

Das apolaritäre Prinzip der Mittelfrequenz-Reizung

Von OSCAR A. M. WYSS

Physiologisches Institut der Universität Zürich

Bisher wurde jede Art elektrischer Reizung auf das von PFLÜGER¹ erstmals klar formulierte «electropolare Erregungsgesetz» zurückgeführt. Während aber PFLÜGER dieses Gesetz für den konstanten Strom aufgestellt hatte und ursprünglich noch der Ansicht war, dass es für Induktionsströme nicht gelte, indem diese den Nerven auf seiner ganzen Länge zu erregen vermöchten, wurde von FICK² die Gültigkeit dieses Gesetzes auch für Induktionsströme eindeutig nachgewiesen. Der analoge Nachweis wurde in der Folgezeit immer und immer wieder für jede neue Form der elektrischen Reizung erbracht, wie speziell für diejenige mit Kondensatorentladungen oder mit Wechselströmen, neuerdings auch für diejenige mit kurzen gleitpiegelsymmetrischen Wechselimpulsen (Wyss³). In der Tat konnten während über hundert Jahren alle Erscheinungen der elektrischen Reizung mit diesem «polaren Erregungsgesetz» in Einklang gebracht werden, und es ist sehr wohl verständlich, dass gegen jeden Versuch, in die Phänomenologie der elektrischen Reizung für gewisse besondere Fälle ein andersartiges Prinzip einzuführen und unter Beweis zu stellen, vornehmlich von kompetenter Seite ernstgemeinte Bedenken erhoben und ablehnende Haltungen eingenommen werden!

Das polare Erregungsgesetz besagt zwei Dinge: Erstens die Tatsache, dass die Erregung von den Reizpolen ausgeht, d.h. von den Stromaustritt- bzw. -eintrittstellen, und in diesem Sinne ist auch das Attribut «polar» gerechtfertigt. Zweitens die meistens in den Begriff des «polaren» miteinbezogene Tatsache, dass beim Schliessen des Reizkreises bzw. des Reizstromes der Stromaustrittspol (Kathode), beim Öffnen der Stromeintrittspol (Anode) den wirksamen, d.h. erregungsauslösenden Reizort darstellt. Hiefür ist aber die Bezeichnung «polar» nicht ausreichend. Ausser den «Polen» ist auch die «Polarität» mit Bezug auf diese beiden Pole, die «Polarität im Reizkreis» massgebend. Das «polare Erregungsgesetz» wird folgerichtig zum «polaritären Reizgesetz»: die erregungsauslösende Wirkung elektrischer Ströme beruht, phänomenologisch betrachtet, auf einem «polaritären Reizprinzip».

Gemäss der heute allgemein anerkannten Begriffsbestimmung ist der Ausdruck «Erregungsgesetz» durch «Reizgesetz» zu ersetzen. Denn was hier als «polaritär» bezeichnet wird, bezieht sich auf den elektrischen Strom als Reiz, d.h. auf die Phänomenologie der elektrischen Vorgänge im Reizkreis und keineswegs auf die Kinetik des Erregungsvorganges, dem eine eigene «Polarität» als substratgebundene Eigenschaft zukommt. Dass zwischen diesen beiden Begriffen von «Polarität» ganz bestimmte, für die Erklärung des Reizmechanismus entscheidende Beziehungen bestehen, soll nicht übersehen werden, macht aber die Forderung nach einer begrifflichen Abgrenzung zwischen reizphysiologischer Phänomenologie und Kinetik der Erregungsauslösung keineswegs hinfällig.

Das polaritäre Reizprinzip ist somit streng auf die Phänomenologie der elektrischen Reizung zu beziehen, d.h. auf die Gesetzmässigkeiten, denen die elektrischen Vorgänge im Reizkreis, die für die Reizwirkung massgebend sind, unterliegen. Dabei bedeutet «Reizkreis» denjenigen kleinsten Teilkreis der gesamten elektrischen Anordnung, in welchem das Reizobjekt als Leiter eingeschaltet ist. Auf die elektrischen Vorgänge in diesem Reizkreis beziehen sich die Reizgesetze, für welche es bisher als einzige und alleinige experimentelle Grundlage das auf das «electropolare Erregungsgesetz» PFLÜGERS zurückgehende polaritäre Reizprinzip gab.

Selbstverständlich hat es auch schon früher nicht an Versuchen gefehlt, die elektrische Reizung anders als über das «polare Erregungsgesetz» zu erklären. Doch waren alle diese Versuche, wie schon durch die ersten fast gleichzeitig mit PFLÜGER publizierten Arbeiten CHAUVEAUS⁴ dokumentiert, zum Scheitern verurteilt (vgl. PFLÜGER⁵). So überwältigend war die Durchschlagskraft des «Pflügerschen Gesetzes», so

¹ E. PFLÜGER, *Untersuchungen über die Physiologie des Electrotonus* (August Hirschwald, Berlin 1859).

² A. FICK, *Vjschr. Naturf. Ges. Zürich* 11, 48 (1866).

³ O. A. M. WYSS, *Helv. physiol. pharmac. Acta* 23, 107 (1965).

⁴ A. CHAUVEAU, *J. Physiol.*, Paris 2, 490, 553 (1859).

⁵ E. PFLÜGER, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 31, 119 (1883).

entscheidend aber auch immer wieder das polaritäre Prinzip, sobald es um die experimentelle Analyse der elektrischen Reizwirkung ging, dass überhaupt nicht mehr daran zu denken war, für die reizphysiologisch massgebenden elektrischen Vorgänge im Reizkreis eventuell auch auf andere, nicht durch das Pflügersche Gesetz gegebene Prinzipien Bezug nehmen zu müssen.

Ein nichtpolaritäres Prinzip wurde erstmals von Wyss⁶ für die elektrische Reizung mit amplitudenmodulierten Mittelfrequenz-Impulsen (mit einer «Trägerfrequenz» von 15 kHz) postuliert. An Hand der damals demonstrierten Querreizung des Nerven wurde gezeigt, dass sich bei dieser Art der Reizung die beiden Reizpole gewissermassen in einen einzigen zusammenfassen lassen, und es wurde die damals vielleicht naheliegende Annahme gemacht, dass es sich bei dieser Art der Reizung weniger um die Pole als um die durchströmte Nervenstrecke handelt. Daher wurde in jener ersten Mitteilung ein «apolares» Prinzip der elektrischen Nervenreizung in Aussicht gestellt, in der vollen Erkenntnis, dass bei dieser Mittelfrequenz-Impuls-Reizung das zugrunde liegende Prinzip nicht mehr dasjenige der «polaren Erregung» im Pflügerschen Sinne sein kann.

Der nächste Schritt war folgerichtig der Versuch, dieses «apolare» Reizprinzip experimentell streng zu beweisen. Dabei ergab sich sehr bald, dass auch die Mittelfrequenz-Impuls-Reizung auf die beiden Reizpole lokalisierbar ist. Bei Längsreizung des Nerven können von beiden Reizelektroden ausgehende Aktionsströme abgeleitet werden, und zwar mit einer Differenz der Latenzzeiten, die der zwischen den beiden Reizstellen von der Erregung durchlaufenen Strecke entspricht. Bei etwa gleicher Wirksamkeit der beiden Reizelektroden war es möglich, mit einem Mittelfrequenz-Impuls geringgradig überschwelliger Reizstärke einen zweigipfeligen Aktionsstrom zu erhalten, dessen beide («ableitungsferne» und «ableitungsnahe») Komponenten von verschiedenen Nervenfasern erzeugt werden und bei Steigerung der Reizstärke vollständig in die ableitungsnahe Komponente übergehen. In der Annahme, dass bei Längsreizung des Nerven mit Mittelfrequenz-Impulsen von beiden Reizelektroden *gleichzeitig* Erregungen ausgehen, wurde nunmehr anstelle des vermuteten «apolaren» Prinzips dasjenige der «ambipolaren» Reizung eingeführt (Wyss⁷). Aus der ebenfalls schon damals festgestellten Tatsache, dass bei supramaximaler Reizstärke die ableitungsnahe Komponente in den maximalen Aktionsstrom übergeht, konnte die weitere Schlussfolgerung gezogen werden, dass bei dieser ambipolaren Reizung *beide* Reizstellen maximal gereizt werden, was gleichbedeutend sein muss mit der Annahme, dass jede einzelne Nervenfasern ambipolar gereizt wird, d.h. dass sie von einem für beide Reizstellen mindestens überschwelligen Mittelfrequenz-Impuls gereizt, vermutlich gleichzeitig an beiden Reizstellen Erregungen nach den

beiden Richtungen abgibt. Dass dabei die interpolare gegeneinander laufenden Erregungen sich aufheben und nur die extrapolar auseinander laufenden Erregungen sich auf Distanz nachweisen lassen, ist selbstverständlich. Ebenfalls selbstverständlich war schon damals, dass der Beweis der absoluten Gleichzeitigkeit der Erregungsauslösung an den beiden Reizpolen nicht ohne weiteres zu erbringen ist. Hierzu bedurfte es weiterer, erst noch zu besprechender Versuche (s. unten). Es konnte aber trotzdem schon diese mit Mittelfrequenz-Impulsen realisierbare ambipolare Reizung von jener «pseudo-ambipolaren» Reizung mit Wechselimpulsen unterschieden werden, bei welcher die beiden Erregungen nicht nur mit örtlich bedingter, sondern auch mit signifikant zeitlich bedingter (auf die halbe Periode zu beziehender) Differenz der Latenzzeiten registriert werden (Wyss⁸).

Ein weiterer, die Annahme einer echten ambipolaren Reizung sichernder Befund musste schliesslich die Tatsache sein, dass der typische doppelgipfelige Aktionsstrom, wie er mit überschwelligen Mittelfrequenz-Impulsen erzeugt werden kann, beim Vertauschen der Zuführungen zu den Reizelektroden nicht die geringste Änderung erfährt, weder was die Höhe der beiden Gipfel, noch was deren zeitliches Auftreten betrifft. Der experimentelle Beweis dieser Unabhängigkeit der ambipolaren Reizwirkung von der Polwendung im Reizkreis wurde erbracht (Wyss⁸), und er musste als ein um so gewichtigeres Argument zu bewerten sein, als bei überschwelliger Reizung am Gesamtnerven geringste Änderungen der Reizwirkung mit besonderer Leichtigkeit am kollektiven Aktionsstrom zu erkennen sind. Damit war der nächste entscheidende Schritt getan, nämlich der Nachweis der absoluten *Konvertibilität* des Mittelfrequenz-Impulses hinsichtlich seiner Reizwirkung. Es muss auch sofort einleuchten, dass nur schon der Konvertibilitätsnachweis für die *ableitungsnahe* Komponente des zweigipfeligen Aktionsstroms genügt, um für die ambipolare Reizung den Beweis der Gleichzeitigkeit zu erbringen. Denn wenn bei der Polwendung die Latenzzeit für den von der ableitungsnahen Reizelektrode ausgehenden Aktionsstrom sich nicht ändert, kann die Latenzzeit für den von der ableitungsfernen Reizelektrode ausgehenden sich auch nicht ändern. Somit ergibt sich bei der Polwendung auch keine signifikante Verschiebung der Aktionsströme gegeneinander, was unter der Voraussetzung absoluter Symmetrie der beiden Reizstellen absolute Gleichzeitigkeit der Erregungsauslösung bedeutet. Da absolute Symmetrie der beiden Reizstellen praktisch kaum realisierbar ist, lässt sich diese absolute Gleichzeitigkeit nur schwer beweisen. Doch ge-

⁶ O. A. M. Wyss, Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 94 (1961).

⁷ O. A. M. Wyss, Experientia 18, 341 (1962).

⁸ O. A. M. Wyss, Helv. physiol. pharmac. Acta 21, 173 (1963).

nügt der Nachweis, dass für die eine (ableitungsnahe) Reizelektrode die Latenzzeit bei Polwendung sich nicht ändert, vollauf für den Beweis, dass bei der ambipolaren Reizung mit Mittelfrequenz-Impulsen Wendung der Reizpole keine signifikante Änderung der Latenzzeiten zur Folge hat. In diesem Sinne ist es zu verstehen, wenn für die echte ambipolare Reizung Gleichzeitigkeit der Erregungsauslösung für beide Reizpole gefordert wird.

Das entscheidende Kriterium zugunsten eines nicht-polaritären Prinzips der Mittelfrequenz-Reizung ist auf Grund dieser Überlegungen nicht die ambipolare Reizung, sondern die oben als Konvertibilität bezeichnete Umkehrbarkeit des Mittelfrequenz-Impulses bezüglich seiner Reizwirkung und insbesondere bezüglich der Latenzzeit des Reizerfolges. Noch bevor aber diese *Konvertibilität* absolut einwandfrei gesichert war, wurde für die echte Mittelfrequenz-Reizung das «apolaritäre» Reizprinzip aufgestellt (Wyss⁹), wobei damit zu rechnen war, dass es sich um ein neues, nicht auf das «polare Erregungsgesetz» zurückführbares Prinzip handeln muss. Kurz darauf wurde für Mittelfrequenz-Impulse mit einer Trägerfrequenz von 20 kHz die Konvertibilität mit Bezug auf die Latenzzeit eines relativ reiznahe abgeleiteten Aktionsstroms signifikant nachgewiesen (Wyss⁸), und seither bildet der *Konvertibilitätstest* das unerlässliche Procedere zum sicheren Nachweis echter Mittelfrequenz-Reizung. Dies gilt in erster Linie für die Mittelfrequenz-Impuls-Reizung, wo es vor allem auf die trotz Polwendung konstant bleibende Latenzzeit ankommt. Selbstverständlich muss ein Mittelfrequenz-Impuls amplitudensymmetrisch sein, damit auch die Grösse einer intramaximalen Reizantwort gleich bleibt; denn nur bei gleich hohem Aktionsstrom lassen sich geringe Änderungen der Latenzzeit signifikant nachweisen bzw. ausschliessen. In ähnlicher Weise wie für die Mittelfrequenz-Impuls-Reizung gilt das Gesagte auch für die Mittelfrequenz-Stromstoss-Reizung (Wyss¹⁰), wo eventuell polaritäre Ein- und Ausschalteffekte auftreten und mittels des Konvertibilitätstestes als solche erkannt werden können (Wyss^{10,11}).

Die reizphysiologisch grundlegende Bedeutung der Konvertibilität eines Mittelfrequenz-Impulses liegt in der Tatsache, dass bei der echten Mittelfrequenz-Reizung die einzelne Periode der als Trägerfrequenz bezeichneten Mittelfrequenz nicht als unmittelbar erregungsauslösender Faktor in Frage kommen kann, auch nicht in dem Sinne, dass sie etwa mittelbar nach dem Prinzip der klassischen «latenten Addition» bzw. der «Aufaddierung der lokalen Antwort», wie dies von SCHWARZ und VOLKMER¹² (p. 286, Abb. 3) für die Reizsummation an der isolierten Nervenfasern mit kurzen Wechselimpulsen bei Sequenzen von 2400/sec in eindrücklicher Weise gezeigt wurde, nach so und soviel vorausgegangenen Perioden als letzte den gerade noch nötigen Anstoss zur fortgeleiteten Erregung gibt.

Denn wenn dem so wäre, dann müsste beim Vertauschen der Zuführungen zu den Reizelektroden eine Änderung der Latenzzeit um die halbe Trägerperiode erfolgen, ob man nun die einzelne, für die Reizstelle kathodische «Halbwelle» oder die für die Reizstelle «katelektrotonische» Schwankung als erregbarkeitssteigerndes und dann schliesslich erregungsauslösendes elektrisches Agens betrachtet. Die signifikante Nicht-nachweisbarkeit einer solchen Änderung der Latenzzeit bei Polwendung ist ein untrügliches Zeichen dafür, dass die Polarität der einzelnen Schwankungen des Mittelfrequenzstromes für die Erregungsauslösung nicht mehr massgebend sein kann, was gleichbedeutend ist mit der Aussage, dass es für die Reizwirkung nicht mehr darauf ankommt, in welcher Richtung diese Schwankungen erfolgen. Der durch sie hervorgerufene Effekt, welcher Art er auch sei, ist bezüglich des auslösenden elektrischen Reizes polaritätsunabhängig. Hieraus ergibt sich die absolut berechnete Forderung nach einem neuen, als «apolaritär» bezeichneten Reizprinzip.

Der unter dem Einfluss dieser periodischen Schwankungen des Mittelfrequenzstromes vollkommen polaritätsunabhängig zustande kommende Effekt ist, immer noch phänomenologisch betrachtet, primär eine lokale Negativierung der Reizstelle, wie sie sowohl mit intrazellulärer Ableitung von der Muskelfaser (KUMAZAWA^{13,14}; KUMAZAWA und WYSS¹⁵), als auch kollektiv am Gesamtnerven (Wyss¹⁰) nachgewiesen wurde. Wird diese Negativierung als «Depolarisierung» bezeichnet, so ist diese als eine «reaktive» und keineswegs eine durch «austretenden Strom» physikalisch bedingte zu betrachten. Sekundär ergibt sich aus dieser «reaktiven Depolarisierung» bei Erreichen einer kritischen Schwelle die Auslösung der fortgeleiteten Erregung.

In bezug auf den Mechanismus der apolaritären Reizung ist die vorerst unverbindliche Annahme zu machen, dass die Effekte der einzelnen Schwankungen des Mittelfrequenz-Stromes an der erregbaren Membran in irgend einer noch unbekannten Weise verschmelzen, und dass als Resultat dieser «Verschmelzung» die kontinuierlich verlaufende «reaktive Depolarisierung» erfolgt. Wenn es sich dabei um einen Gleichrichtereffekt handelt, dann kann dieser nur ein Membran-Gleichrichtereffekt sein, der sich an beiden Reizstellen in gleicher Weise abspielt und keine Gleichrichtung im Reizkreis ergibt; denn eine solche müsste bei nur einigermassen symmetrischer Elektrodenanordnung eine

⁹ O. A. M. Wyss, *Rass. int. elett. nucl.* 7 (1962).

¹⁰ O. A. M. Wyss, *Helv. physiol. pharmac. Acta* 25, 85 (1967).

¹¹ O. A. M. Wyss, *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 295, 136 (1967).

¹² F. SCHWARZ und H. VOLKMER, *Acta biol. med. germ.* 15, 283 (1965).

¹³ T. KUMAZAWA, *Experientia* 22, 393 (1966).

¹⁴ T. KUMAZAWA, in Vorbereitung (1967).

¹⁵ T. KUMAZAWA und O. A. M. Wyss, *Helv. physiol. pharmac. Acta* 24, C33 (1966).

zufällige sein und wäre mit dem konstanten ambipolaren Reizeffekt geringgradig überschwelliger Mittelfrequenz-Impulse nicht zu vereinbaren.

(7) *Die Konvertibilität des symmetrischen Mittelfrequenz-Impulses*

Im Hinblick auf die entscheidende Bedeutung, die der Umkehrbarkeit des Mittelfrequenz-Impulses für den Nachweis der echten apolaritären Mittelfrequenz-Reizung zukommt, ist es notwendig, die Gültigkeit dieses Konvertibilitäts-Prinzips bis zur unteren Grenze des Mittelfrequenz-Bereichs zu verfolgen. Bei einer Trägerfrequenz von 20 kHz, für welche dieser Beweis bereits erbracht wurde (Wyss⁶), hätte der mit den Verhältnissen der Kollektivableitung am Nerven weniger Vertraute vielleicht noch an der Signifikanz der bei Polwendung sich ergebenden Latenzzeit-Änderung von nur 25 μ sec zweifeln können, insbesondere bei Berücksichtigung der Tatsache, dass die Ableitung des Aktionsstroms auf eine Distanz von 8 mm erfolgte. Doch wurde schon damals gezeigt, dass für einen zu kurzen Mittelfrequenz-Impuls mit demzufolge polaritärer Reizwirkung die erwartete Differenz der Latenzzeiten signifikant nachgewiesen werden kann, und wie aus Figur 1 ersichtlich ist, können die beiden in (a) und (b) mit einem Pfeil markierten «katelektrotonischen» Schwankungen bzw. grössten kathodischen «Halbwellen» den beiden mit verschiedener Latenzzeit auftretenden Aktionsströmen eindeutig zugeordnet werden. Dass solche Differenzen in der Latenzzeit bei kollektiver Ableitung vom Gesamtnerven auf noch viel grössere Distanzen nachweisbar sind, ergibt sich auch aus Reizversuchen mit kurzen gleitspiegelsymmetrischen Wechselimpulsen (Wyss⁶).

Auch mit einer Trägerfrequenz von 5 kHz zeigt ein Mittelfrequenz-Impuls von 1 msec Gesamtdauer bei einer Ableitedistanz von 12 mm noch absolut eindeutige Konvertibilität (Figur 2 A), und auch mit 4 kHz (Figur 2 B) oder 3 kHz (Figur 2 C) mit entsprechend längeren Impulsen ändert die Latenzzeit beim Wenden der Reizpole nicht. Dagegen zeigt Figur 2 D, dass mit einer Trägerfrequenz von 2 kHz die Konvertibilität eines «Mittelfrequenz»-Impulses nicht mehr realisierbar ist, indem nunmehr mit dem Vertauschen der Reizpole eine Latenzzeit-Änderung auftritt, die mit ziemlich genau 0,25 msec der halben Periode der Trägerfrequenz entspricht. Es ist auch möglich, im «Mittelfrequenz»-Impuls diejenige katelektrotonische Schwankung bzw. die kathodische «Halbwelle» anzugeben, die als die grösste für die periodengebundene Auslösung der Erregung in Frage kommt. In den Kurvenbildern (a) und (b) der Figur 2 D ist diese für den Reizerfolg massgebende Periode der Trägerfrequenz mit einem die Negativierung der ableitungsnahen Reizelektrode als Ausschlag nach oben anzeigenden senkrechten Pfeil markiert. Man kann sogar erkennen, dass diese mass-

gebende Periode gegenüber den andern Perioden des «Mittelfrequenz»-Impulses in (a) mehr hervortritt als in (b), was auch in seiner stärkeren Wirksamkeit als Reizimpuls in (a) verglichen mit (b) zum Ausdruck kommt. Damit ist die Nicht-Konvertibilität für den «Mittelfrequenz»-Impuls der Figur 2 D mit Sicherheit festgestellt, und eine Trägerfrequenz von 2 kHz kann offensichtlich am markhaltigen Kaltblüternerven keinen echten Mittelfrequenz-Charakter mehr aufweisen.

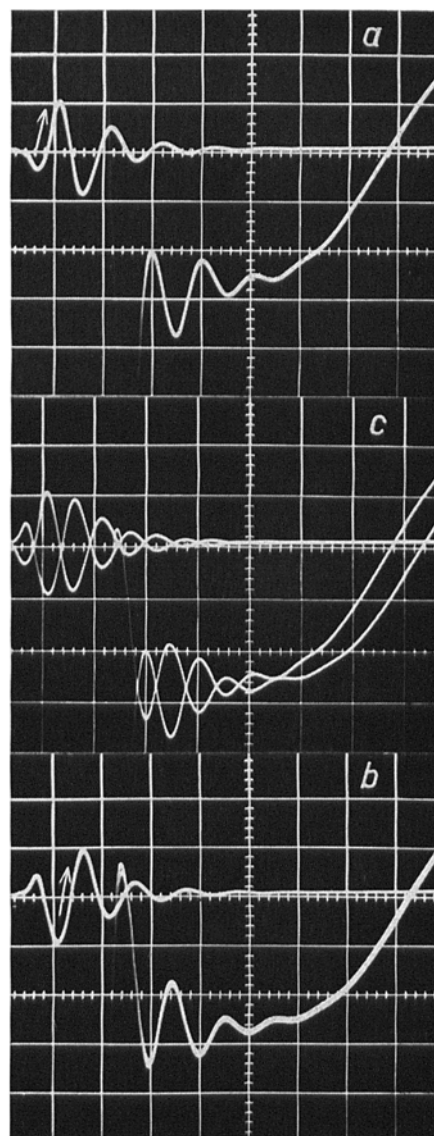


Fig. 1. Längsreizung des ausgeschnittenen Froschnerven mit zu kurzem und daher *asymmetrischem* Mittelfrequenz-Impuls. Distanz zwischen Reizelektroden 16 mm; zwischen Reiz- und Ableitelektroden 8 mm; zwischen Ableitelektroden 8 mm. Reizstärke supramaximal. Zweimalige Strahldurchgänge mit Polwendung zwischen den Aufnahmen (a) und (b) und während der Aufnahme (c). Wechselimpuls-Reizwirkung mit signifikanter Änderung der Latenzzeit bei Polwendung um 30 μ sec. Geringe Ordinatenverschiebung zwischen den beiden Strahldurchgängen in (b) (unterer Strahl). Temperatur: 20 °C. Abszisse: 0,05 (0,01) msec. Ordinate: 5,0 (1,0) mV für Aktionsspannung (unten); 20 (4) V für Reizspannung (oben). Ausschlag nach oben bedeutet Negativierung der reizwirksamen Elektrode. Versuch 60 (12.6.63). Wyss⁶)

Diese klare und eindeutige Interpretation der Figur 2 D bedarf aber noch zweier zusätzlicher Bemerkungen: Erstens wäre es denkbar, dass ein längerer Impuls mehr «gleichartige Perioden» enthalten und doch noch Konvertibilität zeigen würde. In diesem Fall wäre der Impuls im Verhältnis zur Trägerfrequenz zu kurz; er wäre nicht mehr ausreichend «hüllen- bzw. umhüllungs-symmetrisch» und deswegen nicht mehr konvertibel. Dazu ist aber zu sagen, dass der Mittelfrequenz-Impuls der Figur 2 B bei 4 kHz und der halben Dauer ungefähr gleich konfiguriert ist, und dass orientierende Versuche mit 2 kHz und längeren Impulsen auch keine Konvertibilität ergaben. Zu erwarten ist aber, dass bei tieferer Temperatur für den Froschnerven 2 kHz noch Mittelfrequenz-Charakter zeigen würden, was aber nichts anderes bedeuten würde als die Bestätigung der ohnehin zu machenden Annahme einer Abhängigkeit der unteren Grenze der Mittelfrequenz von der Zeiterregbarkeit des Reizobjektes.- Zweitens muss mit Sicherheit ausgeschlossen sein, dass im Beispiel der Figur 2 D

bei der Polwendung der schwächere Aktionsstrom etwa von der ableitungsfernen Reizstelle ausgeht. Diesem Einwand kann jedoch jede Grundlage genommen werden durch den sicheren Nachweis, dass die ableitungsferne Reizelektrode durch Koagulieren des Nerven in ihrer Wirksamkeit so stark beeinträchtigt war, dass die Reizschwellen dort drei- bis viermal höher lagen.

Damit ist für den Kaltblüternerven die Konvertibilität des Mittelfrequenz-Reizes bis hinab zu einer Frequenz von 3 kHz einwandfrei nachgewiesen.

(2) Doppelt-ambipolare Reizung mit symmetrischen Mittelfrequenz-Impulsen

Der Beweis dafür, dass bei der echten ambipolaren Reizung, die nur mit Mittelfrequenz-Impulsen möglich ist, die Erregungsauslösung an den beiden Reizelektroden gleichzeitig und nicht wie bei der selbst für kurze Wechselimpulse geltenden polaritären Reizung

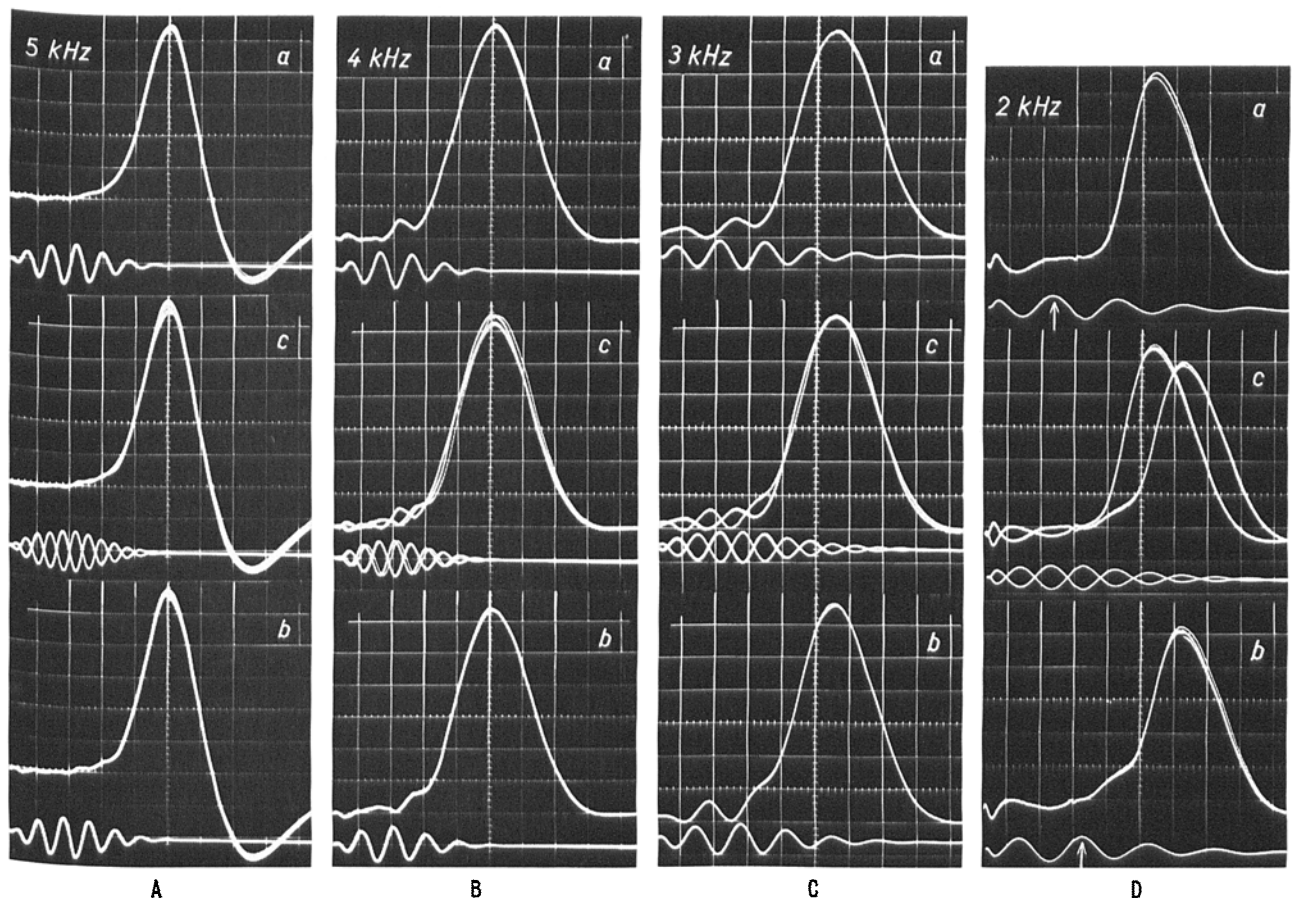


Fig. 2. Längsreizung des ausgeschnittenen Froschnerven mit symmetrischen Mittelfrequenz-Impulsen und Aktionsstromableitung diphasisch (A), monophasisch (B, C, D). Distanz zwischen Reizelektroden 10 mm; zwischen Reiz- und Ableitelektroden 12 mm (A), 11 mm (B, C, D); zwischen Ableitelektroden 9 mm. Reizstärke inframaximal. «Trägerfrequenz» der Wechselimpulse in A: 5 kHz; in B: 4 kHz; in C: 3 kHz; in D: 2 kHz. Mehrfache Strahldurchgänge mit Polwendung je zwischen (a) und (b) sowie während Aufnahme in (c). Konvertibilität, d.h. keine Änderung der Latenzzeit bei Polwendung in A, B und C. Keine Konvertibilität bei Polwendung in D. Temperatur: 20°C. Abszissen: 0,25 (0,05) msec. Ordinaten: Aktionsspannung (oben) in A 2 (0,4) mV; in B, C, D 1 (0,2) mV. Reizspannung (unten) 1 (0,2) V. Ausschlag nach oben bedeutet Negativierung der reizwirksamen Elektrode. Versuche 185 (3.3.67) für A; 186 (13.3.67) für B, C, D.

mit einer systematischen, periodenabhängigen Zeitdifferenz bzw. einer auf die Trägerfrequenz zu beziehenden Phasenverschiebung erfolgt, ist durch den Konvertibilitätstest bezüglich der Latenzzeit eines von der ableitungsnahen Reizelektrode ausgehenden Aktionsstroms zur Genüge erbracht. Zur Illustration der ambipolaren Reizung sollen nachstehend in einer möglichst symmetrischen Reiz- und Ableitesituation nach *beiden* Seiten des längsgereizten Nerven der ambipolare Reizeffekt realisiert und die Unabhängigkeit der Latenzzeiten vom Vertauschen der Zuführungen zu den Reizpolen bestätigt werden.

Ein herausgeschnittener Vagusnerv des Kaninchens wird in der Mitte in bipolarer Anordnung mit 8,5 mm Elektrodendistanz erdschlussfrei in Längsrichtung gereizt. Auf jeder Seite, d.h. sowohl am proximalen wie auch am distalen Ende, werden die Aktionsströme nach Durchlaufen einer Strecke von etwa 2 cm monophasisch mit symmetrischen Verstärkern und ohne Kompensation des Reizartefaktes abgeleitet (Figur 3). Die Wirksamkeit der beiden Reizelektroden wird nach Möglichkeit durch entsprechendes Anlegen des Nerven so ausgeglichen, dass bei Reizung mit symmetrischen Mittelfrequenz-Impulsen nach beiden Seiten bei überschwelliger Reizung zweigipfelige Aktionsströme erhalten werden, deren Aspekt, kontrolliert am mehrfachen Durchgang, bei Wendung der Reizpole keine signifikante Änderung erfährt (Figur 4). Die Reizstärke wurde zwischen (a) und (b) um ganz wenig reduziert. Die für den «ableitungsnahen» Aktionsstromgipfel eindeutig unterschiedliche Latenzzeit ist nicht nur durch eine geringe Verschiedenheit der Ableitstrecken bedingt, sondern auch dadurch, dass die am raschesten leitenden α -Fasern im Halsvagus in relativ geringerer Zahl vorhanden sind als die etwas weniger rasch leitenden β -Fasern (Wyss und RIVKINE¹⁶), und dass sie sich mit nicht sehr kurzen Reizimpulsen nicht leicht von den letzteren «abheben» lassen. Dadurch kommt zu dem an sich schon bestehenden Zufallsmoment für gleiche Wirksamkeit der beiden Reizelektroden ein weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu. Tatsächlich gelingt es auch nur gelegentlich und nur nach längerem Ausprobieren, auf beiden Seiten zweigipfelige Aktionsströme abzuleiten. Dass bei wenig überschwelliger Reizstärke das Vertauschen der Zuführungen zu den Reizelektroden (erkenntlich an den auslaufenden Reizartefakten) weder Grösse noch Konfiguration, noch Latenzzeit der Aktionsströme beeinflusst, d.h. dass eine Periodenabhängigkeit speziell der Latenzzeit von beinahe der Dauer einer ganzen Periode (in Figur 4 (a) durch einen horizontalen Strich angegeben), wie dies bei polaritärer Reizung zu erwarten wäre, mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, geht aus diesem Beispiel unmissverständlich hervor.

Bei maximaler Reizstärke sind, wie aus Figur 5 ersichtlich ist, die «ableitungsnahen» Aktionsströme gewissermassen auf Kosten der «ableitungsfernen» maxi-

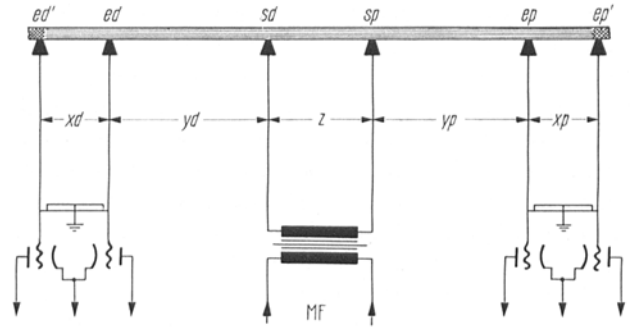


Fig. 3. Elektrodenanordnung für die doppelt-ambipolare Reizung und Ableitung am ausgeschnittenen Vagusnerv. *sp* und *sd*, proximale und distale Reizelektrode; *ep* und *ep'*, proximale; *ed* und *ed'* distale Ableitelektroden. MF, Übertragungstransformator für Mittelfrequenz-Reizimpulse, der als Trenntransformator in die Wand der Abschirmung eingesetzt ist.

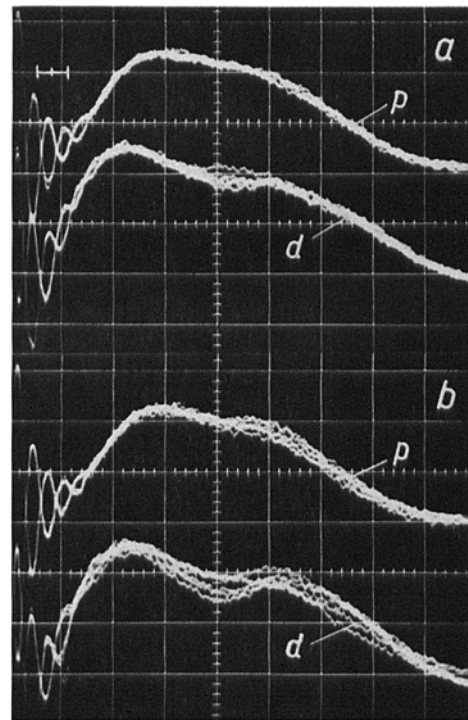


Fig. 4. Doppelt-ambipolare Reizung des ausgeschnittenen Vagusnerven (Kaninchen) gemäss Reiz- und Ableitungsschema der Figur 3 (*z*, 8,5 mm; *yp*, 20 mm; *yd*, 19 mm; *xp* und *xd*, je 8 mm). *p*, proximale und *d*, distale Ableitung. Symmetrischer Mittelfrequenz-Impuls (18 kHz) von 0,5 msec Dauer. Die Auslösung der Zeitablenkung erfolgt mit dem Ende des den Mittelfrequenz-Impuls auslösenden Rechteck-Stromstosses, so dass nur noch die «abklingende» Trägerfrequenz als Reizartefakt erscheint. Reizstärke ca. 5% überschwellig. Zwischen den Aufnahmen (a) und (b) wurde die Reizstärke kaum merklich herabgesetzt. Mehrfache Strahldurchgänge (Sequenz 10/sec) mit Polwendung während Aufnahme. Dauer der Trägerperiode in (a). Temperatur: 38°C. Abszisse: 0,1 (0,02) msec. Ordinate: 0,2 (0,04) mV. Versuch 765 (28.9.66).

¹⁶ O. A. M. Wyss und A. Rivkine, *Helv. physiol. pharmac. Acta* 8, 87 (1950).

mal vergrößert und zeigen bei Polwendung [zwischen den Aufnahmen (a) und (b) bzw. während der Aufnahme (c)] keine nachweisbare Änderung der Latenzzeit. Auf Grund dieser Befunde lässt sich mit Sicherheit aussagen, dass symmetrische Mittelfrequenz-Impulse bis zur maximalen Reizstärke bezüglich ihrer Reizwirkung konvertibel sind, was jede Phasenabhängigkeit von der Trägerfrequenz ausschliesst, und dass bei maximaler Reizstärke von beiden Reizstellen aus maximale Aktionsströme erhalten werden. Das bedeutet, dass *jede* Nervenfasern ambipolar gereizt wird.

Mit den hier zusätzlich zu den früheren angeführten experimentellen Angaben ist einwandfrei dargelegt, dass echte ambipolare Reizung Hand in Hand gehen muss mit der Konvertibilität des symmetrischen Mittelfrequenz-Impulses. Konvertibilität aber bedeutet Unabhängigkeit der Reizwirkung von *einzelnen* Trägerperioden. Ein über mehrere Perioden sich erstreckender Summationsvorgang muss – als weitere Konsequenz aus dieser Konvertibilität des Mittelfrequenz-Reizes – an beiden Reizpolen in prinzipiell gleicher Weise sich abspielen, wodurch die der konventionellen «polaren Erregung» zugrunde liegende polaritäre Verschiedenheit der Reizpole für diese andere Art der Reizung hinfällig wird. Daher wurde dieses vom bisher bekannten grundsätzlich verschiedene Reizprinzip als «apolaritär» bezeichnet (Wyss⁹).

Schlussfolgerungen

Wenn bei Reizung mit einem symmetrischen Mittelfrequenz-Impuls, dessen «Hüllensymmetrie» durch eine genügende Zahl von Trägerperioden gewährleistet ist, die Kommutation der Reizpole keine Änderung der Latenzzeit ergibt, so ist dies der unwiderrufliche Beweis dafür, dass für die Auslösung der Erregung nicht eine bestimmte, aus dem Gesamtablauf der Trägerperioden herausgegriffene «katelektrotonische Schwankung» bzw. eine bestimmte kathodische «Halbwelle» massgebend sein kann. Damit wird aber auch die Gleichzeitigkeit der Erregungsauslösung bei der echten ambipolaren Reizung im Unterschied zur pseudo-ambipolaren Reizung in ihrer eigentlichen Bedeutung gekennzeichnet. Selbstverständlich könnte es sich – wie schon oben erwähnt – nur im Idealfall absoluter Symmetrie der bipolaren Reizanordnung mit absoluter Gleichwertigkeit der beiden Reizstellen um *absolute* Gleichzeitigkeit der Erregungsauslösung an den beiden Reizpolen handeln! Wirklich charakteristisch für die echte ambipolare Reizung ist aber die Nichtnachweisbarkeit einer systematischen Zeitdifferenz im Auftreten der Erregungen an beiden Reizstellen.

Die weitere, vorläufig rein phänomenologisch aufzufassende Konsequenz muss sein, dass bei der echten Mittelfrequenz-Reizung die Nutzzeit – geradeso wie bei der konventionellen Reizung mit kathodischen

Stromstößen – durch das Reizobjekt gegeben ist. Hierin ist auch der wahre Sinn dessen zu suchen, was GILDEMEISTER¹⁷ ursprünglich vorschwebte, und was von LULLIES und HENSEL¹⁸ als «GILDEMEISTER-Effekt» bezeichnet wurde: Es muss eine gewisse Anzahl von Perioden abgelaufen sein, bis es zur Erregungsauslösung kommt, aber *ohne dass für diese*

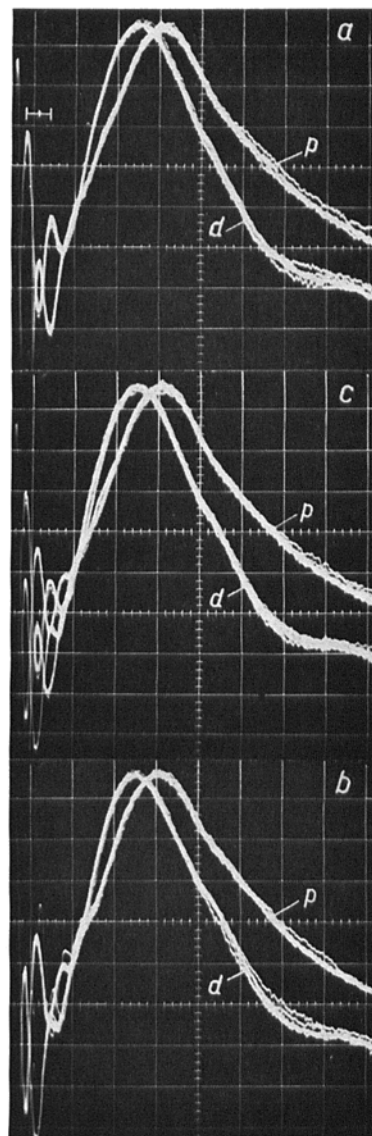


Fig. 5. Längsreizung des ausgeschnittenen Vagusnerven (Kaninchen) gemäss Reiz- und Ableitungsschema der Figur 3 (*s*, 8,5 mm; *yp*, 24,5 mm; *yd*, 23 mm; *xp* und *xd*, je 8 mm). *p*, proximale und *d*, distale Ableitung. Symmetrischer Mittelfrequenz-Impuls wie in Figur 4. Reizstärke maximal. Mehrfache Strahldurchgänge (Sequenz 10/sec) mit Polwendung zwischen den Aufnahmen (a) und (b) und während der Aufnahme (c). Temperatur: 38 °C. Abszissen: 0,1 (0,02) msec. Ordinatens: 0,2 (0,04) mV. Versuch 166 (28.9.66).

¹⁷ M. GILDEMEISTER, Pflügers Arch. ges. Physiol. 247, 366 (1944).

¹⁸ H. LULLIES und H. HENSEL, Z. Biol. 104, 1 (1951).

letztere eine bestimmte Periode gewissermassen zusätzlich «verantwortlich» wird.

Damit ist der wesentliche Sinn des apolaritären Prinzips der Mittelfrequenz-Reizung phänomenologisch dargelegt, und es wird sich im weiteren die Frage nach der Kinetik der Auslösung des Erregungsprozesses stellen müssen, wofür der ebenfalls phänomenologisch aufzufassende Begriff der «reaktiven Depolarisierung» geprägt wurde.

Summary. True middle-frequency stimulation operates according to a 'non-polarity' principle. The alternating current periods follow one another so rapidly that the propagated response is no longer elicited by a particular cathodal 'half-wave' or 'catelectrotonic variation' in an *amplitude-modulated middle-frequency impulse* or a *middle-frequency current pulse* with rectangular envelope.

The convertibility of the middle-frequency impulse with reference to the latency of the response provides convincing evidence that this type of stimulation is based on an 'apolarity' mechanism: when commuting the connections of the stimulating electrodes, the action current recorded near the site of stimulation does not show the slightest shift on the time axis. The significance of this absence of phase-shift becomes apparent if it is borne in mind that with non-convertible alternating impulses, commutation of the stimulating poles produces a change in the latency of response corresponding to half a period. This has been demonstrated on the whole sciatic nerve of the frog, for a 'carrier frequency' of 20.000 c/sec. Even in this case, where the phase-shift scarcely exceeds 25 μ sec, the 'catelectrotonic variations' can be correlated with the corresponding action currents, as shown in Figure 1.

The convertibility of amplitude-modulated middle-frequency impulses is demonstrated in the frog's nerve for carrier frequencies down to 3000 c/sec (Figure 2 A, B, C). With 2000 c/sec, however, commutation of the stimulating poles produces a phase-shift of the response latency corresponding to half a carrier

period', so that the relation between cathodal 'half-wave' and action current elicited is evident in both instances (Figure 2 D).

It can therefore be concluded that true middle-frequency stimulation does not depend on the polarity of the alternating periods and cannot be explained on the basis of PFLÜGER's 'polar law'. Polarity of the current flow within the stimulation circuit is not involved in the stimulation process. A phenomenon hitherto not described and for which the term 'apolarity principle' is suggested, underlies this new type of stimulation.

Resting on this principle, bipolar middle-frequency stimulation of nerve produces 'ambipolar' responses, i.e. excitation that occurs at both poles at the same time. This is shown on the vagus nerve of the rabbit by simultaneous recording from distal and proximal leads (Figure 3). With suprathreshold intensity 'ambipolar stimulation' is obtained in both directions and the convertibility of the middle-frequency impulse is demonstrated on both spikes of the double action currents (Figure 4). With supramaximal intensity, maximal responses are recorded from both leads and the middle-frequency impulse stands the convertibility test with both action currents (Figure 5).

Middle-frequency impulses exert their stimulating action on the basis of a summation process that takes place over a few to many alternating periods. No particular period is, however, responsible for the initiation of a propagated response. The latter appears at the end of the utilization-time. This utilization-time, as is the case in cathodal 'square-wave' stimulation, depends on the subject stimulated.

The primary effect of this middle-frequency summation process is a progressively increasing local negativity. This local response is to be regarded as a 'reactive' depolarization which at a critical level gives rise to the propagated response, and thus possibly produces changes within the excitable membrane comparable to those evoked by 'induced' depolarization in conventional cathodal stimulation.