

Årets Nobelpris i fysiologi

RAGNAR GRANIT

Två olika betraktelsesätt kan anläggas på nervsystemets fysiologi. Dels kan forskaren intressera sig för hur organisationen uttrycker sig i de funktioner som vi kallar nervösa eller finner vara nervöst kontrollerade, dels kan han intressera sig för de fysikokemiska komponenterna i det nervösa skeendets elementarenheter, neuronerna. Årets Nobelpris i medicin gäller just denna sistnämnda problemtyp: nervcellen såsom mottagare och producent av budskap vilka skickas vidare genom en nervcells utgående tråd, axon, och når en annan nervcell genom att tråden på denna anlägger kontaktytor eller synapser (fig. 1—3). Vi vet att nervcellens budskap är elektriskt och består av impulser som kodifierar budskapet genom frekvensvariationer, vilka i och för sig är monotont likartade vare sig budskapet skall leda till retning eller hämning i nästa nervcell. De elektriska impulserna är det språk eller den kod cellerna begagnar för att samtala med varandra, och effekten genom synapserna på nästa nervcell är en variation som kallas retning eller hämning, plus eller minus. Sålunda gäller priset de elektriska fundamentalprocessernas art såväl i nervtråd som i nervcell, hur impulsen uppstår och i sin tur genom synaptisk transmission påverkar nästa cell.

För fysiologen är det viktigt att veta hur själva elementärprocesserna ser ut som fysikokemiska skeenden. Sådant vetande är grunden för förståelsen av systemets operationsformer och aktionsmöjligheter.

Stora experimentella svårigheter stod att övervinna innan ALAN L. HODGKIN och ANDREW F. HUXLEY lyckades

utreda nervimpulsens natur. En nervimpuls är fullbordad inom en tidrymd av storleksordningen 0,001 s och äger rum i en tråd som hos däggdjuren har en diameter av högst 20 μm . Impulsen är elektrisk och ter sig som en strömstöt eller potentialvariation. Därav följer att det är fråga om något slags jonförskjutningar över axonens eller nervtrådens membran. Vilka är dessa jonförskjutningar, och hur komma åt dem? Allt tillhör de mikroskopiska dimensionernas värld, och hela analysen måste göras under mikroskop samtidigt som den måste leda till en exakt kvantitativ redogörelse för jonförskjutningarna.

HODGKIN och HUXLEY valde att göra sina försök med bläckfiskens jättenervtråd, vars diameter är c:a 700 μm och sålunda medger att man i tråden inför en eller två mikroelektroder för att med den ena låsa membranens elektriska spänning vid fasta värden, medan den andra används till att uppmäta jonströmmarna under impulsen. Genom att denna nervtråd kunde isoleras i ett bad med näringslösning av kontrollerbar sammansättning, blev det möjligt att variera jonsammansättningen på utsidan enligt idén att om en viss jon till äventyrs strömmade in under nervimpulsen, den elektriska signalen icke skulle kunna utlösas om ifrågavarande jon saknades. Man visste i princip att nervmembranen i vila bär en laddning eller vilopotential som beror på till insidan koncentrerade kaliumjoner, och den allmänna uppfattningen var att impulsen består i en nedbrytning av membranmotståndet. Man trodde därför att impulsen var en vandrande

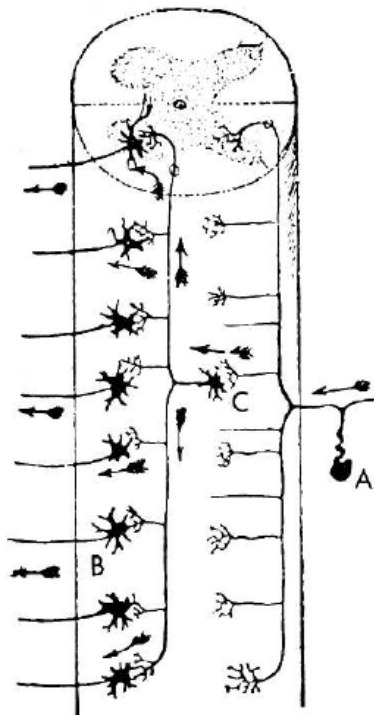


Fig. 1 (efter RAMÓN Y CAJAL) visar en del av ryggmärgen; upptill också i tvärsnitt. Sinnesnervens impulser anländer genom en nertråd A från ett sinnesorgan någonstans i kroppen och sprider sig i ryggmärgen, där de överförs på nästa neuron i kontaktytor eller synapser vid C, vilken neuron i sin tur anlägger synapser eller kontaktytor på flera motoriska celler B, vilkas nertrådar går till muskler.

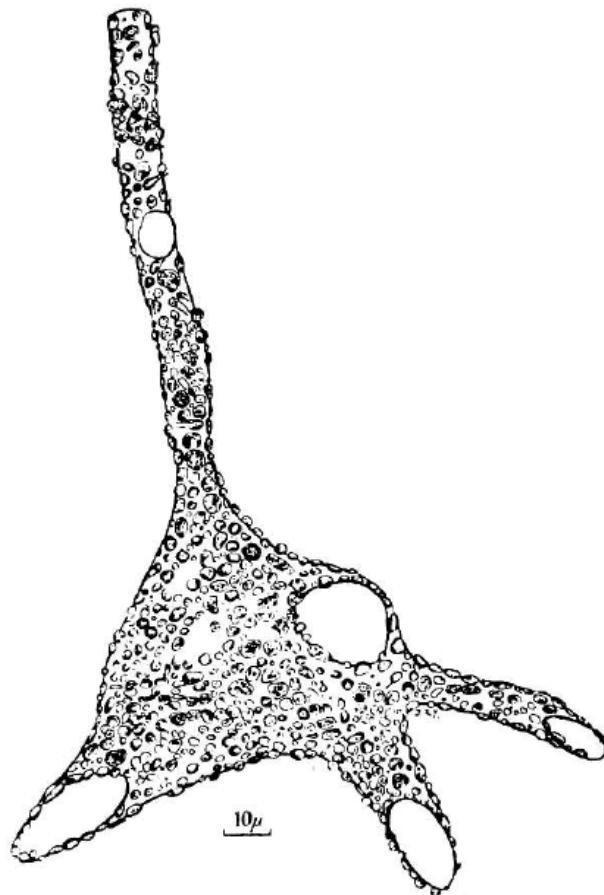


Fig. 3 återger synapsytorna sådana de har setts i mikroskopet. På en stor motorisk cell i ryggmärgen kan finnas tio tusen synapser.

membranläcka och följaktligen att impulsens laddning överensstämde med den som bestämdes av insidans kaliumbatteri.

Till HODGKINS och HUXLEYS överraskning visade det sig vid denna första uppmätning av impuls från insidan, att dess toppvärde översteg membranspänningen med nästan en tredjedel. Vad hade då hänt. Det fanns olika möjligheter till teoretisk förklaring, men HODGKIN och HUXLEY stannade vid att först pröva en bortglömd hypotes som hade angetts av ERNEST OVERTON i Lund (1904), 35 år innan det experiment föddes som nu

visade att den var värd att prövas. OVERTON hade tänkt sig att nervimpulsen kunde redovisas på basen av antagandet att natriumjonerna på utsidan av en nerv byttes ut mot insidans kaliumjoner. I en serie stora undersökningar klargjorde HODGKIN och HUXLEY snart att ett jonutbyte ägde rum. Under impulsens stigande fas uppträdde en specifik membranläcka för natriumjoner (som finns i alla kroppsvätskor), till följd varav positiva natriumjoner rusade in i tråden, givande denna en laddning som översteg kaliumbatteriets. På höjdpunkten av impulsens växlande den specifika läckan eller permeabiliteten plötslig om från natrium till kalium, och denna jon rusade nu ut ur nerven. Båda processerna innebar en jonström bestämd av natriets och kaliets respektive koncentrationer, den förra hög i yttermediet, den senare hög inne i nerven. Sålunda blev det även möjligt att pröva resultatet, dels genom att variera jonkoncentrationen i den yttermediet motsvarande näringslösningen och dels nu, helt nyligen, genom att försiktigt pressa ut nervens innehåll och ersätta det med näringslösningar av växlande jonkoncentrationer. Impulsmekanismen i membranen stördes icke i princip, men den kunde kontrolleras från in- och utsidan genom kontroll av jonkoncentrationerna. Därav framgick även att nervmembranen är den viktiga komponenten i skeendet. I övrigt följer processen kvantitativt de naturliga eller artificiellt åstadkomna koncentrationsfallen. Efterprövning har även

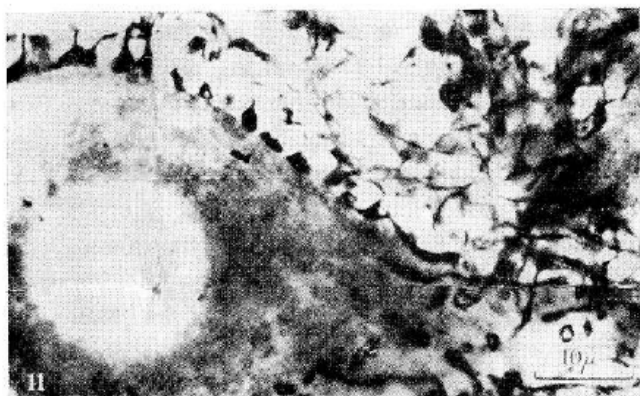
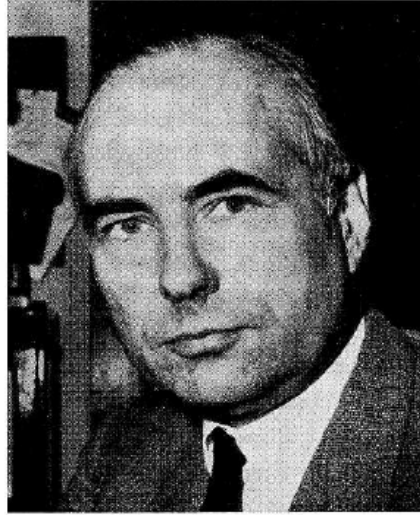


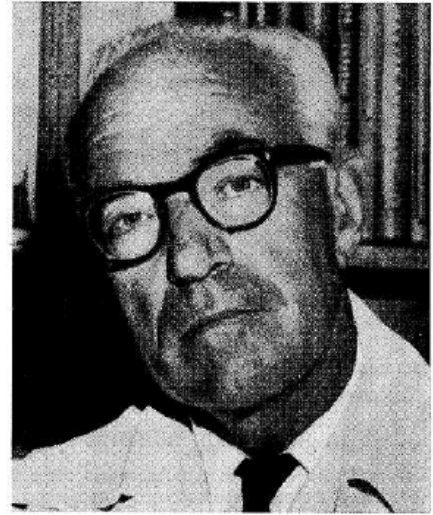
Fig. 2 (efter WYCKOFF & YOUNG) visar i stark förstoring hur sinnescellens terminaler anlägger ändplattor på motorcellens yta. Ändplattorna är de små svarta bildningarna. Synapsen är deras kontaktyta med cellmembranen.



Professor ALAN HODGKIN



ANDREW FIELDING HUXLEY



Sir JOHN CAREW ECCLES

kunnat utföras i stor skala med delikata metoder, inbärande märkning av jonerna med radioaktiva motsvarigheter och mätningar av radioaktiviteten.

Resultatet av dessa tekniskt och teoretiskt mäterliga undersökningar blev en kvantitativ redogörelse för jonströmmarna i impulsen, sammanfattade i formler som HUXLEY infört på räknemaskinen Edsac II i Cambridge och begagnat till att undersöka en mängd tidigare bekanta fakta om nervimpulsens allmänna egenskaper samt till att förutsäga nya konsekvenser, vilka på grund av räknearbetets storleksgrad inte kan manuellt framräknas. I mer än ett sekel har man vetat att nervimpulsen till sin natur är ett elektriskt förlopp och registrerat skeendet med metoder som nått sin tekniska fullkomning i och med elektronikens genombrott. Lord ADRIAN i Cambridge (Nobelpristagare 1932) och GASSER och ERLANGER (Nobelpristagare 1944) införde elektroniken i analysen och gjorde grundläggande arbeten, ledande till ett klarläggande av impulsen såsom kod, nervcellernas samtalspråk, som det kallas här ovan. Men först nu har vi med HODGKINS och HUXLEYS arbeten kunnat ta nästa steg framåt, vilket innebär att kodens fundamentala enhet, själva impulsen, kunnat kvantitativt redovisas i fysikokemiska termer. HODGKIN och HUXLEY har sin skolning från lord ADRIANS laboratorium i Cambridge.

Denna nödvändigtvis schematiska framställning kan inte ge någon föreställning om vilken milstolpe som vår kännedom om excitationprocessens natur därmed passerat. Vi kan t.ex. omedelbart förstå hur den fortplantar sig i nervens axon. De inströmmande natriumjonerna ger i nerven upphov till en ström framåt som åstadkommer en ny natriumläcka i nästa avsnitt, och så vandrar impulsen explosionsartat vidare medan utströmningen av kaliumjoner försätter det senast aktiverade avsnittet i kortvarigt hämningstillstånd.

Det anmärktes en tid att HODGKINS och HUXLEYS resultat kanske hade tillämpning blott på bläckfiskens

jätteaxon och inte på ryggradsdjurens mycket tunnare nervtrådar. På Nobelinstitutets neurofysiologiska avdelning i Stockholm har BERNHARD FRANKENHAEUSER under flera år i experiment utvecklat en speciell, på elektronisk återkoppling grundad teknik, för att på enskild vertebratnervtråd kunna genomföra en motsvarande undersökning utan att införa mikroelektroden i själva tråden, såsom är möjligt endast med jätteaxoner hos evertebrater. Det har lyckats honom att i eleganta experiment kvantitativt redovisa jonströmmarna i sitt preparat, och ekvationerna överensstämmer i det väsentliga med HODGKINS och HUXLEYS resultat. Därmed har excitationsteorin förallmänligats och kritiken förstummats, i den mån den naivistiskt velat nedvärdera bläckfiskfysiologi.

Sir JOHN ECCLES' insats berör aktiveringen av nästa nervcell genom den föregående små kontaktytor eller synapser (fig. 1—3) och följer därmed skeendet vidare in i centrala nervsystemet. När impulsen nått kontaktytan, möter den först en klyfta på c:a 200 Å (= 0,002 μm) och därpå den i proportion till synapsen jättelika cellen. De små natriumströmmarna är som bäckar vilka plötsligt står inför uppgiften att hastigt höja vattenståndet i en sjö. I syfte att undersöka synaptisk retning och hämning införde ECCLES en mikroelektrod i den stora nervcell vars kropp av diametern 40—50 μm sänder sin axon utåt till musklerna och därför kallas motorcellen. Elektrodspetsen är c:a 0,5 μm . Vi känner till både retande och hämmande sinnesnerveffekter på denna cell — retning leder till urladdning och rörelse, hämning till urladdningsstopp och förhindrande av rörelse. ECCLES' avsikt var att få reda på vad som därvid hände i själva cellmembranen.

I likhet med axonen i vila befanns också cellen i vila ha en bestämd elektrisk spänning över sin membran, en vilopotential. ECCLES gjorde därvid den fundamentala upptäckten att vilopotentialen förskjuts i depolariserande riktning vid retning och i motsatt eller repolariserande

riktning vid hämning. Sålunda, när cellen säger ja eller nej till det inkommande budskapet, gör den det genom att förskjuta membranpotentialen i ena eller andra riktningen. Antag att det är fråga om retning, ett ja. Då ökas depolariseringen, och när denna nått ett visst värde, utlöses en impuls vilken genom axonen vandrar ut till muskeln för att där utlösa en kontraktion i muskeltrådar. Låt denna impulsstring nu pågå såsom en följd av synaptiskt bombardemang med små strömstötter eller impulser såsom ovan skildrats. Vi önskar hämma reflexrörelsen genom en viljeakt eller gör det automatiskt genom någon reflex från ett annat sinnesområde. Då sänker de nya impulserna membranpotentialen under det värde som krävs för urladdning. Cellen säger alltså nej. Återigen är det fråga om jonströmmar av olika riktning. ECCLES och efter honom flera forskare har (med andra preparat) visat att det vid hämning åtminstone rör sig om utströmning av kaliumjoner. Impulsen i nervcellen är en natriumimpuls lik den som vandrar vidare i axonen.

Vi har länge vetat att retning och hämning är nervcellens elementarprocesser, men före ECCLES' upptäckt har det inte varit övertygande bevisat att hämning är en process i själva cellmembranen, än mindre har man kunnat ge den ett fysikokemiskt underlag. Vad man kände till var »upphörande av retning», och ECCLES' lärare sir CHARLES SHERRINGTON i Oxford (Nobelpristagare 1932), hade visat att detta »upphörande» hade karaktären av en aktiv process. Flera konsekvenser följer av ECCLES' grundupptäckt. Ovan har berörts frågan om hur de små strömmarna vid synapserna kan påverka den relativt stora membranytan hos cellen över mellanrummet i den synaptiska klyftan. Vi kan nu av potentialförändringarnas storlek sluta att en effekt kan åstadkommas endast om synapserna är försedda med en kemisk förstärkarmekanism sådan som den vi känner från det vegetativa nervsystemet och nerv-muskel-transmissionen. Det finns sannolikt kemiska förstärkare av flera olika slag, och för en grupp av celler har ECCLES och hans medarbetare lyckats göra mer än sannolikt att förstärkarmekanismen grundar sig på acetylcholin såsom i nerv-muskel-transmissionen. Som nämnts är alla nervimpulser monotont likartade, vare sig de åstadkommer retning eller hämning. Men de dirigerar antingen retande eller också hämmande kemiska förstärkarmekanismer i synapserna. En ivrig jakt på sådana mekanismer försiggår för närvarande på olika håll i världen.

Genom att för nervcellernas del införa mikroelektrod-

tekniken och med dess hjälp studera retning och hämning i enskilda cellers membranhölje har ECCLES och hans många medarbetare fört neurofysiologien in på nya vägar. Med en intracellulär mikroelektrod kan vi direkt undersöka vilka banor som har projektioner på cellen, om dessa projektioner är retande eller hämmande, hur de samverkar och hur de motverkar varandra. Impulserna i de snabbaste nervtrådarna rusar fram med en hastighet av 120 m/s, och deras frekvenser kan i bästa fall nå initialvärden om c:a 500 impulser/s. De långsamt ledande nervtrådarnas hastighet går ned till värden som bäst räknas i cm/s. Härav följer att tidsförhållandena inte kan vara likgiltiga om impulser från olika sinnesområden synaptiskt skall utarbeta en sammansatt effekt på en nervcell. Den intracellulära elektroden ger här precisionsvärden på bråkdelar av en tusendels sekund, vilket möjliggjort detaljerad analys av cellernas arbetsformer när de integrerar budskap från olika håll.

Tack vare de forskare som nu prisbelönats har vi fått en nervcellens och dess utlöparens mikrofysiologi grundad på ett fysikalisk-kemiskt betraktelsesätt, som för axonens del dessutom kunnat utformas kvantitativt. Impulsen kan ges en formel. Vad som även imponerar i detta arbete är den mycket höga svårighetsgraden hos de problem som har lösts. Vi är visserligen vana vid att i fysikens värld hantera mindre enheter än nervcellen, men de behöver ju inte var för sig hållas levande under försöket och penetreras med mikroelektroder. I sin med matematikens hjälp utformade begreppsvärld har fysiken ett analytiskt precisionsinstrument, vars motsvarighet biologien saknat, till och med för så elementära begrepp som retning, hämning och nervimpuls. Den mikrofysiologi som de anförda arbetena har skapat är ett första steg till preciserande av dessa begrepp i exakta termer.

Vad särskilt retning och hämning i centrala nervsystemet beträffar, är de följer av impulstransmission i synapserna, kanske även av andra hittills icke preciserbara skeenden. Termerna används i neurologien, i psykologien och i pedagogiken utan att man alltid så noga vet vad man talar om utöver att det är fråga om fundamentala processer. Stora framsteg i förståendet av de nervösa förloppen kan väntas när man nu kommit de fysikokemiska processerna på spåren. Såsom vanligt i dylika fall uppfylls horisonten av nya och väl preciserade frågeställningar, som här icke kunnat återges. Det är således fråga om stimulerande upptäckter, som inom fysiologien väckt utomordentlig uppmärksamhet och lockat andra forskare att följa i pionjärernas spår.