

## Informations - Informationen - Informazioni - Notes

### STUDIORUM PROGRESSUS

#### Das Na-Transportsystem während der Erregungsprozesse am Ranvier-Knoten isolierter markhaltiger Nervenfasern\*

Von HANS-CHRISTOPH LÜTTGAU<sup>1</sup>

a) *Methodik.* Die Aktionspotentiale einzelner Ranvier-Knoten isolierter markhaltiger Nervenfasern des Frosches (*R. esculenta*) wurden nach der Methode von TASAKI und FRANK<sup>2</sup> mit einer Kathodenfolger-Vorstufe (ein imperativer Vorsatz mit positiver Rückkopplung von TÖNNIES<sup>3</sup>, dessen Zeitkonstante bei einem Präparatwiderstand von 70 bis 100 M  $\Omega$  etwa 80–120  $\mu$ s betrug) und einem Gleichspannungsvorverstärker (Cossor Modell 1430) abgeleitet und auf dem Schirm eines Oszillographen sichtbar gemacht (Dumont Typ 304A). Zur elektrischen Reizung diente ein Doppelreizgerät von TÖNNIES. Weitere Angaben über die Präparation der Einzelfaser, über Brückenisolatoren, Elektroden und physiologische Lösungen (TASAKI-RINGER) sind in einer älteren Arbeit enthalten<sup>4</sup>.

Auf der Abbildung 1 ist ein typisches Aktionspotential eines Ranvier-Knotens nach Fernreizung am Nervenstamm zu sehen. Der Nachbarknoten wurde durch eine 0,3%ige Kokainlösung narkotisiert. Die absolute Grösse des Aktionspotentiales beträgt nach Messungen von HUXLEY und STÄMPFLI<sup>5</sup> 116 mV, so dass mit der hier verwendeten Methode etwa  $\frac{4}{5}$  des Potentiales «aussen» abgegriffen wurden. Darunter befindet sich das durch Vorsatz eines RC-Gliedes (200 pF, 100 k  $\Omega$ ) elektronisch differenzierte Potential. Die Ausschläge geben die maximalen Steilheiten der deutlich hervortretenden einzelnen Phasen des Aktionspotentiales an.

b) *Die einzelnen Phasen des Aktionspotentiales.* Das Aktionspotential der markhaltigen Nervenfaser setzt sich aus einzelnen Phasen zusammen, die nach der Ionentheorie der Erregung (HODGKIN<sup>6</sup>) und den von HODGKIN und HUXLEY<sup>7</sup> sowie WEIDMANN<sup>8</sup> entwickelten Vorstellungen über das Na-Transportsystem einer Analyse zugänglich werden. Die Abbildung 2 zeigt ein mononodales Aktionspotential eines isolierten Ranvier-Knotens unter normalen Versuchsbedingungen nach direkter Reizung. Die einzelnen Phasen des Potentiales sind entsprechend einem Vorschlag von CORABOEUF und WEIDMANN<sup>9</sup> für

\* Eine vorläufige Mitteilung erfolgte auf der Tagung des Schweiz. Vereins für Physiologie usw. in Fribourg 1956. *Helv. physiol. Acta* **14**, C35–36 (1956).

<sup>1</sup> Physiologisches Institut der Universität Bern (Hallerianum), zur Zeit Department of Biophysics, University College, Gower Street, London W.C.1.

<sup>2</sup> I. TASAKI und K. FRANK, Amer. J. Physiol. **182**, 572 (1955).

<sup>3</sup> Laboratorium für Elektrophysik, Schöneck-Strasse 10, Freiburg i. Br.

<sup>4</sup> H. C. LÜTTGAU, Pflügers Arch. **262**, 244 (1956).

<sup>5</sup> A. F. HUXLEY und R. STÄMPFLI, J. Physiol. **112**, 476 (1951).

<sup>6</sup> A. L. HODGKIN, Biol. Rev. **26**, 339 (1951).

<sup>7</sup> A. L. HODGKIN und A. F. HUXLEY, J. Physiol. **116**, 497 (1952).

<sup>8</sup> S. WEIDMANN, J. Physiol. **129**, 568 (1955).

<sup>9</sup> E. CORABOEUF und S. WEIDMANN, Helv. physiol. Acta **12**, 32 (1954).

die Purkinje-Faser mit den Ziffern 0–4 bezeichnet werden. Der steile Anstieg ist die Phase 0 und der langsame fast exponentielle erste Abfall die Phase 1. Unter anomalen Bedingungen schiebt sich an dieser Stelle ein Plateau

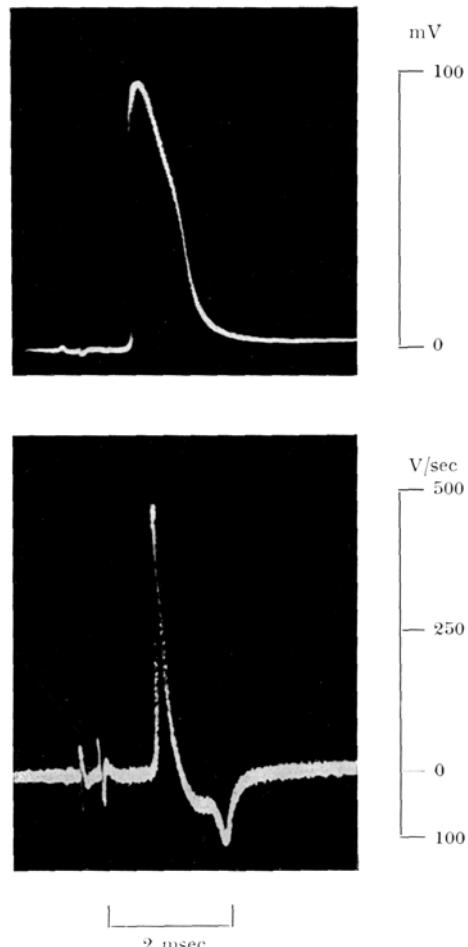


Abb. 1. Aktionspotential (oben) und differenziertes Aktionspotential (unten) eines Ranvier-Knotens nach Fernreizung am Nervenstamm (Beschreibung im Text).

(Phase 2, Abb. 7) ein. Danach fällt das Potential plötzlich steil ab, Phase 3, und nur ein negatives Nachpotential von einigen Millivolt bleibt noch für einige Millisekunden bestehen. Da eine Reihe von Untersuchungen dafür sprechen, dass die K-Permeabilität sich an der markhaltigen Nervenfaser während der Erregung nicht oder nur wenig ändert (TASAKI und FREYGANG<sup>10</sup>). Für die Purkinje-Faser liegen ähnliche Untersuchungen vor (WEIDMANN<sup>11</sup>), so erscheint es berechtigt, die einzelnen Phasen des Aktionspotentiales mit Vorgängen im Na-Transportsystem in Beziehung zu bringen. Was versteht man unter dem Begriff Na-Transportsystem? Der Tabelle ist zu entnehmen, dass der Radius des hydrati-

<sup>10</sup> I. TASAKI und W. H. FREYGANG Jr., J. Gen. Physiol. **39**, 211 (1955).

<sup>11</sup> S. WEIDMANN, Amer. J. Physiol. **183**, 671 (1955).

Ionenradien (nach STEINBACH<sup>12</sup>)

	Radius des hydratisierten Ions	Radius des Ions im Kristallgitter
K <sup>+</sup>	1,98 Å	1,33 Å
Na <sup>+</sup>	2,56 Å	0,96 Å
Li <sup>+</sup>	3,09 Å	0,61 Å
Ca <sup>++</sup>	(4,8) Å	0,99 Å
Mg <sup>++</sup>	(5,2) Å	0,65 Å
Cl <sup>-</sup>	1,93 Å	1,81 Å

sierter K-Ions kleiner als der des Na ist. Stellt man sich die erregbare Membran als Porenmembran vor, welche das K-Ion gerade hindurchlässt, so wird damit das Ruhe-K-Potential verständlich. Unverständlich bleibt jedoch die Zunahme der Na-Permeabilität und die Ausbildung des Na-Potentials während der Erregung bei gleichbleibender K-Permeabilität. Die Physiologen denken deshalb an ein spezifisches Transportsystem, mit dem Na

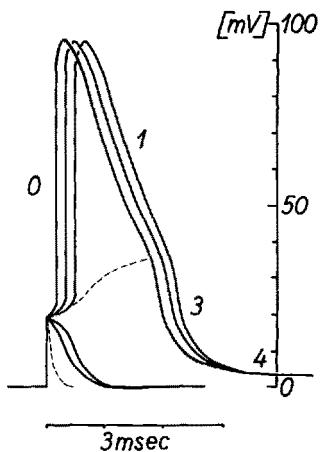


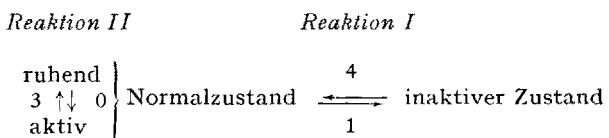
Abb. 2. Unter- und überschwellige Potentiale von einem isolierten Ranvier-Knoten nach direkter Reizung mit einem Rechteckimpuls von  $30 \mu s$  Dauer und Schwellenstärke. Obere gestrichelte Linie: Verschiebung des Schwellenpotentials während der Erregung. Untere gestrichelte Linie: Dauer des «passiven» Potentiales.

durch die Membran geschafft werden kann. So wurden von KROGH<sup>13</sup>, HODGKIN und KATZ<sup>14</sup>, HODGKIN, HUXLEY und KATZ<sup>15</sup> sowie HODGKIN und HUXLEY<sup>16</sup> und anderen Vorstellungen über Na-Transportsysteme entwickelt. Es ist bisher jedoch nicht gelungen, diesen Hypothesen eine experimentelle Grundlage zu geben und die biochemische Struktur solcher Träger aufzuklären. Die Schwierigkeiten sind deshalb besonders gross, weil bis jetzt auch keine unmittelbar brauchbaren Modelle für spezifische Träger vorliegen. Dazu kommt, dass man mit elektrophysiologischen Methoden immer nur feststellt, ob ein Ionentransport stattfindet, nicht jedoch, wie er vor sich geht. Man kann also nur die Zustandsformen des

Transportsystems direkt messen, das heißt, um allgemein bekannte Begriffe zu verwenden, man kann sagen, ob das System refraktär, aktivierbar oder aktiv ist. Im folgenden Teil sollen nun diese Zustandsformen genauer analysiert werden. Ihr Zusammenspiel in Abhängigkeit von der Grösse des Membranpotentiales lässt sich auf zwei einfache Gleichungen zurückführen. Diese Darstellung hat zunächst vor allen Dingen didaktischen Wert, da sie eine übersichtliche Beschreibung des Aktionspotentiales und der Erregungsgrößen ermöglicht. Andererseits liefert sie eine geeignete Grundlage für eine weitere Erforschung der «Natur» des Transportsystems.

HODGKIN und HUXLEY<sup>7</sup> sowie WEIDMANN<sup>17</sup> konnten an der Riesen-Nervenfaser des Tintenfisches und an der Purkinje-Faser zeigen, dass die Na-Leitfähigkeit der Membran während der Erregung eine Funktion des Membranpotentiales ist. Erhöhung bedeutet Vergrösserung der Leitfähigkeit während des Aktionspotentiales, Erniedrigung eine Verminderung. Bei plötzlichen Membranpotentialänderungen stellt sich die jeweilige neue Grösse der Leitfähigkeit mit einer Zeitkonstanten von einigen Millisekunden ein. Ähnliche Untersuchungen wurden jetzt von mir an der markhaltigen Nervenfaser durchgeführt. Es wurde das Membranpotential mit einem Rechteckimpuls von 20 ms Dauer (Vorimpuls) verschoben und anschliessend mit einem Testimpuls von Schwellenstärke das Aktionspotential ausgelöst und die maximale Anstiegssteilheit bestimmt, die ein Mass für die Permeabilität der Membran für Na darstellt (HODGKIN und KATZ<sup>14</sup>). Abbildung 3. Auf der Abszisse ist bei dieser Abbildung die durch den Vorimpuls verursachte abgreifbare Potentialänderung aufgetragen, auf der Ordinate die abgegriffene maximale Anstiegssteilheit. Man erhält so eine charakteristische Sättigungskurve. Durch Erhöhung des Membranpotentiales wird eine 10%ige Erhöhung der Na-Leitfähigkeit erreicht, wobei dieser Sättigungswert der vollständigen «Bereitstellung» des Na-Transportsystems für den Erregungsprozess entspricht. Bei Erniedrigung des Ruhepotentiales nimmt die Na-Leitfähigkeit in einem grossen Bereich praktisch linear mit dem Potential ab.

Die hier beschriebenen langsam Leitfähigkeitsänderungen in Abhängigkeit vom Membranpotential werden nur messbar, wenn das Aktionspotential ausgelöst wird, das heißt, es werden bei dieser Reaktion nur Träger bereitgestellt (I. Reaktion). Erst die zweite Reaktion, nämlich die schnelle und lawinenartige Aktivierung der bereitgestellten Träger während der Erregung, deckt die Veränderungen durch die Reaktion I auf. Um diese beiden Reaktionen deutlich herauszustellen, habe ich das Schema über die Zustandsformen des Na-Transportsystems von WEIDMANN<sup>8</sup> wie folgt umgeschrieben (die arabischen Ziffern bezeichnen die Phasen des Aktionspotentiales):



Die Reaktion I Normalzustand  $\rightleftharpoons$  inaktiver Zustand ist vom Membranpotential abhängig und hat eine grosse Zeitkonstante. Es stellt sich für jedes Membranpotential ein Gleichgewicht ein (Abbildung 3). Der inaktive Träger kann kein Natrium transportieren, und der normale

<sup>12</sup> H. B. STEINBACH, in: *Modern Trends in Physiology and Biochemistry* (Academic Press Inc., Publishers, New York 1952), p. 173.

<sup>13</sup> A. KROGH, Proc. Roy. Soc. [B] 133, 140 (1946).

<sup>14</sup> A. L. HODGKIN und B. KATZ, J. Physiol. 108, 37 (1949).

<sup>15</sup> A. L. HODGKIN, A. F. HUXLEY und B. KATZ, Arch. Sci. Physiol. 3, 129 (1949).

<sup>16</sup> A. L. HODGKIN und A. F. HUXLEY, J. Physiol. 117, 500 (1952).

<sup>17</sup> S. WEIDMANN, J. Physiol. 127, 213 (1955).

Träger liegt in zwei Formen vor. Entweder ruhend, das heisst kein Na transportierend, aber aktivierbar oder aktiv, das heisst Na transportierend. Das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Formen ist ebenfalls abhängig vom Membranpotential. Es stellt sich jedoch (ohne künstliches Festhalten des Potentiales mit negativer Rückkopplung) keine Zwischenstufe ein. Die normalen Träger sind entweder praktisch alle aktiv (während der Erregung) oder sie ruhen (bei normalem Ruhepotential).

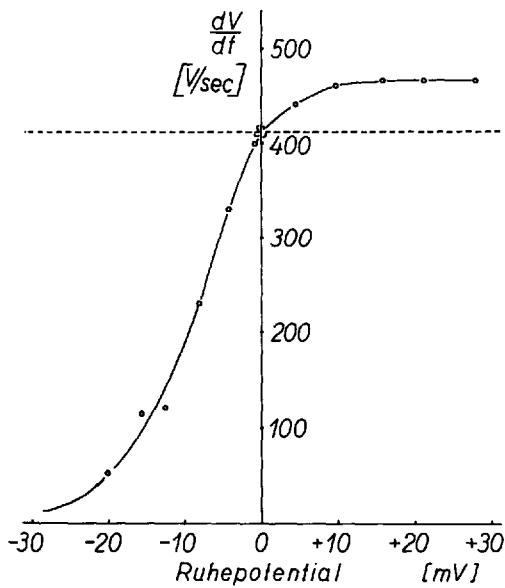


Abb. 3. Die maximale Anstiegssteilheit des Aktionspotentiales (Ordinate) in Abhängigkeit vom Membranpotential (Abszisse). Dauer des Vorimpulses: 20 ms (aufgetragen sind die abgegriffenen Absolutwerte).

Das hängt damit zusammen, dass eine Membranpotentialerniedrigung einen Na-Strom verursacht, der selbst wieder die Membran weiter depolarisiert usw. Während der Erregung geschehen nach dieser Vorstellung folgende Vorgänge: ein überschwelliger Reiz wandelt innerhalb kurzer Zeit alle ruhenden in aktive Träger um. Das Ruhe(K)potential bricht zusammen, und es bildet sich das Aktions(Na)potential aus (Phase 0). Durch diese Potentialveränderung kommt es zu einer Verschiebung des Gleichgewichtes normaler Träger  $\rightleftharpoons$  inaktiver Träger in Richtung inaktiver Träger. Sie verläuft jedoch so langsam, dass sie praktisch erst nach der vollständigen Aktivierung wirksam wird. Damit nimmt auch die Zahl der aktiven Träger ab, und das Membranpotential verschiebt sich wieder in Richtung K-Potential (Phase 1). Dieser Prozess wird unterbrochen, wenn die Schwelle für die Reaktion aktiv  $\rightleftarrows$  ruhend erreicht wird, und alle aktiven Träger in den ruhenden Zustand überführt werden, wobei sich der Prozess durch die Zunahme des Ruhepotentiales selbst beschleunigt (Phase 3). Damit ist das alte Ruhepotential praktisch wieder erreicht und es kommt während der Phase 4 (Refraktärzeit) zur Umwandlung von inaktiven Trägern in normal-ruhende, bis sich das alte Gleichgewicht wieder eingestellt hat.

Dieses Bild der Zustandsänderungen im Na-Transportsystem wird bestätigt durch Potentialmessungen unter verschiedenen Bedingungen, über die in den folgenden Abschnitten noch berichtet werden soll. Der Einfachheit halber werde ich oft nur von «Trägern» statt korrekt von den Zustandsformen des Transportsystems sprechen.

Es sei jedoch betont, dass damit nichts über die Biochemie oder physikalische Chemie des Transportsystems ausgesagt werden soll.

c) *Die Reizschwelle*. Die Vorgänge, die zur Auslösung eines Aktionspotentiales führen, sind auf der Abbildung 2 zu sehen. Es wurden sehr kurze Rechteckreizimpulse von Schwellenstärke auf die Faser gegeben und mehrere Oszillogramme übereinanderphotographiert. Dreimal war der Reiz überschwellig, und es kam zur Auslösung des Aktionspotentiales. Zweimal war er unterschwellig, und es blieb bei der unterschwülligen Erregung. Die Schwellenbedingungen lassen sich klarer herausarbeiten, wenn man eine Darstellung wählt, bei der auf der Ordinate  $dV/dt$  und auf der Abszisse das Membranpotential aufgetragen wird. Eine solche Schreibweise wurde bereits von HODGKIN, HUXLEY und KATZ<sup>15</sup> verwendet. Die hier gegebene unterscheidet sich nur dadurch, dass die künstlich durch den Rechteckimpuls erzwungene Membranpotentialänderung von der durch den Na-Einstrom hervorgerufenen «aktiven» Potentialabnahme subtrahiert wurde. Zur Trennung der beiden Komponenten wurde angenommen, dass die künstlich verursachte Depolarisation mit einer Zeitkonstanten von 100  $\mu$ s zurückgeht, falls kein Na in der Aussenlösung ist und damit kein aktiver Einstrom von Ionen erfolgen kann. Bei einigen Versuchen war die Latenzzeit zwischen Reiz und Aktivität so gross, dass sich beide Vorgänge praktisch nicht überlagerten und die Umzeichnung der Kurven direkt vorgenommen werden konnte. Besonders übersichtlich sind aus diesem Grunde die Schwellenprozesse bei der Anodenöffnungserregung des Nerven oder bei spontanen Aktionspotentialen, zum Beispiel der Purkinje-Faser, weil hier die Aktivierung des Na-Transportsystems nicht durch eine von aussen erzwungene Depolarisation eingeleitet wird.

Aus der Abbildung 4 ersieht man, dass nach unterschwülligen Reizen das Membranpotential abnimmt und die Geschwindigkeit der Potentialabnahme, das heisst der durch aktivierte Na-Träger bedingte Nutzeinwärtsstrom positiver Ionen, ein Optimum durchläuft. Nach Schwellenreizen geschehen zunächst dieselben Vorgänge mit etwas grösserer Geschwindigkeit und stärkerer Potentialabnahme. Bei einem bestimmten Potential wird die Nulllinie fast wieder erreicht, das heisst der Auswärtsstrom wird wieder fast so gross wie der Einwärtsstrom.

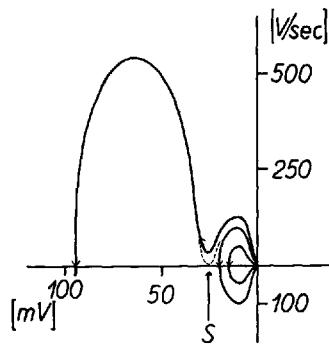


Abb. 4. Die Spannungsänderung mit der Zeit  $dV/dt$  (Ordinate) in Abhängigkeit vom Membranpotential (Abszisse). Umzeichnung der Abbildung 2. S = Schwellenpotential (Erklärung im Text).

Im Gegensatz zur unterschwülligen Erregung, bei der die Nulllinie überschritten wird und das System beschleunigt in den Ruhezustand zurückkehrt, wird jetzt der labile Zu-

stand (FRANCK<sup>18</sup>) in entgegengesetzter Richtung überwunden und das Aktionspotential beginnt. Am «Schwellenpotential» genügt ein geringfügiges Überwiegen des Einwärtsstromes gegenüber dem Auswärtsstrom, um die Erregung lawinenartig auszulösen. Bei normalem Ruhepotential ist das nicht der Fall. Es muss erst durch eine künstliche Depolarisation das instabile Potential (Schwellenpotential) erreicht werden. An der markhaltigen Nervenfaser liegt dies zwischen  $-15$  und  $-25$  mV, bezogen auf das Ruhepotential. Es ist abhängig von der Na-Konzentration, vom Zustand des Transportsystems und einer Reihe weiterer Faktoren.

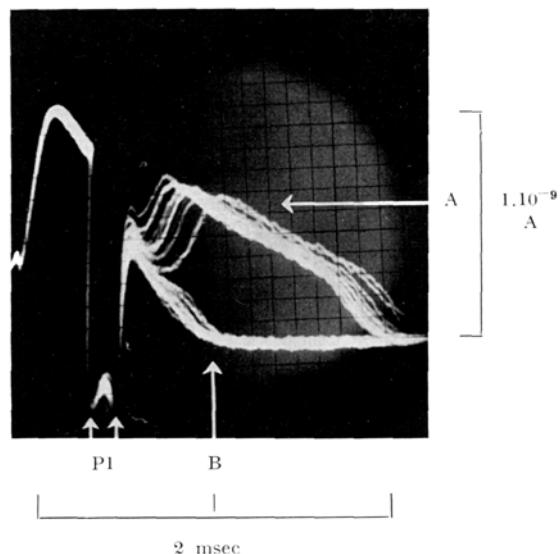


Abb. 5. Unterbrechung eines Aktionsstromes durch einen positiven Impuls (P1) von Schwellenstärke. Übereinanderphotographierte Serie von unter- (A) und überschwelligem (B) Repolarisationen. Eingangswiderstand des Vorverstärkers bei diesem Versuch:  $1 \text{ M}\Omega$ .

Im Jahre 1951 wurde von WEIDMANN<sup>19</sup> an der Purkinje-Faser des Herzens die Alles-oder-Nichts-Repolarisation entdeckt. Dieses Phänomen, das TASAKI<sup>20</sup> 1956 auch an der isolierten markhaltigen Nervenfaser beobachtete, steht im engen Zusammenhang mit der Reizschwelle und soll deshalb an dieser Stelle an Hand eigener Versuche besprochen werden.

Während des Aktionspotentiales wurde ein kurzzeitiger positiver Rechteckimpuls (Einwärtsstrom am untersuchten Knoten) auf die Faser gegeben und damit das Membranpotential künstlich für kurze Zeit in Richtung Ruhepotential verschoben. Auf der Abbildung 5 sind die Folgen dieser Potentialverschiebung zu beobachten. Der überlagerte positive Impuls besass gerade «Schwellenstärke». Teilweise wurde das Potential unterbrochen, teilweise fortgesetzt. Man erkennt deutlich den Alles-oder-Nichts-Charakter der Repolarisation. Zwischenstufen sind bei den vielen übereinanderphotographierten Oszillogrammen nicht zu entdecken. Mit Hilfe eines solchen Testimpulses ist man also in der Lage, auch während der Phasen 1 und 2 das Schwellenpotential (labiles Potential) zu messen. Es verschiebt sich, auf der

Abbildung 2 mit Strichen angedeutet, von etwa  $-18$  auf  $-28$  mV, bezogen auf das Ruhepotential. Welche Zustandsänderungen im Na-Transportsystem liegen diesem Phänomen zugrunde? Ein kurzer positiver Impuls verschiebt nach den im Abschnitt b entwickelten Vorstellungen das Gleichgewicht aktiv  $\rightleftharpoons$  ruhend in Richtung ruhend, während das Gleichgewicht normal  $\rightleftharpoons$  inaktiv während kurzer Zeiten praktisch nicht beeinflusst wird. Ist der Impuls stark genug, so wird verfrüh die Phase 3 des Aktionspotentiales eingeleitet und das Potential unterbrochen. Ist der Impuls unterschwellig, so werden alle in den ruhenden Zustand überführten Träger wieder aktiv (dieser Prozess der Aktivierung ist auf der Abbildung sehr gut zu sehen), und das alte Potential wird fortgesetzt. Man sollte besser sagen, es wird ein neues Potential ausgelöst, um anzudeuten, dass es sich hier um dieselben Vorgänge wie an der Reizschwelle handelt. Dieses neue Potential hat natürlich nicht die volle Grösse, da während der Phase 1 des alten Potentiales bereits normale Träger inaktiviert worden sind. Es erreicht etwa die Grösse des alten Potentiales vor der Unterbrechung, da sich während des positiven Impulses das Gleichgewicht normal  $\rightleftharpoons$  inaktiv praktisch nicht verschiebt.

d) Die Refraktärzeit. Sofort nach einer Erregung ist der Ranvier-Knoten refraktär. Es lassen sich auch mit starken Auswärtsströmen nur kleine unterschwellige Potentiale auslösen. Mit grösserem zeitlichen Abstand vom letzten Aktionspotential werden zunächst die unterschwelligen Erregungen grösser, schliesslich werden auch überschwellige Prozesse wieder möglich, so dass kleine und zum Schluss immer grössere Aktionspotentiale mit Alles-oder-Nichts-Charakter auslösbar werden, und nach etwa  $15-20$  ms ist das normale Aktionspotential wieder da. Auf der Abbildung 6 sind diese Vorgänge nebeneinander dargestellt (jedoch ohne die unterschwelligen Potentiale). Die Aufnahme wurde gewonnen, indem bei offener Kamera mit einer Frequenz von  $8 \text{ Hz}$  zwei Impulse den Knoten erregten und der zweite gegen den ersten zeitlich verschoben wurde.

Die Vorgänge während der Refraktärzeit lassen sich nach der im Abschnitt b entwickelten Vorstellung über die Zustandsformen des Na-Transportsystems wie folgt beschreiben: Während der Phasen 1 bis 3 verschiebt sich

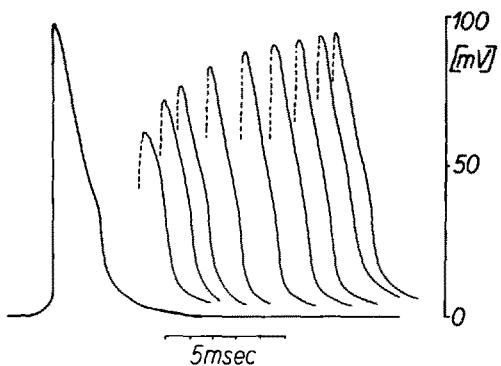


Abb. 6. Aktionspotentiale während der Refraktärzeit an einem isolierten Ranvier-Knoten (Beschreibung im Text).

das Gleichgewicht normaler Träger  $\rightleftharpoons$  inaktiver Träger fortlaufend in Richtung inaktiv. Damit wird die Repolarisationsschwelle erreicht, und das Potential kehrt in den Ruhezustand zurück. Die Zahl der normalen Träger ist jetzt so klein, dass keine neuen Aktionspotentiale

<sup>18</sup> U. F. FRANCK, Progress in Biophysics 6, 171 (1956) (Pergamon Press London).

<sup>19</sup> S. WEIDMANN, J. Physiol. 115, 227 (1951).

<sup>20</sup> I. TASAKI, J. Gen. Physiol. 39, 337 (1956).

ausgelöst werden können. Während der Phase 4 verschiebt sich jedoch das Gleichgewicht normal  $\rightleftharpoons$  inaktiv in Richtung normal zum Ausgangswert vor der Erregung. Die zunehmende Grösse des Aktionspotentiales auf der Abbildung 6 zeigt so gewissermassen die Zeitkurve dieser Reaktion an.

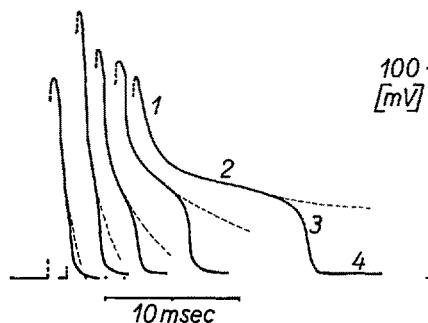


Abb. 7. Veränderungen des monodromal Aktionspotentiales mit der Zeit nach Ersatz der Ringer-Lösung durch eine Lösung von 5% NaCl.

TASAKI<sup>21</sup> berichtete 1950, dass eine 5%ige NaCl-Lösung am Ranvier-Knoten eine enorme Verlängerung des Aktionspotentiales verursacht. Ich habe im vergangenen Jahr diese Untersuchungen aufgegriffen, um nach den Ursachen dieser Verlängerung zu suchen. Die Ergebnisse sollen hier angefügt werden, da sie im engen Zusammenhang mit der Refraktärzeit stehen. Nach Zusatz der NaCl-Lösung nehmen zunächst Anstiegssteilheit und Amplitude des Aktionspotentiales – wie es nach der Ionentheorie der Erregung zu erwarten ist – zu. Innerhalb der folgenden Sekunden nehmen beide Größen jedoch wieder ab. Der Widerstand der Membran, gemessen als Elektrotonuspotential, sinkt, und zwischen der ersten und dritten Phase des Aktionspotentiales schiebt sich ein Plateau von vielen Millisekunden Dauer ein. Das Potential ähnelt jetzt sehr dem einer Purkinje-Faser (Abb. 7). Während der Plateauphase ändert sich der Membranwiderstand nicht. Man kann deshalb annehmen, dass sich während dieser Zeit weder die K- noch Na-Permeabilität ändert, und man bekommt den Eindruck, dass hier für einige Millisekunden ein instabiles Gleichgewicht im Na-Transportssystem existiert. Die Refraktärphase verhält sich nach solchen Plateaupotentialen sehr eigenartig. Während nämlich nach einem normalen Aktionspotential eine absolute Refraktärzeit von etwa 1 ms gemessen wird, kann man jetzt schon, bevor das Membranpotential ganz zum Ruhewert zurückgekehrt ist, wieder kleine und kurzzeitige Aktionspotentiale auslösen, die bereits Alles-oder-Nichts-Charakter haben (vgl. HENATSCH *et al.*<sup>22</sup>).

Die Ergebnisse möchte ich in folgender Weise interpretieren: bei Na-Zusatz wird die Reaktion normal  $\rightleftharpoons$  inaktiv, die zuerst praktisch mit normaler Geschwindigkeit verläuft, plötzlich bei einem Potential von 60 bis 40 mV (bezogen auf das Ruhepotential) abgestoppt und schreitet danach nur sehr langsam voran, so dass sich ein Plateau einschiebt, bevor die Schwelle für die Reaktion 3 erreicht wird. Bei länger dauernder Einwirkung von NaCl wird das Potential immer länger und auch noch etwas kleiner, bis die Schwelle für die Reaktion 3 überhaupt nicht mehr erreicht wird. Dieser Effekt ist rever-

sibel, wenn man die NaCl-Lösung durch Ringer-Lösung ersetzt.

Eine absolute Refraktärzeit wird nach den vorgetragenen Vorstellungen über das Na-Transportssystem nur verständlich, wenn man annimmt, dass auch nach Überschreiten der Repolarisationsschwelle die Reaktion normal  $\rightleftharpoons$  inaktiv noch eine kurze Zeit weiterläuft. Auf der Abbildung 7 sind die Phasen 1 und 2 durch gestrichelte Linien weitergeführt worden. Diese Linien sollen andeuten, wie das Potential verlaufen würde, wenn keine Schwelle vorhanden wäre und die Inaktivierung mit gleicher Geschwindigkeit fortgesetzt würde. An einem normalen Potential geht danach die Inaktivierung noch kräftig weiter (absolute Refraktärzeit), während sie an einem Potential mit Plateau bereits zum Stillstand (Gleichgewicht der Reaktion!) gekommen ist und damit sofort nach dem Potential wieder überschwellige Erregungen ausgelöst werden können.

#### Nachtrag während der Korrektur

1. Von STÄMPFLI<sup>23</sup> und KILB und STÄMPFLI<sup>24</sup> wurde kürzlich eine praktische Vorrichtung zur Membranpotentialmessung an einzelnen bespülten Ranvierschen Schnürringen in Ruhe und Erregung beschrieben, auf die im Zusammenhang mit der hier verwendeten Methode von TASAKI und FRANK<sup>2</sup> hingewiesen werden soll.

2. Die Abhängigkeit der maximalen Anstiegssteilheit des Aktionsstromes vom Ruhepotential an isolierten Nervenfasern wurde von ULRICH<sup>25</sup> untersucht. Seine Ergebnisse stimmen mit den hier vorliegenden Experimenten überein.

Herrn Prof. Dr. A. von MURALT und Herrn Privatdozent Dr. S. WEIDMANN danke ich für wertvolle Hinweise bei der Durchsicht des Manuskriptes und Fräulein T. TROMMEL für ihre sorgfältige Hilfe bei den Versuchen.

#### Summary

(1) An attempt is made to interpret the action potential of medullated nerve fibres of the frog in terms of permeability changes to Na ions.

(2) In keeping with a suggestion by HODGKIN and HUXLEY, the following assumptions are made: (a) a carrier system is responsible for transporting Na ions across the nodal membrane; (b) in a resting fibre (high membrane potential) its transport capacity is small; (c) depolarization has a dual effect on the transport system, namely activation of carrier groups as a quick reaction and inactivation of the whole system as a slower reaction.

(3) The following experimental observations are interpreted on the ground of these assumptions: threshold for depolarization, threshold for repolarization, absolute and relative refractory period, alteration of the action potential on application of a hypertonic (5%) NaCl solution.

<sup>21</sup> I. TASAKI, J. Neurophysiol. 13, 177 (1950).

<sup>22</sup> H. D. HENATSCH, M. LOSS und N. MÖHL, Pflügers Arch. 262,

562 (1956).