

Aus der Abteilung für klinische Neurophysiologie der Universität Freiburg i. Br.
(Prof. R. JUNG).

Die Erregungssteuerung im Zentralnervensystem. Erregungsfokus der Synapse und Rückmeldung als Funktionsprinzipien *.

Von

JAN FRIEDRICH TONNIES.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 30. Juli 1948.)

Inhaltsübersicht.	Seite
A. Vorbemerkung	479
B. Die Erregungsverwertung im ZNS	480
a) Ausbreitung und Einengung S. 480. — b) Begrenzung S. 480.	
C. Funktionselemente der Nervenzelle	481
a) Effektorischer Teil S. 481. — b) Receptorischer Teil S. 482. —	
c) Andere Teile S. 485.	
D. Vorgänge am einzelnen Endknopf	485
a) Anordnung S. 485. — b) Vergleiche zwischen Axon- und Synapsen-	
funktionen S. 485. — c) Schwellwertreize S. 487. — d) Nervöse Mem-	
bran S. 488. — e) Lokale Erregung S. 490. — f) Gereizte Fläche S. 490.	
g) Ausbreitung der Erregung S. 491.	
E. Der Erregungsfokus.	492
a) Räumliche Voraussetzung der Synapse S. 492. — b) Zeitliche Vor-	
aussetzung der Synapse S. 493. — c) Latenzzeit der Synapse S. 494. —	
d) Einbahnleitung der Synapse S. 495. — e) Knopf- und bandförmige	
Endigungen S. 496.	
F. Hemmung	497
a) Übertragungsmittel S. 497. — b) Refraktärperiode nach lokaler	
Erregung S. 498. — c) Störung der zeitlichen Voraussetzung für die	
Synapse S. 498.	
G. Die Zwischenneurone.	499
a) Begriff S. 499. — b) Der Beugereflex S. 499. — c) Aktionsströme	
der Eigenreflexe und Fremdreflexe S. 500. — d) Aktionsströme des	
Rückenmarks S. 501. — e) Berechnung der Zwischenneuronenzahl S. 503. —	
f) Unabhängigkeit der Reflexzeit von der Reflexstärke. Der Mono-	
chronismus der Synapse S. 503. — g) Einfluß von Doppelreizen auf die	
zentrale Reflexzeit S. 505. — h) Geschlossene Zwischenneuronketten	
S. 505. — i) Leistungen der Zwischenneuronen S. 508.	
H. Prinzip der Rückmeldung	509
a) Durch antidrome Reizung erzeugter Hemmungs- und Refraktär-	
zustand S. 509. — b) Das anatomische Substrat der Rückmeldung S. 512. —	
c) Bedeutung der Rückmeldeprozesse S. 512.	

* Die Grundlagen dieser Arbeit wurden 1946 während einiger Monate unfreiwilliger Muße niedergeschrieben. Die endgültige Ausarbeitung verdanke ich freundschaftlicher Zusammenarbeit, langen Diskussionen und gemeinsamen Experimenten mit R. JUNG. Herrn Prof. P. HOFFMANN danke ich für viele Anregungen und die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut.

	Seite
I. Diskussion verschiedener synaptischer Arbeitsweisen	514
a) Durch Aktionspotentiale S. 514. — b) Durch Elektrotonus S. 515.	
c) Durch Nachpotentiale S. 517. — d) Durch chemische Übertragungs-	
stoffe S. 517. — e) Durch zeitliche Reizsummierung S. 518. — f) Durch	
topistische Merkmale S. 520. — g) Forderungen S. 522.	
J. Gedächtnis und Übung	523
a) Zeitliche Merkmale S. 523. — b) Qualität der Gedächtnisein-	
drücke S. 524. — c) Das Einüben S. 525. — d) Aufmerksamkeit und affek-	
tive Betonung S. 525. — e) Das Erinnern S. 526. — f) Das Vergessen	
S. 527. — g) Gedächtnis als Veränderung der Synapsenbedingungen S. 527	
K. Krampfentladungen	529
a) Merkmale S. 529. — b) Physiologische Zustandsänderungen S. 530.	
c) Therapeutische Wirkungen des erzwungenen Krampfes S. 531.	
Zusammenfassung	532

A. Vorbemerkung.

Diese zusammenfassende Betrachtung gibt eine Arbeitshypothese für die Deutung der Erregungssteuerung im ZNS ausgehend von Befunden der experimentellen Neurophysiologie. Entsprechend einer von LUCAS⁵⁶, FORBES²⁵ und GASSER^{24, 26} erhobenen Forderung sollen nur solche Voraussetzungen für die Funktion der Nervenzelle und ihrer einzelnen Bauteile benutzt werden, wie sie als Funktionsgesetze aus den Untersuchungen an Nervenfasern bekannt sind. Daneben sollen die morphologischen Tatsachen zu den funktionellen Erscheinungen in Beziehung gesetzt werden.

Die Überlegungen werden sich auf die zentralen Vertretungen des *sensorisch-motorischen Nervensystems* beschränken. Für das vegetative Nervensystem mögen vor allem durch die Einbeziehung chemischer Wirkstoffe erweiterte oder andere Gesetzmäßigkeiten gelten. Das sensorisch-motorische Nervensystem ist einer experimentellen Nachprüfung seiner Funktionselemente besser zugänglich, weil: 1. Einzelreize deutliche Reaktionen auslösen, 2. die afferenten, wie efferenten Leitungsbahnen in den dicksten, daher am leichtesten elektrisch reizbaren und registrierbaren Nervenfasern verlaufen, 3. die motorischen Effekte in Größe und Zeit des Entstehens leicht und sicher zu beobachten sind, 4. die Reaktionen auch in den zentralen Teilen an ihren Aktionspotentialen gut verfolgt werden können.

Einleitend sei bemerkt, daß der Ausdruck „*Synapse*“ in der Literatur in sehr verschiedener Bedeutung benutzt wird. Einmal ist gemeint der einzelne Endknopf oder die anatomische Struktur als Komplex und an anderen Stellen das physiologische Ereignis einer Erregungsübertragung von Zelle zu Zelle. Wir wollen das Wort hier im letztgenannten Sinne verwenden.

B. Die Erregungsverwertung im ZNS.

a) Ausbreitung und Einengung.

Auf das ZNS wirken in den afferenten Nerven eine Anzahl von Erregungen ein. Wir wissen, daß diese Erregungen sich aus einer großen Zahl von Einzelimpulsen in den einzelnen Nervenfasern zusammensetzen. Soweit diese Impulse im ZNS nicht als Bewußtseinseindrücke oder unverwertet auslaufen, erzeugen sie in den efferenten Fasern wiederum eine Anzahl von Einzelimpulsen und Reaktionen (Reflexe und Reaktionen des ZNS). Unter normalen Bedingungen ist das Verhältnis zwischen den afferenten und efferenten Impulsen wohlgeordnet. Je nach der Art der Tätigkeit können zwar einmal die afferenten Impulse bei motorischer Ruhe weit zahlreicher sein und unter anderen Umständen die efferenten Impulse, aber immer bleibt die Zahl der ausgesandten Erregungen sinnvoll abgemessen. In einem Vorgang, der nach unseren anatomischen Kenntnissen eine größere Zahl von Synapsen durchlaufen muß und bei dem das Verhältnis zwischen afferenten und efferenten Impulsen etwa 1 ist (z. B. Tasteindrücke der Finger und entsprechendes Ergreifen eines Gegenstandes), ist im Durchschnitt bei der Weitergabe von einer Stufe zur anderen auf je einen ankommenden Impuls je einer wieder abgegeben worden. Das schließt natürlich nicht aus, daß je ein bei der 2. Stufe ankommender Impuls dort 5 Zellen erregt hat und daß jede dieser 5 Zellen in der 3. Stufe je 10 Zellen ausgelöst hat. Das wäre schon eine Ausbreitung von 1 auf 50. Wenn wir aber in der Peripherie beobachten, daß auf einen abgesandten Impuls nur je einer zurückkommt, muß in den folgenden Stufen des hier betrachteten Erregungsweges auch wieder eine Einengung stattgefunden haben im Verhältnis 50:1. Selbst für ein extremes Beispiel mit einem Weg von z. B. 8 Stufen, bei dem auf 1 afferenten Impuls je 1000 efferente Impulse kommen, wäre der Quotient n der Vervielfachung von Stufe zu Stufe zu errechnen aus $n^8 = 1000$ mit $n = 2,4$. Das bedeutet, daß selbst bei einem Verhältnis der Erregungsverwertung 1:1000 in einem so kurzen Erregungsweg von nur 8 Synapsen (nur Eigenreflexe sind kürzer und dabei gibt es keine Verwertung im Verhältnis 1:1000) im Durchschnitt nur von Stufe zu Stufe eine Ausweitung auf das 2,4fache vorkommt.

b) Begrenzung.

Betrachten wir uns nun eine histologische Darstellung aus irgendeinem Teile des ZNS und zwar eine Golgi-Färbung, in der alle Faserverbindungen der Nervenzellen sichtbar werden, besser noch, wir nehmen ein solches Präparat selbst unter das Mikroskop, weil alle Darstellungen notwendigerweise den größten Teil des selbst in einem

sehr dünnen Schnitt Sichtbaren fortlassen müssen, so erschrecken wir fast vor der Fülle der Verbindungsmöglichkeiten, die von Zelle zu Zelle vorhanden sind. Es ist nicht festzustellen, wieviele Verästelungen und Endknöpfe von einer Nervenzelle ausgehen, aber es ist bestimmt worden, daß an jeder Zelle einige hundert, einige tausend, in einigen Fällen noch weit größere Zahlen von Endigungen der Fortsätze anderer Zellen vorhanden sind. Für eine motorische Zelle im Vorderhorn des Rückenmarks ist eine Besetzung mit 1300 Endknöpfen gezählt worden. Da jedesmal eine größere Zahl von Endknöpfen von einer Zelle stammt, ist die Zahl der gekoppelten Zelleinheiten geringer, aber immer noch eine Vielheit, für das Motoneuron im Rückenmark bei 1300 Endknöpfen z.B. mindestens 50 bei durchschnittlich 26 Endknöpfen von einer Zelle. Wir wollen zunächst unentschieden lassen, ob die Zahl der von der Zelle mit den Dendritenfortsätzen und Kollateralen abgehenden Verbindungen oder der am Perikaryon der Zelle und ihren Dendriten ankommenden Verbindungen Bedeutung hat für die Frage der Verbindungsmöglichkeiten von Zelle zu Zelle. Es kommt hier nur darauf an festzustellen, daß von vielen (Größenordnung 100) Verbindungsmöglichkeiten einer Zelle, im Durchschnitt gerechnet, nur einzelne wenige zur Wirkung kommen, ja sogar oft für eine Mehrzahl von Zellen nur eine einzige. Es soll deswegen dieser Versuch einer Arbeitshypothese nicht auf die bisher meistens gestellte Frage „wie kommt die synaptische Übertragung zustande?“ zugeschnitten werden, sondern unsere Frage soll lauten: „Wie kommt es, daß von der riesigen Zahl von Übertragungsmöglichkeiten nur sehr wenige wirksam werden und wie wird Ordnung gehalten im ZNS?“

Wir wundern uns darüber, daß sich nicht alle Erregungen lawinenartig über das ganze ZNS ausbreiten und fragen uns, welche Funktionsgesetze und Strukturanordnungen die Auswahl der geordneten und die Ausschaltung der überzähligen Erregungsverbindungen bestimmen. *Die Erregungsbegrenzung, nicht die Erregungsausbreitung im ZNS erscheint uns vor allem erklärungsbedürftig.*

C. Funktionselemente der Nervenzelle. .

In diesem Abschnitt sei vorweg bemerkt, daß die Ergebnisse der neurohistologischen Forschung so vielseitig sind, daß in diesem Rahmen notwendig eine Schematisierung und Vereinfachung erfolgen mußte. Es ist dabei vor allem an den Bau einer motorischen Zelle im Vorderhorn des Rückenmarks gedacht, aber viele andere Zelltypen, auch solche im Cortex, zeigen grundsätzlich gleiche Merkmale.

a) Effektorischer Teil.

Von allen Bauteilen einer Nervenzelle (s. Abb. 1) ist die Aufgabe des Axons (Neurit) völlig unbestritten, nämlich die Fortleitung der

Erregungswelle aus dem Zellkörper (Perikaryon) in die Peripherie zur Muskelzelle oder zu anderen Abschnitten, Zentren oder Schichten des Nervensystems. *Das Axon ist das effektorische Funktionselement.*

b) Receptorischer Teil.

Weniger sicher ist bewiesen, welche Teile der Zelle die receptiven Aufgaben erfüllen. Die vorherrschende Auffassung ist die, daß die Erregung von den zahlreichen am Perikaryon und an den Dendriten aufliegenden Endknöpfen der Verästelungen fremder Zellen auf die Zelle übertragen wird. An der Vorderhornzelle bedecken die Endknöpfe mehr als $\frac{1}{3}$ der Zelloberfläche. Neben den typischen ösenförmigen Endknöpfen von AUERBACH und HELD gibt es auch andere netz- und bandförmige Endigungen, deren Bedeutung später behandelt wird. Zunächst sprechen wir von den synaptischen Endigungen allgemein als „Endknöpfen“. Es bestände auch die Möglichkeit, daß die Verästelungen der Dendriten oder die etwaigen Kollateralen mit ihren Verästelungen die Empfangsorgane für die Erregung von fremden Zellen darstellen. Gegen die zweite Auffassung sprechen eine Anzahl wichtiger Gründe:

1. Wir wissen aus histologischen Studien, daß die Verästelungen von sicherlich afferenten Fasern in Endknöpfen am Perikaryon und an Dendriten auslaufen.

2. Die Beweglichkeit in der Funktion des ZNS würde sehr begrenzt sein, wenn wir annehmen, daß die Entscheidung darüber, ob eine neue Zelle zur Erregung kommen soll oder nicht, an einem einzelnen der vielen hundert getrennt voneinander liegenden Kontaktpunkte an den Dendritenausläufern fällt, weil diese Kontaktpunkte einzeln betrachtet gleich viel Aussicht auf Erregungsübertragen haben wurden. Da wir wissen, daß die Wahl der Verbindung von Zelle zu Zelle vielfältig wechseln kann (z. B. für das Vorderhornmotoneuron des Rückenmarks zwischen Willkür, Fremd- und Eigenreflex), müßte man noch einen ganz spezifischen Mechanismus zusätzlich voraussetzen, der die „Plastizität des ZNS“ ergeben würde.

Die Entscheidung über die Erregungsübertragung kann daher nur durch geordnetes Zusammenwirken mehrerer Impulse am Receptor der Zelle fallen. *Eine größere Anzahl von Einzelwirkungen muß sich zu einer bestimmten seltenen Kombination zusammenfinden, um die Erregung in einer neuen Zelle auszulösen.* Wir haben zwei Möglichkeiten einer solchen Kombination: Entweder wirken gleichzeitige Erregungen räumlich weit auseinanderliegender Kontaktpunkte der Dendriten als Rezeptoren, oder aber nur eine beschränkte Anzahl zusammenhängender Endknöpfe bildet einen Receptor an der Zellwand und entscheidet über Erregung oder Ruhe der Zelle. Wenn wir fragen, welche Arbeits-

weise mit den uns bisher bekannten Gesetzen der Neurophysiologie vereinbar ist, so wählen wir die zweite.

Die Frage kann darauf eingeengt werden, ob die zelleigenen Endknöpfe der Verästelungen und letzten Ausläufer der Dendriten die Receptoren sein können, wobei die einzelnen Einwirkungspunkte verhältnismäßig weit voneinander entfernt sind, oder ob die am Zellkörper und an den Dendriten in ihrem zellnahen

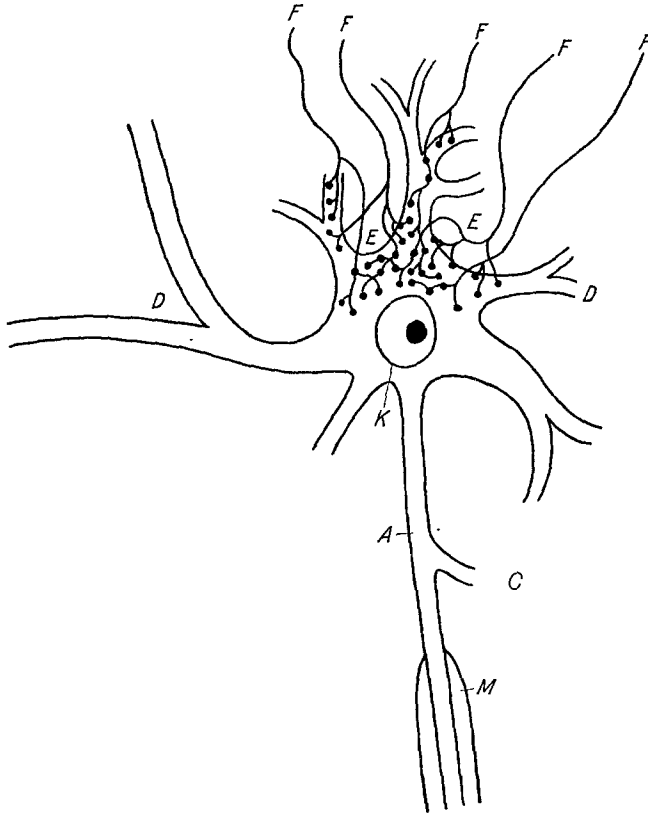


Abb. 1. Schematische Darstellung einer Nervenzelle (Motoneuron aus dem Vorderhorn des Rückenmarks als Beispiel). *A* Axon mit Markscheide *M*; *D* Dendriten der dargestellten Zelle; *F* Fasern von fremden Zellen kommend, auslaufend in die Endknöpfe *E*, die den Ort der Synapse am Perikaryon und den Dendritenansätzen bilden; *K* Kern der Zelle mit Nucleolus; *C* Collaterale.

Teil in großer Zahl zusammenliegenden Endknöpfe fremder Zellen zur kombinierten Wirkung kommen können. Im ersten Falle waren die fremden Zellwände die Geber und die zelleigenen Endknöpfe die Receptoren, im anderen Falle sind die Endknöpfe der fremden Zellen die Geber und die eigene Zell- oder Dendritenwand der Receptor.

Wir wissen heute seit LORENTE DE NÔS grundlegenden Untersuchungen⁴⁹ durch die Registrierung von Aktionsströmen seitens verschiedener Forscher, daß die gesamte Zeit zur Erregungsübertragung

von einer Zelle auf eine andere, also die *Synapsenzeit* nur 0,5—0,9 msec beträgt, so daß die Entscheidung über Erregung oder Nichterregung innerhalb eines Teiles dieser Zeit gefallen sein muß. Das *zeitliche Kriterium* der Synapse ist uns demnach genau bekannt, und wir müssen unsere Vorstellungen über die viel weniger fundierten räumlichen, stofflichen und reizphysiologischen Verhältnisse diesem festliegenden Merkmal anpassen.

Eine chemische Fernwirkung innerhalb so kurzer Zeit durch nennenswerte Längen der Dendriten und ihrer Fortsätze ist wegen des dünnen Kalibers der innerhalb der Membranen der Fortsätze liegenden Substanz nicht denkbar, auch deshalb nicht, weil solche chemischen Fernwirkungen innerhalb der Axonzylinder bisher nicht beobachtet sind. Elektrische Fernwirkungen sind nur denkbar im Sinne eines Aktionspotentials. Sobald aber ein echter Aktionsstrom entstanden ist, der begonnen hat, sich fortzupflanzen, breitet er sich über die ganze Zelle aus, d. h. die Entscheidung über die Frage, Erregung oder nicht, ist bereits gefallen. Eine Kombination von fernwirkenden elektotonischen Potentialen ist ebenfalls unwahrscheinlich, weil das voraussetzen würde, daß die Dendriten ebenso wie Kupferdrahte Potentiale über größere Entfernungen fortleiten. Sobald *elektotonische Potentialdifferenzen* vorhanden sind, breiten sie sich nur auf sehr kleine Strecken entlang der Fortsätze aus, wenn, was angenommen werden muß, für diese die gleichen Gesetze gelten, wie für periphere Nerven¹⁷. Eine Kombination von unterschwelligen Wirkungen aus entfernteren Punkten, d. h. aus den verstreuten zelleigenen Endknöpfen, paßt nur wenig in das festliegende zeitliche Kriterium.

Auch dann, wenn man die Wirkung elektotonischer Ausbreitung für möglich hält, bleibt entscheidend, daß solche Ereignisse, die sich nur mit Dekrement ausbreiten, am Orte ihrer Entstehung und in dessen engerer Nachbarschaft ungleich stärker zur Auslösung einer echten Erregungswelle fähig sind.

3. Bei gemeinsamer Wirkung aus entfernten Punkten wäre am Vereinigungspunkt der Dendriten nur eine Kombination nach der *Zahl* der Wirkungen möglich. Daß es Fernwirkungen gäbe, die außer den bereits genannten Bedingungen der schnellen unterschwelligen Ausbreitung noch wahlweise positives oder negatives Vorzeichen haben könnten, muß als noch weniger wahrscheinlich hingestellt werden. Wenn dagegen *außer der Zahl auch noch der Ort der Einzelwirkungen* als Kriterium dient, z. B. die räumliche Nachbarschaft entscheidet, ob es zur Erregung kommen soll oder nicht, so wäre damit eine auswahlende und spezifische Erregungsübertragung möglich. LORENTE DE NÒ⁵³ hat bereits 1939 in seiner Darstellung der synaptischen Mechanismen auf eine solche räumliche Kombinationswirkung hingewiesen.

4. Gegenüber dem Fehlen der Beobachtung einer unterschwelligen Fernwirkung sind uns, wie später noch ausführlicher besprochen wird, sehr wohl die Gesetze für unterschwellige Nahwirkungen bekannt. Wir werden sogar sehen, daß für diese Nahwirkungen außer Zahl

und Ort auch noch das Kriterium der Polarität der Wirkung zur Verfügung steht.

Auf der Basis der im Abschnitt B begründeten Tatsache, daß die Aktivierung einer neuen Zelle als Ausnahme gelten muß, die nur unter sehr spezieller Kombination des Zusammenwirkens einer bestimmten Zahl der vorhandenen Verbindungen zutrifft, dürfen wir diejenige Arbeitsweise in unsere Arbeitshypothese einbauen, welche die spezialisiertesten Voraussetzungen für die Aktivierung einer neuen Zelle fordert. Diese wird im späteren Abschnitt über den *Erregungsfokus* in Einzelheiten besprochen. Danach werden als *receptives Organ* der Nervenzelle die Wände des Perikaryons und die der zellnahen Teile der Dendriten angesehen, soweit sie mit Endknöpfen fremder Faserfortsätze besetzt sind. Damit hätten wir die Aufnahme und die Weitergabe von Erregung bestimmten Teilen der Nervenzelle zugeordnet und wollen damit zunächst zufrieden sein.

c) Andere Teile.

Welche Funktion den Dendritenfortsätzen und den Kollateralen zufallen könnte, soll später besprochen werden. Der erhebliche Konstruktionsaufwand für diese Elemente, die nach der obigen Verteilung der receptorischen und effektorischen Aufgaben überflüssig erscheinen mögen, beweist, daß auch diese Teile wichtige Funktionen zu erfüllen haben.

D. Vorgänge am einzelnen Endknopf.

a) Anordnung.

Auf den Wandungen des Zellkörpers und der Dendriten sieht man in CAJAL-Präparaten einen dichten Besatz mit Endknöpfen verschiedener Größe [z. B. 2μ (0,002 mm) Durchmesser] und Form¹³. Sie haben durch teilweise sehr dünne Faserfortsätze Verbindung mit anderen Zellen, die sehr nahe, aber auch sehr entfernt in anderen Teilen des ZNS liegen können. Eine einzelne herankommende Faser kann durch Verzweigungen kurz vor Erreichen der Zelle in eine ganze Anzahl von Endknöpfen auslaufen, und der einzelne Ausläufer kann eine Kette mit mehreren Endknöpfen bilden. Stets liegen aber zwischen diesen Endknöpfen einer Faser eine große Zahl von Endknöpfen, die anderen Fasern, d. h. anderen Zellen zugeordnet sind. Wir wollen die Ereignisse etwas näher betrachten, die sich in einem beschränkten Gebiet der Zelloberfläche abwickeln, das z. B. einen Besatz mit 30 Endknöpfen umfaßt. Dieser Fleck soll als *Erregungsfokus* bezeichnet werden.

b) Vergleiche zwischen Axon- und Synapsenfunktionen.

Da eine einzelne Nervenzelle in ihrem komplexen und delikaten Einbau in das Gewebe ein direktes Studium ihrer Erregungsverhältnisse, z. B. durch

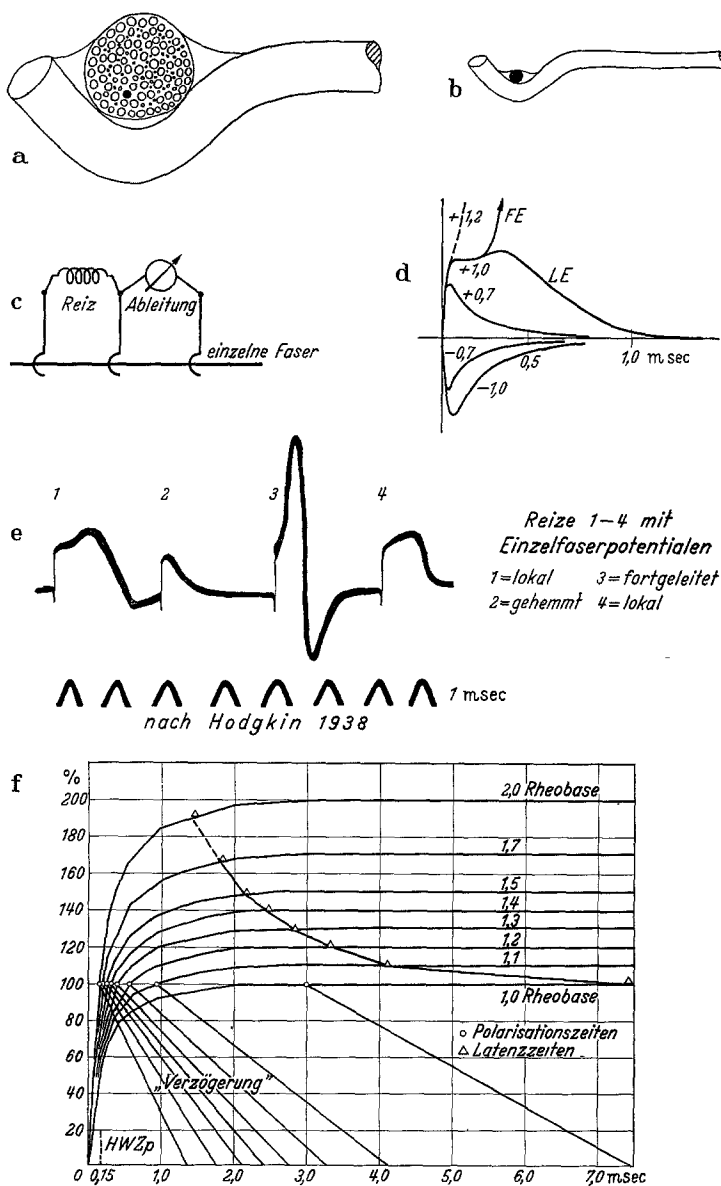


Abb. 2a—f. Technik und Ergebnisse der Ableitung von einzelnen Nervenfasern. a Räumliche Verhältnisse an der Ableitungselektrode bei Schwellenreizung einer einzelnen Faser (schwarz ausgefüllt dargestellt) aus einem dünnen Nervenbündel. b Die entsprechenden Verhältnisse bei Ableitung von einer einzeln freiparierten Faser. c Anordnung der Elektroden. Die mittlere Elektrode nimmt gleichzeitig den Reiz auf und leitet das an der Reizstelle selbst dabei auftretende Potential zur Registrareinrichtung. d Umzeichnung der von HODGKIN²¹ in einer Anordnung nach b und c gewonnenen Potentiale. Bei +0,7 (kathodische Reizung) ebenso wie bei -0,7 (anodische Reizung)

Ableitung elektrischer Potentiale nur nach Gewebsverletzung und mit unsicherer Deutungsmöglichkeit erlaubt und einzelne Teile einer Zelle wegen ihrer mikroskopischen Abmessungen noch weniger zugänglich sind, müssen wir zurückgreifen auf die Kenntnisse, die wir von dem Geschehen in den *Nervenfasern* besitzen. Zwar haben wir für die synaptischen Ereignisse kein direktes anatomisches Analogon in den Axonstudien und wir müssen deswegen die allgemeinen Gesetze der Erregungsausbreitung in Nervenfasern übertragen auf die Deutung des synaptischen Geschehens. Wir fühlen uns zu dieser Übertragung berechtigt, weil sich narkotisierte Nervenfaserschnitte synapsenähnlich verhalten²³ und in anderen biologischen Gebilden, wie der Muskelfaser, ja sogar in den erregbaren Zellen der Pflanze *Nitella* sich alle wichtigen Eigenschaften der Erregungsausbreitung in Nervenfasern wiederholen. Auch die Tatsache, daß die in den letzten Jahren durch indirekte Experimente gewonnenen Kenntnisse des Verhaltens der Synapse in vielen Einzelheiten die Eigenschaften der Nervenfasern bestätigt haben, ermutigt uns, auch die Deutung der Besonderheiten mit den Gesetzen der Nervenfasern in Berücksichtigung der speziellen anatomischen Verhältnisse vorzunehmen.

c) Schwellwertreize.

Wir müssen deswegen eine Weile vom Thema der Synapse abschweifen und einige Experimente an Nervenfasern besprechen. Die Methode der Wahl für alle Studien an Nervenfasern ist die Registrierung der elektrischen Potentiale, die während und auch nach einer Erregung beobachtet werden können. Man hat bisher fast meistens von ganzen Nervenstämmen, seltener von feinen Verästelungen Potentiale abgeleitet. Die Potentiale an den Elektroden erreichen einige Millivolt, wenn eine große Anzahl von Fasern gleichzeitig erregt wird und durch Benutzung empfindlicher Verstärker ist es auch gelungen, mit Schwellwertreizen die Aktivitätsspuren einer einzelnen Faser innerhalb eines nicht zu starken Bündels nachzuweisen (Abb. 2a). Die Erscheinung der *lokalen nervösen Erregung* (LE), deren Existenz aus vielseitigen experimentellen Bedingungen seit langem postuliert und vermutet wurde, ist aber erst in jüngerer Zeit durch die Arbeiten von HODGKIN³¹, ERLANGER²³, EICHLER²² u. a. mit elektrischen Ableitungen direkt nachgewiesen worden. Mit LE wird ein Vorgang bezeichnet, der örtlich gesehen die Kennzeichen einer echten nervösen Erregung hat, der aber nicht kräftig genug ist, zu einer Entladung mit normal

praktisch nur passive Depolarisation durch den Effekt des Reizstromes. Bei $-1,0$ = Schwellwert ebenfalls nur passive Depolarisation, aber bei $+1,0$ wird die Depolarisation kräftig gesteigert durch die eigene Aktivität der Fasermembran, die bei Schwellwertreizen zuweilen als lokale Erregung steckenbleibt, zuweilen als verzögert startende fortgeleitete Erregung zu vollem Erfolg kommt. Bei $+1,2$ geht der Reiz sofort in eine unverzögerte fortgeleitete Erregung über. e Vier kurz aufeinander folgende schwellennahe Reize an der einzelnen Krebsfaser. Der 1. Reiz erzeugt ein lokales Potential, der 2. Reiz ist gehemmt und macht nur eine physikalische Polarisation, der 3. bringt eine fortgeleitete Entladung zustande, der 4. wieder ein lokales Potential (nach HODGKIN³¹ 1938). f Polarisationszeiten und Latenzzeiten der Einzelfaseraktion bei verschiedenen Reizspannungen (1—2fache Rheobase). Je starker der Reiz und die Polarisation, desto kleiner ist die Verzögerung für die fortgeleitete Entladung. Abgekühlter Froschischadix 5°C , Ableitung entsprechend 2a (nach EICHLER²² 1939).

fortschreitender Erregungswelle (FE) sich auszubilden. Der Vorgang der LE bildet den Grenzübergang zwischen einer dem Alles-oder-Nichts-gesetz (AONG) gehorchenden sich ausbreitenden Erregung und einer unerschwelligten Reizung. Ohne daß damit das AONG erschüttert würde, können wir die LE als Ergänzung dazu betrachten (EICHLER²¹ 1933).

Die Abb. 2a zeigt einen Querschnitt durch ein feines Nervenbündel, das auf eine Elektrode für die Ableitung von Aktionspotentialen gelegt ist. Es kann durch einen elektrischen Reiz, dessen Stärke genau der Reizschwelle entspricht, bewirkt werden, daß nur eine einzelne Faser, die in der Abbildung schwarz gefüllt gezeichnet ist, zur Erregung kommt. Durch die Nebenschlüsse der nicht aktivierten Fasern und des Bindegewebes kommt dann ein so kleiner Teil des entwickelten Aktionsstroms an die Ableitelektroden, daß nur bei sehr hoher Verstärkung der Nachweis gelingt und die lokalen Verhältnisse durch seitliche Streuung stark verwischt werden. Bei gleichzeitiger Messung der Polarisation der Nerven durch den Reiz kann man die Schwellenbedingungen der Nervenfasern und die verschiedene Zeitdauer, die bis zur Erregung benötigt wird, darstellen (EICHLER²² 1939, Abb. 2e). HODGKIN³¹ ist es 1938 gelungen, einzelne markcheidenlose Fasern aus dem Bein des Taschenkrebss freizulegen und innerhalb eines Paraffinölbades für längere Reizversuche am Leben zu erhalten. In der Abb. 1 ist die Tatsache zur Darstellung gekommen, daß das Axon erst in einiger Entfernung vom Zellkörper sich mit der Markscheide umgibt. Damit entfällt der gegen die Bedeutung der LE bisweilen gemachte Einwand, daß an markhaltigen Nerven der Nachweis der LE nicht gelingt. Die Ereignisse am Zellkörper haben zweifellos mehr Beziehung zur *marklosen* Nervenfasern als zur markhaltigen Faser. In einer soeben erschienenen Arbeit hat LORENTE DE NÖ⁵⁴ durch Ableitungen vom Hypoglossuskern nachgewiesen, daß die Leitungsgeschwindigkeit im Soma der Nervenzellen 2 m/sec beträgt, also der von marklosen Fasern entspricht.

Um darauf hinzuweisen, wieviel eindeutiger die Ableitungstechnik mit einer einzelnen Faser Aussagen über das lokale Geschehen machen kann, ist ein Querschnitt durch das untersuchte Präparat an der Stelle der Ableitung in Abb. 2b gegenübergestellt. Die schädlichen Nebenschlüsse sind fast ganz beseitigt, und es war nunmehr möglich, auch die Vorgänge vor Erreichen der Reizschwelle deutlich darzustellen.

d) *Nervöse Membran.*

Um die Vorgänge an der Reizelektrode, deren Kenntnis uns die Untersuchungen bringen soll, zu beobachten, wird schon seit langem eine Dreielektrodenanordnung benutzt, in welcher die mittlere Elektrode gleichzeitig zur Reizung und zur Ableitung dient.

Die Abb. 2d stammt aus Untersuchungen HODGKINS³¹, an denen ich mich durch methodische Hilfe beteiligte. Registriert ist der Potentialverlauf an der mittleren Elektrode. Falls diese als Anode für den Reiz dient, wird während der sehr kurzen Reizdauer von 0,06 msec eine Polarisation der Zellmembran aufgebaut, die aber nach 0,5 msec bereits auf den zehnten Teil abgeklungen ist. Die Membran verhält sich ähnlich einem Kondensator, der durch einen Parallelwiderstand

entladen wird. Wir müssen ausdrücklich sagen, daß sie sich nur ähnlich verhält. In Wirklichkeit liegt eine erheblichere Spannung (50 bis 100 mV) zwischen Innen- und Außenseite der Zellmembran, und beim Vorhandensein eines OHMSchen Widerstandes zwischen den Gebieten dieser Spannungsdifferenz würde ein dauernder Strom mit erheblichem dauerndem Leistungsaufwand fließen, was sicherlich nicht der Fall ist. Wenn bei Umkehrung des Reizes die Reizschwelle ($= 1,0$) erreicht wird, kommt zu der durch den Reiz verursachten erzwungenen Depolarisation eine eigene freiwillige Depolarisation hinzu, die in Grenzfällen nur eine gewisse Verbreiterung des Potentialablaufs ergeben kann, nämlich eine nicht fortschreitende LE bleibt oder mit etwas Verzögerung in eine kraftige fortschreitende Entladung übergeht. Bei weiterer Reizsteigerung entfällt die Verzögerung und das Potential der Eigendepolarisation setzt sich fast ohne Absatz aus der Reizdepolarisation fort.

Wie die Verhältnisse der Membranerregung im einzelnen liegen, ist noch sehr hypothetisch. Die Kernleiter- und Strömchentheorie HERMANN²⁹ gilt im allgemeinen als die am besten fundierte.

Als Substanz der Zellmembran kann man sich eine vielleicht einmolekulare Schicht von großen Eiweißmolekülen vorstellen, die nach den Grenzflächen der Schicht freie elektrische Ladungen wirken lassen, wodurch die dort vorhandene Potentialdifferenz aufrecht erhalten wird. Diese freien Ladungen mag man sich zur bildlichen Verdeutlichung als kleine Schneckenfühler, die Moleküle selbst als aneinandergereihte Schnecken darstellen. Wenn eine anodische Polarisation auf die Membran einwirkt, bedeutet dies eine Potentialerhöhung oder in der Sprache unseres Analogons eine Ausreckung der Schneckenfühler. Sobald die äußere Kraft der zusätzlichen Polarisation aufhört, gehen die Schneckenfühler auf die Normallänge zurück. Die Nachbarschnecken, die selbst nicht unter der Wirkung der Ausreckung standen, haben von dem Verhalten ihrer Nachbarn keine Notiz genommen. Wenn aber eine kathodische Polarisation einwirkt, werden die Fühler unter dieser Einwirkung verkürzt und von einer bestimmten Stärke an (Schwellenwert) und nach einer mit der Reizstärke wechselnden Verzögerung (Latenzzeit Abb. 2f) beginnen die Schnecken ihre Fühler aus *eigener* Kraft weiter einzuziehen (*aktiver* physiologischer Entladungsprozeß), so daß jetzt die Potentialdifferenz zwischen den Grenzflächen ganz oder bis auf einen kleinen Bruchteil der normalen zusammenbricht.

In diesem Falle überträgt sich die eigene Aktivität der gestauchten Schnecken auf die Nachbarn, die dem Beispiel folgen und auch ihre Fühler einziehen. Auf diese Weise pflanzt sich eine Welle der eingezogenen Fühler oder der Depolarisation über die Membranoberfläche fort. Wenn die äußere Einwirkung der kathodischen Polarisation inzwischen aufgehört hat, was bei kurzen Einzelreizen der Fall ist, kehren die Fühler nach Erreichen der stärksten Einziehung alsbald in ihre Ausgangslage zurück, ebenso die der Nachbarn und so folgt der Depolarisation unmittelbar eine Welle der Repolarisation. Im Aktionsstrombild wirkt sich dies so aus, daß bis zu etwa 0,8 des Reizschwellenwertes die kathodische Polarisation ebenso wie die anodische auf ihren Ausgangswert zurückkehrt. Bei Erhöhung der Reizstärke verbreitert sich durch die nunmehr einsetzende

Eigenaktivität das Aktionsstrombild, einige achbarfühler beginnen sich selbständig einzuziehen und damit findet schon eine geringe Ausbreitung der Erregung statt. Sobald bei Überschreiten der Reizschwelle die Eigenaktivität kräftiger wird, kommt es zur völligen Depolarisation, indem jetzt die depolarisierenden Kräfte eindeutig das Übergewicht über die repolarisierenden erlangen.

e) Lokale Erregung.

In der Nähe der Schwelle ist häufig eine Art von labilem Gleichgewicht zwischen beiden Kräften wirksam. Es breitet sich die Erregung über eine gewisse Strecke (z. B. auf das 10fache des Faserdurchmessers) aus, bevor die Entscheidung fällt, ob es zu einer echten FE kommt, oder ob die Erregung wieder abstirbt und lokal begrenzt bleibt. Die LE gehorcht nicht mehr dem AONG. Die Entscheidung zwischen „Alles“ oder „Nichts“ ist noch nicht eindeutig. In diesem Grenzzustand hat die echte Erregungswelle, falls diese entsteht, infolge des nur geringen Übergewichts der depolarisierenden Kräfte einen merkbar verzögerten Start, eine Erscheinung, die bei Schwellwertreizen auch von anderen Forschern beobachtet wurde und die am abgekühlten Nerven besonders gut darstellbar ist (Abb. 2f, nach EICHLER²²). Die zusätzliche Latenz beträgt bei Körpertemperatur nur einige Zehntel Millisekunden.

f) Die gereizte Fläche.

Um das Material für die spätere Diskussion der Verhältnisse bei der synaptischen Übertragung zu vervollständigen, soll noch auf eine weitere Tatsache hingewiesen werden, die ebenfalls in den Experimenten HODGKINS²¹ deutlich erkennbar wird. Damit es zu einer FE kommt, braucht die künstliche kathodische Depolarisation nur auf einer kleinen Fläche, die nur $\frac{1}{20}$ der Länge hat, wie die von einer normalen Erregung gleichzeitig depolarisierte Faserlänge einen Wert zu erreichen, der $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$ der vollen Depolarisation durch die natürliche Erregung beträgt. Die natürliche Erregung hat also für ihre Fortleitung einen großen Überschuß an Fläche wie an Größe der Depolarisation zur Verfügung und eben dieser große Überschuß bewirkt den Unterschied der rasch fortschreitenden normalen Erregungswelle gegen eine unentschlossen anwachsende künstliche Schwellwertreizung oder eine als LE steckenbleibende, gerade unterschwellige Reizung. Welche Beziehungen zwischen der Größe der depolarisierten Fläche und der Amplitude der künstlich hervorzurufenden Depolarisation bestehen, um eine FE auszulösen, ist noch nicht bekannt, aber gewisse Beobachtungen von Entladungen an der Grenze zwischen FE und LE bestätigen, daß Größe der Fläche und Amplitude der Depolarisation sich in gewissem Umfange gegenseitig ersetzen können.

g) *Ausbreitung der Erregung.*

Wenn wir jetzt zu den Voraussetzungen für die synaptische Übertragung zurückkehren und zunächst die Ereignisse zwischen der Zellwand und einem einzelnen Endknopf betrachten, so dürfen wir aus dem Aufliegen des Endknopfes auf der Zellwand schließen, daß die Membranen des Endknopfes und die der Zellwand engen Kontakt miteinander haben für elektrische Einwirkungen. Ein Zusammenwachsen ist nicht so wahrscheinlich, weil bei schrumpfenden Einbettungsverfahren eine Ablösung der Endknöpfe von der Zellwand sichtbar wird. Wir dürfen annehmen, daß von dem Aktionspotential, das von der fremden Zelle bis zum Endknopf vordringt, eine so kräftige Einwirkung auf die Wandung der zu erregenden Zelle übertragen wird, daß an der Berührungsstelle eine überschwellige Reizwirkung ausgelöst wird. *Aber die Fläche, auf der diese Reizwirkung stattfindet, ist noch sehr klein*, z. B. nur 2μ im Durchmesser, während die depolarisierte Strecke in einer Saugetier-A-Faser, nämlich die Wellenlänge einer FE, 40000μ beträgt. So wird es verständlich, wenn diese kleinflächige Erregung noch nicht über denjenigen Energieüberschuß verfügt, der für die Entwicklung einer FE nötig ist.

Außer der geringen Größe der depolarisierten Fläche ist noch ein anderer Umstand von Bedeutung. Bei der Ausbreitung einer FE in dem linearen Gebilde einer Nervenfasern (Zylindermantel) bleibt die gleichzeitig depolarisierte Fläche immer gleich groß (Ausbreitungskoeffizient = 1). Eine A-Faser mit einer Leitungsgeschwindigkeit von $70\text{ m/sec} = 70 \cdot 10^6 \mu/\text{sec}$ kommt in $1\mu\text{sec}$ (sec^{-6}) um 70μ vorwärts, d. h. bei 40000μ Wellenlänge um $1/500$ der depolarisierten Faserlänge. Die schon depolarisierte Fläche, also die Fläche des Vorwärtstreibens, verhält sich zu der in der nächsten μsec zu erregenden Fläche wie 500:1. Wenn wir in der Nähe eines Endknopfes annehmen, daß die Ausbreitung in $1\mu\text{sec}$ nur mit einem Zehntel der normalen Geschwindigkeit stattfinden soll, d. h. von 1μ Radius um 7μ (nach allen Seiten) auf 8μ Radius, so hat sich die Erregung von einer Fläche von $\pi \cdot 1^2$ auf $\pi \cdot 8^2$ oder auf die 64fache Fläche auszubreiten. Selbst wenn wir annehmen, daß sich die anfänglich aufgedrückte Depolarisation auf den doppelten Durchmesser, d. h. auf die 4fache Fläche ausgewirkt hat, bliebe das Verhältnis $2^2:9^2 = 1:20$. Anstatt eines Verhältnisses von 500:1 haben wir hier das Verhältnis 1:64 oder 1:20. Diese Zahlen sollen nur den Zusammenhang beleuchten. Sie zeigen uns soviel, daß die Ausbreitung der Erregung a) wegen der absoluten Kleinheit der anfänglich erregten Fläche und b) wegen der Notwendigkeit die Erregung bei der nicht mehr linearen, sondern flächenförmigen Ausbreitung auf eine stark anwachsende Fläche zu übertragen, für einen einzelnen Endknopf gegenüber einer voll erregten Faser sehr

viel *ungünstigere Voraussetzungen* haben muß. Diese Faktoren sind bedeutsam genug, um als Erklärung dafür zu dienen, daß bei Erregung eines einzelnen Endknopfes die Bedingungen für die Anwendung des AONG nicht erfüllt werden und daß die *Wirkung eines einzelnen aktivierten Endknopfes als LE auf dessen engste Umgebung beschränkt bleibt*.

E. Der Erregungsfokus.

a) *Räumliche Voraussetzung für die Synapse.*

Es entsteht aber ein ganz anderes Bild, wenn wir annehmen, daß etwa 30 Endknöpfe, die in einem etwa runden Gebiet [*Erregungsfokus* (EF)] zusammenliegen, genau gleichzeitig von fremden Zellen eine Erregung erhalten. Diese Endknöpfe können z. B. von 10 fremden Zellen stammen, da die ankommenden Faserfortsätze meistens eine Mehrzahl von Endknöpfen an die gleiche Zelle heranbringen.

Die Bedeckung der Perikaryonoberfläche mit Endknöpfen möge $\frac{1}{4}$ betragen, oder der unbedeckte Zwischenraum zwischen den Endknöpfen sei 3mal so groß wie die Oberfläche der Endknöpfe. Der hier angenommene EF hat dann eine Oberfläche von $30 \cdot 4 \cdot \pi \cdot 1^2 = \pi \cdot 120 \mu^2$ und einen Durchmesser von etwa $\sqrt{120} = 11 \mu$. Dem einzelnen Endknopf soll soviel Energieüberschuß bei seiner Erregung zugebilligt werden, daß er in der Lage ist, den ihm zugehörigen Zwischenraum so weit mit Erregungsenergie zu versorgen, daß in diesem Gebiet ($= 4 \cdot \pi 1^2 \mu^2$) eine noch überschwellige LE stattfindet. Für den ganzen EF steht jetzt gegenüber dem einzelnen Endknopf im ganzen die 30fache Energie für die Ausbreitung zur Verfügung. Auch das Verhältnis zwischen der erregten und der in der nächsten μsec zu erregenden Fläche ist günstiger geworden, indem der Radius von $5,5 \mu$ um 7μ auf $12,5 \mu$ anwachsen muß. Die Flächen verhalten sich wie die Quadrate der Durchmesser, also wie 30 zu 158 = 1 : 5. An den Dendritenzweigungen von z. B. 5μ Durchmesser, wo ein EF sich nicht als eine ebene Fläche erstreckt, sondern schon den größeren Teil eines Zylindermantels (wie am Axon) umfaßt, wird sich der Ausbreitungskoeffizient weiter dem Werte von 1 nähern, so daß auch dadurch die Aussichten für das Anwachsen zu einer FE entscheidend verbessert werden.

Wie auch immer die Zahlenverhältnisse in Wirklichkeit liegen mögen, die vorstehenden Überlegungen sollen nur zeigen, daß nicht einfach die Mehrzahl der Endknöpfe in beliebiger Verteilung an einer Zelle eine Summierung der Einzeleffekte ergibt, sondern daß wegen der Ausbreitungsbedingungen *eine enge räumliche Zusammenfassung der Einzeleffekte erforderlich ist*. Aus diesem Grunde lehnen wir alle Vorstellungen ab, die eine einfache Summierung der Effekte der auf eine Zelle einwirkenden Endknopferregungen annehmen. Es genügt nicht, daß von den 1000 Endknöpfen, die einer Zelle anliegen, eine Zahl von 300, die beliebig verstreut sind, einen Impuls an die zu erregende Zelle abgeben. Die einzelnen Impulse können mangels einer ausreichenden Unterstützung durch die Nachbarschaft als LE stecken bleiben und es kommt nicht zur Synapse. Eine sehr viel kleinere Zahl

von Endknöpfen, z. B. 30, in enger Nachbarschaft wirken dort so kräftig zusammen, daß die Bedingungen für eine FE erfüllt werden und die Synapse aktiviert wird. Wir wollen dies als die *räumliche Voraussetzung* der Synapse bezeichnen.

b) Zeitliche Voraussetzung für die Synapse.

Bei der bisherigen Besprechung ist den zeitlichen Beziehungen des Zusammenwirkens verschiedener Endknöpfe noch keine Beachtung gegeben. Zweifellos wird die gegenseitige Unterstützung benachbarter Endknöpfe am wirksamsten sein, wenn deren Aktivierung *genau gleichzeitig* erfolgt. Auch diese zeitlichen Voraussetzungen der Synapse hat LORENTE DE NÖ⁵³ 1939 formuliert.

Es ist bereits besprochen worden, daß eine Summierung des Aktivseins von räumlich entfernten Endknöpfen nicht wahrscheinlich ist und das gleiche gilt, wie wir sehen werden, auch für die zeitliche Entfernung. Wir wissen seit langem für die Reizung von Nervenfasern, daß zwei oder viele an der gleichen Stelle hintereinander wirkende unterschwellige Einzelreize nur dann eine Summierungswirkung haben, wenn sie sehr kurz aufeinander folgen. Obgleich in der mehrfach erwähnten Arbeit von HODGKIN³¹ keine Versuche über die Summation unterschwelliger Reize gemacht sind, so zeigt doch das rasche Abklingen der anodischen und der unterschwelligen kathodischen Polarisation, daß die Membran sehr schnell in ihren Ruhezustand zurückkehrt und den vorhergehenden Reiz „vergißt“. Die rein physikalische Depolarisation allein hat mit ihrem raschen Abklingen auf $\frac{1}{20}$ innerhalb der Aktionsstromdauer eine Eigenschaft, die Summationseffekte nur für sehr kurze Zeiten wahrscheinlich macht. Da wir jedoch bei der Aktivierung jedes einzelnen Endknopfes das Entstehen einer LE vorausgesetzt haben, müssen wir deren Wirkungen berücksichtigen. Unabhängig davon, ob die an der Reizstelle (unter dem einzelnen Endknopf) ausgelöste Eigenaktivität der Membran bis zu einer FE anwächst, oder ob sie als LE dort stecken bleibt, wird die Membran dort in den Refraktärzustand versetzt und zwar in dem Umfange, wie sich die Depolarisation dem Werte einer vollen Erregung genähert hatte. Auf alle Fälle wird während der Dauer der Refraktärzeit (einige Millisekunden) unabhängig davon, wie stark die betreffende Stelle untererregbar wurde, eine Summation einer zweiten ankommenden Erregung mit den Nachwirkungen einer vorhergehenden nicht vorhanden sein. Das gilt auch für die Nachbarschaft. Entweder ist dort die LE nicht mehr hingedrungen oder, falls dies der Fall war, hat die LE eine Untererregbarkeit hinterlassen. Während der Dauer einer ersten Erregung, also während eine LE noch in der Entwicklung steht, ist deren Unterstützung und Verstärkung durch eine oder viele

benachbarte, nur wenig verzögerte Endknopfimpulse durchaus als wahrscheinlich anzunehmen. Die *zeitliche Voraussetzung* für einen erfolgreichen EF, d. h. für eine Synapse, kann damit zusammengefaßt werden, daß eine völlig gleichzeitige Aktivierung aller zu einem EF gehörenden Endknöpfe am wirksamsten ist, oder daß dann die Anforderungen an die Zahl und an die Zusammenballung der Endknöpfe am geringsten sind. Darüber hinaus mag eine gewisse zeitliche Verteilung noch im günstigen Sinne wirksam sein, wenn die späteren Impulse eintreffen, bevor die ersten abgeklungen sind und ihr Erregungsort refraktär geworden ist.

Die Synapse ist also im wesentlichen durch *räumliche Summation* und nicht oder in sehr geringer Weise durch zeitliche Summation bedingt.

Dieser Eigenschaft, nur sehr kurz (unter 1 msec) summieren zu können, die wir dem synaptischen Elementarmechanismus zuschreiben, widerspricht scheinbar die in bestimmten Experimenten nachzuweisende Summation von Einzelreizen über längere Zeiträume. Diese zeitliche Summation wollen wir der Tätigkeit von Zwischenneuronen überlassen. Darauf wird im Abschnitt G i) eingegangen.

c) Latenzzeit der Synapse.

Die Latenzzeiten für eine einzelne Synapse im Oculomotoriuskern sind von LORENTE DE NÒ⁴⁹ 1935 mit 0,5—0,9 msec bestimmt worden. Diese Angaben sind an anderen Stellen und von anderen Forschern mit praktisch gleichen Zahlen bestätigt^{59, 46}.

Diese Zeiten sollen auf der Grundlage der vorhergehenden Ausführungen diskutiert werden. Ein Impuls in einer etwa 16μ dicken Markscheidennervenfaser von z. B. 80 m/sec Leitungsgeschwindigkeit dauert im ganzen 0,45 msec. In 1μ -Fasern der Klassifikation C mag die Dauer etwa 10mal länger sein. Als weitere Angabe steht uns zur Verfügung die Zeit vom Eintritt einer Impulswelle aus den Hinterwurzeln in das Rückenmark bis zum Abklingen der danach im Rückenmark nachweisbaren ersten Potentialwelle mit etwa 1,5 msec (vgl. Abb. 5). Von dieser Zeit entfällt ein Teil auf die Leitungsstrecken innerhalb des Rückenmarks und ein Teil auf die Dauer des Impulses. Da die letzten Verästelungen der Hinterwurzeln vor dem Erreichen der Endknöpfe nur noch sehr geringen Durchmesser haben, dürfte die Annahme einer Verlängerung der Impulsdauer auf etwa 1 msec sehr vorsichtig geschätzt sein. Der Anstieg des Aktionsstromes erfordert etwa 40% der Gesamtdauer, dann also 0,4 msec. Wenn man jetzt noch 0,2 msec zulaßt für die anfänglich sehr langsame Ausbreitung der LE bis zur Entwicklung einer FE, kommt man auf die meistens beobachtete Latenz der Synapse von 0,6 msec. Auch die Abweichungen

von diesem Wert mit 0,5—0,9 msec beruhen wahrscheinlich auf anatomischen Unterschieden und sind auch damit erklärbar, daß man eine kleine zeitliche Streuung der in einem EF zusammenwirkenden Endknöpfe voraussetzt und bei knapp überschwelliger Anregung der Synapse eine Ausnutzung der Endknopfaktionsströme für 60—70 % der Impulsdauer zulaßt. Die beobachteten Latenzen der Synapse fügen sich also zwanglos ein in die Vorstellung einer elektrischen Reizwirkung zwischen den herangeführten Impulsen der Endknöpfe und der die Reizung aufnehmenden Zell- oder Dendritenwandung. Genauere theoretische Ableitungen über die Lage der Synapse nach der Volumleitertheorie hat neuerdings SCHÖPFLE⁶⁵ gemacht.

Diese Zeiten gelten für Synapsen, die mit den schnellsten peripheren Fasern afferent wie efferent zusammenhängen. Da bekannt ist, daß die dünneren langsameren Nervenfasern im Zentrum meistens durch kleinere Zellen vertreten sind, dürften deren Latenzzeiten ebenfalls langsamer sein. Die längere Reisezeit der Impulse in der Peripherie wird auch einen längeren Aufenthalt im Zentrum erlauben.

d) Einbahnleitung der Synapse.

Die Irreprozität der synaptischen Übertragung ist oft diskutiert worden, in der letzten Zeit auch im Zusammenhang mit der Wirkung eines chemischen Agens für die synaptische Funktion. Auf die chemischen Übertragungstheorien wird später noch eingegangen, jetzt soll nur erklärt werden, wie sich das Gesetz der *Einbahnleitung* zwanglos auf der Grundlage der bisher benutzten elektrischen Reiztheorie erklären läßt.

Es handelt sich also darum nachzuweisen, warum bei Erregung einer Nervenzelle nicht alle oder einige der am Zellkörper und an den Dendriten anliegenden, selbst nicht elektrisch aktiven Endknöpfe als Rezeptoren die Erregung der Zellwand aufnehmen. Denn wenn in der Richtung Endknopf-Zellwand eine Reizwirkung gefordert wird, mußte auch die Zellwand den Endknopf reizen können. Man könnte nun zur Erklärung die Behauptung heranziehen, daß an der Berührungsstelle eine Art Ventilwirkung vorhanden ist, die den zweiten Weg verbietet. Da wir eine solche Ventilwirkung bisher nicht an anderen Stellen von erregbaren Zellen kennengelernt haben, soll unter Verzicht auf eine solche neue Eigenschaft die *Einbahnwirkung nur aus den räumlichen Bedingungen gedeutet werden*. Bei der Besprechung der Leistungen des einzelnen Endknopfes war gezeigt, daß dessen Erregung auf der Zellwand nur eine LE hervorruft, weil die Ausbreitungsbedingungen zu ungünstig sind. Das gilt auch umgekehrt: Wenn die ganze Zellwand zur Erregung kommt, was ja bei jeder erfolgreichen Synapse für das ganze Zellgebilde stattfindet, werden

diejenigen Endknöpfe, welche die Erregung auslösten, schon durch ihre Refraktarperiode für eine Rückwärtsreizung unerregbar sein. Auf alle anderen Endknöpfe wird tatsächlich eine Reizwirkung ausgeübt, indem zunächst innerhalb des Endknopfes eine LE erregt wird. Aber bei der *geringen Ausdehnung der Endknöpfe im Vergleich mit der normalen Wellenlänge einer FE* ist kein ausreichender Energieüberschuß vorhanden, um vom Endknopf aus eine Erregungswelle in die ankommende Faser zurückzuschicken. Oder mit anderen Worten: 30 in einem EF benachbarte Endknöpfe können bei gleichzeitiger Erregung die Zellwand erfolgreich reizen, weil sich 30 Einzelwirkungen auf eine Einheit vereinigen, aber umgekehrt kann diese Einheit nicht an 30 Stellen eine entsprechend kräftige Einzelwirkung auslösen.

e) Knopf- und bandförmige Endigungen.

Die für die Einbahnwirkung in den Endknöpfen gemachte Annahme, daß die räumlichen Ausbreitungsbedingungen für eine Erregung von den einzelnen Endknöpfen aus zu ungünstig seien, findet zwar keinen Beweis, aber eine gewisse Stützung durch die Tatsache, daß in fast allen *sensiblen Endorganen* die letzten Ausläufer der Fasern, an denen der Receptionsvorgang stattfindet, nicht knopfartig, sondern in Bändern auslaufen. Bei Beobachtung der Abbildungen von Haarwurzeldorganen, von MEISSNERSchen Tastkörperchen und Temperaturempfängern bemerkt man, daß immer *eine größere Fläche oder Länge dem aufzunehmenden Reiz ausgesetzt wird*, so daß damit die Möglichkeit für den Ausgang einer Erregungswelle von einer Endigung günstiger ist als beim Endknopf an den Dendritenausläufern, der zur Reizabgabe, nicht zur Reizaufnahme bestimmt ist. Auch manche Nervenzellen sind von bandartigen Endigungen umschlungen, z. B. die Körbe der PURKINJE-Zellen, und es wäre denkbar, daß in diesen Fällen allein receptorische Funktion oder wahlweise effektorische und receptorische Funktion vorliegt, also die Einbahnwirkung durchbrochen ist, wie bei gewissen Hinterwurzelreflexen.

Es ist anzunehmen, daß auch bestimmte Hinterwurzelfasern des Rückenmarks in bandförmige Endigungen auslaufen. Die Tatsache, daß die „Hinterwurzelreflexe“, die ich 1938/39 beschrieben habe^{69,70}, schon bei einzelnen afferenten Impulsen in einer entsprechenden Stärke auftreten, könnte im Sinne der hier entwickelten Hypothesen nur folgendermaßen gedeutet werden: Die lange und regelmäßige Latenzzeit von 4 msec beweist, daß in diesem Falle das Zwischenneuronnetz synaptisch erregt wird. Daß die Endigungen aus einer größeren Zahl verschiedener Hinterwurzeln zusammenwirken, ist hier offenbar weniger notwendig, da bereits einzelne afferente Impulse den Hinterwurzelreflex auslösen können. An einer bandförmigen Endigung, die diese leichtere Übertragungsmöglichkeit nahelegt (möglicherweise wirkt hier eine einzelne oder wenige Einheiten auf eine andere Einheit), wäre auch, wenn nach Ablauf einer geschlossenen Zwischenneuronkette (vgl. S. 505) das im Anfang der Kette erregte Neuron

seine zweite Erregung erhält, die ruckläufige Erregung erklärbar. Die Tatsache, daß diese Reflexe bei unternormaler Temperatur des Rückenmarks sehr verstärkt erscheinen, deuten auf einen Faktor hin, der dieses Durchbrechen der Einbahnwirkung bei verlängerter Erregungsdauer an den Neuronen, mit denen die Hinterwurzelendungen Kontakt machen, begünstigt.

F. Hemmung.

a) Übertragungsmittel.

Es dürfte unbestritten sein, daß nervöse Impulse, die einen Hemmungsprozeß im ZNS auslösen, in den zuführenden Nervenfasern Erregungsvorgänge von gleicher Qualität sind, wie diejenigen, die einen reinen Aktivprozeß einleiten. In der Reflexphysiologie ist vielfach nachgewiesen, daß der gleiche Reiz je nach seiner Kombination mit den Bedingungen, die er vorfindet, das eine Mal aktivierend, das andere Mal hemmend wirken kann. Ein peripherer Reiz sensibler Endorgane kann gleichzeitig kontralateral einen Reflex hemmend vermindern und ipsilateral einen Reflex auslösen¹⁴. Die afferenten Impulse laufen also in der Regel nicht in einem besonderen hemmenden Nervensystem, sondern werden erst bei ihrer Verarbeitung im Rückenmark den dort angetroffenen Bedingungen entsprechend zur hemmenden Wirkung umgeformt. Das schließt nicht aus, daß es spezielle Endorgane oder Fasern geben mag, z. B. vom Großhirn zum Rückenmark, die meistens oder nur hemmende Wirkungen auslösen. Anatomisch kennen wir von solchen Fasern keine Besonderheiten und auch physiologisch läuft die Erregungsfortleitung in diesen Fasern nach den gleichen Gesetzen wie in den aktivierenden Fasern. Hemmungswirkungen können wir uns also nur dadurch erklären, daß normale Erregungsimpulse so in den Vorgang der synaptischen Übertragung eingreifen, daß diese nicht vollzogen werden kann. Dieser Eingriff soll ebenfalls nur auf der Grundlage einer rein elektrischen Arbeitsweise erklärt werden. Die Gründe für die Ablehnung chemischer, elektrotonischer oder topistischer Erklärungen werden in einem späteren Abschnitt besprochen. Auch wird für die hier postulierte Arbeitsweise mit den sehr kurzen Aktionsströmen keinerlei neue, bisher nicht beobachtete Eigenschaft gefordert. Es ist noch einzufügen, daß wir unterscheiden müssen zwischen dem Zustand der Ermüdung, der sich zwar auch durch Aktivitätsausfall kenntlich macht, und dem Vorgang der Hemmung. Die Ermüdung erscheint langsam als Nachwirkung einer vorhergehenden (meistens kurzzeitig wiederholten) Aktivität, während die Hemmung sehr akut unabhängig von vorhergehenden Ereignissen wirksam sein kann. Ob die Ermüdung im Grunde auch auf Hemmungswirkungen beruht, ist eine andere Frage, die hier nicht behandelt werden soll.

b) Refraktärperiode nach LE.

Nach unseren Vorstellungen über die Ereignisse unter einem einzelnen aktiven Endknopf soll die dort entstehende LE eine mehr oder weniger vollständige Depolarisation der Zellmembran hervorrufen. HODGKINS Ableitungen³¹ zeigten eindeutig, daß auch eine schwache LE eine Untererregbarkeit hinterläßt (Abb. 2e, Reiz 1 und 2), ähnlich dem Refraktärstadium nach normalen Erregungen. Bevor die LE eines einzelnen Endknopfes abstirbt, hat sie ihre Energie durch eine Ausbreitung auf ihre engste Umgebung verbraucht. Damit wird außer der Fläche des erregten Endknopfes auch dessen Umgebung etwas weniger gut erregbar, so daß innerhalb eines EF gewissermaßen ein untererregbares Loch entstehen kann und zwar für einige Millisekunden Dauer. Während dieser Zeit müßte der EF zum Ausgleich für den innerhalb dieses Loches entstandenen Ausfall an Erregungsenergie anstatt 30 aktiver Endknöpfe eine Zahl von z. B. 35 umfassen. Oder mit anderen Worten: falls kurz vor der synchronisierten Entladung der für einen EF nötigen Endknöpfe im Bereich dieses EF ein einzelner oder mehrere sich vorweg aktiviert hatten, so *stört* die damit erzeugte Untererregbarkeit die sonst zu erfüllenden Voraussetzungen für die Synapse so sehr, daß die Übertragung ausbleibt oder nur unter erschwerten Bedingungen, z. B. durch Ausgleich mit einer größeren Zahl von Endknöpfen erfolgen kann.

c) Störung der zeitlichen Voraussetzung für die Synapse.

Der Vorgang der Hemmung ist also innerhalb der körperlichen Voraussetzungen des EF eine Störung in den zeitlichen Voraussetzungen. Man kann es auch so ausdrücken, daß die zeitlichen Voraussetzungen dahin ergänzt werden müssen, daß eine *kurze Zeit vor dem Eintreffen der synchronen Impulse völlige Ruhe an allen Endknöpfen des EF geherrscht haben muß, andernfalls ist dieser EF für eine kurze Zeit gehemmt, d. h. gar nicht oder nur erschwert erregbar.*

Dieser vorstehend dargestellte Mechanismus der Hemmung kann also wirksam sein, *ohne daß die gehemmte Nervenzelle selbst zur Entladung gekommen ist.* Die Hemmung beruht zwar auf der Ermüdung nach einer lokalen Erregung, aber die totale Entladung der ganzen Zelle ist nicht notwendig, um eine synaptische Übertragung zu verhindern. Die Hemmung beruht auch nicht darauf, daß der Zustrom von aktivierenden Impulsen irgendwie abgebremst wird, wie dies bei der von LLOYD⁴⁶ 1941 beschriebenen „direkten“ Hemmung der Motoneurone durch Reizung benachbarter Wurzeln vorkommt. Durch RENSHAW⁶³ Nachweis, daß diese „direkte“ Hemmung präsynaptisch durch gegenseitige Beeinflussung und Auslöschung der Impulse in den

Hinterwurzelreflexkollateralen stattfindet, ist ein wichtiger Einwand beseitigt, den man nach der ungewöhnlich kurzen Latenzzeit dieser sog. „direkten“ Hemmung gegen unsere Vorstellung erheben könnte. Unsere Hemmungstheorie im EF braucht nur die am peripheren Nerven bewiesene Annahme, daß normalerweise erregende *Impulse eine im Augenblick der Ankunft vermindert erregbare Stelle der Zellwand treffen und deswegen unterschwellig bleiben*. Sie erklärt also die Hemmung durch den *gleichen* Mechanismus wie die Erregung. Die kompliziertere Erklärung von BROOKS und ECCLES¹² 1947 (unterschwellig erregte Zwischenneurone) ist damit unnötig.

G. Die Zwischenneurone.

a) Begriff.

Diejenigen Nervenzellen, die weder afferente noch efferente Ausläufer in die Peripherie oder in andere Teile des ZNS schicken, sondern ihre Verbindungen nur im engsten Umkreis ihres Zellkörpers verteilt haben, sind als Schaltneurone, Relaiszellen oder GOLGI-Zellen bezeichnet worden. Da aber auch von den Zellen, die Außenverbindungen haben, Schalt- oder Relaisarbeit geleistet wird, soll der neutrale Ausdruck *Zwischenneurone* bevorzugt werden, entsprechend dem in der englischen Literatur neuerdings begünstigten Ausdruck „interneurons“.

b) Der Beugereflex.

Als Beispiel für die Zwischenneurone soll wieder das Rückenmark benutzt werden, weil wir für dieses bisher die meisten funktionellen Kenntnisse besitzen. An dem vom Rückenmarksfrosch bekannten *Beugereflex*, der nach Schmerzreizung der Haut zu einem Wegziehen des Beines führt, lassen sich die Gesetze der Zwischenneurone modellmäßig darstellen. Seit HOFFMANN³³ (1922) wird für den *Eigenreflex* nur eine direkte Synapse zwischen den afferenten Hinterwurzelaufläufeln und den efferenten Vorderhornzellen angenommen. Bei Fremdreflexen, wie dem Beugereflex müssen dagegen eines oder mehrere Schaltneurone, also mehrere Synapsen eingeschaltet sein. Im Sinne dieser Vorstellungen mußte man alle Eigenschaften, die man mit den Meßmethoden der Physiologie über die Eigenreflexe ermittelt hatte, in die Synapse an den Vorderhornzellen einbauen. Die oben erwähnte präsynaptische „direkte“ Hemmung war deshalb nur am Eigenreflex zu untersuchen. Beim Beugereflex, der nach Reizung von Hautrezeptoren oder Hautnerven auftritt, läßt sich durch die zentrale Leitungszeit leicht beweisen, daß Zwischenneurone in die Erregung eingeschaltet sind (vgl. S. 503).

c) Aktionsströme der Eigenreflexe und Fremdreflexe.

Den eindeutigsten Nachweis für den Ablauf nervösen Geschehens erhalten wir aus der Registrierung der Aktionsströme. Am freigelegten Rückenmark der narkotisierten Katze wird von einer Vorderwurzel abgeleitet und verschiedene periphere Nerven gereizt (LLOYD^{47, 48}): Nach Reiz der afferenten Muskelnerven (z. B. Gastrocnemius) entsteht der *Eigenreflex mit sehr kurzer Überleitungszeit* (etwa 1 msec im

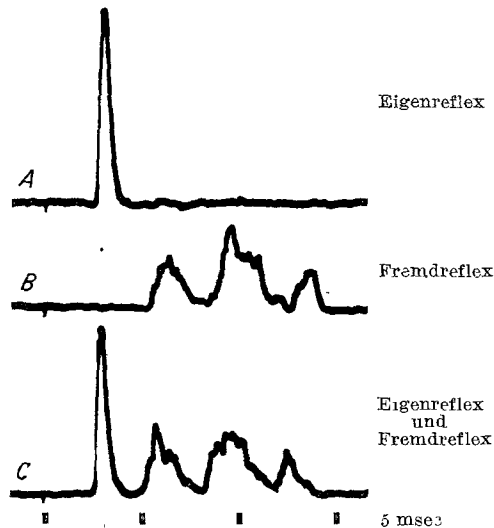


Abb. 3A—C. *Eigenreflex* mit direkter Überleitung auf das Motoneuron und *Fremdreflex* über Zwischenneurone in der Vorderwurzelentladung S_1 . A *Eigenreflex* nach Reizung des afferenten Gastrocnemius zeigt einfache Entladung mit 2,8 msec Reflexzeit. B *Fremdreflex* (Beugereflex) nach Reiz des Suralishautnerven zeigt mehrfache Entladungen längerer Latenz (5,3 msec) verzögert durch Synapsen in Zwischenneuronen und etwas längere Leitungszeit in dünneren Fasern. Der Erregungskreis wiederholt sich noch zweimal im Abstand von 3,3 msec (4 Synapsen vgl. Schema Abb 7). C *Eigen- und Fremdreflex zusammen* nach gemeinsamem Reiz (a + b) zeigt dieselbe Form mit geringer Beschleunigung der Fremdreflexentladungen um 0,6 msec. (Nach LLOYD⁴⁸ 1943.)

Rückenmark) als einfache Entladung (Abb. 3A). Nach Reiz eines Hautnerven (z. B. Suralis) entsteht ein *Fremdreflex mit längerer Überleitungszeit* (3 msec) und mehrfachen Entladungen (Abb. 3B). Werden Muskel- und Hautnerv gleichzeitig gereizt oder wird die Reizelektrode an ein kleines distal getrenntes Hinterwurzelbündel (z. B. in L_7) angelegt und von der Vorderwurzel des gleichen Segments abgeleitet, so erhalten wir beide Reflexe kombiniert (Abb. 3C und 4). Die Leitungsstrecken in den Hinter- und Vorderwurzeln betragen zusammen etwa 4 cm, so daß bei 80 msec Leitungsgeschwindigkeit etwa 0,5 msec auf den Außenstrecken verbraucht wird. Die Abb. 4 zeigt zunächst beim ersten Strich den Artefakt des Einzelreizes und bis 1,5 msec später trifft keine Erregung in den Vorderwurzeln ein. Dann beginnt eine kräftige

Entladung, die sich in *verschiedene Gruppen* gliedert. *Nach jeweils 2—3 msec erscheint eine neue Entladungswelle.* Dieser zeitliche Abstand ist, wie wir unten zeigen werden, durch rhythmische Abfolgen von Zwischenneuronimpulsen auf die Vorderhornzelle bedingt. Durch Doppelreize läßt sich nun zeigen, daß sich die verschiedenen Gipfel der Entladungen verschieden verhalten. *Der erste Gipfel entspricht einem monosynaptischen Eigenreflex ohne Zwischenneuron.* Er läuft zu den Strecker-muskeln (Achillessehnenreflex) und ist vom Nervus tibialis abzuleiten. Bei einem zweiten Reiz nach 20 msec Abstand ist er deutlich verstärkt, während die mehrfachen Wellen der Nachentladungen gehemmt sind (Abb. 2 in TÖNNIES-JUNG⁷¹). Diese mehrfachen Wellen sind isoliert durch Hautnervenreizung mit zentraler Überleitung von 3 msec zu erhalten. Sie entsprechen also einem polysynaptischen *Mehrneuronenfremdreflex* (Beugereflex). Die Erregung läuft zu den Beugern und ist im N. peroneus abzuleiten (Abb. 6).

d) Aktionsströme des Rückenmarks.

Um in der Deutung weiterzukommen, sollen die im Rückenmark als Folge dieses Reizes nachweisbaren Potentiale herangezogen werden. Die Abb. 5 ist gewonnen durch Ableitung der Potentiale von vier in das Rückenmarksgrau der Hinterhörner (*a, b*) und der Vorderhörner (*c, d*) eingesteckte Nähnadeln, die mit Ausnahme der Spitzen durch Lack isoliert sind. Kurz nach dem Reizeinbruch zeigt sich in *a* und *b* zunächst das Potential, das sich in den Verzweigungen der Hinterwurzeln entwickelt. Daß es sich hierbei nur um dieses Nervenpotential handelt

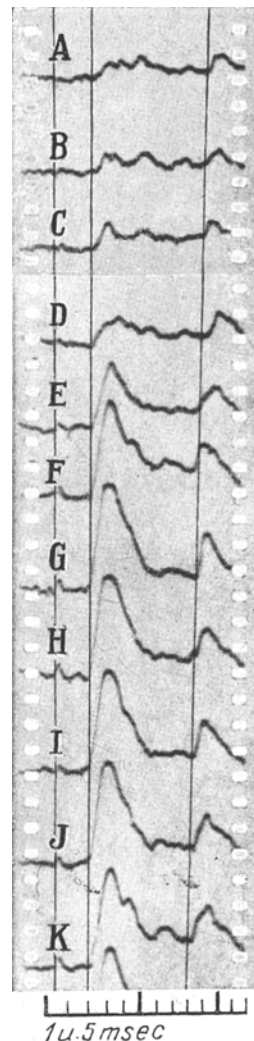


Abb. 4. S_1 Vorderwurzelentladung nach S_1 Hinterwurzelreiz (*A—J* zunehmende Reizstärke) bei der Katze. Die Latenzzeit, die dem Eigenreflex entspricht, bleibt bei schwachen und starken Reizen unverändert. Lediglich die erste Abhebung von der Grundlinie erscheint bei kleiner Amplitude weniger deutlich. Die rhythmischen Nachentladungen, die dem Beugereflex entsprechen, variieren bei den einzelnen Reizen. Konstant ist nur der 4. Gipfel, der mit Zunahme der Reizstärke eine sehr geringe Beschleunigung um etwa 0,8 msec zeigt. Im übrigen ist die Überleitungszeit bei verschiedener Reizstärke praktisch konstant. (Nach TÖNNIES und JUNG⁷¹ 1948.)

und noch nicht um die Erregung in Neuronen des Rückenmarks läßt sich dadurch nachweisen, daß diese Ablenkung auch 10 Min. nach

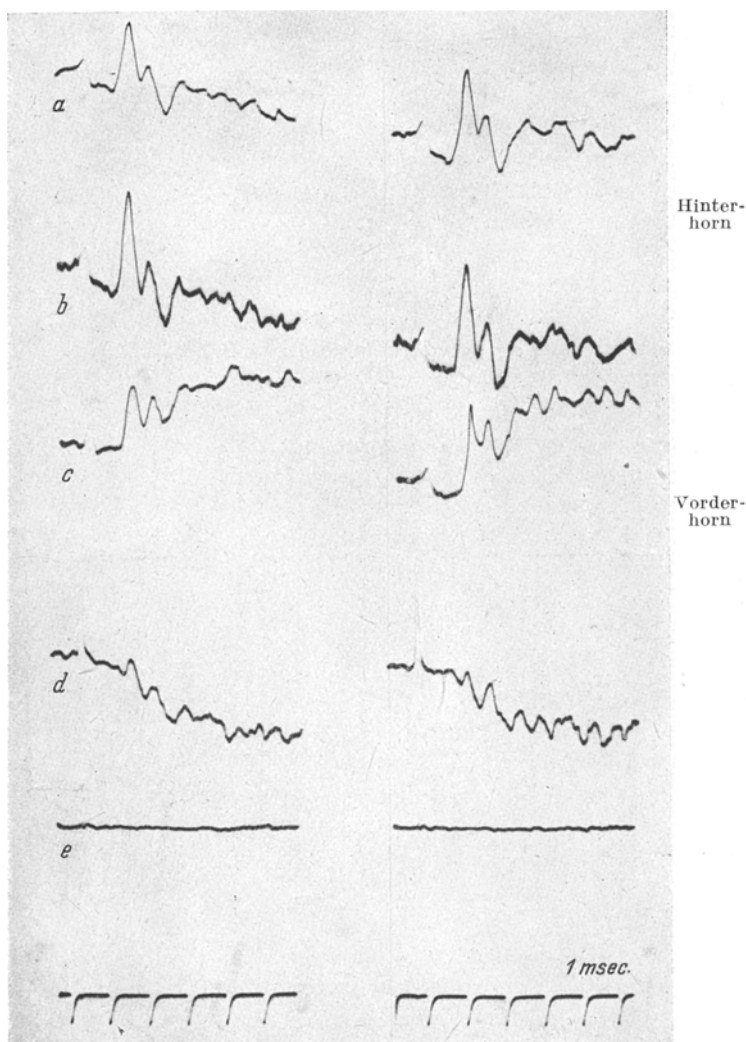


Abb. 5. Rückenmarkspotential mit Synapsensprungen nach schwachen Hinterwurzelreizen (kleines Bündel von L, bei der Katze in Dialnarkose). Unipolare Nadelableitungen aus verschiedener Tiefe vom Hinterhorn bis zum Vorderhorn gegen den Wirbelknochen. Sechsfacher Kathodenstrahloszillograph eigener Konstruktion. In *a*, *b* und *c* ist die direkte Entladungswelle der Hinterwurzelfasern deutlich als erste große Zacke erkennbar. Die Entladung aus dem Vorderhorn in *d* und die späteren Wellen in *a*—*c* zeigen die Bevorzugung eines Rhythmus von etwa 0,6 msec. Zwischen *c* und *d* ist die verschiedene Polung der Erregung entsprechenden langsamen Rückenmarkspotentials bereits erkennbar. Erregungssprünge auf die Synapsen in den verschiedenen Zwischenneuronen. *e* Kontrolllinie des 5. Verstärkers bei gleicher Empfindlichkeit. Unten Zeit in 1 msec [unveröffentlichter Versuch des Verf. 1936 aus dem Rockefeller-Institute for Medical Research, New York (H. S. GASSER).]

dem Tode des Versuchstieres, wenn alle synaptische Übertragung längst erloschen ist, ziemlich unverändert fortbesteht. Die Nervenfasern sind unter diesen Bedingungen noch funktionsfähig. Auf diese etwa 1,5 msec dauernde Schwankung folgen die bereits für die Latenzzeit der Synapse besprochenen einzelnen Wellen im Abstand von 0,6 msec, die jedes Mal die Weitergabe der Erregung an eine neue Stufe von Zwischenneuronen darstellen. Zwei Wellen sind jedes Mal gut zu erkennen, auch eine dritte ist meistens noch gut ausgeprägt. Dann wird die zeitliche Streuung zu groß, um einzelne Wellen zu unterscheiden, aber die Aktivität hält an und zeigt weiterhin kleine Wellen.

e) Berechnung der Zwischenneuronzahl.

Dem Motoneuron selbst soll auch 0,6 msec Synapsenzeit zugesprochen werden. Es ergibt sich dann folgender Zeitverbrauch:

Eigenreflex		Beugereflex
0,5 msec	Hinterwurzeleleitungszeit bis in die Verastelungen	0,5 msec
kein	1. Zwischenneuron	0,6 msec
Zwischenneuron	2. Zwischenneuron	0,6 msec
	3. Zwischenneuron	0,6 msec
0,6 msec	Motoneuron	0,6 msec
0,2 msec	Vorderwurzeleleitungszeit	0,2 msec
Gesamt 1,3 msec		Gesamt 3,1 msec

Die Rechnung *a* entspricht der in Abb. 4 sichtbaren ersten Welle, die Rechnung *b* dagegen der zweiten Welle. Die folgenden Entladungen entsprechen einer kreisenden Erregung von 3—4 Zwischenneuronen (vgl. Abb. 7). Die erste Aktion erfolgt also wesentlich früher (Eigenreflex). Wir dürfen damit als erwiesen ansehen, daß zwischen den Hinterwurzeln und dem Motoneuron *beim Eigenreflex keine Zwischenneurone vorhanden sind, beim Fremdreflex dagegen mindestens 3 Schaltneurone durchlaufen werden müssen.*

f) Unabhängigkeit der Reflexzeit von der Reflexstärke.

Der „Monochronismus“ der Synapse.

Von großer Wichtigkeit für unsere Auffassung des Synapsenmechanismus ist die mit peripheren Ableitungen längst gemachte Beobachtung, daß man zwischen der Reflexzeit nach einem maximalen afferenten Reiz und der Reflexzeit nach einem schwach überschwelligen Reiz, bei dem nur $\frac{1}{20}$ der afferenten Reizenergie eintrifft, praktisch keinen Unterschied feststellen kann. Die Nervenableitungen der Abb. 6 und die Wurzelableitungen der Abb. 4, die durch die Nahe von

Reiz- und Ableiteelektroden am Rückenmark die Möglichkeit von Einflüssen der peripheren Leitungsstrecken besser ausschließen, zeigen für den Reflexbeginn eine absolut konstante Reflexzeit der Eigenreflexe und der Fremdreflexe bei schwachem und starkem Reiz. Die Konstanz der gesamten Reflexzeit beweist, daß nicht nur die Art des anatomischen Weges sowie die Länge der benutzten Fasern, sondern auch die Synapsenzeit unbeeinflußt bleibt von der Anzahl der gleichzeitig ankommenden und reizenden Impulse. Dies ergibt eine Art zeitliches Alles-oder-Nichtsgesetz für die Funktion der Synapse, das ich mit dem Ausdruck „*Mcnochronismus der Synapse*“ besonders hervorheben möchte. Das Gesetz des Monochronismus besagt, daß die Synapse nach einer ganz bestimmten Zeit wirkt, wenn sie überhaupt aktiviert wird. Eine verzögerte Entladung bei verhältnismaßig schwacher Anregung ist nicht wahrscheinlich. Diese Feststellung stützt sich zunächst auf den konstanten Beginn der Reflexentladungen. Da insbesondere die Fremdreflexe für eine längere Zeit fortdauernde Entladungen zeigen, besteht noch die Möglichkeit, daß die späteren Teile von Synapsen mit stark verlängerten Latenzzeiten stammen. Dies kann aber durch die feineren Merkmale der verzögerten Reflexentladungen ausgeschlossen werden. In den Reflexentladungen der Abb. 3 B u. C, 4 und 6 werden in regelmäßigen Abständen von etwa 3 msec nach der ersten Welle 2 oder 3 Gipfel erkennbar, die, wie weiter unten nachgewiesen wird, von ziemlich regelmäßigen Wiederholungen der Entladungen in den Motoneuronen hervorgerufen werden, die bereits in der ersten Welle des Reflexes aktiviert waren. Auch die Gipfel dieser Wiederholungen und die Ansätze zu diesen folgenden Wellen sind durch die Reizstärke nur wenig zu beeinflussen, solange überhaupt mehrere Wellen vorhanden sind. Nur bei Maximalreizen verschwinden die späteren Wellen und es bleibt nur eine erste große Entladung (BERNHARD⁵ 1945). In Abb. 4 beginnt zwar der Ansatz der 4. Welle bei starken Reizen um etwa 0,8 msec früher als bei schwachen Reizen, aber diese Beschleunigung ist im Verhältnis zur gesamten bis dahin verbrauchten Latenzzeit von 12 msec nur etwa 7%. Wie in den folgenden Abschnitten weiter gezeigt wird, sind die späteren Teile der Reflexentladungen ausgelöst durch die Aktivität geschlossener Zwischenneuronketten und nicht durch die verzögerte Reaktion auf dauernd und langsam wirkende synaptische Reizmittel. Wir können also annehmen, daß bis zum Entstehen der 4. Welle der Reflexentladung 15–20 einzelne Synapsen in den Zwischenneuronen durchlaufen sind. Die Anhaufung von Reizenergie bei starken Reizen um das 20fache würde die Latenzzeit eines langsam wirkenden Reizmittels um mehr als 7% beschleunigen. Diese Beschleunigung um 7% ist durchaus im Rahmen der für den Erregungsfokus entwickelten Reizgesetze

verständlich und soll nicht als Widerspruch zum Gesetz des Monochronismus gelten. Ebenso sind Einflüsse von Temperatur, Drogen oder Stoffwechselbedingungen zu erwarten, die zwar die Konstante der Synapsenzeit verändern werden, nicht aber eine größere Variante in Abhängigkeit von der Reizstärke erzeugen können.

g) Einfluß von Doppelreizen auf die zentrale Reflexzeit.

Während ein einzelner Reiz auch von übermaximaler Stärke die Latenzzeit nicht verkürzen kann, wird das Bild bei Doppelreizen anders: der zweite Reiz wird um 1,2 msec schneller durch das Rückenmark geleitet, denn er trifft auf Neurone, die durch den ersten Reiz in ihrer Erregbarkeit verändert sind. Folgende Vorstellung, die in Abb. 7 schematisch dargestellt ist, kann diese Befunde erklären. Einzelne Zwischenneurone erregen schon nach einer Synapse bestimmte in der normalen Reihe später liegende Zwischenneurone oder Motoneurone unterschwellig. Es kommt nicht zur Entladung, weil die Zahl der erregten Endknöpfe nicht zu einer weiteren Synapse ausreicht. Der zweite Reiz kann jedoch schon von diesem ersten Zwischenneuron zusammen mit Impulsen des ersten Reizes, die verzögert durch dreimalige Synapse an diesen Schaltneuronen oder an Motoneuronen gleichzeitig ankommen, diese entladen. Die Reflexzeit wird also beim zweiten Reiz um zwei Zwischenneurone, d. h. um 1,2 msec verkürzt. Bei Abkühlung des peripheren Nerven zur Verlängerung der Refraktärzeit läßt sich zeigen, daß die Motoneurone des zweiten Reflexerfolges andere sind als die durch den ersten Reiz entladenen (TÖNNIES-JUNG⁷¹, dort Abb. 5b u. d). Der Schaltzellenapparat muß also je nach der stattgefundenen Entladung der Motoneurone seine Erregungen auf verschiedene Vorderhornzellen verteilen. Dieser Mechanismus der Reflexteilung und Rotation der Erregung, der unsere Willkürmotorik entscheidend beeinflußt, kann nur durch zwei Besonderheiten der zentralnervösen Erregungsvorgänge verstanden werden, die wir jetzt besprechen müssen, die geschlossenen Zwischenneuronketten und die Rückmeldung.

h) Geschlossene Zwischenneuronketten.

Die Frage, auf welche Weise die späteren Teile der Reflexentladung ausgelöst werden, ist näher untersucht worden, da sie auch in anderem Zusammenhang Aufschlüsse ergibt. Es wurde nachgeprüft, ob die späteren Teile von vollständig frischen Motoneuronen geliefert werden, oder ob die Motoneurone, die zu Beginn eine Erregung erhielten, in den späteren Teilen nochmals zur Entladung kommen können. Für die Reflexentladungen in die *Hinterwurzeln* ist solche in etwa 3,2 msec Abstand sich zwei- oder dreimal wiederholende Entladung in die gleiche

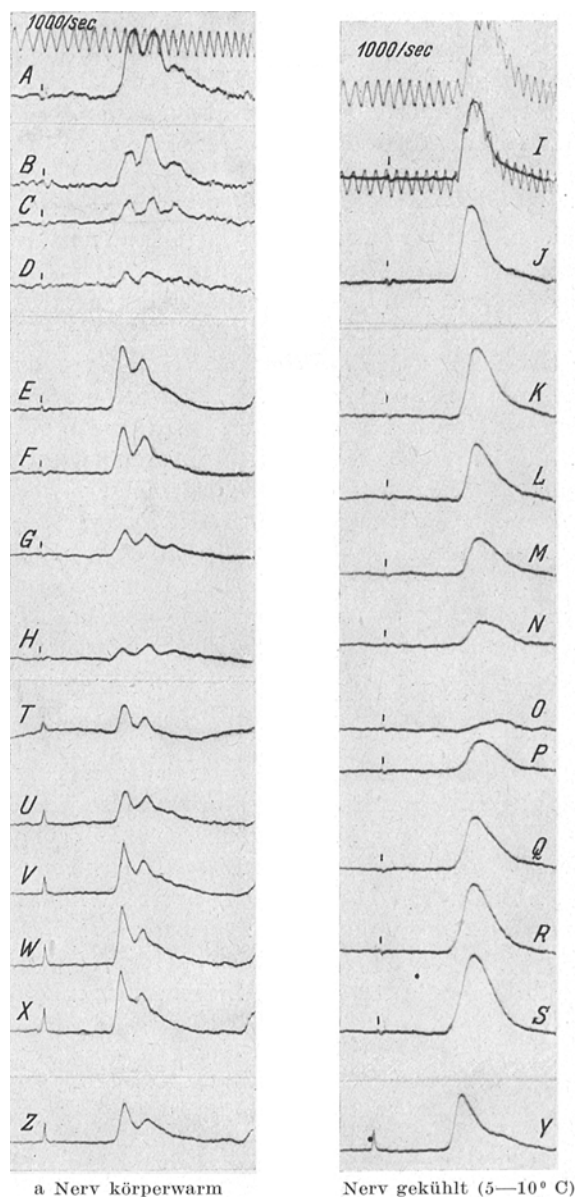


Abb. 6. *Beugereflexentladungen im Nervus peroneus*. a vor, b nach Abkühlung bei einer decerebrierten Katze. Die linke Reihe a zeigt bei Körpertemperatur mehrfache Entladungsgipfel und durchaus konstante Reflexzeit (6,5 msec) bei verschiedener Reizstärke. Nach Kühlung auf 5—10° (b) zeigt die rechte Reihe nur noch einfache Gipfel, weil die mehrfachen Entladungen durch den Kalteblock mit Verlängerung der Refraktärphase nicht hindurchkommen. Damit wurde bewiesen, daß die wiederholten Entladungen des Beugereflexes in derselben Nervenfasern ablaufen und von der gleichen Nervenzelle stammen. (Nach TÖNNIES und JUNG 1948.)

Faser von mir 1939 nachgewiesen⁷⁰, und die dabei angewendete Methode ist auch für die Vorderwurzeln benutzt. Bei stärkerer Abkühlung des peripheren Nerven verlängert sich dessen Refraktärperiode so sehr, daß nach einer ersten Erregung eine kurz darauf in der gleichen Faser in die abgekühlte Strecke hineinlaufende zweite Erregung dort noch nicht die notwendige Erholung vorfindet, um fortgeleitet zu

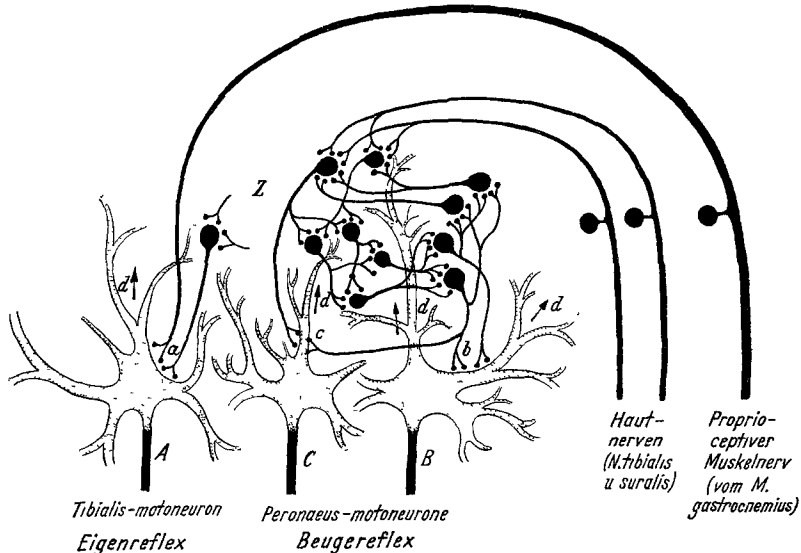


Abb. 7. Schematische Darstellung der Eigenreflex- und Fremdreflexerregung. Der Eigenreflex wird durch proprioceptive Erregung in den Muskelspindeln der Wadenmuskulatur in rasch leitenden dicken Fasern durch die Reflexkollateralen direkt zu der Synapse *c* im Motoneuron des Nervus tibialis geleitet und erzeugt dort eine Entladung, wenn gleichzeitig andere Impulse aus den Zwischenneuronen oder von der Willkürinnervation eintreffen und einen Erregungsfokus bilden. Der Fremdreflex (Beugereflex) entsteht in den Rezeptoren dünnerer Hautnervenfasern von Bein und Fußsohle und wird zunächst auf Zwischenneurone übergeleitet. Ein Erregungsfokus am Motoneuron des Nervus peroneus in der Synapse *b* kann erst entstehen, wenn der Erregungskreis von 4 Synapsen in den Zwischenneuronen passiert ist (zentrale Reflexzeit von 4 msec). Wird jedoch gleich danach ein 2. Reiz in den Hautnerven hervorgerufen, so kann dieser schon nach 2 Synapsen in *c* am Motoneuron *C* eine Entladung hervorrufen, weil Kollateralen der ersterregten Zwischenneurone gleichzeitig in *c* genügend Endknöpfe erregen, um einen Erregungsfokus hervorzurufen. Die Überleitung des 2. Reizes erscheint daher um 1.2 msec beschleunigt und neue Motoneurone können dadurch entladen werden. Durch Rückmeldung von den Dendriten (*d*) wird der Erregungskreis der Schaltneurone unterbrochen, was dann zu Hemmungsphasen des Reflexes führt.

Die Zahl von 4 Endknopferregungen als Synapsenbedingung ist schematisch vereinfachend angenommen.

werden. In dem vom Ischiadicus abgeleiteten Aktionsstrom der Reflexentladung zeigen sich meistens drei kleine Gipfel (Abb. 6, linke Seite). Bei Abkühlung des Nerven werden infolge der verlangsamten Leitungsgeschwindigkeit die Gipfel weniger spitz (Abb. 6, rechte Seite) und bei weiterer Abkühlung verschwinden die späteren Teile immer mehr als Zeichen dafür, daß diese in Fasern übertragen wurden, die

schon zu Beginn der Entladung einmal benutzt waren. Am warmen Nerven oder bei Ableitung an den Vorderwurzel ist durch den Abstand der Gipfel von etwa 3,2 msec der Rhythmus für die Wiederholung der Aktivität der Motoneuronen wiedergegeben.

Das wichtigste Merkmal der Wiederholungen liegt in dem regelmäßigen Abstand der einzelnen Wellen und außerdem in der Tatsache, daß sich dieser regelmäßige Abstand mit der Intensität des Reflexes nicht ändert. Ein synaptisches Reizmittel, das vom Reflexbeginn an gleichmäßig auf die Motoneuronen einwirkt, würde mit dem langsamen Abklingen seiner Wirkung eine Verlängerung der Abstände für die späteren Wiederholungen ergeben und dies müßte auch sichtbar werden, wenn bei den schwächsten Reizen nur eine sehr geringe Menge des Reizmittels von Anfang an vorhanden ist. Die gute Konstanz der Latenzzeit für alle einzelnen Merkmale der Reflexentladung, die mit Monochronismus bezeichnet ist, läßt sich nur verstehen, wenn wir einzelne feste „Quanten“ des Zeitablaufs in Form einer größeren Zahl von hintereinandergeschalteten Zwischenneuronen annehmen.

Da nach je 3,2 msec eine gewisse Häufung der Wiederholung zu erkennen ist, wird das Vorhandensein von Zwischenneuronketten wahrscheinlich, die in sich geschlossen sind und eine Umlaufzeit von 3,2 msec haben. In dieser Zeit können etwa 5 Synapsen passiert sein, so daß ein Funktionsschema denkbar wäre, wie es in Abb. 7 in den Zwischenneuronen angedeutet ist, die über den Zellen *C* und *B* gezeichnet sind. Die Abb. 7 bringt außerdem zur Darstellung, wie man sich durch die Tätigkeit der Zwischenneurone zeitliche Verlagerungen bei Eintreffen von Doppelreizen erklären kann.

i) Leistungen der Zwischenneurone.

Die Einschaltung der Zwischenneurone in den Reflexweg hat für den ungestörten Reflexvorgang die Wirkung einer Verzögerung um einige Millisekunden. Da die Reflexe afferent und efferent in den schnellsten Fasern laufen, ist diese Verzögerung im Reflexablauf wahrscheinlich nicht der Zweck des Vorhandenseins der Zwischenneuronen. Die Verlangsamung würde mit dünnen und damit langsameren Fasern einfacher wirkt. *Durch die Zwischenneuronen ist eine erhöhte Möglichkeit zur Modifikation des Reflexgeschehens* gegeben, indem mit ihrer Funktion alle die bekannten Eigenschaften, wie Hemmung, Bahnung, Summation, Einordnung zu Willkürinnervationen usw. verwirklicht werden. Auch komplizierte spontan rhythmische Vorgänge im ZNS lassen sich durch die Tätigkeit der Zwischenneurone deuten^{40, 41}. Über die Einzelheiten dieser Wirkungen, ob sie an einem bestimmten oder an allen Zwischenneuronen wirken, wissen wir zur Zeit noch nichts. Die Tatsache, daß die Reflexerregung für eine kurze

Zeit durch die in Zwischenneuronketten kreisende Erregungsenergie gespeichert wird, um die Motoneuronen zu wiederholten Entladungen zu bringen, ist sicherlich bedeutsam. Diese kurzzeitige Einlagerung einer nervösen Leistung, die von der SHERRINGTON-Schule¹⁴ c. e. s. (central excitatory state) = ZEZ (zentraler Erregungszustand) genannt wird, soll also nach dem Vorstehenden nicht mehr eine elektrotonische oder chemische Dauerwirkung auf die Synapse am Motoneuron sein, sondern eine als Gesamterscheinung längere, aber im einzelnen kurzzeitig von einem zum anderen Zwischenneuron weitergegebene Aktivität, deren einzelne Elemente nur die Dauer eines peripheren Aktionsstroms haben.

Eine entsprechende Deutung soll auch dem zentralen Hemmungszustand (c. i. s. = central inhibitory state) gegeben werden, nur mit dem Unterschied, daß für diesen andere Zwischenneuronen oder die gleichen in anderer zeitlicher Folge und in anders verteiltem Zusammenspiel wirksam sind. Die in einem früheren Abschnitt gegebene Erklärung für die *Hemmung einer Synapse fordert*, wenn die Hemmung längere Zeit wirksam sein soll, das *Vorhandensein einer ständig erneuten Zufuhr von Endknopferregungen aus Zwischenneuronen*, damit immer wieder die Erregbarkeit der zu hemmenden EF herabgedrückt wird.

G. Prinzip der Rückmeldung.

a) Durch antidrome Reizung erzeugter Hemmungs- und Refraktärzustand.

Es wird allgemein angenommen, daß bei Reizung der Vorderwurzeln die Impulse rückläufig (antidrom) bis in das Motoneuron gelangen und dieses zur Erregung bringen, ohne sich weiter auszubreiten. Die Vorderhornzelle wird so zu einer Entladung ohne Beteiligung der normalerweise erregenden Elemente gebracht, und man kann die Eigenschaften des Motoneurons, insbesondere seine Refraktärperiode, studieren (DENNY-BROWN¹⁶, ECCLES¹⁸, GASSER²⁷, HUGHES³⁸, LORENTE DE NÖ^{50, 53}, HOFFMANN³⁷). Übereinstimmend wird festgestellt, daß die antidrome Erregung der Motoneurone eine folgende normale Reflexentladung in praktisch gleicher Weise mindert wie eine auf normalem Wege eingeleitete (orthodrome) Entladung des Motoneuron. Dieser Befund ist so gedeutet worden, daß in beiden Fällen durch Motoneuronentladung der synaptische Mechanismus der Vorderhornzelle refraktär gemacht³⁷ oder daß ein zentraler Erregungszustand c. e. s. (SHERRINGTONS) am Motoneuron vernichtet wird¹⁸. Die Wirkungsbeschränkung der antidromen Reizung auf das Motoneuron wird mit der Einwegfunktion der Synapsen begründet. Da die antidrome Reizung sehr lange wirksam sein kann, erhält man mit dieser Methodik Refraktärzeiten des Motoneurons bis 50 msec. Diese Zahl

steht einerseits im Widerspruch zu der Tatsache, daß bei Willkürinnervation bis zu 100 Entladungen je Sekunde (d. h. in 10-msec-Folge), von einzelnen Motoneuronen erzeugt werden können und auch

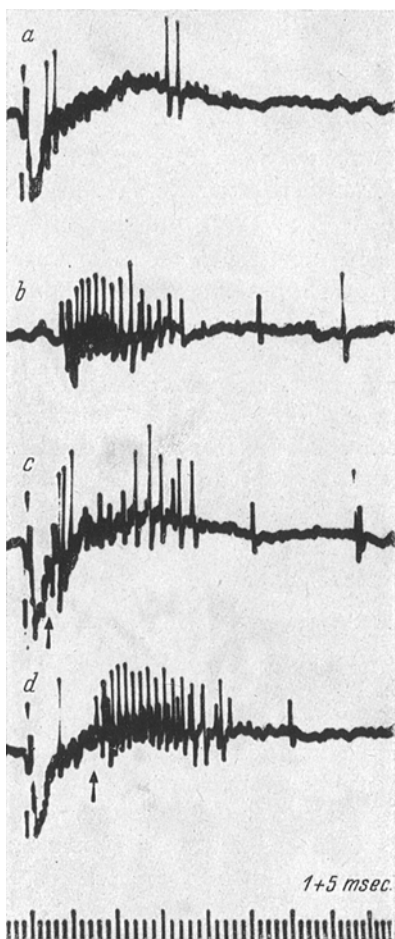


Abb. 8a—d. *Erregung der Zwischenneurone im Vorderhorn L₆*. a Durch afferente Reize der Hinterwurzel; b durch antidromen Reiz der Vorderwurzel (Femoralisreiz nach Hinterwurzeldurchschneidung); c und d zeigen die Aufeinanderfolge von Hinterwurzel- und antidromem Reiz in verschiedenem Abstand. In c deutliche gegenseitige Beeinflussung. (Nach RENSCHAW⁶² 1946.)

zu der im vorigen Abschnitt gemachten Beobachtung, daß während eines Beugereflexes das gleiche Motoneuron nach 2—3 msec eines zweites und drittes Mal zur Erregung kommt. Das Motoneuron kann seinen Refraktärzustand bei Willkürinnervation oder in der Beugereflexentladung wesentlich schneller beendet haben als im Falle der antidromen Reizung, d. h. es muß ein antidromer Hemmungszustand existieren, der nicht durch die Refraktärperiode des Motoneurons bedingt ist. Man muß deswegen nach einer besseren Deutung dieser antidromen Hemmung suchen.

Die Abb. 8b (nach RENSCHAW⁶² 1946) zeigt den in der grauen Substanz des Rückenmarks bei antidromer Reizung von Vorderwurzeln erzeugten Potentialverlauf. Zum Vergleich ist in der gleichen Präparation bei gleicher Lage der Ableitelektroden das durch Hinterwurzelreizung erzeugte Potential aufgenommen (Abb. 8a). Es zeigt sich in beiden Fällen zunächst die im direkt gereizten Nerven oder in dessen Ausläufern entstehende Erregung und darauf

folgend rhythmische Entladungen, die wir im Falle der Hinterwurzelreizung der Aktivität der Zwischenneurone zugeschrieben haben. Da die Vorderwurzelreizung ein in vielen Einzelheiten ähnliches Potential erzeugt, müssen wir annehmen, daß auch hier *Zwischenneurone* erregt worden sind. Das kann nur durch 2 Erregungsmöglichkeiten

erklärt werden: entweder gilt am Motoneuron die Einbahnwirkung des synaptischen Mechanismus nicht, oder es laufen echte *Verbindungsbahnen vom Motoneuron rückwärts in den Bereich der Zwischenneurone*. Die letztere Annahme ist zwar anatomisch noch nicht ganz gesichert und konnte auch von LORENTE DE NÖ⁵⁹ 1939 experimentell nicht bestätigt werden, doch brauchen die Bedingungen seiner Versuche am Mittelhirn nicht mit denen am Rückenmark übereinstimmen, denn an diesem sprechen RENSHAWs Versuche⁶² 1946 für eine rückläufige Verbindung vom Motoneuron zu den Zwischenneuronen. Im ersten Falle, wenn die Einbahnwirkung versagte, müßte die antidrome Erregung in solche Zwischenneurone zurückfließen, die normalerweise die Motoneurone zur Reflexentladung bringen; im zweiten Falle ist es auch denkbar, daß ein besonderes Netz von Zwischenneuronen erregt wird, das *andere Funktionen* hat als das reflexerregende Netz. Durch die Wiederholung der Entladung in das gleiche Motoneuron wurde wahrscheinlich gemacht, daß geschlossene Zwischenneuronketten bestehen, deren Anregung im Falle eines Versagens der Einbahnwirkung nach einmaligem Umlauf mindestens eine kleine Entladung ins Motoneuron zeigen müßte. Da nach antidromer Reizung keine weiteren Reflexentladungen beobachtet werden, ist es wahrscheinlicher, daß ein anderes Netz erregt wird, und da nach der antidromen Reizung eine ebenso ausgeprägte Untererregbarkeit für einen folgenden normalen Reflex vorliegt, wäre weiter zu prüfen, ob nicht das *antidrom angeregte Netz* der Zwischenneurone der Träger der Hemmungswirkung ist.

RENSHAW⁶⁰ hat 1941 durch Versuche mit antidromer Reizung nachgewiesen, daß auch *benachbarte* Motoneurone, die von dem Reiz selbst nicht betroffen wurden, dennoch gehemmt werden. Während RENSHAW diese Ergebnisse noch durch Kollateralen erklären wollte, haben wir eine andere Deutung vorgeschlagen⁷¹. Bemerkenswert ist vor allem, daß RENSHAW in antagonistischen Muskelgruppen auch eine *Bahnungswirkung* des antidromen Reizes feststellen konnte⁶⁰. Damit ist nachgewiesen, daß sich auch das *Substrat der reziproken Innervation an der antidromen Reizwirkung beteiligt*. Die reziproke Erregungsverteilung wird allgemein im *Schaltzellenapparat* lokalisiert. Die neuesten schon oben erwähnten Versuche RENSHAWs⁶² haben ferner gezeigt, daß nach antidromem Reiz sehr frequente Entladungen von Zwischenneuronen ableitbar sind (Abb. 8). Dennoch hat RENSHAW noch nicht die hier vertretene Deutung aus seinen Experimenten abgeleitet, zu der wir auf Grund anderer Untersuchungen am Beuge-reflex⁷¹ gelangt sind: nämlich das Prinzip der *Rückmeldung*. Das Motoneuron sendet bei der Entladung rückläufig *Rapporte* über den Erfolg in die reizgebenden Strukturen, um unnötige weitere Erregungen zu vermeiden oder um diese in andere Motoneurone umzulenken.

Durch die antidromen Reizwirkungen wurde gezeigt, daß nicht an der Synapse des Motoneurons der Ort für die Hemmungswirkungen zu suchen ist, sondern in der Tätigkeit der Zwischenneurone. *Die hemmende Wirkung ist nicht auf die antidrom gereizten Motoneurone beschränkt geblieben, sondern kann sich auch auf andere, benachbarte Motoneurone erstrecken.* Dazu ist nur ein Weg über Zwischenneurone denkbar, wenn man nicht die von den Motoneuronen ausgehenden Kollateralen für die Hemmung benachbarter Zellen verantwortlich machen oder sich auf den Standpunkt einiger Histologen stellen will, die jede speziellere neuronemaßige Organisation ablehnen (STÖHR jr.⁶⁷).

b) Das anatomische Substrat der Rückmeldung.

Unsere experimentellen Bedingungen der elektrischen Reizung von Vorderwurzeln stellen sicherlich etwas völlig Unphysiologisches dar, da eine antidrome Anregung des Motoneurons aus der Peripherie fast nie vorkommt (Ausnahmen s. LLOYD⁴⁷ 1942). Trotzdem dürfen wir die Ergebnisse verwerten. Nach dem AONG breitet sich innerhalb eines Neurons die Erregung über alle seine Teile aus, wobei der Ausgangspunkt der Erregung nur Bedeutung hat für die zeitlichen Bedingungen der Erregungsausbreitung über die einzelnen Teile. Es ist deshalb zulässig, die experimentell isolierten *Wirkungen der antidromen Reizung auch in gleicher oder ähnlicher Form vorauszusetzen, wenn das Motoneuron auf normale Art durch einen Reflex oder eine Willkürinnervation aktiviert wurde.* Auch in solchen Fällen werden also bei jeder Entladung eines Motoneurons Erregungen in das Zwischenneuronnetz zurückgesandt.

In dem Abschnitt über die Funktionselemente der Nervenzelle war dem Axon die effektorische, der Wandung des Perikaryons und der Dendritenansätze die receptorische Aufgabe zugeschrieben. Zu jedem Motoneuron gehören weitere Funktionselemente, die wir bisher noch nicht mit einer Aufgabe bedacht haben, nämlich die Ausläufer der *Dendriten* und die von einigen Autoren festgestellten zurücklaufenden *Kollateralen* der Axone. Einem dieser Zellteile oder beiden möchten wir nun im Rahmen unserer Arbeitshypothese die Aufgabe zuerteilen, deren Funktion durch die obigen Versuche nachgewiesen ist. Ob durch Kombination physiologischer und histologischer Forschung eine Bestätigung dafür zu erbringen sein wird, muß der Zukunft überlassen bleiben.

c) Bedeutung der Rückmeldeprozesse.

Die Tatsache, daß die Aktivität eines Motoneurons, die ja am Ende der zentralen Strecke eines Reflexbogens steht, noch einmal rückwärts in die graue Substanz, in die Zwischenneurone gemeldet

wird, durfte grundsätzliche Bedeutung haben für den Wirkungsmechanismus der zentralnervösen Substanz. *Das Netz der Zwischenneuronen wird also durch diese Rückmeldung in Kenntnis gesetzt, daß seine vorhergehende Aktivität zu dem Erfolg gekommen ist, der beabsichtigt war, nämlich zur Aussendung eines Impulses in die Peripherie.* Es ist möglich, daß der Eingang einer solchen *Rückmeldung den Umfang der weiteren Zwischenneuronaktivität beeinflusst*, bei Eingang der Erfolgsmeldung im Sinne einer Herabsetzung, bei Fehlen der Rückmeldung im Sinne einer Fortsetzung oder sogar Steigerung. Da ferner die Zwischenneurone in reichem Maße dieses dritte Funktionselement in Form der Dendritenausläufer besitzen, wäre mit der Möglichkeit zu rechnen, daß auch in ihrer Arbeit das System der Rückmeldung eine wichtige Rolle spielt. Die Rückmeldung kann auch auf einfache Weise die von HOFFMANN²² 1919 zuerst beschriebene *Hemmungsphase* (silent period) nach einem Reflex erklären⁷¹.

Im Abschnitt B war auf die Tatsache hingewiesen, daß sich der Quotient der Erregungsverwertung in gewissen Grenzen halt, so daß es normalerweise nie zum lawinenartigen Anwachsen eines zentralen Erregungsprozesses kommt. Teilweise können wir dies damit erklären, daß das Aktivieren einer Synapse eine sehr spezielle Zusammenwirkung vieler Einzelbedingungen voraussetzt. Damit wäre aber das Vorhandensein der Balance noch nicht erklärt. Die vorhandene Balance wäre durch zwei Umstände gefährdet: a) bei der großen Zahl der in zentralnervösen Erregungsbahnen hintereinanderliegenden Synapsen kann schon bei geringer Steigerung des von Synapse zu Synapse gültigen Ausbreitungsfaktors der Endeffekt zu einer enormen Massenwirkung vermehrt sein und b) mit der Zunahme der gleichzeitig erregten Elemente muß sich die Wahrscheinlichkeit zum Zusammentreffen der erforderlichen räumlichen und zeitlichen Synapsenbedingungen unproportional erhöhen.

Das Prinzip der Rückmeldung hat die wichtige Aufgabe, den Faktor der Erregungsverwertung und Ausbreitung auf einer angemessenen Größe geregelt zu halten. Je mehr Zwischenneurone aktiv sind, um so mehr wächst außer der Wahrscheinlichkeit der Erregungsweitergabe auch die Wahrscheinlichkeit, daß *Erregungsfoci durch unzeitig ankommende Impulse gehemmt werden*. Mit dem Anwachsen von erregender Energie wird gleichzeitig bremsende Energie verteilt, wahrscheinlich 1. vorausseilend in den Weg einer Zwischenneuronkette, 2. rückmeldend als Warnung oder Behinderung einer Erregungswiederholung in der gleichen Kette. Das aktivierte Motoneuron verbreitet Hemmungenergie, um unnötige weitere Aktivierungen zu unterbinden. Falls es jedoch infolge der nicht ganz erfüllten zeitlichen und räumlichen Voraussetzungen nicht zur Synapse gekommen ist, fehlt auch die

entsprechende Hemmungsenergie, und die Aussichten für spätere Aktivierung des gleichen Neurons nach einem jetzt ungestörten oder ungehemmten Umlauf einer Kette sind vergrößert. Die Umläufe in den Ketten setzen sich dann fort, bis der Erfolg der beabsichtigten Aktivierung durch die Rückmeldung bestätigt ist.

Nach diesem Prinzip kann man sich auch die Arbeitsweisen größerer Funktionseinheiten des ZNS vorstellen. Die in der Neurologie verbreitete Erklärung einer Überfunktion bestimmter Hirnabschnitte durch Ausfall hemmender Zentren nach zentralnervösen Schädigungen läßt sich ohne Schwierigkeiten mit unserer Rückmeldungs-hypothese vereinen. Man kann sich, um ein bekanntes neurologisches Beispiel zu wählen, bei der Chorea die Überaktivität einzelner extrapyramidalen oder corticalen Zentren hervorgerufen denken durch die Verminderung oder die Ausschaltung striärer Rückmeldungen, die normalerweise das Erregungsniveau unter Kontrolle halten.

Zweifelloso arbeiten diese komplizierteren Mechanismen der Rückmeldung in enger Koordination mit der Peripherie. Die von HESS³⁰ für die Motorik besonders herausgestellte proprioceptive Steuerung wäre dann nur ein komplexer Sonderfall des Rückmeldungsprinzips. Auch die neuerdings von ADRIAN² 1947 postulierte Erfolgsmeldung zentralnervöser Leistungen läßt sich ohne Schwierigkeiten mit unserem Rückmeldungsprinzip vereinen*.

Ferner läßt sich die von BETHE⁸ vertretene *Plastizität des ZNS* in dem Umfange, wie dies Prinzip Anerkennung findet, mit Hilfe der Rückmeldungsfunktionen deuten. Falls die normale Verbindung zwischen zwei Zentren ausgefallen ist, erhält das aussendende Zentrum keine Erfolgsmeldungen mehr vom empfangenden Zentrum zurück. Das aussendende Zentrum erhält also nicht mehr die gewohnte Hemmungsenergie, so daß die gesteigerte Aktivität die Chance hat, auf andere Bahnen zu wirken. Soweit also die anatomische Grundlage vorhanden ist, können jetzt Umwegbahnen aufgefunden werden und sich dann durch Bahnungsvorgänge soweit in die geforderte Funktion einspielen, daß ein Ersatz für die ursprüngliche ausgefallene Funktion dargeboten wird.

I. Diskussion verschiedener synaptischer Arbeitsweisen.

a) Durch Aktionspotentiale.

Die in den vorhergehenden Abschnitten dargestellte Arbeitshypothese für die synaptische Übertragung im sensorisch-motorischen

* *Anmerkung bei der Korrektur:* Auch McCULLOCH erwähnt mit einer speziellen statistischen Theorie der Funktion des ZNS einen unserer Rückmeldung ähnlichen Mechanismus als „negative feedback“. [PITTS, W., u. McCULLOCH: Bull. Math. Biophys. 9, 127 (1947).] Die Arbeit ist uns erst jetzt zugänglich geworden. Sie wurde eine ausführliche Besprechung verdienen.

ZNS benutzt die Vorstellung, daß die Aktivierung durch lokal und zeitlich günstiges Zusammenwirken von Aktionspotentialen stattfindet. Die *Aktionsströme* an den Endknöpfen in ihrem Übertritt auf die zu erregende Zelle werden als entscheidendes Agens angesehen. Dabei soll die Frage, ob das Aktionspotential als chemisches oder physikalisches Ereignis betrachtet werden muß, unberücksichtigt bleiben. Die elektrische Spannungsproduktion wird in ihren zeitlichen Begrenzungen und im Ort ihres Auftretens als gleichartig betrachtet mit den Kräften, die das synaptische Geschehen in Aktivierung und Hemmung bewirken. Am Ende dieses Abschnitts wird kurz zusammengefaßt, weshalb diese Arbeitsweise eindeutig gegen alle anderen Möglichkeiten bevorzugt wird.

b) *Durch Elektrotonus.*

Eine Aktivierung der Synapse durch Elektrotonus würde ebenfalls die elektrischen Spannungsverhältnisse als Arbeitsmittel gelten lassen. Die experimentelle Anwendung von äußeren elektrischen Potentialen sowie das Studium der Nachpotentiale hat geholfen, wichtigste Erkenntnisse über die Funktion der Nervenfasern zu gewinnen. Wie die Abb. 2f (nach EICHLER²²) zeigt, kann eine außen am Nerven angelegte Spannung durch elektrotonische Polarisierung ein fortgeleitetes Aktionspotential, also eine echte Erregung auslösen, aber mit einer Latenz, die umgekehrt proportional zur Größe der Polarisierungsspannung ist. Die Spannungswerte, die für diese Art der Reizung mit länger dauernder Gleichstromeinwirkung nötig sind, betragen etwa 30–60 % eines kurzen Spitzenreizes.

Nach den Untersuchungen von BARRON und MATTHEWS⁴ (1938) ist die Fortleitung elektrotonischer Potentiale entlang den Fasern der Vorderwurzeln, also wahrscheinlich auch entlang den Dendriten besonders günstig möglich. Deshalb wurde bereits in einer anderen Arbeit die erregungsmodulierende Wirkung elektrotonischer Felder an den Dendriten diskutiert (TONNIES und JUNG⁷¹). Ferner können durch „elektrotonische“ Gleichstromreizung rhythmische Entladungen der Vorderhornzellen hervorgerufen werden (BARRON und MATTHEWS⁴, SKOGLUND⁶⁶). Dennoch sind im physiologischen Geschehen Reizwirkungen durch Gleichstromeinwirkung (Auslösung von Nervenzellentladungen) kaum zu erwarten, weil die sich mit starkem Dekrement ausbreitenden elektrotonischen Spannungen, deren ursprüngliche Quelle eine größere Anhäufung von Aktionspotentialen sein kann, stets klein sind gegenüber den Potentialen der Quelle selbst. Auch eine beliebig große Zahl von gleichzeitigen Aktionspotentialen summiert sich nur räumlich als größere Ausdehnung der elektrisch aktiven Gewebe und in einer stärkeren Ausschaltung der durch Nebenschlüsse

entstehenden Potentialverluste. Der Maximalwert kann niemals größer sein als der eines einzelnen Aktionspotentials, so daß in einiger Entfernung die Reizwirkung der elektrotonisch ausgebreiteten Potentiale immer klein ist gegen die Reizwirkung des Aktionspotentials selbst. Die erhebliche Verkleinerung derartiger Ströme durch den Nebenschluß des Gewebes wurde an anderer Stelle⁶³ am Beispiel der Hirnpotentiale gezeigt. Auch am isolierten Nerven findet der Spannungsabfall des Elektrotonus innerhalb weniger Millimeter statt (vgl. EBBECKE¹⁷). Eine Leitung mit Dekrement innerhalb der Nervenzelle ist neuerdings auch von RENSCHAW⁶¹ (1942) an den Motoneuronen des Rückenmarks wahrscheinlich gemacht worden. Da aber überall genügend Faserverbindungen in der zentralnervösen Substanz vorhanden sind, die für eine dekrementlose Reizausbreitung in Betracht kommen, besteht kein Grund zur Annahme einer elektrotonischen Reizverteilung. Auch würde eine solche diffuse Reizausbreitung gegen die Tatsache der begrenzten Reizverwertungsmöglichkeiten verstoßen. Immerhin muß zugegeben werden, daß die Erregungen durch elektrotonische Einwirkungen und auch durch Nachpotentiale *modifiziert* werden können. So kann auch die rückmeldende Funktion der Dendriten als Modulator der Zellerregung betrachtet und in Zusammenhang mit Elektrotonus und Nachpotentialen gebracht werden (TÖNNIES und JUNG⁷¹).

Wenn ähnliche Nachbarschaftswirkungen nach den Untersuchungen von KATZ und SCHMITT⁴² am marklosen, sowie von MARAZZI und LORENTE DE NÒ⁵⁷ am markhaltigen Nerven möglich sind, die eine Beeinflussung der Leitungsgeschwindigkeit benachbarter Fasern hervorrufen, so bedeutet dies wahrscheinlich eine Einwirkung auf die Front des Aktionspotentials, wo die Membran bereits weitgehend depolarisiert ist. Es handelt sich also auch hier um eine Modifizierung der Erregbarkeit, nicht um eine Reizauslösung.

Jede Arbeitsweise der zentralnervösen Substanz, die mit Wirkungen arbeitet, die sich in größeren Raumbezirken ausbreiten, würde eine starke Einbuße in den unendlich hochspezifizierten Leistungen bedeuten, die selbst in den untersten Schichten des zentralnervösen Geschehens möglich ist. Wir dürfen über allem intensiven Studium der Reflexe nicht vergessen, daß z. B. im Rückenmark außer diesen unseren Experimenten gut zugänglichen Leistungen in jedem einzelnen Segment noch ein gut Teil von anderen Ereignissen möglich ist und auch ständig sich abwickelt. Deswegen ist es im Prinzip richtiger, die Wirkungen, die sich der anatomisch nachweisbaren Bahnen bedienen, als wesentlich wahrscheinlicher und wichtiger zu betrachten als irgendwelche unspezifische Wirkungsausbreitungen außerhalb solcher Bahnen.

c) *Durch Nachpotentiale.*

Auch die Werte der Nachpotentiale, die unter einigermaßen normalen Funktionsbedingungen auftreten, sind sehr klein gegenüber den Spannungswerten des Aktionspotentials. Sie sind immer erst dann vorhanden, wenn ein Aktionspotential, also ein vielfach stärkerer Reiz kurz vorher vorhanden war. Wenn dieser nicht zum Reizerfolg kam, ist es unwahrscheinlich, daß sofort nachher eine wesentlich kleinere Reizkraft, die zwar länger andauert, eine Synapse aktivieren kann. In einem Eigenreflex (Zweineuronenreflex) ist das ganze Ereignis der Synapse bereits vollendet, d. h. die Entladung der Vorderhornzelle hat das Rückenmark bereits verlassen, wenn die Nachpotentiale sich noch im Anstieg befinden. Da zweifellos ein Zusammenhang zwischen den Nachpotentialen und der Erregbarkeit der peripheren Nerven besteht, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die synaptische Erregbarkeit *modifiziert* wird im Zusammenhang mit den kleineren, aber länger dauernden Nachpotentialen der übertragenden Fasern und ihrer Endungen. Allerdings darf man nicht die langsamen Potentiale, die vom Rückenmark oder vom Cortex ableitbar sind und mit Bahnung oder Hemmung einhergehen (HUGHES und GASSER^{38, 39}, BARRON und MATTHEWS⁴, BERNHARD und THERMAN^{6, 7}), ohne weiteres mit Nachpotentialen gleichsetzen. Es ist anzunehmen, daß diese stets von einer sehr großen Zahl von Einheiten ausgehenden Potentiale mit größerer Wahrscheinlichkeit die Summierung einer Anzahl von Spitzenpotentialen darstellen, nämlich Aktionspotentiale in Zwischenneuronen oder ähnlichen Strukturen und daß demgegenüber sich wahrscheinlich die Nachpotentiale nur wenig auf unsere stets einen Komplex erfassenden Elektroden auswirken können. Die Bewertung einer bestimmten Polarität kann nützlich sein, um die Richtung einer stärkeren Aktivität zu ermitteln. Direkte Aussagen über die Vorgänge an den einzelnen Teilen der Neuronen sind höchstens in Verbindung mit anderen Kriterien verwertbar.

d) *Durch chemische Übertragungstoffe.*

Die Nachpotentiale werden allgemein als der Ausdruck von Stoffwechselvorgängen betrachtet. Ihr zeitlicher Verlauf, der 5—100mal länger dauert als das Aktionspotential, paßt auch sehr viel besser zu chemischen Vorgängen. Nachdem wir wegen der Kleinheit der Nachpotentiale ihre Möglichkeit mit Potentialeinwirkung zu reizen verneinen können, bleibt die Frage, ob andere chemische Vorgänge als solche, welche durch die Nachpotentiale sich manifestieren, als Reizerzeuger in Betracht kommen. Es ist also zu prüfen, ob durch das Eintreffen von Hinterwurzelimpulsen und durch die Aktivität der Zwischenneurone chemische Übertragungstoffe im Rückenmark freigesetzt

werden, deren Einwirkung auf die Vorderhornzellen (oder vorher schon auf die Zwischenneurone) deren synaptische Aktivierung auslösen. Ein solcher Mechanismus müßte mit Eigenschaften behaftet sein, die wir in der Reflexbahn des Rückenmarks entweder gar nicht oder nur unter sehr speziellen Voraussetzungen kennen. Man könnte sich vorstellen, daß ein erster eintreffender Impuls eine gewisse Menge Übertragungstoff freimacht, dessen Dichte noch nicht ausreicht, um die Reizschwelle der Synapse für diesen Stoff zu erreichen. Ein kurz darauffolgender Impuls könnte jetzt die Dichte vermehren bis zur Schwelle. Es mußte also eine Empfindlichkeit vorhanden sein für eine länger dauernde Summierung einzelner an sich unterschwelliger Impulse, und außerdem müßte sich die Latenzzeit von schwachen zu starken Reizen erheblich verändern, wenn die Aktivierung von der zu erzeugenden Dichte eines chemischen Übertragungstoffes abhängig wäre. Der Monochronismus der Synapse (s. S. 503 und Abb. 4) spricht eindeutig gegen diese Arbeitsweise.

Ob der Monochronismus auch eine Eigenschaft der Synapsen in den Ganglien und anderen Übertragungsstellen des *vegetativen* Systems ist, wäre bisher unbewiesen. Daß hier viele Reizerfolge erst nach tetanisierender Reizung eintreten und daß im ganzen vegetativen Nervensystem die Mitwirkung humoraler Übertragungstoffe, die lokal erzeugt oder im Blut herangeführt sein können, von großer Bedeutung ist, macht deren Beteiligung am synaptischen Reizvorgang sehr wahrscheinlich und zwar nicht mehr in einer Modifizierung der Erregbarkeit, sondern vielleicht als Hauptagens. Aber die vorliegende Betrachtung bezieht sich auf das sensorisch motorische Nervensystem und verzichtet darauf, das synaptische Geschehen in den vegetativen Ganglien zu erörtern. Dort fehlen vor allem die zeitlichen Merkmale, die für unser Verstehen der Synapsen in den Reflexbahnen des Rückenmarks die wichtigsten Unterlagen liefern.

In einer ausgedehnten Studie hat LORENTE DE NÖ⁵⁵ die Beeinflussung des Nervenfasersaktionsstromes und seiner Nachpotentiale durch verschiedenartige chemische Einwirkungen untersucht. Dies kann die Grundlage für die Wirksamkeit chemischer Agentien im synaptischen Geschehen des vegetativen Nervensystems bilden.

e) *Durch zeitliche Reizsummierung.*

Ebenso wie für die chemische Aktivierung eine Akkumulierung von Reizenergie angenommen wird, glauben LAPIQUE⁴⁴, BREMER¹⁰ und andere Vertreter der „*addition latente*“ (zu denen bedingt auch ECCLES¹⁹ mit seiner „*detonator action*“ gehört), daß die einzelnen nervösen Impulse, die nacheinander am Perikaryon der zu erregenden Zelle ankommen, dort ihren Reizerfolg summieren. Unsere Auffassung nähert sich dieser Ansicht zum Teil, aber mit anderen zeitlichen Maßstäben. Eine *Summierung für die Dauer des Aktionspotentials*, also bis zu 0,8 msec, wird als möglich betrachtet, aber für eine längere Summierung waren wir gezwungen, eine Eigenschaft

für die Reizgesetze der synaptischen Oberfläche anzunehmen, die am peripheren Nerven nicht vorhanden ist. Demgegenüber wird auf die Bedingungen bei der Erregung von *sensiblen Nervenendigungen* hingewiesen². Dort ist allerdings für in Kontinuität länger dauernde Reize eine zeitliche Summierung vorhanden, indem vom Reizbeginn anfangend sich die Schwelle langsam vermindert, bis es zur Absendung eines Impulses kommt. Die Endung wird refraktär und daran anschließend beginnt das Spiel von neuem. Wir wissen nicht, wie sich die sensorischen Endigungen verhalten, wenn ihnen statt eines kontinuierlichen Drucks (oder eines anderen adäquaten Reizes) eine Folge von kurzen Einzelreizen, von denen jeder einzelne unterschwellig ist (und zwar auch in seiner Qualität als Druckänderung) dargeboten wird. Eine zeitliche Summierung dieser Art müßte nachgewiesen sein, bevor wir die Analogie zur Reizung der Synapse annehmen dürfen, die stets nur kurze Einzelimpulse in Form von Aktionspotentialen erhält, die selbst dann, wenn eine Zwischenneuronkette nach 2 msec einen Umlauf vollendet hat und die gleiche Stelle erneut reizt, gegenüber der Reizdauer eine 3fach so lange Pause hat. In dieser Pause kann die ausgelöste Lokalerregung wieder völlig abgeklungen sein, so daß der zweite Reiz eher eine unternormale Erregbarkeit infolge der Refraktärzeit der lokalen Erregung vorfinden mag, als einen Reizrest, der zusammen mit dem zweiten Reiz die Schwelle übersteigt. *Es gibt keine guten Beweise dafür, daß eine „addition latente“ am markhaltigen Nerven unter normalen Bedingungen möglich ist.* Versuche über das Endplattenpotential des übermüdeten Froschmuskels überzeugen nicht. Im Gegenteil beweist die Erscheinung der WEDENSKY-Hemmung am peripheren Nerven^{73,74}, daß selbst an sich überschwellige Einzelreize bei schneller Wiederholung den Nerven dauernd refraktär halten können. VERWORN⁷² hat schon früh Refraktärstadium und WEDENSKY-Hemmung zur allgemeinen Erklärung zentralnervöser Hemmungsphänomene herangezogen und damit das andersartige Verhalten „heterobolischer“ Systeme im ZNS verständlich gemacht. Die Deutung ADRIANS¹, daß bei der WEDENSKY-Hemmung unterschwellige lokale Erregung das Refraktärstadium erhält, wäre eine Stützung unseres oben dargelegten Mechanismus der Hemmung an der Synapse. Bis bessere Beweise für eine zeitliche Reizsummierung erbracht sind, sehen wir deshalb, das Wesen der synaptischen Erregung darin, daß die zur Wirkung kommenden Impulse *gleichzeitig* ankommen müssen. Dann sind aber alle Impulse nahezu gleichwertig für die Synapse verantwortlich und ECCLES'¹⁹ Ausdruck „detonator action“ verleitet zu sehr zu der Vorstellung, daß durch eine Anzahl von ankommenden Impulsen die Entladung vorbereitet und schließlich durch einen oder einzelne weitere aktiviert wird.

Die von GESELL²⁸ in seiner elektrotonischen Theorie der synaptischen Anregung an der MAUTHNERSchen Riesenzelle entwickelten Vorstellungen, daß diese durch die Zahl der an verschiedenen, auch entfernten Stellen und nacheinander ankommenden aktivierenden Impulse abzüglich der Zahl der an der gleichen Zelle ankommenden hemmenden Impulse entladen wird, oder daß sich die Nervenzelle durch zurücklaufende eigene Kollateralen selbst in rhythmischer Erregung hält, müssen aus entsprechenden Überlegungen als weniger wahrscheinlich gewertet werden.

f) Durch topistische Merkmale.

Es besteht kein Zweifel, daß der Ort der Synapse eine fakultative Schaltstelle ist. Die an ihr ankommenden Erregungen werden in keinem Falle zwangsläufig weitergegeben, sondern nur unter gleichzeitiger Erfüllung anderer Bedingungen. Jedes nervöse Element hat nur mit einer *begrenzten* und *ausgewählten* Anzahl anderer Elemente direkte Verbindungen. Insofern ist also durch topistische Merkmale eine weitgehende Vorwahl für den weiteren Weg einer jeden nervösen Erregung gegeben. Trotzdem bleibt die Auswahl der Wege, die tatsächlich verfolgt werden, ebenso wie die Menge der weitergegebenen Impulse stets veränderlich. Bei einer großen Zahl von Reflexentladungen, die durch einen präzise gleichen afferenten Reiz erzeugt werden, sind zwar die wichtigsten zeitlichen Merkmale sehr gut übereinstimmend, aber besonders bei schwachen und schwächsten Reizen sind die Merkmale der Intensität und der feineren Einzelheiten des Kurvenablaufs von Reflex zu Reflex unterschiedlich (vgl. Abb. 4 u. 5). Für die einzelne spezielle Synapse ist also ihre Erregung oder Nichterregung immer eine *fakultative Entscheidung*. Auch weitgehend gebahnte Vorgänge sind, in dem Grade, wie sie ihrer normalen Bahn folgen oder sie teilweise verlassen, Veränderungen unterworfen. Ob diese Modifikationen durch definierte Einwirkungen von anderen Teilen oder durch Überlagerung mit inneren spontanen Aktivitäten, verursacht ist, oder ob es eine Variation im Mechanismus der Synapse ist, wissen wir noch nicht.

Die topistischen Merkmale haben also größten Einfluß auf die Herstellung der räumlichen Synapsenbedingungen, und die außerdem notwendigen zeitlichen Bedingungen können auch nur auf der Basis der richtigen topistischen Merkmale erfüllt werden.

Die Anatomie hat der physiologischen Betrachtung die wichtigsten Kenntnisse vermittelt. Leider ist es aber noch nicht möglich, das zentralnervöse Gewebe in einer Weise zur Darstellung zu bringen, daß man eine hinreichende Übereinstimmung zwischen Präparaten verschiedener Imprägnierungsmethoden erhält. Der Rückgriff der Physiologen auf Ergebnisse der Anatomie muß deswegen noch in entscheidenden Punkten als hypothetisch empfunden werden.

Durch die Einführung der sehr leistungsfähigen Registrierung der mit dem nervösen Geschehen verbundenen elektrischen Potentialschwankungen darf die Physiologie für sich gegenüber der Anatomie in Anspruch nehmen, daß sie in manchen Fragen der Funktionsweise des Nervensystems besser gesicherte Erkenntnisse sammeln konnte. Die Beziehungen zwischen den erzeugten elektrischen Potentialen und der Aktivität der nervösen Substanz sind sehr enge. Man kann den physiologischen Anhängern der Neuronenlehre auch nicht den Vorwurf machen, daß sie ihre Hypothesen gegen die anatomischen Tatsachen aufstellen. So dürfen wir die Ablehnung der *Neuronenlehre*, die von STÖHR jr.⁶⁷ u. a. lebhaft vertreten wird, ohne allzu viel Unsicherheit hinnehmen. Von dieser Seite werden die Neurofibrillen als die eigentlichen Leiter der nervösen Erregung angesehen, die in Kontinuität im ZNS sich von Zelle zu Zelle fortsetzen. Die entscheidende Frage bleibt unbeantwortet, wohin man die Grenze legen will, an der die Fortleitung einer sich nach dem AONG dekrementlos und mit einem vielfachen Energieüberschuß ausbreitenden Erregung aufhört. Es muß in einer kontinuierlichen Faser schon sehr kraftig gebremst werden, damit bei dem vorhandenen Energieüberschuß der Fortleitung (SCHAFER⁶⁴ nennt dies Sicherheitsfaktor, in peripheren Fasern 2,5—10fache Spannung) die Ausbreitung begrenzt bleibt. *Eine zentrale Funktionsweise ohne Erregungsbegrenzung ist indiskutabel*⁴¹. Ohne die Annahme, daß bei der Ausbreitung von den vielen vorhandenen Wegen nur einzelne benutzt werden, mußte jede Erregung lawinenartig bis zum Krampf sich steigern. Die Neuronenlehre läßt jede Erregung an den echten Grenzen einer Zelleinheit sich totlaufen. Nur unter bestimmten Bedingungen geht ein geringer Teil in neuen wiederum begrenzten Einheiten weiter. Wenn in einem kontinuierlichen Neurofibrillennetz die Begrenzung nur durch fremde Einwirkung (z. B. elektrotonische Blockierung) stattfindet, wird das schnelle Aufhören der zentralnervösen Erregungsausbreitung bei Asphyxie (z. B. nach 1 Min. oder weniger) schwer erklärbar. Die Neuronenlehre legt an die Synapse einen Ort, an dem die Erregung nur mit dem knappen Überschreiten der Reizschwelle weitergegeben wird.

Die weitergehende Auslegung der Kontinuitätslehre, wie sie KORNMÜLLER neuerdings in seiner Monographie über die Elemente der nervösen Tätigkeit⁴³ gibt, vereinigt gegen sich alle oben genannten Bedenken und muß dazu noch einige sehr neuartige unbewiesene Annahmen machen. Während die Elektrophysiologie jetzt seit einigen Menschenaltern annimmt, daß die nervösen Membranen die Träger der fortgeleiteten Aktivität sind, verlegt KORNMÜLLER das der Synapse äquivalente Gebilde in das Zellinnere. Die Synapse soll intracellular, zwischen „dem einsteigenden Fibrillensystem“ einerseits und dem Kern-Neurit-system andererseits liegen. Die Erregungen auf dem einsteigenden Fibrillensystem durchstoßen danach die Zellmembran (offenbar ohne sie zu beeinflussen, und laufen dann je nachdem, was die Autorität des nahen Zellkerns gebietet,

in den Fibrillen der neuen Zelle weiter oder bleiben blockiert. Wenn Arbeits-hypothesen das experimentelle Arbeiten lenken sollen, so bleibt hier noch viel zu tun. Denn bisher kann kein einziges experimentelles Ergebnis eine solche Hypothese stützen.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß P. HOFFMANN³⁶ ausführlich und mit guten Argumenten die Frage behandelt und bejaht hat, wieweit die Neuronenlehre noch als zeitgemäß angesehen werden kann.

g) Forderungen für eine Erregungstheorie der Synapse.

Eine Übersicht über die Funktionsweise der Synapse sollte mindestens die folgenden Erkenntnisse berücksichtigen:

1. Das AONG gilt für die Ausbreitung der Erregung innerhalb einer Einheit (Neuron mit seinen wichtigsten Bestandteilen: Perikaryon, Axon und Dendriten).

2. Der Grenzfall des AONG als sich nicht ausbreitende LE gilt nur *vor Beginn* einer FE. Daß eine FE vor Erreichen der Grenzen des Neurons zum Stillstand kommt, ist aus dem Studium des peripheren Nervensystems unter physiologischen Bedingungen nicht bekannt und für das ZNS nicht erwiesen.

3. Die zeitlichen Vorgänge bei der synaptischen Übertragung gehorchen dem Gesetz des „Monochronismus“, nach dem die Latenz einer bestimmten Synapse praktisch konstant ist, auch für sehr unterschiedliche Stärken des über gleichwertige Synapsen gleichzeitig übertragenen Vorganges.

4. Die als entscheidendes Agens für die synaptische Übertragung angenommene Kraft muß hinreichend schnell wirksam sein, um innerhalb von 0,6 msec die Synapse auslösen zu können.

5. Der hochspezifizierte anatomische Bau der zentralnervösen Gewebe ermöglicht entsprechend spezifizierte funktionelle Leistungen. Wirkungen diffuser Art unabhängig von den Grenzen der einzelnen Strukturen dürften danach nur geringere Bedeutung haben.

Diesen Forderungen wird eine Hypothese für die Arbeitsweise der Synapse weitgehend gerecht, die das Aktionspotential zwischen den Endknöpfen des gebenden und der Zellwand des empfangenden Neurons als übertragende Kraft aussieht. Natürlich wird man eine solche Vorstellung nur als Grundlage betrachten dürfen, und es ist zu erwarten, daß sie im Laufe der Zeit ergänzt, modifiziert und für verschiedene anatomische Strukturen verändert werden muß. Vor allem ist noch nicht sicher, wieweit dünnere Nervenfasern entsprechend ihrem langsameren Potentialanstieg auch langer dauernde Aktivierungen und Latenzzeiten erzeugen können, so daß nach dem Gesetz des Monochronismus verschiedene Arten von Synapsen verschiedene Latenzzeitwerte, aber diese dann als wenig modifizierbare Konstante haben. Auch dann bleibt weiter unsere Ansicht bestehen, daß das räumlich

summierte etwa gleichzeitige Aktionspotential der Nervenendigungen an der Zellwand die wesentliche Bedingung der Synapse darstellt. Eine Aktivierung der Synapse durch Elektrotonus, Nachpotential, chemische Übertragungssstoffe oder zeitliche Reizsummierung würde die oben genannten Forderungen 3, 4 und 5 nicht erfüllen, die Kontinuitatslehre müßte auf die Bedingungen 1 und 2 verzichten und darüber hinaus Funktionen voraussetzen, für die bisher experimentelle Beweise fehlen.

Es sei nochmals betont, daß sich die obigen Darlegungen in den angegebenen Zeiten und auch in anderen Eigenschaften auf die zentralnervösen Elemente des sensorisch-motorischen Nervensystems beziehen. Das vegetative Nervensystem mit seinen vielen receptorischen und effektorischen chemischen Aktivitäten mag auch in seinen Schaltstellen ähnliche Arbeitsmittel benutzen, wie in seinen peripheren Endungen. Die dem Acetylcholin insofern zugesprochene Bedeutung begegnet allerdings in jungster Zeit zunehmender Kritik. Für das Rückenmark und seine Reflexfunktionen spielt das Acetylcholin jedenfalls keine entscheidende Rolle (ECCLES²⁰ 1946).

J. Gedächtnis und Übung.

Die experimentelle Physiologie hat über die Funktion des Gedächtnisses, dieses wichtigen und wahrscheinlich umfangreichsten Teiles der zentralnervösen Tätigkeit, keinerlei praktisch brauchbare Befunde. Eine Reihe von alteren Hypothesen sind bei MATTHAEI⁵⁸ besprochen. Im Rahmen dieser Arbeit sollen nur einige Gesichtspunkte behandelt werden, die eine Verbindung psychologischer Tatsachen zu der dargestellten Arbeitshypothese der synaptischen Funktion herstellen konnten, ohne daß damit das Leib-Seeleproblem behandelt wird.

a) Zeitliche Merkmale.

Als *Gedächtnisleistungen* wollen wir physiologisch ohne Bezugnahme auf Bewußtseinsvorgänge alle zentralnervösen Ereignisse bezeichnen, die sich zu einem späteren Zeitpunkt auf einen anderen zentralnervösen Vorgang auswirken können. Eine präzise Erinnerung wäre dann in ihrer somatischen Grundlage als Wiederholung des primären einprägenden ZNS-Ereignisses aufzufassen. Die Zeitspanne zwischen beiden Ereignissen kann praktisch jeden Wert annehmen. Bei der Aufnahme eines Wortes bringen wir den soeben gehörten Anfang des Wortes in Verbindung mit dem Eindruck, den die letzte Silbe auslöst und empfangen aus der Erinnerung des Wortanfangs mit dem momentanen Eindruck des Wortendes den vollständigen Sinn des ganzen Wortes. Man mag einwenden: das ist noch keine Erinnerung, sondern in dem Falle wird durch Erregungen, die in Zwischenneuronen kreisen oder durch die Wirksamkeit von Nachpotentialen das physiologische Korrelat des Wortanfangs gespeichert und es kommt zusammen mit

dem Wortende als lebendig erhaltene Funktion zum Endergebnis des ganzen Wortbildes. Zugegeben, daß dies so sein könnte, aber wo ist jetzt die Grenze dieser Art der funktionellen Speicherung? Liegt sie beim Ende des Wortes oder des Satzteiles zwischen zwei Kommas, beim ganzen Satz, bei der gelesenen Seite oder bei den Grenzen unseres gesamten Wissensschatzes, von dem wir ständig kleine Teile brauchen, um den kleinsten wie den größten der genannten Abschnitte als Erlebnis zu verarbeiten? Der mit dem Kosenamen seiner Kindheit nach vielen Jahrzehnten zum erstenmal wieder angesprochene Greis wird das Wort erinnern und verarbeiten mit den Eindrücken der Gegenwart. Es wäre kaum möglich, eine Grenze zu setzen für Gedächtniswerte, die man sich als aktive Funktion vorstellen will und solche, die völlig ruhend eingelagert und nach längerer und längster Zeit wieder aktiviert werden. Es gibt zumindest keine Stufe in der Art des Erinnerns, die uns andeuten könnte, wo wir eine solche Grenze annehmen sollen. Sich auch die längeren Erinnerungen als dauernd aktiven Funktionsablauf vorzustellen, hieße die Kapazität des Gehirns für gleichzeitige Funktionen doch um einiges überschätzen. Diese Vorstellung ist auch deswegen unbrauchbar, weil die Erinnerungen den herabgesetzten Aktivitätszustand des tiefen Schlafes, eine kurze Asphyxie mit völligem Funktionsstillstand oder die grobe Störung des Funktionszustandes, wie sie bei der Epilepsie oder beim Elektroschock vorkommt, überdauern können (s. S. 531). Es bleibt deswegen nur die Möglichkeit, das physiologische Korrelat des *Gedächtniseindrucks* sich als eine in körperlicher Form festgelegte Zustandsveränderung des ZNS vorzustellen.

Diese Feststellungen dürften gelten für die höheren psychischen Gedächtnisleistungen und auch für viele „Erinnerungen“ des motorischen und vielleicht auch des vegetativen Systems. Daneben bleibt die Möglichkeit, daß sehr kurzzeitige Speicherungen, wie sie z. B. für die Körperhaltung und für andere koordinierte Bewegungen und zentralnervöse Leistungen gebraucht werden, sich nur über wenige Sekunden als lebendige Funktionsabläufe erhalten. Hier ist vor allem daran zu denken, daß das *Kleinhirn* mit seiner synaptisch relativ wenig spezifizierten Struktur solche kurzzeitigen Speicherungen vorwiegend proprioceptiver Impulse ausführen kann. Diese brauchen nicht als länger verfügbare Erinnerungen wirksam zu sein, weil sie nicht als solche benötigt werden, sondern nur als momentane Regulierung der situationsgemäßen motorischen Koordination notwendig sind.

b) Die Qualität der Gedächtniseindrücke.

Wenn man sich die Frage vorlegt, ob es eine Stufe oder Grenze in der Qualität des Erinnerns gibt, wird man feststellen müssen, daß

sehr flüchtige Eindrücke vorkommen, die gar nicht als Erinnerung wirksam werden und solche, die außerordentlich leicht und richtig wiederauftauchen. Eine scharfe Grenze dieser Qualität können wir aber auch hier nicht finden. Es gibt keine bestimmten Eindrücke, die immer mit Abstand besser erinnert werden als andere. Es fehlt also der Beweis, daß es zwei verschiedene Arten von physiologischen Gedächtnisleistungen gäbe, z. B. eine flüchtige Art, die mit Nachpotentialen oder kreisenden Erregungen erklärbar wäre, und eine zweite stabile Form, die als dauernde Einprägung gedeutet werden müßte.

Es ist keineswegs sofort entschieden, ob es zur Aufbewahrung eines Eindrucks kommt oder nicht. Eine „blasse“ Erinnerung kann durch spätere Wiederholung oder durch „Gedächtnishilfe“ gefestigt werden, auch wenn man glaubt, sie bereits ganz „vergessen“ zu haben. Danach könnte man glauben, daß grundsätzlich jeder Prozeß im ZNS irgendwie eine mehr oder weniger nachdrückliche „Spur“ hinterläßt. Der Zeitverbrauch für die Einprägung einer solchen Spur dürfte nicht grundsätzlich verschieden sein von dem Zeitbedarf des Denkprozesses selbst.

c) Das Einüben.

Eine Wiederholung des gleichen Prozesses beim Übungs- und Lernvorgang (*repetitio est mater studiorum*) vertieft die „Spur“, die derselbe Prozeß zum erstenmal hinterlassen hat. Es ist dabei gleich, ob der Radfahrer die Beziehungen zwischen den Gleichgewichtsorganen und seinen Körper- und Armbewegungen bis zur reflektorisch beherrschten Fähigkeit des Radfahrens einübt, ob der Pianist die Zuordnung des Notenlesens zu den Bewegungen der Finger und Arme und zum Gehörseindruck erlernt, oder ob wir das große Einmaleins oder eine Sprache uns emprägen. Weil neben der größeren Sicherheit des Gedächtniseindrucks dieser nach guter Übung sehr viel schneller zur Verfügung steht, darf man annehmen, daß nicht nur die eingeprägte Spur vertieft sondern auch in der Weise verbessert wird, daß es zu einer *Bahnung in kürzeren Wegen kommt*.

d) Aufmerksamkeit und affektive Betonung.

In welchem Grade ein Ereignis eine Gedächtnisspur schafft oder welcher Erfolg bei planmäßiger Einübung erzielt wird, hängt sehr davon ab, mit wieviel Hinlenkung der Aufmerksamkeit das Ereignis erlebt, wieviel willkürliche Konzentration auf das zu Erlernende verwendet wird, oder wie weit eine Gefühlsbetonung vorhanden ist. Wie sich das aufmerksam verfolgte oder affektiv betonte Erlebnis vom „flüchtigen“ Erlebnis funktionell unterscheidet, läßt sich in physiologischen Begriffen kaum erklären. Aus EEG-Studien wissen wir

nur, daß eindrucksvolle Sinnesreize neben lokalisierten Aktivitätssteigerungen der direkt beteiligten Cortexfelder auf dem größten Teil der Hirnoberfläche eine Verminderung der rhythmischen Aktivität auslösen. Das gilt insbesondere für schreckartige Reize, die ja eine starke Umstellung der Aufmerksamkeit bedeuten. Vielleicht wird die Qualität der Denkprozesse und auch die Einprägung von Gedächtnis Spuren irgendwie verbessert, wenn gleichzeitig auf anderen Zentren, die weniger beteiligt sein brauchen, die normale Aktivität vermindert ist. Es wäre auch möglich, daß intensives „an etwas Denken“ in der Hirnfunktion eine vielfache Wiederholung des gleichen Denkprozesses verursacht. Die „Konzentration“ während einer einzigen Sekunde auf den gleichen Gedanken kann bedeuten, daß das Gehirn den Gedanken tatsächlich 100mal oder mehr von Anfang bis zum Ende durchgearbeitet hat. Die Reaktionsgeschwindigkeit der einzelnen Synapse und auch ziemlich langer Ketten erlaubt schon in Sekunden solche großen Zahlen von Wiederholungen. Man darf nicht vergessen, daß in 1000 msec = 1 sec. 1600 Synapsen zu je 0,6 msec passiert sein können. Vielleicht haben auch solche vielfachen Wiederholungen in kürzester Zeit eine besondere Wirkung für den Vorgang des Einprägens von Gedächtniseindrücken. Dann wäre eine willkürliche Wiederholung im Sinne des Einübens oder Lernens nur eine Steigerung des schon natürlicherweise benutzten Mechanismus für die Gedächtniseinprägung. Die eigentümliche Bedeutung, die emotionale Faktoren für Erinnerung und Vergessen haben, hängen vielleicht auch mit der psychologisch für längere Zeitabschnitte bekannten Wiederholungsneigung affektiver Erlebnisse zusammen, die ihr physiologisches Korrelat in einem dauernden Kreisen der gleichen Erregungen haben könnte. Danach erscheint es auch leichter erklärbar, daß gerade die affektiven Psychosen und ihre Gedächtnisinhalte durch die Krampfbehandlung, die solche Erregungskreise durchbricht, besonders günstig beeinflußt werden.

e) Das Erinnern.

Nachdem ein momentaner oder mehrfach wiederholter Sinnesreiz sich als Gedächtniseindruck zu einer fortdauernden Eigenschaft des Gehirns umgewandelt hat, ist das Wiederbeleben dieser Eigenschaft, nämlich das Erinnern, ein funktionell völlig neues Ereignis. Dabei wird ein ähnlicher Denkprozeß, also eine ähnliche Kombination von aktiven Neuronen, wirksam sein wie bei dem primären Ereignis des Einprägens (und dessen Wiederholungen); man könnte das so ausdrücken, daß die beim primären Prozeß von Erregungen durchlaufenen Bahnen beim sekundären Prozeß auf mindestens sehr ähnliche Weise durchlaufen werden. Wenn das Zurückrufen einer Erinnerung zuweilen

eine sehr lange Zeit dauert (mehrere Sekunden sind für das ZNS eine lange Zeit, in der sich viel ereignet), so gelingt es offenbar nicht sofort, die früheren für die gesuchte Erinnerung gültigen Bahnen wiederzufinden. Dies Suchen könnte man sich so vorstellen, daß in einfacheren Bahnen, die normalerweise vor den Bahnen des vollständigen Ergebnisses liegt, eine Erregung so lange kreist, bis es gelingt, die synaptische Kombination zu finden, auf der der primäre Prozeß gelaufen ist.

f) Das Vergessen.

Die Fähigkeit des Vergessens ist zweifellos ebenso wichtig wie die Fähigkeit des Behaltens. Im normalen Leben ist die Aneinanderreihung unseres täglichen Handelns abhängig von immer neuen Gedächtnisleistungen kürzerer und kürzester Dauer, die nur für den Moment Bedeutung haben und mit denen wir unser Gedächtnis nicht „belasten“ wollen und brauchen. Ob dies Vergessen nur ein „Ausbleichen“ von oberflächlichen Einprägungen ist, oder ob es einen Vorgang des Auslöschens gibt, läßt sich schwer sagen. Im Sinne der „Rückmeldung“ konnte man daran denken, daß der ausgenutzte kurzzeitige Gedächtniseindruck nun „gelöscht“ wird. Dazu wäre aber eine Entscheidung nötig, ob er wirklich ausgenutzt ist und nicht mehr gebraucht wird. Da wir auch noch nicht wissen, wie es zur Einprägung kommt, bleibt die Frage, ob es außerdem einen physiologischen Vorgang aktiven Auslöschens oder Vergessens im normalen Geschehen gibt, verfrüht. Mit dem Elektrokrampf wird zwar eine feststellbare aktive Auslöschung von Erinnerungsbildern bewirkt, aber die mehrfach gesteigerte und im Verhältnis zum normalen Geschehen ungeordnete Aktivität des krampfenden Gehirns kann nicht als Muster für normale Prozesse dienen. Es ist viel wahrscheinlicher, daß das normale Vergessen ein langsames „Ausbleichen“ ist, das sich über Sekunden oder über Jahrzehnte erstrecken kann.

g) Gedächtnisleistung als Veränderung der Synapsenbedingungen.

Wenn wir das Einprägen eines Gedächtniseindrucks als die physiologische Spur des entsprechenden Denkvorganges betrachten, können wir zurückgreifen auf die in den vorhergehenden Abschnitten behandelte Arbeitshypothese über das Grundelement der zentralnervösen Vorgänge. Danach fällt die Entscheidung über den Verlauf der zentralnervösen Erregung am Ort der Synapsen und zwar nach der von den meisten Anhängern der Neuronenlehre akzeptierten Vorstellung an den Berührungsstellen der ankommenden Nervenfasereindigungen mit der Wandung der zu erregenden zweiten Zelle. Wenn dies der Ort der Entscheidung für den primären einprägenden ZNS-Vorgang ist, liegt es nahe, solange wir nicht einen zweiten möglichen Ort kennen, an der

gleichen Stelle auch den Ort uns vorzustellen, bei dem in der Wiederholung des Prozesses zur gleichen oder ähnlichen Wiedergabe des primären Vorganges die dafür erforderlichen Entscheidungen erfolgen. *Die Synapsen waren danach gleicherweise entscheidend für die primäre Erregung, wie für deren als Erinnerungsleistung sich darstellende Wiederholung.* Da zwischen beiden Ereignissen eine lange Zeitspanne liegen kann, muß es einen Grund geben, der zu dieser Wiederholung führt. Man kann sagen: selbstverständlich, gleiche Voraussetzungen, gleiches Ergebnis. Aber sind die Voraussetzungen beim primären und sekundären Vorgang wirklich gleich? Wenn der primäre Vorgang z. B. in der Aufnahme eines Wortes durch das Gehör besteht, ist der Inhalt dieses Prozesses von der Peripherie her bestimmt. Wenn dies Wort später als Erinnerung wiedergegeben werden soll, fehlt der erste Teil des Prozesses, der im primären Vorgang den dominant steuernden Einfluß hatte. Er muß bei der Wiedergabe durch andere Erregungen ersetzt werden, welche gewissermaßen die Anfrage an den Gedächtnisvorrat stellen. Der zweite Teil, der den Inhalt der Erinnerung reproduziert, muß sich ohne Steuerung von der Peripherie in solcher Weise wiederholen, daß es zu einer Kette von Erregungen kommt, die das gleiche Wort zum Inhalt haben. Insofern ist diese Kette von Erregungen in der Art, wie sie im primären Vorgang stattgefunden hat, zu einem *selbständigen Ereignis* geworden, wenn es im sekundären Vorgang unter anderen Voraussetzungen wiederholbar geworden ist. Damit dies möglich war, mußte diese Kette von Erregungen bevorzugt oder „gebahnt“ erregbar sein, *es mußten also an einer Anzahl von Synapsen sich die Bedingungen für ihre Erregung im Sinne dieser Bahn günstiger gestaltet haben.*

Die Möglichkeiten für eine solche Verbesserung der Erregungsbedingungen an bestimmten Synapsen sind beschränkt. Es ist kaum denkbar, daß in der sehr kurzen Zeit, in der ein Gedächtniseindruck entstehen kann, eine Strukturänderung der zentralnervösen Gewebe in mikroskopisch faßbaren Dimensionen stattfindet, etwa in dem Sinne, daß sich neue Endknöpfe bilden oder daß vorhandene Endknöpfe ihre räumlichen Beziehungen zu benachbarten Zellen verändern. Eine elektrische oder humorale Nachwirkung einer Erregung im Sinne einer Begünstigung der synaptischen Erregungsbedingungen scheidet wegen der langen Wirkungsdauer der Gedächtnisspuren aus. Wenn man sich aber den Ort der Erregungsübertragung in den Synapsen möglichst spezifiziert, kommt man dahin, daß die *nervöse Membran an den Berührungsstellen zwischen Endknöpfen und Zellwand* den uns bis jetzt bekannten feinsten Baustein des ZNS darstellt. Wie bei jeder Aktivitätswelle der Zusammenbruch des elektrischen Membranpotentials als reversible Umstellung des molekularen Aufbaus.

angesehen wird, so wäre denkbar, daß an dieser labilen Stelle des Synapsenaufbaus auch diejenigen Dauerveränderungen stattfinden, die ein gebahnter Vorgang als begünstigte Erregungsbedingung im Sinne einer Gedächtnisspur vorfindet.

Wir wissen nicht, ob an der Berührungsstelle die Membran der Endknöpfe sich nur eng anschmiegt an die Membran der zu erregenden Zelle, oder ob die Membranen ganz oder teilweise ineinander übergehen und in ihrer Struktur identisch werden. Die Tatsache, daß die Endknöpfe sich bei den schrumpfenden Einbettungsverfahren vom Zellkörper entfernen und daß in den Zellwandungen keine entsprechenden Löcher darstellbar sind, spricht mehr für die Erhaltung von unabhängigen Membranen. Auch so wäre es denkbar, daß es bei der Aktivierung eines Erregungsfokus zu einem Austausch von Molekülen oder einzelnen Molekülausläufern kommt. Der primär aktivierende Erregungsfokus hat gegenüber einem benachbarten Erregungsfokus, der nur passiv von einer schon ausgebreiteten Aktivitätswelle überspült wird, die physikalische Besonderheit, daß hier das räumliche Dekrement der startenden Erregungswelle gegenüber der nächsten Umgebung sehr viel steiler ist.

Eine solche *Membranveränderung bei der Bildung eines erfolgreichen Erregungsfokus* könnte bewirken, daß für eine spätere zeitlich und räumlich günstige Zusammenkunft von Erregungen schon eine etwas *kleinere* Zahl von Endknöpfen zur vollen Aktivierung ausreicht. *Ein Erregungsfokus, der nur eine kleinere Anzahl von Endknöpfen braucht, hat verbesserte Wahrscheinlichkeit zu seiner Aktivierung und ermöglicht die Weitergabe eines gebahnten Vorganges.* Man könnte es so ausdrücken, daß die Gedächtnisspur an den beim primären Prozeß benutzten Synapsen eine Art „Punktschweißung“ hinterlassen hat, die der Entwicklung eines sekundären analogen Prozesses beim Erinnern günstig ist. Die physiologische Grundlage des Gedächtnisses wäre dann dauernde Verbesserung der Entladungsmöglichkeit einzelner Synapsen nach vorangehender gleichartiger Erregung. Das Vergessen wäre ein langsames Zurückkehren dieser veränderten Bausteine zu einem normalen und nicht irgendeine Bahn begünstigenden Zustand. Die Einübung und der Lernvorgang würde durch wiederholte Impulse an bestimmten Synapsenfolgen die Bahnung eines komplizierten Leitungsvorganges an einer Reihe von Erregungsfoci begünstigen.

K. Krampfentladungen.

a) Merkmale.

Wir kennen verschiedene Bedingungen für den eigenartigen Funktionszustand zentralnervöser Substanz, den wir als **Krampf** bezeichnen. Das klinische Bild des großen Anfalls ist sehr ähnlich dem Verlauf

eines durch Elektroschock oder andere künstliche Krampfmittel ausgelosten Krampfes. Tierexperimentell können wir durch elektrische Hirnrindenreizung ganz entsprechende Erscheinungen auslösen wie etwa durch lokale Strychninvergiftung der Hirnrinde. Auch Krämpfe, die durch Cardiazol oder Gewebequetschung der Hirnrinde ausgelöst werden, zeigen grundsätzlich gleichartigen Ablauf in den elektrischen Registrierungen der Hirnrindenentladungen. Die Abweichungen aus verschiedenen Ursachen sind nicht bedeutsamer wie die Unterschiede in verschiedenen Tierarten, von Präparat zu Präparat oder von Anfall zu Anfall. Auch die von Menschen im großen epileptischen Anfall und nach Elektroschock abgeleiteten EEG-Kurven zeigen gleiche Merkmale¹⁵. Man darf also diese Krämpfe aus äußerlich verschiedenen Ursachen als einheitliches Bild einer abnormen Hirnfunktion betrachten.

Im typischen Bild der von der Hirnrinde abgeleiteten elektrischen Potentiale eines Krampfanfalls lassen sich mehrere Stadien unterscheiden. Die Eigenströme der Hirnrinde bleiben z. B. bei der Strychninvergiftung zunächst ziemlich unbeeinflusst, bis sich aus dem verhältnismäßig langsamen und ruhigen Rhythmus kleine regelmäßige rasche Oscillationen (Frequenzen von 20 bis zu 70 je Sekunde entwickeln. Aus diesen entwickelt sich nach 5—20 Sek. der Hauptteil des Anfalls mit sehr lebhaften in der Amplitude gegen die Eigenströme um das 10fache oder mehr gesteigerten Entladungen. Diese überstarke Aktivität des tonischen Stadiums scheint dann langsam zu ermüden, indem die Entladungen seltener werden. Es schieben sich schließlich länger werdende Pausen zwischen die einzelnen Entladungen ein, und gegen Ende des Krampfanfalls werden zwischen den immer noch ungewöhnlichen starken, jetzt klonischen Entladungen Strecken einer praktisch ruhigen Grundlinie sichtbar. Nach der letzten Entladung zeigt die Hirnrinde eine Inaktivität, wie sie sonst nur in einer fast letalen Narkose oder bei stärkster Asphyxie vorkommt.

b) Physiologische Zustandsänderungen.

Die Überaktivität während des Anfalls, die gemessen an der gesteigerten Frequenz und Amplitude (ausgedrückt in dem von mir 1934 vorgeschlagenen Maß der Millivoltpotentialänderung je Sekunde) etwa das 20—50fache betragen kann, gegenüber den entsprechend gemessenen Werten der Eigenströme, scheint also eine Erschöpfung der Hirnrinde erzeugt zu haben. Man konnte daran denken, daß die hemmenden Faktoren jetzt wieder die während des Krampfes verlorene Kontrolle über die Erregungsbegrenzung ausüben können. Eine solche Deutung ist nicht wahrscheinlich. Sie entspricht nicht den Vorstellungen, die oben für den Hemmungsmechanismus als

aktiven Prozeß der Störung der Erregungsfokusbildung entwickelt sind. Wenn keinerlei elektrische Aktivität sichtbar ist, darf man nicht von Hemmungsprozessen sprechen, denn diese haben aktive Zellen zur Voraussetzung. Es kann also in diesem ungewöhnlich ruhigen Zustand nach Krampfende nicht von Hemmung, sondern nur von Erschöpfung oder Ermüdung gesprochen werden. Das zeigt auch der kurz vorübergehende Übergangszustand, in dem es noch aus der ruhigen Grundlinie zu vereinzelt starken Entladungen kommt. Es genügt dann ein kleiner innerer oder auch ein schwacher peripherer Reiz, um eine scharf ansteigende, die normalen Begrenzungen durchschlagende Aktivitätswelle auszulösen. Die hemmenden Funktionen sind nicht in der Lage, die lawinenartige Ausbreitung des anstoßenden kleinen Reizes zu zügeln.

Die Tatsache, daß sich der Strychninkrampf aus dem normalen Aktivitätsniveau entwickelt, deutet auch darauf hin, daß das im Anfall fehlende Gleichgewicht zwischen Erregungsausbreitung und -begrenzung vorwiegend gestört ist durch das Versagen der begrenzenden hemmenden Funktionen. Auch die nicht vergiftete Hirnrinde wäre jederzeit in der Lage, um das 10fache oder mehr gesteigerte Entladungen mit ihren im Normalzustand schwach beanspruchten und daher voll erregbaren Zellen zu erzeugen, wenn es eben nicht in der normalen Funktion die automatischen Bremsen gäbe, die wir mit Rückmeldung (die auch eine Vorauswarnung sein kann) oder aktiver Störung von möglichen Erregungsfoci bezeichnet haben.

c) Therapeutische Wirkungen des erzwungenen Krampfes.

Wie man auch das Krampfgeschehen im einzelnen deuten mag, soviel durfte unbestritten sein, daß dabei eine verstärkte und weitgehend ungeordnete Aktivität mit vielfach vermehrter Zahl von sich gleichzeitig entladenden Nervenzellen entsteht, welche die normale Erregungsbegrenzung aufhebt. Diese Überaktivität hat vermehrte Stoffwechsel- und Durchblutungsleistungen zur Folge. Die Krampfentladungen durchschlagen mit ihrem elementaren Mechanismus, den man vielleicht mit einem Kurzschlußeffekt vergleichen kann, die sonst wohlgeordneten und komplizierten Erregungs- und Hemmungsfunktionen der zentralen Grisea.

Bringen wir dies mit dem zusammen, was oben über die physiologische Grundlage der Gedächtnisleistungen gesagt wurde, so erscheinen uns sowohl manche physiologischen Nachwirkungen wie einige therapeutischen Effekte des Krampfanfalls verständlicher. Daß nach dem Krampf amnestische Störungen auftreten, wundert uns nicht, wenn wir die Gedächtnisleistungen als wohlgeordnete gebahnte Impulse in

verschiedenen komplizierten Strukturen ansehen. Wenn ein Blitzschlag in ein Telefonamt fährt, so erscheint es natürlich, daß die komplexen normalen Verbindungen nicht mehr funktionieren, nachdem eine Reihe von Isolierungen durchschlagen sind. Die Wirkung der Schockbehandlung auf die Depression, deren in immer neuen Wiederholungen eingetragte affektive Inhalte durch die Krampfentladungen durchbrochen und verwischt werden, kann nach dem Gesagten auch von der neurophysiologischen Seite angegangen werden, obwohl über den cerebralen Mechanismus dieser affektiven Funktionen noch nichts Sicheres bekannt ist. Als weitere günstige Wirkung kommt das Erholungsstadium nach dem Krampf hinzu, das vielleicht durch den starken Stoffwechselreiz und durch Herbeiführung des Schlafes, der ja bei den depressiven Psychosen vor allem gestört ist, einen heilenden Einfluß haben kann¹⁵.

Der Verfasser ist sich bewußt, daß von den vorstehenden Ausführungen manches experimentell noch nicht ausreichend bewiesen ist. Es sollte aber in einem geschlossenen Bilde mit hypothetischen Ergänzungen erörtert werden, wie die Elementarprozesse größerer zentralnervöser Ereignisse in ihrer aus Klinik, Physiologie und Psychologie bekannten Eigenart auf der Grundlage der heutigen Kenntnisse der Neuronen- und Synapsenlehre vorgestellt werden können.

Zusammenfassung.

1. Die neurophysiologischen Grundlagen des *synaptischen Mechanismus* sensomotorischer Funktionen, d. h. ihrer zentralnervösen Erregungsleitung von Zellenheit zu Zelleinheit werden systematisch dargestellt. Die *Begrenzung der Erregungsausbreitung* durch Auslese der wenigen benutzten Synapsen aus der Vielzahl der vorhandenen anatomischen Verbindungen ist für eine geordnete Funktion wichtiger als die Frage, wie die synaptische Übertragung vor sich geht.

2. Die *Neuronentheorie* liefert die besten anatomischen Grundlagen für die Neurophysiologie. Der *Neurit* (Axon) ist als effektorischer Teil der Nervenzelle allgemein anerkannt. Die Funktion der *Dendriten* ist weniger klar. Es wird wahrscheinlich gemacht, daß die *Zellwandungen* mit den Dendritenansätzen einerseits und die dort ankommenden Endknöpfe andererseits die receptorische Funktion ausüben und daß die *Dendritenverzweigungen* nicht Rezeptoren, sondern rückmeldende Modulatoren des Neurons darstellen.

3. Die an einzelnen Nervenfasern gewonnenen Ergebnisse über schwelennahe Reizbedingungen, die entweder eine *lokale Erregung* oder eine *fortgeleitete Entladung* ergeben, werden in Beziehung gebracht zu den Verhältnissen an den Berührungsstellen der Endknöpfe mit den

Zellwänden. Die Ausbreitungsbedingungen für kleinflächige Reizungen, etwa eines einzelnen Endknopfes, sind zu ungünstig für eine fortgeleitete Entladung. Erst durch das Aktionspotential mehrerer benachbarter in 1 msec fast gleichzeitig erregter Endknöpfe bildet sich ein *Erregungsfokus* (EF), der eine fortgeleitete Erregungswelle mit Entladung der Nervenzelle einleitet. Die Erfüllung aller für den EF nötigen räumlichen und zeitlichen Bedingungen ist so selten, daß damit eine Auslese aus den unendlich vielen anatomischen Verbindungsmöglichkeiten erfolgen kann. Die hier für den EF formulierten Bedingungen mehrfacher gleichzeitiger Aktionspotentiale an benachbarten Endknöpfen der Zellmembran passen zu unseren bisherigen Kenntnissen über die Latenzzeit und die Einbahnleitung der Synapse.

4. Der Mechanismus der synaptischen *Hemmung* wird dargestellt als Störung der Voraussetzungen zur Bildung eines EF durch die Refraktärperiode anderer vorzeitig im Gebiet des EF eintreffender Erregungen.

5. Am *Rückenmark* können aus dem monosynaptischen Eigenreflex und dem mehrsynaptischen Fremdreflex die Elementarvorgänge isoliert werden. Wichtig ist die Tatsache, daß es zwischen schwächsten und stärksten Reflexreizen kaum zu einer Verkürzung der Reflexzeiten kommt, woraus das Gesetz des „*Monochronismus der Synapse*“ abgeleitet wird.

6. Die mehrfachen Wellen in den Fremdreflexentladungen des Beugereflexes sind wiederholte Entladungen der gleichen Motoneurone, die auch die erste, meist stärkere Welle erzeugen. Der konstante Abstand der Wiederholungen wird als je ein Kreislauf durch die *Zwischenneuronkette* angesehen.

7. Gleichzeitig mit der Entladung eines Motoneurons wird vermutlich über die Dendriten eine *Rückmeldung in die Zwischenneurone* ausgesandt. In dieser Funktion wird ein wichtiges Mittel der *Eigenkontrolle des ZNS zur Begrenzung des Erregungsniveaus* gesehen. Diese Rückmeldung erklärt auch die hemmenden Wirkungen einer antidromen Reizung der Motoneurone, die wegen der Fähigkeit dieser Zellen, nach 2—3 msec ihre Entladung zu wiederholen, nicht mehr als einfache Refraktärperiode der Synapsen an den Motoneuronen gedeutet werden kann.

8. Verschiedene andere Theorien der synaptischen Übertragung werden der hier vertretenen Aktivierung durch das gleichzeitig ankommende Aktionspotential der Endknöpfe gegenübergestellt. Chemische und elektrotroische Wirkungen können wahrscheinlich die Synapsenbedingungen nur modifizieren, aber nicht selbst die Erregungsbedingung der Synapse bilden.

9. Die wichtigsten physiologischen Faktoren der *Gedächtnisleistungen*, Übungs- und Bahnungsphänomene werden im Sinne der Neuronenlehre und der oben dargestellten Synapsentheorie besprochen. Die Synapsenbedingungen sind die entscheidenden Punkte für die Steuerung nervöser Impulse und können als möglicher Ort der Gedächtniseinprägungen gelten. Es wird angenommen, daß Membranveränderungen nach einem erfolgreichen EF als „Spuren“ der Synapse zurückbleiben, die spätere Erregungen an dieser Stelle begünstigen. So könnte die Bahnung selbst komplizierterer Ausbreitungsphänomene als Erregungssteuerung über eine Vielzahl speziell begünstigter Synapsen gedeutet werden.

10. Die *Krampfentladungen* nach Elektroschock werden als Ergebnis einer starken Gleichgewichtsstörung zwischen aktivierenden und hemmenden Kräften der Neurone während der Reizwirkung betrachtet. Allgemein können Krampfentladungen eher durch ungenügende Hemmungsfunktionen als durch übersteigerte Erregbarkeit erklärt werden. Die Bedeutung dieser Ansichten für die therapeutische Anwendung des Krampfes in der Psychiatrie wird kurz diskutiert.

Literatur.

- ¹ ADRIAN, E. D.: J. Physiol. (Brit.) **46**, 384 (1913). — ² ADRIAN, E. D.: Brain **70**, 1 (1947). — ³ ADRIAN, E. D., and D. W. BRONK: J. Physiol. (Brit.) **67**, 119 (1929). — ⁴ BARRON, D. H., and B. H. C. MATTHEWS: J. Physiol. (Brit.) **92**, 276 (1938). — ⁵ BERNHARD, C. G.: J. Neurophysiol. **8**, 393 (1945). — ⁶ BERNHARD, C. G.: Acta physiol. scand. **14**, Suppl. 47, 6 (1947). — ⁷ BERNHARD, C. G., u. P. O. THERMAN: Acta physiol. scand. **13**, 162 (1947). — ⁸ BETHE, A. u. G. FISCHER: In BETHE-BERGMANN'S Handbuch der Physiologie, Bd. 15/II, S. 1045. Berlin: Springer 1931. — ⁹ BIELSCHOWSKY, M.: BUMKE-FOERSTER, Handbuch der Neurologie, Bd. 1, S. 35. Berlin: Springer 1935. — ¹⁰ BREMER, F.: C. r. Soc. Biol. **103**, 509 (1930). — ¹¹ BROOKS, C. Mc. C., and J. C. ECCLES: J. Neurophysiol. **10**, 251, 349 (1947). — ¹² BROOKS, C. Mc. C., and J. C. ECCLES: Nature (Brit.) **159**, 760 (1947). — ¹³ CAJAL, S. RAMON Y: BUMKE-FOERSTER Handbuch der Neurologie, Bd. 1, S. 887. Berlin: Springer 1935. — ¹⁴ CREED, R. S., D. DENNY-BROWN, J. C. ECCLES, E. G. T. LIDDELL and C. S. SHERRINGTON: Reflex activity of the spinal cord. Oxford: Clarendon Press 1932. — ¹⁵ CREMERIUS, J., u. R. JUNG: Nervenarzt **18**, 193 (1947). — ¹⁶ DENNY-BROWN, D.: Proc. roy. Soc., Lond. B: **103**, 321 (1928); **104**, 252 (1929). — ¹⁷ EBBECKE, U.: Erg. Physiol. **35**, 756 (1933). — ¹⁸ ECCLES, J. C.: Proc. roy. Soc., Lond. B **107**, 557 (1931). — ¹⁹ ECCLES, J. C.: Erg. Physiol. **38**, 339 (1936). — ²⁰ ECCLES, J. C.: J. Neurophysiol. **9**, 87 (1946). — ²¹ EICHLER, W.: Z. Biol. **93**, 407 (1933). — ²² EICHLER, W.: Pflügers Arch. **242**, 468 (1939). — ²³ ERLANGER, J.: J. Neurophysiol. **2**, 439. — ²⁴ ERLANGER, J., and H. S. GASSER: Electrical signs of nervous activity. Philadelphia: Univ. of Pennsylv. Press 1937. — ²⁵ FORBES, A.: Physiol. Rev. **2**, 361 (1922). — ²⁶ GASSER, H. S.: Harvey Lect. (Am.) **1936/37**, 169. — ²⁷ GASSER, H. S.: J. Neurophysiol. **2**, 361 (1939). — ²⁸ GESELL, R.: Erg. Physiol. **43**, 477 (1940). — ²⁹ HERMANN, L.: HERMANN'S Handbuch der Physiologie, Bd. 1 u. 2. Leipzig 1879. — ³⁰ HESS, W. R.: Biol. Zbl. **61**, 545 (1941). — ³¹ HODGKIN, A. L.: Proc. roy. Soc., Lond. B **126**, 87 (1938). — ³² HOFFMANN, P.: Z. Biol. **70**, 515 (1919). — ³³ HOFFMANN, P.: Unter-

suchungen über die Eigenreflexe (Sehnenreflexe) menschlicher Muskeln. Berlin: Springer 1922. — ³⁴ HOFFMANN, P.: *Erg. Physiol.* **36**, 15 (1934). — ³⁵ HOFFMANN, P.: *Fschr. Neur.* **13**, 331 (1941). — ³⁶ HOFFMANN, P.: *Nervenarzt* **17**, 183 (1944). — ³⁷ HOFFMANN, P.: *Nervenarzt* **18**, 150 (1947). — ³⁸ HUGHES, J., and H. S. GASSER: *Amer. J. Physiol.* **108**, 295 (1934). — ³⁹ HUGHES, J., and H. S. GASSER: *Amer. J. Physiol.* **108**, 307 (1934). — ⁴⁰ JUNG, R.: *Z. Neur.* **173**, 263 (1941). — ⁴¹ JUNG, R.: *Nervenarzt* **19**, 521 (1948). — ⁴² KATZ, B., u. O. H. SCHMITT: *J. Physiol.* **97**, 471 (1940). — ⁴³ KORNMÜLLER, A. E.: *Die Elemente der nervösen Tätigkeit*. Stuttgart: Georg Thieme 1947. — ⁴⁴ LAPIQUE, L., et M.: *C. r. Soc. Biol.* **72**, 871 (1912). — ⁴⁵ LAPIQUE, L.: *L'excitabilité iterative*. Paris: Hermann 1936. — ⁴⁶ LLOYD, D. P. C.: *J. Neurophysiol.* **4**, 184 (1941). — ⁴⁷ LLOYD, D. P. C.: *J. Neurophysiol.* **5**, 153 (1942). — ⁴⁸ LLOYD, D. P. C.: *J. Neurophysiol.* **6**, 293 (1943). — ⁴⁹ LORENTE DE NÒ, R.: *Amer. J. Physiol.* **111**, 272 (1935). — ⁵⁰ LORENTE DE NÒ, R.: *Amer. J. Physiol.* **111**, 283 (1935). — ⁵¹ LORENTE DE NÒ, R.: *Amer. J. Physiol.* **112**, 595 (1935). — ⁵² LORENTE DE NÒ, R.: *J. Neurophysiol.* **1**, 207 (1938). — ⁵³ LORENTE DE NÒ, R.: *J. Neurophysiol.* **2**, 402 (1939). — ⁵⁴ LORENTE DE NÒ, R.: *J. cellul. a. comp. Physiol. (Am.)* **29**, 207 (1947). — ⁵⁵ LORENTE DE NÒ, R.: *A study of nerve physiology*, Bd. 1 u. 2. New York: Rockefeller Instit. 1947. — ⁵⁶ LUCAS, K.: *The conduction of the nervous impulse*. London: Longmans 1917. — ⁵⁷ MARAZZI, A. S., and R. LORENTE DE NÒ: *J. Neurophysiol.* **7**, 83 (1944). — ⁵⁸ MATTHAEI, R.: *Z. allg. Physiol.* **19**, 1 (1920). — ⁵⁹ RENSCHAW, B.: *J. Neurophysiol.* **3**, 375 (1940). — ⁶⁰ RENSCHAW, B.: *J. Neurophysiol.* **4**, 167 (1941). — ⁶¹ RENSCHAW, B.: *J. Neurophysiol.* **5**, 235 (1942). — ⁶² RENSCHAW, B.: *J. Neurophysiol.* **9**, 191 (1946). — ⁶³ RENSCHAW, B.: *Amer. J. Physiol.* **146**, 443 (1946). — ⁶⁴ SCHAFER, H.: *Elektrophysiologie*. I. Allgemeine Elektrophysiologie. 1940. II. Spezielle Elektrophysiologie. Wien: Franz Deuticke 1942. — ⁶⁵ SCHÖPFLE, G.: *J. Neurophysiol.* **10**, 339 (1947). — ⁶⁶ SKOGLUND, C. R.: *Acta physiol. scand.* **14**, Suppl. 47, 1 (1947). — ⁶⁷ STOHR, jr.: *Erg. Anat.* **33**, 135 (1941). — ⁶⁸ TÖNNIES, J. F.: *J. Psychol. u. Neur.* **45**, 154 (1933). — ⁶⁹ TÖNNIES, J. F.: *J. Neurophysiol.* **1**, 378 (1938). — ⁷⁰ TÖNNIES, J. F.: *J. Neurophysiol.* **2**, 515 (1939). — ⁷¹ TÖNNIES, J. F., u. R. JUNG: *Pflügers Arch.* **250**, 667 (1948). — ⁷² VERWORN, M.: *Z. allg. Physiol.* **15**, 413 (1913). — ⁷³ WEDENSKY, N.: *Pflügers Arch.* **37**, 69 (1885). — ⁴ WEDENSKY, N.: *Pflügers Arch.* **100**, 1 (1903).

Dr. JAN FRIEDRICH TÖNNIES, (17b) Freiburg i. Br., Hauptstr. 34,
Laboratorium für Elektrophysik.