir uns nochmals eine dieser GABA-Zellen bei starker Vergrößerung an. Sie weist selbst auf ihrer Oberfläche einige GABA-positive Endigungen auf. Diese hemmende Zelle kann also durch umgebende hemmende Zellen ebenfalls in ihrer Tätigkeit inhibiert werden. Durch die auf sie drückende Hemmung entfällt ihre eigene Hemmung. Die nachgeschaltete Zelle wird enthemmt, desinhibiert. Das geht so weit, daß man daraus den Grundsatz ableiten könnte, daß die Befreiung aus einer Hemmung durch *Hemmung der Hemmung* hervorgehen muß.

Regardons encore une fois une de ces cellules GABA à plus fort grossissement. Elle présente même à sa surface quelques terminaux GABA-positifs. Cette cellule inhibitrice peut donc être également inhibée dans son activité par des cellules inhibitrices environnantes. Sa propre inhibition est supprimée à cause de l'inhibition qui pèse sur elle. Les cellules qu'elle contrôle peuvent ainsi être désinhibées. Cela va si loin qu'on pourrait en dériver le principe selon lequel la libération d'une inhibition doit résulter d'une inhibition de l'inhibition même.

ENTHEMMUNG

Abb. 23

In der Hemmung existieren also verschiedene hierarchische Stufen, die sich gegenseitig kontrollieren. Das Kontrollprinzip des Nervensystems ist daher die Modulation der Hemmung, und *nicht* die der Exzitation. Ein Beispiel dafür ist die Defäkation, die, außer beim Kleinkind, selten ganz plötzlich ausgelöst wird. Im Gegenteil, diese wird langsam vorbereitet, durch eine sukzessive Abnahme von vielen hemmenden Einflüssen auf verschiedenen Niveaus, bevor die endgültige Entleerung zustande kommt. Dies zeigt auch, daß eine momentane, phasische Hemmung einer tonischen Hemmung oft der Weg ist, auf dem Ereignisse herbeigeführt werden.

Hätten wir nicht einen subtil organisierten Hemmapparat, würde unsere Lebensenergie in einem hoffnungslosen Aktivierungskreis unseres motorischen Systems verbraucht werden. Für so wichtige Dinge wie Perzeption, Denken und Emotionen bliebe keine Kraft mehr.

Lassen Sie mich dies an einem Beispiel erklären. Betrachten wir das Bild einer GABA-Endigung im Elektronenmikroskop. GABA ist in der Endigung akkumuliert und wird bei einer Erregung in den Spalt zwischen den beiden Zellen abgegeben. Dort wirkt sie auf spezielle Rezeptoren, GABA-Rezeptoren, die in die Membran der nachgeschalteten Zelle eingebaut sind. Es gibt zwei Subtypen von GABA-Rezeptoren, nämlich die des Typs A und die des Typs B. Mit den GABA-Rezeptoren des Typs A sind auch die Benzodiazepin-Rezeptoren assoziiert.

Nous avons donc dans l'inhibition plusieurs échelons hiérarchiques qui se contrôlent réciproquement. Le principe du contrôle du système nerveux est donc la modulation de l'inhibition et *non pas* l'excitation. Un exemple à ce propos est la défécation qui, exception faite pour le nourrisson, est rarement déclenchée tout à fait soudainement. Au contraire, elle est préparée lentement, à travers une diminution successive de nombreuses influences inhibitrices, à différents niveaux, avant que l'expulsion définitive se réalise. Cela montre également qu'une inhibition temporaire d'une inhibition permanente est fréquemment la voie qui prépare des événements.

Si nous ne disposons pas d'un appareil inhibiteur organisé subtilement, notre énergie vitale serait consommée dans un cercle d'activités inutiles de notre système moteur. Il ne resterait plus de force pour des choses si importantes comme la perception, la pensée et les émotions.

Permettez-moi de vous expliquer cela par un exemple. Observons l'image d'un terminal GABA au microscope électronique. Le GABA est accumulé dans le terminal et en cas d'excitation il est déposé dans l'interstice entre les deux cellules. Là, il agit sur des récepteurs spéciaux, récepteurs GABA, qui sont encastrés dans la membrane de la cellule suivante. Il y a deux types de récepteurs GABA, c'est-à-dire ceux du type A et du type B. Aux récepteurs GABA du type A sont également associés les récepteurs benzodiazépine. Les benzodiazépines, dont le

Benzodiazepine, darunter der Hauptvertreter Valium^R sind, wie Sie wissen, eine Gruppe von Beruhigungsmitteln, die angstlösend und entspannend wirken. Die Benzodiazepine wirken durch eine Steigerung der Effizienz der inhibitorischen Impulse, die durch GABA vermittelt werden. Benzodiazepine wirken damit durch *Förderung der Hemmung* und nicht durch *Reduktion der Erregung*.

Die pharmakologische Steigerung der Hemmung führt also nicht zu Angst, seelischer Unruhe oder Verkrampftheit, welche mit dem psychologischen Begriff des «gehemmt seins» assoziiert werden, sondern zur Entspannung, zu einer angenehmen Dösigkeit. Medikamentöse Beeinträchtigung der Hemmung dagegen, führt zu pathologisch erhöhter Krampfbereitschaft. Die Wirkung eines gestörten Zusammenspiels von Hemmung und Erregung wird uns etwa am Beispiel der Epilepsie vor Augen geführt. Die Epilepsie beruht nach heutiger Auffassung auf einem inhibitorischen Defekt. Und die Suche nach den Grundlagen dieser Krankheit ist denn auch eine wichtige Motivation unserer Forschung.

Ein abschließendes Charakteristikum der hemmenden Systeme zeigt sich im Studium der Entwicklung von Parvalbumin im Gehirn. Hemmende Systeme reifen spät und sind deswegen onto- und phylogenetisch *jung*. Bei einem Fötus am 152. Tag der Schwangerschaft zum Beispiel erkennt man noch fast keine hemmenden, parvalbuminpositiven Zellen in der Großhirnrinde, während die exzitatorischen Systeme schon gewaltig entwickelt sind. Der Hemmapparat ist auch nach der Geburt noch wenig entwickelt. Ein Säugling ist ungehemmt; die Funktion der hemmenden Systeme übernehmen die Eltern.

repräsentant principal est le Valium^R, sont, comme vous le savez, un groupe de tranquillisants qui combattent l'angoisse et qui ont un effet décontractant. Les benzodiazépines agissent par une augmentation de l'efficacité des impulsions inhibitrices qui sont transmises par le GABA. Les benzodiazépines opèrent donc par une *promotion de l'inhibition* et non pas par une *réduction de l'excitation*.

L'augmentation pharmacologique de l'inhibition ne conduit donc pas à l'angoisse, à l'agitation d'esprit ou à la crispation, qui sont associées au concept psychologique «d'être inhibés», mais au contraire à la décontraction, à une agréable somnolence. L'empêchement médicamenteux apporté à l'inhibition mène au contraire à une disposition pathologiquement accrue aux crampes. L'effet d'une balance dérangée entre inhibition et excitation nous est démontré par l'exemple de l'épilepsie. L'épilepsie est provoquée, selon une conception actuelle, par une déficience inhibitrice. Et la recherche des bases de cette maladie est aussi une importante motivation de notre travail scientifique.

Une caractéristique finale des systèmes inhibiteurs est montrée par l'étude du développement de la parvalbumine dans le cerveau. Les systèmes inhibiteurs mûrissent tard et sont de ce fait *jeunes* du point de vue de l'onto- et de la phylogenèse. Par exemple, chez un fœtus au 152^e jour de la grossesse, on ne distingue encore presque aucune cellule inhibitrice positive à la parvalbumine dans l'écorce cérébrale, tandis que les systèmes excitateurs sont déjà puissamment développés. Le système inhibiteur est également peu développé après la naissance. Un nourrisson est sans inhibition; ce sont les parents qui se chargent de son inhibition.

Beeinflusst die Hemmung nur die motorische Aktion oder auch das kognitive Verhalten? Die Hemmung der Bewegung zumindest favorisiert das geistige Leben durch Wegnahme einer konkurrierenden Aktivität. Die Inkompatibilität ist aber nicht absolut und Muskelrelaxation ist nicht unbedingt ein optimaler Zustand für geistige Aktivität. Schauen Sie sich den «Denker» von Rodin an! Ist er entspannt?

Est-ce que l'inhibition influence seulement l'action motrice ou bien aussi le comportement cognitif? L'inhibition du mouvement favorise la vie intellectuelle par l'enlèvement d'une activité concurrentielle. L'incompatibilité n'est cependant pas absolue et la décontraction musculaire n'est pas nécessairement une situation optimale pour l'activité intellectuelle. Regardez le «Penseur» de Rodin! Est-il décontracté?



Abb. 24: Auguste Rodin: Le Penseur, bronze (1881).

Denken beruht auf Hemmung, sagte uns der Physiologe Oskar Wyss. Und er führte weiter aus: «Wer weiß besser als ich, was Hemmung bedeutet? In den Prüfungen, vor den Kandidaten, frage ich mich oft: «Liegt Hemmung vor oder liegt nichts vor?». Tatsächlich ist die Beurteilung solcher Momente enorm schwierig, sind doch denkende Ruhe und ruhendes Denken äußerlich kaum unterscheidbar.

Fassen wir zusammen: Die Hemmung wird durch spezielle Zellen vermittelt. Diese Zellen arbeiten *schnell* und *effizient*, sind *strategisch gelagert* und *reifen spät*. Meine Ausführungen sollten auch gezeigt haben, daß die Erforschung der Hemmung noch keine endgültige Erklärung aller Phänomene liefern kann.

Die elektrophysiologisch begründete Einsicht in die Hemmungsmechanismen entwickelte sich in der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts und erreichte einen Höhepunkt in den letzten zehn Jahren. Die klassische Auffassung der Funktionsweise des Nervensystems, die auf Pawlow zurückgeht, ist die des Gleichgewichtes zwischen Erregung und Hemmung mit phasischen Perioden gezielter Ent-hemmung.

Le fait de penser se base sur l'inhibition, nous disait le physiologiste Oskar Wyss de Zurich. Et il ajoutait: «Qui sait mieux que moi ce que signifie l'inhibition? Pendant les examens, devant les candidats, je me demande souvent: «Y a-t-il de l'inhibition ou n'y a-t-il rien du tout?» En effet, le jugement de tels moments est très difficile, car à l'extérieur on ne peut presque pas distinguer entre un penseur calme et un individu qui ne pense pas.

Récapitulons: L'inhibition est transmise par des cellules spéciales. Ces cellules travaillent *rapidement* et d'une façon *efficace*, elles sont *placées stratégiquement* et viennent *tard à maturité*. Mon exposé devrait avoir indiqué que la recherche sur l'inhibition ne peut pas encore donner une explication définitive à tous les phénomènes.

L'examen des mécanismes inhibiteurs du point de vue électrophysiologique s'est développé dans la seconde moitié du siècle dernier et a atteint le point culminant ces dix dernières années. La conception classique du fonctionnement du système nerveux, qui remonte à Pavlov, est celle de l'équilibre entre excitation et inhibition.



Abb. 25

Diese Vorstellung bleibt bestehen, muß aber erweitert werden, und zwar auf Grund der revolutionären Entdeckung der Neuropeptide. Diese kleinen Eiweißkörper lassen sich den drei erwähnten Wirkungskategorien nur schwer zuordnen. Solche Peptide kommen, in der Großhirnrinde, ausschließlich in den hemmenden GABA-Zellen vor und nie in den exzitatorischen pyramidenförmigen Zellen. Die Peptide werden gleichzeitig mit GABA ausgeschieden und scheinen eine modulierende Aufgabe zu erfüllen. Sie rufen keine schnelle «Ja oder nein»-Antwort hervor, wie GABA, sondern eine differenziertere, anhaltende Beeinflussung der elektrischen und metabolischen Eigenschaften der nachgeschalteten Zellen.

Erregung, Hemmung, und Entthemung bilden also nur das Grundgerüst der Aktivität des Nervensystems. Aufgepropft ist ein zurzeit noch mysteriöses, subtiles Gebäude von intrazellulären Kontrollproteinen (wie das Parvalbumin) und sezernierten Peptiden, die die Qualitäten und die Möglichkeiten der hemmenden GABA-Zellen bereichern und erweitern.

Mit dieser Schlußbemerkung möchte ich die Bedeutung der klassischen schnellen Hemmung nicht mindern. Ich möchte nur andeuten, daß die hemmende Zelle noch komplexer und differenzierter arbeitet als ich Ihnen heute darlegen konnte.

Und diese Komplexität wird benötigt, denn Hemmung ist wichtig. Man braucht die Hemmung, um mit der Aktivität zu spielen. Die Erregung ist amorph, die Hemmung modelliert.

Cette notion se maintient mais doit être développée sur la base de la découverte révolutionnaire des neuropeptides. Ces petits corps protéiques ne sont que difficilement attribuables aux 3 catégories d'action mentionnées. Des peptides de ce genre existent, dans l'écorce cérébrale, exclusivement dans les cellules inhibitrices GABA et jamais dans les cellules excitatrices pyramidales. Ces peptides sont libérés en même temps que le GABA et semblent accomplir une tâche de modulation. Ils ne suscitent aucune réponse rapide de «tout ou rien» comme le GABA, mais influencent d'une façon persistante et différentielle les qualités électriques et métaboliques des cellules qu'ils contactent.

Excitation, inhibition et désinhibition ne constituent donc que la charpente de base de l'activité du système nerveux. Elle est surmontée par une construction subtile, actuellement encore mystérieuse, de protéines de contrôle intracellulaires (comme la parvalbumine) et de peptides sécrétés, qui enrichissent et étendent les qualités et les possibilités des cellules inhibitrices GABA.

Par cette observation finale, je ne voudrais pas diminuer l'importance de l'inhibition rapide classique. Je voudrais seulement indiquer que la cellule inhibitrice travaille d'une façon encore plus complexe et différenciée de ce que j'ai pu vous exposer aujourd'hui.

Et nous avons besoin de cette complexité car l'inhibition est importante. Il faut l'inhibition pour jouer avec l'activité. L'excitation est amorphe, l'inhibition modèle.

Die Erregung ist ein Granitklotz, die Hemmung ist das Schlagen der Lücken. Am Anfang muß man genügend Stein haben, um hineinschlagen zu können, und am Ende hat man das, was man wollte.

Wir brauchen die Hemmung, um aus der überreichen Aktivität das Wesentliche zu filtern. Die Kunst liegt in der Auswahl des Brauchbaren, und für die Auswahl brauchen wir die Hemmung.

L'excitation est un bloc de granit, l'inhibition correspond à ouvrir des brèches. Au début, il faut avoir assez de pierre pour pouvoir la sculpter et à la fin on obtient ce que l'on veut.

Nous avons besoin de l'inhibition pour filtrer l'essentiel de l'activité extrêmement riche. L'art consiste dans le choix de l'utilisable, et pour effectuer ce choix il nous faut l'inhibition.

Allgemeine Quellen/Sources générales

DIAMOND S., BALVIN R. S., and DIAMOND S. R.: Inhibition and choice: a neurobehavioral approach to problems of plasticity and behavior. Harper and Row: New York 1963.

FLOREY, E.: Nervous Inhibition. Pergamon Press: New York 1961.

ROBERTS, E.: Inhibition in the nervous system and gamma-aminobutyric acid. Pergamon Press: New York 1960.

Vollständige Liste der neueren Originalarbeiten beim Autor erhältlich. Liste complète des publications originales plus récentes disponible chez l'auteur.