

Vierteljahrsschrift der Naturforschenden Gesellschaft in Zürich

unter Mitwirkung von

A. U. DÄNIKER, P. FINSLER, H. FISCHER, A. FREY-WYSSLING, H. GUTERSOHN, P. KARRER, B. MILT
P. SCHERRER, H. R. SCHINZ, FR. STÜSSI und M. WALDMEIER

herausgegeben von

HANS STEINER, ZÜRICH 7

Druck und Verlag: Gebr. Fretz AG, Zürich

Nachdruck auch auszugsweise nur mit Quellenangabe gestattet

Jahrg. 98

HEFT 4

31. Dezember 1953

Abhandlungen

Funktion und Stoffwechsel des Nerven

Antrittsvorlesung gehalten am 29. November 1952

Von

R. J. H. OBERHOLZER

(Aus dem Physiologischen Institut der Universität Zürich)

(mit 8 Abbildungen im Text)

Was die Funktion des Nerven betrifft, ist zunächst zu sagen, dass sie schon von GALEN erkannt worden war, und wir gehen heute noch mit ihm in der Annahme einig, dass der Nerv die Aufgabe hat, eine Erregung möglichst rasch von einem Sinnesorgan zum zentralen Nervensystem oder von diesem zu einem Erfolgsorgan zu leiten. Die Erregungsleitung darf somit als Hauptfunktion des Nerven bezeichnet werden.

Noch wenig oder gar nichts war bis zu Beginn dieses Jahrhunderts bekannt über die chemischen Umwandlungsprozesse im Nerven, welche wir als Stoffwechsel des Nerven bezeichnen wollen. Glaubte man doch lange Zeit, dass die Erregungsleitung keine Arbeit bedeute und ohne Energieverbrauch vor sich gehe. Erst die Verfeinerung der Messtechnik erlaubte in den letzten drei Dezenien, Einblicke in den Nervenstoffwechsel zu erhalten.

Da heutzutage die Technik sowohl zur Kontrolle der Funktion des Nerven als auch zur Messung biochemischer Vorgänge eine weitgehende Spezialisierung des Forschers verlangt, zeichneten sich in den letzten Jahren deutlich zwei Forschungsrichtungen ab. Die einen Forscher wandten sich der Untersuchung der Erregungsvorgänge zu, während andere hauptsächlich die chemischen Reaktionen und Umwandlungsprozesse am ruhenden oder erregten Nerven untersuchten. Die Trennung in zwei Forschungsgebiete, die Elektrophysiologie und die Biochemie, darf aber die Tatsache nicht übersehen lassen, dass die Funktion des Nerven mit seinem Stoffwechsel zusammenhängt. Die Beziehungen zwischen Funktion und Stoffwechsel jedoch sind keine einfachen.

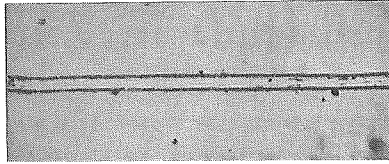


Abb. 1 Mikroskopische Aufnahme einer isolierten Nervenfasern von *Carcinus* in Meerwasser. Die Lichtintensität wurde so gewählt, dass ein maximaler Kontrast zwischen dem durchscheinenden Axoplasma und der optisch dichteren Struktur der äusseren Hüllen hervortritt. (Aus HODGKIN, 1938.)

Wenden wir uns zunächst einmal der Funktion des Nerven zu. Wie gesagt, sehen wir sie in der Leitung von Erregungen und wissen, dass die Nervenfasern erst dank ihrem speziellen Bau dazu befähigt wird. Einen groben Einblick in diesen Bau erhalten wir bei einer Betrachtung der Nervenfasern mit dem Mikroskop. Abbildung 1 stellt eine mikroskopische Aufnahme einer Nervenfasern dar. Deutlich lässt sich eine helle, durchscheinende, zentrale Masse von einer optisch dichteren, peripheren Umhüllung unterscheiden. Die zentrale Struktur wird als *Axoplasma*, die äussere Umhüllung als *Nervenscheide* bezeichnet, wobei zunächst nicht weiter auf den Strukturbau der beiden Gebilde eingegangen werden soll. Wesentlich ist, dass die Erregungsleitung hauptsächlich vom Bau und der Tätigkeit der äusseren Hüllen des Nerven abhängig ist, und es scheint besonders die äusserste Schicht der Nervenscheide für die Erregungsleitung von Bedeutung zu sein.

Die das Axoplasma umschliessende Grenzhülle wird als *Nervenmembran* bezeichnet. Sie besteht vermutlich aus nur wenigen Schichten von Eiweiss- und Fettmolekülen, ist also von minimaler Dicke. Durch diese Membran werden zeitlebens zwei, in ihrer Zusammensetzung verschiedene Lösungen getrennt. Die Gewebeflüssigkeit aussen weist eine ganz andere Zusammensetzung als das eingeschlossene Axoplasma auf. Besonders ist der Gehalt an gelösten Salzen verschieden. Im Axoplasma, d. h. im Zellinnern findet sich etwa 10 mal mehr Kalium als in der Aussenflüssigkeit; dagegen ist der Natriumgehalt der Gewebeflüssigkeit aussen um ein Vielfaches höher als im Zellinnern, und ähnlich steht es mit dem Chloridgehalt.

Diese Trennung von zwei verschiedenen Salzlösungen durch die Nervenmembran ist zunächst verwunderlich, wissen wir doch, dass die Membran wenigstens für Kalium- und Chloridionen und in geringem Masse auch für Natriumionen durchlässig ist. Man würde daher eher gleiche oder annähernd gleiche Salzkonzentrationen innen und aussen erwarten dürfen. Tatsächlich aber wird, solange der Nerv lebt, die Trennung der Lösungen durch die Membran aufrecht erhalten, und wir sehen darin eine aktive Lebensäusserung der Nervenfasern.

Das Vorhandensein verschiedener Lösungen innerhalb und ausserhalb der Nervenscheide hat eine, für die Erregungsleitung entscheidende, elektrische Beladung der Nervenmembran zur Folge. Wie in Abbildung 2 schematisch

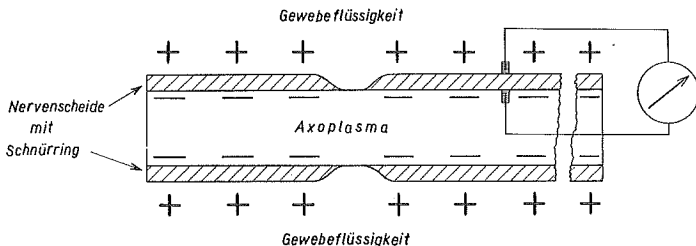


Abb. 2 Schematische Darstellung der Membranbeladung einer Nervenfasers. Die Anordnung der Ableitelektroden und des Messinstrumentes ist rechts angegeben.

dargestellt ist, weist die Nervenmembran infolge der beschriebenen Trennung auf ihrer Aussenseite eine positive, auf ihrer Innenseite eine negative elektrische Ladung auf. (Die Beladung kann auf verschiedene Arten gemessen werden; eine der Möglichkeiten ist im rechten Bildabschnitt der Abbildung 2 dargestellt.) Der Nerv gleicht grosso modo einer geladenen Batterie, und diese Situation muss dauernd aufrecht erhalten bleiben, um die Erregungsleitung zu garantieren. Denn, verschwindet die Membranbeladung, oder wie man sagt das Membranpotential, so wird der Nerv unerregbar und ist keiner Erregungsleitung mehr fähig.

Jedoch wissen wir, dass die Trenntätigkeit der Membran einem dauernden Wechsel unterworfen ist. Wird der Nerv nämlich gereizt und erfolgt eine Fortleitung der Erregung, so tritt eine Störung der Trennfähigkeit der Membran auf. Untersuchungen aus den letzten Jahren von HODGKIN und Mitarbeitern (1949, 1952) haben ergeben, dass an einer erregten Stelle Natrium in den Nerven eintritt und anschliessend Kalium und vermutlich auch Kalzium vom Nervinnern nach aussen wandern. Dabei ändert sich die elektrische Struktur der Nerven. Wie aus Abbildung 3 hervorgeht, wird beim Durchgang einer Erregung die Innenfläche der Membran für eine kurze Zeit sogar positiv gegenüber der Aussenlösung. Während etwas weniger als einer tausendstel Sekunde erfolgt eine Umkehr der Membranbeladung am Reizort. Als Folge davon treten im Nerven elektrische Ströme auf, welche ihrerseits benachbarte, noch unerregte Stellen des Nerven erregen.

Auf Grund dieser Ergebnisse macht man sich über die Funktion des Nerven, das heisst über die Fortleitung einer Erregung folgende Vorstellungen: Wirkt ein Reiz auf eine Nervenfasers ein, so wird dadurch — zunächst am Reizort — das Membranpotential geändert. Als Folge davon verliert die Membran ihre Trennfähigkeit, und es tritt die beschriebene Wanderung der Natrium- und Kaliumionen ein. Diese Ionenwanderung bewirkt sogar eine Umkehr der Membranbeladung, wodurch ein Stromfluss in Richtung unerregter Bezirke hervorgerufen wird. Dieser Strom verursacht nun an entfernteren Stellen des Nerven wieder eine Änderung des Membranpotentials, und erneut tritt dort eine Ionenwanderung ein mit den sich nun repetieren-

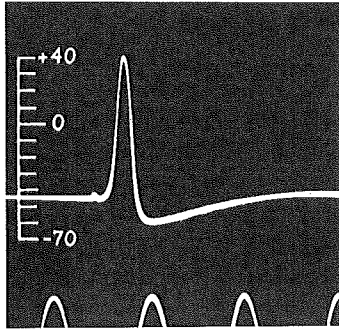


Abb. 3 Infolge eines Erregungsablaufes auftretende Änderung des Membranpotentials einer Riesennervenfaser von *Loligo*. Die Potentialschwankung wird an der Innenseite der Nervenmembran gegenüber der Aussenflüssigkeit gemessen. Die Skala gibt die Potentiale in mV. Am untern Rande sind alle 0,002 Sekunden Zeitmarken angebracht.

(Aus HODGKIN und HUXLEY, 1945.)

den und selbst fortsetzenden Folgen. Die Erregungsleitung stellt somit eine Reihe von zyklischen Vorgängen dar, die hintereinander über die ganze Länge des Nerven ablaufen. So dargestellt, kommt die Erregungsleitung einem elektrischen Geschehen gleich, was die Raschheit der nervösen Leitung erklärt. (Unsere derzeitigen Vorstellungen über die Funktionsweise der Nerven wurden 1952 von LULLIES, ROSENBLUETH und STÄMPFLI¹⁴⁾ ausführlich dargelegt).

Die Vorgänge sind aber an die ganz bestimmte Fähigkeit des Nerven gebunden, zwei verschiedene Lösungen getrennt zu halten. Nach einer Störung der Trennfähigkeit der Membran infolge einer Erregung muss der Nerv in unglaublich kurzer Zeit diese Störung beheben und die Trennung der Medien wiederherstellen; nur dann ist er fähig, rasch hintereinanderfolgende Reize zu leiten.

Es erhebt sich somit die Frage: «Welche Prozesse liegen der Trenntätigkeit der Nervenmembran zugrunde?» Denn von ihr wird ja schlussendlich die Funktion abhängen.

Einen Einblick in diese Geschehen erhält man, wenn dem Nerven die Sauerstoffzufuhr unterbunden wird. In sauerstofffreier Atmosphäre verschwindet die Trennfähigkeit der Membran und damit ihre wichtige elektrische Beladung. Abbildung 4, welche einen solchen Versuch wiedergibt, zeigt links die Abnahme des Membranpotentials infolge Sauerstoffentzuges. Nach etwa 30 Minuten bis einer Stunde wird der Nerv funktionsuntüchtig; seine Fähigkeit, Erregungen zu leiten, fällt aus. Jedoch kann der Ausfall innert 10 Minuten rückgängig gemacht werden, wenn wieder Sauerstoff zugeführt wird, wie dies aus der rechten Hälfte der Abbildung hervorgeht.

Ein solcher Versuch zeigt, dass die Erhaltung einer funktionstüchtigen Nervenmembran an die Anwesenheit von Sauerstoff gebunden ist. Durch den Sauerstoffentzug unterbindet man den oxydativen Stoffwech-

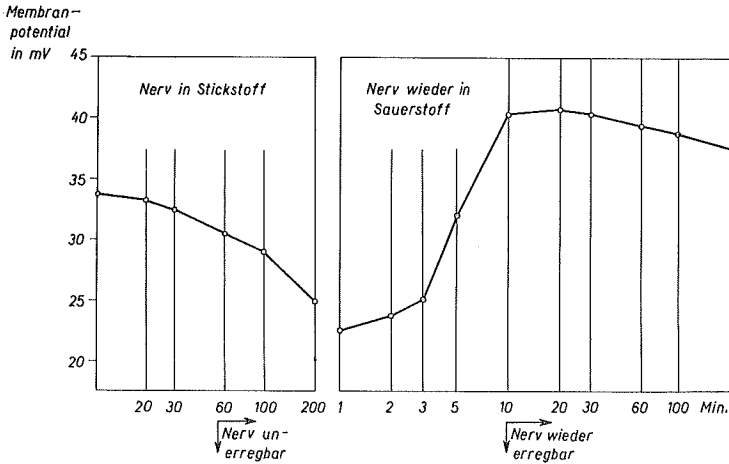


Abb. 4 Abnahme des Membranpotentials und der Erregbarkeit eines Froschnerven in reiner Stickstoffatmosphäre und deren Restitution in Sauerstoff. (Umgezeichnet nach LORENTE DE NÓ, 1947.)

sel, das heisst, es werden jene chemischen Prozesse in der Zelle verunmöglicht, welche nur im Beisein von Sauerstoff ablaufen können. Der oxydative Stoffwechsel aber stellt, wie wir wissen, auf die Dauer die wichtigste Energiequelle für alle Lebensvorgänge dar. Wohl kann der Nerv unter Ausnutzung anderer Energiereserven die Trenntätigkeit seiner Membran eine gewisse Zeit weiterführen. Sind aber diese Reserven erschöpft, und ist der Weg zur Energiegewinnung über den oxydativen Stoffwechsel versperrt, so erlischt seine Fähigkeit, das Membranpotential aufrecht zu erhalten und damit auch die Möglichkeit der Erregungsleitung. Die Funktion geht mit dem Ausfall des Stoffwechsels verloren.

Um nun die Zusammenhänge zwischen Funktion und Stoffwechsel näher kennenzulernen, versuchte man zuerst die Grösse des Stoffwechsels zu erfassen. Dabei erscheint es zweckmässig, einen Ruhestoffwechsel von einem Arbeitsstoffwechsel zu unterscheiden. Schon in Ruhe müssen Energien geliefert werden, um die elektrische und funktionelle Struktur des Nerven zu erhalten. Diese chemischen Prozesse, die ohne jegliche Tätigkeit dauernd ablaufen, werden mit dem Sammelnamen Strukturstoffwechsel oder Ruhestoffwechsel belegt.

Da während der Nerventätigkeit die erwähnten Ionenwanderungen und vermutlich noch eine Menge struktureller Umlagerungen auftreten, ist anzunehmen, dass es weiterer Energie bedarf, um die ursprünglichen Verhältnisse wieder herzustellen. So spricht man z. B. von einer Natriumpumpe und meint damit einen noch unbekanntem Mechanismus, welcher das bei der Erregung eingewanderte Natrium wieder nach aussen befördert. Die Energien, die hier benötigt werden, sind aber grösser als jene, die nur der Strukturhaltung dienen. Darum wird der Stoffwechsel, der während oder im unmittelbaren

Anschluss an eine Erregung gemessen wird, als *Arbeitsstoffwechsel* vom *Ruhestoffwechsel* unterschieden.

Was nun die Grösse des Stoffwechsels betrifft, kann sie auf verschiedene Wege ermittelt werden. Die am häufigsten verwendete Methode stellt die Bestimmung des Sauerstoffverbrauches dar. Bekanntlich handelt es sich bei diesen Stoffwechselprozessen um eine Art Verbrennungsvorgänge, welche Sauerstoff benötigen. Dabei bestehen direkte Beziehungen zwischen dem Sauerstoffverbrauch und der Menge der abgebauten Stoffe sowie der total freiwerdenden Energie. Allerdings ist der Sauerstoffbedarf des Nerven sehr gering, und es dauerte bis in die dreissiger Jahre dieses Jahrhunderts, bis man geeignete Methoden hatte, ihn zu messen.

Für den Ruhestoffwechsel des Nerven wurde übereinstimmend mit verschiedenen Methoden gefunden, dass er stark vom anatomischen Bau des Nerven abhängt. Berechnet man, wie üblich, den Sauerstoffverbrauch pro Gewichts- und Zeiteinheit, also pro Gramm Nerv und Stunde, so finden sich zwischen den Nerven verschiedener Tiergattungen erhebliche Unterschiede, welche nicht unbedingt mit anderen Unterschieden parallel gehen müssen. So hat der sehr träge, motorische Nerv aus einer Krebssehne, verglichen mit dem raschen Beinnerven des Frosches, nicht den erwarteten geringeren Stoffwechsel, sondern einen drei- bis vierfach höheren pro Gewichtseinheit, was nur durch den verschiedenen, anatomischen Bau beider Nerven erklärlich ist. Aber auch bei Nerven gleicher Herkunft ist der Ruhestoffwechsel von Präparat zu Präparat stark verschieden, ohne dass sich die Präparate anatomisch oder funktionell irgendwie unterscheiden liessen. — Betrachten wir darum nicht die absolute Grösse des Ruhestoffwechsels des Nerven, sondern die Faktoren, welche ihn bestimmen.

Da die oxydative Natur der Stoffwechselvorgänge keinem Zweifel unterworfen ist, muss man sich daran erinnern, dass die Zellatmung von einer Reihe von Enzymvorgängen gesteuert wird. Die beteiligten Fermente werden als Atmungsfermente oder als Oxydationsfermente bezeichnet. Nur dank ihrer Mithilfe kann der Sauerstoff verwertet werden, und es ist darum begreiflich, dass jede Änderung der Fermentkonzentration oder deren Aktivität von Stoffwechseländerungen gefolgt wird. Durch Vergiftung kann die Tätigkeit einzelner Fermente unterbunden werden, wobei jedesmal der Sauerstoffkonsum des Nerven abnimmt. Natrium-Azid, Chloreton und gewisse Narkotika hemmen so die Zellatmung und damit auch die Nerventätigkeit.

Bei solchen Versuchen mit Hemmung der Atmungsfermente liess sich die interessante Feststellung machen, dass der Ruhestoffwechsel des Nerven um 30 % gesenkt werden kann, ohne dass die Erregbarkeit herabgesetzt würde (BRINK, 1951). Sinkt der Stoffwechsel jedoch unter diese kritische Grenze ab, so erlischt die Funktionstüchtigkeit. Der Nerv wird unerregbar, genau so, wie bei Sauerstoffentzug. Unter normalen Bedingungen leistet sich somit der Nerv eine Art Luxusstoffwechsel, welcher den Minimalbedarf um etwa 30 % übersteigt.

Nicht alle Stoffe, welche die Funktion des Nerven herabsetzen können, wirken jedoch über den oxydativen Stoffwechsel ein. Zum Beispiel macht Kokain einen Nerven rasch unerregbar, ohne dass dabei seine Sauerstoffaufnahme in Ruhe irgendwie geändert würde. Diese Feststellung ist wichtig, weist sie doch darauf hin, dass die Erregbarkeit des Nerven durch einzelne Stoffe aufgehoben werden kann, ohne dass tiefer in das Zellgeschehen eingegriffen werden muss.

Wie angenommen, liefert der Ruhestoffwechsel die nötige Energie zur Trennarbeit, welche von der Nervenmembran geleistet wird. Diese Arbeit wird daher je nach Konzentration und Zusammensetzung der Aussenlösung verschieden sein müssen. Der Stoffwechsel wird durch eine Änderung der Ionenverteilung in der Aussenlösung herauf- oder herabgesetzt werden können. Solche externen Einflüsse werden meist an herausgeschnittenen Nerven untersucht, welche man in eine Nährlösung legt, deren Zusammensetzung nach Belieben variiert werden kann.

Zur Illustration zeigt Abbildung 5 die Schwankungen des Ruhestoffwechsels von Froschnerven infolge Änderung der Zusammensetzung der Nährlösung. Wird z. B. das Kochsalz der Lösung durch Kaliumchlorid ersetzt, so bedeutet dies einen chemischen Reiz, welcher den Stoffwechsel zunächst steigert, später senkt. Wird nur ein Sechstel des Kochsalzes durch Kaliumchlorid ersetzt, so ist die Atmungssteigerung gering aber über drei Stunden anhaltend. Wird alles Kochsalz durch Kalisalz ersetzt, so findet man eine kurzfristige Stoffwechselsteigerung bis zu 20 % im Mittel und anschliessend eine anhaltende Senkung von 30 %. Dabei handelt es sich allerdings nicht mehr um ganz physiologische Konzentrationsänderungen; denn der Nerv wird in

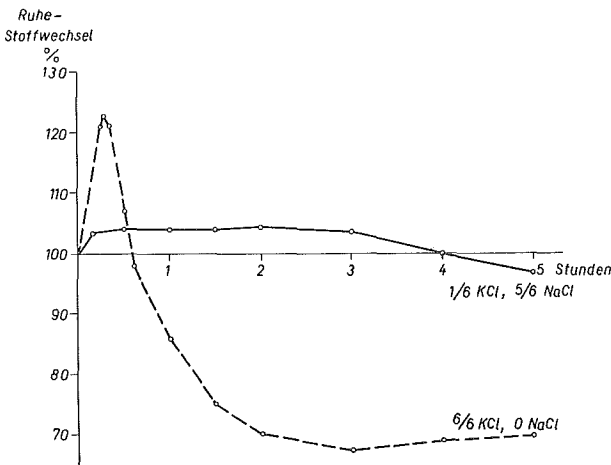


Abb. 5 Prozentuale Änderung des Ruhestoffwechsels eines Froschnerven, hervorgerufen durch teilweisen oder vollständigen Ersatz des Natriums der Nährlösung durch Kalium. 100 % Ruhestoffwechsel entsprechen einem über zwei Stunden gemessenen Wert in Ringerlösung (0,12 mol. NaCl, 0,002 mol. KCl, 0,002 mol. CaCl₂, pH 7,1, 20° C).

beiden Fällen unerregbar, jedoch sind die Erscheinungen reversibel (OBERHOLZER, BRINK und BRONK, 1951).

Solche und ähnliche Versuche zeigen aber doch, dass der Stoffwechsel des Nerven durch Änderungen der Kaliumkonzentration stark beeinflusst werden kann. Wenig empfindlich scheint der Nerv gegen Änderungen der Natriumkonzentration zu sein. Dagegen bewirkt eine Senkung der Kalziumkonzentration im umgebenden Milieu eine starke Zunahme der Sauerstoffaufnahme und gleichzeitig eine Erregbarkeitssteigerung (BRINK, BRONK und LARRABEE, 1946).

Die wenigen Hinweise mögen die Bedeutung des Ionenmilieus darlegen. Ionenwanderungen während der Nerventätigkeit werden teils wie Konzentrationsänderungen in der Aussenlösung wirken, teils aber auch als Konzentrationsänderungen in der Innenlösung. Verschiebungen im Salzgehalt oder in der Salzzusammensetzung der Zellinnenlösung wirken sich nämlich auf die Tätigkeit der Atmungsfermente aus, eine Tatsache, die den Biochemikern seit langem bekannt ist.

Darum kommt die Störung eines Ionengleichgewichtes vermutlich einer veränderten Tätigkeit der Atmungsfermente gleich, aber damit haben wir uns schon dem Arbeitsstoffwechsel zugewandt; denn bei der Erregung treten ja solche Störungen auf.

Bei der Untersuchung des Arbeitsstoffwechsels wird die erste Frage lauten: «Um wieviel steigt der Stoffwechsel infolge der Nerventätigkeit an?» Zur Beantwortung dieser Frage wurden in den letzten Jahren ganz spezielle Techniken entwickelt. So gelang es CONNELLY, wie Abbildung 6 zeigt, am Fussnerven des Spinnenkrebse eine Erhöhung des Ruhestoffwechsels schon für wenige Einzelreize zu messen. Deutlich ist die Zunahme des Stoff-

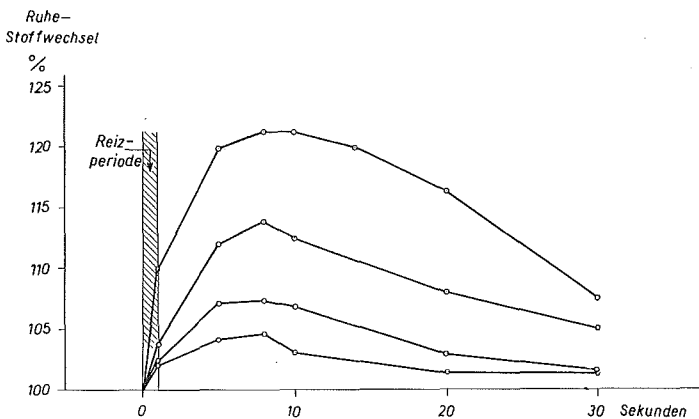


Abb. 6 Zunahme des Stoffwechsels eines Krebsnerven nach künstlicher Nervenreizung mit 1, 2, 5 und 10 Impulsen während einer Sekunde. Die reizfrequenzabhängige und die Reizperiode lange überdauernde Stoffwechselsteigerung über den Ruhewert ist für den Arbeitsstoffwechsel charakteristisch. (Umgezeichnet nach CONNELLY, 1948, aus BRINK, 1951.)

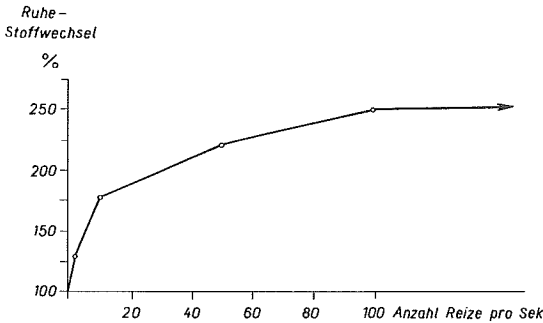


Abb. 7 Der Arbeitsstoffwechsel bei langdauernder Nervenreizung in Abhängigkeit von der Reizfrequenz. Der Arbeitsstoffwechsel wird erst nach einer längeren Reizperiode, d. h. nach Einstellen eines neuen Gleichgewichtszustandes mit dem vor- und nachher gemessenen Ruhestoffwechsel verglichen. (Umgezeichnet nach BRINK, CARLSON und BRONK, 1947, aus BRINK, 1951.)

wechsels von der Anzahl Erregungen abhängig, welche in einer Sekunde über den Nerven abliefern. Ein Reiz gibt nur einen geringen Anstieg des Stoffwechsels über den Ruhewert, während 2, 5 und 10 Reize wesentliche Steigerungen bewirken.

Der Ischiasnerv eines Frosches muss jedoch etwa dreissig Sekunden mit 5 bis 10 Reizen pro Sekunde erregt werden, bis ein Mehrverbrauch an Sauerstoff oder eine Stoffwechselsteigerung erfasst werden kann. Das liegt daran, dass der Stoffwechsel des Froschnerven an und für sich gering ist, und dass unsere Messinstrumente noch nicht fein genug sind.

Abbildung 7 gibt einen Versuch wieder, wo der Beinnerv des Frosches über eine längere Zeit gereizt wurde. Die Reizung des Nerven wurde in diesem Falle so lange fortgesetzt, bis wieder konstante Sauerstoffverbrauchswerte für den Arbeitsstoffwechsel erreicht worden waren. Verglichen werden hier der Stoffwechsel während einer konstanten und anhaltenden Arbeitsleistung mit dem Ruhestoffwechsel, welcher auch unter konstanten Bedingungen gemessen wird. Aus der Kurve ist zu ersehen, dass das Ausmass der Stoffwechselzunahme von der Reizfrequenz abhängig ist, das heisst, mit zunehmender Reizfrequenz steigt das Sauerstoffbedürfnis des Nerven, woraus auf eine Zunahme des Stoffwechsels geschlossen werden kann. Für eine höchste Reizfrequenz von 100 Reizen pro Sekunde kann der Arbeitsstoffwechsel das zwei- bis dreifache des Ruhestoffwechsels ausmachen. Für noch höhere Frequenzen erfolgt jedoch kein weiterer Mehrverbrauch an Sauerstoff; es wurde die maximale Stoffwechseltätigkeit schon vorher erreicht.

Wie aus der Kurve ersichtlich ist, steigt der Arbeitsstoffwechsel nicht linear mit der Reizfrequenz an. Anders ausgedrückt, eine Zunahme der pro Zeiteinheit geleiteten Erregungen um das Zehnfache bedingt nicht eine zehnfache Steigerung des Stoffwechsels. Darum berechneten die Autoren BRINK und CARLSON den Sauerstoffbedarf des Nerven pro Einzelreiz. Es erwies sich,

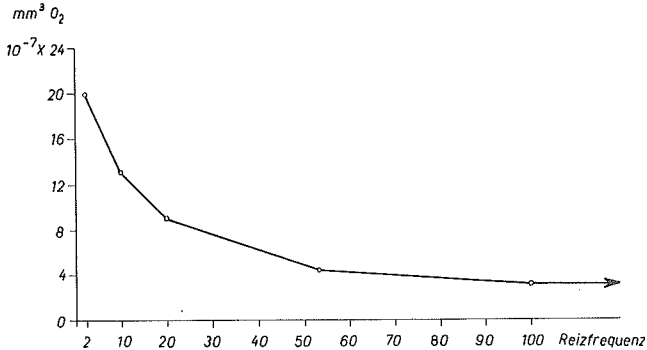


Abb. 8 Sauerstoffverbrauch pro Reizimpuls, berechnet für A-Fasern eines Froschnerven von 1 cm Länge. Die Werte wurden aus einem Versuch, wie ihn Abb. 7 wiedergibt, erhalten und haben Gültigkeit in Frosch-Ringerlösung bei pH 7,2 und 20° C. (Umgezeichnet nach BRINK, CARLSON und BRONK, 1947, aus BRINK, 1951.)

dass der Nerv für die Leitung sich rasch folgender Erregungen pro Impulsleitung weniger Sauerstoff benötigt als für die Leitung von Erregungen, welche sich in grösseren Abständen folgen. Abbildung 8 zeigt den errechneten Sauerstoffverbrauch pro Impuls in Abhängigkeit von der Reizfrequenz. Wird der Nerv mit 50 oder 100 Reizen pro Sekunde erregt, so kostet ihn die einzelne Erregungsleitung vier- oder fünfmal weniger, als wenn er nur zwei Erregungen je Sekunde leiten muss. Die Ökonomie nimmt mit steigender Arbeitsleistung zu.

Interessant ist auch die Grössenordnung des Sauerstoffkonsumes, wie er hier berechnet wurde. Von einem Nervenstück, welches einen Zentimeter misst und etwa fünf tausendstel Gramm (5 mg) wiegt, wird pro Einzelreiz grössenordnungsmässig ein millionstel Kubikmillimeter Sauerstoff verbraucht. Dies bedeutet eine unmessbar kleine und nur noch errechenbare Menge.

Gegen solche Versuche an exzidierten Nerven lässt sich einwenden, dass sie nicht mehr unter physiologischen Bedingungen durchgeführt werden und besonders, dass die künstliche Nervenreizung die Ergebnisse verfälsche. Aber auch bei physiologischer Reizung kann die Stoffwechselsteigerung bei Arbeit gezeigt werden. GERARD und HARTLINE massen schon 1934 am Sehnerven von Limulus eine Stoffwechselsteigerung um 40 % im Anschluss an eine konstante Belichtung des Auges. Hierbei handelte es sich sicher um fortgeleitete physiologische Erregungen.

Überblicken wir die Ergebnisse, so darf gesagt werden, dass wir schon vieles über das physikalisch-elektrische Geschehen während der Nerventätigkeit wissen. Ferner sind wir auch über die Grösse der Energiebedürfnisse des Nerven orientiert, kennen wir doch die Energien, welche zur Erhaltung der Struktur in Ruhe und bei Arbeit umgesetzt werden. Aber dennoch wissen wir noch nicht, wie diese energieliefernden Prozesse mit der Funktion eigentlich zusammenhängen.

Von biochemischer Seite wird hervorgehoben, dass im Nerven ähnliche Stoffumsetzungen wie im Muskel vor sich gehen. So wurde das Verschwinden von energiereichen Phosphatverbindungen während der Nerventätigkeit besonders für das Gehirn, aber auch für den Nerven nachgewiesen (WEIL-MALHERBE, 1952). Bei Tätigkeit wird auch eine vermehrte Milchsäurebildung gefunden. Wie für den Muskel sieht man darum auch für den Nerven die energiereichen Phosphatverbindungen, die Adenosintriphosphorsäure und das Phosphokreatin, als sofort zur Verfügung stehende Energielieferer an. Der Zerfall dieser Stoffe kann ohne Sauerstoff erfolgen, ja sie können sogar wieder aufgebaut werden aus dem ebenfalls anoxydativen Milchsäurebildungsprozess. Sind diese Energiequellen aber erschöpft, so müssen oxydative Stoffwechselprozesse einsetzen, um die Funktionstüchtigkeit wieder herzustellen. Im Falle der Nervenzelle des Gehirnes tritt bei Sauerstoffentzug die Erschöpfung der Energiespeicherer in zwei bis drei Minuten ein, und die Folge ist eine tiefe Bewusstlosigkeit (OPITZ, 1952). Beim Nerven dagegen halten die Reserven länger an; erst nach 30 bis 60 Minuten erlischt bei Sauerstoffentzug die Funktionstüchtigkeit. In Anwesenheit von Sauerstoff dagegen können diese Stoffwechselprozesse aber für lange Zeit die nötige Energie zu einer anhaltenden Erregungsleitung liefern. So wurde für den vollständigen Abbau eines Gramms Zucker eine freiwerdende Energie berechnet, welche etwa für 100 Billionen Nervenimpulse pro Gramm Nerv genügen würde.

Wir kennen somit die chemischen Prozesse, welche die nötige Energie liefern könnten. Die Sache hat aber eine Schwierigkeit: alle diese Reaktionen verlaufen zu langsam, als dass sie mit dem sehr raschen Erregungsablauf ursächlich in Verbindung stehen könnten. Sie werden darum allgemein als Restitutionsprozesse angesehen, welche im Anschluss an eine Erregungsleitung auftreten.

Ein Umwandlungsprozess, welcher vermutlich in der gleich kurzen Zeit wie ein Erregungsablauf vor sich gehen könnte, wäre der Zerfall von Azetylcholin. Was diesen Stoff betrifft, hat NACHMANSOHN (1952) eine interessante Arbeitshypothese aufgestellt. Der Autor stellt sich vor, dass Azetylcholin in der Membran zunächst in inaktiver Form an Eiweiss gebunden vorliegt. Durch einen Reiz soll das Azetylcholin freigesetzt werden und sich mit einem anderen Eiweisskörper — einer Art Azetylcholinakzeptor — ganz lose verbinden. Dadurch, stellt sich NACHMANSOHN vor, wird die Membranstruktur und mit ihr die Membrandurchlässigkeit verändert, und es tritt die beschriebene Ionenwanderung ein. Um die Sache rückgängig zu machen, muss angenommen werden, dass das Azetylcholin in seiner nunmehr losen Bindungsform praktisch instantan von der Cholinesterase gespalten wird, und dass dadurch die Durchlässigkeit der Membran wieder aufgehoben würde. Die Resynthese des Azetylcholins und der Wiedereinbau in eine inaktive Form erfolgte anschliessend. Der Zerfall der Phosphatverbindungen stellte den zu dieser Resynthese führenden Energieprozess dar.

Entsprechend der dargelegten Vorstellung würde der Erregungsleitung ein Umwandlungs- und Zerfallsvorgang von Azetylcholin vorangehen und diesem

erst das elektrische Geschehen folgen. Dem Azetylcholinstoffwechsel wird hier die zentrale Stelle eingeräumt; allerdings wird diese Ansicht von elektro-physiologischer Seite bekämpft (STÄMPFLI, 1952)^{b)}.

Abschliessend darf somit gesagt werden, dass die Beziehungen des Stoffwechsels zur Struktur und zur Funktion des Nerven erst vermutet werden können.

Festzustehen scheint, dass die wichtigen Eigenschaften wie die Erregbarkeit und die Leitfähigkeit ihren Sitz in der Nervenmembran haben. Die oberflächliche Angriffsweise des Kokains, welches diese Eigenschaften blockiert, ohne tiefer einzugreifen, wird unter anderem als Stütze dieser Auffassung angeführt. Wie Versuche mit Sauerstoffentzug und Vergiftung der Atmungsfermente zeigen, wird die erregbare Struktur des Nerven durch Stoffwechselprozesse in seinem Inneren garantiert. Dass diese Stoffwechselvorgänge im Innern des Nerven vor sich gehen, erhellt sich aus einem weiteren Versuch von NACHMANSOHN (1946). Diesem Autor gelang es, an der Riesennervenfaser des Tintenfisches, das Axoplasma auszupressen und von der Nervenscheide zu trennen. Dabei zeigte sich, dass die Atmungsfermente ihren hauptsächlichsten Sitz im Axoplasma haben, während andere Fermente, so z. B. die Cholinesterase, nur in der Nervenscheide zu finden waren.

Diese Atmungs- und Verbrennungsprozesse im Zellinnern liefern die Energie, um eine Membranbeladung aufrecht zu erhalten. Dabei handelt es sich, ähnlich wie in einer Batterie, um die Umwandlung chemischer Energien in elektrische. Ist diese Umwandlung einmal durchgeführt, so ist auch die Möglichkeit einer Erregungsleitung gegeben. Die Erregungsleitung selbst erscheint sodann als ein rein physikalischer Vorgang, welcher allerdings an die Existenz eines Membranpotentials und somit an Stoffwechselvorgänge oxydativer Natur gebunden ist.

So erscheinen Stoffwechsel und Funktion des Nerven über das Zwischenglied der Membran miteinander verbunden (BRINK, 1951), und es wird Aufgabe weiterer chemischer und physikalischer Experimentalforschung sein, diese Zusammenhänge im Detail zu beleuchten.

Literaturverzeichnis

- BRINK F. JR.: Excitation and conduction in the neuron. Stevens-Handbook of experimental psychology (Wiley a. Sons, New York, 1951, 50—93).
- BRINK F. JR., BRONK D. W. und LARRABEE M. G.: Chemical excitation of nerve. Ann. N. Y. Acad. Sci., 47, 457—485, 1946.
- GERARD R. W. und HARTLINE H. K.: Respiration due to natural nerve impulses. A method for measuring respiration. J. cellul. a. comp. Physiol., 4, 141—160, 1934.
- HODGKIN A. L.: The subthreshold potentials in crustacean nerve fibre. Proc. Roy. Soc., B 126, 87—121, 1938.
- HODGKIN A. L. und HUXLEY A. F.: Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo. J. Physiol., 116, 449—472, 1952.
- — Resting and action potentials in single nerve fibres. J. Physiol., 104, 176—195, 1945.
- HODGKIN A. L. und KATZ B.: The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J. Physiol., 108, 37—77, 1949.

- — Measurement of current — voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.*, 116, 424—448, 1952.
- LORENTE DE NÓ R.: A study in nerve physiology. Chapt. I, Membrane potential of frog nerve. *Studies from the Rockefeller Institute for medical research*, 131, 1—113, 1947.
- LULLIES H.: Über «Reizgesetze» und unsere Vorstellungen von den Vorgängen bei der Erregung des Nerven. *Erg. Physiol.*, 47, 1—23, 1952.
- NACHMANSOHN D.: Chemical mechanism of nerve activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 47, 395—428, 1946.
- Chemical mechanisms of nerve activity. *Modern trends in physiology and biochemistry* (Academic press, New York, 1952, 229—276).
- OBERHOLZER R. J. H., BRINK F. JR. und BRONK D. W.: Effect of various potassium concentrations on resting respiration of nerve. *Amer. J. Physiol.*, 167, 813—814, 1951.
- OPITZ E.: Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes. *Energieumsatz des Gehirnes in situ unter aeroben und anaeroben Bedingungen*. 3. Kolloquium der Ges. f. Physiol. Chemie (Springer, Berlin, 1952, 66—108).
- ROSENBLUETH A.: The local responses of axons. *Erg. Physiol.*, 47, 24—69, 1952.
- STÄMPFLI R.: Bau und Funktion isolierter markhaltiger Nervenfasern. *Erg. Physiol.*, 47, 70—165, 1952 a.
- Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes. *Neuere Theorien der Nervenleitung*. 3. Kolloquium der Ges. f. Physiol. Chemie (Springer, Berlin, 1952, 109—128) b.
- WEIL-MALHERBE H.: Die Chemie und der Stoffwechsel des Nervengewebes. *Der Energiestoffwechsel des Nervengewebes und sein Zusammenhang mit der Funktion*. 3. Kolloquium der Ges. f. Physiol. Chemie (Springer, Berlin, 1952, 41—65).