

Modelle der Nervenerrregung.

Von K. F. BONHOEFFER, Göttingen.

Ein explosives Gasmisch, ein Stück passives Eisen in nicht zu konzentrierter Salpetersäure und ein lebender Nerv im Ruhezustand haben miteinander gewisse Ähnlichkeiten. Gegenüber kleinen vorübergehenden Störungen ist ihr Zustand stabil; überschreitet aber die Störung eine gewisse Größe, so tritt ein Ereignis ein, das man beim explosiblen Gemisch als „Entzündung“, beim passiven Eisen als „Aktivierung“, beim Nerv als „Erregung“ bezeichnet. In allen drei Fällen bleibt das Ereignis nicht auf den Ort der Störung beschränkt, sondern es breitet sich über das ganze System aus. Das System ist also zwar im Ruhezustand stabil, in erreichbarer Nähe vom Ruhezustand aber befindet sich ein labiler Zustand, und, wenn dieser labile Zustand erreicht ist, so kann das an dieser Stelle eintretende „Ereignis“ bewirken, daß die räumliche Umgebung ebenfalls in den labilen Zustand gebracht wird und sich das Ereignis fortpflanzt. Der Vergleich der Nervenleitung mit dem Abbrennen einer Lunte, die ja ein explosives Gemisch darstellt, ist schon alt. Auf die Analogie zum Verhalten des passiven Eisens hat zum ersten Male WILHELM OSTWALD [1] hingewiesen. A. BETHE [2] hat mehrfach noch ein anderes Modell, nämlich die Zündung einer Glimmlampe mit parallel geschalteter Kapazität benutzt, um die Erregungsgesetze des Nerven zu illustrieren, und GREY WALTER [3] hat neuerdings durch eine geeignete Schaltung eines Systems vieler solcher Glimmlampen auch die Erregungsleitung darstellen können. Diese Schaltung kann man als ein elektrisches Abbild der wesentlich nicht-linearen Differentialgleichungen ansehen, die das Verhalten aller vorgenannten Systeme beschreiben.

1. Labilität.

Wie wir in diesem Aufsatz noch sehen werden, ist die in der Einleitung genannte Analogie nicht die einzige, die zwischen den Systemen besteht. Wir wollen aber zunächst einmal diese Analogie etwas näher betrachten und zwar speziell das Verhalten eines explosiblen Gasmisches mit dem Verhalten eines lebenden Nerven vergleichen. Ein solcher Vergleich wurde bereits vor einer Reihe von Jahren in dieser Zeitschrift [4] in der Aufsatzreihe zum Gedächtnis an WALTHER NERNST durchgeführt. Die Zündung explosibler Gasmische ist ja theoretisch und experimentell eingehend bearbeitet worden. Nach der Grundvorstellung von VAN'T HOFF kommt sie dadurch zustande, daß die bei einer exothermen Reaktion entwickelte Wärme nicht mehr rasch genug von der kühleren Umgebung abgeleitet wird und auf diese Weise zu einer sich dauernd steigernden Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und damit der Wärmeproduktion führt. Graphisch kann man sich das Verhalten leicht veranschaulichen, wenn man als Abszisse den Temperaturüberschuß x des Gemisches über die Umgebung aufträgt und als Ordinate dessen zeitliche Ab-

leitung dx/dt , welche der Bilanz von Wärmezufuhr und -abfuhr in jedem Augenblick proportional angenommen wird. Die durch die Reaktionswärme bedingte Wärmezufuhr wächst mit x in der in Fig. 1a, Kurve *a* gekennzeichneten Weise, wobei vorausgesetzt ist, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Umgebungstemperatur unmerklich ist. Die durch Wärmeleitung und Konvektion abgeführte Wärme wird durch

Kurve *b* im Prinzip wiedergegeben. Als Superposition erhalten wir Kurve *c*, mit einem labilen Schnittpunkt mit der Abszissenachse bei *L*, wo die Abszisse den kritischen Wert der Zündtemperatur erreicht. Unterhalb *L* kühlt sich das Gemisch ab, oberhalb *L* erhitzt es sich über alle Grenzen. In Wirklichkeit steigt die Temperatur natürlich nicht über alle Grenzen. In Fig. 1a ist nicht berücksichtigt, daß Reaktionsgeschwindigkeit und Wärmeproduktion von der Zusammensetzung y des explosiblen Gemisches abhängt und daß diese sich während der Explosion ändert. Je mehr Reaktionsprodukte das Gemisch enthält, um so niedriger verläuft die für diese Zusammensetzung y charakteristische Kurve. Wir haben also mit einer Kurvenschar für verschiedene Zusammen-

setzungen $y_0, y_1, y_2, \dots, y_\infty$ zu rechnen, wobei die tiefste Kurve dem völlig verbrannten Gemisch entspricht (Fig. 1b). Während der Reaktion gehen wir von einer Kurve auf die nächste über und erhalten so einen Temperaturverlauf, wie er durch die punktierte Linie mit dem Pfeil wiedergegeben ist, d. h. einen Temperaturanstieg und -abfall.

Die in dem erwähnten Aufsatz aus allgemeinen Gründen vertretene Auffassung, daß die Reizschwelle des Nerven von einer ähnlichen Natur sei wie die Zündtemperatur und sich auch analog zu Fig. 1 darstellen lassen sollte, hat in der Zwischenzeit eine unmittelbare Bestätigung erfahren. Von COLE, CURTIS und MARMONT [5] einerseits und HODGKIN, HUXLEY und KATZ [6] andererseits sind für den Riesennerven des

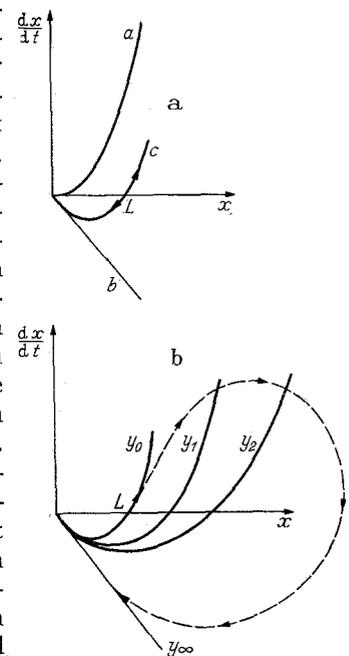


Fig. 1a u. b. Zustandekommen einer Explosion nach VAN'T HOFF. x Überschußtemperatur des explosiblen Gemisches über die Umgebung; L Zündtemperatur. a) a Wärmeproduktion; b Wärmeabfuhr; c Überlagerung von a und b , tatsächliches Verhalten des explosiblen Gemisches. b) y Zusammensetzung des explosiblen Gemisches; y_0, y_1, y_2, y_∞ die Kurven c aus Fig. 1a für verschiedene Gemischzusammensetzungen. Punktierte Kurve tatsächliche Zustandsänderungen des Systems.

Tintenfisches *Loligo* experimentelle Methoden ausgearbeitet worden, wie man in diesen Nerven axial Elektroden einführen und Nervenmembranpotentiale und Ströme durch die Membran transversal direkt

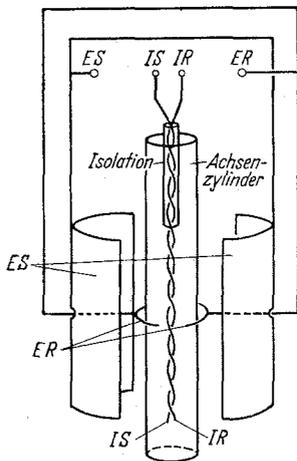


Fig. 2. Schematische experimentelle Anordnung der Elektroden zur Messung der Nervenmembranpotentiale an der Riesenfaser von *Loligo* nach HODGKIN, HUXLEY und KATZ. [Arch. Sci. physiol. 3, 130 (1949).]

ist. Die Reizung erfolgt durch Anlegen einer Spannung zwischen IS und ES, die resultierende Spannung wird abgelesen zwischen IR und ER.

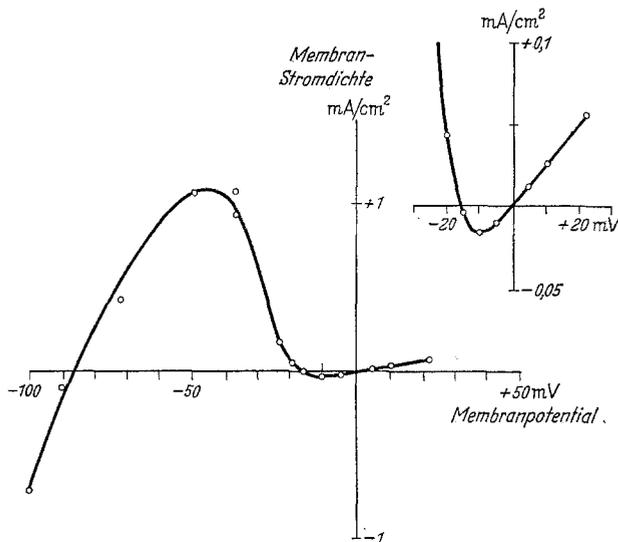


Fig. 3*). Beziehung zwischen der Änderungsgeschwindigkeit $-dV/dt$ des Membranpotentials des Nerven nach einem kurzen Stromstoß und dem Potential V , auf das die Membran durch den Stromstoß gebracht wird. Abszisse: Membranpotential, gemessen durch die Verschiebung vom Ruhepotential. Ordinate: eine der negativen Änderungsgeschwindigkeit proportionale Stromdichte. Im ersten Quadrant: Vergrößerung der Umgebung des Koordinatensprungs. [Nach HODGKIN, HUXLEY und KATZ. Arch. Sci. physiol. 3, 136 (1949), Fig. 6.]

Wurde ein kurzer elektrischer Stromstoß (vom Nerveninnern auswärts gerichtet) von etwa $10\ \mu\text{sec}$ Dauer gegeben, so ergab sich die Existenz eines kri-

*) Anmerkung bei der Korrektur. Durch ein Versehen wurde die hier wiedergegebene Kurve nicht der erwähnten Fig. 6 entnommen, sondern der dortigen Fig. 10, die sehr ähnlich ist, aber auf einem anderen, unabhängigen Wege beim Arbeiten mit konstanter Stromdichte (s. Fig. 5 b dieses Aufsatzes) gewonnen wurde. Die Kurve in Fig. 6 der Arbeit von HODGKIN, HUXLEY und KATZ schneidet die Abszissenachse bei 0, $-15\ \text{mV}$ und $-108\ \text{mV}$. Auf diese bezieht sich der Text.

tischen Wertes der durch den Stromstoß bewirkten Änderung des Ruhepotentials der Membran. Wird dieses Ruhepotential, das etwa $+60\ \text{mV}$ (außen positiv gegen innen) beträgt, dabei um weniger als $15\ \text{mV}$ erniedrigt, so kehrt das Potential nach dem Stoß auf das Ruhepotential zurück; ist die Potentialerniedrigung („Depolarisation“) aber größer, so tritt „Erregung“ ein, und das Potential fällt je nach der Größe der Überschreitung nach mehr oder weniger langer Zeit (bei kleiner Überschreitung bis zu $10\ \text{msec}$ verzögert) um etwa $110\ \text{mV}$, so daß jetzt außen mit etwa $50\ \text{mV}$ negativ gegen innen ist. In Fig. 3 sind die Ergebnisse einer Arbeit von HODGKIN, HUXLEY und KATZ wiedergegeben. Die in der Figur als Abszisse eingetragenen Werte in $10^{-3}\ \text{Amp/cm}^2$ sind proportional den experimentellen negativen dV/dt -Werten, so daß hier ebenso wie in Fig. 1 der zeitliche Differentialquotient einer Größe als Ordinate gegenüber der Größe selbst als Abszisse eingetragen ist. Interessant für uns sind hier nur die negativen Abszissenwerte; man sieht, besonders an der kleinen Zeichnung für die Umgebung des Nullpunktes (Ruhepotential), daß ein labiler Schnittpunkt bei $-15\ \text{mV}$ liegt. Ein Unterschied zu Fig. 1a besteht darin, daß nach Fig. 3 das Potential nicht die Tendenz hat, über alle Grenzen zu wachsen, sondern sich dem stationären Wert von ca. $-100\ \text{mV}$ nähert. In Wirklichkeit ist aber auch hier eine entsprechende Änderung vorzunehmen wie von Fig. 1a nach Fig. 1b. Das Potential bleibt nämlich in Wirklichkeit nicht bei ca. $-100\ \text{mV}$, erreicht es nicht einmal ganz, sondern kehrt vorher zum Ausgangspunkt zurück. Die Erregung klingt ab. Der verschiedenen Zusammensetzung y entspricht ein variabler Refraktaritätsgrad. Dieser Begriff soll jedoch erst später erläutert werden (s. S. 304 sowie S. 305 f.).

Es ist hier nicht der Raum, den entsprechenden Vergleich mit der Aktivierung des passiven Eisens im einzelnen durchzuführen. Es muß genügen, darauf hinzuweisen, daß man ein sehr ähnliches Verhalten beobachtet, wenn man passives Eisen in Salpetersäure durch einen kurzen kathodischen Stromstoß polarisiert und die Salpetersäure hinreichend konzentriert ist, um passivierend zu wirken [7]. Auch hier beobachtet man ein kritisches Potential, das überschritten werden muß, damit Aktivierung eintritt. Die wirksame Stromrichtung ist allerdings umgekehrt (von außen nach innen). Da es bei Metallelektroden üblich ist, das Metallpotential ε_{H} gegenüber der Normalwasserstoffelektrode anzugeben, bedeutet eine kathodische Polarisation, also eine Stromrichtung vom Elektrolyt in die Metallelektrode hinein, eine Potentialerniedrigung, während bei der Nervenmembran das Potential durch die Potentialdifferenz $V_{\text{außen}} - V_{\text{innen}}$ ausgedrückt wird, und daher umgekehrt ein aus dem Nerv austretender Strom durch Polarisation das Potential erniedrigt. Obwohl also die für die Erregung bzw. Aktivierung wirksame Stromrichtung in beiden Fällen entgegengesetzt ist, spricht man in beiden Fällen von einer Potentialerniedrigung. In Fig. 4 ist der Spannungsverlauf der Aktivierung von passivem Eisen in konzentrierter Salpetersäure durch einen kathodischen Strom wiedergegeben.

Das Oszillogramm ändert sich nicht wesentlich in seinem Charakter, wenn der kathodische Strom abbricht, nachdem der Punkt das Kurvenstück c erreicht

hat, vorausgesetzt, daß der Strom überschwellig war. Bei *c* tritt dann unabhängig vom äußeren Stromfluß der Potentialfall *d*, d.h. Spontanaktivierung ein, die bis *j* anhält, worauf wieder Repassivierung erfolgt, wohlgermerkt auch während des kathodischen Stromflusses. Die Aktivierung des Eisens ist also ebenso vorübergehend wie die Erregung des Nerven. Was aber in diesem Zusammenhang mehr interessiert, ist das Verhalten in der Nähe der Aktivierungsschwelle. In das beobachtete Oszillogramm sind drei punktierte Linien, von *c* ausgehend, eingetragen, die den Potentialverlauf in diesem Schwellengebiet kennzeichnen. Kommt ein gerade unterschwelliger Stromstoß zur Verwendung, so erhält man die oberste der drei punktierten Linien, auf der nach Abbruch des Stromes ein schneller Rückgang zum Ausgangspotential erfolgt. Die beiden anderen punktierten Linien geben den Verlauf für verschieden stark (aber immer noch wenig) überschwellige Stromstöße wieder. Bei *c* liegt anscheinend das kritische Potential. Die eingehende theoretische Analyse zeigt allerdings, daß das wahre kritische Potential etwas höher liegt, doch müßte das in den Originalarbeiten nachgelesen werden.

2. Erregungsgesetze.

In diesem Abschnitt wollen wir den Vergleich mit dem explosiven Gasgemisch zurückstellen und statt dessen das passive Eisen mit dem lebenden Nerv vergleichen. Dazu ist es zweckmäßig, etwas über unsere Kenntnisse vom Ruhezustand des passiven Eisens in Salpetersäure und vom lebenden Nerv vorzuschicken. Das passive Eisen wollen wir uns in Form eines Drahtes vorstellen. Dann ist in beiden Fällen das Wesentliche für uns ein schlauchförmiges Gebilde. Beim passiven Eisen ist dies die unsichtbare etwa 30 Å dünne Oxydhaut, die das metallische Eisen dicht bedeckt und vor chemischem Angriff durch die Säure schützt, beim Nerv ist es die ebenso dünne Nervenmembran. Das elektrochemische Potential, das sich an der Grenzfläche Eisenoxyd/Salpetersäure einstellt, ist im wesentlichen ein Redoxpotential, d.h. das Potential einer unangreifbaren Elektrode in einem Gemisch der Oxydations- und Reduktionsstufe eines Stoffes. Das passive Eisen verhält sich ähnlich wie Platin in dem Redoxsystem Salpetersäure/Salpetrigsäure. Etwas Salpetrige Säure muß immer in der Salpetersäure sein, damit sich ein definiertes Potential einstellt. Der maßgebliche Prozeß, der sich an der Grenzfläche abspielt, ist wie bei jedem Redoxsystem der Durchtritt von Elektronen. Daß wir eine gewisse Abweichung vom theoretischen Gleichgewichts-Redoxpotential beobachten (1,0 V statt 1,4 V), beruht erwiesenermaßen auf einer geringfügigen Korrosion des passiven Eisens, die hier nicht interessiert. Das elektrochemische Potential, das an der Nervenmembran beobachtet wird, wird im wesentlichen durch die Durchlässigkeit der Membran für Kaliumionen bestimmt. Die Kaliumionenkonzentration im Innern des Nerven ist wesentlich höher als in der umgebenden Flüssigkeit; bei Durchlässigkeit der Membran für Kaliumionen muß daher die Außenlösung positiv gegenüber dem Innern sein. Aber auch hier wird am isolierten Nerv nicht das reversible Gleichgewichtspotential beobachtet. Das Ruhepotential weicht gerade beim Riesennerv des *Loligo* beträchtlich von

diesem ab. Man beobachtet +61 mV an Stelle +91 mV [7a], und auch hier erklärt man die Abweichung mit einer Undichtigkeit für andere Ionensorten, für die wir uns aber im folgenden auch nicht interessieren werden. Im wesentlichen haben wir also beim passiven Eisen den Elektronendurchgang, beim Nerv den Kaliumionendurchgang als potentialbestimmenden Prozeß.

Bevor wir nun auf das chemische Geschehen bei der Aktivierung bzw. Erregung eingehen, wollen wir kurz ihre formalen Gesetze besprechen. Zunächst geht aus der Darstellung in Abschnitt 1 hervor, daß es für Eisendraht wie für Nerv ein „Alles-oder-Nichts-Gesetz“ in dem Sinne gibt, daß, wenn überhaupt der Reiz die kritische Größe überschreitet, der eintretende Erfolg (bezüglich des Potentialverlaufes) unabhängig

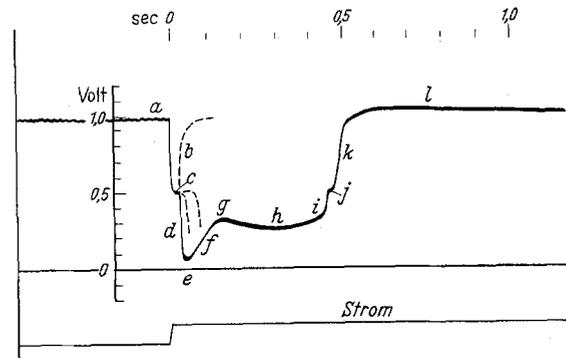


Fig. 4. Oszillogramm des Potentialverlaufes bei der Aktivierung von passivem Eisen in konzentrierter Salpetersäure durch kathodische Behandlung. Die punktierten Linien, die vom Kurvenstück *c* ausgehen, zeigen den Potentialverlauf in drei Fällen an, bei denen mit kurzen Stromstößen in der Nähe der Aktivierungsschwelle gearbeitet wird.

von der Größe des Reizes ist. Der Erfolg äußert sich übrigens beim Eisendraht nicht nur elektrisch, sondern auch durch sichtbare Auflösung des Metalls unter Gasentwicklung und Schlierenbildung, beim Nerven unter Umständen physiologisch durch Kontraktion der angeschlossenen Muskelfasern. Für kurze Stromstöße kommt es in beiden Fällen nur auf die zugeführte Elektrizitätsmenge an, beim passiven Eisen 1 bis $2 \cdot 10^{-4}$ Coul/cm² kathodisch, je nach Eisensorte und HNO₃ (bzw. HNO₂) Konzentration, beim *Loligo*-Nerv etwa $2,1 \cdot 10^{-8}$ Coul/cm² anodisch¹⁾. Man kann aber nicht beliebig schwache Ströme und entsprechend lange Zeiten für die Aktivierung bzw. Erregung benutzen. Es gibt eine bestimmte Stromdichte („Rheobase“), welche nicht unterschritten werden darf. Auch diese ist wiederum für den Eisendraht wesentlich größer als für den Nerv. Für den Eisendraht beträgt sie etwa $5 \cdot 10^{-3}$ Amp/cm², für den Nerv von *Loligo* $3,5 \cdot 10^{-5}$ Amp/cm²¹⁾. Zu jeder Stromdichte oberhalb der „Rheobase“ gehört eine charakteristische Zeit, während der der Strom fließen muß, um aktivierend bzw. erregend zu wirken. Nur bei hoher Stromdichte ist diese ihr umgekehrt proportional. Man bezeichnet sie als Nutzzeit; im speziellen Fall der doppelten Rheobase heißt die zugeordnete Nutzzeit „Chronaxie“. Die Chronaxie ist für den Eisendraht (je nach Sorte) etwa $4 \cdot 10^{-2}$ sec, beim Nerv $6 \cdot 10^{-4}$ sec. In Tabelle 1 sind entsprechende charakteristische Daten zusammengestellt.

¹⁾ Nach freundlicher brieflicher Mitteilung von Herrn COLE.

Tabelle 1. Angaben der charakteristischen Daten für einen passiven Eisendraht in konzentrierter Salpetersäure und eine Riesenfaser von *Loligo*. Die Werte sind von Eisensorte und Faserindividualität abhängig und haben nur orientierende Bedeutung.

| Vergleichsdaten für Nerv- und Drahtmodell | Eisendraht (kohlenstoffhaltig) | Riesenfaser von <i>Loligo</i> |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Richtung des wirksamen Stromes | Stromeintritt in den Draht | Stromaustritt aus dem Nerv |
| Potentialangaben | Potential ϵ_H gegen Normalwasserstoffelektrode | Potentialdifferenz $E = V_{\text{außen}} - V_{\text{innen}}$ |
| Ruhepotential | $\epsilon_H + 1,00$ V | $E = +0,061$ V |
| Aktiv- bzw. Erregungspotential | $\epsilon_H + 0,3$ V | $E = -0,035$ V |
| Schwellen- elektrizitätsmenge (kurze Stromstöße) | $2 \cdot 10^{-4}$ Coul/cm ² | $2 \cdot 10^{-8}$ Coul/cm ² |
| Schwellenstromdichte (Rheobase) | $5 \cdot 10^{-3}$ Amp/cm ² | $3,5 \cdot 10^{-5}$ Amp/cm ² |
| Chronaxie | 10^{-2} sec | 10^{-3} sec |
| Refraktärzeit | 10^2 sec | 10^{-3} sec |
| Leitungsgeschwindigkeit | 1,24 mm Durchmesser des Drahtes 4,6 mm Rohrdurchmesser 120 cm/sec | 2000 cm/sec |

Was geht nun chemisch bei der Aktivierung bzw. Erregung vor sich? Bei der Aktivierung des Eisens ist es die Zerstörung der Oxydhaut. Dadurch setzt ein neuer Elektrodenprozeß ein, die Grenzfläche wird für Eisenionen durchlässig. Das Potential, das sich am aktiven Eisen einstellt, ist das des in Lösung gehenden Eisens. Es hängt von der Geschwindigkeit des In-Lösunggehens ab und liegt je nach Säurekonzentration zwischen $\epsilon_H \sim +300$ mV und $\epsilon_H \sim +180$ mV. Nach der Theorie von BERNSTEIN [8] nahm man früher an, daß bei der Erregung die Membran zerstört würde, was der Zerstörung der Oxydhaut bei der Aktivierung des Eisens in gewisser Weise entsprechen würde. Danach sollte dann das Membranpotential bei der Erregung verschwinden. In Wirklichkeit aber dreht es, wie wir durch die bekannten Versuche von COLE und CURTIS [5] und von HODGKIN und HUXLEY [6] wissen, sein Vorzeichen um. Es wird außen negativ gegenüber innen. HODGKIN, HUXLEY und KATZ [6] haben gezeigt, daß diese Vorzeichenänderung auf einer Permeabilitätsänderung der Membran beruht. Die Membran wird für Natriumionen durchlässiger als für Kaliumionen, und da die Natriumionenkonzentration außen größer ist als innen, wird die Lösung außen negativ gegenüber innen. Für diese Rolle der Natriumionen spricht nicht nur die Tatsache, daß die Anwesenheit von Natriumionen für Erregbarkeit und Erregungsleitung im allgemeinen notwendig ist, und daß eine Herabsetzung der Natriumionenkonzentration eine Herabsetzung des Aktionspotentials zur Folge hat, die den theoretischen Erwartungen entspricht, sondern auch direkte Messungen der Aufnahme von Natriumionen unter Verwendung von radioaktivem ²⁴Na. Für das Membranpotential im erregten Zustand würde sich bei *Loligo* $E_{Na} = -49$ mV berechnen, wenn es ein Gleichgewichtspotential wäre, aber offenbar ist auch dieses gestört, und es beträgt in Wirklichkeit nur $E_{aktiv} = -35$ mV. Die Störung kann darauf beruhen, daß die Durchlässigkeit für Kaliumionen gegenüber der für Natriumionen nicht ganz zu vernachlässigen ist. Wir können also folgende Gegen-

überstellung für die potentialbestimmenden Vorgänge machen, die allerdings nur grob richtig ist (Tabelle 2). Während im Modell die Zerstörung der Oxydschicht durch kathodische Behandlung und demnach der Übergang von einem Elektrodenprozeß zum andern ohne weiteres verständlich ist, können wir über die Ursache der Permeabilitätsänderung der Nervenmembran unter dem Einfluß des erregenden Stromes nur Vermutungen anstellen.

Tabelle 2. Potentialbestimmende Elektrizitätsträger an den Grenzflächen bei Eisendraht und Nerv.

| Eisen | | Nerv | |
|--------|------------|---------|--------------|
| Passiv | Elektronen | in Ruhe | Kaliumionen |
| Aktiv | Eisenionen | erregt | Natriumionen |

Das gleiche gilt, wenn wir jetzt einen Schritt weiter gehen und uns fragen, warum die Aktivierung in konzentrierter Salpetersäure oder die Erregung nur ein vorübergehender Vorgang ist. Es ist bemerkenswert, daß Repassivierung bzw. Rückkehr zum Ruhepotential sogar dann eintritt, wenn der erregende Strom bestehen bleibt. Beim Modell läßt sich das wiederum leicht verständlich machen. Die Oxydationswirkung von Salpetersäure wird durch die Anwesenheit von Salpetriger Säure sehr gesteigert, ja man kann sagen, praktisch wird sie erst dadurch hervorgerufen. Während der Zeit, in der das Eisen aktiv ist und sich in Salpetersäure löst, wird nun sehr viel Salpetrige Säure gebildet. Dadurch steigt die Oxydationskraft der Salpetersäure immer mehr, bis wieder das Eisen oberflächlich zu Oxyd oxydiert wird und passiv wird. Man kann diesen Gedanken quantitativ durchführen und findet ihn in dem beobachteten Oszillogramm (Fig. 4, Kurventeile e bis j) voll bestätigt (K. VETTER [7]).

Die Rolle der Salpetrigen Säure läßt sich auch etwas anders formulieren. Anstatt zu sagen, daß Salpetersäure nur in Gegenwart von Salpetriger Säure ein gutes Oxydationsmittel ist, kann man auch sagen, daß Salpetersäure nur in Gegenwart von Salpetriger Säure leicht reduziert werden kann. Dies gilt nun auch für das kathodische Verhalten von Salpetersäure. Man kann zeigen, daß die Anwesenheit von Salpetriger Säure die Einstellung des Gleichgewichts des Redoxsystems Salpetersäure/Salpetrigsäure katalysiert. Das heißt aber nichts anderes, als daß sie den Elektronendurchtritt zwischen Metall und Lösung beschleunigt. Der ganze Mechanismus ist auf Grund der von ABEL [9] untersuchten Kinetik der Salpetersäure/Salpetrigsäure-Reaktionen zu verstehen (K. VETTER [7]). Doch brauchen wir hier darauf nicht einzugehen. Die vorübergehende Potentialänderung, durch welche sich die Aktivierung verrät, kann man also dadurch erklären, daß vorübergehend der Eisenionendurchtritt als potentialbestimmender Vorgang den Elektronendurchtritt überflügelt, daß aber dann die Elektronenpermeabilität der Grenzflächen durch Katalyse so stark erhöht wird, daß daneben der Durchtritt der Eisenionen vernachlässigbar wird. Dadurch wird das Ruhepotential ungefähr wieder hergestellt, allerdings noch nicht der ursprüngliche Zustand, der vor der Aktivierung bestand. Zwar ist das Eisen wieder passiv geworden und die Durchlässigkeit der Grenzschicht für Eisenionen ist wieder zurückgegangen, dafür ist

aber jetzt die Durchlässigkeit für die Elektronen, solange die Salpetrige Säure noch nicht abdiffundiert oder auf andere Weise vernichtet ist, noch höher.

Etwas ganz Analoges spielt sich nun nach HODGKIN und HUXLEY an der Nervenmembran ab. Es zeigt sich experimentell, daß auf die Steigerung der Permeabilität für Natriumionen eine Steigerung der Permeabilität für Kaliumionen folgt, die diejenige für die Natriumionen überwiegt. Das bedeutet, daß das Erregungspotential abklingt und sich ungefähr das Ruhepotential wieder einstellt. Hält man aber das Potential an der Membran zwangsweise von außen konstant, wie das in umfassenden Versuchen mit einer Potentiostatenanordnung von HODGKIN und HUXLEY (1952) gemacht wurde, so beobachtet man bei Erniedrigung des Potentials unter das kritische Erregungspotential von 15 mV (gemessen gegen das Ruhepotential) einen vorübergehenden einwärts gerichteten Stromfluß, der von Natriumionen transportiert wird, mit einem anschließenden permanenten, auswärts gerichteten Kaliumionenstrom. Der Natriumionenstrom fließt in der entgegengesetzten Richtung zu derjenigen, in der ein Strom fließen würde, der dem OHMSchen Gesetz folgen würde. Die Membran verhält sich also während dieser Zeit wie ein „negativer“ Widerstand und kennzeichnet auf diese Weise die Labilität ihres Zustandes. Einen entsprechenden Versuch kann man natürlich auch mit dem passiven Eisen machen. Man beobachtet dann ganz Analoges: dem Natriumionenstrom während der Erregung entspricht der Eisenionenstrom während der Aktivzeit, dem Kaliumionenstrom ein entgegengesetzt gerichteter Elektronenstrom. Solche noch unveröffentlichte Versuche sind kürzlich von U. F. FRANCK durchgeführt worden. Eines seiner Oszillogramme, das dem Verfasser zur Verfügung gestellt wurde, ist in der folgenden Figur zum Vergleich mit einem von HODGKIN und HUXLEY an der Riesenfaser erhaltenen Oszillogramm wiedergegeben. Die korrespondierenden Stromdichten und Potentiale sind natürlich völlig verschieden. Eine genauere Analyse der Verhältnisse beim Nerv zeigt, daß der Natriumionenstrom vom entgegengesetzt gerichteten Kaliumionenstrom nicht nur deswegen überflügelt wird, weil letzterer später einsetzt und schließlich größer wird als der anfängliche Natriumionenstrom, sondern daß dieser im Laufe der Zeit „von selbst“ versiegt. Die Ursache dafür ist heute noch ebensowenig klar wie die Ursache für alle angeführten Permeabilitätsänderungen der Membran. Sie kommt aber im Effekt genau auf das heraus, was man entsprechend am Modell beobachtet, wo man die Zusammenhänge versteht.

Nachdem die Aktivierung bzw. Erregung abgeklungen ist, ist der passive Eisendraht bzw. der Nerv nicht sofort wieder im ursprünglichen Zustand, obwohl das Ruhepotential einigermaßen wiederhergestellt ist. Der Eisendraht ist von Salpetriger Säure umgeben, die erst abdiffundieren muß, die aber, wenn der Eisendraht kohlenstoffhaltig ist, aus den langsamer korrodierenden Eisenkarbiden sogar noch eine Zeitlang nach der Repassivierung nachgebildet wird. Während dieser Zeit zeigt die Drahtoberfläche naturgemäß erhöhte Elektronendurchlässigkeit und ist daher schlechter polarisierbar als im ausgeruhten Zustand, oder anders ausgedrückt, der Draht verhält sich Aktivierungsversuchen gegenüber refraktär, da in Gegenwart von Salpetriger Säure nicht das Oberflächenoxyd re-

duziert wird, wofür das Aktivierungspotential erreicht werden müßte, sondern Salpetersäure. Das Modell ahmt also die beim Nerv bekannte Erscheinung der Refraktarität, die sich darin äußert, daß ein Reiz unmittelbar nach einer Erregung unwirksam bzw. weniger wirksam ist, nicht nur nach, sondern das Modell ruft diese Erscheinung anscheinend auch auf analoge Weise hervor. Die erhöhte Kaliumionenpermeabilität, die nach der Erregung besteht, bewirkt ebenfalls eine Verringerung der Polarisierbarkeit, d. h. sie verhindert bzw. erschwert, daß der Reizstrom die Membran bis zum kritischen Erregungspotential depolarisiert. Der Strom transportiert Kaliumionen durch die Grenzfläche, so wie er beim Modell Elektronen durch die Grenzfläche zur Salpetersäurereduktion transportiert, anstatt die Polarisationskapazität zu dem kritischen

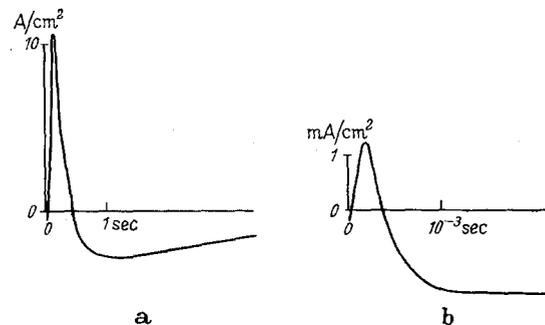


Fig. 5a u. b. Änderung der Stromdichte bei plötzlicher Änderung des Potentials mit Hilfe eines Potentiostaten auf einen konstanten Wert, bei welchem Aktivierung bzw. Erregung stattfindet. a Passives Eisen nach U. F. FRANCK, Spannungserniedrigungen um 0,5 V. b Riesenfaser von Loligo nach HODGKIN, HUXLEY und KATZ, Spannungserniedrigung 0,05 V (bei 22° C). Der vorübergehende positive Strom fließt entgegengesetzt zur Richtung, die sich nach dem OHMSchen Gesetz ergeben würde („negativer Widerstand“).

Aktivierungs- bzw. Erregungspotential aufzuladen. Es mag allerdings sein, daß im Fall der Nervenmembran noch zusätzlich der erwähnte Inaktivierungsvorgang für den Natriumionentransport bei der Erzeugung der Refraktarität eine Rolle spielt (HODGKIN und HUXLEY 1952).

Es ist hier nicht der Raum, die Akkommodationserscheinungen zu besprechen, die beim Modell und Nerv gemeinsam sind und die nach der hier zugrunde gelegten Vorstellung eine notwendige Folge der Erscheinungen der Refraktarität sind. Auch auf die hydrodynamischen und elektrischen Modelle von MONNIER [9a] zur Wiedergabe der Erregungsgesetze einschließlich der Akkommodationserscheinungen können wir nicht eingehen. Diese Modelle unterscheiden sich insofern prinzipiell von den hier besprochenen, als sie keinen Anspruch machen, den Erregungsvorgang selbst mit darzustellen. Sie enthalten keine Labilitäten und gelten gewissermaßen nur unterhalb der Schwelle.

3. Fortleitungserscheinungen.

Die Besonderheit der Nerven ist ihre Fähigkeit der Erregungsfortleitung. Fig. 6 gibt eine schematische Zeichnung, wie die Erregungsleitung elektrisch nachgewiesen und ihre Geschwindigkeit gemessen werden kann. Die schraffierte Stelle ist die erregte Zone, die gegenüber der Umgebung negativ ist. Die Erregung wird durch einen Gleichstromreiz in einer Anordnung erzeugt, die schematisch auf dem linken Ende der obersten Zeichnung wiedergegeben ist. Die Erregung

entsteht zunächst unter der Kathode (in der Zeichnung also auf der dem Galvanometer zugekehrten Seite). Sie pflanzt sich dann nach beiden Seiten fort, kann aber unter der Anode unterdrückt werden, so daß sie dann in der Zeichnung nur nach rechts fortschreitet. Der im Galvanometer registrierte Spannungsverlauf ist auf der rechten Seite der Figur wiedergegeben. Man bezeichnet diese Kurve als „diphasisches Aktionspotential“.

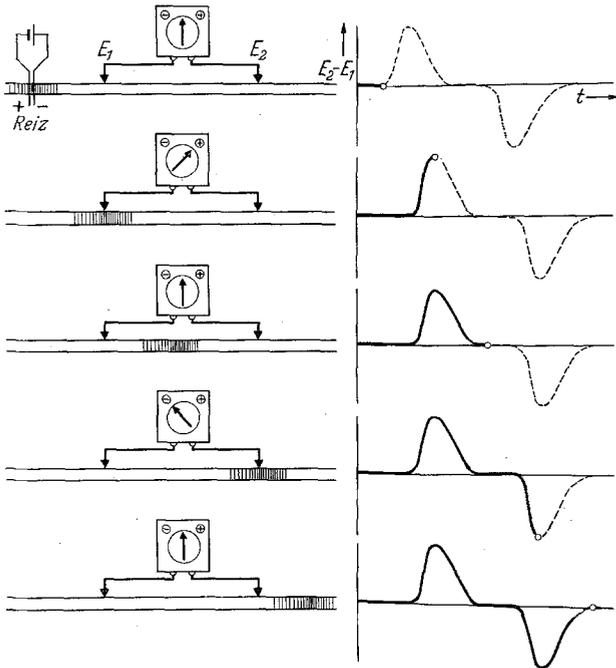


Fig. 6. Registrierung des „diphasischen Aktionspotentials“, das durch eine fortschreitende Erregungswelle erzeugt wird.

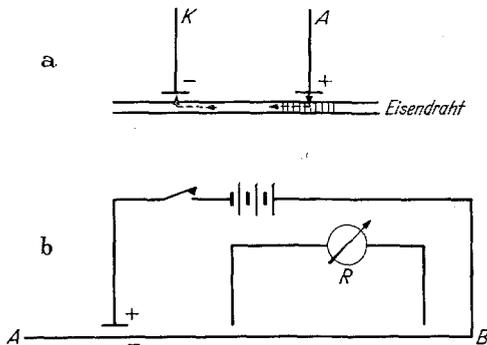


Fig. 7a u. b. a Aktivierung eines passiven Eisendrahtes in konzentrierter Salpetersäure „unter der Anode“. b Übliche Anordnung zur Auslösung der Aktivitätswellen. AB passiver Eisendraht in konzentrierter Salpetersäure; R Registrierinstrument für das diphase Aktionspotential.

Eine analoge Anordnung kann nun benutzt werden, um die Aktivitätswellenausbreitung auf einem passiven Eisendraht zu studieren. Zur Aktivierung muß man allerdings entsprechend dem im vorigen Abschnitt Gesagten etwa 100mal höhere Stromdichten verwenden und die Reizelektroden vertauschen, d.h. in Fig. 6 die Anode dem Galvanometer zuehren, denn die Aktivierung entsteht jetzt unter der Anode (Fig. 7a) an der Stelle, wo der Strom aus dem passiven Eisen austritt, und die sich ausbreitende Aktivität kann unter der Kathode unterdrückt werden. Zweckmäßiger verwendet man aber zur Aktivierung eine Anordnung, in der man das passive Eisen direkt durch einen Stromstoß zur Kathode macht (Fig. 7b), wobei

der starke Nebenschluß durch den Elektrolyt in Anordnung Fig. 7a vermieden und der Strom besser ausgenutzt wird, oder man aktiviert durch kurzes Berühren mit einem Zinkstab. Die Fortpflanzung der so ausgelösten Aktivitätswellen ist im Anschluß an HEATHCOTE [1] besonders gründlich von LILLIE [10] studiert worden. LILLIE zeigte insbesondere, daß die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Aktivitätswelle um so größer ist, je weiter das mit Salpetersäure gefüllte

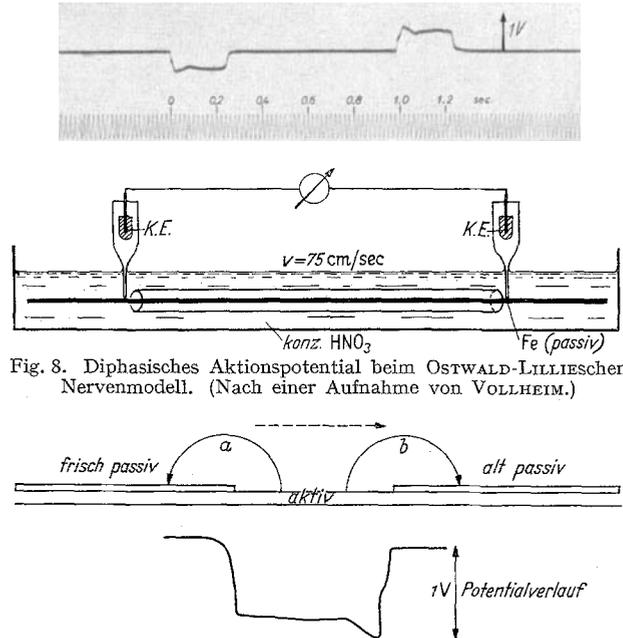


Fig. 8. Diphasisches Aktionspotential beim OSTWALD-LILLIESCHEN Nervenmodell. (Nach einer Aufnahme von VOLLHEIM.)

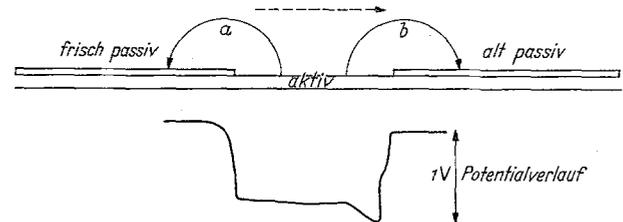


Fig. 9. Wanderung einer aktiven Zone auf einem passiven Eisendraht in konzentrierter Salpetersäure. Lokalstrom a reduziert Salpetersäure; Lokalstrom b reduziert Oxyd.

Glasrohr ist, in welchem sich der Draht befindet. In Fig. 8 ist ein Oszillogramm wiedergegeben, das man von einem Eisendraht erhält, auf dem eine Aktivitätswelle entlang läuft, die wie in Fig. 6 beim Nerv registriert wird. Die Analogie ist offenkundig.

Die Abhängigkeit von der Rohrweite ergibt sich aus Tabelle 3. Die Fortpflanzung der Aktivitätswelle kommt auf folgende Weise zustande. Von der aktiven Stelle fließen, wie in Fig. 9 angedeutet, Lokalströme durch die Lösung zu den benachbarten Gebieten und von da durch das Metall zurück. Diese Lokalströme bewirken an den Stellen, die schon lange passiv sind b), eine Reduktion des Oberflächenoxyds und damit Aktivierung. Das heißt, die Aktivitätszone dehnt sich in das „altpassive“ Gebiet aus. An den frisch-passiven Stellen a) aber, an denen die Salpetrige Säure noch nicht abdiffundiert ist, bewirken die Lokalströme eine Reduktion der Salpetersäure und nicht eine Reduktion des Oberflächenoxyds, weil die Anwesenheit der Salpetrigen Säure die Reduktion der Salpetersäure katalysiert. Wenn der Draht sich in einer Salpetersäure befindet, die genügend konzentriert ist, um passivierend zu wirken, so werden sich die

Tabelle 3. Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Aktivitätswelle auf einem Draht von 1,24 mm Durchmesser in Salpetersäure von der Dichte 1,375. Innendurchmesser des Glasrohres d. (Nach K. F. BONHOEFFER und W. RENNEBERG [11].)

| d (mm) | 1,96 | 3,30 | 4,60 | 6,50 | 9,60 | 44,0 |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|
| $V_{exp.}$ (cm/sec) . . | 42 | 79 | 126 | 182 | 275 | 1350 |
| $V_{theor.}$ (cm/sec) . . | 43 | 80 | 125 | 181 | 268 | 1232 |

Teile, die bereits am längsten aktiv sind, d. h. diejenigen in der Nähe der frisch-passiven Zone am schnellsten repassivieren, und wir erhalten auf diese Weise schließlich im stationären Zustand das Wandern einer aktiven Zone von konstanter Breite. Man sieht, daß die Existenz eines Refraktärzustandes, nämlich der schlechten Aktivierbarkeit frisch-passiven Eisens, die Voraussetzung für die Erscheinung ist.

Die Beobachtung von LILLIE, daß die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Aktivitätswelle von der Menge der umgebenden Flüssigkeit abhängt, ist der anschaulichste Beweis für die Richtigkeit der Auffassung, daß die Ausbreitung durch Lokalströme in der Salpetersäure vermittelt wird. Diese Auffassung läßt sich quantitativ behandeln und führt zu einer theoretischen Berechnung der Abhängigkeit von der Rohrweite, die in bester Übereinstimmung mit dem Experiment ist, wie die Tabelle 3 zeigt [11]. Die absolute Geschwindigkeit läßt sich nicht mit dieser Genauigkeit berechnen. Die experimentellen und theoretischen Werte sind für einen bestimmten Rohrdurchmesser gleichgesetzt. Als eine weitere Bestätigung mögen unveröffentlichte Versuche von U. F. FRANCK genannt sein, nach denen zwei aktive Zonen, die auf demselben Draht in entgegengesetzter Richtung aufeinander zulaufen, sich bei ihrer Annäherung infolge der ausgreifenden Lokalströme gegeneinander beschleunigen, bevor sie zusammenstoßen.

Ganz entsprechend geht nun die Fortleitung beim Nerv vor sich, wie bereits im Jahre 1879 von L. HERMANN [12] erkannt wurde. Nach unserer heutigen Vorstellung fließen in die erregte Zone von der noch unerregten benachbarten Zone Lokalströme, welche die Permeabilität der benachbarten verändern und aus einer kaliumpermeablen Membran eine natriumpermeable machen. So rückt die Erregung vorwärts. Die aus der Erregung frisch auf das Ruhepotential zurückgekehrte Zone, welche beim Fortschreiten der Erregung hinter der Erregung zurückbleibt, wird aber durch die Lokalströme nicht wesentlich beeinflusst, da sie inzwischen refraktär geworden ist. Dem Rohrweiteneffekt beim passiven Eisen entspricht vermutlich die Tatsache, daß dickere Nervenfasern schneller leiten als analoge dünne. Auch die gegenseitige Beschleunigung zweier aufeinander zulaufenden Erregungszonen ist beobachtet worden [13]. Neuerdings ist aus den gemessenen Erregungsdaten für die Riesennervenfaser von *Loligo* auf Grund der Lokalstromvorstellung die Fortleitungsgeschwindigkeit mit gutem Erfolg berechnet worden. Es ergab sich 18,8 m/sec an Stelle des experimentellen Wertes von 21,2 m/sec (HODGKIN und HUXLEY 1952).

Eine Konsequenz dieser Auffassung ist die Vorstellung von der sog. saltatorischen Leitung. Bereits LILLIE hatte gezeigt, daß die Aktivität eine passive Zone, wenn diese mit einem eng anliegenden Glasrohr umgeben ist, bei der Ausbreitung überspringen kann, indem der Lokalstrom dann außerhalb des Rohres durch die Flüssigkeit fließt, und er machte darauf aufmerksam, daß auf diese Weise eine Geschwindigkeitserhöhung der Fortleitung zustande kommt. FRANCK [14] hat mit einem Modell, das in Fig. 10 wiedergegeben ist, die Gesetze der saltatorischen Leitung genauer studiert. Das Modell besteht aus einem beiderseitig zugeschmolzenen Glasrohr, in welches Eisenelektroden eingeschmolzen sind, die innen in einen nicht weiter

interessierenden Elektrolyt tauchen, außen in konzentrierte Salpetersäure. Die Aktivierung eines Drahtes bewirkt durch Lokalströme die Aktivierung des nächsten und so fort. Bei festgehaltener Elektrodengröße nimmt die Fortleitungsgeschwindigkeit mit wachsendem Elektrodenabstand zunächst zu und dann wieder ab, bis sie schließlich Null wird. Es gibt also eine maximale Sprungweite für die Aktivierung, die dadurch gegeben ist, daß bei zu großer Entfernung die „Lokalstromdichte“ unter den Schwellenwert der

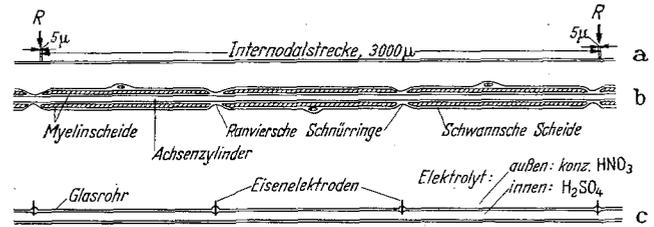


Fig. 10a—c. Saltatorische Leitung. a Markhaltiger Nerv, Dicke des Nerven, Ausdehnung der RANVIERSchen Schnürringe und Länge der Internodalstrecke maßstabsgerecht. b Markhaltiger Nerv, schematisch, nicht maßstabsgerecht. c FRANCK'Sches Modell.

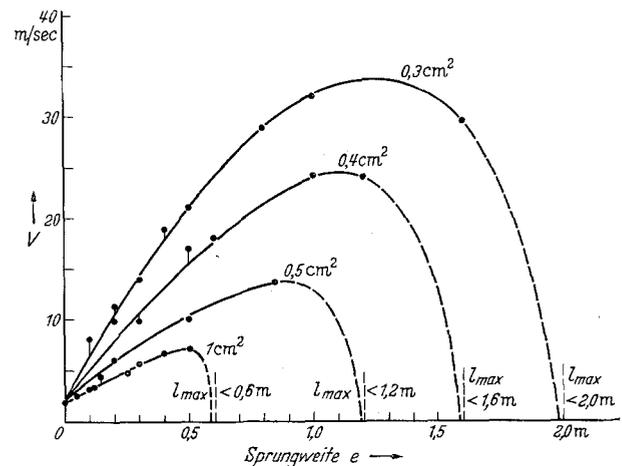


Fig. 11. Abhängigkeit der Fortleitungsgeschwindigkeit von dem Elektrodenabstand im FRANCK'Schen Modell. Die verschiedenen Kurven beziehen sich auf verschiedene Elektrodengrößen.

Aktivierungsstromdichte (Rheobase) sinkt. Diese maximale Sprungweite (d. h. die Sicherheit der Leitung) wie auch die maximale Geschwindigkeit nehmen zu mit abnehmender Größe der Elektrode (Fig. 11). Dieses paradox klingende Ergebnis ergibt sich auf dem Boden der Lokalstromtheorie der Erregungsleitung ganz von selbst, wenn man bedenkt, daß die Stromdichte ceteris paribus mit Verkleinerung der Elektroden wächst.

LILLIE hat wohl auch als erster die Vermutung ausgesprochen, daß die markhaltigen Nerven saltatorisch leiten. Das umgebende Mark bildet eine Isolation, die nur in relativ großen Abständen (Größenordnung mm) auf ganz kurze Strecken (Größenordnung μ, RANVIERSche Schnürringe) unterbrochen ist. Der Strom tritt also praktisch nur in den Schnürringen aus, die den Eisenelektroden im FRANCK'Schen Modell entsprechen. TASAKI und HUXLEY, STÄMPFLI [15] haben das experimentell nachgewiesen, und von RUSSTON [15] ist eine eingehende Theorie des Vorganges mit einer Berechnung der Fortleitungsgeschwindigkeit gegeben worden.

Eine andere Konsequenz der Lokalströme ist die Wechselwirkung zweier benachbarter Drähte bzw. Nerven, wenn auf ihnen Aktivitäts- bzw. Erregungswellen entlang laufen [16]. Auch hier können wir

Modell und Nerv vergleichen. Spannt man zwei parallele passive Eisendrähte in konzentrierter Salpetersäure nebeneinander aus und läßt man auf einem eine Aktivitätswelle laufen, so polarisieren die damit verbundenen Lokalströme den Nachbardraht und beeinflussen damit dessen Erregbarkeit, ohne ihn aber selbst zu erregen. Eine gleichzeitige Erregung kann allerdings in dem Augenblick eintreten, in welchem der erste Draht zum Zweck der Aktivierung berührt wird, wenn die geometrischen Verhältnisse günstig sind. Läßt man auf zwei parallelen Drähten Aktivitätswellen gleichzeitig laufen, so hemmen sie sich in ihrer Geschwindigkeit. Ohne auf das Quantitative einzugehen, kann man diesen Effekt leicht voraussehen, da zwei nebeneinander liegende Drähte sich ähnlich wie ein dickerer

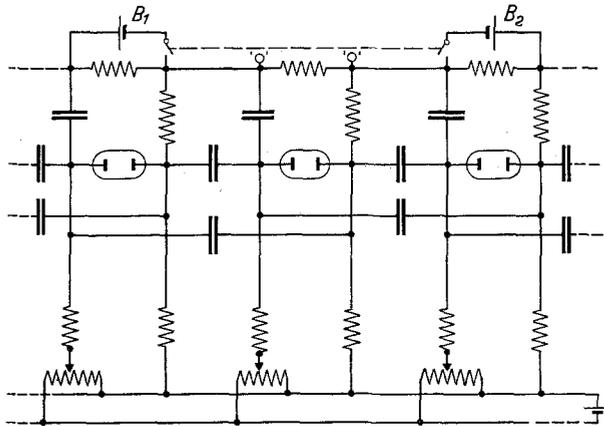


Fig. 12. Drei Elemente eines Glimmlampenkettenmodells von GREY WALTER. Die Reize werden an den Batterien B_1 und B_2 gegeben. Das Modell ahmt praktisch das gesamte elektrische Verhalten eines Nerven nach.

Draht verhalten müssen und ein dickerer Draht langsamer leiten muß, weil ein dünnerer Draht relativ mit mehr Elektrolytflüssigkeit umgeben ist [31]. (Davon ist selbstverständlich der ebenfalls experimentell nachweisbare geschwindigkeitserhöhende Effekt abzutrennen, den ein in der Nachbarschaft befindliches genügend großes Metallstück durch seinen Beitrag zur elektrischen Leitfähigkeit hat.) Ein entsprechender Einfluß auf die Erregbarkeit benachbarter Fasern durch Ablauf von Erregungswellen wurde von KATZ und SCHMITT [17] gefunden. Ebenso fanden sie, daß zwei Reizwellen auf benachbarten Fasern sich gegenseitig verlangsamen.

Ich möchte noch einmal zurückkommen auf die Frage der Wanderung der aktiven Zone längs eines einzelnen passiven Eisendrahtes in konzentrierter Salpetersäure, die zu Beginn dieses Abschnittes erörtert wurde. Nach dem, was dort über diese Wanderung gesagt wurde, wandert offenbar die Aktivierungsfront ganz unabhängig von der Repassivierungsfront. Das ist jedenfalls richtig, wenn die aktive Zone nicht zu schmal ist. Man kann daher das Wandern der Aktivierungsfront auch untersuchen, wenn gar keine Repassivierung stattfindet. Man entfernt sich dadurch natürlich von der Ähnlichkeit mit der Erregungsleitung des Nerven, gewinnt aber den Vorteil diesen einen Vorgang in mancher Hinsicht besser studieren zu können. FRANCK [18] hat die Ausbreitung der Aktivität auf einem Eisendraht untersucht, der sich in Schwefelsäure befindet und vor der Aktivierung auf seiner ganzen Länge mit Hilfe eines anodischen Stromes passiv gehalten wurde. Die Intensität des Stromes

reichte nicht aus, um den Draht aus dem aktiven in den passiven Zustand überzuführen. Wird nun an einer Stelle die anodische Polarisation unterbrochen oder wird dort gar entgegengesetzt kathodisch polarisiert, so breitet sich von dort die Aktivität über den ganzen Draht aus. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Tatsache, daß man die Aktivierungsschwelle, die Rheobase dieses Systems, durch Variation der anodischen Polarisation fast beliebig variieren kann und so den Einfluß der Schwellenerregbarkeit auf die Ausbreitungsgeschwindigkeit beobachten kann. Bei einer Änderung der Rheobase von etwa 10^{-5} Amp/cm² bis 1 Amp/cm² änderte sich die Geschwindigkeit der Ausbreitung von $5 \cdot 10^3$ cm/sec auf etwa $5 \cdot 10^{-2}$ cm/sec.

Es ist vielleicht hier der Ort, auf eine Schwierigkeit einzugehen, die HERMANN, als er die „Strömchentheorie“ der Erregungsleitung entwickelte, empfand und nicht überwand. Er bemerkte ganz richtig, daß die elektrischen Ströme, welche unter dem Einfluß von Potentialdifferenzen fließen, im allgemeinen die Tendenz haben, die Potentialdifferenzen auszugleichen und daß somit ein stationäres „dekrementloses“ Wandern eines Potentialgefälles längs der Nervenoberfläche eigentlich aus der Differentialgleichung der Potentialtheorie unverständlich ist. Erst wenn man sich darüber klar wird, daß die Lokalströme spontane Potentialänderungen auslösen, so wie bei der Flammenfortpflanzung im explosiblen Gemisch der Wärmefluß aus der heißen Flammenzone eine spontane Temperaturerhöhung im benachbarten unverbrannten Gemisch bei der Entzündung hervorruft, wird der Vorgang verständlich. Voraussetzung für die Leitung ist also die Labilität des Systems. Besonders gut wird dies Geschehen durch das bereits anfangs erwähnte Modell von GREY WALTER [3] veranschaulicht, das im folgenden mit dessen freundlicher Erlaubnis hier schematisch wiedergegeben wird. Der Impuls äußert sich im Zünden einer Glimmlampe, welche das notwendige labile Element in der Schaltung bildet. Jede Glimmlampe entspricht bei der saltatorischen Leitung etwa einem RANVIERSCHEN Schnürring. Die Zündung einer Lampe ruft die Zündung der benachbarten durch kapazitive Koppelung hervor. Der Reiz wird durch Stromstöße von den Batterien B_1 und B_2 gegeben, von denen die eine so geschaltet ist, daß sie die Spannung an der ihr zugeordneten Glimmlampe auf die Zündspannung erhöhen kann und damit die Ausbreitung auslöst. Die andere Batterie ist entgegengesetzt geschaltet, erniedrigt die Spannung und ahmt den hemmenden Einfluß unter der Anode nach. Die Batterien können an beliebigen Stellen der oberen horizontalen Leitung angesetzt werden. Der Impuls wird durch Abnahme der Spannung an den in dieser Leitung liegenden Widerständen registriert. Dadurch, daß das Modell über die beiden entscheidenden Eigenschaften, die Labilität und die Refraktarität verfügt, ist es geeignet, nicht nur die Leitungerscheinungen, sondern praktisch alle elektrischen Phänomene bei der Tätigkeit eines Nerven nachzuahmen.

4. Rhythmische Vorgänge.

Alle Nerven neigen zu rhythmischer Betätigung. ADRIAN [19] hat gezeigt, daß bei natürlicher Erregung der Sinnesorgane rhythmische Aktionspotentiale den sensiblen Fasern entlang geschickt werden, deren Frequenz ein Maß für die Intensität des Reizes ist.

Seit langem weiß man, daß durch konstanten Gleichstromreiz viele marklose Nerven und auch markhaltige Nerven rhythmisch erregt werden [20]. Die Aktionspotentiale von Ganglienzellen zeigen automatische Rhythmen, die auf konstante „innere“ Reize zurückgeführt werden, wenn man an dem Schema „Aktionspotential als Folge eines Reizes“ festhält. Wenn man sich von der Physik her erinnert, daß für die Erzeugung von ungedämpften Schwingungen Systeme erforderlich sind, die sich selbst anfachen können und daher „negative Dämpfungsglieder“ enthalten, so wird man vermuten, daß die Neigung zu rhythmischer Betätigung mit den im vorhergehenden erwähnten Labilitätserscheinungen zusammenhängt. Als Modell für die rhythmischen Erregungen wurde, wie bereits in der Einleitung erwähnt, von BETHE [2] die Kippschwingung vorgeschlagen, die man erhält, wenn man über einen Widerstand eine Kapazität auflädt, deren Platten über eine Glimmlampe verbunden sind, welche bei einer charakteristischen Spannung zündet und die Kapazität wieder entlädt. Das im vorangehenden Abschnitt erwähnte Modell von GREY WALTER [3] verwendet gleichfalls diese Idee und gibt rhythmische Impulsübertragung längs der Schaltungskette. Von VAN DER MARK und VAN DER POL [21] wurde die Idee der Kippschwingung zum erstenmal in konsequenter Weise auf ein biologisches System, das schlagende Herz, angewendet.

Es läßt sich nun zeigen, und das war im wesentlichen der Inhalt der früheren Mitteilung in dieser Zeitschrift, daß die Differentialgleichungen, welche unter plausiblen Annahmen das kinetische Verhalten bestimmen, zwanglos zu solchen Kippschwingungen führen [22.] Allerdings kann man nur auf graphischem Wege einen Überblick über die Lösungen dieser Gleichungen erhalten. Dabei kann man zum Ausgangspunkt die graphischen Darstellungen in Fig. 1 und 3 nehmen. Wir haben nur an Stelle der einen Variablen x noch eine zweite Variable y einzuführen, denn die kinetischen Differentialgleichungen geben die Geschwindigkeit einer Zustandsänderung in Abhängigkeit von dem Zustand wieder und sind daher Differentialgleichungen erster Ordnung. Man benötigt aber mindestens ein System von zwei Differentialgleichungen erster Ordnung, um eine periodische Lösung erhalten zu können. Einen Ansatz zu dieser Art Darstellung finden wir bereits in Fig. 1b, in welchem die Veränderungen wiedergegeben sind, die ein explodierendes System durchmacht. Hier ist berücksichtigt, daß zwei Variablen den Zustand des Systems bestimmen, die Temperatur x und die Zusammensetzung des Gemisches, die in der Fig. 1b als Parameter y gewählt ist. Die in dieser Figur durch eine punktierte Linie angegebene Änderung des Zustandes, der durch x und y gegeben ist, kann man erst konstruieren, wenn man die beiden Differentialgleichungen

$$\begin{aligned} dx/dt &= f(x, y) \\ dy/dt &= g(x, y) \end{aligned}$$

kennt. In dem dort angegebenen Fall findet nach einem Anstieg von x ein monotoner Abfall statt, während y sich während des ganzen Vorganges monoton ändert. In Fig. 3 bedeutet x das Membranpotential. Wählt man nun für y irgendein Maß der Refraktarität, so kann man auch periodische stationäre Lösungen der

Differentialgleichungen erhalten. Unter plausiblen Annahmen über die Abhängigkeit der Änderungsgeschwindigkeit der Refraktarität vom Zustand des Systems ergibt sich der qualitative Verlauf der Kurven $dx/dt = f(x, y) = 0$ und $dy/dt = g(x, y) = 0$. Sie sind als Kurve 1 und 2 in Fig. 13 schematisch dargestellt und schneiden sich in dem labilen Punkt P , bei welchem dx/dt und dy/dt gleichzeitig null sind und der im Sinne der mit Pfeilen versehenen Bahnkurven spiralgig unter Bildung eines Grenzykels umlaufen wird, welcher

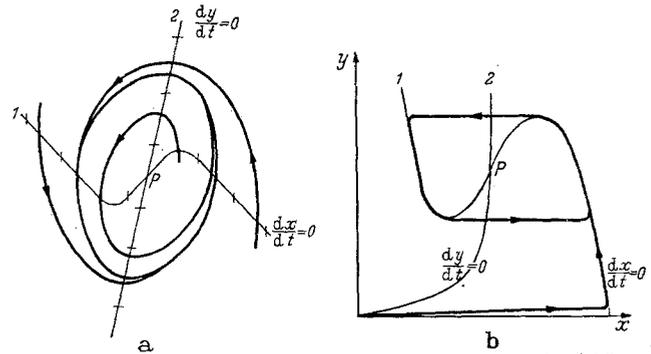


Fig. 13a u. b. a Zustandekommen eines Grenzykels um den labilen Punkt P . Die Variable x ist ein Maß für den Erregungsgrad, die Variable y für den Refraktaritätsgrad. Auf dem Grenzykel bewegt sich der rhythmische Vorgang. b Entstehung einer Kippschwingung aus dem unter a) gezeigten Grenzykel durch Berücksichtigung der Tatsache, daß sich der Erregungsgrad sehr viel schneller ändert als die Refraktarität. Darüber hinaus ändert sich die Refraktarität im erregten Zustand schneller als im Ruhezustand, so daß bei Rhythmen die Aktivitätsdauer meist kürzer ist als die Dauer des Ruhezustandes.

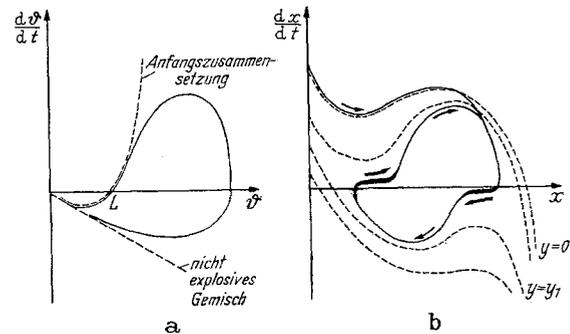


Fig. 14a. Änderungsgeschwindigkeit der Temperatur ϑ in einem explosiblen Gasgemisch in Abhängigkeit von der Temperatur bei konstanter Gemischzusammensetzung. ----- Zeitlicher Verlauf des Temperaturanstiegs und -abfalls. L Labilität (Zündtemperatur).

Fig. 14b. Änderungsgeschwindigkeit der Erregung dx/dt als Funktion des Erregungsgrades x bei konstanter Refraktarität ($y = \text{const}$). ----- Zeitlicher Verlauf der Zustandsänderung; ----- (rhythmischer Grenzykel).

dem rhythmischen Vorgang entspricht. Während Fig. 13a das Grundsätzliche dabei zum Ausdruck bringt, ist in Fig. 13b den tatsächlichen Verhältnissen besser Rechnung getragen, wobei berücksichtigt ist, daß die relativen Änderungen der Refraktarität viel langsamer vor sich gehen als die Änderungen des Erregungsgrades. Die horizontalen Stücke der mit Pfeilen versehenen Bahnkurven werden daher sehr rasch durchteilt, und praktisch findet ein Hin- und Herspringen zwischen den beiden Stücken der Kurve 1 statt, denen sich der Grenzykel anschmiegt. Mit Hilfe dieses Darstellungsverfahrens ist es möglich, die Fig. 3 in demselben Sinne zu ergänzen, wie Fig. 1a durch Fig. 1b ergänzt wurde. Man erhält dann Fig. 14b, die die Angaben von Fig. 13b in anderer Form erläutert. Zum Vergleich ist das Wesentliche von Fig. 1b in Fig. 14a noch einmal daneben gestellt.

Die ausgezogenen Linien geben jetzt den zeitlichen Verlauf der Zustandsänderung des Systems wieder. Die Verdickung der Linien in Fig. 14b soll bedeuten, daß an diesen Stellen das System sich nur langsam ändert. Der Vollständigkeit halber sei übrigens erwähnt, daß offenbar unabhängig von uns nach der gleichen Methode von SALNIKOW [23] die Möglichkeit rhythmischer Gasreaktionen diskutiert wurden. Die Methode entspricht genau derjenigen, die für die Selbstanfachung elektrischer Schwingungen entwickelt wurde [24].

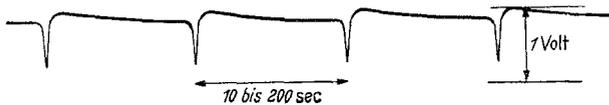


Fig. 15. Potentialverlauf bei kathodischer Aktivierung eines passiven Eisendrahtes in konzentrierter Salpetersäure durch Dauerstrom.

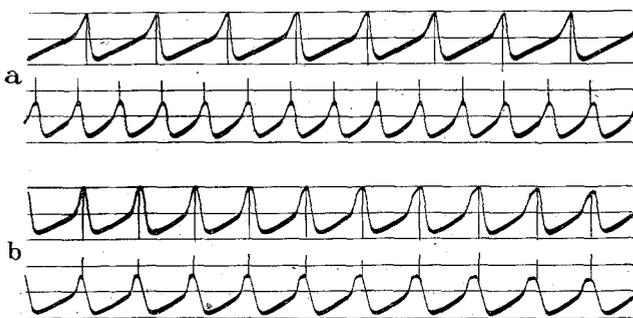


Fig. 16a u. b. Koppelung der elektrischen Schwingungen zweier in salzsäurehaltiger Chromsäure befindlicher Kobaltstücke. a Ungekoppelt: Frequenz des einen $0,465 \text{ sec}^{-1}$, Frequenz des anderen $0,77 \text{ sec}^{-1}$. b Koppelung durch einen metallischen Widerstand von 5Ω . Gemeinsame Koppelungsfrequenz $0,58 \text{ sec}^{-1}$.

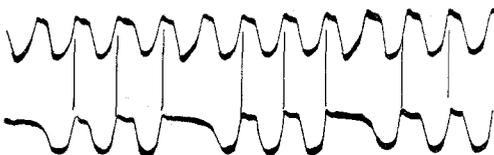


Fig. 17. Koppelung der elektrischen Schwingungen zweier benachbarter Kobaltstücke in der gleichen Lösung wie bei Fig. 16 durch Lokalströme. Zeitweise Synchronisierung und Ausgleichsschwingung.

Ganz wie der Nerv kann auch passives Eisen bei Reizung durch einen konstanten Dauerstrom unter bestimmter Bedingung rhythmisches Verhalten [7] zeigen; aber wie nicht alle Nervenarten rhythmisch erregt werden, so hängt es wesentlich von der Eisensorte ab, ob rhythmische Aktivierung einsetzt oder nur einmalige. Welche Faktoren hier maßgebend sind, weiß man noch nicht. In Fig. 15 ist das Oszillogramm einer rhythmischen Aktivierung eines passiven Eisendrahtes wiedergegeben. Die Spitzen sind die kurzdauernden Aktivpotentiale, die in gedehnter Zeitskala in Fig. 4 zu sehen sind. Anstatt das Eisen *chemisch* zu passivieren und *elektrisch* zu aktivieren, kann man auch das Umgekehrte tun, um periodischen Wechsel zwischen Aktivität und Passivität zu erhalten. Passiviert man z. B. Eisen anodisch in Schwefelsäure und setzt man dabei der Schwefelsäure in geringen Mengen Chloride zu, so können die Chlorionen diese aktivierende Funktion, die man im einzelnen noch nicht versteht, übernehmen [25]. Die so erhaltenen Schwingungen sind den rhythmischen Erregungen der Nerven weniger ähnlich, aber sie sind schon deswegen bemerkenswert, weil die chemische Aktivierung des Eisens

wahrscheinlich ein Analogon für die Erregung der Nerven durch chemische Stoffe ist. Man kann auch ohne Schwierigkeit eine Schwellenkonzentration angeben, oberhalb derer die aktivierenden Substanzen erst ihre Wirkung ausüben.

Schließlich ist es auch möglich durch gleichzeitige Verwendung chemisch passivierender und aktivierender Stoffe rhythmische Vorgänge zu erhalten. Am besten ist diese Erscheinung in einer noch nicht veröffentlichten Arbeit von U. F. FRANCK und MEUNIER [26] an dem Verhalten von Kobalt in Chromsäure-Salzsäuregemischen studiert. Hier beobachten wir spontane Schwingungen, die mit großer Konstanz über viele Stunden hin andauern und manche Analogie zu den spontanen Potentialschwingungen der Ganglienzellen haben. Man kann zwei Metallstücke, die jedes für sich mit einer charakteristischen Frequenz schwingen, durch metallische Verbindung miteinander koppeln und zu synchronen Schwingungen veranlassen. Die Verhältnisse sind den üblichen Synchronisierungserscheinungen bei Kippschwingungen analog und dürften bei der Synchronisierung benachbarter Ganglienzellen eine Rolle spielen. Dabei ist zu bemerken, daß die Rhythmen auf ein und demselben Metallstück nicht an allen Stellen gleichmäßig in gleicher Phase ablaufen. Es bilden sich daher infolge der entstehenden Potentialdifferenzen Lokalströme aus, die auf eine Synchronisierung der Phase am selben Stück hinwirken, ohne sie zu erreichen. Man kann die Erscheinung auch so auffassen, daß von bestimmten Stellen aus sich die Aktivitäts- und Passivitätswellen ausbreiten, allerdings häufig mit sehr großer Geschwindigkeit und entsprechend großer Wellenlänge. Die Lokalströme greifen auch auf benachbarte, nur durch den gemeinsamen Elektrolyt leitend verbundene Metallstücke über und beeinflussen deren Pulsation. Die Kobaltstücke brauchen daher für eine Synchronisierung nicht unbedingt durch Metall leitend verbunden zu sein, es genügt unter Umständen große Nähe. Diese Wechselwirkungserscheinungen sind unter einem anderen Gesichtspunkt am System Eisen-Salpetersäure bereits im vorigen Abschnitt besprochen worden. In Fig. 16 ist die Synchronisierung zweier schwingender Kobaltstücke wiedergegeben. Die resultierende Frequenz liegt zwischen den Frequenzen der allein schwingenden Stücke. Die Koppelung durch einen Widerstand von 5Ω ist ziemlich fest. Fig. 17 zeigt die unvollkommene Synchronisierung durch Lokalströme, bei denen die Koppelung wesentlich loser ist. Die Synchronisierung wird hier nur zeitweise erreicht, dann bildet sich eine regulierende Ausgleichsschwingung, um eine neue Synchronisierung für beschränkte Zeit zu ermöglichen. Es ist lehrreich, diese Erscheinung mit den von v. HOLST [27] studierten zentral gesteuerten rhythmischen Gliedmaßenbewegungen zu vergleichen, über die dieser früher in dieser Zeitschrift berichtet hat. Bei der Koordination dieser Bewegungen treten ähnliche Effekte auf.

Wohl zu unterscheiden von den bisher besprochenen Schwingungen konstanter Amplitude, bei denen das System zwischen dem Ruhezustand und dem erregten bzw. dem passiven und aktiven Zustand hin und her wechselt, sind die Schwingungen, die gelegentlich im unterschwelligem Gebiet beobachtet werden und die meist als gedämpfte Schwingungen beschrieben werden. Dabei handelt es sich sowohl um Potentialschwin-

gungen (COLE [28], ARVANITAKI [20], HODGKIN und HUXLEY [6]) als auch um Schwingungen der Erregbarkeit (MONNIER und COPPÉE [29]). Wir können uns hier kurz fassen, weil für diese Schwingungen unsere Modelle nicht herangezogen werden können. Soweit es sich um Schwingungen um den Ruhezustand handelt, sind von HODGKIN, HUXLEY und KATZ [6] einleuchtende Deutungen gegeben worden. Weitere bemerkenswerte Ansätze finden sich bei KARREMAN [30]. Die Vorstellungen und auch die vorliegenden experimentellen Ergebnisse sind aber zur Zeit noch vielfach so widerspruchsvoll, daß es verfrüht wäre, eine Diskussion zu versuchen. So ist es auch noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob diese unterschwellig Schwingungen beim Eisendrahtmodell noch nicht beobachtet wurden, weil die Verhältnisse in quantitativer Hinsicht ungünstig liegen, oder ob hier prinzipielle Unterschiede zwischen Nerv und Modell bestehen.

Schluß.

Überblickt man das gesamte Gebiet der physiologischen Eigenschaften und Betätigungen eines Nerven, so scheint es auf den ersten Blick erstaunlich, wie viel man davon mit unbelebten Modellen nachmachen kann. Es ist dies nur möglich, weil das so ungeheuer mannigfaltig erscheinende Material im Grunde auf wenige Tatsachen zurückgeführt werden kann. Man neigt häufig dazu, in der Nerventätigkeit etwas spezifisch Vitales zu sehen, das einer physikalisch-chemischen Analyse noch spottet. Es soll nicht bestritten werden, daß wir von einem vollen Verständnis noch entfernt sind. Aber die Rätsel liegen nicht da, wo sie der Laie zunächst vermutet. Reizschwellen, Reizleitung und rhythmische Spontanität finden wir auch in unbelebten Systemen, und es ist gerade der lebende Nerv, der von ihnen nachgeahmt wird. Wenn wir von den vielen noch unklaren Einzelheiten absehen, die sich auf die Chemie der Vorgänge beziehen und auf die wir nur zum Teil in der vorliegenden Abhandlung hingewiesen haben, so liegt das prinzipielle Problem jetzt in der Frage, wie es überhaupt zum Aufbau eines so labilen Zustandes wie dem eines Nerven kommt. Vergleichen wir den Nerv mit einem Explosivstoff, so haben wir im Vorhergehenden immer nur dessen Verbrennung oder Explosion untersucht, wir haben uns aber nicht mit der Fabrikation des Explosivstoffes beschäftigt. Diese Fabrikation ist es aber, die vom Leben dauernd betrieben wird. Oder, um auf das Eisendrahtmodell zurückzukommen, die Tätigkeit des Eisendrahtes findet ihr Ende, wenn der Draht in der Salpetersäure aufgelöst wird. Die Energie für die Tätigkeit des Modells entstammt aus der chemischen Energie, die der Metallurg bei der Herstellung des Eisens und der Chemiker bei der Herstellung der Salpetersäure aufgewandt hat. Der lebende Nerv erneuert sich aber immer wieder von selbst. Seine Energie wird dauernd vom Stoffwechsel, insbesondere

der Atmung, geliefert. Der Weg, auf dem das geschieht, ist heute noch ziemlich dunkel.

Die Nervenzelle ist ein Organ, das die Funktionen der Erregung besonders eindrucksvoll bekundet. Erregbarkeit ist aber keineswegs auf die Nervenzellen beschränkt. Auch anderen Zellen mehrzelliger Pflanzen und Tiere sowie den Einzellern ist sie eigen. Die Klärung der Erregung beim Nerven dient somit der Klärung des allgemeinen biologischen Problems der Erregbarkeit.

Literatur.

- [1] HEATHCOTE, H. L.: Z. physik. Chem. 37, 368 (1901). — J. Chem. Soc., Industry 26, 899 (1907). — [2] BETHE, A.: Pflügers Arch. 244, 1 (1940); 246, 485 (1943). — Naturwiss. 31, 276 (1943). — [3] GREY WALTER, W.: The Living Brain. London: Duckworth. (Im Druck.) — [4] BONHOEFFER, K. F.: Naturwiss. 31, 270 (1943). — [5] CURTIS, H. J., and K. S. COLE: J. Cellular Comparat. Physiol. 15, 147 (1940); 19, 135 (1942). — MARMONT, G.: J. Cellular Comparat. Physiol. 34, 351 (1949). — [6] HODGKIN, A. L., and A. F. HUXLEY: Nature [London] 144, 710 (1939). — J. Physiology 104, 176 (1945). — HODGKIN, A. L., A. F. HUXLEY and B. KATZ: J. Physiology 116, 424 (1952). — Arch. Sci. physiol. 3, 129 (1949). — HODGKIN, A. L., and A. F. HUXLEY: J. Physiology 116, 449, 473, 497 (1952); 117, 500 (1952). — [7] BEINERT, H., u. K. F. BONHOEFFER: Z. Elektrochem. 47, 441, 536 (1941). — BONHOEFFER, K. F., u. Mitarb.: Z. Elektrochem. 52, 29, 60, 67 (1948). — BONHOEFFER, K. F., u. K. VETTER: Z. physik. Chem. 196, 127 (1950). — VETTER, K.: Z. Elektrochem. 55, 274, 675 (1951); 56, 106 (1952). — [7a] HODGKIN, A. L.: Biol. Rev. 26, 339 (1951). — [8] BERNSTEIN, J.: Pflügers Arch. 92, 521 (1902). — [9] SCHMID, H.: Handbuch der Katalyse, Bd. 2, S. 3—14. Wien 1940. — [9a] MONNIER, A. M.: L'excitation électrique des tissus. Paris 1934. — [10] LILIE, R. S.: J. Gen. Physiol. 3, 167 (1920); 7, 473 (1925); 13, 1 (1929). — [11] BONHOEFFER, K. F., u. W. RENNBERG: Z. Physik 118, 389 (1941). — [12] HERMANN, L.: Handbuch der Physiologie, Bd. 2/1. 1879. — [13] TASAKI, I.: Biochem. et Biophysica Acta 3, 494 (1949). — [14] FRANCK, U. F.: Z. Elektrochem. 55, 535 (1951). — [15] TASAKI, I., u. T. TAKEUCHI: Pflügers Arch. 244, 696 (1941). — HUXLEY, A. F., and R. STÄMPFLI: J. Physiology 108, 315 (1949). — RUSHTON, W. A. H.: J. Physiology 115, 101 (1951). — [16] BONHOEFFER, K. F., u. G. VOLLHEIM: Z. Naturforsch. (im Druck). — [17] KATZ, B., and H. SCHMITT: J. Physiology 97, 471 (1940). — [18] FRANCK, U. F.: Z. Elektrochem. 55, 154 (1951). — [19] ADRIAN, E. D.: The Basis of Sensation. London: Christophorus 1928. — [20] FESSARD, A.: Propriétés Rhythmiques de la Matière Vivante. Paris: Hermann 1936. — ARVANITAKI, A.: Propriétés Rhythmiques de la Matière Vivante. Paris: Hermann 1936. — SCHRIEVER, H., u. R. CEBULLA: Pflügers Arch. 241, 1 (1938). — HODGKIN, A. L.: J. Physiology 107 (1948). — SATO, M.: Jap. J. Physiol. 1, 125 (1950); 2, 277 (1952). — LORENTE DE NO, R.: Study of Nerve Physiology. New York 1947. — [21] POL, B. VAN DER, u. I. VAN DER MARK: Arch. néerl. Physiol. 14, 418 (1929). — [22] BONHOEFFER, K. F.: Naturwiss. 31, 270 (1943). — Ber. sächs. Akad. Wiss. 95, 57 (1943). — [23] SALNIKOW, J. E.: Ber. Akad. Wiss. SSR 60, 40 (1948). — [24] ROTHE, H., u. W. KLEEN: Elektronenröhren als Schwingungserzeuger. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1941. — [25] BONHOEFFER, K. F., u. U. F. FRANCK: Z. Elektrochem. 55, 180 (1951). — [26] FRANCK, U. F., u. L. MEUNIER: Im Erscheinen. — [27] HOLST, E. v.: Naturwiss. 25, 625, 641 (1937); 28, 803 (1940). — [28] COLE, K. S.: J. Gen. Physiol. 25, 29 (1941). — [29] MONNIER, A. M., et G. COPPÉE: Arch. int. Physiol. 48, 129 (1939). — [30] KARREMAN, G.: Bull. Math. Biophysics 13, 189 (1951). — [31] YAMAGIWA, K.: Jap. Med. J. 1, 453, 557 (1948). — Jap. J. Physiol. 1, 40, 49 (1950).

Max Planck-Institut für Physikalische Chemie,
Göttingen.

Eingegangen am 6. Dezember 1952.

Berichte.

Ein medizinhistorischer Beitrag zur Faust-Interpretation.

Von B. v. HAGEN, Jena.

Schon längst hat die Kunst der Interpretation in GOETHE'S „Faust“ zeitgenössische reale Vorbilder entdeckt, die in die spätmittelalterliche Umwelt der Dich-

Naturwiss. 1953.

tung mit feinsten Kunst so eingefügt worden sind, daß sie der Leser oder Theaterbesucher als solche nicht empfindet. Der Einschmelzungsprozeß gelang vielmehr dem Dichter so vollkommen, daß alles aus einem Gusse erscheint. Wenn Faust (im II. Teil) nach Hellas fliegt, so trifft er dort Landschaften an, die genau nach

23d