

In vroeger tijden werd onvoorspelbaar gedrag gezien als een van de belangrijkste kenmerken van en voor leven. Als gevolg daarvan werden grillige verschijnselen die in de niet-levende omgeving voorkwamen vergoddelijkt, d.w.z. aan (hoger) leven toegeschreven. Tegenwoordig zijn wij in het andere uiterste vervallen. De werkingen van levende organismen worden onderzocht en beschreven alsof organismen weliswaar complexe maar desondanks 'starre' automaten zijn, waarmee ze dan ook dagelijks worden vergeleken. Toevalsprocessen waar men toch op stuit worden meestal als lastig beschouwd en met statistische technieken weggemiddeld. Hoewel deze omslag in de houding tegenover toevalsprocessen betrekkelijk recent moet zijn opgetreden (men vergelijk de problematiek rond de toelatingsloting voor de universiteiten met die rond de loting voor militaire dienst zo'n vijftig jaar geleden) is het niettemin merkwaardig dat de gedachte dat wij niet uitsluitend op basis van vaste regels functioneren nu zo moeilijk ingang vindt, ook in het wetenschappelijke denken. De vraag of echte toevalsprocessen wel of niet bestaan, d.w.z. dat het in het laatste geval 'slechts' zou gaan om verschijnselen die zo complex zijn dat ze in de praktijk het beste met behulp van statistische methoden zijn te bestuderen, is in dit kader niet van belang. Wanneer binnen een bepaald systeem (organisme, een groep organismen) een proces optreedt of aanwezig is waarvan de effecten voor dat systeem zelf niet in detail voorspelbaar zijn en door dat systeem niet in detail beïnvloedbaar zijn, dan noem ik dat proces een toevalsproces. Ook al zou zo een proces voor een buitenstaander geheel kenbaar en voorspelbaar zijn, dan is dat proces toch een toevalsproces, aangezien deze kennis voor het betrokken systeem irrelevant is.

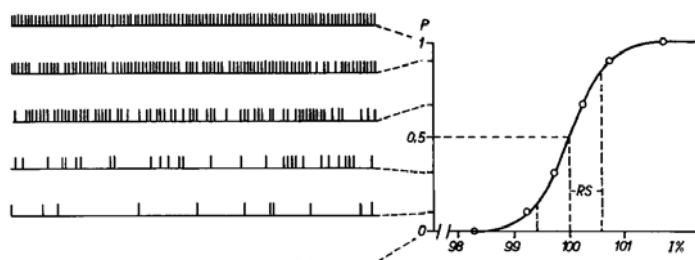
Zonder toevalsprocessen kunnen organismen niet eens bestaan. Het bewijs is eenvoudig. Het transport van moleculen is, evenals hun reacties, slechts mogelijk op basis van het bestaan van de Brownse beweging, de onregelmatige, onvoorspelbare beweging van de moleculen die nauw samenhangt met de temperatuur van het systeem. Uitschakeling ervan, d.w.z. bevriezing, voert tot de dood.

De overtuiging dat toevalsprocessen ook in andere delen van ons lichaam een essentiële rol spelen, met name in het zenuwstelsel, leidde tot het ontstaan van wat nu de Leidse reisgroep is en vormt nog steeds de grondslag van haar activiteiten. In het kader van een geheel andere vraagstelling werd in 1957 op het Nederlands Centraal Instituut voor Hersenonderzoek te Amsterdam door ondergetekende een onregelmatige fluctuatie in de elektrische respons van zenuwvezels (de actiepotentiaal) op elektrische prikkels waargenomen en vervolgens bestudeerd (Fig. 1).

Hoewel de zone waarin dit verschijnsel optreedt bij de bestudeerde zenuwvezels smal is, is deze fluctuatie door het alles-of-niets karakter van de 0,1 V grote actiepotentiaal erg duidelijk. Dit moest door vele zenuwfysiologen zijn waargenomen en zeker de ook bij sterkere prikkels nog aanwezige fluctuatie in de latentie: het tijdsverloop tussen het begin van de stimulus en het optreden van de actiepotentiaal (Fig. 2).

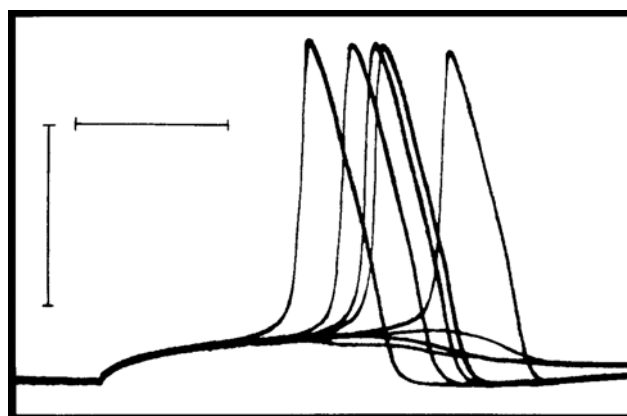
Na veel gezoek bleek dat beide *verschijnselen al in* de dertiger jaren waren gezien en

Figuur 1



Figuur 1: Relatie tussen de sterkte van de herhaaldelijk gegeven prikkel (I, in procenten van de drempelwaarde) en de relatieve frequentie van optreden (P) van een actiepotentiaal. Links staan de responsie-reeksen.
(A. A. Verveen. In: Structure and Function of the Cerebral Cortex, Elsevier, 1960).

Figuur 2.



Figuur 2: Over elkaar geschreven responsies van een zenuwvezel op acht gelijke prikkels. Tijd (horizontaal) 1 msec, spanningsverschil (verticaal) 50 mV. De knik links geeft het begin van de, niet getekende, rechthoekige prikkel (duur: 5 msec). Vijf keer treedt er een actiepotentiaal op, met duidelijk wisselende latenties. Ook de piekwaarde fluctueert. Bij het uitblijven van de actiepotentiaal is een eveneens sterk fluctuerende sub-responsie te zien.
(A.A.Verveen en H.E.Derksen, Proc. IEEE, 1968, 56, 906-916).

bestudeerd. Eerst door Erlanger en Blair in de V.S. (1932-1936) en later door Pecher in België (1936-1939). Daarna werd dit werk volledig vergeten en uit de volgende twee decaden (1940-1960) zijn slechts twee publicaties bekend: een artikel van Erlanger, Blair en Schoepfle uit 1941 en het proefschrift van de Nederlander Van Lier over 'The Ionic Theory of Excitability' uit 1955.

Nu is het uitprepareren van dunne zenuwen en van afzonderlijke zenuwvezels erg moeilijk, terwijl tot voor enkele jaren zowel het verkrijgen als het verwerken van grote statistische reeksen ook bijzonder moeizaam werk was. Maar dit kan de tot voor kort geringe aandacht van de fysiologen voor deze toevalsprocessen niet verklaren.

Reeds in 1952 ontdekten Fatt en Katz dat het chemische overdrachtsproces van een zenuwcel op een spiercel of op een volgende zenuwcel voortdurend actief is. Op onvoorspelbare momenten worden kleine signalen in de ontvangende cel waargenomen, zonder dat er in de voorafgaande cel signalen aankomen. Zij verklaarden dit door aan te nemen dat de aanvoerende cel op onregelmatige tijdstippen een pakketje (quant) zgn. overdrachtmoleculen loslaat, die de ontvangende cel elektrisch actief maken. Het bleek toen, dat de aankomst van een signaal een sterke toename van de kans op het loskomen van zo een quant per eenheid van tijd veroorzaakt. Dit verschijnsel trok sterk de aandacht omdat uit de studie ervan veel gegevens over het mechanisme van de signaaloverdracht werden verkregen. Het kansproces zelf werd echter vrijwel verwaarloosd. De mogelijke consequenties ervan voor de signaalverwerking komen ook nu nog steeds niet of nauwelijks ter sprake. Toch liet Hunt al in 1955 zien dat een onder gelijke omstandigheden bij herhaling opgewekte peesreflex bijzonder sterke onregelmatige variaties in de uitslag vertoont (Fig. 3).

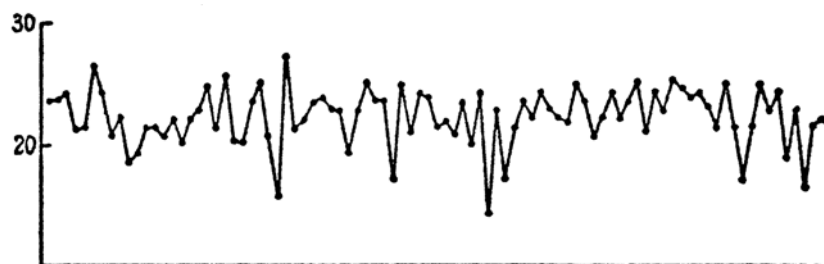
De praktijk fluctuaties juist uit de gegevens weg te werken en de verkregen gemiddelde waarde of functie meer aandacht te geven dan het gedrag van de fluctuaties zelf* kan voeren tot de (onbewuste) opvatting dat gemiddelden belangrijker zijn dan fluctuaties. Deze houding heeft bijv. tot gevolg dat men er gemakkelijk toe komt te denken dat ook in het zenuwstelsel alle fluctuaties worden weggewerkt. Uit het bovengenoemde werk volgt echter, dat het (en ook ons eigen) zenuwstelsel werkt op de basis van de modulatie van kansprocessen. De gedachte, dat dit echter ook betekent dat wij onze wijze van denken over deze processen moeten herzien, is bepaald nog geen gemeengoed.

Alle gepraat over de zgn. waarde vrijheid van de wetenschap ten spijt hebben wij hier een prachtig voorbeeld van de rol die vóór-wetenschappelijke standpunten in het wetenschappelijk onderzoek spelen. Ook bij ondergetekende, die er steeds van is uitgegaan dat toevalsprocessen een essentiële rol spelen in ons functioneren. Zij het dan wel in die zin dat de herformulering ervan in de vorm van vraagstellingen tot onderzoeken voerde.

Zonder de steun van Van der Tweel in Nederland en van McCulloch in de V.S. zou

* Voor enkele wetenschapsgebieden zoals de fysica en de astronomie is het hier gestelde niet van toepassing en wordt ruis-onderzoek al heel lang toegepast.

Figuur 3.



Figuur 3: Het gedrag van de grootte (verticaal) van een reflex, uitgezet tegen de tijd (horizontaal). Herhaalde stimulatie met een constant gehouden elektrische prikkel.
(C. C. Hunt, J. Gen. Physiol., 1955, 38, 801-811).

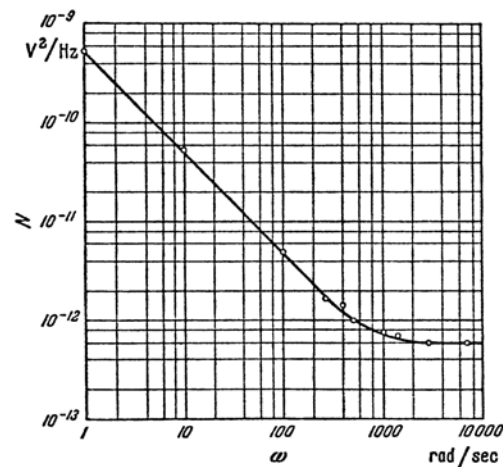
in de beginperiode het blijven werken vanuit deze gedachten onmogelijk zijn geweest. Deze steun had tot gevolg dat na het onderzoek van de prikkelbaarheidsfluctuaties zoals deze in de *responsen* tot uiting komen, de vraag naar de *oorsprong* van deze processen kon worden gesteld. Eerst samen met Ten Hoopen, in Utrecht, aan elektronische modellen van zenuwcellen (zgn. simulatie-onderzoek, 1961). Hieruit volgde onder meer dat directe metingen van de, toen nog hypothetische, elektrische membraanruis moesten worden ontworpen. In 1962 werd het internationale fysiologencongres in Leiden gehouden. In het programmaboek stonden *twee* voordrachten over onregelmatige fluctuaties in zenuwcellen (neuronen) vermeld, beide uitmondend in de vraag naar de oorsprong van deze processen. Eén (van ondergetekende) over de zenuwvezels. De andere voordracht ging over een waargenomen verschil in gedrag tussen echte en nagebootste neuronnetwerken. Een verschil dat moest berusten op de aanwezigheid van nog onbekende ruisbronnen in de echte neuronen. Mirabile dictu, de spreker bleek een fysicus te zijn die onder de rook van Amsterdam werkte: Hans Derksen, van het fysiologisch laboratorium te Leiden. Na een jaar van overleg bleek ons dat metingen wel erg moeilijk maar toch technisch mogelijk moesten zijn. Besloten werd de aandacht vooreerst te concentreren op het meest eenvoudige deel van een neuron, de zgn. knoop van Ranvier in de zenuwvezel, een uitloper van deze cel. Dit is een dunne kabel, die bestaat uit een lange cilindervormige celmembraan. Deze scheidt twee elektrolytoplossingen van verschillende samenstelling. Een 'pomp' in de membraan houdt de verschillen (buiten veel natriumionen, binnen veel kaliumionen) in stand. In 'rust' is de membraan meer permeabel voor kaliumionen dan voor natriumionen, waardoor er een elektrisch spanningsverschil van circa -70 mV over de membraan komt te staan (binnen negatief t.o.v. buiten). Een signaal wordt voortgeplant doordat een kleine verandering van deze spanning (tot ca. -50 mV) de membraanpermeabiliteit voor natriumionen sterk vergroot t.o.v. die voor het kalium. De spanning

slaat dan kortdurend om tot ca. +30 mV. Dit vindt plaats op kleine onderbrekingen in de isolatiemantel die om de kabel ligt, de zgn. knopen van Ranvier. Het ca. 0,1 V sterke signaal plant zich voort door van onderbreking naar onderbreking te springen. Met de isolatiemantel mee is zo een vezel ten hoogste 20 μm dik. In zo een onderbreking is de naakte kabel over een lengte van 0,5 tot 1 μm zichtbaar. De diameter is ca. 5 μm en het totale membraanoppervlak is van de orde van grootte van 10 μm^2 .

In 1964 kon van deze membraan voor het eerst de elektrische ruisspanning — de onregelmatige fluctuaties in de elektrische spanning over deze membraan — worden gemeten. Door deze fluctuerende spanning na versterking door een bank met filters van verschillende resonantiefrequenties te sturen, en vervolgens voor elk filter te kwadrateren en te middelen, kon de intensiteit ervan per frequentie(bandje) worden gemeten. De werkelijke uitvoering van de meting is veel ingewikkelder, maar dat doet hier niet ter zake.

Het ruisspectrum, de relatie tussen deze intensiteiten en de bijbehorende frequenties, bleek van het 1/f (één over f) type te zijn: de intensiteit is omgekeerd evenredig met de frequentie (Fig. 4).

Figuur 4



Figuur 4: Het spectrum van de membraanruis bij de rustmembraanpotentiaal (ca -70 mv). Dubbel-logaritmische grafiek van de intensiteit (N) vs. de frequentie (in radialen $\omega = 2\pi f$). De curve valt lineair af (1/f ruis) en gaat over in een frequentie-onafhankelijk deel (witte ruis). (A.A. Verveen en H. E. Derksen, Kybernetik 1965, 2, 152-160).

Bij hogere frequenties verdween deze ruis in witte ruis, d.w.z. ruis waarvan de intensiteit

per frequentieband constant is. De gedachte met behulp van dit type metingen statistische modellen voor de functie van de zenuwmembraan te ontwikkelen en te toetsen, was helaas niet uitvoerbaar. Ons bleek namelijk dat dit type ruis weliswaar veel voorkomt en in verschillend gearde systemen, maar dat er geen algemene theorie voor aanwezig was (en nu nog niet is), in tegenstelling tot andere ruistypen. Door met chemische stoffen te werken die specifiek bepaalde ion transport systemen uitschakelen, kon echter wel worden aangetoond, dat deze ruis samenhangt met activiteiten van het transport systeem voor kaliumionen, het systeem dat zorgt voor het 'uitgaan' van de actiepotentiaal. Ondanks het gevoelige verlies door het overlijden van Hans Derksen in 1969 kon het team door blijven werken, doordat een staflid, Siebenga, er zich bij aansloot, door de medewerking van buitenlanders die hier gedurende een of meer jaren werkten - Schick (V.S.), Stevens (V.S.), Poussart (Canada), DeFelice (Canada, nu in de V.S.) en Anderson (V.S., nu in Engeland) -, door medewerkers van Z.W.O., zowel op technisch gebied (Ter Keurs Sr., later De Vos) als wetenschappelijk (Van den Berg, Van Binsbergen), evenals door de inzet van de technische staf, die veel apparatuur moest ontwerpen en bouwen, en, recent door de aantrekking van een theoretisch fysicus (De Goede) in de staf.

In deze jaren werd de meetopstelling verfijnd. Toen werd gevonden dat de membraanruis van karakter veranderde na verandering van de membraan potentiaal: er waren méér processen aanwezig. Vandaag zijn er in de membraan van de knoop van Ranvier tenminste zeven (!) verschillende ruiscreërende processen gevonden. Het betreft hier drie verschillende 1/f ruisen, respectievelijk gerelateerd aan het kaliumtransport systeem, aan het natriumtransport systeem (dat zorgt voor het 'aangaan' van de actiepotentiaal) en aan een 'indifferent' ionsysteem (in feite het zuiver ohmse deel van de membraanstroom). Voor de kalium en natriumsystemen is de intensiteit van de 1/f componenten gerelateerd aan de mate van activiteit van deze systemen. Meer is er nu niet over te zeggen, hoewel het werk van Hooge en medewerkers uit Eindhoven (o.a. over de zgn. spreading resistance, 1970) en de uitwerking van de theorie van Heiden (over niet-Poisson reeksen, 1969) door Schick tijdens zijn verblijf in Leiden (1972/73) aanknopingspunten vormen voor nader onderzoek van dit reistype. Ook de toevallig gedane ontdekking, in 1971, dat de zandloper 1/f ruis vertoont geeft ons hoop.

In de zandloper stromen korrels door een nauwe porie naar beneden en lucht stroomt naar boven. Dit proces is ingewikkeld door de grote aantallen korrels en alle interacties daarbij, maar bevat geen 'mysterieuze' componenten.

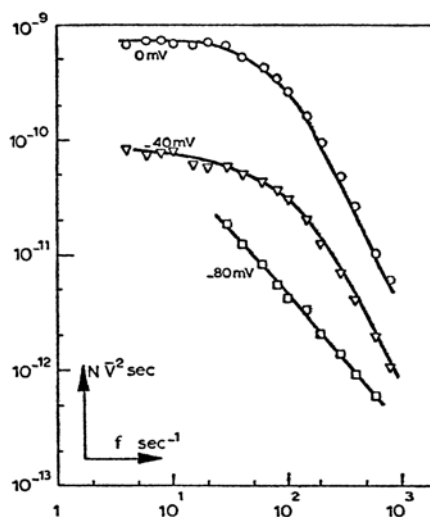
Tijdens zijn sabbatsjaar in Leiden leidde Stevens (1969) op basis van de beschrijving van de zenuwvezelactiviteit die in 1952 door Hodgkin en Huxley was gegeven af, dat er tenminste één zgn. Lorentzianse ruiscomponent moest zijn, gerelateerd aan het kaliumstroom:

$$S(\omega) = \frac{C}{1+(\omega\tau)^2}$$

Hierin is de ruisintensiteit $S(\omega)$ als functie van de frequentie ω gegeven, waarbij de constante C en de tijdconstante τ van de membraanspanning afhangen.

Deze ruis is wit (d.w.z. frequentie onafhankelijk) voor lage frequenties $\omega \ll \tau$ en valt kwadratisch af voor $\omega \gg \tau$. In 1970 werd deze component door Siebenga en medewerkers inderdaad gevonden (Fig. 5).

Figuur 5



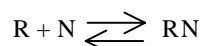
Figuur 5 : Verandering van de membraanpotentialia vanuit de rust waarde (-80 mV) naar -40 en 0 mV (depolarisatie). Het ruisspectrum verandert van karakter. In rust is het van het $1/f$ type.

Bij depolarisatie komt er een sterke Lorentz-ruis component bij. Deze is wit bij lage frequenties en valt bij hogere kwadratisch af.

(Naar E. Siebenga, J. de Goede en A. A. Verveen, Pflugers Arch. 1974, 351, 25-34).

Zij is gekoppeld aan het kalium transport systeem, maar het gedrag wijkt af van het voorspelde, o.a. doordat τ niet duidelijk van de membraanspanning afhangt. Voor dit type ruis kunnen hanteerbare modellen worden gegeven, op basis waarvan uitspraken zijn te doen over de aantallen transportsystemen ('kanalen' per μm^2 membraan en over de geleidbaarheid van zo een 'kanaal' (1971). Inmiddels ontstonden elders ook groepen die de membraanruis bestuderen, o.a. rond de genoemde oud-medewerkers. Fishman (1972) en DeFelice en medewerkers (1974) vonden in zenuwvezels van de inktvis Lorentz-ruis van het kaliumstelsel die klaarblijkelijk wél voldoet aan de theorie, waarmee een interessant probleem is ontstaan. Recent (1974) is door Van den Berg en medewerkers een Lorentz-ruis component gevonden die aan het Na^+ -transport systeem is gekoppeld en waarschijnlijk wel in overeenstemming is met afleidingen op basis van de H.H.-vergelijkingen, terwijl berichten uit de V.S. (DeFelice en medewerkers) eveneens in deze

richting wijzen. Ook voor de synaps is Lorentz-ruis ontdekt, die hier door de overdrachtsstof wordt opgewekt (Katz en Miledi, 1970; Anderson en Stevens, 1972). Hiermee zijn niet alleen de aantallen kanalen en hun eigenschappen te beschrijven, maar tevens de kinetiek van de reacties die op deze kanalen aangrijpen



waarbij R het reagens is dat de kanalen N in de open toestand RN brengt. Met behulp van ruismetingen kan dus onderzoek worden gedaan naar de gedetailleerde werking van membraanactieve stoffen. In Leiden wordt door Moolenaar op basis van deze gedachte onderzoek aan membranen van o.a. kankercellen ontwikkeld.

Tenslotte moeten nog twee ruiscomponenten worden genoemd: de hoogfrequente witte ruis, die waarschijnlijk sterker is dan de witte thermische 'basis'-ruis en een bij grotere membraanspanning optredende uiterst onregelmatige component die wij gezien haar karakter 'burst'-ruis noemen. Het onderzoek aan deze componenten moet in feite nog beginnen, omdat eerst de aan de natrium- en de kaliumsystemen gekoppelde ruisen moeten worden bekeken. Een gedetailleerd overzicht, o.a. ook voor de theorie, is recentelijk verschenen (A.A. Verveen & L. J. DeFelice, Membrane Noise. Progr. Biophysics Mol. Biology 28, 1974, pp. 189-265).

De oorspronkelijke vraag naar de relatie tussen toevalsprocessen op membraanniveau en de opwekking van de signalen waarmee het zenuwstelsel werkt blijft voorlopig nog op de achtergrond. Maar daar staat tegenover dat de studie van al deze membraanruisen ons nog veel meer belooft te vertellen over de membranen zelf en over de stoffen die op membranen inwerken.

A.A. VERVEEN
*Laboratorium voor Fysiologie,
 Rijksuniversiteit Leiden*

Verveen, A. A., 1974. Kansprocessen in biologische elementen en systemen.
 In: *Jaarboek 1974, Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk
 Onderzoek ZWO*, pp. 129 –134. Den Haag, ZWO.

Reproduced by the writer with an optical character recognition programme.
 Layout and spelling may, therefore, show slight differences.
 The contents are, however, equal to the original and may not be changed.
 See my signature below.