

JACOB SEGAL

DIE ERREGBARKEIT
DER LEBENDEN MATERIE



VEB GUSTAV FISCHER VERLAG · JENA

DIE ERREGBARKEIT DER LEBENDEN MATERIE

Von

PROFESSOR DR. JACOB SEGAL

Direktor des Institutes für Allgemeine Biologie
der Humboldt-Universität zu Berlin

*Mit 114 Abbildungen im Text
und 7 Tabellen*



VEB GUSTAV FISCHER VERLAG · JENA

1958

ES 18. G 1./17. C 3.

Alle Rechte vorbehalten • Printed in Germany
Copyright 1958 by VEB Gustav Fischer Verlag, Jena

Lizenznummer 261 215/50/57

Gesamtherstellung: Druckerei „Magnus Poser“ Jena

Diese Arbeit widme ich

*Dimitri Nikolajewitsch Nassonow,
dem Begründer der Paraneurose theorie der Erregung.*

*Ich habe nur wenige Stunden meines Lebens in seiner
Gegenwart verbringen dürfen, diese Stunden sind aber
für meine gesamte wissenschaftliche Entwicklung ent-
scheidend gewesen.*

Einleitung

Als ich im Jahre 1952 die ersten Versuchsergebnisse zu veröffentlichen versuchte, die von einer aktiven Teilnahme der Proteinalteration am Erregungsprozeß zeugten, sandte die Redaktion mir die Arbeit zurück mit der Bemerkung, die Richtigkeit der Membrantheorie sei hinlänglich bewiesen, so daß es sich bei meiner Arbeit lediglich um Spekulationen handeln könne, die nicht dem Charakter einer Zeitschrift für experimentelle Wissenschaft entsprächen. Als ich im Jahre 1956 auf dem Internationalen Physiologenkongreß in Brüssel in zahlreichen Privatgesprächen eine inzwischen viel besser fundierte Kritik an der Membrantheorie vorbrachte, erhielt ich vielfach die Antwort: „Was wollen Sie denn? An die Membrantheorie glaubt doch offen gestanden niemand mehr.“

Man könnte sich über diesen raschen Umschwung der Anschauungen freuen, belehrte uns nicht ein Blick in die Lehrbücher und die wissenschaftlichen Zeitschriften sofort eines Besseren. Da gibt es kein Phänomen, das von Nah oder Fern mit dem Erregungsgeschehen zusammenhängt, das nicht im Rahmen der Membrantheorie interpretiert wird, sei die Erklärung auch noch so schwerfällig, sei die Vergewaltigung allgemeingültiger Prinzipien der Physik auch noch so flagrant. Mit Ausnahme der Schule NASSONOWS in Leningrad und unseres kleinen Berliner Kollektivs gibt es wohl kaum eine geschlossene Gruppe von Wissenschaftlern, die konsequent einen neuen Weg aus diesem Dilemma sucht und auf den Gebrauch des Membranprinzips verzichtet.

Wenn die sehr verbreitete kritische Einstellung zur Membrantheorie im wissenschaftlichen Schrifttum so wenig zum Ausdruck kommt, so liegt es wohl in erster Linie daran, daß die Membrantheorie sich mit der Zeit zu einem umfassenden System entwickelt hat, das erlaubt, eine Vielfalt von Erscheinungen in einer wenn auch wenig befriedigenden Weise zu diskutieren, während eine Abkehr von diesem Prinzip weit mehr Lücken aufreißt, als sie zu schließen erlaubt. Eine Theorie, die auch nur annähernd so umfassend wäre wie die klassische Membranvorstellung, liegt auf der Gegenseite nicht vor. So gilt die Membrantheorie der Erregung nach wie vor als das bessere Arbeitsinstrument, weil ein jeder sich mit Recht scheut, eine schwache Theorie aufzugeben, ohne sie durch eine vollkommenere ersetzen zu können.

Auf die Dauer ist dieser Zustand natürlich unhaltbar. Die Aufgabe der Physiologie ist es, am lebenden Substrat beobachtete Prozesse auf bekannte Erscheinungen der Physik und Chemie zurückzuführen, wobei Lücken zwar durch Hypothesen überbrückt werden dürfen, aber nur durch solche Hypothesen, die nicht mit den als allgemeingültig erwiesenen Gesetzmäßigkeiten im Widerspruch stehen. Glauben wir nicht mehr, daß das Membranprinzip physikalisch möglich ist, dann können wir zwar nach wie vor unsere Beobachtungen mit seiner Hilfe interpretieren, unsere Interpretationen bleiben aber nur leere Spekulationen, ja schlimmer als das, denn eine Spekulation hat eine wenn auch geringe Wahrscheinlichkeit, einer Realität zu entsprechen, während unsere Vorstellungen auf keinen Fall dem realen Ablauf eines physiologischen Prozesses entsprechen können, wenn sie von einer physikalisch unmöglichen Hypothese ausgehen. Wenn wir uns zur Aufgabe setzen, zur Erkenntnis

der objektiven Realität beizutragen — und eine andere Aufgabe kann es für einen materialistischen Wissenschaftler nicht geben —, dann muß uns die Weiterverwendung einer als unreal erkannten Basis als höchst bedenklich erscheinen.

Aus dieser Krisis erwuchs der Plan zu einer Monographie über den Mechanismus der Erregung. Sie ist die Frucht einer fünfjährigen experimentellen Arbeit, und man wird verstehen, wie wenig fünf Jahre der Arbeit eines einzelnen ausmachen gegenüber einem System, an dem tausende Wissenschaftler ein halbes Jahrhundert lang gewerkt und modelliert haben. Die hier dargestellte Theorie der Erregung, die von einigen Eigentümlichkeiten des Proteinmoleküls ausgeht, erhebt daher keinen Anspruch auf Endgültigkeit. Ich behaupte lediglich, daß sie selbst in dieser unvollendeten und zweifellos verbesserungsbedürftigen Form bereits erlaubt, nicht nur die gleichen Phänomene zu interpretieren, die auch von der Membrantheorie erfaßt werden, sondern auch noch eine Reihe von Erscheinungen, die bisher nur rein phänomenologisch behandelt werden konnten, in den Gesamtdeterminismus des Erregungsablaufes einzubeziehen. Da aber die Denaturationstheorie der Erregung unter strenger Beachtung der physikalischen und chemischen Gesetzmäßigkeiten aufgebaut wurde und alle ihre konstitutiven Elemente *in vivo* wie im Modellversuch nach allen Richtungen überprüft wurden, so stellt sie eine zwar nicht unbedingt richtige, aber doch unbedingt mögliche Darstellung der Erregungsprozesse dar, erscheint also als Grundlage der Analyse physiologischer Prozesse durchaus geeignet.

Eine weitere Eigentümlichkeit der Denaturationstheorie ist es, daß sie sich keinesfalls auf die Analyse der Prozesse in der Nervenfasern beschränkt. Mit der gleichen Leichtigkeit wie sie das Aktionspotential oder die Hemmung in einer Synapse behandelt, fügt sie sich auch in den Mechanismus der mitotischen Zellteilung oder der Muskelkontraktion, der Genese der fiebrigen Erkrankung oder der Steuerung von Stoffwechselprozessen auf nervösem Wege ein. Überall, wo die Reaktivität lebender Eiweißsysteme sich manifestiert, bildet die Denaturationstheorie eine bequeme Diskussionsgrundlage.

Diese Theorie schlage ich als Ersatz für die Membrantheorie der Erregung vor. Sicher ist für mich, daß die Membrantheorie durch eine andere Vorstellung abgelöst werden muß. Die verständliche Eitelkeit des Autors läßt mich hoffen, daß meine Theorie sich hierfür als geeignet erweist. Aber entscheidend ist nicht das. Entscheidend ist, daß ein Meinungsaustausch über eine geeignete Ersatztheorie einsetzt und daß es gelingt, der Anarchie, die auf dem Wege über die Nervenphysiologie in die Biologie Eingang gefunden hat, endlich Einhalt zu gebieten. Wenn es meiner Theorie gelingt, die Grundlage für einen derartigen Meinungsstreit abzugeben, so hat sie ihren Zweck vollauf erfüllt.

Berlin, Dezember 1957.

J. Segal

Inhalt

Einleitung	VII
Kapitel 1: Die Membrantheorie der Erregung	1
Die Sonderstellung des Axons	1
Das Verletzungspotential	3
Die Eigenschaften der Membran	9
Das Aktionspotential	12
Diskussion	18
Kapitel 2: Die Polarisationserscheinungen in heterogenen Medien	21
Theorie der Elektrolyse an Phasengrenzen	21
Experimentelle Kontrolle	25
Die pH-Zacken bei Stromschließung und -öffnung.	26
Schwellenwerte und quantitative Entwicklung der pH-Zacken	28
Sekundäre Erscheinungen.	31
Initialprozeß bei Elektrolyse in homogenen Medien	32
Transitorische Erscheinungen in Meßsystemen mit eigener Zeitkonstante.	33
Parallelererscheinungen am Nerven und Gelatinemodell	34
Diskussion	35
Kapitel 3: Die Säurealteration von Proteinen und der Erregungsprozeß	38
NASSANOWS Erregungsdiagramm	38
Das normale Alterationsdiagramm.	46
Die Wirkung einiger neurotroper Substanzen	50
Die Wirkung monovalenter Kationen	54
Die Wirkung bivalenter Kationen	56
Die Wirkung von Anionen	58
Diskussion	60
Kapitel 4: Der zeitliche Ablauf der Erregungsprozesse und der Alteration in vitro	62
Quantitative und qualitative Veränderungen der Proteine bei der Säurealteration	62
Das Abklingen des Erregungszustandes	68
Die Zeitkonstanten der Alterationsprozesse	70
Die Entstehung von Potentialschwankungen	72
Diskussion	73
Kapitel 5: Die Natur der Säurealteration von Proteinen	76
Der isoelektrische und der heteroelektrische Zustand des Proteinmoleküls.	76
Der exotherme Prozeß	82
Das Schema des Alterationsprozesses	84
Ein dynamisches Modell des Proteinmoleküls	87
Die Denaturierung von Proteinen	92
Diskussion	98

Kapitel 6:	Der Nerv im Ruhezustand	100
	Der Koazervatzustand des Axoplasmas	100
	Der Mechanismus der Koazervation	101
	Die Koazervationsenergie	106
	Freies und gebundenes Kalium	108
	Das Verletzungspotential	112
	Das pH des Axoplasmas	115
	Diskussion	117
Kapitel 7:	Der Nerv im Zustand der Erregung	120
	Das Aktionspotential	120
	Die Proteindenaturation	123
	Der enzymatische Restitutionszyklus	124
	Nicht elektrische Erscheinungen im Erregungsprozeß	126
	1. Wärme	127
	2. Quellung	127
	3. Die Wasserstoffionenkonzentration	129
	4. Kaliumaustritt und -wiederaufnahme	129
	5. Viskosität	130
	6. Die optischen Eigenschaften des Axons	132
	7. Der elektrische Widerstand	133
	8. Der Stofftransport	135
	9. Die chemischen Wirkstoffe	136
	Diskussion	137
Kapitel 8:	Die Elemente der Nervenfunktionen	139
	Die Autorhythmie	139
	Die Reizschwelle	143
	Die Erregungsleitung in der Nervenfasern	145
	1. Die Leitungsgeschwindigkeit	145
	2. Die Unabhängigkeit der Leitung in den Nervenfasern	148
	Die Zeitkonstanten der Nervenenerregung	150
	1. Das Phasengesetz der Erregung	150
	2. Der Einfluß des Durchmessers des Axons	151
	3. Die Wirkung progressiver Reize	153
	4. Die Refraktärperiode	154
	Die Rolle der Membran	155
	Der Elektrotonus	158
	Die Reizmodalitäten	160
	1. Chemische Reize	160
	2. Mechanische Reize	161
	3. Der Lichtsinn	162
	4. Der Schmerzsin	164
	5. Der Temperatursinn	164
	Diskussion	165
Kapitel 9:	Die Synapsen	167
	Die direkte Synapse	167
	Die iterative Synapse	171

Die indirekte oder autorhythmische Synapse	173
Die chemischen Wirkstoffe	177
1. Die Rolle der chemischen Wirkstoffe	177
2. Die Herkunft der Wirkstoffe	180
3. Die Wirkung des Adrenalins	181
4. Die Wirkung des Azetylcholins	183
5. Der Antagonismus zwischen Azetylcholin und Adrenalin.	187
Summation und Erschöpfung, Bahnung und Hemmung	189
1. Definition der Begriffe.	189
2. Die Elemente der Bahnungs- und Hemmungsfunktion	191
a) Der elektrische Reiz	191
b) Die chemische Hemmung	192
c) Die WEDENSKI-Hemmung (Überlastungshemmung).	193
d) Die elektrotonische Hemmung	195
e) Die Phasen-Hemmung	196
Diskussion	197
Kapitel 10: Die Erregbarkeit der lebenden Materie	199
Die Muskelkontraktion	200
1. Die Auslösung der Kontraktion	200
2. Der Herzmuskel	204
Die trophische Funktion	206
Probleme der Pathogenese	209
Erregungserscheinungen bei der Pflanze	217
Probleme der Zytologie	221
Diskussion	226
Schlußbetrachtung	229
Literaturverzeichnis	236
Verzeichnis der Abbildungen	241
Verzeichnis der Tabellen	245
Namensverzeichnis	247
Sachverzeichnis	250

Kapitel 1

Die Membrantheorie der Erregung

Die Sonderstellung des Axons

Die Fähigkeit erregt zu werden und auf Erregungen zu reagieren stellt eine der grundlegenden Eigenschaften jeder lebenden Materie dar. Betrachten wir auch im allgemeinen das Vorhandensein eines Stoffwechsels als das Hauptkriterium des Lebens, so dürfen wir nicht vergessen, daß der Stoffwechsel ja im wesentlichen darin besteht, daß ständig körpereigene Substanzen mit streng konstanten Eigenschaften aus körperfremden Stoffen aufgebaut werden, und daß dazu eine extreme Konstanthaltung der biochemischen Reaktionen gehört, während die Bedingungen des Milieus, in welchen das Ganze sich abspielt, ständigen Schwankungen unterliegen. Stoffwechsel unter Erhaltung der Artkonstanz setzt daher ein vollendetes Regulationssystem voraus, und das bedeutet, daß der Organismus auf die Veränderungen der Umwelt zu reagieren vermag und daß diese Reaktion sich in geeigneter Weise ausbreitet und an entsprechenden Punkten ein kompensatorisches Verhalten auslöst.

Naturgemäß ist in einem derartigen Gesamtverhalten die Erregungsfunktion oft schwer zu isolieren und zu analysieren. Der rezeptorische Prozeß, durch welchen der Organismus primär auf Veränderungen reagiert, muß nach Möglichkeit spezifisch auf eine bestimmte Energieform ansprechen, damit die so erlangte Information vom Gesamtorganismus verwertet werden kann, und daher finden wir im Sinnesorgan zu meist Hilfsmechanismen, welche nur eine ganz bestimmte Energieform in Erregung umwandeln. So dominieren im Rezeptor chemische, photochemische oder mechanische Prozesse, unter denen der eigentliche Erregungsverlauf nur schwer zu erkennen ist.

Noch schlimmer steht es mit den Effektoren, welche die Hauptmasse des Organismus ausmachen. Je nach der Art des betroffenen Gewebes löst die Erregung in ihm die verschiedensten Sekundärprozesse aus. Im Nierenkanälchen steigert sie die Permeabilität, in der Drüse verstärkt sie die Sekretbildung, im Muskel bewirkt sie eine Kontraktion; in allen Geweben wirkt sie auf den Oxydoreduktionsprozeß, verstärkt oder schwächt den Stoffwechsel.

Am unübersichtlichsten werden die Verhältnisse dort, wo man die einfachsten Bedingungen vermuten könnte, bei den einzelligen Lebewesen, bei denen Empfang, Weiterleitung und Verarbeitung der Erregung räumlich zusammenfallen. Hier spielen sich im Bereiche einer Zelle so viele verschiedenartige Prozesse zugleich ab, die jeweils in ihrer spezifischen Weise alle gleichzeitig auf einen gesetzten Reiz reagieren, daß an ein Herausschälen des Erregungsprozesses zur Zeit noch nicht zu denken ist.

Eine Sonderstellung nimmt hier das Axon ein, die Nervenfasern, deren Aufgabe es ist, in Organismen größerer Dimensionen die Erregung zwischen entfernten Punkten zu leiten. Die spezifischen Funktionen des Rezeptors sind lokal begrenzt und werden mit dem Nervenimpuls nicht mitübertragen; der Effektor liegt weit ab, und seine

Reaktionen beeinflussen den Nervenprozeß in keiner Weise. So offenbart sich im Axon der Erregungsprozeß in einer relativ reinen Form. Selbstverständlich gibt es auch hier sekundäre Prozesse, doch sind sie auf diejenigen beschränkt, die zur Existenz einer lebenden Substanz unumgänglich erforderlich sind. Die meisten Funktionen werden von den nicht nervösen Anteilen des Organismus übernommen, und von den anderen ist der größte Teil im Zellkörper des Neurons, d. h. oft in beträchtlicher Entfernung vom untersuchten Bereich lokalisiert. Was verbleibt, ist der Grundstoffwechsel, der durch keine Wachstumsprozesse kompliziert wird, da die Nervenzelle eines erwachsenen Wirbeltieres weder wächst noch teilungsfähig ist. Was an Zustandsänderungen in der Nervenfaser zu beobachten ist, das ist in der Hauptsache die Freigabe von Energie durch den Erregungsprozeß, mit allen damit verbundenen Nebenerscheinungen, einschließlich der chemischen Prozesse, welche die verausgabte Energie wieder ersetzen.

Diese von allen Nebenfunktionen entblößte Substanz, das Axoplasma, weist also in einer besonders reinen und wahrscheinlich etwas überspitzten Weise dieselben Funktionen auf, welche in jeder erregbaren Materie, d. h. in jedem lebenden Substrat auftreten müssen. Prinzipiell muß es sich um die gleiche Erscheinung handeln. Die Erregung im Nerven ist kein Selbstzweck. Sie ist ein Signal zwischen dem wahrnehmenden und dem ausführenden Organ, ein Telegramm, das in der gleichen Sprache weitergegeben wird, in der es gesendet wurde, und das für den Empfänger nur dann einen Wert hat, wenn er diese Sprache versteht. Wäre die Erregung im Effektor nicht von der gleichen Natur wie die in der Nervenfaser, dann würde das nervale Signal bedeutungslos verpuffen und keine adäquate Reaktion im Effektor hervorrufen.

Jede lebende Zelle muß daher aufgefaßt werden als ein nervöses Element mit einer Fähigkeit zu zusätzlichen, vom Erregungsprozeß abhängigen Reaktionen. Nur diese Einheitlichkeit des Erregungsverhaltens läßt uns die Entwicklung koordinierter Organe und Funktionen verstehen, die den tierischen Organismus auszeichnen. Die Möglichkeit einer funktionsspezifischen jedoch nicht nervösen Signalübermittlung und Koordinierungsmöglichkeit bietet zwar auch der humorale Weg, doch zeigen die Arbeiten der letzten Jahre immer deutlicher, daß zumindest bei den Säugetieren, bei denen die Verhältnisse genau untersucht wurden, jede humoral gesteuerte Funktion ebenfalls einer reflektorischen Beeinflussung unterliegt, so daß auch die hierfür in Frage kommenden Organe eine dem allgemeinen Typ entsprechende Erregungsfunktion aufweisen müssen.

Eine Ausnahme von dieser Regel liegt im Falle der Blutkörperchen vor, die infolge ihrer freien Bewegung nicht innerviert sein können, und auf eine rein humorale Steuerung angewiesen sind. Bei den Erythrozyten haben wir es mit weitgehend degenerierten Zellen zu tun, bei denen die Fähigkeit zum Erregtwerden und Reagieren zum großen Teil verlorengegangen ist. Bei den Leukozyten dagegen entspricht das gesamte Reizverhalten so sehr demjenigen der freilebenden Amöben, daß diese Analogie wohl den Schluß erlaubt, daß die Leukozyten über eine völlig normale Erregbarkeit verfügen.

Es ergibt sich aus dem Gesagten, daß der Nerv sich durchaus nicht durch irgendwelche besonderen Eigenschaften auszeichnet, welche ihn von allen anderen Geweben und Zellen unterscheiden. Ganz in Gegenteil ist er der Typ des unspezifischen Gewebes *par excellence*; alle Erkenntnisse, die wir über seine Funktionen sammeln können, gehen weit hinaus über den Sonderfall eines für die Reizübermittlung spezialisierten Systems und erlangen allgemein physiologische und biologische Bedeutung.

Das Verletzungspotential

Die auffälligste Erscheinung im Verhalten eines Nerven ist die Tatsache, daß er auf elektrische Reize anspricht und seinerseits elektrische Ströme produziert, deren Intensität genügt, um andere Nerven zur Tätigkeit anzuregen. So ist es nicht erstaunlich, daß das elektrische Verhalten der Nervenfasern seit je die Physiologen stark beschäftigte. Es schien in der Tat logischer, Ursache und Wirkung, also Reizpotential und Aktionspotential, durch nahe verwandte physikalische oder elektrochemische Phänomene zu verbinden, als nach völlig hypothetischen Zwischengliedern zu suchen.

Zum Ausgangspunkt der theoretischen Behandlung des Erregungsproblems wurde das Verletzungspotential. Hochempfindliche wenn auch langsam reagierende Galvanometer standen dem Physiologen schon frühzeitig zur Verfügung und erlaubten eine quantitative Untersuchung der stetigen Potentiale, welche zwischen einem geschädigten und einem normalen Punkt des Nerven auftreten. Dagegen gab es um die Jahrhundertwende noch keine Hilfsmittel, welche die kurzzeitig auftretenden und sofort wieder abklingenden Aktionspotentiale korrekt erfaßt hätten. Konsequenterweise ging die Wissenschaft den Weg, vom Bekannten und Meßbaren Schlüsse auf das wenig Bekannte und Unmeßbare zu ziehen.

Bekanntlich äußert sich das Verletzungspotential darin, daß eine geschädigte Stelle gegenüber einer ungeschädigten negativ wird. Dies kann in der Weise interpretiert werden, daß durch die Verletzung ein negatives Potential entsteht, oder aber daß die Oberfläche des gesunden Nerven ständig positiv polarisiert ist, und daß diese Polarisation durch die Verletzung zusammenbricht. Im letzteren Falle hätten wir es korrekterweise nicht mit einem Verletzungspotential zu tun, sondern mit einem Ruhepotential, das lediglich durch die Verletzung offenbar wird.

Die erste Interpretation des Phänomens stammt, soweit es sich übersehen läßt, von DU BOIS-REYMOND (30). Die Abb. 2 zeigt, daß er sich das Axoplasma als eine Struktur aus regelmäßig angeordneten Proteinmolekülen vorstellte, welche am Äquator positive und an den Polen negative Ladungen tragen. Eine an den gesunden Nerven angelegte Elektrode kann nur die polaren negativen Ladungen abgreifen, die Verletzung dagegen gewährt den Kontakt mit den negativen äquatorialen Ladungen, wodurch an der Verletzungsstelle ein negatives Potential entsteht, während die unverletzte positiv bleibt.

Die Schwäche dieser Hypothese beruht auf der seinerzeit fast vollkommenen Unkenntnis der Struktur des Proteinmoleküls und seiner Ladungsverhältnisse. Die an sich gesunde Tendenz, Veränderungen des physiologischen Verhaltens in erster Linie

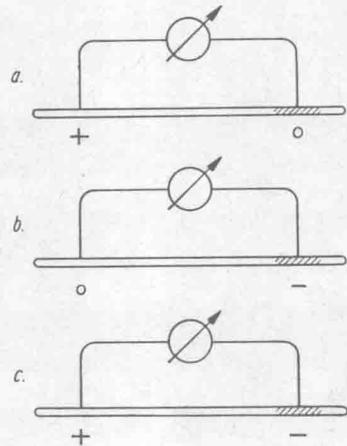


Abb. 1. Die drei möglichen Interpretationen des Verletzungspotentials. *a* nach HERMANN: negatives Potential entsteht an der Verletzungsstelle. *b* nach BERNSTEIN: positives Potential besteht im Ruhezustand und bricht bei der Verletzung zusammen. *c* Kombination beider Vorstellungen (nicht gebräuchlich).

durch die besonderen Eigenschaften der lebenden Substanz, also der Proteine, zu erklären, wurde durch den schwerwiegenden Nachteil aufgewogen, daß der Autor über keinerlei Kriterien verfügte und bei der Deutung der beobachteten Erscheinung völlig willkürlich vorgehen mußte.

Während die Eiweißchemie die ersten zaghaften Schritte tat, erlebte die Elektrochemie ihre Blüteperiode. Streng quantitative Verfahren hatten hier die Spekulation

abgelöst, jedes Element einer Hypothese konnte einer experimentellen Kontrolle unterworfen werden. So ist es nicht weiter verwunderlich, daß, als BERNSTEIN (15) den Versuch unternahm, die am Nerven beobachteten Potentiale den Erscheinungen an einem elektrochemischen Element gleichzusetzen, diese neue Vorstellung mit großer Befriedigung aufgenommen wurde. Hier hatte die Wissenschaft den einzig gangbaren Weg gewählt, indem sie wohlbekannte physikalische Erscheinungen zur Erklärung physiologischer Prozesse heranzog und versuchte, nach Möglichkeit ohne spezifisch biologische Funktionen auszukommen, solange deren Kenntnis noch ungenügend war.

Dieser Weg erschien zunächst vielversprechend. Es besteht zwischen dem Axoplasma und dem umgebenden Medium, der Lymphe, ein beträchtlicher Unterschied in der Zusammensetzung der Elektrolyte. So enthält z. B. das Axoplasma des Amphibiennerven ca. 140 mMol/kg Kalium-Ionen, und nur 37 mMol/kg Natrium-Ionen, während die Lymphe 2,6 mMol/kg Kalium- gegen ca.

120 mMol/kg Natrium-Ionen enthält. Angesichts der ungleichen Beweglichkeit von Kalium- und Natrium-Ionen waren die Voraussetzungen für das Entstehen einer Potentialdifferenz zwischen dem Außen- und dem Innenmedium gegeben.

Voraussetzung hierfür war allerdings das Vorhandensein einer trennenden Schicht zwischen den beiden Medien, welche man sich in Form einer semipermeablen Membran denken konnte. Diese Annahme erschien durchaus nicht als willkürlich sondern schien sich zwangsweise aus der Ungleichheit der Innen- und Außenionen zu ergeben; bei der relativ hohen Beweglichkeit sowohl des Kalium- wie des Natrium-Ions mußten sich die Konzentrationen notwendigerweise ausgleichen, wenn kein hemmender Faktor eingriff.

Die gesamte Erscheinung des Verletzungspotentials konnte in befriedigender Weise dadurch erklärt werden, daß man annahm, die Membran sei impermeabel für Anionen, und könne infolge ihrer geringen Porengröße nur die Kationen durchlassen. Man dachte, das Kaliumion, das an sich zwar größer als das Natriumion ist, infolge seiner geringeren Hydrathülle aber einen geringeren effektiven Durchmesser hat, schlüpfte, dem Konzentrationsgefälle gehorchend, durch die Membranporen hindurch, während das entsprechende Anion abgewiesen werde. Durch elektrostatische Kräfte werde so das positive Kaliumion außen an der Membran und das negative innere Anion an der

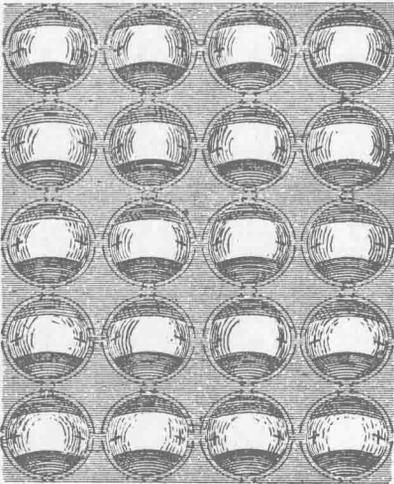


Abb. 2. Das Zustandekommen des Verletzungspotentials durch „polare Molekel“ nach DU BOIS-REYMOND.

(Aus BETHE.)

inneren Membranfläche festgehalten, wodurch eine Polarisation der Membran mit einer positiven Ladung außen und einer negativen Ladung innen entstünde. Diese Polarisation würde nicht zustande kommen, wenn Natriumionen aus dem Außenmedium durch die Membran eindringen und die Kaliumionen ersetzen könnten. Nun sind aber nur ganz geringe Mengen Natrium im Innern des Axoplasmas nachzuweisen, was in einfachster Weise dadurch zu erklären ist, daß die geringe Porenweite der Mem-

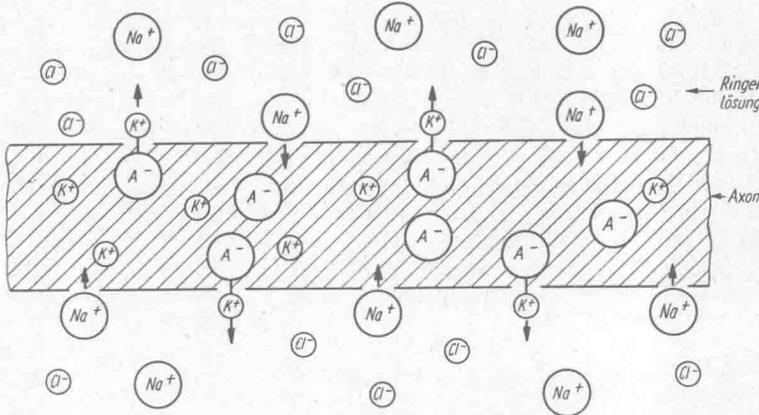


Abb. 3. Das Zustandekommen der Polarisation gemäß der Membrantheorie. Die kleinen Poren halten die großen inneren Anionen zurück und lassen die großen Natriumionen nicht hinein. Kaliumionen wandern aus, werden jedoch durch die Ladung der inneren Anionen an der Oberfläche festgehalten.

bran das relativ voluminöse Natriumion nicht durchläßt. Somit kann es auch kein internes Anion absättigen, und die Kaliumpolarisation bleibt bestehen.

Eine derartige Membranpolarisation führt zunächst zu einem statischen Zustand. Es besteht zwar ein Ruhepotential aber kein Ruhestrom, da ja die Ionen in der Membran durch ihre Ladungen und die elektrostatischen Kräfte der beiden Medien unverrückbar festgehalten werden. Ein Strom fließt nur, wenn Außen- und Innenmedium unter Ausschaltung der Membran durch einen Leiter miteinander verbunden werden, was ja bei einer Verletzung der Membran und einer Ableitung zwischen Verletzung und gesunder Oberfläche der Fall ist. Hierbei würden sich die in der Membran festgehaltenen Ionen entladen, frei abwandern und durch immer neue ersetzt werden, wodurch ein Strom unterhalten würde. Man müßte also strenggenommen von einem Ruhepotential und von einem Verletzungsstrom sprechen.

Zu der Zeit als NERNST und BERNSTEIN ihre Theorien formulierten, waren mechanische Membranen mit selektiver Ionenpermeabilität nicht bekannt. Es spricht für die kritische und verantwortungsbewußte Arbeitsweise der Anhänger der Membrantheorie, daß diese Vorstellung zunächst Untersuchungen auslöste, welche den Nachweis zu erbringen versuchten, daß derartige Membranen physikalisch tatsächlich denkbar waren. Erst nachdem MICHAELIS und FUYITA (90) gezeigt hatten, daß getrocknete Kollodiummembranen nur Kationen durchließen, und MOND und HOFFMANN (61) durch Aufladung mit elektropositiven basischen Farbstoffen diese Membran selektiv anionenpermeabel machen konnten, setzte sich die Theorie von der selektiven Ionenpermeabilität durch. Eine präzise Formulierung fand diese Vorstellung bei

K. H. MEYER, welcher darauf hinwies, daß der isoelektrische Punkt der meisten hochmolekularen Proteine ziemlich weit im sauren Bereich, etwa um pH 5,5 liegt, und daß sie daher im physiologischen Bereich eine negative Ladung aufweisen müssen. Nimmt man an, daß die Membran aus derartigen Proteinen besteht, dann muß sie Anionen abstoßen und für sie impermeabel sein.

Die Vorstellung einer polarisierten Membran setzte sich zunächst infolge ihrer ausgezeichneten experimentellen und theoretischen Begründung allgemein durch. Ein Symptom hierfür ist die Tatsache, daß der Begriff des *Verletzungspotentials*, welcher weiter nichts als das beobachtete Phänomen bezeichnet, ganz allgemein dem Begriff des *Membranpotentials* gewichen ist, welcher das Phänomen an eine bestimmte Interpretation bindet. Es war aber als selbstverständlich vorauszusehen, daß eine Beschreibung biologischer Prozesse, welche lediglich physikalische Gesichtspunkte berücksichtigte und von der Gesamtmasse des lebenden Axoplasmas nur seinen Elektrolytgehalt in Betracht zog, nichts weiter als ein Provisorium darstellen konnte und bei näherer Erforschung der Eigenschaften der Nervenfasern einer kompletteren Betrachtungsweise weichen mußte.

Die ersten Schwierigkeiten erwachsen aus der Ungleichheit der Zahl der Anionen und Kationen im Axoplasma. Die Tabelle 1 zeigt, daß im Außenmedium Kationen

Tabelle 1

Ionenkonzentrationen im Axoplasma des Sepia-Nerven und im Seewasser
(nach STEINBACH und SPIEGELMANN, aus DAVSON: A Textbook of General Physiology, 1951)

	Konzentrationen		(meq/lH ₂ O)
	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻
Nerv (frisch präpariert)	369	44	39
Nerv (nach Liegen im Seewasser)	321	101	82
Seewasser	13	498	520

und Anionen sich die Waage halten, während im Axoplasma ein starkes Defizit an Anionen herrscht, das in der Rubrik „sonstige innere Anionen“ seinen Ausdruck findet. Von dieser Menge entfallen bestenfalls 10% auf freie Aminosäuren, während für den Rest im allgemeinen keine Erklärung gegeben wird.

Natürlich ist es unmöglich, eine Menge von 100 bis 300 Milliäquivalenten eines Kations ohne ein entsprechendes Anion im Inneren der Nervenfasern anzunehmen. Sowohl das Konzentrationsgefälle als auch die elektrostatischen Abstoßungskräfte müßten die Kationen austreiben und den Ladungsüberschuß abtragen. So zieht man es im allgemeinen vor, an die Existenz nicht näher definierter innerer Anionen zu glauben und *implicit* die Biochemiker dafür verantwortlich zu machen, wenn es ihnen bisher nicht gelang, diese Ionen zu identifizieren, wobei betont werden muß, daß es sich hierbei nicht um Spuren, sondern um große Mengen Substanz handelt, welche selbst relativ groben Untersuchungsmethoden kaum entgehen dürften.

Verzichten wir auf solche unzulässigen Hilfsypothesen, so müssen wir annehmen, daß entweder im Ruhennerven ein großer Teil des Kaliums in gebundener Form vorliegt und daher keine Membranpolarisation bewirken kann, oder daß tatsächlich ein Überschuß an unkompenzierten Kationen vorliegt, wobei eine Potentialquelle anderer Natur, zum Beispiel ein Redoxprozeß, ihr Abwandern verhindert. Im ersten Falle würde die Kaliumionenkonzentration keine Erklärung für das Verletzungspotential bieten, im zweiten Falle wäre sie als Folgeerscheinung eines biochemischen Potentials und nicht als seine Ursache anzusehen.

Zu genau denselben Schlußfolgerungen gelangen wir auch auf einem völlig anderen Wege. Es ist bekannt, daß der erregte Nerv Kalium verliert und es im Ruhezustand wieder resorbiert. Die von KEYNES (66) und seinen Mitarbeitern durchgeführten Untersuchungen mit markiertem Kalium zeigten ferner, daß auch der Ruhenerv ständig sein Kalium mit dem des Außenmediums austauscht, wobei dieser Austausch durch die Auswanderung bei der Erregung und durch die auf sie folgende Resorption wesentlich gesteigert wird. Zugleich konnte KEYNES (67) zeigen, daß auch das Natrium im Ruhezustand in etwas geringeren Mengen als das Kalium ausgetauscht wird, und daß es bei der Erregung in größeren Mengen ins Innere einbricht, um sodann wieder herausgeschafft zu werden. Schließlich wies er auch nach, daß das Chlor einem ähnlichen Austausch unterliegt.

All dies bereitet der Membrantheorie beträchtliche Schwierigkeiten. Die Membran ist also nicht, wie man bisher annahm, undurchlässig für Anionen und das Natriumion. Das bedeutet, daß das Kaliumion nicht in der Membran steckenbleibt, weil es von der entgegengesetzten Ladung des Anions, das ihm nicht folgen kann, festgehalten wird. Es wandern ständig Kaliumionen aus und genauso viele wandern zugleich wieder ein. Es fließt, um es vulgär auszudrücken, ein gleichstarker Strom durch die gleiche Fläche in beiden Richtungen, das heißt, es fließt gar kein Strom. Da die Ionenwanderung in beiden Richtungen gleich groß ist, müssen die treibenden Kräfte einander die Waage halten, es kann also von einer Potentialdifferenz keine Rede sein, und der Begriff einer Polarisation wird unter diesen Umständen völlig haltlos.

Wie dem auch sein mag, die Tatsache ist unbestreitbar, daß Kalium gemäß dem Konzentrationsgefälle aus dem Axon austritt und gegen das Konzentrationsgefälle wieder eintritt. Die hierfür erforderlichen treibenden Kräfte werden im angelsächsischen Schrifttum unter dem Sammelnamen der „Kaliumpumpe“ geführt und vom Elektrophysiologen nicht näher definiert, weil er sie zu dem ihm fremden Kompetenzbereich der Stoffwechselprozesse rechnet. Es ist beiläufig ungefähr die einzige Gelegenheit, bei welcher der Elektrophysiologe in Erwägung zieht, daß der Nerv nicht nur ein mit Wasser und Ionen gefüllter Sack ist, sondern daß sich in seinem Innern chemische Prozesse abspielen, wobei allerdings nur eine einzige Funktion, nämlich die Füllung des Sacks mit den besagten Ionen, in Betracht gezogen wird.

Wie kann eine derartige Kaliumpumpe beschaffen sein? Es handelt sich um den Transport eines Ions, das heißt eines elektrisch geladenen Teilchens gegen ein Konzentrations- und ein Potentialgefälle. Prinzipiell stehen hierfür zwei Wege zur Verfügung. Der erste Weg besteht darin, daß das Ion aufhört, als Ion zu existieren, und in einen ungeladenen Molekularverband eingeht. In dieser Form kann es zwar ins Innere der Nervenfasern eindringen, aber seine Anwesenheit als neutrales Molekül kann natürlich nichts zum Zustandekommen des Membranpotentials beitragen. Man kann natürlich annehmen, daß der Komplex im Innern des Axons wieder zerfällt, so daß das Kalium wieder als Ion in Erscheinung tritt. Damit würde aber das Problem auftauchen, wie es am Wiederauswandern verhindert wird, und das würde nicht weniger Probleme aufwerfen als die Kaliumpumpe selbst.

Wie wir bereits gesehen haben, ist in der Tat die Membran für Kaliumionen voll durchlässig. Diese sollen ja nur dadurch im Innern der Zelle zurückgehalten werden, daß die Membran keine Anionen durchläßt, so daß die Kationen durch elektrostatische Kräfte am Austritt verhindert werden. Wenn aber ein unbekanntes Anion, das soeben ein Kaliumion in gebundenem Zustand ins Innere eingeschleust hatte, wieder austritt, um ein neues Kaliumion einzufangen, so muß hierbei auch mindestens ein Kaliumion die Zelle verlassen. Soll dennoch die Konzentration des

Kaliums in Ionenform innerhalb der Zelle steigen, so müßte man annehmen, daß eine anderweitige Potentialquelle — etwa chemischen Ursprungs — vorliegt und das Ion festhält. Demnach wäre aber die Konzentrationsdifferenz zwischen Innen- und Außenmedium nicht die Ursache, sondern die Folgeerscheinung einer Potentialdifferenz, was den Prinzipien der Membrantheorie widerspricht.

Auch die Energiebilanz dieser Operation bereitet Schwierigkeiten. Eine Dissoziation ist bekanntlich ein exothermer Prozeß. Wenn das unbekannte Anion das Kalium zu binden vermag, so muß es zu ihm eine Affinität haben, die die Wärmetönung der Reaktion zu überwinden vermag. Die bei der darauf folgenden Dissoziation im Innern der Zelle freiwerdende Energie genügt also im günstigsten Falle gerade, um die chemische Bindungsenergie zu überwinden. Nun soll aber durch diese Dissoziation außerdem noch eine Potentialdifferenz zwischen Innen- und Außenmedium entstehen. In dem Maße wie die Konzentration des Innen-Kaliums steigt, widersetzt sich daher eine immer größere Kraft dieser Dissoziation, und wenn ein Ruhepotential von 70 mV erreicht werden soll, muß eine Gegen-EMK gleicher Größe, zum Beispiel ein entsprechendes Redoxpotential, die Dissoziation ermöglichen. Zur Herstellung und zur Aufrechterhaltung eines Konzentrationsgefälles muß also ständig eine Gegen-EMK vorliegen, die dem aus der Konzentrationsdifferenz entstehenden Potential zum mindesten gleich ist.

Die zweite prinzipiell mögliche Lösung besteht darin, daß das Kalium durch ein genügend starkes negatives Potential ins Innere befördert wird. Man denkt hierbei naturgemäß an die Redoxpotentiale, welche die erforderlichen Werte leicht erreichen. Aber dies würde bedeuten, daß als Quelle des Potentials nicht eine Membranpolarisation, sondern eine chemische Umsetzung anzunehmen wäre, und das heißt wiederum, daß die Kaliumkonzentration nicht die Ursache sondern eine Folgeerscheinung einer Potentialdifferenz zwischen Innen- und Außenmedium ist. So gelangen wir zu der gleichen Schlußfolgerung wie bei der Diskussion der fehlenden inneren Anionen. Entweder liegt das Kalium im Innern des Axons in gebundener Form vor, und es kann daher keine auf der Kaliumkonzentration beruhende Polarisation der Membran geben, oder aber es liegt in freier Form vor, weil Potentiale anderen Ursprung es ihm gestatten, und dann verliert die Membranvorstellung ihren Sinn.

Noch wesentlich schwieriger liegen die Dinge bei der Natriumpumpe, welche die ins Innere gedungenen Natriumionen wieder hinausbefördern soll. Werden sie in Ionenform transportiert, also durch ein positives Potential ausgetrieben, so fragt man sich, weshalb die angeblich freien Kaliumionen bei ihrem geringeren Durchmesser nicht als erste durch die so knapp bemessenen Membranporen hindurchgejagt werden. Wird das Natrium-Ion aber an ein Anion gebunden in molekularer Form hinausbefördert, so fragt man sich, wie die Kräfte beschaffen sind, welche die Anionen dissoziieren und wieder zurückbefördern. Könnten wir für die Kaliumpumpe im Axoplasma zur Not noch biochemische Kräfte zu Hilfe ziehen, so kann in der Ringerlösung davon keine Rede sein¹⁾.

¹⁾ Eine sehr komplette Darstellung des Schrifttums über die Frage der Ionenverteilung zwischen Zelle und Außenmedium findet sich im kürzlich erschienenen Buch von A. S. TROSCIN: Das Problem der Zellpermeabilität (russisch) (131). Völlig andere Gedankengänge als die hier benutzten führen den Autor dazu, zahlreiche sehr schwerwiegende Argumente gegen die Membrantheorie zu formulieren. Eine deutsche Übersetzung dieses bedeutenden Werkes ist zur Zeit beim Verlag VEB Gustav Fischer, Jena, in Vorbereitung.