

LES PRIX NOBEL

EN 1940—1944

JOSEPH ERLANGER
OCH
HERBERT SPENCER
GASSER

av

R. GRANIT

(With an English translation)

STOCKHOLM 1946

KUNGL. BOKTRYCKERIET. P. A. NORSTEDT & SÖNER

452228

1944 ÅRS NOBELPRIS I FYSIOLOGI OCH MEDICIN

tilldelades den 26 oktober 1944 gemensamt

JOSEPH ERLANGER och HERBERT SPENCER GASSER.

Om Erlangers och Gassers arbeten har professor RAGNAR GRANIT (Stockholm) meddelat¹:

(Translation, p. 32.)

Tre stora elektrofysiologiska upptäckter kan betecknas som milstolpar i utvecklingen av vår kännedom om nervernas fysiologi. I mitten av föregående sekel, långt innan Alfred Nobel gjort sin storslagna donation, visade DU BOIS REYMOND, att nervimpulsen var en elektrisk negativitetsvåg, som fortplantade sig i nerven med en hastighet, vars ungefärliga värde i en hel nervstam först mättes av HELMHOLTZ. Den andra stora upptäckten belönades med halva nobelpriset 1932. Detta var ADRIANS iakttagelse, att sinnesorgan och nervceller urladda sig med salvor av sådana impulser, som i de enskilda trådarna ha en för varje tråd konstant storlek, men öka i frekvens, när retningsstyrkan ökas. Populärt talat bombardera sålunda nervcellerna varandra med kulsprutesalvor av impulser; ju starkare retning de utsättas för desto flera skott per tidsenhet. Fysikaliskt är bilden bristfällig, men om man förstärker impulserna och leder dem till en högtalare, så låter det verkligen som om en kulspruta vore i aktion. ERLANGER och GASSERS upptäckter bilda en grupp, som markerar ett liknande stort framsteg.

År 1907 uttalade den svenske fysiologen GUSTAF GÖTHLIN antagandet, att tjockare nervtrådar leda impulser snabbare än tunna. Basen för detta antagande var THOMPSONS formler för kabelledningen. Därmed förelåg en arbetshypotes som fysiologisk förklaring till den bekanta omständigheten, att enskilda nervtrådar variera i tjocklek från bråkdelar av en tusendedels millimeter till något över tjugo tusendels millimeter. Sannolika skäl för riktigheten av denna uppfattning lämnades av LAPICQUE och hans medarbetare år 1913. De slutgiltiga bevisen gavs av ERLANGER och GASSER i märkliga arbeten mellan 1922 och

¹ Radioföredrag den 10 december 1944.

1934, märkliga både med hänsyn till teknik och rikedom av nya resultat. Det gick, såsom så ofta i experimentell forskning, att den klara insikten om att impulsens vandringshastighet bestämdes av nervtrådens tjocklek och utbildningen av en elegant elektrofysiologisk metodik för detaljanalys av sådana problem blev upptakten till en experimentell utveckling av stora mått. En räckta nya upptäckter följde på den första, och genom ERLANGER och GASSERS och deras medarbetares arbete växte småningom fram en helt ny och exakt bild av de enskilda nervtrådarnas egenskaper. De skenbart enkla kablarna visade sig vara ytterst mångsidigt differentierade i funktionellt hänseende. På grund av att nervtrådar i sista hand blott äro utskott på nervceller, så ha deras resultat utomordentlig betydelse för det centrala nervsystemets fysiologi. Denna omständighet måste särskilt beaktas vid värdesättningen av ERLANGER och GASSERS arbete.

ERLANGER och GASSER visade, att nervtrådarna efter sina egenskaper kunna indelas i tre huvudgrupper, den första dessutom ytterligare delbar. De tjockaste, A-trådarna, ha hos däggdjur ledningshastigheter från 5 till 100 meter per sekund; C-trådarna, som äro de tunnaste, leda med hastigheter under 2 meter per sekund. Däremellan ligga B-trådarna med ledningshastigheter mellan 3 och 14 meter per sekund. Med ledningshastigheten, men ingalunda alltid parallellt med denna, varierar en räckta andra egenskaper. Bland dem kan nämnas: retrings-tröskeln, impulsens utsträckning i tiden, dess stigningstid, latens och storlek, den på impulsen följande oretbara eller refraktära perioden, impulsernas känslighet för kvävning och tryck på nerven, och sist, men icke minst, vissa i tiden mera utdragna växlingar av retbarheten, som följa *efter* impulsurladdning. ERLANGER och GASSER angav också på vilket sätt detta rikt differentierade system fördelade sig olikartat över ryggmärgens in- och utgående rötter. Smärtsinnet visades till exempel i stor utsträckning betjänas av fina trådar med långsam ledningshastighet, muskel- och beröringssinnena av snabbt ledande trådar. Kroppens muskler innerveras också av snabbt ledande trådar.

I centrala nervsystemet få impulsernas tidsförhållanden utomordentlig betydelse för de olika systemens samverkan. En eller några få tusendedels sekunders tidsskillnad mellan ett systems impulser i förhållande till ett annats kan betyda, att en bana öppnats eller slutits för impulsens fortsatta vandring framåt. Det tillhör dagens arbetsprogram att reda ut dessa komplexa förhållanden i nervösa centra.

Med sin vackra metodik öppnade ERLANGER och GASSER senare nya linjer för forskningen även genom detaljstudium av retbarhetens förändring, efter att en eller flere impulser nått ett tvärsnitt av en nerv. Deras intressantaste

resultat var upptäckten av långsamma variationer i retbarheten vid en sådan snittyta, dit impulser anlät. Dessa förändringar av retbarheten, som särskilt studerades av GASSER, kunde gynna eller hämma efterföljande impulser, och de visade sig dessutom sammanfalla med långsamma negativa eller positiva variationer hos nervens elektriska spänning. Sådana »efterpotentialer» hade visserligen tidigare iakttagits, men GASSER klargjorde deras självständiga natur i förhållande till impulsen och visade även, att de betedde sig olika i nervtrådarnas olika huvudgrupper. Föreställningen om nervtrådens mångsidiga differentiering utbyggdes därmed på en mycket väsentlig punkt, som är av särskilt stor betydelse för förståelsen av det centrala nervsystemets fysiologi. I detta spela långsamma potentialväxlingar i förening med variationer i retbarheten en stor roll. ERLANGER med sina medarbetare studerade retbarhetens förändringar under inflytandet av konstant ström. Ett av deras märkligaste bidrag till frågan om nervtrådarnas differentiering var påvisandet, att känselnervver i många stycken hade andra egenskaper än rörelsenervver. Känselnervverna kunde lättare bringas till urladdning av impulser och satte upp mindre motstånd (mindre »ackommodation») mot impulsbildningen. Även denna upptäckt pekar långt framåt och ger rika utvecklingsmöjligheter.

När ERLANGER och GASSER i dag lyckönskas till 1944 års nobelpris i fysiologi och medicin, så kan man säga, att deras verk visserligen icke direkt sprungit fram i fix och färdig gestalt, såsom det tillgick vid Pallas Athenes födelse. Men sedan deras första analys gett dem nyckelordet, så har upptäckt fogats till upptäckt, tills en dag det blivit klart för deras kolleger överallt i världen, att en ny, stor syntes skapats inom nervfysiologien. En ny lära har grundats. Den bygger på nya fakta, den är på en gång finlipad och brett utbyggd och stöder sig på en mästerlig teknik. Den nya läran ligger nu till grund för all fortsatt verksamhet inom både det perifera och det centrala nervsystemets fysiologi.

THE 1944 NOBEL PRIZE FOR PHYSIOLOGY AND MEDICINE

was awarded, on October the 26th, jointly to

JOSEPH ERLANGER and HERBERT SPENCER GASSER.

The following account of Erlanger's and Gasser's works is by Professor RAGNAR GRANIT (Stockholm)¹:

Three great electrophysiological discoveries can be regarded as mile stones in the development of our knowledge of nerve physiology. In the middle of the last century, long before Alfred Nobel had bequeathed this great fund to the world, DU BOIS REYMOND showed that the nerve impulse was an electrical wave of negativity transmitted along the nerve. HELMHOLTZ made the first measurements of its average speed of propagation in a nerve stem. The second great discovery, rewarded with a share in the Nobel Prize for 1932, was ADRIAN's observation that sense organs and nerve cells discharge whole series of such impulses. In each individual fibre the nerve impulse is of constant size but the stronger the stimulus, the greater the frequency of the impulses discharged along the nerve. The nerve cells, as it were, communicate with each other by a kind of machine gun fire. This description of the mechanism is inadequate from the standpoint of physics but otherwise illuminating. And, indeed, if the impulses are led to a loudspeaker over an amplifier it does sound like machine gun fire. The discoveries of ERLANGER and GASSER constitute a third step forwards.

In 1907 the Swedish physiologist GUSTAF GÖTHLIN made the assumption that conduction velocity in thick nerve fibres is greater than in thin ones. The basis for this view was W. THOMPSON's formula for electrical cable conduction. This assumption gave a physiological interpretation of the well-known fact that the individual fibres of a nerve stem vary in cross section. Some fibres are less than 0.001 mm in diameter, others just above 0.020 mm. LAPICQUE and his colleagues, from 1913 onwards, published some papers in which indirect evidence in support of this view was advanced. In a series of re-

¹ Broadcast lecture delivered on the 10th December 1944.

markable papers — remarkable in respect of both technique and wealth of new information unearthed — ERLANGER and GASSER proved this hypothesis to have been correct. As so often happens in experimental sciences, the additional steps necessary for full clarity as well as the development of an elegant new technique, heralded an experimental expansion of great width and significance. The seemingly simple cables turned out to have been endowed with a high degree of differentiation. Since nerve fibres are to be regarded as extensions of nerve cells these results are indeed of extreme importance for the physiology of the higher centres such as the brain and the spinal cord. This fact should be given especial consideration in appraising the significance of the work of ERLANGER and GASSER.

ERLANGER and GASSER showed that the nerve fibres, according to their conduction velocities, could be divided into three main groups of which the first, group A, could be further subdivided. The thickest mammalian fibres, the A-fibres, conduct impulses as fast as from 5 to 100 metre per second, the thinnest, the C-fibres, have conduction velocities below 2 metre per second. Between these two groups there are the B-fibres with conduction velocities from 3 to 14 metre per second. A large number of other properties of the nerve fibres vary with the speed of conduction, for instance, the duration of the impulse, its rate of rise, its size, the duration of the inexcitable or refractory period following each impulse, the threshold of excitation, the sensitivity of the discharge to pressure on the nerve and to asphyxia, in short, an array of properties connected with impulse conduction all of which need not vary in an exactly parallel manner. ERLANGER and GASSER also showed how this highly differentiated system with its three main types of fibre was distributed over the in- and outgoing fibres of the spinal cord, the so-called sensory and motor roots. The perception of pain is largely mediated by very thin, slowly conducting fibres, muscle sense and touch by rapidly conducting fibres. The muscles of the body are also thrown into movement by fast fibres.

In the brain and the spinal cord the time ratios of the impulses are of primary importance for the cooperation of the nerve cells. A difference of 0.001—0.005 seconds in the time of arrival of impulses means that a given path may be found opened or closed for their passage onwards. Problems of this kind belong to the present-day programme of experimentation in these fields.

The admirable technique of ERLANGER and GASSER soon showed them a road to new discoveries, chiefly concerned with the changes of excitability that occur at a nerve cross section at which impulses arrive. The arrival of one or several impulses to such a region was found to be followed by slow changes of

excitability which were associated with slow changes of electrical potential, studied in detail by GASSER. These changes of excitability enhance or depress succeeding impulses. Such "afterpotentials" had been seen before, but GASSER and his collaborators demonstrated their independent character and showed that they behaved in a different manner in the three main types of fibre. The concept of a high degree of differentiation of the nerve fibres for their different tasks was thus again supported by a new group of facts. These are of particular importance for the physiology of the central nervous system. A prominent feature of this region is interaction between excitation and inhibition in close association with slow potential changes. ERLANGER and his collaborators devoted themselves to an analysis of the changes of excitability in a nerve influenced by a constant electrical current. One of their most important discoveries was the demonstration that sensory nerves in many respects differed from motor nerves. The sensory nerves had, for instance, lower thresholds of excitation and they put up less resistance to impulse generation (less "accommodation") than motor nerves. This fresh contribution to the differentiation among the nerve fibres has far-reaching consequences.

When to-day ERLANGER and GASSER receive the 1944 Nobel Prize for their discoveries concerning the highly differentiated properties of single nerve fibres, it might be pointed out that their achievement was not born, fixed and armoured, in the manner of the birth of Pallas Athene. But no sooner had their first result given them the key word than discovery followed hard upon discovery until their colleagues everywhere in the world came to realize that a great new synthesis had been born to nerve physiology. This synthesis is based on new facts, well hardened by a masterly technique cementing them into a groundwork on which will be erected whatever structure the future has in store for the physiology of the central and peripheral nervous system.