

A. T. Wilson: Phosphorus Metabolism, Bd. II. Johns Hopkins University Press, Baltimore 1952, S. 440.

- [11] H. M. Kalckar: The Mechanism of Enzyme Action. John Hopkins University Press, Baltimore 1954, S. 675.
- [12] C. E. Cardini, L. F. Leloir u. J. Chiriboga, J. Biol. Chem. 214, 149 (1955).
- [13] L. F. Leloir u. C. E. Cardini, J. Biol. Chem. 214, 157 (1955).
- [14] E. Cabib, L. F. Leloir u. C. E. Cardini, J. Biol. Chem. 203, 1055 (1953).
- [15] E. Cabib u. L. F. Leloir, J. Biol. Chem. 206, 779 (1954).
- [16] H. G. Pontis, J. Biol. Chem. 216, 195 (1955).
- [17] N. H. Behrens u. E. Cabib, J. Biol. Chem. 243, 502 (1968).
- [18] G. J. Dutton u. I. D. E. Storey, Biochem. J. 53, XXXVII (1953).
- [19] J. T. Park u. M. J. Johnson, J. Biol. Chem. 179, 585 (1949).
- [20] J. T. Park, J. Biol. Chem. 194, 877, 885, 897 (1952).
- [21] R. E. Strange u. F. A. Dark, Nature 177, 186 (1956).
- [22] E. Cabib, Annu. Rev. Biochem. 32, 321 (1963).
- [23] V. Ginsburg, J. Amer. Chem. Soc. 80, 4426 (1958).
- [24] L. Glaser u. S. Kornfeld, J. Biol. Chem. 236, 1795 (1961).
- [25] J. H. Pazur u. E. W. Shuey, J. Biol. Chem. 236, 1780 (1961).
- [26] L. Glaser u. D. H. Brown, Biochim. Biophys. Acta 23, 449 (1957).
- [27] D. S. Feingold, E. F. Neufeld u. W. Z. Hassid, J. Biol. Chem. 233, 783 (1958); 234, 488 (1959).
- [28] L. Glaser, Biochim. Biophys. Acta 25, 436 (1957).
- [29] A. D. Elbein, G. A. Barber u. W. Z. Hassid, J. Amer. Chem. Soc. 86, 309 (1964).
- [30] L. F. Leloir u. C. E. Cardini, J. Amer. Chem. Soc. 79, 6340 (1957).
- [31] L. F. Leloir, J. M. Olavarria, S. H. Goldemberg u. H. Carminatti, Arch. Biochem. Biophys. 81, 508 (1959).
- [32] H. Niemeyer: Metabolismo de los Hidratos de Carbono. Universidad de Chile 1955, S. 150.
- [33] L. F. Leloir: Proc. VI. Panamerican Congress of Endocrinology, Mexico City; Excerpta Medica Int. Congress Series 112, 65 (1965); Nat. Cancer Inst. Monographs 27, 3 (1966).
- [34] C. Villar-Palasi u. J. Larner, Vit. and Horm. 26, 65 (1968).

- [35] D. Stetten u. M. R. Stetten, Physiol. Rev. 40, 505 (1960).
- [36] E. W. Sutherland, I. Øye u. R. W. Butcher, Rec. Progr. Horm. Res. 21, 623 (1965).
- [37] E. G. Krebs u. E. H. Fischer, Vit. and Horm. 22, 399 (1964).
- [38] J. Mordoh, L. F. Leloir u. C. R. Krisman, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 53, 86 (1965).
- [39] J. Mordoh, C. R. Krisman u. L. F. Leloir, Arch. Biochem. Biophys. 113, 265 (1966).
- [40] A. J. Parodi, C. R. Krisman, L. F. Leloir u. J. Mordoh, Arch. Biochem. Biophys. 121, 769 (1967).
- [41] A. J. Parodi, J. Mordoh, C. R. Krisman u. L. F. Leloir, Arch. Biochem. Biophys. 132, 111 (1969).
- [42] M. A. R. de Fekete, L. F. Leloir u. C. E. Cardini, Nature 187, 918 (1960).
- [43] L. F. Leloir, M. A. R. de Fekete u. C. E. Cardini, J. Biol. Chem. 236, 636 (1961).
- [44] E. Recondo u. L. F. Leloir, Biochem. Biophys. Res. Commun. 6, 85 (1961).
- [45] E. Recondo, M. Dankert u. L. F. Leloir, Biochem. Biophys. Res. Commun. 12, 204 (1963).
- [46] J. Espada, J. Biol. Chem. 237, 3577 (1962).
- [47] S. H. Goldemberg u. L. R. Marechal, Biochim. Biophys. Acta 71, 743 (1963).
- [48] A. Wright, M. Dankert, P. Fennesey u. P. W. Robbins, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 57, 1798 (1967).
- [49] Y. Higashi, J. L. Strominger u. C. C. Sweeley, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 57, 1878 (1967).
- [50] M. Scher, W. J. Lennarz u. C. C. Sweeley, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 59, 1313 (1968).
- [51] F. W. Hemming, Biochem. J. 113, 23 P (1969).
- [52] N. H. Behrens u. L. F. Leloir, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. 66, 153 (1970).
- [53] J. Burgos, F. W. Hemming, J. F. Pennok u. R. A. Morton, Biochem. J. 88, 470 (1963f).
- [54] N. H. Behrens, A. J. Parodi, L. F. Leloir u. C. R. Krisman, Arch. Biochem. Biophys. 143, 375 (1971).
- [55] H. M. Kalckar, Science 150, 305 (1965).

## Über die Freisetzung des Überträgerstoffs aus dem Nerven in Form von Quanten (Nobel-Vortrag)<sup>[\*\*]</sup>

Von Sir Bernard Katz<sup>[\*]</sup>

Mehr als einmal bin ich gefragt worden, auf welchen gemeinsamen Nenner denn wir drei gebracht werden können, die wir uns in diesem Jahr den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin teilen. Ich glaube, die Antwort ist ziemlich einfach: Die Arbeit aller drei hat einen einzigen Ausgangspunkt, und zwar die „Entdeckungen bezüglich der chemischen Übertragung von Nervenimpulsen“, für die Henry Dale und Otto Loewi bereits 1936 einen Nobelpreis erhalten haben. Dale und seine Kollegen W. Feldberg, Marthe Vogt und G. L. Brown hatten gezeigt, daß der Impuls im motorischen Nerven trotz der Schnelligkeit und Sicherheit

der neuromuskulären Übertragung nicht nur einfach als elektrische Erregung zur Muskelfaser weitergegeben, sondern daß dabei ein chemischer Mittler eingeschaltet wird: Eine spezifische Überträgersubstanz, nämlich das Acetylcholin, wird vom Nerven freigesetzt und wirkt dann auf den Muskel ein. Dieses Konzept ist im folgenden Schema zusammengefaßt



Es war zu erwarten, daß sich dieser Vermittlungsprozeß bei näherer Untersuchung in eine Folge von Reaktionen auflösen würde, die ihrerseits aus einer Anzahl von Schritten bestehen, von denen jeder eine experimentelle Untersuchung verlangt. In diesem Vortrag möchte ich mich kurz mit bestimmten Fortschritten beschäftigen, die in den letzten zwanzig Jahren bei der Erforschung der ersten Stufe

[\*] Prof. Dr. B. Katz  
Department of Biophysics  
University College  
London WC1E 6 BT (England)

[\*\*] Copyright © The Nobel Foundation 1971. – Wir danken der Nobel-Stiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Druck dieser Übersetzung.

des Übertragungsvorganges gemacht worden sind. Es ist dies der Prozeß, der die Endigungen der motorischen Nerven befähigt, bei Ankunft eines Impulses die Überträger-substanz freizusetzen. Ich werde mich auf Untersuchungen konzentrieren, die mit der mikro-elektrophysiologischen Arbeitsweise gemacht worden sind, und ich werde mich im besonderen auf die Arbeiten mit meinen Kollegen *Paul Fatt*, *José del Castillo* und *Ricardo Miledi* beziehen, mit denen ich das Vorrecht hatte zusammenzuarbeiten<sup>[1-4]</sup>.

Es war seit vielen Jahren bekannt<sup>[5, 6]</sup>, daß die Endplattenregion der Muskelfaser, d. h. der Bereich der Oberfläche, der mit dem motorischen Nerven Kontakt hat, als empfindlicher Chemo-Detektor für eine Anzahl von Cholinestern und besonders für Acetylcholin dient. Kleine Mengen Acetylcholin, auf die Faser-Oberfläche gebracht, öffnen in der Membran Ionenkanäle, durch die dann Kationen aus der Umgebung passieren können<sup>[7]</sup>. Dies ermöglicht einen ausreichenden Stromfluß, um eine meßbare Entladung oder lokale „Depolarisation“ (d. h. Senkung des normalen Membranpotentials) der Muskelfaser zu erzeugen. Der Endplattenanteil der Muskeloberfläche wirkt wie ein chemo-elektrischer Wandler, der es uns ermöglicht, das Eintreffen kleiner Mengen Acetylcholin in Form lokaler Potentialänderungen zu registrieren.

Der Nervenimpuls setzt normalerweise soviel Acetylcholin frei, daß eine sehr große lokale Depolarisation erzeugt wird. Dieses sogenannte Endplattenpotential beträgt oft mehr als 50 mV. Es steigt schnell über die Erregungsschwelle der Muskelfaser an und setzt so eine neue, fortgeleitete Welle der Membranerregung in Gang.

Als vor etwa zwanzig Jahren *Paul Fatt* und ich diese Vorgänge mit der Methode der intrazellulären Registrierung untersuchten, stießen wir auf etwas ganz Unerwartetes. Bei

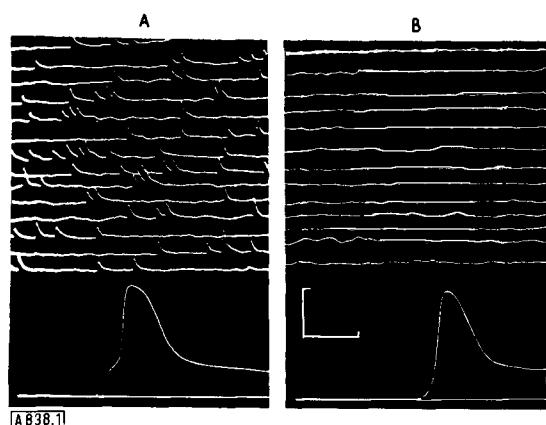


Abb. 1. Spontane „Miniatur-Endplattenpotentiale“ (aus [1]). A: Intrazelluläre Ableitung an einer Endplatte. B: Ableitung in 2 mm Entfernung in der gleichen Muskelfaser. Die oberen Bildteile wurden mit niedriger Schreibgeschwindigkeit und hoher Verstärkung aufgenommen (Eichung 3.6 mV und 46 ms); Sie zeigen die lokalisierte Spontan-Aktivität im Endplattenbereich. Die unteren Bildteile zeigen die elektrische Antwort auf einen Nervenimpuls, aufgenommen mit hoher Schreibgeschwindigkeit und geringerer Verstärkung (Eichung 50 mV und 2 ms). Der Nerv wurde zu Beginn der Aufzeichnung gereizt; A zeigt das stufenähnliche Endplattenpotential, das zu einem fortgeleiteten Aktionspotential führt; in B wird nur das Aktionspotential registriert, das zusätzlich durch 2 mm Leitung über die Muskelfaser verzögert wird. Falls nicht anders vermerkt, bedeutet in allen Abbildungen eine Ablenkung nach oben eine Potentialänderung an der Mikroelektrode zum Positiven.

Abwesenheit jeglicher Reizung ist die Endplattenregion der Muskelfaser nicht vollständig in Ruhe, sondern zeigt eine elektrische Aktivität in Form von einzelnen, in zufälliger Folge auftretenden „Miniatur“-Endplattenpotentialen. Jedes einzelne beträgt nur etwa 0.5 mV, ähnelt jedoch ansonsten dem durch einen Nervenimpuls hervorgerufenen, viel größeren Endplattenpotential: Es zeigt denselben schnellen Anstieg und langsamen Abfall und hat den Charakter eines diskreten Alles-oder-Nichts-Phänomens, allerdings mit einer viel kleineren Amplitude (Abb. 1).

Zahlreiche Experimente haben gezeigt, daß jedes Miniatur-Endplattenpotential durch das gleichzeitige Eintreffen eines großen multimolekularen Quantums Acetylcholin hervorgerufen wird, das spontan von der benachbarten Nervenendigung freigesetzt wurde. Jedes dieser Ereignisse ist in hohem Maße örtlich begrenzt und betrifft nur einen sehr kleinen Teil der synaptischen Nervenoberfläche; aufeinanderfolgende Freisetzungen bilden zeitlich und örtlich entlang der Endigung des motorischen Nerven eine zufällige Folge.

Es bleibt unter anderem die Frage nach der genauen Anzahl von Acetylcholin-Molekülen offen, die jeweils als ein Quant freigesetzt werden. Die Anzahl ist immer noch ungewiß; aufgrund neuer Abschätzungen kann man annehmen, daß in einem derartigen Paket mindestens etwa tausend Moleküle enthalten sind, möglicherweise jedoch viel mehr. Als obere Grenze gab *R. Miledi*<sup>[8]</sup>  $10^5$  Moleküle an; diese Zahl stützt sich auf die Mindestmenge von Acetylcholin, die von außen zugeführt werden mußte, um einen gleichstarken Effekt zu erzielen.

Eine der Schwierigkeiten bei der Beantwortung dieser Frage ist, daß weder die chemische Empfindlichkeit der Endplatte noch die Auflösung unseres Registriersystems groß genug sind, um die Wirkungen eines Moleküls oder weniger Moleküle Acetylcholin direkt festzustellen. Ein indirekter Weg wurde erst kürzlich von *R. Miledi* und mir<sup>[9]</sup> eingeschlagen. Wir fanden, daß eine Dauerdosis von Acetylcholin nicht nur eine meßbare Depolarisation, sondern auch eine meßbare Zunahme des Spannungsrauschens in der Endplattenregion erzeugt. Diese Experimente sind noch im Gang; eine vorläufige Analyse legt nahe, daß die elementaren „Treffer-Effekte“, die dem gleichmäßigen Acetylcholin-Potential zugrunde liegen und es statistisch aufbauen, Amplituden von Bruchteilen eines Mikrovolt haben. Diese elementare Spannungsänderung ist wahrscheinlich eine Folge der vorübergehenden Öffnung eines Ionenkanals in der Muskelmembran, die durch ein Acetylcholin-Molekül oder mehrere Acetylcholin-Moleküle hervorgerufen wird. Das Miniaturpotential ist tausendmal größer und würde also die Öffnung von tausend oder einigen tausend „Ionen-Toren“ erfordern. Diese Zahl läßt uns jedoch immer noch im Unklaren über die Anzahl von Acetylcholin-Molekülen, die als Quant von der Nervenendigung freigesetzt werden.

Die Entdeckung, daß Acetylcholin spontan von den Nervenendigungen in Form großer, viel-molekularer Pakete freigesetzt wird, gewann angesichts der folgenden Ergebnisse steigende Bedeutung:

1. Das Auftreten von Miniaturpotentialen ist weder eine Eigentümlichkeit der Nerven-Muskel-Synapse, noch ist sie

auf das cholinerge System beschränkt. Man fand sie vielmehr bei verschiedenartigen Synapsen, sowohl im peripheren als auch im Zentralnervensystem, und zwar im gesamten Tierreich. Die Miniatur-Endplattenpotentiale scheinen eine charakteristische Eigenart vieler, vielleicht aller neuronalen und neuro-effektorischen Synapsen zu sein, an denen chemische Übertragung stattfindet.

2. de Robertis und Bennett<sup>[10]</sup> sowie Palade und Palay<sup>[11]</sup> haben als wichtiges strukturelles Korrelat zu den beobachteten Erscheinungen die synaptischen Vesikeln gefunden. Diese bilden eine distinkte Population von intraaxonalen Organellen, die in der Nähe der präsynaptischen Freisetzungstellen angehäuft liegen. Neuere biochemische Untersuchungen, besonders am elektrischen Organ des Fisches Torpedo<sup>[12]</sup>, haben gezeigt, daß der größere Teil der Acetylcholin-Vorräte eines cholinergen Axons in diesen vesikulären Organellen untergebracht ist. Bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen desselben Gewebes mit der Gefrierätztechnik<sup>[13]</sup> haben sich viele Beispiele dafür gefunden, daß solche Vesikeln der präsynaptischen Membran des Axons angelagert sind und sich in den synaptischen Spalt öffnen.

3. Eine der wichtigsten Entdeckungen war, daß die Frequenz der Miniatur-Endplattenpotentiale, d.h. die Geschwindigkeit der Acetylcholin-Freisetzung, vom Membranpotential der Nervenendigung kontrolliert wird: Die Depolarisation der präsynaptischen Membran führt zu einer abgestuften Beschleunigung der Freisetzung, ohne daß sich die Größe der einzelnen „Signale“ ändert<sup>[14]</sup> (Abb. 2). Derselbe Effekt tritt auch nach Ankunft eines Aktionspotentials ein: Nach kurzer Verzögerung steigt die Frequenz der Miniatur-Endplattenpotentiale für eine kurze Zeit um mehrere Größenordnungen an und fällt dann schnell wieder auf das Ruheniveau zurück<sup>[15]</sup>. Es ergibt sich ein sehr großes synchrones Endplattenpotential, das die Erregungsschwelle der Muskelfaser überschreitet.

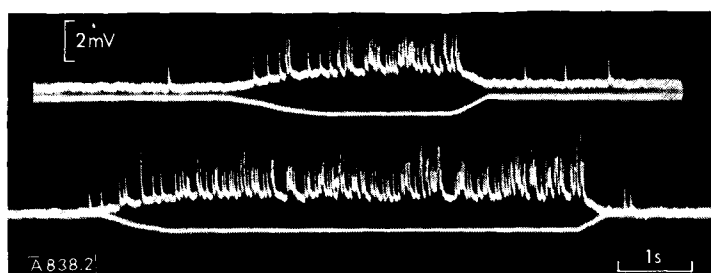


Abb. 2. Elektrische Kontrolle der Frequenz der Miniatur-Endplattenpotentiale (siehe [14]). Bei jedem Paar sind oben die Miniatur-Potentiale und unten der Strom wiedergegeben, der durch die Endigung des motorischen Axons fließt. Die Kathode wurde in die Nähe der Synapse gelegt, um die Nervenendigungen zu depolarisieren. Dies verursachte eine dramatische Erhöhung der Frequenz der Entladungen.

Es ist gut belegt, daß das normale Endplattenpotential aus einer statistischen Summe von gequantelten Komponenten besteht, die mit den spontan auftretenden Einheiten identisch sind. Der Nervenimpuls leitet effektiv nicht einen neuen Sekretionsprozeß ein, sondern er begünstigt oder, statistisch ausgedrückt, erhöht die Wahrscheinlichkeit von Ereignissen, die ohnehin mit geringer Häufigkeit vorkom-

men, d.h., anstelle von durchschnittlich einem Paket pro Sekunde werden innerhalb einer Millisekunde einige hundert Pakete der Überträgersubstanz freigesetzt.

Wie erhöht der Nervenimpuls oder, allgemeiner ausgedrückt, wie erhöht eine Depolarisation die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieses Quanten-Ereignisses? Die Än-

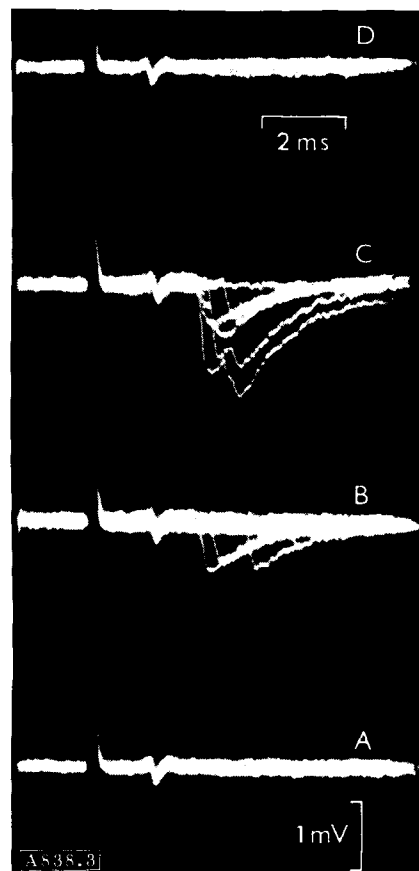


Abb. 3. Untersuchung der Nerv-Muskel-Synapse mit einer „Calcium-Mikropipette“ (aus [29]). Ein Sartorius-Muskel des Frosches wurde in eine  $\text{Ca}^{2+}$ -freie Lösung, die  $0.84 \text{ mmol/l Mg}^{2+}$  enthielt, getaucht. Eine mit  $0.5 \text{ M CaCl}_2$  gefüllte Mikropipette wurde benutzt, um fokale extrazelluläre Potentiale an einem eng umschriebenen synaptischen Punkt zu registrieren. Der Ausfluß von  $\text{Ca}^{2+}$  wurde elektrophoretisch reguliert. Die Bildteile A–D entstanden durch Überlagerung der Ergebnisse von je sechs Versuchen. In A wurde der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ausstrom durch Anlegen einer ausreichenden negativen Spannung an die Pipette verhindert; in B und C wurde dann in zwei Schritten vermindert, so daß zunehmende  $\text{Ca}^{2+}$ -Mengen ausströmen konnten; zum Schluß wurde in D die volle negative Gegenspannung angelegt, um den  $\text{Ca}^{2+}$ -Ausstrom wieder zu unterbinden. In A (kein  $\text{Ca}^{2+}$ ) folgt auf jeden Reiz mit konstanter Verzögerung ein kleines Aktionspotential in der Nervenendigung, es wird jedoch kein Überträgerstoff freigesetzt. In B (wenig  $\text{Ca}^{2+}$ ) werden einzelne Quanten des Überträgerstoffs freigesetzt; sie erscheinen mit variabler „synaptischer Verzögerung“ nach drei der sechs Reizungen. In C (mehr  $\text{Ca}^{2+}$ ) wurden nach fünf der sechs Reizungen einzelne oder vielfache Quanten des Überträgerstoffs freigesetzt, während in D (kein  $\text{Ca}^{2+}$ ) die Freisetzung wieder ausblieb.

derung des Membranpotentials allein reicht nicht aus. Damit die Depolarisation sich auswirken kann, ist die Anwesenheit von Calcium-Ionen erforderlich (Abb. 3). Wenn man die Calcium-Ionen-Konzentration fortlaufend verringert oder zunehmende Mengen eines „konkurrierenden“ Ions wie Magnesium oder Mangan zufügt, gelingt es durch Depolarisation immer weniger, die Frequenz der Miniaturpotentiale über ihren Ruhewert hinaus anzuregen. Während

der letzten sechs Jahre haben die Ergebnisse von *Miledi* und mir zur Schlußfolgerung geführt, daß in bezug auf das äußere Ionenmilieu die Anwesenheit von Calcium-Ionen die einzige unmittelbare Vorbedingung dafür ist, daß eine Depolarisation die Freigabe von Überträgerstoff bewirkt<sup>[16-18]</sup>.

Aufgrund der uns heute vorliegenden Ergebnisse kann die Reihenfolge der Ereignisse folgendermaßen beschrieben werden: Die Depolarisation öffnet spezifische „Calcium-Tore“ in der Membran der Nervenendigung – dies führt zu einem Einstrom von Calcium-Ionen (vorausgesetzt, das Membranpotential ist nicht übermäßig, d.h. bis zum Gleichgewichts-Potential des Calciums oder noch weiter verschoben)<sup>[19]</sup>. Wenn sie die innere Oberfläche der Axonmembran erreicht haben, setzen die Calcium-Ionen die „Quanten-Freisetzungsreaktion“ in Gang. Bis zu diesem Punkt der Darlegung befinden wir uns auf durch elektrophysiologische Experimente einigermaßen gut gesichertem Boden. Jenseits dieses Punktes muß ich mich auf konvergierende Ergebnisse ultrastruktureller und biochemischer Untersuchungen stützen, die alle zu einer plausiblen und wie ich glaube sehr starken Hypothese führen: Die Quanten der Überträgerstoff-Moleküle sind in synaptischen Vesikeln eingeschlossen, die häufig mit der Axonmembran kollidieren; Calcium-Ionen bewirken eine Anlagerung und lokale Fusion zwischen Vesikeln und Axonmembran, und darauf folgt eine Alles-oder-Nichts-Entleerung des Vesikelinhalts in den synaptischen Spalt. Für Forscher auf dem Gebiet der Neurosekretion ist die postulierte „Entleerung“ von Vesikeln oder von Granula mit dichtem Kern durch die Zelloberfläche ein bekannter und gut belegter Vorgang; in der heutigen Terminologie wird er gewöhnlich als „Exocytose“ beschrieben.

Wenn ich die Frage beantworten soll, wie alle diese Untersuchungen, die sich wie die biochemischen, physiologischen und cytologischen Mikrotechniken rasch fortentwickeln, unser Verständnis von der Arbeitsweise des Zentralnervensystems und seiner funktionellen Defekte beeinflussen werden, dann befinde ich mich auf schwankendem Boden. Einige Befunde legen nahe, daß bei bestimmten peripheren neuromuskulären Syndromen der motorische Impuls einen geringeren Wirkungsgrad bei der Freisetzung der Quanten hat<sup>[20]</sup>, was in etwa der experimentellen Bedingung niedriger  $\text{Ca}^{2+}$ - hoher  $\text{Mg}^{2+}$ -Konzentration entspricht. Bei anderen Formen myoneuroner Erkrankungen wurde ein „Verpackungs-Fehler“, d.h. eine unzureichende Akkumulation der Überträgersubstanz innerhalb einzelner Vesikel diskutiert<sup>[21]</sup>. Es wäre sicherlich interessant, diese Richtung weiter zu verfolgen und herauszufinden, ob ähnliche Fehler bei einigen Schäden am Zentralnervensystem auftreten.

Schließlich stellt sich noch die allgemeine Frage, ob die statistischen Schwankungen und „Unschärfen“, die unausweichlich mit dem Quantenmechanismus der Überträgerstoff-Freisetzung verbunden sind, irgendeine erkennbare Rolle bei der normalen Funktion des Zentralnervensystems spielen. *Kuno*<sup>[22]</sup> und andere haben sehr klar gezeigt, daß große gequantelte Schwankungen bei den Reaktionen von Einzelsynapsen im Zentralnervensystem vorkommen. In vielen Fällen ergab sich, daß durch einen auf ein motorisches Neuron des Rückenmarkes auftreffenden

Impuls nur wenige Pakete freigesetzt wurden, und die Voraussagbarkeit der Antwort der Synapse den statistischen Gesetzen der Poisson-Verteilung zu folgen schien. In anderen Fällen waren die Schwankungen viel kleiner, was auf einen höheren Wirkungsgrad des afferenten Impulses hindeutet, so daß durch die Nervenendigung entweder im Durchschnitt eine große Anzahl<sup>[23-25]</sup> oder mit großer Wahrscheinlichkeit eine kleine Anzahl von Paketen freigesetzt worden sein mußte. Man könnte annehmen, daß in einer „voll trainierten“ Nervenbahn quantenbedingte Schwankungen unwichtig werden, weil simultan eine große Population von synaptischen Übertragungsstellen wirksam wird. Je größer die durchschnittliche Zahl, umso glatter und voraussagbarer wird die synaptische Funktion. Große Zahlen und reibungslose Wirkungsweise müssen jedoch nicht zu allen Zeiten und in allen Bahnen die Regel sein. Versuche an der neuromuskulären Synapse haben gezeigt, daß gewisse Prozesse synaptischer Modifikation während und nach ausgedehnter Aktivität mit der Rekrutierung von Quanten verbunden sind, d.h. mit einer Erhöhung der Zahl der pro Impuls abgegebenen Pakete<sup>[26-28]</sup>. Man könnte annehmen, daß ähnliche Veränderungen während der Entwicklung und des „Trainings“ vorkommen und die synaptische Funktion sicherer machen würden, während der entgegengesetzte Trend gewissen pathologischen und degenerativen Schädigungen zugrunde liegen könnte.

Eingegangen am 15. Februar 1971 [A 838]

- [1] P. Fatt u. B. Katz, J. Physiol. 117, 109 (1952).
- [2] J. del Castillo u. B. Katz, Progr. Biophys. 6, 121 (1956).
- [3] B. Katz u. R. Miledi in: Studies in Physiology. Springer, Berlin 1965, S. 118ff.
- [4] B. Katz: The Release of Neural Transmitter Substances. Liverpool University Press 1969.
- [5] J. N. Langley, J. Physiol. 36, 347 (1907).
- [6] S. W. Kuffler, J. Neurophysiol. 6, 99 (1943).
- [7] A. Takeuchi u. N. Takeuchi, J. Physiol. 154, 52 (1960).
- [8] R. Miledi, Discovery 22, 442 (1961).
- [9] B. Katz u. R. Miledi, Nature 226, 962 (1970).
- [10] E. D. P. de Robertis u. H. S. Bennett, Fed. Proc. 13, 35 (1956).
- [11] G. E. Palade u. S. L. Palay, Anat. Rec. 118, 335 (1954).
- [12] M. Israël, J. Gautron u. B. Lesbats, C. R. Acad. Sci. Paris 266, 273 (1968).
- [13] E. Nickel u. L. T. Potter, Brain Res. 23, 95 (1970).
- [14] J. del Castillo u. B. Katz, J. Physiol. 124, 586 (1954).
- [15] B. Katz u. R. Miledi, Proc. Roy. Soc. (London) B 161, 483 (1965).
- [16] B. Katz u. R. Miledi, J. Physiol. 203, 459 (1969).
- [17] B. Katz u. R. Miledi, J. Physiol. 203, 689 (1969).
- [18] B. Katz u. R. Miledi, J. Physiol. 207, 789 (1970).
- [19] B. Katz u. R. Miledi, J. Physiol. 192, 407 (1967).
- [20] D. Elmqvist u. E. H. Lambert, Mayo Clin. Proc. 43, 689 (1968).
- [21] D. Elmqvist, W. W. Hofmann, J. Kugelberg u. D. M. J. Quastel, J. Physiol. 174, 417 (1964).
- [22] M. Kuno, J. Physiol. 175, 81 (1964).
- [23] R. E. Burke u. P. G. Nelson, Science 151, 1088 (1966).
- [24] E. Eide, L. Fedina, J. Jansen, A. Lundberg u. L. Vyklicky, Nature 215, 1176 (1967).
- [25] M. Kuno u. J. T. Miyahara, J. Physiol. 201, 465 (1969).
- [26] J. del Castillo u. B. Katz, J. Physiol. 124, 574 (1954).
- [27] R. Miledi u. R. E. Thies, J. Physiol. 192, 54 P (1967).
- [28] B. Katz u. R. Miledi, J. Physiol. 195, 481 (1968).
- [29] B. Katz u. R. Miledi, Proc. Roy. Soc. (London) B 161, 496 (1965).