



# Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

## Fridtjof Nansen som nevrobiolog

---

### MERKESTEINER I NORSK MEDISIN

JAN K.S. JANSEN

Email: [jan.jansen@basalmed.uio.no](mailto:jan.jansen@basalmed.uio.no)

Fysiologisk institutt

Postboks 1103 Blindern

0317 Oslo

---

Fridtjof Nansen (1861 – 1930) begynte sin fireårige karriere som nevrobiolog ved Bergens Museum i 1882. I hans doktoravhandling beskrives nervesystemets mikroskopiske oppbygning hos utvalgte grupper av primitive dyr. Nansen erkjennes i dag som en av de vesentlige bidragsytere til etableringen av nevrodoktrinen. Denne har vært en vesentlig rettesnor i nevroforskningen like frem til vår tid, og mer enn noe etablerer den fortsatt hovedprinsippene for nervesystemets virkemåte.

---

Fridtjof Nansen var en usedvanlig og allsidig begavelse. Hans formelle utdanning var beskjeden. Etter å ha avlagt "andenexamen" i realfag ved universitetet drog han på selfangst i drivisen ved Grønland sommeren 1882. Samme høst ble han, 21 år gammel, ansatt som annenkonservator ved museet i Bergen. De tre øvrige søkerne til stillingen var en tollbetjent, et telegrafbud og en farmasøyt.

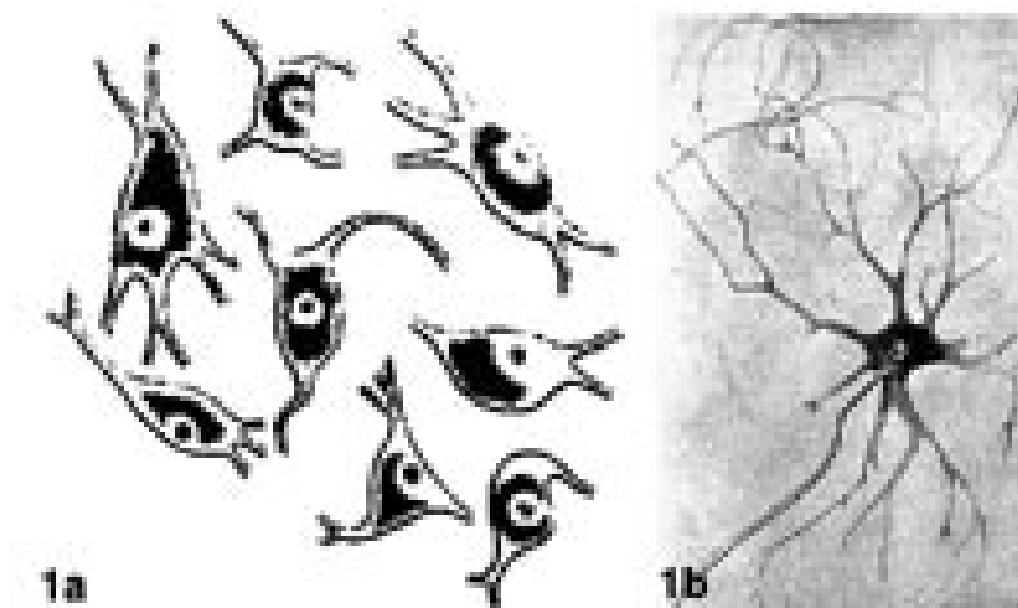
I tillegg til høye ambisjoner og et uomtvistelig engasjement brakte Nansen med seg siste versjon av Zeiss' immersjonsmikroskop til konservatorstillingen i Bergen. Mikroskopet var en gave fra faren. Nansen visste å utnytte instrumentet optimalt i de følgende årene ved museet.

Museumsbestyreren, overlege D.C. Danielssen (1815 – 94) og hans kollega dr. G.H. Armauer Hansen (1841 – 1912) fungerte som Nansens veiledere i forskningsvirksomheten. De var begge høyt respektert for sine bidrag til epidemiologi og lepraforskning. I forbindelse med museet var de mest interessert i systematisk zoologi. Nansen røpet imidlertid snart sin selvstendighet og engasjerte seg i studiet av nervesystemets oppbygning hos utvalgte grupper av lavere dyr. Materialet for slike studier var lett tilgjengelig ved museet og i sjøen omkring Bergen.

I løpet av siste halvpart av 1800-tallet hadde synspunktene på nervesystemets oppbygning og funksjon utviklet seg raskt. I 1830-årene beskrev J.E. Purkinje (1787 – 1869) i Praha de første bona fide-preparater av nerveceller (fig 1a). På 1850-tallet målte H.L.F. von Helmholtz (1821 – 94) hastigheten av signalforplantningen i perifere nerver. Etter vesentlige forbedringer av de aktuelle mikroskopiske teknikkene kunne O.F.K. Deiters (1834 – 63) i 1860-årene presentere vesentlige bedre beskrivelser av nervecellene (fig 1b). Fra de fleste

nerveceller går det flere forgrenede utløpere fra cellelegemet. Alle nervefibrer var utløpere fra nervecellene, og han beskrev to slags utløpere, svarende til dem vi nå kaller aksoner og dendritter. Hver nervecelle har vanligvis ett akson og flere dendritter (1). Nervesystemets oppgave er åpenbart å styre aktiviteten i kroppens ulike organer og med det bidra til effektiv atferd. Hvorledes signalene blir formidlet fra celle til celle i ryggmargen og hjernen, var imidlertid fortsatt et åpent spørsmål (2).

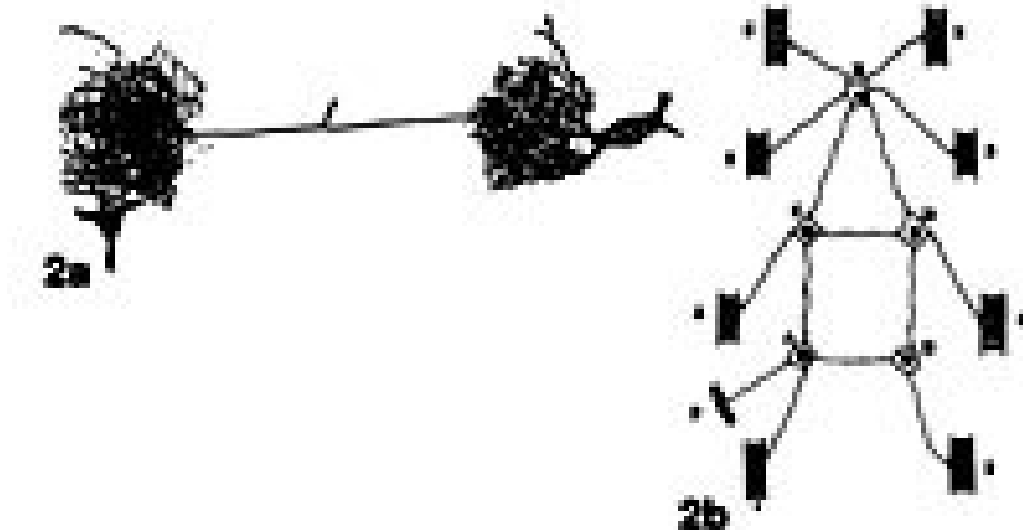
På midten av 1800-tallet var det allerede nokså bred enighet om hovedtrekkene i nervecellenes oppbygning på lysmikroskopisk nivå. Den vanlige oppfatningen var at nervecellene med sine utløpere danner et flettverk av nervebaner som formidler signalene fra sanseapparatene og i siste instans styrer aktiviteten i de ulike effektororganene. Derimot var det en grunnleggende uenighet om hvorledes signalene ble formidlet fra nervecelle til nervecelle i de aktuelle nervebanene. Det dannet seg snart to skoler, og konfliktene disse imellom ble stadig skarpere mot slutten av 1800-tallet.



**Figur 1** a) Nerveceller preparert fra hjernevev av Purkyne\_ i 1835. Bare de proksimale delene av cellenes utløpere er bevart etter prepareringen av vevet. b) Motorisk forhorncelle fra ryggmarg preparert etter osmiumfiksering. Et akson løper direkte i sørvestlig retning. De åtte andre forgrenede prosessene er cellens dendrittløpere. Preparatet er realistisk i en grad som vi knapt kan gjøre bedre i dag (O.F.K Deiters 1865)

Den ene gruppen hevdet at de fineste nervefbergrenene fra en nervecelle simpelthen smelter sammen ("anastomoserer") med neste celle i nervebanen, og at slike anastomoser danner et fint flettverk mellom de fineste nervegrenene (neuropilet eller "dotted substance", som Nansen kalte det). Dette formidler signalene mellom cellene i de ulike banene. Denne oppfatningen ble betegnet som "retikulateorien". Det alternative synet betonet at hvert enkelt nevron var en funksjonell enhet, og at nervegrenene fra én celle var atskilt fra neste celle i banen av en smal spalte på kontaktstedene mellom de to cellene. Denne oppfatningen ble kalt for "nevroundoktrinen" (3).

Toneangivende tilhengere av retikulateorien var J. von Gerlach (1820 – 96) og C. Golgi (1843 – 1926), og slike "retikulære" forestillinger var aktuelle helt frem til 1890-årene (fig 2) (1). Kjente tilhengere av nevroundoktrinen var A. Forel (1848 – 1931) i Basel og W. His (1863 – 1934) i Leipzig, og disse synspunktene fikk stadig større tyngde etter Ramon y Cajals (1852 – 1934) overveldene bidrag fra slutten av 1880-årene.



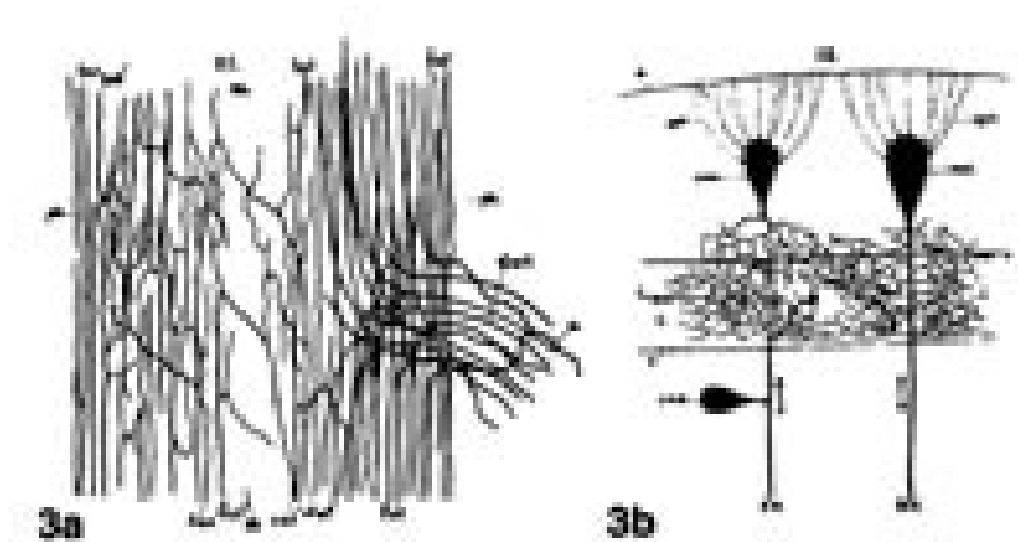
**Figur 2** a) Kontinuitet mellom celleutløpere i nevropilet, som illustrert av Joseph von Gerlach, i 1872, i favør av retikularteorien. Slike koblinger mellom nerveceller er ikke senere observert hos vertebrater. b) Skjematisk diagram av nervenetverk i ryggmargen, som postulert av retikularteorien. Det er lett å se at signalformidling i et slikt system vil være nærmest kaotisk og funksjonelt uanvendelig (1)

I ettertid er det ikke lett å forstå at det tok årtier å komme til enighet om det tilsynelatende enkle spørsmålet. Nå vet vi at spaltene mellom nervecellene på kontaktstedene er så smale at de ligger like på grensen av oppløseligheten for lysmikroskopi. Det er først med moderne elektronmikroskopi at spaltene kan synliggjøres, og vi vet nå at gapet mellom de to membranene på kontaktstedene er på omkring 0,5 nm. Slike undersøkelser identifiserer kontaktområdene mellom cellene. Den kjente engelske nevrofysiologen sir Charles S. Sherrington (1857–1952) i Oxford hadde imidlertid introdusert betegnelsen synapser for de spesialiserte kontaktstedene mellom nervecelleutløperne allerede tidlig på 1900-tallet, lenge før elektronmikroskopien var etablert (4).

## Nansens avhandling

Nansen begynte sine nevrobiologiske studier like etter utnevnelsen til konservator ved museet. Han valgte å undersøke den lysmikroskopiske oppbygningen av nervesystemet hos ulike arter av lavere dyr, dels invertebrater som flatormer, bløtdyr og krepsdyr, dels slimålar, som en representant for de mest primitive virveldyr.

I løpet av en fireårsperiode publiserte han tre artikler med preliminære observasjoner fra ulike arter og til slutt en sammenfattende avhandling (5): *The structure and combination of the histological elements of the central nervous system*. Avhandlingen har 214 sider tekst og 11 planser med illustrasjoner av nervevev fra ulike arter (fig 3). Avhandlingen innledes med en gjennomgang av tidligere arbeider i feltet. Innledningen er på hele 70 sider, med til dels meget kritiske betraktninger i forbindelse med de tidligere arbeidene. Nansen avslutter innledningen med utsagnet: "If we look back at this review of the literature and compare the statements of the various authors with the results of my investigations, it will be seen that in most respects and these are also the principle ones, I can scarcely agree with any of them."



**Figur 3** a) Nansens illustrasjon av den T-formede delingen av sensoriske nervefibrer i oppadstigende og nedadstigende grener når de når frem til dorsalthornet i ryggmargen hos slimålen. Dette er den av hans observasjoner som vakte størst oppmerksomhet, b) Nansens summariske resymé av en refleksbue. Figuren er nærmest en hybrid mellom forholdene hos invertebrater og vertebrater. Pilene viser retningen av signalforplantningen (5) Utsagnet illustrerer ikke minst forfatterens store selvbevissthet. Samtidig viser det totale omfanget av arbeidet en forfatter med et usedvanlig engasjement og arbeidskapasitet. Hans sikre strek og utvilsomme kunstneriske anlegg ser vi i vakre illustrasjoner, risset med sikker hånd av forfatteren på litografiske plater. Hans kunstneriske anlegg ble senere alminnelig kjent fra hans tegninger fra polarekspedisjonene.

Omhyggelig lesing av Nansens avhandling røper også hans nærmest intuitive forståelse av hovedpunktene i nevrodoktrinen, allerede før denne var eksplisitt formulert. Gjentatte ganger i løpet av sin beskrivelse betoner han at det er bare kontakt, ikke anastomoser eller kontinuitet, mellom de aktuelle celleutløperne. For dette blir han nå anerkjent som en av grunnleggerne av dette sentrale synspunktet på nervesystemets funksjonelle struktur. Omtrent samtidig med eller like etter Nansen publiserte August Forel og Wilhelm His, uavhengig av hverandre, arbeider som er blitt stående som grunnlaget for nevrodoktrinen, men debatten mellom de stridende gruppene fortsatte med uforminsket intensitet. Apathy, Bethe og Gerlach var doktrinære "reticularister" og ble støttet av den velrenommerte Camillo Golgi.

I 1890-årene ble tilhengerne av nevronteorien styrket i dramatisk grad av bidragene fra Cajal (6). Med det kom striden over i sin avsluttende fase. Den nådde sitt klimaks ved utdelingen av nobelprisene i Stockholm i 1906. Prisen i fysiologi eller medisin ble delt mellom Cajal og Golgi, de to mest fremtredende talsmenn for henholdsvis nevrodoktrinen og retikulateorien. Deres nobelforesninger ble også partsinnlegg i debatten. I 1906 var imidlertid argumentene i favør av nevrodoktrinen overveldende. Ironien i det hele var at Cajal, som Forel før ham, hadde brukt Golgis sølvkromatmetode og mange av Golgis egne observasjoner i argumentasjonen mot retikulateorien.

## Nevrodoktrinen blir toneangivende

I løpet av første halvdel av 1900-tallet ble det klart at signalformidlingen fra presynaptiske nervefibrer til postsynaptiske nerveceller var av kjemisk natur, basert på såkalte transmittersubstanser. Først identifisert blant disse var acetylkolin og noradrenalin. Slike stoffer produseres av nervecellene, lagres i presynaptiske vesikler og frigjøres i den synaptiske spalten når den presynaptiske nervecellen aktiveres. Transmittersubstanser binder seg til spesielle reseptorer i den postsynaptiske membranen og kontrollerer

ionepermeabilitetene i denne. Etter hvert er det påvist henimot et titall ulike slike transmittersubstanser. Hver av dem forutsetter et eget komplisert biokjemisk apparat for syntese, nedbrytning og eventuelt gjenopptak av substansen. Hver type nervecelle produserer sin spesielle transmitter, og nerveceller karakteriseres gjerne som kolinerge, adrenerge, glutamaterge etc., avhengig av transmitteren. Hver av transmittersubstansene har sine spesifikke reseptorer lokalisert i den postsynaptiske membranen, og de ulike reseptorene for en substans kan føre til ulike synaptiske effekter. Eksempelvis kan acetylkolin gi opphav til aktivisering av den postsynaptiske cellen i skjelettmuskulatur, mens den samme substansen hemmer aktiviteten i hjertemuskulatur fordi disse har en annen type acetylkolinreseptorer. Tilsvarende er tilfellet for nervebaner som benytter en av de øvrige aktuelle transmittersubstansene.

I tillegg til nervecellenes hovedtransmittersubstans har mange nerveceller også såkalte kotransmittere. Disse frigjøres også ved aktivisering av den presynaptiske terminalen. De virker ofte modulerende på transmisjonen. Alt dette bidrar til å illustrere kompleksiteten i signalformidlingen i nervesystemet (3).

Enzymer for syntese, gjenopptak og nedbrytning av transmittersubstanser og reseptorer må være presist lokalisert og dirigert for å opprettholde synapsenes funksjonelle egenskaper. Det hele er blitt et mikromolekylært kjemisk maskineri som må opprettholdes intakt for at nervesystemet skal fungere stabilt. Nevrondoktrinen er imidlertid fremdeles det viktigste utgangspunktet for hele denne senere utviklingen i synet på nervesystemets struktur og funksjon. Herfra stammer også den mer moderne utviklingen av nevro- og psykofarmakologi i den dramatiske ekspansjonsperioden som vi i dag på langt nær kan ane slutten av.

I de avsluttende betraktningene i avhandlingen skriver Nansen i forbindelse med nervecellenes mulige funksjoner: "Is it not possible that they may be the seat of memory? A small part of each irritation producing a reflex action, may on its way through the dotted substance (nevropilet) be absorbed by some branches of the nervous processes of the ganglion cells, and can possibly in one way or another be stored up in the latter." Han fortsetter: "The more complicated the dotted substance is – the more highly is the animal mentally developed – the more intricate becomes the web or plating of nervetubes and fibrillæ in its dotted substance" og endelig "and this web is probably the principle seat of intelligence." I dag, over 100 år senere, kan vi se stor fremsynthet i disse utsagnene. Det er ikke urimelig å regne Nansen med blant pionerene som etablerte grunnlaget for nevrondoktrinen.

---

## LITTERATUR

1. Liddell EGT. The discovery of reflexes. Oxford: Clarendon Press, 1960.
2. Jansen JKS. Fridtjof Nansen og hjerneforskningen ved slutten av forrige århundre. Oslo: Årbok. Det Norske Videnskapsakademi 1982.
3. Sheperd GM. Foundation of the neuron doctrine. Oxford: Oxford University Press, 1991.
4. Sherrington S. The integrative action of the nervous system. New York: Charles Scribner's Sons, 1906.
5. Nansen F. The structure and combination of the histological elements of the central nervous system. Bergen: John Griegs Forlag, 1887.
6. Ramon y Cajal S. Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres. Paris: A. Maloine, 1911.

---

Publisert: 20. januar 2001. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2022. Lastet ned fra tidsskriftet.no 6. oktober 2022.