

## Neurofysiologins utveckling och problemvärld

Ragnar Granit

*Nobelinstitutet för neurofysiologi  
Karolinska institutet*

Fysiologisk forskning på det neurologiska fältet har pågått parallellt med annan fysiologi sedan början av föregående århundrade. Men termen 'neurofysiologi' infördes av John Fulton vid Yaleuniversitetet så sent som år 1937, det år han grundade tidskriften *Journal of Neurophysiology*. Nyskapelsen vann snabbt burskap. Så hade knappast skett, om vår kunskap om nervsystemets celler begränsats till den värdefulla histologi som under slutet av föregående sekel skapats av en rad första rangens forskare som Deiters, Held, Kölliker, Purkinje, Ramón y Cajal, Retzius, Schultze och många fler. I sin utmärkta monografi *The Discovery of Reflexes* skildrade E.G.T. Liddell denna utveckling beaktande även mikroskopets fulländning, snitt-teknikens mekanisering och de nya färgningsmetodernas roll. Allt detta var baskunskap men ännu inte neurofysiologi.

Allra först gällde det att ta ställning till ett problem som ännu år 1906 hade alternativa lösningar. Detta år företrädde Camillo Golgi och Ramón y Cajal i sina nobelföreläsningar motsatta ståndpunk-

ter; enligt Golgi bildade nervcellerna ett kontinuum, d.v.s. flöt samman 'by continuity', medan de enligt Cajal blott hade kontakt med varandra 'by contiguity'. Robert Tigerstedt kommenterade det delade nobelpriset med anmärkningen att de båda forskarna fått sina pris för två motsatta upptäckter! Det var nu inte alldeles sant. Motiveringen lydde: »... Såsom ett erkännande åt deras arbeten rörande nervsystemets byggnad». Och till detta hade båda forskarna gett fundamentala bidrag.

Men redan år 1897 hade neurofysiologin fötts i det fördolda. Det året beskrev Hans Held axonernas »Endfüsse» (*boutons terminaux*), vilkas existens bekräftades av Leopold Auerbach (den yngre) och Cajal. Samma år utkom Sir Michael Fosters lärobok i fysiologi, där Sherrington, som anförtrotts centrala nervsystemet, ställde upp för kontaktprincipen. För kontaktpunkterna införde han termen *synapser*, välkänd idag. Därmed blev den s.k. neuronläran avgörande för hans tänkande och experimenterande, och den är i detta nu lika levande som vid sin tillblivelse, då den

blev grunden för Cajals stora livsverk. Vi har nu i ett kvarts sekel kunnat penetrera det enskilda neuronets membran med fina mikroelektrospetsar och undersöka synaptisk aktivering av jonkanalerna förmedlad av transmittorer (merendels kallade signalsubstanser på svenska) och denna problemvärld är fortfarande högtintressant. Sherringtons tidiga ställningstagande till förmån för neuronlärans kontakthypotes (då ännu en hypotes) fick ett starkt stöd av Cajals fortsatta forskning.

## II

Här skall inte tas upp de reflexarbeten varmed Sherrington utvecklade sin begreppsvärld kring retningens och hämningens funktioner och deras samverkan i enskilda neuron. Dagens uppfattning, som var hans skapelse, innebär att excitation och inhibition är två motsatta elektrokemiska processer vid synapserna, och denna kunskap förutsattes i fortsättningen vara bekant. Likaså bör man erinra sig att inhibitionen är det fininstrument med vars hjälp centrala effekter gestaltas. Sherringtons begreppsapparat förelåg i huvuddrag, när elektroniken gjorde sitt intåg i fysiologin på 20-talet och öppnade portarna till en ny värld av insikt, som berättigade till namnet neurofysiologi. Den äldre elektrofysiologin hade bromsats i sin utveckling av tekniska hinder. De tillgängliga mätinstrumenten hade visserligen nått höggradig känslighet men kunde inte förena denna egenskap med snabb reaktionshastighet. Därmed utslöts detaljstudium av t.ex. nervimpulsen vars tidsskala är millisekunders.

Så infördes då på 1920-talet förstärkartekniken i de fysiologiska laboratorier som var beredda att använda den; hastighetsbegränsningen föll bort, mest markant när den tröghetsfria katodstrålen kunde användas för registrering efter sista steget i förstärkaren. Tekniken mötte stora svårigheter i början. När Herbert Gasser och Joseph Erlanger frågade sig hur nervimpulsens fortplantningshastighet påverkades av tråddiametern, måste de själva konstruera och va-

kuumpumpa sina katodrör. Bilderna blev inte vad vi ser idag, men de kunde användas och problemen löstes. Elektronikens förbättring fortskred i snabbt tempo, och efter första världskriget fanns snart allt som behövdes att få köpa. Dessförinnan fick de enskilda forskarna själva bygga sina apparater.

Det största framsteget på 20-talet blev impulsregistreringen i enskilda nervtrådar från sinnesorgan och motoriska neuron i ryggmärgen. Cambridgefysiologen E.D. Adrian (sedermera Lord Adrian) lyckades i samarbete med Yngve Zotterman 1926 som den förste avleda impulserna från en enskild sinnesnerv på groda och visa att en ökning av retningens styrka motsvarades av en stegring av impulsfrekvensen. Adrian och Detlef Bronk (1927) fann samtidigt som Derek Denny-Brown i Sherringtons laboratorium att samma regel höll för urladdningen från ryggmärgens motoriska neuron. Med full rätt jämförde Adrian det nya perspektivet för funktionell analys av nervsystemet med den nya värld som mikroskopet öppnat för föregående sekels anatomer. Adrian och Sherrington, som på olika vägar sökt sig fram mot ett gemensamt mål, det enskilda neuronets funktioner, delade år 1932 nobelpriset i fysiologi eller medicin. Avgörande för den fortsatta utvecklingen blev mikroelektroden, som av ett flertal forskare utvecklats till det fulländade redskap för funktionell analys av enskilda neuron som vi har idag.

## III

Var står vi i detta nu inom neurofysiologisk forskning? På den frågan ges det olika svar beroende på om man söker sig 'vertikalt' (Weaver) in i neuronets egen elektrokemiska dynamik och jonpermeabiliteter eller eftersträvar integrativa förklaringar av neuronens funktionella roll i organiserade strukturer. Inom båda dessa områden har neurofysiologin gjort stora framsteg. För denna tidskrifts läsekrets är den senare arbetslinjen uppenbarligen av större intresse och kan lättare förstås i sina huvuddrag utan spe-

logi. Den linjen skall följas här nedan.

Det är i första hand fråga om en utbyggnad och tolkning av den klassiska lokaliseringslära som skapades av forskare som Broca, Wernicke, Hughlings Jackson, Fritsch och Hitzig (1870) och David Ferrier, den sistnämnde i närkamp med Friedrich Goltz, fysiolog i Strasbourg, som förnekade all lokalisering i hjärnbarken. Kämparna möttes vid en berömd kongress i London 1881. Resultatet blev, för att använda min egen formulering: »If we refuse to admit that discrimination is in some way based on different anatomical constituents differently located in the brain, we may as well give up altogether» (Silliman Lectures, Yale 1954). Av dessa 'constituents' har den elektroniska eran skapat en ny bild av lokaliseringens innebörd.

Tänker vi till en början på ingångssidan, den afferenta informationen från sinnesorganen, så visste man sedan sekelskiftet att det fanns en synarea, en känselarea, en hörselarea etc. i cortex. Mikroelektroden gav oss med sin analys av enskilda neuron en helt ny insikt om vilka kvaliteter som kunde urskiljas inom de breda modaliteterna för de enskilda sinnesorganen. Synbanan är i detta sammanhang av stort intresse, emedan redan klassisk anatomisk forskning i detalj klarlagt var inom area striata de båda ögonens korresponderande punkter på retina är förlagda.

Detta kartografiska vetande låg till grund för Hubels och Wiesels mikroelektroregisteringar av aktiviteten i synareans enskilda neuron. Aktiviteten utlöstes med rektangulära stimuli, som var vridbara i planet, sedda mot en neutral bakgrund. Den kartografiska definitionen kunde forskarna nu komplettera med den grundläggande upplysningen att rektangeln blott utlöste impulser i det isolerade neuronet, om den hade rätt orientering i bakgrundsplanet. I ett binokulärt kortikalt neuron hade de båda ögonens korresponderande punkter samma krav på orienteringen. När sedan mikroelektroden fördes in i cortex lodrätt mot dess yta, befanns orienteringskänsligheten vara oförändrad inom en

meter. Nu kan ju inte ögat se bara en orientering. I varje kolumns omgivning fanns också 18–20 andra orienteringar representerade, bildande en grupp, en hyperkolumn i författarnas terminologi, som företrädde det totala orienteringsbehovet per retinal enhet. Därmed hade Hubel och Wiesel upptäckt en strukturerad organisation, som till sin natur var en kvalitetsbestämning inom synmodaliteten. Den iakttagna riktningkänsligheten specificerade på ett nytt sätt synareans funktion, genom vad man kallat 'feature extraction'. Detta särdrag var till för att återrepresenteras i andra kombinationer inom nya steg av informationsbearbetningen annorstädes i cortex.

Hubel och Wiesel och andra forskare har beskrivit andra specifika särdrag av 'feature extraction', men avsikten här är ju blott att referera principiella framsteg inom modern neurofysiologi och inte att ge en bild av alla de arbeten som ägnats synbarken. Liksom ögats retina är också huden en informationsyta, och det har därför tätt sig naturligt att även analysera dess projektioner inom det sensoriska barkfältet. I själva verket var Vernon Mountcastle, fysiolog vid Johns Hopkins universitetet i Baltimore, den första att i samarbete med Oxfordhistologen T.P.S. Powell beskriva neuronala kolumner i det sensoriska barkfältet. Dessa representerade olika undergrupper av känseln som t.ex. beröring, tryck och ledförnimmelser. Deras arbete publicerades redan år 1959.

Det vore orättvist att i detta sammanhang utelämna Ramón y Cajals fundamentala observation att cortex verkligen har en anatomiskt iakttagbar radial strållighet, sedermera bekräftad av hans elev Lorente de Nó, som i den föreliggande litteraturen ensam fått äran av denna upptäckt. Först under senare tid har sålunda en funktion kunnat tillskrivas detta radialelement. Fysiologerna hade dessförinnan ägnat sitt huvudintresse åt förbindelserna i sidled och åt de stora pyramidcellerna i det motoriska barkfältet.

Man kan fråga sig hur ingångssidans afferens jämför sig med totalantalet in-  
terna förbindelser. En beräkning ger in-

flödet ca  $10^6$  nervtrådar, medan de inre banornas antal säkerligen är minst 100 gånger större. Alf Brodal i Oslo har påpekat att varje ort i hjärnan har en potentiell förbindelse med varje annan ort. Allt tyder på att självstimulering inom hjärnan är dess viktigaste funktion. Det måste sålunda finnas ett otal strukturer som ännu inte upptäckts. Mountcastle och hans grupp har arbetat på detta område med stora mikroelektrodundersökningar i parietalloben hos apor.<sup>1</sup> Där fann man neuron som på något sätt var engagerade i bedömningen av huruvida en avsedd rörelse skulle vara meningsfull eller inte. Cellen svarade med anticipation av den förväntade rörelsen bara om den från apans synpunkt var värd att utföras. Andra neuron hade egenskapen att bara svara på fovealt lokaliserade stimuli belägna inom en armlängds avstånd från djuret. På sådana retningar svarade apan enbart om föremålet väckt dess intresse. Det tycks sannolikt att 'intresse för ett föremål' är en kvalitet som nära berör medvetandet. Dess cellulära organisation är fortfarande obekant, men det verkar osannolikt att ett enhetligt medvetande normalt skulle kunna fungera utan att integreras genom impulstrafiken i corpus callosum.

#### IV

Inom de elektrofysiologiska arbetslinjer som här har refererats, har man under det senaste decenniet sökt samarbete med histokemin i dess olika former. Detta sker naturligtvis helt i linje med att neurofältet i alla tider befruktats av intim kontakt med nervhistologin. Såsom vi sett byggde Sherrington sin utveckling av neurofysiologins begreppsvärld på samtidens anatomiska forskning och hela sin tid följde han noggrant med Cajals förebildliga undersökningar. Själv var han uppvuxen med mikroskopet som sitt förnämsta arbetsredskap, och hans sista bidrag till laboratorieforskningen var en studie med Sybil Cooper över rygg-

<sup>1</sup> Hans elev J. Hyvärinens förtidiga död efter en mycket vacker insats på detta område var en stor förlust för fysiologin i Finland.

märgens »border cells». Elektronmikroskopet har i våra dagar kraftigt stimulerat cellforskningen, särskilt den neurofysiologi som här ovan kallats 'vertikal' till sin inriktning.

I förgrunden inom histokemin finns den svenska skola, som byggdes upp på basen av ett arbete av Bengt Falck och N.-Å. Hillarp år 1959, vari det påvisades att katekolaminer kunde lokaliseras med en fluorescensfärgningsmetod av oskattbart värde inom transmittorforskningen. Ulf von Euler som fann noradrenalinets roll som signalsubstans yttrade därom, att det senare samarbetet med Hillarp gav hans forskning en ny inriktning. Tack vare utvecklingen av fluorescensmetodiken finns nu ett histokemiskt lokaliseringsskunnande. Som exempel på betydelsen av sådan forskning kan nämnas den dopaminergiska banan från substantia nigra till neostriatum.

I det valda exemplet har ju histokemin knutit an till den kliniska forskningen kring Parkinsons sjukdom, men ofta saknar den histokemiska identifieringen av ett cellkomplex och dess synaptik ett dylikt perspektiv. Ofta kan då elektrofysiologiskt samarbete ge en föreställning om den funktionella betydelsen av det histokemiska fyndet. Histokemin är ju till sin natur en variant på vad som kallas 'chemical labeling', kemisk märkning, och vad det handlar om skall belysas med två exempel. Det ena avser Gaba (gamma-amino-butyrtsyra), som efter hårt arbete av neurofysiologer, histologer och neurofarmakologer klart visats vara en ledande signalsubstans för utlösning av neuronal hämning, särskilt grundligt studerad i cerebellum. Därmed har man alltså funnit en nyckel till lokalisering och funktionell analys av inhibition i neuron.

Det andra exemplet är en undersökning publicerad 1984 av Margaret Livingstone och David Hubel, som i apans area striata färgat neuron med mitokondrienzymet cytokromoxidas- och därvid funnit vad de kallat »blobs» (färgfläckar) särskilt i andra och tredje skiktet av cortex. Dessa färgfläckars neuron var inte orienteringskänsliga, trots att de befann sig i en orienteringskänslig omgiv-

ning. Mikroelektrodstudierna klarlade att dessa egendomliga neuronala 'blobs' företedde specifika färgkänslighetsmönster. Utan denna undersökning med elektrofysiologisk metodik hade de förblivit rena kuriosa. Med stor pregnans visar detta exempel på värdet av det samarbete som här förespråkats. För detta kan förutspås en stor framtid.

Kopplingen till beteendeforskningen eller till kliniken, som t.ex. när det gäller endorfiner, somatostatin m.m., har lett en del biokemiker till uppfattningen att den på elektronik grundade fysiologin, numera blivit överflödig. Mina iakttagelser hänför sig till Sverige. Man vill här lägga tyngdpunkten på allmän neurobiologi och förbise den klarläggning av de nervösa processernas organisation som neurofysiologin eftersträvar i sin inriktning på analytisk precision. Någon universell anslutning har inte denna inställning. Vid de stora 'Neuroscience Meetings' som årligen avhålls i Förenta Staterna är deltagarantalet flera tusen personer, varav några tusen arbetar med elektrofysiologisk teknik. Denna kombineras ofta med studiet av ett otal nya signalsubstanser av typen aminosyror och peptider, vilkas olika roller och samverkan i sista hand kräver elektrofysiologisk utredning.

Det främsta problemet i neurofysiologisk grundforskning av den integrativa typ som här behandlats är evigt och oförändrat. Det gäller att förstå hur nervösa förlopp är organiserade, hur retning och hämning begagnar sig av neuronkombinationer och deras olika signalsubstanser för att åstadkomma nya synteser. Lösenordet för denna skapande kreativitet är organisation. Inom motoriken är hjärnans kreativitet särskilt påfallande. Inom några ögonblick kan helt nya rörelser viljemässigt utlösas, och med någon övning kan komplexa kombinationer av samverkande muskler minutiöst kontrolleras inom en tidsskala av några millisekunder. På detta arbetsområde har analysen av motoriska kontrollsystems organisation nått mycket långt, och framstegen har letts av mikroelektrodstekniken, de senaste åren med ett inslag av datorer.

## V

Klinikern som mött sådana neurofysiologiska metoder som elektroencefalografi (EEG) och elektromyografi (EMG) frågar sig måhända om arbetet inom dessa två områden redan helt stannat kvar i rutinens grepp. EEG hade aldrig någon riktig framgång som lokaliseringsinstrument för neurokirurgen men har varit värdefullt i epilepsidiagnostiken, särskilt för diagnos av temporallobsepilepsier. Lokalisering av malformationer i hjärna och ryggmärg har ju nu till sitt förfogande de datortomografiska hjälpmedel som blott står till buds på de rikaste centralsjukhusen. Men även EEG har haft sin miljonrullning i form av datoriserad frekvensanalys av potentialbilderna. Svårigheten har tidigare varit att EEG:s potentialbild inte kunnat analyseras emedan den innehåller för mycket samkörd information, inte för litet. Häri har skett en förändring.

När svårigheterna nu kunnat bemästras, har EEG kvar sin stora fördel att inte kräva någon form av invasion, som t.ex. både PET och blodfördelningsmetodiken. Frank Duffy vid Harvard har infört datoriserad spektralanalys av EEG lokaliserad till 20 elektroder på huvudet. Parallellt med denna löper en summering av de lokala effekterna enligt Fourieranalys med en för ändamålet utarbetad algoritm. Därmed fås skarpt lokaliserade bilder av stort praktiskt intresse, tyvärr, som sagt, till en mycket hög kostnad.

Som exempel kan man ta Duffys undersökning av dyslexier. Det gäller då att välja en patient som verkligen är dyslektisk, men i många andra avseenden normalt begåvad, ofta till och med överbegåvad i matematik eller bildgestaltning. Det finns ju läs- och skrivsvårigheter som inte beror på denna specifika anomaly (hos kanske 4–6 % av en befolkning). Hos en dyslektiker visar Duffys bilder (i färg) en helt annan fördelning av maxima än den hos normalt läsande. Duffys val av bl.a. dyslexi hänger samman med att Harvardkollegan Albert Galaburda haft fyra dyslektikers hjärnor till analys. Alla företedde dysplasier i vänstra presylviska regionen och alla saknade också den normales vänster-

sidiga förstoring av planum temporale. Denna normala asymmetri upptäcktes av den nyligen hastigt avlidne Harvard-professorn Norman Geschwind. Tillsammans med Galaburda hann han dock dessförinnan publicera symposiet *Cerebral Dominance* (1984). På Duffys teknik finns det allt skäl att ställa förväntningar på sikt.

Elektromyografen fick stor betydelse när Eric Kugelberg visade hur man med dess hjälp kunde differentialdiagnostisera centrala och perifera skador. Ännu känsligare registreringsmetoder har senare utvecklats i Uppsala på Akademiska Sjukhuset. Bland de största tekniska erövringarna för mikrotekniken i humanfysiologin är dock Karl-Erik Hagbarths och Åke Vallbos direktavledning från hudens sinnesnerv, där man till och med nått fram till enskilda trådar. Därutöver har man med samma metodik lyckats registrera sympatikus' impuls- trafik.

En klinisk tillämpning av s.k. 'evoked potentials' (EP) har de senaste tio åren visat sig nyttig i oftalmologin. Det normala elektroretinogrammet (ERG) domineras starkt av det vidsträckta perifera seendets stavar. I synbarken är däremot den minimala fovean ca 10 000 gånger förstörd, varför man med EP får fram det ledande centrala seendet (tappar). Med hjälp av detta har stora teoretiska undersökningar gjorts, t.ex. under ledning av Eberhard Dodt vid Frankfurt a/M:s ögonklinik. Det normala elektroretinogrammet kan numera också kompletteras med ett formkänsligt ERG, som utlöses av kontrastrika svart-vita mönster och härrör från retinaskikten i närmaste kontakt med gangliecellerna. Både EP och kontrast ERG kräver upprepad retning i och för elektronisk summering av de svaga potentialer de ger upphov till.

## VI

Det är inte lätt att inom vetenskapen se framåt. Nya upptäckter kan kasta om alla prognoser, såsom t.ex. datoriseringen gjort genom att möjliggöra en tillräckligt avancerad frekvensanalys av EEG, eller fluorescensfärgningen och mikroelektroden, för att ge några exempel på sådant som tycktes osannolikt innan det kunde förverkligas. Ändå är det rimligt att våga förmoda att kemisk märkning i förening med mikroavledning skall vara riktgivande inom den närmaste framtiden, likaså de metoder som grundar sig på datorisering.

Den forskning som här kallats 'vertikal' och som strävar till att fördjupa analysen av cellprocesserna med kemiska och fysikaliska metoder kan för den kliniskt orienterade läsaren av dessa rader synas var en l'art-pour l'art -sysselsättning. Men min tro är nog att denna forskning förr eller senare kommer den integrativa analysen till mötes i någon central fråga. Det finns ju nu på detta område den helt nya 'patch clamp' tekniken, som mäter de individuella synapsernas jonströmmar och därför kommer att få sista ordet när det gäller att differentiera olika signalsubstansers verkningar. Man bör alltid erinra sig Benjamin Franklins svar när någon vid en ballonguppstigning i Paris frågade vad sådant kan vara bra till: »Vad kan man säga om ett nyfött barn?»

**Ragnar Granit**

DEVELOPMENT AND PROBLEMS  
OF NEUROPHYSIOLOGY

**Ragnar Granit**

*Nobelinstitutet för neurofysiologi  
Karolinska institutet  
S-104 01 Stockholm*