

Alte und neue Tatsachen und Theorien der Nervenleitung

Autor(en): **Muralt, Alexander von**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **4 (1948)**

Heft 5-6

PDF erstellt am: **18.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-306943>

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.

**Wissenschaftliche Sitzung vom 29. Mai 1948
in Bern**

D. K. 612.816.3

Aus dem Hallerianum, Bern

Alte und neue Tatsachen und Theorien der Nervenleitung

Von **Alexander von Muralt**

Die Beschäftigung mit den faszinierenden Problemen der Nervenleitung war von jeher ein Lieblingsgebiet derjenigen Physiologen, die Freude an exakten Messungen und mathematisch formulierbaren Theorien hatten.

Die Grundlagen der modernen Neurophysiologie sind im 18. und 19. Jahrhundert gelegt worden. *Laurens Storm van's Gravesande* war in den 50er Jahren des 18. Jahrhunderts wohl der erste, der ein Aktionspotential als solches erkannt hat, indem er die elektrische Natur des Schlages von *Gymnotus electricus* beschrieb und *Adanson* hat ungefähr zur gleichen Zeit den elektrischen Strom von *Malapterurus* durch metallische Leiter abgeleitet (1). Der nächste entscheidende Schritt war *Galvanis* Entdeckung der Zuckung eines Muskels durch Anlegen von Metallbögen (20. September 1786), ein Versuch, der von *Volta* kritisch und in richtiger Weise als Reizstromwirkung erklärt wurde.

Die eigentliche Grundlage der Elektrophysiologie wurde aber erst gelegt, als *Galvani* im Sommer 1793 die Zuckung ohne Metalle zeigen und damit den Beweis, für die im erregbaren Organ selbst entstehende Elektrizität erbringen konnte.

Im 19. Jahrhundert haben 1840–1843 *du Bois-Reymond* und *Mateucci* unabhängig zum erstenmal das Ruhepotential des Muskels und Nerven gemessen, 1843 hat *du Bois-Reymond* das negative Aktionspotential des Nerven entdeckt, 1894 hat *Hering* zum erstenmal das positive Nachpotential des Nerven beobachtet, 1850 bestimmte *Helmholtz* als erster die Geschwindigkeit der Nervenleitung, 1852 beschrieb *Waller* die Gesetze der Nerven-Degeneration und -Regeneration, 1863 konnte *Bernstein* die diskontinuierliche Natur des Aktionspotentials und seine Fortpflanzung als Welle über den Nerven beweisen und 1897 haben *Gotch* und *Burch* wahrscheinlich als Erste Aktionspotentiale registriert (2).

Mit dem Beginn des 20. Jahrhunderts nahm die Zahl der Arbeiten sehr rasch zu und die Neurophysiologie begann ihre Entwicklung in ver-

schiedenen Richtungen zu nehmen. Besondere Einzelleistungen treten weniger hervor als Erfolge ganzer Arbeitsgruppen mit gleicher Arbeitsrichtung. Neben die elektrische Betrachtungsweise, die sich mit der Erforschung der Reizgesetze und ihrer quantitativen Formulierung und der Erforschung des Aktionspotentials in allen seinen Äußerungen beschäftigt, treten neue fruchtbare Gesichtspunkte. Es wurde der Stoffwechsel des Nerven, seine Wärmebildung und die Frage der Energielieferung im Ruhe- und Aktionszustand untersucht. Es wurden Wirkstoffe entdeckt, die die Erregung an Synapsen und Endplatten übertragen können und auch im Inneren des Nerven eine wichtige Rolle spielen. Ganz neuerdings ist die Beziehung zwischen Nervenzelle und Neurit (sog. interne Signalübermittlung) und der Stofftransport im Innern des Nerven zu einem neuen Arbeitsgebiet der Neurophysiologie geworden (vgl. 3).

Wo stehen wir heute? Welche Tatsachen dürfen als gesichert, welche Theorien als wahrscheinlich gelten?

Die Entdeckung der polaren Erregung durch *Pflüger* (1859) und die Beobachtung von *Du Bois-Reymond*, daß ein Zeitfaktor für die Wirksamkeit des Reizes maßgebend ist, hat zur gründlichen Erforschung der Reizgesetze des Nerven im 20. Jahrhundert geführt. Die Arbeiten von *Gildemeister*, *Weiß*, *Hoorweg*, *Lapicque*, *Keith-Lucas* und *Hill* haben dazu beigetragen, daß wir heute wissen, wie sich die Reizschwellen verhalten und daß zwei Zeitfaktoren erkannt werden, die für das Zustandekommen der Erregung maßgebend sind. Die Beziehung der beiden Zeitfaktoren zu den Vorgängen der Erregung werden m. E. quantitativ am besten durch die Theorie von *A. V. Hill* (4) wiedergegeben. Die erste Zeitkonstante k von *Hill* ist eine in anderem Maß gemessene Kennzeit oder Chronaxie (*Lapicque*) und steht zu dieser in einer festen Beziehung (Kennzeit = Chronaxie = $0,693 k$). Die zweite Zeitkonstante λ ist ein Maß für die schon von *Nernst* 1908 beschriebene Akkomodation des Nerven. Sie wird als Akkomodationskonstante bezeichnet und mißt das «Ausweichen der Reizschwelle vor dem Reiz». Mit Hilfe dieser beiden Konstanten ist es möglich, das Verhalten des Nerven eindeutig zu beschreiben. Man muß sich aber darüber im klaren sein, daß auch die Hillsche Theorie, wie übrigens jede Reiztheorie nur einen phänomenologischen Wert hat und uns über die exakte Darstellung der Reizgesetze hinaus keinen weiteren Einblick in das Wesen des Erregungsvorganges gestattet. Insofern haben die vielen, überaus sorgfältigen Arbeiten über die Reizgesetze des Nerven nicht das gebracht, was man von ihnen erhoffte.

Die Erforschung von Aktionsstrom und Aktionspotential des Nerven ist mit der Entwicklung elektronischer Verstärker in eine ganz neue und sehr ertragreiche Bahn gelenkt worden. In Cambridge haben *Adrian* und

seine Gruppe von 1925 an, in den Vereinigten Staaten *Erlanger, Gasser* und ihre Schüler von 1924 an mit großem Erfolg Verstärker für bioelektrische Ströme gebaut und bei ihren weitreichenden Versuchen angewendet. Drei wichtige Feststellungen scheinen mir aus diesen Arbeiten vor allem hervorgegangen zu sein, die selbst dann wiederum als Kristallisationszentren wirkten und Anlaß zu vielen weiteren Entdeckungen waren: Das «Alles oder Nichts-Gesetz», die Entdeckung der Fasergruppen A, B und C und die Feststellung der dekrementlosen Leitung der Erregung.

Das Alles oder Nichts-Gesetz, d. h. die Feststellung, daß ein Reiz entweder zu einer Erregung führt (überschwelliger Reiz) oder nicht (unterschwelliger Reiz) und daß neben dieser Abstufung keine andere möglich ist, war für die Entwicklung der theoretischen Vorstellungen von der größten Bedeutung. Wir wissen heute, daß die *einfache* Depolarisationstheorie, nach der das Aktionspotential nur durch Depolarisation des Ruhepotentials (erhöhte Permeabilität der Membran oder plötzliche Widerstandsänderung im Zwischenraum einer elektrischen Doppelschicht) entstehen soll, nicht mehr haltbar ist. *Hodgkin* und *Huxley* (5) haben bei Riesennervenzellfasern eine Elektrode in das Innere einführen können und an diesen Fasern den Nachweis erbracht, daß das Aktionspotential größer ist, als das Ruhepotential und somit vom positiven Ruhe-Wert, über den Nullwert hinauschießend bis zu negativen Werten geht, um dann wieder zum Ausgang zurückzukehren. Damit ist bewiesen, daß nicht nur eine Depolarisation der Membran in bezug auf Kaliumionen stattfindet, sondern daß außerdem noch neue Kationen in der Aktionsphase in die Membran eintreten. *Hodgkin* (6) hat neue Versuche durchgeführt, die die Bedeutung des Eintrittes von Na-Ionen für die Entstehung des Aktionspotentials zeigen. Dem ganzen Vorgang kommt aber ein merkwürdig explosiver Charakter zu, der immer noch nicht erklärt ist und den Alles- oder Nichts-Charakter des Reizerfolges bestimmt.

Die Entdeckung, daß die Nervenzellfasern gemischter Nerven in Gruppen «gebündelt» sind, die sich im Faser-Kaliber, in der Größe und Dauer des Spitzenpotentials, in der Art der Nachpotentials und sogar in der Empfindlichkeit gegenüber O₂-Mangel unterscheiden (vgl. *Erlanger* und *Gasser* [7]), hat es möglich gemacht, eine elektrophysiologische Einteilung der Nerven in Gruppen und Untergruppen vorzunehmen. Damit ist aber für alle grundlegenden Probleme die Arbeit mit ganzen gemischten Nerven höchst fragwürdig geworden. *Kato* (8) war der erste, der diese Folgerung konsequent gezogen hat und die einzelne Nervenzellfaser isoliert herauspräpariert hat. *Tasaki* (9) hat die Technik wesentlich verbessert und seit dem Jahre 1942 arbeiten auch wir in Bern mit isolierten lebenden Nervenzellfasern. Der ganze Nerv ist ein Gemisch von vielen ganz

verschiedenen Fasern und Fasergruppen, der einzelne isolierte Nerv aber ist mit dem Kristall zu vergleichen.

Dabei ist es nicht unbedingt notwendig den Weg der präparativen Isolation der Faser zu beschreiten. *Adrian, Matthews, Bronk* u. a. haben periphere Rezeptoren gefunden, die nur über eine Nervenfasern mit dem Zentrum verbunden sind und durch die Technik des Abgreifens mit Mikroelektroden, wie sie von *Adrian, Bronk, Granit* u. a. benützt wird, ist die isolierte elektrische Ableitung von der einzelnen Faser oder dem einzelnen Rezeptor sehr erfolgreich ausgenützt worden. Ebenso wie der Chemiker aus dem Stoffgemisch die einzelnen Komponenten kristallin herausisoliert, um saubere Verhältnisse zu haben, erzielt der Neurophysiologe neue Fortschritte, sobald er mit der einzelnen isolierten Faser arbeiten kann.

Über einen solchen Fortschritt, der im Zusammenhang mit der dekrementlosen Leitung der Erregung und dem Problem der Fortpflanzung der Erregung im Nerven steht, möchte ich etwas eingehender berichten.

Vom Standpunkt des Physikers aus gesehen ist der Nerv ein Kernleiter, bei dem «Kern» und «Hülle» verschiedene Widerstände haben. Diese Tatsache ist schon von *Matteucci* 1863 entdeckt, von *F. W. Kohlrausch* weiter untersucht und von *Hermann* (1872–1873) eingehend analysiert worden. Auch anatomisch ist die Analogie mit dem physikalischen Modell auffallend und es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Leitung der Erregung im Nerven mit der Ausbreitung einer elektrischen Störstelle in einem Kernleiter in Beziehung zu bringen. Aus diesen Bemühungen ist die «Kernleitertheorie der Nervenleitung» entstanden. Sie enthält zwei wesentliche Aussagen: im Kernleiter breitet sich von einer definierten elektrischen Störstelle durch Feldschleifen die Störung auf weite Entfernungen aus (*elektrotonische Ausbreitung*) und verursacht in benachbarten Abschnitten durch Depolarisation neue Störstellen, so daß es zu einem Wandern des Primärvorganges kommt. Die Depolarisation wird durch die in der Nachbarschaft fließenden «Strömchen» (eddy currents) verursacht. *Cremer* hat aber – und für unsere heutige Auffassung in sehr richtiger Weise – darauf aufmerksam gemacht, daß die Art, wie die erregbare Substanz im Nerven auf jene kleinen Strömchen antwortet, «nicht mehr identifiziert und in allen Stücken parallelisiert werden kann» mit der Art, wie die Polarisation am Kernleiter unter dem Einfluß eines die Grenzfläche durchsetzenden Stromes sich ausbildet oder verschwindet. Zwischen den physikalischen Erscheinungen des Elektrotonus und den physiologischen sind so große Unterschiede, daß *Ebbecke* veranlaßt wurde, die beiden Begriffe ganz aufzugeben.

Hermann verdanken wir eine klare Synthese aus den brauchbaren Ele-

menten der Kernleitertheorie und aus den physiologischen Gegebenheiten zu einer geschlossenen Theorie der Erregungsleitung. (Strömchentheorie, theory of local currents.) Der erregte Abschnitt des Nerven ist im Verhältnis zu den benachbarten Partien elektronegativ. Wenn wir unsere Aufmerksamkeit auf die Kationen richten und als «Stromfluß» die Wanderung der Kationen bezeichnen, so muß nach der erregten Stelle hin ein Stromfluß aus unerregten Gebieten erfolgen. Die erregte Stelle wirkt also im unerregten Gebiet gleich, wie eine von außen herangebrachte Kathode, d. h. es kommt zu einer Veränderung des Ortspotentials und falls diese Änderung groß genug ist, zu einem Überschreiten der Reizschwelle und damit zur Auslösung der Erregung. Es entsteht ein neues Aktionspotential (*Rushton* nannte es «neugeborenes A. P.») und der Vorgang pflanzt sich in dieser Weise von einer Stelle zur nächsten kontinuierlich fort.

Nun haben *Erlanger* und *Blair* (10) bei ihren Versuchen an markhaltigen Nerven schon beobachtet, daß bei Blockierung einer markhaltigen Nervenfasern die sprunghaften Erscheinungen nur erklärt werden können, wenn man annimmt, daß die Erregung bei diesen Nerven sich nicht kontinuierlich, sondern sprunghaft oder *saltatorisch* fortpflanzt. *Tasaki* (11) hat dann an einzelnen Nervenfasern mit seiner Brückenmethode neue experimentelle Grundlagen geschaffen, die diese Vermutung nachprüfbar machten und fand, daß tatsächlich eine saltatorische Fortpflanzung vorliegen muß. Die Auffassung ist aber nicht unbestritten geblieben und darum kommt neuen, und meines Erachtens entscheidenden Versuchen eine besondere Bedeutung zu.

Die Grundlage zu diesen Versuchen war einerseits die Entwicklung der Technik der Isolierung einzelner Nervenfasern in Bern und andererseits die große Erfahrung mit Riesennervenfasern der Gruppe in Cambridge. *A. Huxley* (Cambridge) und *R. Stämpfli* (Bern) haben sich daher zusammengeschlossen und durch eine vorbildliche Zusammenarbeit teils in der Schweiz und teils in England ein grundlegendes Problem lösen können (12, 13).

Die von *Huxley* und *Stämpfli* verwendete Meßmethode wurde im Prinzip von *A. L. Hodgkin* vorgeschlagen. Sie besteht darin, daß der äußere Aktionsstrom an einer isolierten markhaltigen Nervenfasern möglichst genau in seiner Verteilung und seinen zeitlichen Verhältnissen gemessen wird. Gelingt es den äußeren Widerstand auf einer ganz kurzen Strecke merklich zu erhöhen, so ist die Potentialdifferenz über diese Strecke proportional zum fließenden Längsstrom. Verschiebt man die kurze Meßstelle längs der Faser von einem Internodium zum nächsten, so kann man in dieser Weise verfolgen, wann der Strom fließt und wie

stark an jeder Stelle der Stromfluß ist. Die Autoren arbeiteten mit einzelnen Nervenfasern von etwa 15 mm Länge und 12–18 μ Durchmesser, die mehr als 5 Ranviersche Schnürringe mit den entsprechenden Internodien aufwiesen und mit dem Nervenstamm in Verbindung blieben.

Die «Stelle mit erhöhtem Widerstand» wurde in folgender Weise hergestellt. Eine Kapillare wurde so ausgezogen, daß sie eine innere lichte Weite von 40 μ hatte. Der äußere Durchmesser wurde ebenfalls gemessen. In eine Perspexplatte von 1,7 mm Dicke wurde darauf ein passendes Loch gebohrt, die Kapillare durchgezogen und eingekittet und schließlich auf 1,7 mm Länge abgeschnitten, so daß die Enden mit der Platte bündig waren. Darauf wurden die beiden Enden der Kapillaren mit einem Bohrer konisch so erweitert, daß, wie bei einem Venturi-Rohr zwei konisch zulaufende Zuführungen entstanden, die nur in der Mitte sich auf 40 μ verjüngten. Die Perspexplatte wurde dann als Trennwand zwischen zwei Tröge mit Ringerlösung eingesetzt. Die Kapillaröffnung wies einen Widerstand von 0,5 Megohm auf, der zur Hauptsache von der engsten Einschnürung herrührt. Durch diese feine Öffnung wurde die Nervenfaser durchgezogen und zu beiden Seiten der Trennwand gehalten: am freien Ende mit einem Nylonfaden und einer Pinzette, am Nervenstamm mit Pinzette und Elektroden. Beide Haltevorrichtungen wurden an einem Mikromanipulator befestigt, so daß die Faser durch das Loch hin und her bewegt werden konnte. Auf diese Weise konnte die kurze Meßstelle von hohem Widerstand über die ganze Faser beliebig hin und her bewegt werden.

Und nun die Resultate! *Huxley* und *Stämpfli* fanden, daß der Aktionsstrom am Ranvierschen Schnürring am größten ist und im Internodium ungefähr linear mit der Entfernung vom Schnürring abfällt. Es erfolgt also eine Ausbreitung des Stromes *mit Dekrement innerhalb* des Internodiums. Sobald der nächste Schnürring passiert wird, ist der Strom wieder auf ursprünglicher Höhe. Würde eine kontinuierliche Ausbreitung der Erregung über die Faser weg erfolgen, wie das bei markarmen Fasern ohne Schnürringe der Fall ist, so müßte das Maximum des Aktionsstromes eine zeitliche Verzögerung zeigen, die um so größer wird, je größer der Abstand der Registrierstelle von den Reizelektroden ist. Ganz anders sind die experimentellen Befunde! Innerhalb des Internodiums bleibt der gemessene Aktionsstrom synchron mit dem Aktionsstrom des proximalen Schnürringes. Sobald der benachbarte Schnürring passiert wird, erfolgt ein Sprung. Trägt man die Zeit als Ordinate und die Entfernung als Abszisse auf, so entsteht als Ergebnis der Messungen eine Treppe, deren Stufen genau der Lage der Schnürringe auf der Faser entsprechen. Die Fortpflanzung der Erregung ist also saltatorisch, d. h.

sprunghaft vor einem Schnürring zum anderen. Der erregte Schnürring verursacht im benachbarten durch elektrotonische Ausbreitung einen Stromfluß, bei dem die Kationen von innen (Kern) nach außen (Hülle) fließen, bis die Reizschwelle erreicht ist. Jetzt kommt es zur Erregung und der Strom kehrt plötzlich um (neugeborenes Aktionspotential) und fließt von außen (Hülle) nach innen. Wie wichtig der äußere Stromfluß für die Erregung des benachbarten Schnürringes ist, haben Huxley und Stämpfli in einem anderen Versuch zeigen können. Durch lokales Austrocknen in der Mitte des Internodiums kann der äußere Widerstand sehr hoch gemacht werden, ohne daß die durch Schwannsche Scheide und Markscheide gutgeschützte Faser im Inneren Schaden leidet. Es entsteht ein Block, weil jetzt die elektrotonisch ausgebreitete Stromschleife am benachbarten Schnürring zu schwach ist, um zu reizen. Legt man aber parallel zu der ausgetrockneten Stelle einen mit Ringer-Lösung befeuchteten Faden, so leitet die Faser wieder. (Der Versuch wird am besten so ausgeführt, daß die Faser über einem Spalt ausgetrocknet wird und daß der Spalt mit dem Faden an anderer Stelle überbrückt wird.) Die Autoren konnten zeigen, daß dieser Block, herrührend von einer Erhöhung des äußeren Widerstandes nur bei saltatorischer Fortpflanzung der Erregung entstehen kann; denn bei einer Faser mit kontinuierlicher Fortpflanzung (markarme, schnürringlose Faser) gelingt der Versuch nicht.

Die Versuche von *Huxley* und *Stämpfli* scheinen mir für den isolierten markhaltigen Nerven die saltatorische Fortpflanzung der Erregung bewiesen zu haben. (Es ist selbstverständlich, daß beide Autoren weitere Resultate und Erweiterungen ihrer primären Beobachtungen in naher Zukunft publizieren und damit die Sicherheit der Feststellung erhöhen werden. Ich glaube aber, daß man schon heute diesen Schluß ziehen darf.) Damit entsteht aber die wichtige Frage, wie diese Vorgänge modellmäßig dargestellt werden können. Im folgenden soll versucht werden die experimentellen Befunde bildmäßig darzustellen, wobei in der Abb. 1 von dem klassischen Bild, welches *Hermann* gegeben hat, ausgegangen sei. Der gestrichelte Teil in Hermanns Schema entspricht dem Kernquerschnitt, der weiße umgebende Teil der Hülle. An der erregten Stelle *E* entsteht eine Negativität, ähnlich wie an der durch Anlegen eines Querschnittes verletzten Stelle *Q*. Von den benachbarten, zunächst ruhenden, Abschnitten fließen Kationen durch die Hülle zum Kern, und in der Nachbarschaft vom Kern in die Hülle. In der zunächst noch unerregten Nachbarschaft entsteht eine negative Depolarisation, die bei Erreichung der Reizschwelle die ruhende Substanz erregt. So pflanzt sich die Erregung mit kontinuierlicher Geschwindigkeit von einer erregten

Stelle aus weiter fort, indem durch die elektrotonische Ausbreitung immer neue Abschnitte erregt werden. Abb. 2 zeigt in gleicher Darstellung, wie sie Hermann verwendet hat, die moderne Auffassung von der saltatorischen Fortpflanzung in der markhaltigen Nervenfasern. Hier muß unterschieden werden zwischen Ranvierschem Schnürring R und Internodium IN . Am Ranvierschen Schnürring grenzt der Kern direkt an die Hülle, im Internodium dagegen ist zwischen beide die isolierende Myelinschicht geschaltet. Durch die so entstehende Kabelstruktur kommt es zu einer «Wirkung in die Ferne» der elektrotonisch wirkenden Strömchen, und der Hauptanteil des Stromaustrittes vom Kern zur Hülle entfällt auf den benachbarten Schnürring R_2 , und dort entsteht dann nach Erreichung der Reizschwelle das «neugeborene» Aktionspotential. Die Messungen von *Huxley* und *Stämpfli* haben aber gezeigt, daß auch im Internodium ein geringer Stromaustritt vorliegt, der in Abb. 2 ebenfalls berücksichtigt ist. Ob der Strom nur an den Schmidt-Lantermannschen Incisuren in die Hülle gelangt, oder ob er überall durch das Myelin durchtreten kann, ist noch ungewiß. Die sorgfältige Analyse

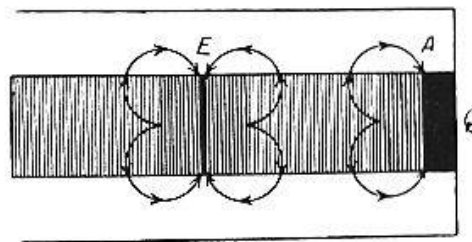


Abb. 1. Schema der Fortpflanzung der Erregung im Nerven nach Hermann. E sind die erregten Stellen, die durch Stromschleifen, die vom Kern (gestrichelt) zur Hülle (weiß) und wieder zur erregten Stelle zurücklaufend, die benachbarten Elemente reizen. Die Erregung pflanzt sich so zur benachbarten Stelle und so kontinuierlich immer weiter fort.

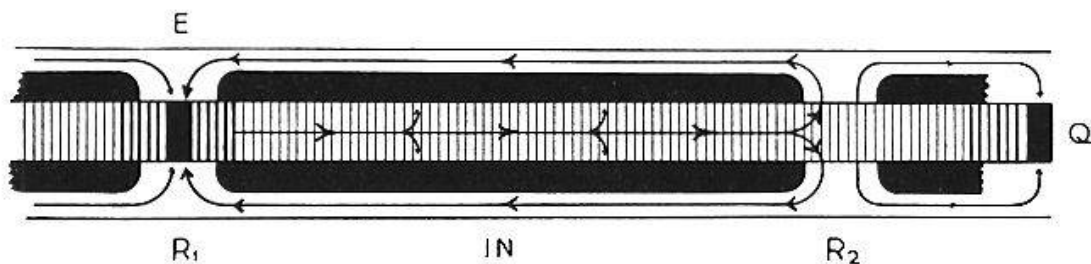


Abb. 2. Neues Schema der Fortpflanzung der Erregung im markhaltigen Nerven. E ist der erregte Ranviersche Schnürring R_1 . Durch Stromschleifen, die im Kern (gestrichelt) bis zum nächsten Schnürring R_2 geleitet werden, entsteht dort ein Reiz, der die neue Erregung bewirkt. Die gute Isolation des Kernes durch das Myelin (schwarz) ermöglicht eine beträchtliche Fernwirkung, die um so größer ist, je besser die Myelinisation der Faser ist. Die Reizwirkung in R_2 führt dort nach Verstreichen der Latenzzeit zur Auslösung eines neuen Erregungsvorganges. Die Erregung pflanzt sich so saltatorisch von einem Schnürring zum nächsten fort. Als «Hülle» im alten Sinn ist der leitende Zwischenraum zwischen Markscheide und Schwannsche Scheide (weiß) angenommen. Am Querschnitt Q kann das Ruhepotential abgegriffen werden.

hat ergeben, daß nirgends im Internodium eine aktive Komponente der Strombildung nachzuweisen ist, während aber am Ranvierschen Schnürring R_2 mit Erreichen der Reizschwelle die Stromrichtung plötzlich umkehrt und mit großer Stromdichte von außen nach innen fließt («neugeborenes Aktionspotential»).

Um das neue Schema ganz demjenigen von *Hermann*, (das heute nur noch für den markarmen, schnürringfreien Nerven gelten kann) anzupassen, wurde auch ein Querschnitt Q eingezeichnet. Zu diesem Querschnitt fließen von R_2 die Kationen, und wir könnten dort das Ruhepotential von R_2 messen. In Wirklichkeit muß der Querschnitt aber sehr weit entfernt angelegt werden, damit der Ranviersche Schnürring R_2 erregbar bleibt. Die Zeichnung weist insofern eine Vereinfachung auf, die mit Rücksicht auf die Analogie zu Abb. 1 eingeführt wurde.

Das Schema der Abb. 2 zeigt, wie die Erregung vom Schnürring R_1 zum Schnürring R_2 durch elektrotonische Ausbreitung über das Internodium IN hinweg saltatorisch übergeleitet wird. Je besser die Isolation (d. h. je mächtiger die Markscheide), desto kleiner ist der elektrotonische Verlust, desto weiter kann der Schnürring R_2 entfernt sein und desto schneller ist die Nervenleitung. Im Internodium breitet sich der Aktionsstrom mit Dekrement aus, weil trotz guter Isolation doch gewisse kleine Stromdurchtritte durch die Markscheide erfolgen. Durch das neugeborene Aktionspotential bei R_2 wird aber das Dekrement ausgeglichen. Makroskopisch leitet die markhaltige Faser dekrementlos, mikroskopisch in den Dimensionen der Internodien betrachtet aber mit Dekrement. Jeder Ranviersche Schnürring ist mit einer Verstärkerstation zu vergleichen, in der durch Zufuhr freier Energie der Verlust immer wieder neu ausgeglichen wird.

Damit hat das lang umstrittene Problem, ob die Leitung dekrementlos oder mit Dekrement erfolge, eine klare Lösung erhalten. Nur am Schnürring kann die Nervenfasernarkotisiert werden. Durchläuft die Erregungswelle eine Zone von beispielsweise 6 leicht narkotisierten Schnürringen, so tritt ein Dekrement auf. Im ersten nicht narkotisierten Schnürring springt das Aktionspotential aber wieder auf den ursprünglichen Wert.

Es ist nun von besonderem Interesse zu untersuchen, in welcher Weise die Vorgänge als Ionenverschiebung in der erregbaren Membran dargestellt werden könnten. Die Membrantheorie der Erregung, die zur Hauptsache auf *Höber* zurückgeht, sieht vor, daß an und für sich freibewegliche Ionen in den Poren der Membran festgehalten werden, so daß in dieser Weise das Membranpotential entsteht. Beim Nerven hat man von der «erregbaren Membran» gesprochen und im besonderen Falle des mark-

haltigen Nerven wurde von *Tasaki* für die spezielle Membran im Schnürring der Begriff «nodale Membran» eingeführt. In Abb. 3a ist der Versuch gemacht, die Verhältnisse in einer solchen Membran im Ruhezustand darzustellen. Nach beiden Seiten ist die Membran durch eine feine Schicht von Lipoiden oder lipoidartigen Molekülen gegen die wässrige Phase abgetrennt. Im Innern enthält die Membran Kationen und Anionen, wobei die Kationen stark überwiegen. Sie sind daher im Bild allein dargestellt, so daß schematisch nur der Überschuß der Kationen zur Darstellung kommt. Die leicht negativ aufgeladenen Wandungen der Poren sind als schwarze Striche gezeichnet. In der äußeren Umgebung der erregbaren Membran ($E = \text{Exterieur}$) finden sich andere Kationen gemeinsam vor allem mit Chloridanionen. Unter diesen andern Kationen spielen die Natriumionen eine besondere Rolle und sind daher als einzige Kationen in der Zeichnung hervorgehoben. Im Innern ($I = \text{Interior}$) grenzt die Membran an das Axon. Hier haben wir Anionen und Kationen in thermischer Anordnung verteilt. Die erregbare Membran zeigt ein Ruhepotential, welches außen positiv und innen negativ ist und in erster Annäherung von der Konzentrierung der Kaliumionen in den Poren der Membran herrührt. Diese Ionen sind aber beweglich und spielen hier die Rolle von sog. «Gleitonen».

Wird nun die Membran erregt, so entsteht das in Abb. 3b gezeichnete Bild. An der erregten Stelle geht die elektrostatische Festhaltung der Kaliumionen plötzlich verloren (erhöhte Permeabilität), und es kommt zu einem Verschwinden der Kaliumionen in der Membran. Gegenüber der Nachbarschaft wird die erregte Stelle negativ und zieht daher von außen Kationen an und verliert nach innen Kationen an den Anionen-Überschuß. Dadurch entstehen die durch die Pfeile bezeichneten Stromschleifen, die auf die benachbarte, noch ruhende Region übergreifen. Dort führen sie zu einem Austritt von Kationen aus der Membran. Gleichzeitig treten auch Kationen an der erregten Stelle in die Membran ein. Als solche Kationen, die bei der Erregung in die Membran eintreten, werden heute die Natriumionen betrachtet. Es entsteht außen ein Überschuß von Anionen, und damit schlägt das Aktionspotential vom ursprünglich positiven Wert zu negativen Beträgen. Auch in den Abschnitten, die ferner liegen, fließt ein elektrotonischer Strom, aber er ist nicht genügend groß, um zu reizen. In den Abschnitten, die schon von der Erregungswelle passiert wurden, findet ein langsamer und allmählicher Aufbau der Porenmembran und damit eine erneute Festhaltung von Kaliumionen statt. Der Aktionsstrom ist die Folge und das Maß für alle stattfindenden Kationenverschiebungen. Gleichzeitig kommt es natürlich auch zu entgegengesetzt laufenden Anionenwanderungen, die

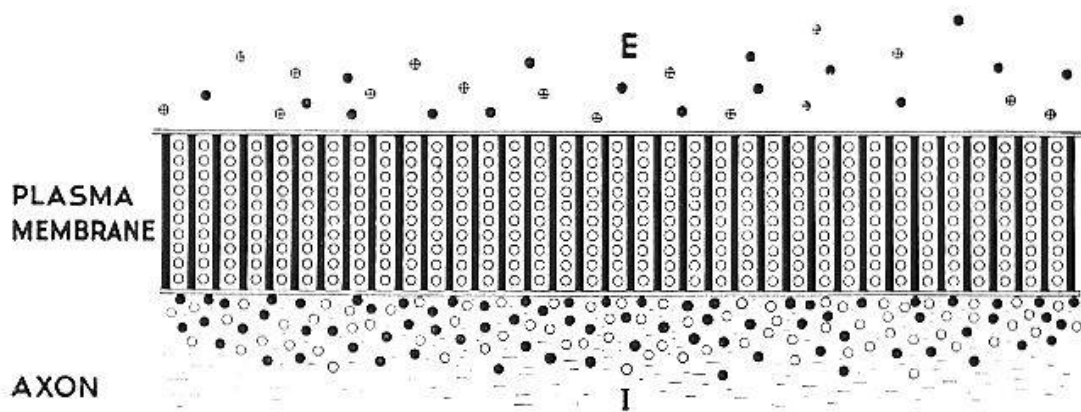


Abb. 3 a. Grenzmembran eines markarmen Nerven im Detail. Die Kationen (weiße Kreise) werden als Gleitonen in den Poren der Membran elektrostatisch durch die geringe negative Wandladung (schwarze Stäbe) festgehalten. Diese Polarisation wird als Ruhepotential bezeichnet. Im Außenmilieu E sind andere Kationen (gekreuzte Kreise) zusammen mit Anionen in thermischer Unordnung vorhanden. Im Innenmilieu I besteht eine ähnlicher Zustand.

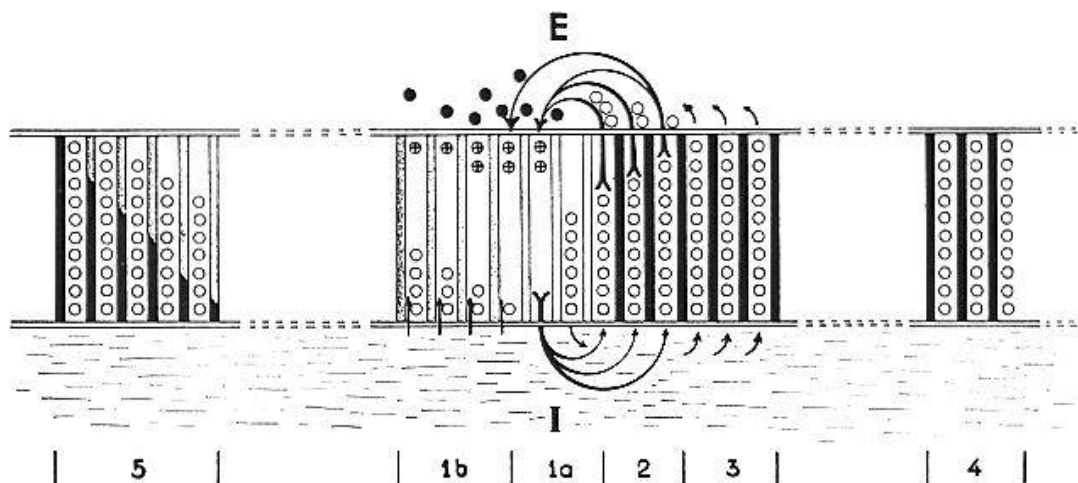


Abb. 3 b. Bei Erregung an der Stelle 1 a entsteht eine erhöhte Permeabilität der Membran (weiße Stäbe). Kationen fließen nach innen (I) ab und andere Kationen (gekreuzte Kreise) treten von außen (E) ein. Das Ruhepotential sinkt nicht nur auf Null ab, sondern es entsteht sogar eine negative Spitze (Aktionspotential größer als Ruhepotential). In den benachbarten Elementen 2 fließt ein Reizstrom, der dort nach kurzer Zeit den neuen Erregungsprozeß auslöst. In 3 ist der Reizstrom, wegen zu großer Entfernung, noch unerschwellig, und in 4 fließt noch gar kein Strom. Hinter dem Erregungsprozeß folgt die Phase der Restitution des Ruhepotentials (R -Phase, negatives und positives Nachpotential). Die R -Phase ist in 1 b dargestellt, in der die Membran wieder restituiert wird (punktierte Stäbe) und mehr und mehr Kationen anzieht. In 5 ist das negative Nachpotential dargestellt, unter der Annahme, daß die Membran ihre ursprünglichen Eigenschaften weitgehend restituiert hat.

aber zur Vereinfachung der Zeichnung weggelassen wurden. Wie die plötzliche Auflockerung der Membran bei der Erregung und ihre Verfestigung anschließend an die Erregung zu Stande kommt, wissen wir heute noch nicht. Es ist möglich, daß Acetylcholin und Aneurin eine besondere Rolle dabei spielen. Ihre exakte Funktion bleibt aber vorläufig noch dunkel (14).

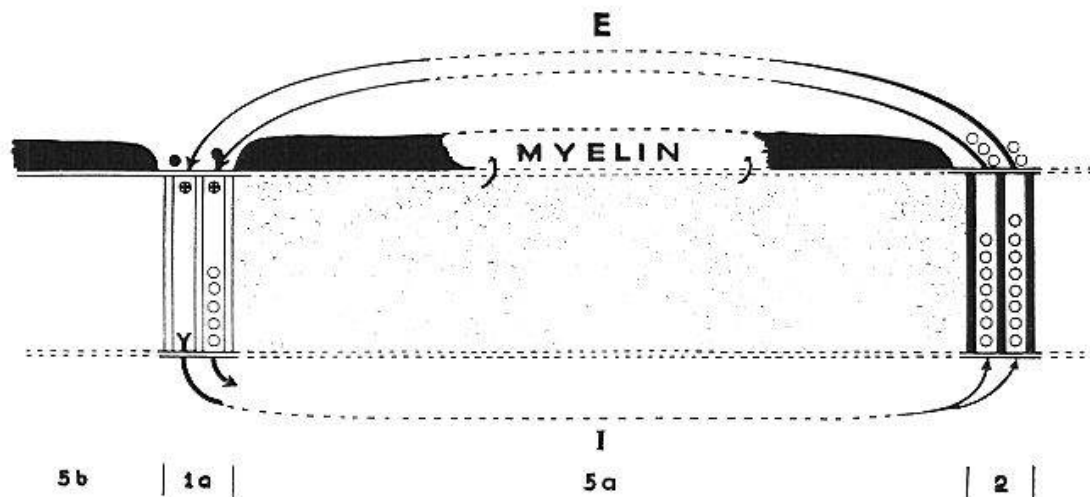


Abb. 4. Im markhaltigen Nerven ist die erregbare Membran entweder nur am Ranvierschen Schnürring zu finden oder durch das Myelin so gut geschützt, daß sie nur dort erregt werden kann. Die Ionenverschiebungen spielen sich somit nur an den durch die internodale Strecke *I* (5a) getrennten Schnürringen 1a und 2 ab. Dadurch entsteht die sprunghafte, saltatorische Fortpflanzung.

Gehen wir nun zum markhaltigen Nerven über (Abb. 4), so sind die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß zwischen die nodalen Membranabschnitte das Internodium mit seiner mächtigen Myelinscheide eingeschaltet ist. Das Myelin wirkt wie ein guter Isolator und lenkt die elektrotonische Ausbreitung von einem Ranvierschen Schnürring zum nächsten. Der Abstand kann bis zu 2 mm betragen, und es entsteht eine sehr beträchtliche Ausdehnung der elektrotonischen Wirkung. Im übrigen sind die Vorgänge wahrscheinlich vergleichbar. Im erregten Schnürring treten Kationen aus der Membran nach innen aus, und einige Natriumionen treten von außen ein. Am unerregten Schnürring wird durch die Wirkung der elektrotonischen Ausbreitung des Feldes eine Verschiebung von Kationen nach außen eingeleitet, die einer Reizung gleichkommt. Nach Ablauf einer bestimmten Latenzzeit kommt es dann auch beim zweiten Schnürring zu einer plötzlichen Auflockerung der Membran, und der Prozeß springt in dieser Weise von einem Schnürring zum nächsten.

Eine außerordentlich wichtige Frage, die sich im Zusammenhang mit der Entstehung und Leitung der Nervenerregung stellt, ist die Frage nach der Energie. Die Wärmemessungen von *Hill* haben zwar gezeigt, daß die Energieumsätze bei der Nervenerregung sehr klein sind. So beträgt die Ruhewärme des Nerven nur 0.2 cal. pro g pro Stunde beim Froschnerven. Bei der Reizung tritt eine zusätzliche Wärmebildung von $0,07 \times 10^{-6}$ cal. pro g pro Sek. dazu. Die Frage, ob es sich hierbei nicht einfach um *Joulesche* Wärme handle, ist von *Hill* geprüft worden. Er fand, daß die Ionenverschiebungen so minimal sind, daß sie höchstens 1% der beobachteten Wärme als *Joulesche* Wärme liefern könnten. Es

ist also keine Frage, daß freie Energie bei der Nervenerregung umgesetzt wird und daß dabei zwangsläufig auch Wärme entsteht. Über die Quellen, die die freie Energie liefern, wissen wir noch außerordentlich wenig. Der Nerv verbraucht Sauerstoff, bildet Ammoniak und Kohlensäure und hat einen oxydativen Stoffwechsel, der ähnlich wie beim Muskel, aber in noch viel wirksamerer Form mit den internodalen energieliefernden Prozessen verknüpft ist. Wird die Verbindung des peripheren Nerven mit seiner Nervenzelle abgetrennt, so geht beim Warmblüter nach ungefähr 60 Stunden die Fähigkeit zur Leitung von Nervenerregungen verloren. Dies ist ein Zeichen dafür, daß die letzte Grundlage für die energieliefernden Prozesse in der Nervenzelle zu suchen ist. Tatsächlich konnte auch *Paul Weiß* (15) zeigen, daß im Nerven ständig ein Strom von Substanz von der Nervenzelle her nach der Peripherie herausfließt. Diese Substanz wird verbraucht und ist daher wohl die elementare Grundlage des Stoffwechsels. Es ist aber nicht ausgeschlossen, daß auch rasch reagierende Prozesse für den unmittelbaren Bedarf an Ort und Stelle die nötige Energie liefern und für einen gewissen Bedarf diese Energie in gespeicherter Form enthalten.

Besonders interessant ist der von *F. O. Schmitt* (16) entdeckte neurotubuläre Apparat, ein submikroskopisches Röhrensystem im Axon, welches evtl. notwendige Stoffe von der Zelle zu der Peripherie leiten könnte.

Mit den Forschungen von *Otto Loewi* (1921), *Cannon* (1931) und *Dale* (1933) ist ein neuer Gesichtspunkt in die Neurophysiologie gekommen. Acetylcholin und Adrenalin wurden als Übermittlersubstanzen der Nerven erkannt. Es darf heute als bewiesen gelten, daß diesen Stoffen bei den Übertragungen in cholinergischen und adrenergischen Nerven eine wichtige Rolle zukommt. Eine lebhaftete Diskussion ist aber darüber entstanden, ob in cholinergischen Nerven Acetylcholin eine direkte und unmittelbare Bedeutung für die Entstehung der Erregung habe. Es wurde sogar von der elektrogenen Natur dieses Stoffes gesprochen und damit angedeutet, daß das Acetylcholin für das Zustandekommen des Aktionspotentials eine maßgebende Rolle spielt. Besonders überzeugend ist die Tatsache, die von *Nachmansohn* (16) und seinen Mitarbeitern gefunden wurde, daß die Cholinesterase in den elektrischen Organen der Fische in sehr bemerkenswerter Weise konzentriert ist. Daraus geht offensichtlich hervor, daß bei diesen Organen die rasche Bildung und Beseitigung von Acetylcholin eine große Rolle spielt. Auf der andern Seite hat aber *Lovente de N6s* (17) zeigen können, daß der Nerv in sehr konzentrierten Acetylcholinlösungen gebadet werden kann, ohne seine Erregbarkeit wesentlich einzubüßen. In der heftig entbrannten Diskussion scheint mir folgender Gedanke von Bedeutung zu sein. Es kommt alles darauf

an, festzustellen, *wann* das Acetylcholin gebildet wird. Wird es synchron mit dem Aktionspotential gebildet, so ist es mehr als wahrscheinlich, daß es mit dem Aktionspotential eng zusammenhängt. Wird es hingegen einige Millisekunden später gebildet, so ist die Situation ganz anders, und wir sind gezwungen, der Acetylcholinbildung bei der Nerven-erregung dieselbe Rolle zuzuweisen, wie seinerzeit der Milchsäurebildung bei der Muskelkontraktion.

Die großen Schwierigkeiten, die sich der chemischen Erforschung des Nerven entgegenstellen, liegen in folgenden Eigenheiten begründet.

1. Der Erregungsvorgang dauert nur Millisekunden, und es ist anzunehmen, daß in dieser Zeit auch die *primäre* chemische Reaktion beendet ist.

2. Nervenmaterial ist in größerer Menge nicht so leicht zu gewinnen wie z. B. Muskelmaterial, und die Untersuchungen müssen daher mit entsprechend kleineren Substanzmengen durchgeführt werden.

3. Der markhaltige Nerv, der am interessantesten ist, befindet sich in einer ausgezeichnet isolierenden Markscheide, die die Annäherung erschwert.

Bei den primitiveren Tierformen werden nicht so große Geschwindigkeiten für die Nervenleitung benötigt. Bei ihnen erfolgt die Leitung des Erregungsvorganges durch elektrotonische Ausbreitung über kurze Distanzen von einer Stelle zur Nachbarstelle. Die Leitungsgeschwindigkeit ist eine Funktion des Durchmessers der Faser. Um mit diesem primitiven Mechanismus Leitungsgeschwindigkeiten von 25 m pro Sek. zu erreichen, muß aber der Faserdurchmesser bis auf 650 μ anwachsen.

Mit dem Übergang zum Landleben und der differenzierteren Entwicklung tritt eine neue Form des Nerven auf, der sog. markhaltige Nerv. Bei ihm sind die erregbaren Stellen (Ranviersche Schnürringe) durch internodale Zwischenräume voneinander getrennt, und die Erregung breitet sich saltatorisch von einem Schnürring zum nächsten aus. Dieselbe Leitungsgeschwindigkeit von 25 m pro Sek. kann jetzt beim Kaltblüter von einer Faser von 10 μ Dicke übernommen werden, und beim Warmblüter reichen sogar 4 μ aus. Durch den Mechanismus der saltatorischen Übertragung der Erregung von einem Schnürring zum nächsten entsteht eine große Einsparung an Nervenmaterial im Verhältnis von 100:1 bei *gleicher* Leitungsgeschwindigkeit. Außerdem sind bei den Warmblütern aber dann auch Leitungsgeschwindigkeiten von über 100 m pro Sek. möglich geworden. Wir sehen also, daß auch die Entwicklung des saltatorischen Mechanismus die Fortleitung nervöser Erregungen ökonomischer und gleichzeitig schneller wird. Wir stehen am Anfang einer sehr interessanten Erkenntnis auf einem Gebiet, das in

bezug auf technische Präzision und Feinheit der beobachtbaren Effekte die Konkurrenz mit jedem Problem der exakten Naturwissenschaften aufnehmen kann. Die im Nerven zu beobachtenden Leistungen sind aber um so bemerkenswerter als es sich um lebende Substanz von besonderer Differenzierung handelt.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen historischen Darstellung wird gezeigt, daß im 20. Jahrhundert die Erforschung der Nervenleitung von verschiedenen Gesichtspunkten aus in Angriff genommen wurde: elektrische Betrachtungsweise (Reizgesetze und Aktionspotentiale), energetische Betrachtungsweise (Wärmemessung und Stoffwechsel), chemische Betrachtungsweise (Aktionssubstanzen), Beziehung zwischen Nervenzelle und Neurit. Über einen neuen Fortschritt der elektrischen Betrachtungsweise wird eingehender referiert. Es ist die Feststellung der saltatorischen Leitung der Erregung im markhaltigen Nerven. Auf Grund der experimentellen Befunde werden ein neues Schema für die Nervenleitung im markhaltigen Nerven angegeben und neue Schemata für die Ionenverschiebungen gezeichnet. Auf die Verknüpfung der saltatorischen Nervenleitung mit energetischen und chemischen Vorgängen wird hingewiesen.

Résumé

Après une revue historique des travaux fondamentaux des derniers siècles, il est mis en évidence l'importance de plusieurs points de vue pour la solution du problème de la conduction nerveuse: Le point de vue électrique (étude de l'excitabilité et des potentiels d'action), le point de vue énergétique (mesures de la chaleur et métabolisme), le point de vue chimique (substances d'action) et la prise en considération des relations entre la cellule nerveuse et le neurite. Un récent progrès est discuté en détail: C'est la preuve expérimentale de la conduction saltatoire de l'excitation dans les fibres myélinisées. En se basant sur cette conception, un nouveau schéma est proposé pour la conduction de l'influx nerveux dans les fibres myélinisées et pour les échanges de ions. La relation entre la conduction saltatoire et les processus chimiques et énergétiques est discutée.

Riassunto

Dopo una rivista storica dei lavori fondamentali degli ultimi secoli, si mette in evidenza l'importanza di alcuni punti di vista per la soluzione del problema della conduzione nervosa: il punto di vista elettrico (studio dell'eccitabilità e dei potenziali d'azione), quello energetico (calori-

metria e metabolismo), quello chimico (sostanze d'azione) e l'esame delle relazioni tra la cellula nervosa e il «neurite». Un passo in avanti fatto recentemente è discusso in dettaglio: quello della prova sperimentale della conduzione saltatoria dell'eccitazione nelle fibre mielinizzate. Basandosi su questo concetto, si propone un nuovo schema per la conduzione dell'influsso nervoso nelle fibre mielinizzate e per lo scambio degli ioni. Si discute anche la relazione tra la conduzione saltatoria e i processi chimici ed energetici.

Summary

After a short historical review of the achievements in previous centuries it is shown, that several points of view are important with respect to the problem of nervous conduction: the electrical approach (study of excitability and action potentials), the energetical approach (measurement of heat and metabolism), the chemical approach (action substances) and the consideration of the relations between nerve cell and neurite. One advance is discussed in greater detail, the experimental proof that conduction is saltatory in myelinated fibres. On the basis of these findings a new scheme is given for the conduction of the impulse in myelinated fibres and for the ionic shifts. The relation of saltatory transmission to energetical and chemical events is briefly discussed.

1. *Sachs, C.*: Untersuchungen am Zitteraal *Gymnotus electricus* 1881, S. 127. –
2. *Nagel, W.*: Handbuch der Physiologie des Menschen 1909, Bd. IV. Die allgemeine Physiologie der Nerven von M. Cremer. –
3. *von Muralt, A.*: Die Signalübermittlung im Nerven, Birkhäuser, Basel 1946. –
4. *Hill, A. V.*: *J. Physiol.* **83**, 30 P (1934). –
5. *Hodgkin, A. L.*, und *Huxley, A. F.*: *J. Physiol.* **104**, 176 (1945). –
6. *Hodgkin, A. L.*: *J. Physiol.* 1948, im Druck. –
7. *Erlanger, J.*, und *Gasser, H. S.*: Electric signs of nervous activity (Philadelphia 1937). –
8. *Kato, G.*: Microphysiology of Nerve (Tokio 1934). –
9. *Tasaki, I.*: *Amer. J. Physiol.* **125**, 367 (1939); **127**, 211 (1939); *Pflügers Arch.* **244**, 125 (1940); *J. Neurophysiol.* **11**, 295, 305, 311 (1948). –
10. *Erlanger, J.*, und *Blair, E. A.*: *Amer. J. Physiol.* **110**, 287 (1934). –
11. *Tasaki, I.*, und *Takeuchi, T.*: *Pflügers Arch.* **245**, 764 (1942). –
12. *Huxley, A.*, und *Stämpfli, R.*: *Helv. Physiol. Acta* **C 22** (1948). –
13. *Huxley, A.*, und *Stämpfli, R.*: *J. Physiol.* 1948, im Druck. –
14. *von Muralt, A.*: The Harvey lectures (1948). –
15. *Weiß, P.*: *Biol. Bull.* **87**, 160 (1944); *Anat. Record* **88**, 464 (1944); *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **55**, 77 (1944). –
16. *De Robertis, E.*, und *Schmitt, F. O.*: *J. comp. cell. Physiol.* **31**, 1 (1948).