

LES PRIX NOBEL
EN 1963

NOBELPRISET I FYSIOLOGI ELLER
MEDICIN FÖR ÅR 1963

STOCKHOLM 1964

Copyright © The Nobel Foundation 1964

NOBELPRISET I FYSIOLOGI ELLER MEDICIN
FÖR 1963

(Translation, page 38)

Ledamoten av karolinska institutets lärarkollegium professor R. GRANIT yttrade:

Eders Majestäter, Kungliga Högheter, Ärade Församling.

Årets nobelpris i fysiologi eller medicin berör de grundläggande processer, som ligger bakom nervös kontroll och kommunikation mellan nervceller. När fysiologien i likhet med fysiken och kemien sökt sig fram till enheter för skeendet, så har den mött nervcellen och nervtråden. Impulsen i nervtråden är en elektrisk strömstöt, som varar en tusendedels sekund. I perioder av sådana strömstötar samtalar cellerna med varandra och ger order åt kroppens muskler och körtlar. Pristagarnas resultat berör nervimpulsens natur och arten av de elektriska processer, som impulserna åstadkommer i nervcellerna, främst de två fundamentalprocesserna retning och hämning. Metoderna grundar sig på elektronikens framsteg. De elektriska processerna registreras med mikroelektroder, förstärks c:a en miljon gånger och avbildas i stående bild på skärmen av ett katodrör.

Den nya utvecklingen inleddes år 1939 med ett experiment av Hodgkin och Huxley, som avsåg att pröva den klassiska uppfattningen (Bernstein) att nervimpulsen är en vandrande membranläcka, som över nervmembranen shuntar trådens insida till dess utsida. Under sådana omständigheter skulle den maximalt kunna alstra den spänning som insidans batteri ger, förutsatt att man kunde mäta denna spänning från insida mot utsida. De genomförde försöket med bläckfiskens jättenervtråd, i vilken det var möjligt att i sådant syfte införa en elektrod. Impulsen befanns ge en strömstöt, som var en tredjedel större än vad membranens batteri tillät.

Efter andra världskrigets slut hade de tillfälle att återvända till sitt oväntade resultat och beslöt nu pröva en teori, som år 1904 angetts av

Ernest Overton, sedermera professor i farmakologi i Lund. Teorien innebar att impulsen var en strömstöt alstrad av ett jonutbyte mellan utsidans natrium och insidans kalium.

Skolfysiken har lärt oss att strömstyrka, motstånd och spänning är beroende av varandra på ett sätt som anges av Ohms enkla lag. Här föreligger en ekvation med tre obekanta storheter och den experimentella lösningen kräver därför kännedom om två av dem för att möjliggöra beräkning av den tredje. Hodgkin och Huxley införde i detta syfte två elektroder i bläckfiskens nervtråd. Genom den ena fastnaglades spänningen vid vissa givna värden, genom den andra mättes strömmen under impulsen, och beräkning gav sålunda den tredje, d. v. s. membranets motstånd eller motståndets omvända värde, som är den sökta permeabiliteten.

När därpå experimentet gjordes med den utskurna nerven i närlösningar av olika jonkoncentrationer befanns det, att strömstöten under nervimpulsen förorsakades av två på varandra följande, snabbt övergående permeabilitetsförändringar. Den första eller stigande fasen var en selektiv natriumpermeabilitet, som efter cirka en halv tusendedels sekund åtföljdes av en andra, likaledes selektiv kaliumpermeabilitet under den fallande fasen. De positiva natriumjonerna, som under den stigande fasen från utsidan rusade in i nerven gav upphov till det positiva överskott varmed impulsen översteg spänningen hos membranets kaliumbatteri. I den fallande fasen vandrade insidans kaliumjoner ut ur nervtråden. Hela detta förlopp utreddes kvantitativt och därvid erhöles en formel, som sedermera med tillhjälp av matematikmaskin anlätats till att räkna fram ett flertal av retbarhetens fundamentala egenskaper i den mån de återges av de jonströmmar de upptäckt.

Hodgkin och Huxleys jonteori för nervimpulsen har visat sig i princip också kunna tillämpas på muskelimpulserna, icke minst på hjärtats muskulatur, det så kallade elektrokardiogrammet, en omständighet av klinisk betydelse. Den är giltig också för ryggradsdjurens nervtrådar, såsom visats i Stockholm av docent Bernhard Frankenhaeuser på Medicinska Nobelinstitutets neurofysiologiska avdelning. Sålunda är den en hörnsten i vår kunskap om retbarhetens natur.

Sir John Eccles' upptäckter rör de elektriska processer nervimpulsen framkallar, när den når en annan nervcell. Mikroelektroden med en

spets på en halv tusendedels millimeter befinner sig till exempel i en av ryggmärgens s. k. motoriska celler, vars diameter rör sig mellan 40 och 60 tusendedels millimeter. Nervimpulsen alstrar i nästa cell retning eller hämning. Detta beror på att en nervtråds ändförgreningar är kopplade till retande eller hämmande kemiska mekanismer i denna cells membran. Man kallar sådana mekanismer synaptiska emedan kontaktytan under ändförgreningarna går under benämningen synapser, en term införd av Sherrington. Det finns alltså två slags synapser. Den ena typen kallas retande, den andra hämmande. Cellen kan alltså genom en inkommande impuls försättas i ett sådant tillstånd att den svarar ja, d. v. s. med retning, eller nej, d. v. s. med hämning. Eccles har visat huruledes retning och hämning ger sig tillkänna över cellmembranen.

När nervcellen svarar med tillräckligt stark retning, så sjunker spänningen över cellmembranen tills den nått det värde som krävs för impulsurladdning. I detta ögonblick uppträder natriumimpulsen som vi nyss lärt känna. Den vandrar ut genom cellens nervtråd och påverkar i det valda exemplet en muskel ute i kroppen så att den kontraherar sig. En cell kan självfallet också sända impulser till en annan cell och där upprepas den synaptiska processen med plus- eller minusförtecken, beroende på synapsernas art.

En cell, stadd i urladdning kan träffas av impulser, som når hämmande synapser. I detta fall ökar spänningen över cellmembranen och urladdningen avbryts när spänningen uppnått en viss övre gräns. Retning och hämning motsvaras alltså av jonströmmar som förskjuter membranspänningen i motsatta riktningar.

Nervceller är försedda med tusentals synapser motsvarande ändförgreningar av trådar, som anländer från sinnesorgan eller andra nervceller. Alla dessa cellers impulsmönster utarbetar tillsammans den balans mellan retning och hämning, vari de enskilda cellernas samverkan tar sig uttryck, då de tolkar impulskodens budskap.

Sir John, Professor Hodgkin, Professor Huxley!

The visual and acoustic impressions we have of this festive occasion with its great traditions in the history of science, our very thinking itself, our talk, our reading, are founded on processes within the central nervous system, that is, on the language of electrical nerve impulses

and on the responses of nerve cells engaged in replying to it at synapses. By elucidating the nature of the unitary electrical events in the peripheral and central nervous system you have brought understanding of nervous action to a level of clarity which your contemporaries did not expect to witness in their life time.

It is with great pleasure and satisfaction that I now congratulate you on behalf of the Royal Caroline Institute.

THE NOBEL PRIZE FOR PHYSIOLOGY OR
MEDICINE 1963

Professor R. GRANIT, member of the staff of professors of the Royal Caroline Institute:

Your Majesties, Your Royal Highnesses, Ladies and Gentlemen.

This year's Nobel Prize in physiology or medicine concerns the basic processes underlying the nervous mechanisms of control and the communication between nerve cells. When physiologists, in the manner of physicists and chemists, have attempted to define unitary events, they have encountered the nerve cell and the nerve fibre. The impulse in the fibre is an electrical pulse which lasts $1/1,000$ second. In series of such pulses the nerve cells communicate with each other and give orders to muscles and glands in the body. The results of the Nobel Laureates deal with the nature of the nerve impulse itself and with the electrical changes that it causes at the bodies of nerve cells, in particular the two fundamental events called excitation and inhibition respectively. Their methods are based on electronics. The electrical processes have been recorded with microelectrodes, amplified about a million times, and then displayed on the screen of a cathode ray tube.

The new developments began with an experiment in 1939 by Hodgkin and Huxley. This was intended to check the classical theory of Bernstein according to which the nerve impulse is a travelling permeability leak shunting inside to outside across the fibre membrane. Under these circumstances the impulse at its best could only develop an amount of potential change corresponding to that of the inside of the fibre, as measured across its membrane, provided that this potential actually could be recorded between inside and outside of the fibre. They succeeded in carrying out this experiment with the squid giant nerve fibre into which it was possible to insert an electrode. The impulse was found to deliver an amount of potential change which exceeded by one third that of the inside which is determined by a potassium concentration battery.

After the second World War Hodgkin and Huxley returned to their unexpected result and decided to test a theory which in 1904 had been propounded by Ernest Overton, later professor in pharmacology at Lund. His theory suggested that the nerve impulse involved an exchange between sodium ions from the outside and potassium ions from the inside of the fibre.

School physics has taught us, that current intensity, resistance and potential are related to each other in the manner defined by Ohm's simple law. This is an equation in which three quantities are unknown and so the experimental solution requires knowledge of two of them in order to calculate the third. To this end Hodgkin and Huxley introduced two electrodes into the giant nerve fibre of the squid. One served to clamp the voltage in predetermined steps, the other to measure the current produced during activity. Calculation gave the third quantity, the resistance of the membrane, whose inverse value, the permeability or conductance, was the one which the experiments were designed to measure.

When next the experiment was carried out with the excised nerve in solutions of different ionic concentrations, it was found that the ionic current during impulse activity depended upon two transient and successive changes of permeability both of which were selective. The rising phase of the impulse corresponded to a sodium permeability which after about half a millisecond was replaced by a potassium permeability in the falling phase. During the rising phase positive sodium ions flowed into the nerve from the outside and produced the overshoot of potential by which the impulse exceeded that of the nerve's potassium battery. In the falling phase potassium ions from the inside migrated outwards. Both phases were measured quantitatively and described in a formula which, inserted in a computer, made it possible to predict a number of known and unknown fundamental attributes of excitability, inasmuch as these depend upon the ionic events discovered.

Hodgkin and Huxley's ionic theory of the nerve impulse embodies principles, applicable also to the impulses in muscles, including the electrocardiogram of the heart muscle, a fact of clinical significance. It has likewise proved to be valid for vertebrate nerve fibres, as demonstrated by Dr. Bernhard Frankenhaeuser of the Nobel Institute for

Neurophysiology in Stockholm. Their discovery is a milestone on the road towards the understanding of the nature of excitability.

Sir John Eccles' discoveries concern the electrical changes which the nerve impulses elicit when they reach another nerve cell. In this experiment the microelectrode, with a tip of less than $1/1,000$ mm, is placed, for instance, in a so-called motoneurone in the spinal cord. These motor cells have a diameter between 40 and 60 thousandth of a mm. The arriving impulse produces excitation or inhibition in the motor cell, because the terminals of the nerve fibre are connected to excitatory or inhibitory chemical mechanisms at the cell membrane. These are called synaptic mechanisms because the points of contact are known as *synapses*, a term introduced by Sherrington. There are two kinds of synapses, one excitatory, the other inhibitory. If the arriving impulse is connected to excitatory synapses the response of the cell is *yes*, i. e. excitability increases, *vice versa* the inhibitory synapses make the cell respond with a *no*, a diminution of excitability. Eccles has shown how excitation and inhibition are expressed by changes of membrane potential.

When the response is sufficiently strong to cause excitation, the membrane potential decreases until a value is reached at which the cell fires off an impulse, the sodium impulse we have spoken of. This impulse travels through the nerve fibre of the cell and in our example causes contraction in a muscle. Obviously a cell may also send impulses to another cell at whose membrane the synaptic processes repeat themselves with plus or minus sign, as the case may be.

A cell engaged in activity may be influenced by impulses reaching inhibitory synapses. In this case the membrane potential increases and, as a consequence, the impulse discharge is inhibited. Thus excitation and inhibition correspond to ionic currents which push the membrane potential in opposite directions.

The nerve cells are provided with thousands of synapses which correspond to terminals of fibres originating in sense organs or other nerve cells. The sum total of synaptic processes determines the state of balance between excitation and inhibition in which the integrated messages of nerve cells find expression and the code of impulses its interpretation.