

Hilfe gilt W. A. H. Rushton, K. S. Cole, H. J. Curtis, A. F. Huxley, B. Katz und R. D. Keynes. Sehr dankbar bin ich den Physiologie-Professoren Sir Joseph Barcroft, Lord Adrian und Sir Bryan Matthews aus Cambridge und dem Direktor und den Mitarbeitern des Laboratoriums in Plymouth. Der Rockefeller Foundation, der Nuffield

Foundation, dem Trinity College in Cambridge und der Royal Society schulde ich Dank für finanzielle Unterstützung. R. H. Cook danke ich für Entwurf und Bau von Apparaturen und für seine unermüdliche Hilfe.

Eingegangen am 20. Februar 1964 [A 385]
Übersetzt von Dr. G. Scheuerbrandt, Freiburg/Brsq.

Die quantitative Analyse der Nervenerregung und Nervenleitung

Nobel-Vortrag am 11. Dezember 1963 [*]

VON PROF. A. F. HUXLEY

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, UNIVERSITY COLLEGE LONDON (ENGLAND)

Prof. Hodgkin hat berichtet, wie sehr er als Student durch die Arbeiten von vier Fellows des Trinity College in Cambridge beeinflußt wurde. Auch ich war als Student am Trinity College. Aber zu der Zeit, da ich ernsthaft Physiologie studierte (es war in meinem letzten Studienjahr 1938/39), gab es einen Fellow des College, der mich sogar mehr als die von Hodgkin genannten beeinflußte, nämlich Hodgkin selbst. Er war einer meiner Lehrer während dieses Jahres, und meine erste Einführung in die Forschung fällt in die kurze Zeit im Sommer 1939, die wir gemeinsam im Meeresbiologischen Laboratorium in Plymouth verbrachten. Damals gelang es uns erstmals, das Ruhe- und Aktionspotential der Riesennervenfaser des Tintenfisches mit einer intrazellulären Mikroelektrode aufzuzeichnen. Diese Arbeit wurde durch den Krieg unterbrochen; Anfang 1946 kamen wir jedoch wieder in Cambridge zusammen, und nahezu alles, was ich an der Arbeit tat, für die der Preis verliehen wurde, tat ich gemeinsam mit ihm während der folgenden fünf bis sechs Jahre.

Die „voltage-clamp“- (Spannungsklammer-) Methode

Hodgkin hat über die Ionentheorie des Nervenimpulses im allgemeinen gesprochen, ich beabsichtige, mehr auf die quantitativen Aspekte der von uns entwickelten Theorie einzugehen. Die Messungen, die zu ihr führten, wurden mit einer Rückkopplungsanordnung gewonnen, die als „voltage-clamp“ (Spannungsklammer) bekannt wurde. Wie Abbildung 1 schematisch zeigt, werden dazu zwei Drahtelektroden parallel der Längsachse in die Riesennervenfaser eingeführt. Die Potentialdifferenz an der Membran wird zwischen einer dieser

beiden Drahtelektroden (b) und einer Elektrode (c) im Seewasser direkt außerhalb der Faser gemessen. Die zweite innere Drahtelektrode (a) dient zusammen mit einer zweiten äußeren Elektrode (e) dazu, Strom durch die Membran fließen zu lassen. Die Spannungselektrode (b) ist mit dem Eingang eines Verstärkers verbunden, dessen Ausgang zur Stromelektrode (a) geht. Die Richtungen der Verbindungen sind so gewählt, daß jede Änderung des Membranpotentials praktisch vollständig durch den Strom, den der Verstärker durch die Membran sendet, aufgehoben wird. Außerdem können rechteckige Spannungspulse durch einen zweiten Eingang in den Verstärker gegeben werden. Der Verstärker schickt dann Ströme durch die Stromelektrode (a), die das Membranpotential abrupt und proportional den Spannungspulsen am zweiten Eingang ändern. Diese Ströme

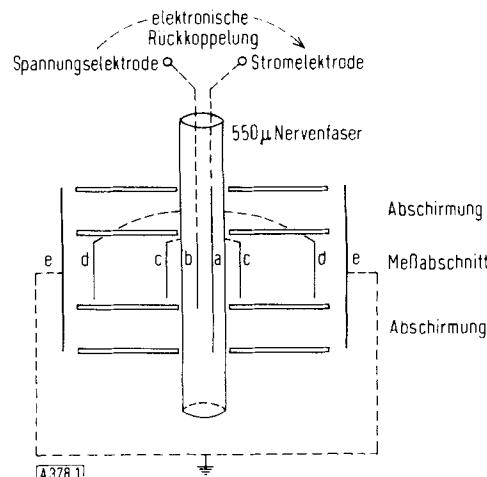


Abb. 1. Schematische Darstellung der „voltage-clamp“-(Spannungsklammer-) Anordnung. Die Nervenfaser liegt in Seewasser. Die horizontalen Linien symbolisieren Querteilungen aus Isoliermaterial, die den Stromfluß lenken sollen. Das Membranpotential wurde zwischen den Elektroden (b) und (c) gemessen; der Strom floß von Elektrode (a) zu Elektrode (e). Der Strom durch den mittleren Teil der Riesennervenfaser wurde als Potentialabfall in Seewasser zwischen den Elektroden (c) und (d) gemessen. Aus [1].

[*] © 1964 The Nobel Foundation. — Das liebenswürdige Entgegenkommen des Autors und der Nobel-Stiftung, Stockholm, ermöglicht es uns, diesen Nobel-Vortrag, der erst später in den Veröffentlichungen der Nobel-Stiftung erscheinen wird, schon jetzt zu drucken.

[1] A. L. Hodgkin, A. F. Huxley u. B. Katz, J. Physiol. 116, 424 (1952).

werden mit einem Kathodenstrahloscillographen sichtbar gemacht und photographiert.

Das Ergebnis wäre das gleiche, wenn man eine ideale Einzel-elektrode in die Faser einführen, sie mit einer niederohmigen Spannungsquelle verbinden und den resultierenden Strom aufzeichnen würde. Tatsächlich benutzten Cole und Marmont 1947 [2] eine Methode dieser Art und erhielten brauchbare Ergebnisse. Sie ist aber für quantitative Arbeiten nicht anwendbar, denn die Ströme, die durch die Elektrode fließen müssen, sind recht groß, und bisher kann niemand eine Elektrode herstellen, die nicht polarisiert wird.

Analyse der Ströme durch die Nervenmembran

Um eine praktisch augenblickliche Änderung des Membranpotentials zu erzeugen, muß die Membrankapazität durch beträchtliche Ströme in sehr kurzer Zeit geladen oder entladen werden. Diese kapazitiven Strompulse können mit der „voltage-clamp“-Methode aufgezeichnet werden. In den hier gezeigten Abbildungen sind sie jedoch meistens wegen ihrer schnellen Zu- und Abnahme und ihrer sehr kurzen Dauer (wenige Mikrosekunden) nicht zu sehen. Die Analyse dieser Strompulse bestätigte die Existenz einer Membrankapazität von etwa $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, die Curtis und Cole [3] bereits viele Jahre vorher mit Wechselstrommethoden nachgewiesen hatten. Wir wollen uns aber jetzt mit den Strömen befassen, die in den ersten Millisekunden nach den kapazitiven Strömen entstehen, während das Membranpotential durch das Rückkoppelungssystem konstant gehalten wird.

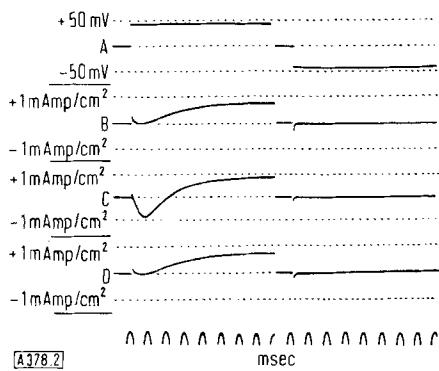


Abb. 2. Mit der „voltage-clamp“-Methode registrierte Ströme. Rechts: wenn das Membranpotential gegenüber dem Ruhepotential erhöht wird, links: wenn es erniedrigt wird. A: intrazelluläres Potential relativ zum Ruhewert. B: Ströme bei Ersatz von 90 % des extrazellulären NaCl durch Cholinchlorid. C: Nervenfaser in normalem Seewasser. D: wie Lösung B. Temperatur: 8,5 °C. Ein Auswärtsstrom erscheint als Ausschlag nach oben.

Die Hauptmerkmale dieser Stromkomponenten illustriert Abbildung 2. Rechts zeigt die Abbildung, daß die Ströme sehr klein sind, wenn die normale Potentialdifferenz an der Membran um 40 mV (Zellinneres negativer) erhöht wird. Sie sind bei der hier benutzten Verstärkung kaum sichtbar, aber bei größerer Verstärkung kann man sehen, daß der Strom stets einwärts fließt, d. h. so als ob die Membran dem Ohmschen Gesetz fol-

[2] G. Marmont, J. cellular comparat. Physiol. 34, 351 (1949).

[3] H. J. Curtis u. K. S. Cole, J. gen. Physiol. 21, 757 (1938).

gen würde. Wird jedoch, wie links in der Abbildung gezeigt, das Innere der Faser um den gleichen Betrag (40 mV) positiver gemacht, die normale Potentialdifferenz an der Membran also erniedrigt, dann sind die Ströme wesentlich größer. Liegt die Faser in Seewasser (Abb. 2 C), so beobachtet man eine deutliche erste Phase, in der die Stromrichtung der Änderung des Membranpotentials entgegenläuft. Ohne Rückkoppelung würde dieser Strom das Innere der Faser noch positiver werden lassen, d. h. es würde der einem Aktionspotential entsprechende Anstieg resultieren. Ähnlich ist der später auftretende Auswärtsstrom sicher ein Ausdruck des Prozesses, der für den Rückgang des Aktionspotentials verantwortlich ist. Ergebnisse aus ganz anderen Versuchen, von denen Prof. Hodgkin bereits berichtet hat, lassen darauf schließen, daß der Einwärtsstrom hauptsächlich durch Natrium-Ionen zustande kommt, die unter dem Einfluß von Konzentrationsdifferenz und Potentialdifferenz an der Membran fließen. Stimmt das, so sollte der Auswärtsstrom verschwinden, wenn die äußere Na^+ -Konzentration genügend erniedrigt wird. Abb. 2 B und D zeigen, daß dies der Fall ist.

Nach dieser Interpretation sollte sich die frühe Auswärtsphase des Stromes umkehren, wenn die äußere Na^+ -Konzentration genügend erniedrigt oder das innere

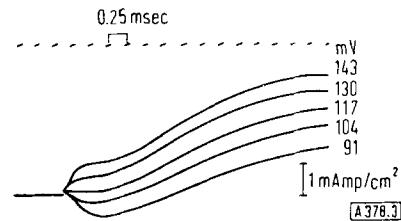


Abb. 3. Membranströme bei Erhöhung des intrazellulären Membranpotentials zu Werten in der Gegend der Spitze des Aktionspotentials. Nervenfaser in Seewasser. Temperatur: 3,5 °C. Ein Auswärtsstrom erscheint als Ausschlag nach oben. Die Oscillogramme mit Abweichungen des Membranpotentials um 91 und 104 mV vom Ruhewert zeigen einen vorübergehenden Einwärtsstrom, die mit 130 und 143 mV ein frühes Maximum im Auswärtsstrom. Das Oscillogramm bei 117 mV zeigt keines von beiden, und es wird daher angenommen, daß es sehr nahe dem Na-Gleichgewichtspotential liegt, bei dem der durch die Na^+ -Ionen transportierte Strom gleich Null ist. Aus [1].

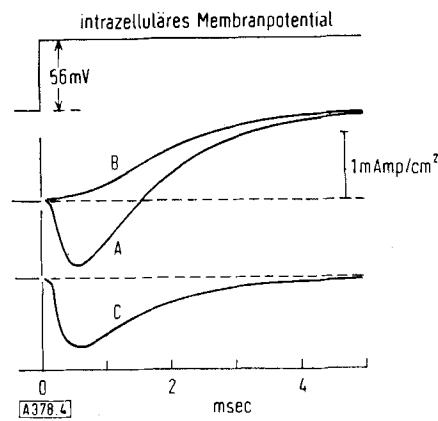


Abb. 4. Aufteilung des bei Erhöhung des intrazellulären Membranpotentials auftretenden Ionenstroms in seine Na^+ -und K^+ -Komponenten. Kurve C zeigt den Na^+ -Strom als Differenz zwischen dem Gesamtstrom (A) und dem Reststrom (B), nachdem der Na^+ -Strom durch Verminderung der äußeren Na^+ -Konzentration auf Null gebracht worden ist. Temperatur: 8,5 °C. Aus [3a].

[3a] 4. L. Hodgkin, Proc. Roy. Soc., Ser. B, 148, 1 (1957).

Potential ausreichend erhöht wird. Dies geschieht tatsächlich, wie in Abbildung 3 zu sehen ist. Die Kurve, welche die Kurven mit einem frühen Einwärtsstrom von denen mit einem frühen Auswärtsstrom trennt, besitzt keinen Na^+ -Strom; sie gibt das „Natriumgleichgewichtspotential“ an, bei dem die elektrische Potentialdifferenz an der Membran gerade die Diffusion der Natrium-Ionen von der höheren Außen- zur niedrigeren Innenkonzentration verhindert. Dieses Potential ändert sich mit der Na^+ -Konzentration in der Außenlösung, und zwar genau wie es nach der Nernstschen Gleichung zu erwarten ist. Dieses Ergebnis ist vielleicht die stärkste Stütze der Natriumtheorie, und es berechtigt uns, den Strom in zwei Komponenten aufzuteilen, deren früher auftretende hauptsächlich durch die Natrium-Ionen verursacht ist. Die Aufteilung gelang durch den Vergleich von Stromkurven der gleichen Faser in Lösungen mit verschiedenen Na^+ -Konzentrationen (Abb. 4).

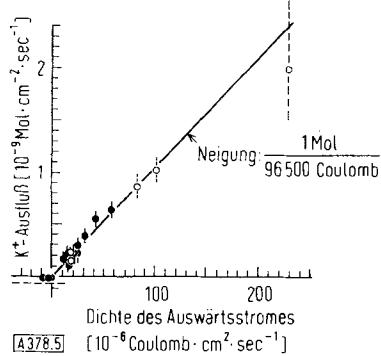


Abb. 5. Beziehung zwischen K^+ -Ausfluß und Membranstromdichte bei Auswärtsstrom in einem Sepia-Axon. Die senkrechten Striche bedeuten \pm das Doppelte des mittleren Standardfehlers. Aus [4].

Es gibt mehrere Befunde, die darauf schließen lassen, daß der späte Auswärtsstrom durch Kalium-Ionen zu stande kommt. Am überzeugendsten ist vielleicht die Übereinstimmung zwischen dem K^+ -Ausfluß, gemessen mit radioaktivem Kalium, und dem elektrischen Auswärtsstrom [4] (Abb. 5).

Jede der bisher gezeigten „voltage-clamp“-Aufzeichnungen wurde bei einem nach dem Potentialsprung konstant gehaltenen Membranpotential vorgenommen. Als nächstes sollte untersucht werden, wie die beiden Stromkomponenten sich bei plötzlicher Änderung des Membranpotentials verhalten. Das Ergebnis war unerwartet einfach: Jede Komponente änderte sich sofort zu einem Wert, der linear vom neuen Wert des Membranpotentials abhing und ging durch Null, wenn das „Natriumgleichgewichtspotential“ bzw. das „Kaliumgleichgewichtspotential“ erreicht war. Dieses Verhalten ist im Ersatzschaltbild der Abbildung 6 gezeigt. In bezug auf plötzliche Potentialänderungen gehorchen die Widerstände dem Ohmschen Gesetz, doch dazu ändern sich innerhalb von Millisekunden die Werte der Widerstände kontinuierlich, wodurch der Verlauf des Stromes, wie er z. B. in den Abbildungen 2–4 gezeigt ist, zu standekommt.

Wir können also von einer Na^+ - und einer K^+ -Leitfähigkeit sprechen, beide parallel geschaltet zur Mem-

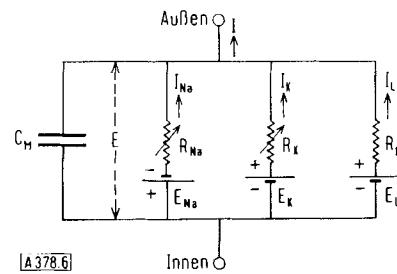


Abb. 6. Ersatzschaltbild für ein kleines Membrangebiet einer Riesenervenfaser. R_{Na} und R_K gehorchen bei schnellen Spannungsänderungen an der Membran dem Ohmschen Gesetz, ändern ihren Wert jedoch innerhalb von Millisekunden, wenn das Membranpotential auf einem neuen Wert gehalten wird. R_L bleibt konstant. $I_{\text{Na}} = \text{Na}^+$ -Strom, $I_K = \text{K}^+$ -Strom, $C_M = \text{Membrankapazität}$. Symbole mit Index L bezeichnen eine zusätzliche Stromkomponente (siehe Text). E = Potential.

brankapazität, so daß der Gesamtstrom sich aus der Summe der Teilströme durch diese Kanäle zusammensetzt. Wir fanden daneben eine kleine Stromkomponente, die dem Ohmschen Gesetz gehorcht (mit einem konstanten Widerstand) und durch Änderungen in der Zusammensetzung der Außenlösung nicht beeinflußt wird. Diese Komponente ist durch den „Kurzschlußwiderstand“ R_L (leak resistance) in Abbildung 6 symbolisiert.

Der letzte Schritt in der Analyse war die mathematische Formulierung der Änderung der Na^+ - und K^+ -Leitfähigkeit nach Änderung des Membranpotentials. Abb. 7 zeigt, was dabei hauptsächlich berücksichtigt werden mußte. Bemerkenswert und für uns eine Zeit lang schwer zu formulieren war die Tatsache, daß jede Leitfähigkeit am Anfang s-förmig ansteigt, nach Rückkehr zum Ruhepotential aber etwa exponentiell abfällt. Wie wir dies schließlich darstellten, läßt sich besonders einfach am Kaliumsystem zeigen. Wir definierten eine

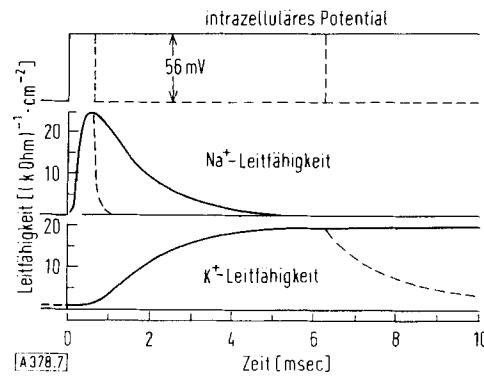


Abb. 7. Änderung der Na^+ - und K^+ -Leitfähigkeit bei Erhöhung des intrazellulären Potentials um 56 mV. Temperatur: 8,5 °C. Die ausgezogenen Kurven stammen aus dem Experiment der Abb. 4 und zeigen die Änderung der Leitfähigkeiten, wenn das Potential auf dem erhöhten Niveau gehalten wird; die gestrichelten Kurven zeigen die Wirkung der Rückkehr des Membranpotentials auf den Ruhewert nach 0,6 oder 6,3 msec. Aus [3a].

Größe n , deren Änderung durch eine gewöhnliche lineare Differentialgleichung erster Ordnung beschrieben wird, d. h. für jeden Wert des Membranpotentials gibt es einen Gleichgewichtswert von n , und dieser Gleichgewichtswert wird exponentiell mit einer Zeitkonstante erreicht, die ebenfalls eine Funktion des Membranpotentials ist; außerdem gibt es bei plötzlicher Änderung des Membranpotentials keine Diskontinuität von n . Unter diesen Bedingungen ändert sich die vierte Potenz von n ähnlich wie die K^+ -Leitfähigkeit. Ebenso verhält sich die Na^+ -Leitfähigkeit wie das Produkt $m^3 \cdot h$, wobei m sich ähnlich wie n , nur um eine Größenordnung schneller, ändert; h gehorcht ebenfalls einer linearen Differentialgleichung erster Ordnung, jedoch in umgekehrter Richtung, d. h. sein Gleichgewichtswert ist um so kleiner, je posi-

[4] A. L. Hodgkin u. A. F. Huxley, J. Physiol. 121, 403 (1953).

tiver das Faserinnere ist. Die Gleichgewichtswerte und Zeitkonstanten von n , m und h wurden aus den Leitfähigkeitskurven geschätzt und als entsprechende Paare von „Überführungszahlen“ (rate constants) ausgedrückt. Jede „Überführungszahl“ änderte sich in Abhängigkeit vom Membranpotential. Diese Abhängigkeit wurde durch eine empirische Gleichung beschrieben.

Viele der hier aufgezeigten Zusammenhänge hatten wir uns bereits überlegt, bevor die „voltage-clamp“-Methode entwickelt wurde, sogar lange bevor Hodgkin und Katz [5] im Sommer 1947 die Rolle des Natriums bei der Entwicklung des Aktionspotentials demonstrierten. Anfang 1947 dachten Hodgkin und ich lange darüber nach, wie ein Aktionspotential zustandkommen könnte. Wir nahmen an, daß für die Anstiegsphase ein System von Na^+ -Trägern mit großem Dipolmoment in der Membran verantwortlich sei. In Ruhe werden die Dipole durch das Ruhepotential der Membran in einer Richtung gehalten. Wird die Potentialdifferenz vermindert, so werden die Dipole frei und können Natrium-Ionen durch die Membran befördern. Wir nahmen an, daß die Träger durch eine relativ langsame und reversible Reaktion mit einer Substanz im Axoplasma „inaktiviert“ werden, sobald sie entgegen gesetzt zur Ruheposition liegen. Die Auswärtsbewegung der Ladung beim Rückgang des Aktionspotentials wurde einer Zunahme der Membranpermeabilität für K^+ zugeschrieben, die mit einer Verzögerung einsetzt, sobald das Membranpotential vermindert wird. Dies konnte man annehmen, da Cole [6] diese Art Gleichrichtung zusammen mit einer „Induktivität“ in der Membran gefunden hatte. Er schrieb das Phänomen einer Verzögerung im Aufbau des neuen Membranwiderstandes nach der Änderung des Membranpotentials zu.

Mit diesen Annahmen berechneten wir den zeitlichen Verlauf der Änderungen des Membranpotentials, die durch Ionenbewegungen verursacht werden. Nach vielerem Probieren erhielten wir vernünftig aussehende Aktionspotentiale. Ein sich fortpflanzendes Aktionspotential, wie es im Mai 1947 berechnet wurde, hat im wesentlichen die gleichen Eigenschaften wie sie 2 oder 3 Jahre später durch die „voltage-clamp“-Analyse festgestellt wurden: die Verminderung des Membranpotentials bewirkt (a) eine starke Zunahme der Na^+ -Permeabilität, (b) eine langsame Abnahme der Na^+ -Permeabilität, sobald die Träger inaktiviert werden, und (c) eine verzögerte Gleichrichtung bedingt durch die Erhöhung der K^+ -Permeabilität. Eigenschaften, die wir nicht voraussahen, waren die kurze Verzögerung in der Zunahme der Na^+ -Permeabilität und die s-förmige Zunahme der K^+ -Permeabilität; auch die Art der Änderungen der Permeabilitäten mit dem Membranpotential war anders als wir 1947 angenommen hatten.

Anwendung auf verschiedene Phänomene im Nerven

Kehren wir zur „voltage-clamp“-Analyse zurück. Unser Vorgehen führte zu einem Satz von Gleichungen, die den zeitlichen Verlauf des Stromes durch die Membran bei gestufter Änderung der Potentialdifferenz beschreiben. Es war klar, daß die von uns benutzte Formulierung nicht die einzige mögliche war, und es galt auch keineswegs als sicher, daß dieselben Gleichungen das Verhalten der Membran unter normalen Bedingungen beschreiben würden, unter denen die Ionenströme Änderungen des Membranpotentials bewirken, anstatt daß sie durch den Rückkoppelungsverstärker abgeleitet werden. Wir berechneten daher die Antworten unseres mathematischen Modells der Nervenmembran auf einen

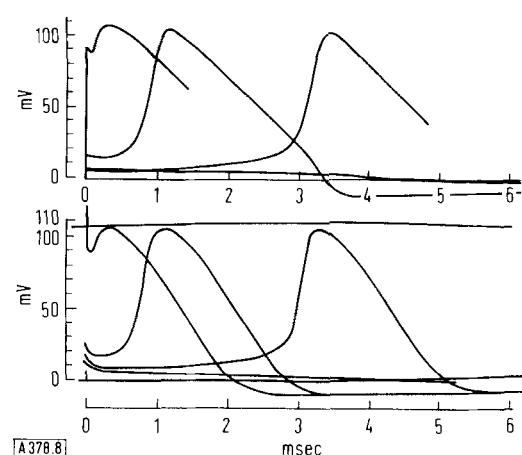


Abb. 8. „Membranaktionspotentiale“, d. h. Antworten, bei denen die gesamte Oberfläche der Faser gleichzeitig aktiv ist. Oben: errechnet; unten: gemessen. Temperatur: 6,3 °C. Aus [7].

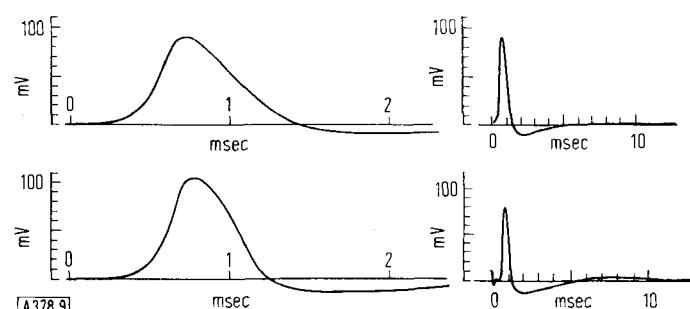


Abb. 9. Fortgeleitete Aktionspotentiale. Oben: errechnet (Fortpflanzungsgeschwindigkeit: 18,8 m/sec); unten: gemessen (Fortpflanzungsgeschwindigkeit: 21,2 m/sec). Temperatur: 18,5 °C. Linke und rechte Hälften unterscheiden sich im Zeitmaßstab. Aus [7].

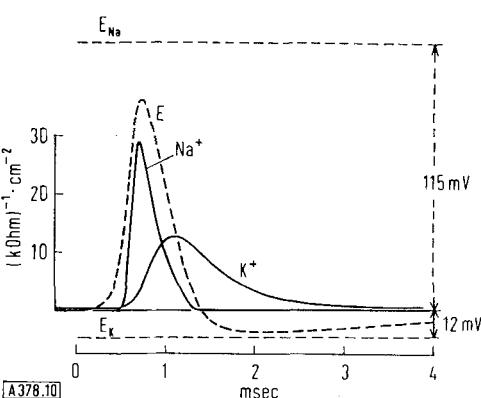


Abb. 10. Änderungen der Na^+ - und K^+ -Permeabilitäten (ausgezogene Linien und linke Ordinate) während eines fortgeleiteten Aktionspotentials (Membranpotential gestrichelt eingezeichnet, rechte Ordinate). Berechnet für eine Temperatur von 18,5 °C. Gesamter Na^+ -Einstrom: $4,33 \cdot 10^{-12}$ Mol/cm². Gesamter K^+ -Ausstrom: $4,26 \cdot 10^{-12}$ Mol/cm². Aus [7].

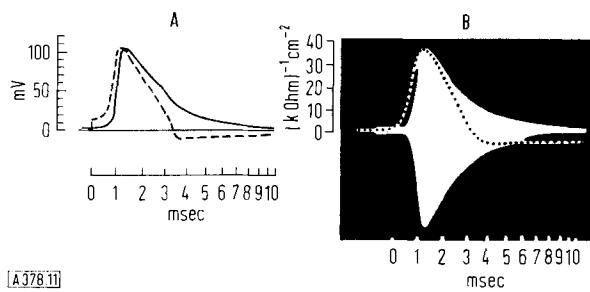
elektrischen Reiz. Einige Ergebnisse dieser Berechnungen (1951) sind in den Abbildungen 8–14 zu sehen.

Sie enthalten: das „Membranaktionspotential“, d. h. ein Aktionspotential, bei dem alle Teile der Membran synchron aktiv sind; das fortgeleitete Aktionspotential; die Impedanzänderungen und die Gesamtbewegungen von Na^+ und K^+ in die Faser und aus der Faser während dieser Aktionspotentiale; die Erholung während der re-

[5] A. L. Hodgkin u. B. Katz, J. Physiol. 108, 37 (1949).

[6] K. S. Cole, J. gen. Physiol. 25, 29 (1941).

[7] A. L. Hodgkin u. A. F. Huxley, J. Physiol. 117, 500 (1952).



[A378.11]

Abb. 11. Änderung der Gesamtleitfähigkeit der Membran während eines Aktionspotentials. A: berechnet. Die gestrichelte Linie zeigt das Membranaktionspotential (Abb. 8) bei 6°C ; die ausgezogene Linie zeigt die Gesamtleitfähigkeit. B zeigt das Oszilloskopogramm (Punkte) eines fortgeleiteten Aktionspotentials und die Leitfähigkeitsänderungen (aus einer Arbeit von Cole und Curtis [8]). Aus [7].

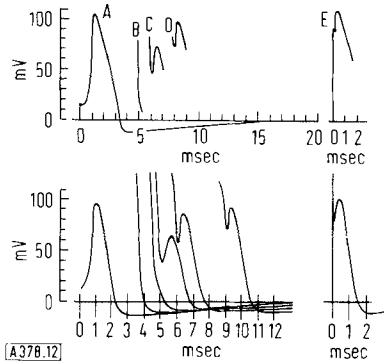


Abb. 12. Erholung während der Refraktärzeit. Membranpotentiale oben berechnet für $6,3^{\circ}\text{C}$, unten gemessen am Nerven bei 9°C . Die Zeitachsen sind den unterschiedlichen Temperaturen angepaßt. A und E sind Antworten eines ruhenden Nerven auf einen schwachen bzw. starken Reiz. B-D zeigen Antworten zu verschiedenen Zeiten nach A bei einem Reiz der gleichen Stärke wie in E. Aus [7].

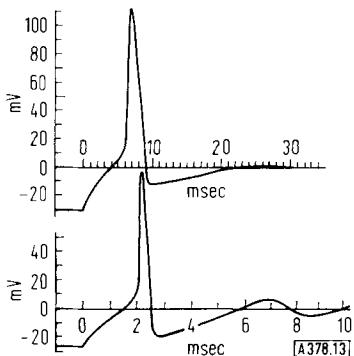


Abb. 13. Anodenabßerregungen. Oben berechnet für $6,3^{\circ}\text{C}$, unten gemessen am Nerven bei $18,5^{\circ}\text{C}$. Die Zeitachsen sind den unterschiedlichen Temperaturen angepaßt. In beiden Fällen endet ein langanhaltender, das Potential unter seinen Ruhewert erniedrigender (hyperpolarisierender) Strom zum Zeitpunkt 0. Aus [7].

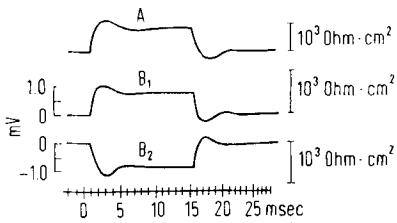


Abb. 14. Membranantworten auf konstanten und gleichförmig applizierten Strom. A berechnet, B₁ und B₂ gemessen bei einem Strom von $+1,49 \mu\text{Amp}/\text{cm}^2$ bzw. $-1,49 \mu\text{Amp}/\text{cm}^2$, Temperatur 19°C . Die Angaben an den rechts eingezeichneten Ordinaten geben das Verhältnis (Änderung des Membranpotentials):(appliziertem Strom) an. Aus [7].

lativen Refraktärzeit; die Anodenabßerregung; und schließlich oscillatorische Antworten der Membran auf einen rechteckigen Stromstoß. Alle diese Ergebnisse wurden 1952 veröffentlicht [7] und zeigten eine erstaunliche Übereinstimmung mit dem Verhalten des Riesenaxons vom Tintenfisch.

Die Berechnungen waren bis dahin von Hand ausgeführt worden. Das war eine umständliche Sache: um ein Membranaktionspotential zu berechnen, benötigte man Tage und für ein fortgeleitetes Aktionspotential Wochen. Aber es war oft recht aufwendig. Beim Berechnen der Wirkung eines schwelennahen Reizes konnte man die Inaktivierung des Na^{+} -Transports und den verzögerten Anstieg der K^{+} -Permeabilität verfolgen und sehen, wie sie die erregende Wirkung des schnellen Anstiegs der Na^{+} -Permeabilität reduzierte. Wird sich ein Aktionspotential entwickeln oder wird das Membranpotential zu einer unterschwellige Oszillation absinken? Sehr oft zeigte sich, daß die Erwartungen falsch waren, und ich habe durch diese Berechnungen gelernt, daß das Einfühlungsvermögen bei einem so komplexen System zu Voraussagen nicht genügt.

Später erweiterten wir die Palette unserer berechneten Antworten, indem wir die elektronischen Rechenmaschinen EDSAC I und EDSAC II des mathematischen Labors der Universität Cambridge benutzten. Dabei [9] berechneten wir zuerst den Effekt erniedriger Ca^{2+} -Konzentrationen in der Außenlösung. Frankenhaeuser und Hodgkin [10] hatten 1957 mit der „voltage-clamp“-Methode gezeigt, daß der Haupteffekt einer Änderung der Ca^{2+} -Konzentration darin liegt, daß alle Funktionen für Permeabilitätsänderungen entlang der Achse des Membranpotentials verschoben werden. Wenn man nur diese Änderung in die Gleichungen einfügte, so berechnete die Maschine oscillatorische Antworten, die den Antworten wirklicher Nervenfasern in Lösungen mit niedriger Ca^{2+} -Konzentration sehr ähnlich waren. Ein Beispiel zeigt Abbildung 15. Hier löst ein einzelner anodischer Reiz eine Serie von zunehmenden Oszillationen aus, die zu wiederholten Aktionspotentialen werden.

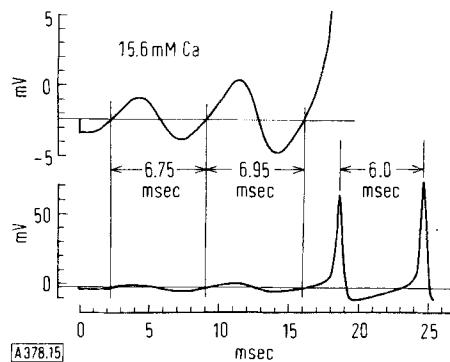


Abb. 15. Berechnete Antworten einer Nervenfasermembran bei Reduzierung der Ca^{2+} -Konzentration in der Außenlösung auf 35 % des normalen Wertes (15,6 mM). Ein kleiner anodischer Reiz von 1 mV führt zu Oszillationen ansteigender Amplitude und schließlich zu einer unendlich langen Serie von wiederholten Aktionspotentialen. Oberer und unterer Teil der Abb. unterscheiden sich lediglich im Ordinatenmaßstab (Ordinate oben zehnfach vergrößert gegenüber unten). Aus [9].

[8] K. S. Cole u. H. J. Curtis, J. gen. Physiol. 22, 649 (1939).

[9] A. F. Huxley, Ann. New York Acad. Sci. 81, 221 (1959).

[10] B. Frankenhaeuser u. A. L. Hodgkin, J. Physiol. 137, 218 (1957).

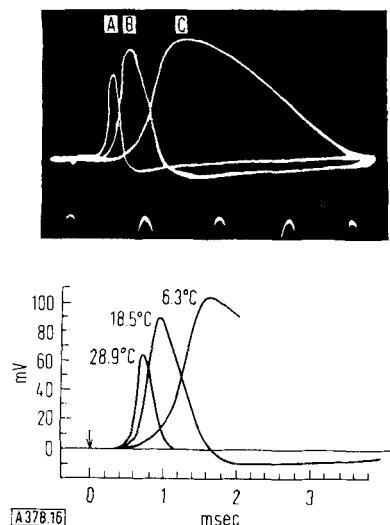


Abb. 16. Der Einfluß der Temperatur auf fortgeleitete Aktionspotentiale. Oben Originaloszillogramme von *Hodgkin und Katz* [12], an einer Riesenervenfaser gewonnen: A bei 32,5 °C, B bei 18,5 °C und C bei 5 °C. Unten berechnet. In beiden Fällen wurde die Fortleitung blockiert, wenn die Temperatur etwas über die in der Abbildung gezeigte Höchsttemperatur erhöht wurde. Aus [9].

Später berechneten wir den Einfluß der Temperatur auf fortgeleitete Aktionspotentiale. Dabei wurde angenommen, daß eine Temperaturänderung um 10 °C nur das Verhältnis der Permeabilitätsfaktoren um $Q_{10} = 3$ ändert. Es ist aber bekannt, daß sich auch die absoluten Werte der Ionenströme beträchtlich ändern [11]. Abbildung 16 zeigt, daß unsere einfache Annahme zu Ergebnissen führt, die den experimentellen, an Tintenfisch-Riesenervenfasern gewonnenen Kurven von *Hodgkin und Katz* [12] sehr ähnlich sind.

Auch den Effekt eines anodischen Rechteckpulses während des Aktionspotentials selbst haben wir berechnet. Mehrere Autoren hatten gezeigt, daß ein solcher Impuls, falls er stark genug ist, zu einer Alles-oder-Nichts-

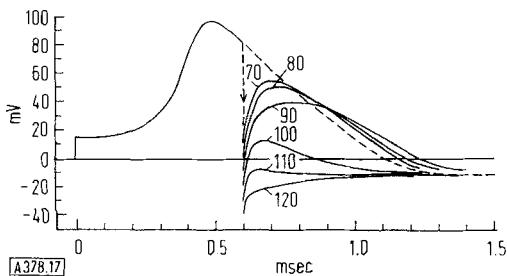


Abb. 17. „Alles-oder-Nichts-Repolarisation“ eines Aktionspotentials durch anodische Rechteckpulse, berechnet für die Membran einer Tintenfisch-Riesenervenfaser bei 18,5 °C. Rechteckpulse von 90×10^{-9} Coulomb/cm² und weniger führen nur zu einer vorübergehenden Abweichung vom normalen Verlauf des Aktionspotentials; Rechteckpulse von 100×10^{-9} Coulomb/cm² und mehr verschieben das Membranpotential zu Werten, die in der Nähe des „positiven Nachpotentials“ eines normalen Aktionspotentials liegen. Die Zahlen an den Kurven geben die Pulsstärke in 10^{-9} Coulomb/cm² an. Aus [9].

[11] J. W. Moore, Fed. Proc. 17, 113 (1958).

[12] A. L. Hodgkin u. B. Katz, J. Physiol. 109, 240 (1949).

Repolarisation des Membranpotentials auf etwa seinen Ruhewert führt. Abbildung 17 zeigt, daß die Rechnung zum gleichen Ergebnis führt.

Mit EDSAC II untersuchten wir die Antwort auf einen an einem Punkt gesetzten, gerade überschwelligen Reiz in einem langen Nerven. Zum Teil mußten dabei die Membraneigenschaften an einzelnen Punkten entlang der Nervenfaser durch partielle Differentialgleichungen ausgedrückt werden. Die Ergebnisse waren bemerkenswert, aber es lohnt sich nicht, ihnen zuviel Gewicht beizumessen, da entsprechende Experimente noch ausstehen. Zudem sind die berechneten Situationen so unstabil, daß sie sich vielleicht experimentell überhaupt nicht verwirklichen lassen, selbst wenn sie grundsätzlich möglich sind. So führen zum Beispiel die Gleichungen zu Lösungen, die eine Welle oder sogar eine Serie von Wellen darstellen, die gerade den Schwellenwert erreichen und sich viel langsamer als ein normales Aktionspotential entlang der Faser fortpflanzen [13]. Außerdem können sich bei schwellennahen, punktförmigen Reizen Aktionspotentiale nach beiden Seiten auf der Faser fortpflanzen, obwohl sich das Membranpotential am Reizort nur um 20 mV ändert.

Folgerungen

Die beschriebene Übereinstimmung zwischen den berechneten Antworten und den experimentell ermittelten Potentialänderungen ist sicher ermutigend; aber ich möchte nicht den Eindruck hinterlassen, daß die Gleichungen, die wir 1952 aufstellten, endgültig sind. Erstens enthalten diese Gleichungen lediglich die schnellen Vorgänge während und direkt nach dem Aktionspotential und genügen nicht, um zum Beispiel die Aufrechterhaltung des Ruhepotentials zu behandeln. Zweitens haben Cole und Moore [14] gezeigt, daß die Erhöhung der K⁺-Leitfähigkeit unter einigen Bedingungen viel stärker verzögert sein kann als es der von uns formulierten Abhängigkeit von der vierten Potenz von n entspricht. Drittens zeigt eine neue Arbeit von Hoyt [15], daß die Änderung der Na⁺-Leitfähigkeit durch eine einzelne Variante, die einer Differentialgleichung zweiter Ordnung gehorcht, befriedigend ausgedrückt werden kann, während sie in unserer Formulierung durch ein Produkt zweier Varianten, die beide einer Gleichung erster Ordnung folgen, ausgedrückt wird. Viertens sind Frankenhaeuser „voltage-clamp“-Messungen an einzelnen Ranvier-Knoten markhaltiger Nervenfasern gelungen, und er fand, daß deutliche Unterschiede zum Verhalten der Tintenfisch-Riesenervenfasern bestehen, obgleich die Haupteigenschaften etwa die gleichen sind. Sowohl *Hodgkin* als auch ich meinen, daß unsere Gleichungen als erster Versuch angesehen werden sollten, der vielfältig verfeinert und erweitert werden muß, um den Mechanismus der Permeabilitätsänderungen in der molekularen Dimension zu finden.

Eingegangen am 13. Februar 1964 [A 378]
Übersetzt von Dr. R. F. Schmidt, Heidelberg

[13] A. F. Huxley, J. Physiol. 148, 80 P (1959).

[14] K. S. Cole u. J. W. Moore, Biophysical J. 1, 1 (1960).

[15] R. C. Hoyt, Biophysical J. 3, 399 (1963).