

# Der Mechanismus der postsynaptischen Hemmung

Nobel-Vortrag am 11. Dezember 1963 [\*]

von PROF. DR. J. C. ECCLES

DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY,  
CANBERRA, ACT (AUSTRALIEN)

Der Zellkörper und die Dendriten einer Nervenzelle dienen zur Aufnahme und Verarbeitung der Informationen, die ihnen durch Impulse entlang den Axonen anderer Nervenzellen zugeleitet werden. Die schematische Darstellung einer Nervenzelle (Abb. 1A) zeigt, daß die Axone anderer Nervenzellen als zahlreiche feine Fasern mit kleinen Verdickungen, den Endknöpfchen, auf der Oberfläche der Nervenzelle endigen. Die Informationsübertragung zwischen den Nervenzellen erfolgt an diesen Stellen engen Kontaktes, die Synapsen genannt werden. Diesen Namen hat *Sherrington* eingeführt, dessen Forschungen die Grundlage legten für das, was heute oft Synaptologie genannt wird. Wir verdanken

*Dale* und *Loewi* die Erkenntnis, daß die Erregung an den Synapsen durch die Sekretion kleiner Mengen von Substanzen übertragen wird, die über die Synapse hinüberwirken. Die Fortleitung der Impulse über die Oberfläche der Nervenzellen und ihrer Axone, die der Impulsfortleitung in einem Kabel gleicht, endet abrupt an den Synapsen und setzt sich eventuell auf der anderen Seite der Synapse wieder fort.

Das große Auflösungsvermögen des Elektronenmikroskops hat es möglich gemacht, wesentliche Aufschlüsse über den morphologischen Bau der Synapsen, denen die chemische Phase der Erregungsübertragung zufällt, zu erhalten. In Abbildung 1B und C sehen wir z. B. die etwa 70 Å dicke Membran, welche die leicht verdickte axonale Endigung, das Endknöpfchen, umschließt. Diese Endknöpfchen enthalten zahlreiche kleine bläschenartige Strukturen, die synaptischen Bläschen, von denen angenommen wird, daß sie die Substanz für die synaptische Übertragung enthalten. Ein Teil der synaptischen Bläschen ist an bestimmten Stellen der Membran am synaptischen Spalt konzentriert. Dieser bemerkenswert gleichmäßige Spalt von etwa 200 Å ist durch Pfeile in Abbildung 1B angedeutet. Die chemische Überträgersubstanz wird von den Endknöpfchen in den synaptischen Spalt freigesetzt und wirkt auf die subsynaptische Membran. Da die synaptische Übertragung den synaptischen Spalt zwischen dem prä- und postsynaptischen Anteil der Membran überbrücken muß, könnte es zunächst den Anschein haben, als sei der Spalt lediglich ein Hindernis für die Übertragung; wir werden aber später sehen, daß er nicht zu eng sein darf, da er sonst den Fluß der postsynaptischen elektrischen Ströme, die der wichtigste Ausdruck aller synaptischen Tätigkeit sind, hemmen würde. Die Dimensionen des synaptischen Spaltes sind praktisch optimal.

Die experimentelle Erforschung der synaptischen Übertragung trat 1951 in ein neues Stadium, als es technisch möglich wurde, elektrische Registrierungen vom Inneren einzelner Nervenzellen vorzunehmen [4, 5]. Man kann seitdem in Nervenzellen eine feine Glaskapillare einstecken, deren Spitze einen Durchmesser von etwa 0,5 μ hat und die mit einer leitenden Salzlösung, z. B. konzentrierter KCl-Lösung, gefüllt ist. Wird der Einstich bei sorgfältiger mechanischer Fixierung durchgeführt, so legt sich die Zellmembran so eng abdichtend an die Glasmikroelektrode, daß kein Kurzschlußstrom

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

[1] R. Jung in: Handbuch der inneren Medizin. Springer, Heidelberg 1953, S. 1.

[2] S. L. Palay, Exp. Cell Res., Suppl. 5, 275 (1958).

[3] L. H. Hamlyn, J. Anatomy 97, 189 (1963).

[4] L. G. Brock, J. S. Coombs u. J. C. Eccles, Proc. Univ. Otago Med. School 29, 14 (1951).

[5] L. G. Brock, J. S. Coombs u. J. C. Eccles, J. Physiol. 117, 431 (1952).

vom Inneren der Zelle nach außen fließt. Viele Nervenzellen verhalten sich nach dem Einstich selbst für Stunden völlig normal. Im Zentralnervensystem muß man natürlich ohne optische Kontrolle nach Zellen suchen, aber wenn man die elektrischen Felder, die von aktivierten Zellen ausgehen, als Landmarken benutzt, dann kann man in jedem Experiment sehr viele Zellen lokalisieren und in sie einstechen. Abbildung 2 zeigt die (nachträglich eingezeichneten) Umriss einer Mikroelektrode auf der Mikrophotographie einer der großen Nervenzellen, welche die Muskeln innervieren und daher Motoneurone genannt werden. Zur besseren Illustration ist die Mikroelektrode etwa fünfmal vergrößert gezeichnet worden. Wir machten unsere ersten Untersuchungen an Motoneuronen und hatten damit eine sehr glückliche Wahl getroffen, denn es stellte sich heraus, daß intrazelluläre Untersuchungen an diesen Zellen wesentlich leichter und lohnender waren als an jedem anderen Nervenzelltyp von Säugetieren.

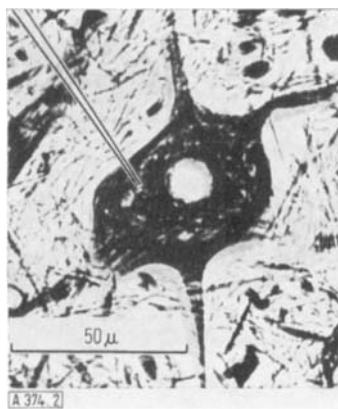


Abb. 2. Mikrophotographie eines Motoneurons mit davon ausgehenden Dendriten und dem Axon wie in Abbildung 1A. Zusätzlich eingezeichnet ist der Umriß einer Mikroelektrode, deren Spitze zur intrazellulären Ableitung im Motoneuron liegt. Die Mikroelektrode ist relativ zum Maßstab der Abbildung etwa fünfmal vergrößert gezeichnet worden [5].

An dieser Stelle muß ich einen kurzen Überblick über die Ionen in einer Zelle und über die elektrischen Ladungen an der Zellmembran einführen, denn beide sind an der synaptischen Übertragung entscheidend beteiligt. Abbildung 3A zeigt, daß die Zellmembran zwei wäßrige Lösungen voneinander trennt, deren Ionengehalt sehr unterschiedlich ist. Die Konzentrationen in der extrazellulären Lösung entsprechen ungefähr denen eines eiweißfreien Blutplasmafiltrats. Die intrazellulären Werte lassen sich nur indirekt aus Messungen des Gleichgewichtspotentials einiger Ionen bei Membranprozessen und aus mehr allgemeinen Ansätzen ungefähr ermitteln. Die Natrium- und Chlorid-Ionenkonzentrationen sind in der Zelle wesentlich geringer als außerhalb, während umgekehrt die Kalium-Ionen außen fast 30-mal so stark konzentriert sind wie in den Zellen. Die Gleichgewichtspotentiale jeder Ionenart sind diejenigen Membranpotentiale, bei denen Einwärts- und Auswärtsdiffusion gleich groß sind. Unter Ruhebedingungen ist die Membran für Kalium- und Chlorid-Ionen wesentlich durchlässiger als für Natrium-Ionen. Das Ersatzschaltbild der Abbildung 3B zeigt die in Ruhe bei intrazellulärer Ableitung (Abb. 2) gefundenen

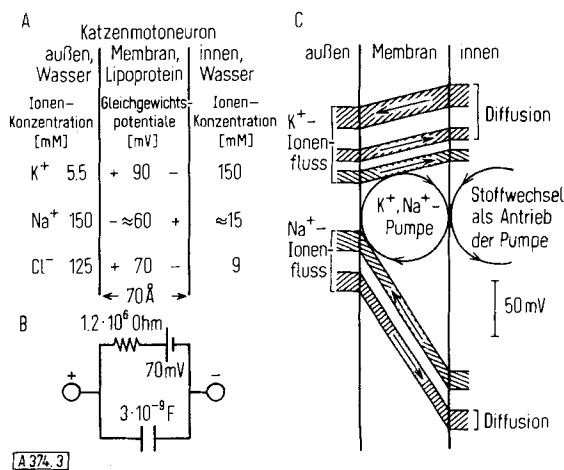


Abb. 3. A: Ungefähr Werte der extra- und intrazellulären Ionenkonzentrationen von Katzen-Motoneuronen. Auch die Gleichgewichtspotentiale der K<sup>+</sup>-, Na<sup>+</sup>- und Cl<sup>-</sup>-Ionen an der Lipoprotein-Zellmembran von etwa 70 Å Dicke sind angegeben.

B: Ersatzschaltbild für die elektrischen Eigenschaften der Motoneuronenmembran, gezeichnet auf Grund von Messungen mit Rechteckstromstößen durch eine intrazelluläre Mikroelektrode.

C: Schematische Darstellung des K<sup>+</sup>- und Na<sup>+</sup>-Flusses durch die Oberflächenmembran in Ruhe. Die Steilheit der Ionenkanäle in der Membran zeigt die Steilheit der elektrochemischen Gradienten an. Bei einem Ruhepotential von -70 mV entsprechen die elektrochemischen Gradienten für K<sup>+</sup>- und Na<sup>+</sup>-Ionen Potentialen, die um ungefähr 20 mV positiver bzw. um ungefähr 130 mV negativer sind als die Gleichgewichtspotentiale dieser Ionen. Die Ionenbewegungen durch Diffusion unterscheiden sich von den Ionenbewegungen mit Hilfe der Pumpe durch die entgegengesetzte gerichtete Schraffur. Die Auswärtsdiffusion der Na<sup>+</sup>-Ionen ist kleiner als 1 % der Einwärtsdiffusion. Die Breite der Kanäle gibt etwa die Größe des jeweiligen Flusses an [9].

elektrischen Eigenschaften der Oberflächenmembran eines Motoneurons. Eine Batterie von etwa -70 mV (innen negativ) mit einem in Serie geschalteten Widerstand liegt einem Kondensator parallel [6-9]. Abbildung 3C zeigt schematisch, in welcher Form eine durch den Stoffwechsel getriebene Pumpe die Unterschiede in der Diffusion der Natrium- und Kalium-Ionen durch die Membran wieder ausgleicht. Die Verhältnisse an den Membranen von Nervenzellen gleichen wahrscheinlich denen an Riesenaxonen, peripheren Nervenfasern und Muskelfasern, die von Hodgkin, Huxley und ihren Mitarbeitern so gründlich untersucht wurden [10-15].

Abbildung 4 zeigt das einfachste Beispiel synaptischer Aktivierung: eine Anzahl synchron ankommender synaptischer Impulse verringert die Membranpolarisation. Die Depolarisation steigt rasch zum Maximum und kehrt langsamer, ungefähr exponentiell, zum Ruhewert zurück. Von A bis C wird die Zahl der aktivierten Sy-

[6] J. S. Coombs, D. R. Curtis u. J. C. Eccles, J. Physiol. 139, 198 (1957).

[7] J. S. Coombs, D. R. Curtis u. J. C. Eccles, J. Physiol. 145, 505 (1959).

[8] J. S. Coombs, J. C. Eccles u. P. Fatt, J. Physiol. 130, 291 (1955).

[9] J. C. Eccles: The Physiology of Nerve Cells. Johns Hopkins Press, Baltimore 1957.

[10] A. L. Hodgkin, Biol. Reviews 26, 339 (1951).

[11] A. L. Hodgkin, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B, 148, 1 (1958).

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

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

[14] A. F. Huxley in H. T. Clarke: Ion Transport across Membranes. Academic Press, New York 1954, S. 23.

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

napsen größer und folglich vergrößert sich auch die Depolarisation, d. h. die Depolarisationen der einzelnen Synapsen summieren sich einfach. Erreicht die Depolarisation einen kritischen Wert (Doppelpfeile in den schnellen Registrierungen D bis G), dann wird, genau wie in peripheren Nerven, ein Impuls ausgelöst. Der einzige Effekt vergrößerter synaptischer Erregung in E bis G war die frühere Auslösung des Impulses, die jedesmal bei einer Depolarisation von 18 mV erfolgte. Synapsen, die in dieser Weise Zellen erregen und zum Auslösen von Impulsen führen, werden erregende Synapsen genannt. Die depolarisierenden Potentiale, die erregende Synapsen an der postsynaptischen Membran verursachen, bezeichnet man als erregende postsynaptische Potentiale oder EPSP. Seither wurden verschiedene Nervenzellen des Zentralnervensystems eingehend untersucht, und immer fand sich die gleiche Form der synaptischen Übertragung von Impulsen durch das EPSP, das nach Erreichen einer kritischen Schwellendepolarisation eine Erregung auslöst [9, 16-18].

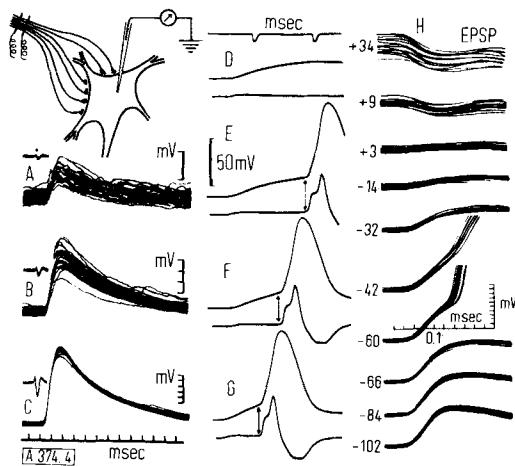


Abb. 4. A-C: Erregende postsynaptische Potentiale (EPSP) eines Biceps-Semitendinosus-Motoneurons nach afferenten Salven verschiedener Stärke. Die Figur oben links zeigt schematisch die experimentelle Anordnung. Links von den EPSP sind die dreiphasischen Ableitungen (Negativität nach unten) der afferenten Salven von der Oberfläche des Rückenmarks nahe der Eintrittsstelle der Hinterwurzeln gezeigt. Die Verstärkung der EPSP-Ableitungen nimmt schrittweise mit zunehmender Amplitude der Antwort ab. Alle Ableitungen wurden durch photographische Mitteilung von etwa 40 Strahldurchgängen gebildet [8, 19-21]. D-G: Intrazelluläre Potentiale eines Gastrocnemius-Motoneurons (Ruhepotential  $-70$  mV). Monosynaptische, von D nach G ansteigende Aktivierung. Die unteren Linien sind die elektrisch differenzierten Ableitungen, die Doppelpfeile zeigen den Beginn des IS-Aktionspotentials in E bis G an [6, 16].

H: Intrazelluläre EPSP nach einer maximalen afferenten Salve wie in C. Das Ruhepotential der Zelle von  $-66$  mV wurde jedoch durch Stromfluß durch den einen Lauf einer doppelläufigen intrazellulären Elektrode zu den in der Abbildung angegebenen Werten verschoben. Der zweite Lauf der Mikroelektrode wurde zur Potentialableitung benutzt. Bei Membranpotentialen von  $-42$  und  $-60$  mV wurden Aktionspotentiale ausgelöst [20].

- [16] J. S. Coombs, D. R. Curtis u. J. C. Eccles, J. Physiol. 139, 323 (1957).
- [17] J. C. Eccles in: The Principles of Neurophysiology. Clarendon Press, Oxford 1953.
- [18] J. C. Eccles: The Physiology of Synapses. Springer, Heidelberg 1964.
- [19] J. S. Coombs, J. C. Eccles u. P. Fatt, J. Physiol. 130, 326 (1955).
- [20] J. S. Coombs, J. C. Eccles u. P. Fatt, J. Physiol. 130, 374 (1955).
- [21] J. S. Coombs, J. C. Eccles u. P. Fatt, J. Physiol. 130, 396 (1955).

Änderung des Membranpotentials durch Gleichstrompolarisation (Abb. 4 H) ändert die Größe des EPSP und kehrt es bei Umkehr des Membranpotentials sogar um. Diese annähernd lineare Beziehung zwischen dem Membranpotential und der Amplitude des EPSP stimmt gut mit der Hypothese überein, daß die subsynaptische Membran unter der aktivierten Synapse praktisch als Kurzschluß für das postsynaptische Membranpotential wirkt und daß das postsynaptische erregende Potential durch Ionenbewegungen entlang der elektrochemischen Gradienten, nicht aber durch Prozesse, wie die Aktivierung einer Ionen-Pumpe, entsteht [9, 20, 22].

Ich möchte mich hier hauptsächlich mit einer zweiten Gruppe von Synapsen befassen, die der Erregung entgegenwirken und die Entstehung von Impulsen durch erregende Synapsen zu verhindern suchen; diese Synapsen werden als hemmende Synapsen bezeichnet. Nach allgemeiner Ansicht beherrschen erregende und hemmende Synapsen die Aussendung von Impulsen durch die Nervenzellen. Abbildung 5 A-D zeigt, daß die Aktivierung hemmender Synapsen zu einer Zunahme des postsynaptischen Membranpotentials führt. Dieses inhibitorische postsynaptische Potential oder IPSP ist praktisch ein Spiegelbild des EPSP (Abb. 5 E) [23]. Die Wirkungen einzelner hemmender Synapsen auf eine Zelle (Abb. 5 A-C) summieren sich genau wie bei den erregenden Synapsen; die Hemmung der erregenden synaptischen Aktivierung ist natürlich auf eine entgegengesetzte Beeinflussung des Potentials der postsynaptischen Membran zurückzuführen [5, 9, 17, 21, 24]. Die Veränderungen von Größe und Richtung des IPSP bei Variationen des ursprünglichen Membranpotentials

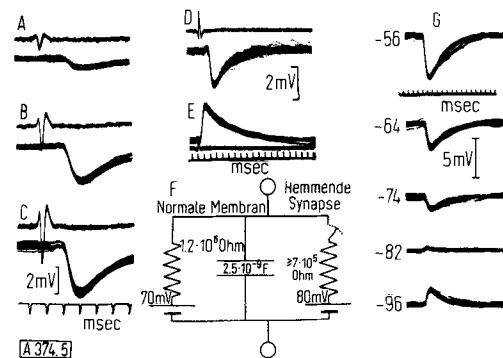


Abb. 5. A-C: Intrazelluläre hemmende Potentiale (IPSP) eines Motoneurons (untere Kurven) nach afferenten Salven wachsender Stärke. Die oberen Kurven stammen von der Eintrittsstelle der Hinterwurzel und zeigen die Größe der afferenten Salven; Ausschlag nach unten ist negativ. Photographische Mitteilung von etwa 40 Strahldurchgängen [24]. D zeigt ein ähnliches IPSP in einem anderen Motoneuron, dessen monosynaptisches EPSP in E zu sehen ist [23].

F: Ersatzschaltbild einer Motoneuronenmembran. Links ist, wie in Abb. 2 B, die normale Membran eingezeichnet, rechts die inhibitorischen subsynaptischen Gebiete der Membran, die bei Aktivierung das IPSP erzeugen. Maximale Aktivierung dieser Gebiete würde durch kurzes Schließen des Schalters symbolisiert werden.

G: IPSP eines Motoneurons, intrazellulär abgeleitet mit einer doppelläufigen Mikroelektrode. Durch Gleichstrompolarisation durch einen Lauf der Mikroelektrode (vgl. Abb. 4 H) wurde das Membranpotential zu den angegebenen Werten verschoben [19].

- [22] T. Araki u. C. A. Terzuolo, J. Neurophysiol. 25, 772 (1962).
- [23] D. R. Curtis u. J. C. Eccles, J. Physiol. 145, 529 (1959).
- [24] J. C. Eccles in: Neurological Basis of Behaviour, A Ciba Symposium. Churchill, London 1958, S. 28.

(Abb. 5G) entsprechen genau den Veränderungen, die man erwartet, wenn man annimmt, daß das IPSP durch Ionenbewegungen entlang den elektrochemischen Gradienten entsteht, wobei eine Umkehrung des Stromes bei etwa  $-80$  mV auftritt [9, 19, 22, 25]. Diese Ströme werden durch einen Anstieg der Ionenpermeabilität der subsynaptischen Membran unter dem Einfluß der hemmenden Überträgersubstanz ausgelöst. Die Bedingungen für das Entstehen eines IPSP sind in dem Ersatzschaltbild der Abbildung 5F gezeigt: Aktivierung der Synapse bedeutet Schließen des rechts liegenden Schalters. Abbildung 6B zeigt schematisch den Stromfluß unterhalb einer aktivierten hemmenden Synapse. Der Strom fließt an der subsynaptischen Membran auswärts in den synaptischen Spalt und hyperpolarisiert beim Zurückfließen durch die übrige Oberfläche der Zelle die Membran, genau umgekehrt wie die erregende Synapse in Abb. 6A. Der auswärts gerichtete Strom an der hemmenden subsynaptischen Membran könnte entweder durch die Auswärtsbewegung eines Kations, z. B. Kalium, oder durch die Einwärtsbewegung eines Anions, z. B. Chlorid, oder durch eine Kombination von Anionen- und Kationen-Diffusion verursacht werden, die zu einem Nettoauswärtsstrom führt, der einer Batterie von etwa  $80$  mV in Serie mit einem ziemlich niedrigen Widerstand entspricht.

Abbildung 6C veranschaulicht den Verlauf von EPSP und IPSP und wie sie aufeinander einwirken. Die unge-

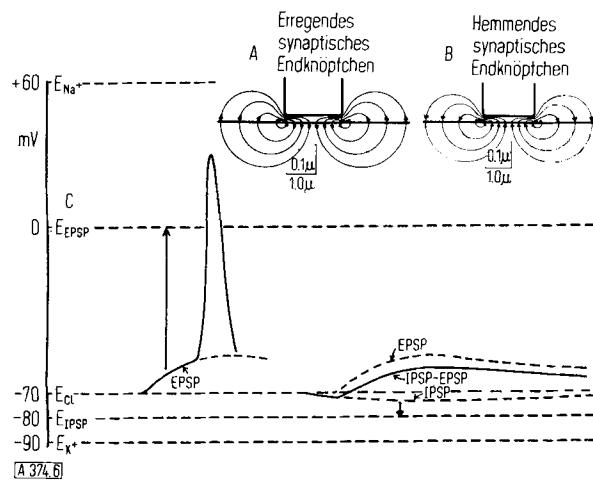


Abb. 6. A: Schematische Zeichnung eines aktivierten erregenden synaptischen Endknöpfchens. Wie die Maßangaben zeigen, ist die Breite des synaptischen Spaltes gegenüber der Länge zehnmal größer gezeichnet worden. Der Strom fließt in den synaptischen Spalt und von dort durch die aktivierte subsynaptische Membran in die Zelle. An der übrigen Membran fließt er auswärts und erzeugt so die Depolarisation des EPSP.

B: Schematische Zeichnung, die den umgekehrten Stromfluß bei einer aktivierten hemmenden Synapse zeigt.

C: Schematische Zeichnung der Gleichgewichtspotentiale für Natrium- ( $E_{Na^+}$ ), Kalium- ( $E_K^+$ ) und Chlorid- ( $E_{Cl^-}$ ) -Ionen, wie in Abbildung 3A angegeben, zusammen mit dem Gleichgewichtspotential für postsynaptische Hemmung ( $E_{IPSP}$ ). Das Gleichgewichtspotential für das EPSP ( $E_{EPSP}$ ) ist bei  $0$  mV eingezeichnet. Links erzeugt ein EPSP ein Aktionspotential bei einer Depolarisation von etwa  $18$  mV (siehe Abb. 4E bis G). Die gestrichelten Linien rechts zeigen ein EPSP und ein IPSP allein; die ausgezogene Linie gibt den Potentialverlauf wieder, wenn beide gleichzeitig entstehen. Das EPSP, das allein zu einem Aktionspotential führt (linke Zeichnung), erreicht durch den hemmenden Einfluß des IPSP nicht mehr die Schwelle für eine fortgeleitete Erregung, d. h. eine Hemmung hat stattgefunden.

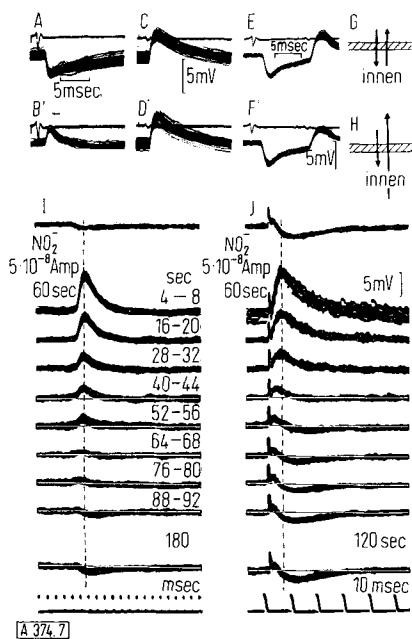
[25] J. C. Eccles, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B, 153, 445 (1961).

fahren Gleichgewichtspotentiale für Natrium-, Chlorid- und Kalium-Ionen sind eingezeichnet, wobei angenommen wurde, daß das Gleichgewichtspotential des Chlorids beim Ruhepotential liegt. Das EPSP im linken Teil des Diagramms ist groß genug, um ein Aktionspotential auszulösen; die gestrichelte Linie gibt den Verlauf des reinen EPSP ohne Aktionspotential wieder. Die ausgezogene Linie im rechten Teil des Diagramms zeigt den Beginn eines IPSP, das die Depolarisation durch die synaptische Erregung verhindert, so daß sie nicht mehr zur Auslösung eines Impulses reicht [21].

Die Ionenflüsse während postsynaptischer Hemmung lassen sich durch Änderung des Konzentrationsgradienten an der Membran für die eine oder andere normalerweise vorhandene Ionenart und durch die Verwendung einer großen Zahl anderer Ionen zur Prüfung der Ionenpermeabilität der subsynaptischen Membran ermitteln. Für solche Messungen an hemmenden Synapsen von Nerven- und Muskelzellen von Invertebraten (Wirbellosen) werden meist isolierte Präparate benutzt. Diese Methode eignet sich nicht für Motoneurone oder für andere Nervenzellen des Zentralnervensystems der Säugetiere. Vielmehr werden hier Ionen aus der Spitze der eingestochenen Mikroelektrode elektrophoretisch injiziert, um die Zusammensetzung der Ionen in der Nervenzelle zu ändern. Zum Beispiel ist es gelungen, diejenigen Anionen, welche die hemmende Membran passieren, zu bestimmen, indem man verschiedene Anionen nacheinander in Nervenzellen injizierte und feststellte, ob die Erhöhung der intrazellulären Konzentration zu einer Änderung des inhibitorischen postsynaptischen Potentials (IPSP) führte. Für diese Injektionen füllt man Mikroelektroden mit Salzlösungen, die das gewünschte Anion enthalten. Nach Einstich der Elektrode in eine Zelle kann eine bestimmte Menge von Anionen durch einen entsprechenden Strom durch die Mikroelektrode in die Zelle injiziert werden [19, 26].

In Abbildung 7 wurde das IPSP in A durch die Injektion von etwa  $5$  picoMol Chlorid-Ionen, die die Chlorid-Ionenkonzentration in der Zelle mehr als verdreifachten, in ein depolarisierendes Potential umgewandelt (Abb. 7B), während das IPSP nach einer mehr als doppelt so großen Injektion von Sulfat-Ionen unverändert blieb (Abb. 7E und F). Dieser einfache Test beweist, daß die postsynaptische Membran während der Wirkung der hemmenden Überträgersubstanz für Chlorid-, aber nicht für Sulfat-Ionen permeabel wird. Die Abbildungen 7I und J zeigen, daß bei zwei Arten hemmender synaptischer Aktivierung die Membran für Nitrit-Ionen permeabel wird und die vollständige Erholung von der Ionen-Injektion etwa  $2$  Minuten dauert. Man muß sich klar machen, daß Abbildung 7 zwei völlig verschiedene Prozesse des Ionenaustausches demonstriert. Zum einen bestimmt die Ionenpermeabilität der gesamten postsynaptischen Membran die intrazellulären Ionenkonzentrationen und damit die Erholung nach elektrophoretischer Ionen-Injektion, die z. B. in Abbildung 7I und J zwei Minuten dauert. Zum anderen entwickeln die spezialisierten subsynaptischen Gebiete

[26] J. S. Coombs, J. C. Eccles u. P. Fatt, Austral. J. Sci. 16, 1 (1953).



[A 374.7]

Abb. 7. A und B sind IPSP, C und D sind EPSP in einem Biceps-Semitendinosus-Motoneuron, erzeugt durch afferente Salven wie in Abb. 4 G bzw. H.

A und C wurden zunächst aufgenommen, danach wurde die Zelle durch Stromfluß ( $2 \times 10^{-8}$  Amp) durch die mit 3 M KCl-Lösung gefüllte Mikroelektrode hyperpolarisiert. Durch die Injektion von Chlorid-Ionen wird das hyperpolarisierende IPSP (A) zu einem depolarisierenden (B), während sich das EPSP praktisch nicht verändert (C und D). Ein wesentlich stärkerer Strom ( $4 \times 10^{-8}$  Amp für 90 sec) durch eine mit 0,6 M K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung gefüllte Mikroelektrode (E–F) verändert weder das IPSP noch das darauffolgende EPSP. In G und H ist der mutmaßliche Chlorid-Ionenfluß vor (G) und nach (H) der Injektion von Chlorid-Ionen eingezeichnet: der Ausfluß nimmt nach Injektion stark zu [27].

I–J: Die Effekte elektrophoretischer Injektion von NO<sub>2</sub><sup>2-</sup>-Ionen in Motoneurone, (I) 1a–IPSP eines Biceps-Semitendinosus-Motoneurons nach Quadriceps-Salven, (J) Renshaw-IPSP eines nicht identifizierten Motoneurons nach maximaler Reizung der L<sub>7</sub>-Vorderwurzel. Die oberste Reihe zeigt das Kontroll-IPSP vor der Injektion. Die zweite bis neunte Reihe zeigt das IPSP zu den angegebenen Zeiten (gleich für I und J) nach der Injektion von NO<sub>2</sub><sup>2-</sup>-Ionen durch einen 60 sec dauernden Strom von  $5 \times 10^{-8}$  Amp. Die unterste Reihe zeigt das IPSP am Ende der Erholungsphase. Beachte die unterschiedliche Zeiteichung in der Abszisse von I und J. Alle Bilder wurden durch Übereinanderbelichten von etwa 20 Strahl durchgängen gewonnen [28].

unter dem Einfluß der hemmenden Überträgersubstanz für einige Millisekunden eine wesentlich größere spezifische Ionenpermeabilität. Dieser zweite Prozeß ist für den Ionenfluß und die damit verbundenen hemmenden subsynaptischen Ströme verantwortlich, mit denen wir uns zur Zeit beschäftigen.

Wir haben in Canberra auf diese Weise etwa 33 Anionen in Motoneurone injiziert [19, 28, 29]. Die horizontalen Säulen in Abbildung 8 zeigen, daß sich die permeablen Anionen (schwarze Bänder) von den impermeablen (gestrichelt) durch ihren kleineren Durchmesser im hydratisierten Zustand unterscheiden. Eine Ausnahme machen lediglich Formiat-Anionen; ansonsten können durch die hemmende Membran alle Anionen diffundieren, deren Durchmesser im hydratisierten Zustand kleiner ist als der 1,14-fache Durchmesser des Kalium-Ions, d. h. nicht größer als 2,7 Å, was dem Durchmesser des Chlorat-Ions entspricht. Die in Abbildung 8 wieder-

gegebenen Ionendurchmesser wurden mit Hilfe des Stokesschen Gesetzes auf Grund der Grenzleitfähigkeiten der Ionen unter der Annahme errechnet, daß die hydratisierten Ionen kugelförmig sind. Es ist möglich, daß das hydratisierte Formiat-Ion ellipsenförmig ist und deswegen durch Membranporen diffundieren kann, die kleinere kugelförmige Ionen nicht passieren lassen. In vergleichenden Untersuchungen an hemmenden Synapsen von Fischen [30], Kröten [31] und Schnecken wurden in Japan und England ähnliche Serien permeabler und impermeabler Ionen, einschließlich der anomalen Permeabilität des Formiat-Ions gefunden. Es wäre sehr bemerkenswert, wenn im ganzen Tierreich bei der zentralen Hemmung der gleiche Ionenmechanismus existierte.

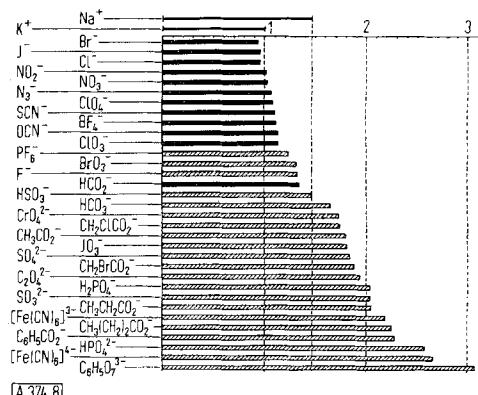


Abb. 8. Schematische Darstellung der Beziehungen zwischen der Größe verschiedener Ionen in wäßriger Lösung und ihrem Einfluß auf das IPSP nach intrazellulärer Injektion. Die Länge der Bänder gibt den relativen Durchmesser (bezogen auf den Durchmesser des hydratisierten K<sup>+</sup>-Ions = 1) der Ionen in wäßriger Lösung wieder, der auf Grund ihrer Grenzleitfähigkeiten in Wasser errechnet wurde. Ionen mit schwarzen Bändern können das IPSP in die depolarisierende Richtung umpolen (wie in Abb. 7B, I und J), Ionen mit gestrichelten Bändern sind wirkungslos (wie in Abb. 7F). Am Kopf der Abbildung sind die relativen Durchmesser der hydratisierten K<sup>+</sup>- und Na<sup>+</sup>-Ionen eingetragen [29].

Bei den ersten Untersuchungen [9, 19] der Arbeitshypothese, daß der Netto-Kaliumstrom einen Großteil des hemmenden Stromes bildet, benutzten wir intrazelluläre Mikroelektroden, die mit Na- oder K-Sulfat gefüllt waren. Wir verglichen die Wirkung depolarisierender Ströme aus diesen Mikroelektroden miteinander unter der Annahme, daß der Strom aus der Mikroelektrode vorwiegend durch die hochkonzentrierten Kationen und durch die Membran teils als Auswärtsstrom von Kationen (hauptsächlich Kalium) und teils als Einwärtsstrom von Anionen (hauptsächlich Chlorid) getragen wird. Nach der Injektion von Natrium-Ionen kehrte sich das IPSP zu einer großen depolarisierenden Antwort um (Abb. 9A zu B), gleichzeitig wurde das hemmende Gleichgewichtspotential weit in die depolarisierende Richtung verschoben (Abb. 9D, E). Die Erholung (Abb. 9C–E) dauerte etwa fünfmal länger als nach einer ähnlichen Verschiebung, die durch permeable Anionen wie Cl<sup>-</sup> oder NO<sub>2</sub><sup>2-</sup> (Abb. 7I, J) verursacht wurde. Nach der Injektion von Kalium-Ionen war die Verschiebung des Gleichgewichtspotentials wesentlich kleiner und die Erholung war genau so schnell wie nach der Anionen-Injektion.

[27] J. C. Eccles, Ann. New York Acad. Sci. 81, 247 (1959).

[28] T. Araki, M. Ito u. O. Oscarsson, J. Physiol. 159, 410 (1961).

[29] M. Ito, P. G. Kostyuk u. T. Oshima, J. Physiol. 164, 150 (1962).

[30] Y. Asada, Jap. J. Physiol. 13, 583 (1963).

[31] T. Araki, persönliche Mitteilung (1963).

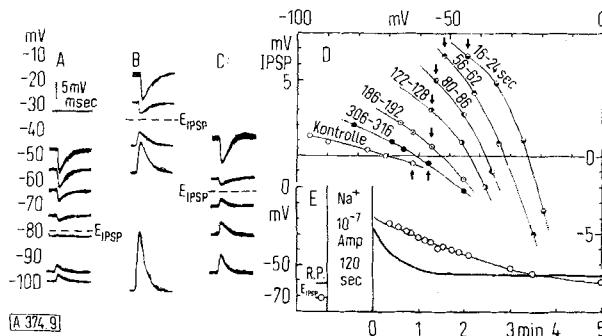


Abb. 9. A zeigt IPSP, die von verschiedenen Membranpotentialen (am linken Rand in mV angegeben) ausgehen. Das Gleichgewichtspotential für das IPSP ist als gestrichelte Linie eingezeichnet.

B zeigt die Situation nach einem depolarisierenden Strom von  $5 \times 10^{-6}$  Amp (90 sec) durch die Mikroelektrode, die mit 0,6 M Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Lösung gefüllt war. Die IPSP sind wie in A angeordnet, das EIPSP beträgt jetzt -35 mV.

C zeigt IPSP während der Erholungsphase, 3–4 min nach der elektrophoretischen Injektion, bei einem EPSP von  $-66$  mV

D, E: Die Wirkung intrazellulärer Injektion von  $\text{Na}^+$  auf das IPSP. Die  $\text{Na}^+$ -Ionen wurden aus einem Lauf einer Doppellektrode, der mit 1,2 M  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung gefüllt war, durch einen Strom von  $10 \times 10^{-8}$  Amp (120 sec) injiziert. Die Punkte jeder Linie in D wurden durch Ableiten der IPSP bei verschiedenen Membranpotentialen (wie in A-C) bestimmt. Die am weitesten links liegende Kurve wurde als Kontrolle vor der Injektion aufgenommen, die anderen Kurven zu den (an den Kurven) in sec angegebenen Zeiten nach dem Ende der  $\text{Na}^+$ -Injektion. Die Amplituden der IPSP (Ordinate) wurden als Funktion des Membranpotentials (Abszisse) aufgetragen; die EIPSP können an den Schnittpunkten der Kurven mit der Abszisse direkt abgelesen werden. Pfeile zeigen Punkte an, die ohne Verschiebung des Membranpotentials durch Gleichstrompulse gewonnen wurden. E zeigt die Werte des EIPSP vor und nach der Injektion. Das Ruhepotential ist durch die ausgezogene Linie angegeben [32].

Ursprünglich nahmen wir an, daß die große und langanhaltende Verschiebung des IPSP nach der  $\text{Na}^+$ -Injektion durch die Verdrängung des intrazellulären Kaliums zustande kommt, wie das zu erwarten wäre, wenn Kalium-Ionen an der Entstehung des IPSP entscheidend beteiligt wären. Diese Interpretation mußte jedoch aufgegeben werden, da sich bei Annahme gleichförmiger elektrischer Felder an der Membran (Goldman-Gleichung) für die Auftragung der IPSP-Amplitude gegen das Membranpotential völlig andere Kurven ergeben [18,32]. Die Kurvenschar nach der  $\text{Na}^+$ -Injektion in Abb. 9D sieht dagegen so aus, als ob die Innenkonzentration der Chlorid-Ionen der entscheidende Faktor sei. Nach der Injektion von  $\text{Na}^+$ -Ionen scheint sich die erhöhte intrazelluläre Chlorid-Ionenkonzentration wesentlich langsamer als bei gewöhnlicher Diffusion (wie z. B. nach der Chlorid-Injektion in Abb. 11) zu verringern. Sie scheint genau so langsam zu sein wie die Erholung von den Veränderungen, welche die  $\text{Na}^+$ -Injektion am Aktionspotential und am hyperpolarisierenden Nachpotential verursacht.

Wird, wie in Abb. 9, die Zusammensetzung der Ionen eines Motoneurons geändert, dann ist für das IPSP die Verschiebung seines Gleichgewichtspotentials von größerer Bedeutung als die Veränderungen des IPSP, die in Abb. 9A-C gezeigt sind. Diese Gleichgewichtspotentiale sind in Abb. 9A-C eingezeichnet, sie sind aber noch genauer durch die Kurven in Abb. 9D definiert, deren Werte jedesmal innerhalb weniger Sekunden bestimmt

wurden. Die Membranpotentiale an den Schnittpunkten der Kurven mit der 0-Linie des IPSP, d.h. die Gleichgewichtspotentiale, sind in Abb. 9E aufgetragen, um die langsame Erholung nach der  $\text{Na}^+$ -Injektion zu zeigen. Einen besonders starken Unterschied zwischen den Wirkungen von  $\text{K}^+$ - und  $\text{Na}^+$ -Injektionen zeigt Abb. 10. In das gleiche Motoneuron wurden abwechselnd Natrium- und Kalium-Ionen aus einer doppelläufigen Mikroelektrode injiziert, wobei der eine Lauf Kaliumsulfat, der andere Natriumsulfat enthielt.

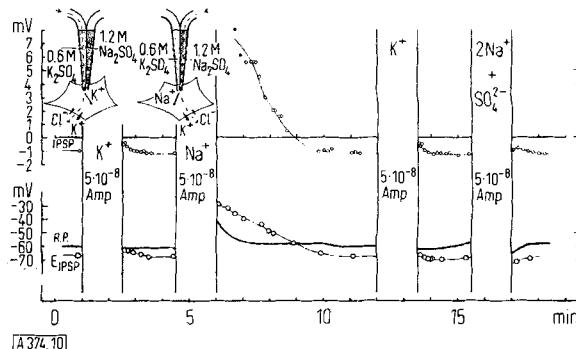


Abb. 10. Die Wirkungen intrazellulärer  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Injektionen auf die IPSP-Antwort eines Motoneurons. Die Ionen wurden aus einer doppeläußigen Mikroelektrode (siehe Einsatzfiguren) durch einen 90 sec dauernden Strom, angedeutet durch die Breite der Säulen, injiziert. Alle Beobachtungen wurden in Abhängigkeit von der Zeit (Abszisse in Minuten) aufgetragen. Die obere Serie von Meßwerten gibt die Amplituden der IPSP (Ordinate links in mV) wieder. Zu Beginn und nach der Erholung von jeder Injektion war das IPSP normalerweise hyperpolarisierend (angezeigt durch das negative Vorzeichen der Spannung). Im unteren Teil der Abbildung ist das intrazelluläre Membranpotential angegeben. Die dicke, ausgezogene Linie zeigt das intrazelluläre Membran- oder Ruhepotential (R. P.), die dünne Linie verbindet die Meßwerte für das Gleichgewichtspotential des IPSP ( $E_{\text{IPSP}}$ ). Bei der vierten Injektion floß der Strom von dem mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  gefüllten Lauf zu dem mit  $\text{K}_2\text{SO}_4$  gefüllten Lauf der Mikroelektrode, so daß (2  $\text{Na}^+ + \text{SO}_4^{2-}$ ) injiziert wurden. Die zwei ausgefüllten Kreise im mittleren Bild oben sollen zeigen, daß direkt nach der  $\text{Na}^+$ -Injektion durch die großen depolarisierenden IPSP Aktionspotentiale ausgelöst wurden und die Werte für die Amplitude der IPSP deswegen aus der Anstiegssteilheit dieser IPSP geschätzt wurden. Nach einer  $\text{Na}^+$ - oder (2  $\text{Na}^+ + \text{SO}_4^{2-}$ )-Injektion wurde durch den  $\text{K}_2\text{SO}_4$ -gefüllten Lauf abgeleitet und nach einer  $\text{K}^+$ -Injektion durch den  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -gefüllten Lauf [32].

Eine entscheidende Serie von Ionen-Injektionen ist in Abb. 11 illustriert [33]. Zwei Injektionen von  $\text{Na}^+$  zeigen die langanhaltende Verschiebung des IPSP und seines Gleichgewichtspotentials  $E_{\text{IPSP}}$  in die depolarisierende Richtung, genau wie in Abb. 9E und 10. Nach Chlorid-Injektion sind beide ebenfalls stark in die depolarisierende Richtung verschoben, aber die schnelle Erholung ist nach einer Minute fast vollständig. Wenn Natrium- und Chlorid-Ionen gleichzeitig durch einen Strom injiziert werden, der von einem Lauf in den anderen fließt, gibt es eine ähnlich große Verschiebung und schnelle Erholung von IPSP und Gleichgewichtspotential. Die Ionenzusammensetzung in einer Zelle nach einer gleichzeitigen  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Injektion unterscheidet sich von der nach einer  $\text{Na}^+$ -Injektion in einem wichtigen Punkt, nämlich in der praktisch unverändert hohen  $\text{K}^+$ -Innenkonzentration. Offensichtlich ist die große Abnahme dieser Konzentration nach der  $\text{Na}^+$ -Injektion für die langsame Erholung des hemmenden Gleichgewichtspotentials von seiner Verschiebung in die depo-

[32] *J. C. Eccles, R. M. Eccles u. M. Ito, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B, im Druck.*

[33] *J. C. Eccles, R. M. Eccles u. M. Ito, Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B, (1964), im Druck.*

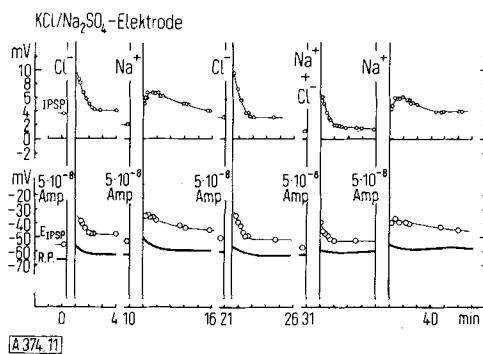


Abb. 11. Die Wirkung verschiedener Ionen- und Salz-Injektionen auf das IPSP. Der eine Lauf der doppeläufigen Mikroelektrode war mit 3 M KCl, der andere mit 1,2 M  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung gefüllt. Nach der Injektion von  $\text{Na}^+$ -Ionen wurde durch den KCl-Lauf abgeleitet, nach der Injektion von  $\text{Cl}^-$  und  $(\text{Na}^+ + \text{Cl}^-)$  durch den  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lauf. Die Wirkung der Ionen- und Salz-Injektionen ist wie in Abbildung 10 aufgetragen, die Zeitachse wurde jedoch mehrmals unterbrochen. Weitere Beschreibung im Text [33].

larisierende Richtung entscheidend. Der langsame Verlauf wird wahrscheinlich durch die langsame Abnahme der erhöhten  $\text{Cl}^-$ -Innenkonzentration verursacht.

Um die verschiedenen Effekte der Ionen- und Salz-Injektionen auf das IPSP zu erklären, wurde die Hypothese aufgestellt [18, 33], daß bei geringen intrazellulären  $\text{K}^+$ -Konzentrationen eine Pumpe zum Einwärts-transport von Kalium- und Chlorid-Ionen zu etwa gleichen Teilen aktiviert wird. Bei geringen intrazellulären  $\text{K}^+$ -Konzentrationen wird diese Pumpe die intrazelluläre Chlorid-Innenkonzentration über dem Niveau des Diffusionsgleichgewichts an der Membran halten. Der dauernde Einstrom von Chlorid-Ionen gegen den elektrochemischen Gradienten ist also für den langsamten Rückgang der IPSP-Verschiebung in depolarisierender Richtung verantwortlich, der immer und nur dann auftritt (Abb. 9 E, 10, 11), wenn eine Erhöhung der intrazellulären Chlorid-Konzentration mit einer starken Abnahme der intrazellulären  $\text{K}^+$ -Konzentration einhergeht. Eine mathematische Formulierung dieses Effektes, die eine befriedigende quantitative Beschreibung ermöglicht, ist entwickelt worden [33].

Da die Kalium-Ionenkonzentration in den Nervenzellen normalerweise so hoch ist, daß eine Injektion keine großen Konzentrationsänderungen bewirkt, ist es durch Injektionsversuche nicht möglich, den eventuellen Anteil der Kalium-Ionenpermeabilität bei der Entstehung des IPSP zu ermitteln. Man kann aber auf Grund der folgenden Befunde auf einen relativ großen Anteil schließen [18, 33]: das Gleichgewichtspotential für  $\text{K}^+$  liegt etwa 20 mV in der hyperpolarisierenden Richtung vom Ruhepotential entfernt; das Gleichgewichtspotential der Hemmung geht auch in die hyperpolarisierende Richtung, aber nur 6 bis 10 mV; das Gleichgewichtspotential für  $\text{Cl}^-$  liegt wahrscheinlich etwas in der depolarisierenden Richtung, was man aus der Wirkungsweise der postulierten Einwärtspumpe für  $\text{Cl}^-$  schließen darf. Diese Überlegungen legen den Schluß nahe, daß die Permeabilität der aktivierte hemmenden Membran für Kalium-Ionen mindestens die Hälfte der Permeabilität für Chlorid-Ionen beträgt, und die einfachste Annahme wäre Gleichheit, wobei die Permeabilität lediglich vom Durchmesser der hydratisierten Ionen bestimmt würde, und

zwar für Kationen ebenso wie für Anionen, was ausreichte, um die großen hydratisierten Natrium-Ionen auszuschließen.

Auf diesen Annahmen beruht das elektrische Ersatzschaltbild einer hemmenden Synapse in Abb. 12D. Ein gekoppelter Schalter wird bei Hemmung gleichzeitig die durch  $\text{Cl}^-$  und  $\text{K}^+$  kontrollierten Elemente mit Gleichgewichtspotentialen von  $-70$  bzw.  $-90$  mV in die Membran einschalten [27]. Beide Elemente zusammen bilden eine Batterie von etwa  $-80$  mV, entsprechend dem Gleichgewichtspotential für die Hemmung.

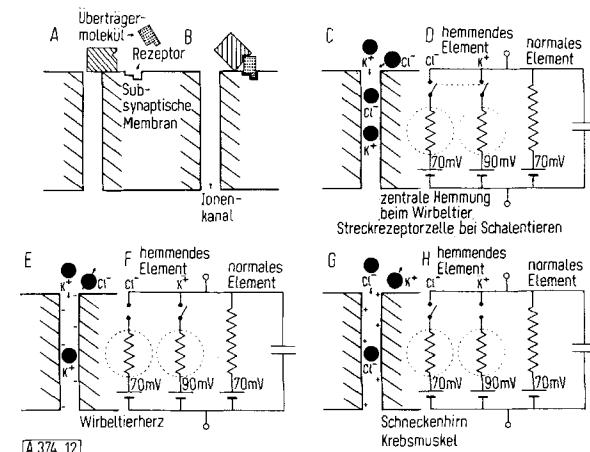


Abb. 12. Zusammenfassende Diagramme der Ionenprozesse an hemmenden Synapsen während des IPSP.

A, B: Mögliche Wirkung eines synaptischen Überträgermoleküls auf den Verschluß einer Pore in der subsynaptischen Membran. B zeigt das Überträgermolekül in enger Verbindung mit einem postsynaptischen Rezeptor und mit dem Verschluß, der dadurch von der Öffnung der Pore weggezogen wurde. Als Folge davon können die Ionen während der Wirkung der Überträgersubstanz frei durch die Poren diffundieren [25, 34]. C: Schematische Darstellung einer hemmenden, subsynaptischen, aktivierte Pore, durch die Chlorid- und Kalium-Ionen diffundieren, wie es für die Entstehung des IPSP an den zentralen hemmenden Synapsen gefordert wird. Das Diagramm D ähnelt Abbildung 5 F, aber das hemmende Element ist aus einem parallel geschalteten  $\text{K}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Anteil zusammengesetzt. Jeder Anteil hat seine durch das Gleichgewichtspotential gegebene Batterie (Abb. 3 A). Schließen des beiden gemeinsamen gekoppelten Schalters symbolisiert Aktivierung der hemmenden subsynaptischen Membran.

E, F und G, H zeigen Bedingungen an hemmenden Synapsen mit vorwiegender Erhöhung der Kalium-Ionenleitfähigkeit, wie bei Wirbeltier-Herzmuskelfasern, oder mit vorwiegender Erhöhung der Chlorid-Ionenleitfähigkeit, wie beim Krebsmuskel oder den Zellen des Schneckenhirns. Durch fixierte Ladungen an den Wänden der Poren sind diese nur für Kationen oder Anionen durchlässig [25, 27, 34].

Das Gleichgewichtspotential von  $-80$  mV für das IPSP kann nur erreicht werden, wenn die Poren in der hemmenden Membran klein genug sind, um die Natrium-Ionen praktisch vollständig auszuschließen, da sonst die Natrium-Ionen durch ihre Diffusion während synaptischer Aktivierung Depolarisation und damit Erregung verursachen würden. Der grundsätzliche Unterschied zwischen erregenden und hemmenden Synapsen ist nämlich der, daß die Durchlässigkeit für  $\text{Na}^+$  im ersten Fall sehr hoch und im zweiten vernachlässigbar klein ist [18, 35]. Eine kleine Permeabilität für Bromat-Ionen wurde an den hemmenden Synapsen des Schneckenhirns ge-

[34] J. C. Eccles in E. Florey: Nervous Inhibition. Pergamon Press, New York 1961, S. 71.

[35] A. Takeuchi u. N. Takeuchi, J. Physiol. 154, 52 (1960).

funden [36], ansonsten findet man eine scharfe Unterscheidung zwischen permeablen und impermeablen Anionen ohne jeden Übergang [28–31]; man muß daher postulieren, daß die Poren oder Kanäle durch die Membran einen sehr gleichmäßigen Durchmesser haben. Man kann sich schwer vorstellen, daß so fein geformte Kanäle für ein Tausendstel einer Sekunde durch die ganze Membran hindurch aufgebaut werden können. Eine attraktivere Hypothese ist, daß die Poren fest in die Membranstruktur eingebaut, aber wie Abb. 12A zeigt, verschlossen sind und daß die hemmende Überträgersubstanz eine vorübergehende Öffnung des Verschlusses (Abb. 12B) bewirkt. Ähnlich könnte die erregende Synapse gebaut sein, aber die Kationenpermeabilitäten lassen auf etwa den doppelten Poredurchmesser wie in Abb. 12 schließen [18]. Auch die von [37] vorgeschlagenen fixierten Ladungen in den Wänden der Poren würden die Durchlässigkeit für Ionen beeinflussen. Fixierte negative Ladungen würden – wie Abb. 12G und H zeigen – negativ geladene Teilchen abstoßen und dadurch die Poren für Anionen impermeabel machen. Um-

gekehrt würden fixierte positive Ladungen (Abb. 12E, F) eine Kationen-Impermeabilität bewirken. Diese selektive Wirkung geladener Poren bietet die einfachste Erklärung dafür, daß einige hemmende Wirkungen fast ausschließlich auf einer Erhöhung der Kationenpermeabilität beruhen, z.B. die Vagushemmung am Herzen [38], während andere auf einer Erhöhung der Permeabilität des Chlorid-Ions beruhen, wie die am Krebsmuskel [37] und an den Nervenzellen des Schneckenhirns [36].

Zusammenfassend zeigt Abb. 13 schematisch unsere gegenwärtigen Vorstellungen von den Vorgängen, die bei der Ankunft eines Impulses in einer präsynaptischen Nervenendigung ablaufen. Diese Vorgänge sollte man im Elektronenmikroskop sehen können, sobald es ein entsprechend großes Auflösungsvermögen erreicht. Einige synaptische Bläschen liegen dicht an der Membran, und eines oder mehrere werden durch den Impuls veranlaßt, die in ihnen enthaltene Überträgersubstanz in den synaptischen Spalt auszuleeren. In wenigen Mikrosekunden wird die Überträgersubstanz einige 100 Å in und durch den synaptischen Spalt diffundiert sein. Ein Teil der Überträgersubstanz verbindet sich vorübergehend mit spezifischen Rezeptoren an der postsynaptischen Membran, wodurch sich feine Kanäle in dieser Membran öffnen, d.h. die postsynaptische Membran nimmt entlang dem synaptischen Spalt für kurze Zeit eine siebartige Struktur an. Die Ionen,  $\text{Cl}^-$  und  $\text{K}^+$ , bewegen sich viertausendmal schneller als normal durch die Membran, und dieser intensive Ionenfluß gibt den Strom, der das IPSP erzeugt, der depolarisierenden Wirkung der erregenden Synapsen entgegenwirkt und dadurch hemmt.

Eingegangen am 10. Dezember 1963 [A 374]  
Übersetzt von Dr. Robert F. Schmidt, Heidelberg

[37] J. Boistel u. P. Fatt, J. Physiol. 144, 176 (1958).

[38] W. Trautwein u. J. Dudel, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 266, 324 (1958).

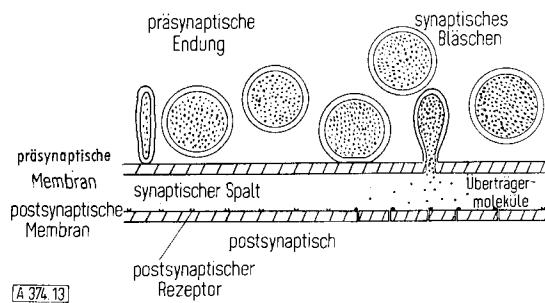


Abb. 13. Schematische Darstellung eines Teils eines synaptischen Spaltes. Synaptische Bläschen liegen in der Nähe der präsynaptischen Endung, ein Bläschen entleert gerade seine Überträgersubstanz in den synaptischen Spalt. Einige Überträgermoleküle haben sich mit ihren postsynaptischen Rezeptoren verbunden, wodurch sich Poren in der postsynaptischen Membran geöffnet haben.

[36] G. A. Kerkut u. R. C. Thomas, Comparat. Biochem. Physiol. 11, 161 (1964).

## ZUSCHRIFTEN

### Die photochemische Zersetzung von Azidoameisen- säure-alkylestern in aliphatischen Alkoholen

Von Dr. R. Kreher und Dipl.-Ing. Gesche H. Bockhorn

Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt

Herrn Professor C. Schöpf zum 65. Geburtstag gewidmet

Azidoameisensäure-äthylester (1) spaltet bei der photochemischen Zersetzung [1] in t-Butanol Stickstoff ab und reagiert mit dem tertiären Alkohol zu N-t-Butyloxy-carbamidsäure-äthylester (2d),  $K_p = 97\text{--}98\text{ }^\circ\text{C}/13\text{ Torr}$ , 60 % Ausbeute, der auch aus O-t-Butylhydroxylamin und Chlorameisensäure-äthylester in Gegenwart von Triäthylamin erhalten werden konnte. Bei der Photolyse in Methanol, Äthanol oder Isopropanol wird (1) unter Stickstoffabspaltung vorwiegend zu Carbamidsäure-äthylester (3) reduziert, während die N-Alkoxykarbamidsäure-äthylester (2a)–(2c) nach dem Gaschromatogramm in geringerer Menge entstehen.

Die photochemische Zersetzung von (1) verläuft vermutlich über das reaktionsfähige Äthoxycarbonylazin (1a) [2]. In Methanol, Äthanol und Isopropanol dehydriert (1a) das Lösungsmittel offenbar zur Carbonylverbindung und geht unter Wasserstoffaufnahme in (3) über [3].

