

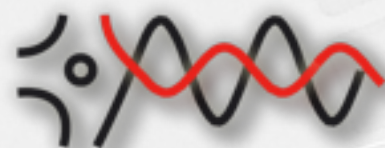
Physiologie

UE1

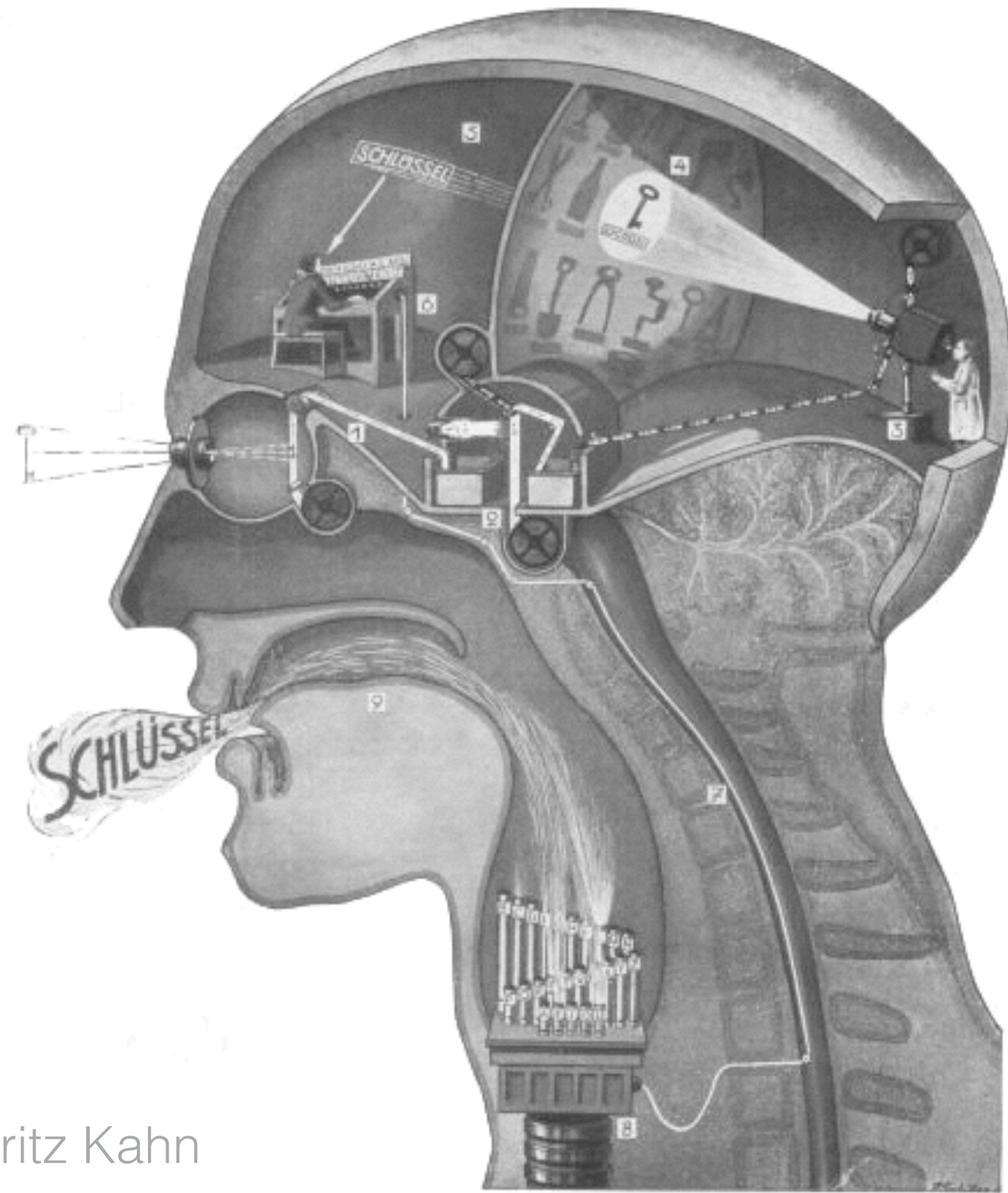
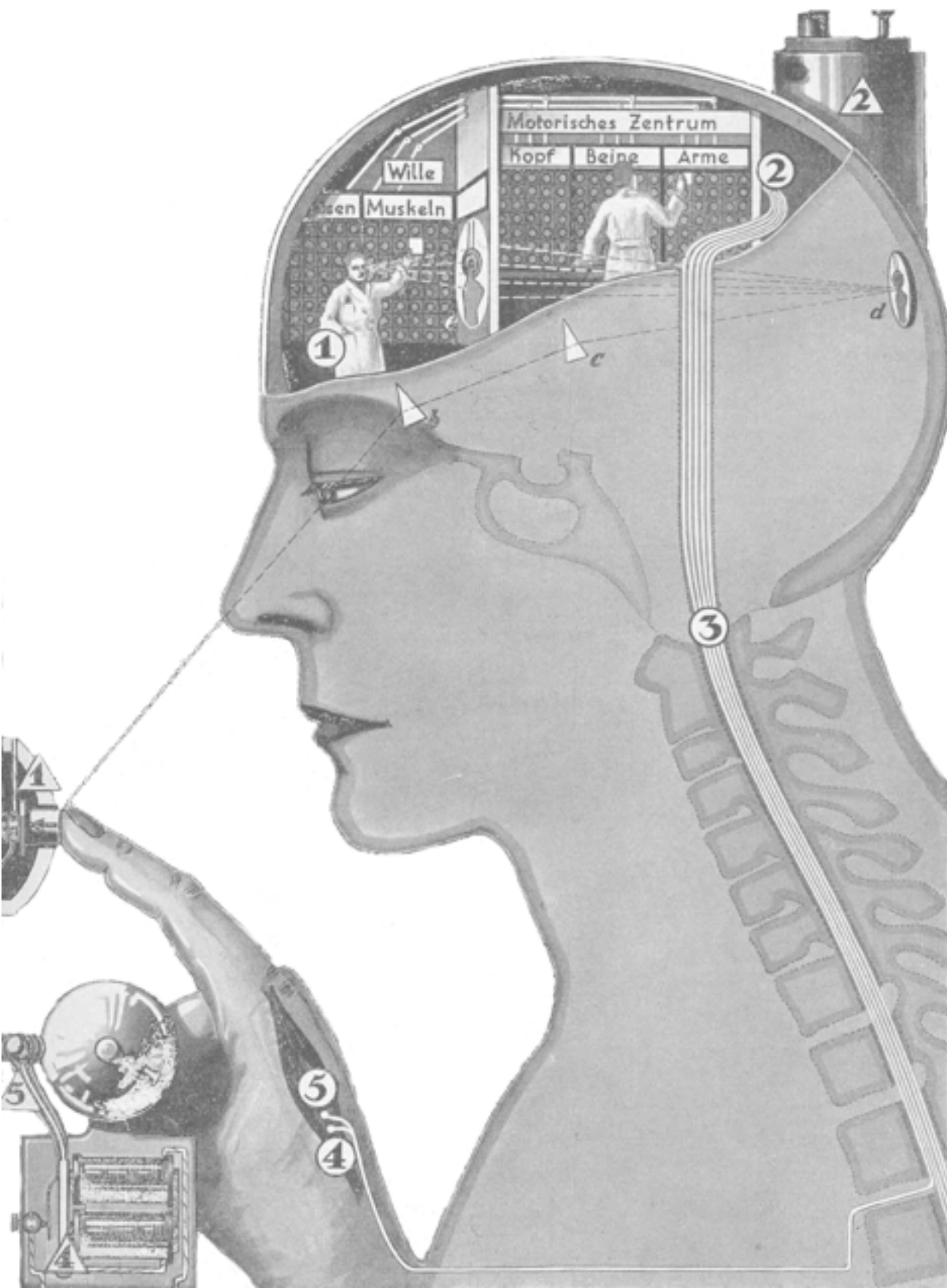
Membranpotenzial, Ionenkanäle und
Leitgeschwindigkeit in Nervenzellen

Fred Wouters

Molekulare & Zelluläre Systeme
Institut für Neuropathology
E-mail: fred.wouters@gwdg.de

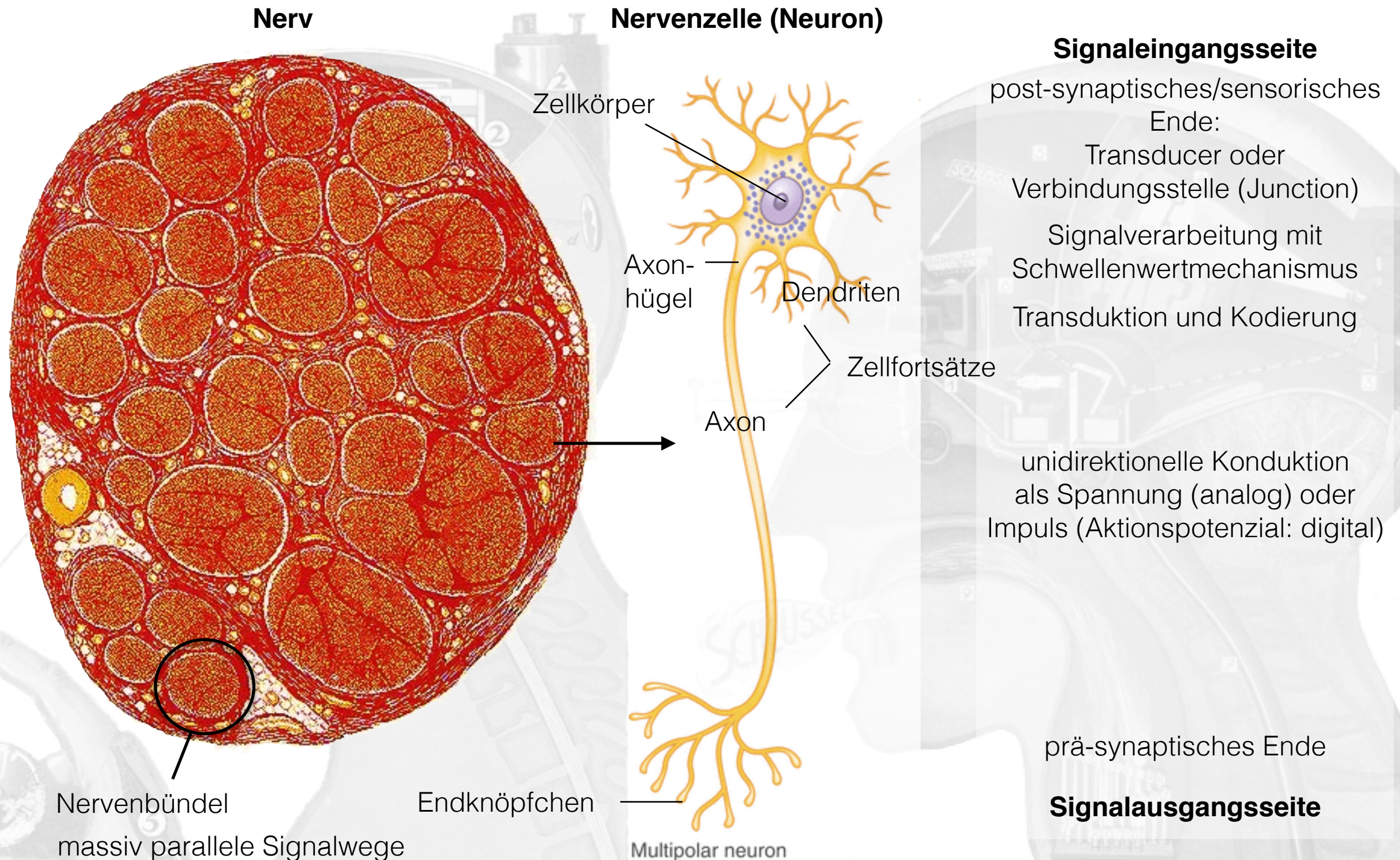


Vom Reiz zum Effekt

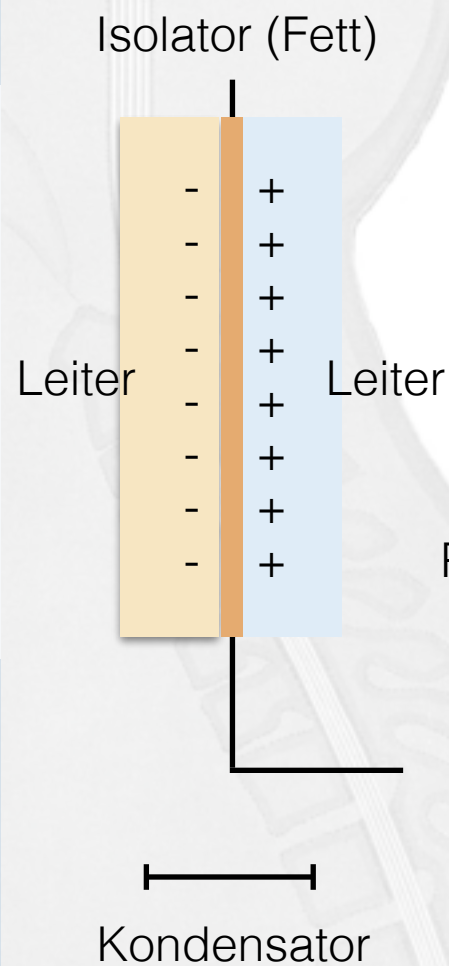
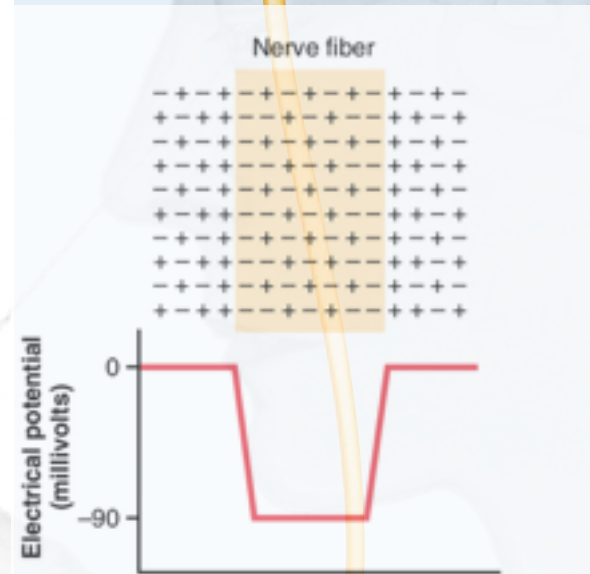


Fritz Kahn

Nervenzellen als Informationsträger



Elektrische und physikochemische Eigenschaften des Neurons



Potenzialdifferenz = -70 mV

$d = 6 \text{ nm} - 2000 \text{ nm}$ (myelinisiert)
 dielektrische Konstante = 7
 Zeitkonstante für Abklingen von Ladung (exponentiell) = 1 ms

Stromleitende ionische Lösungen

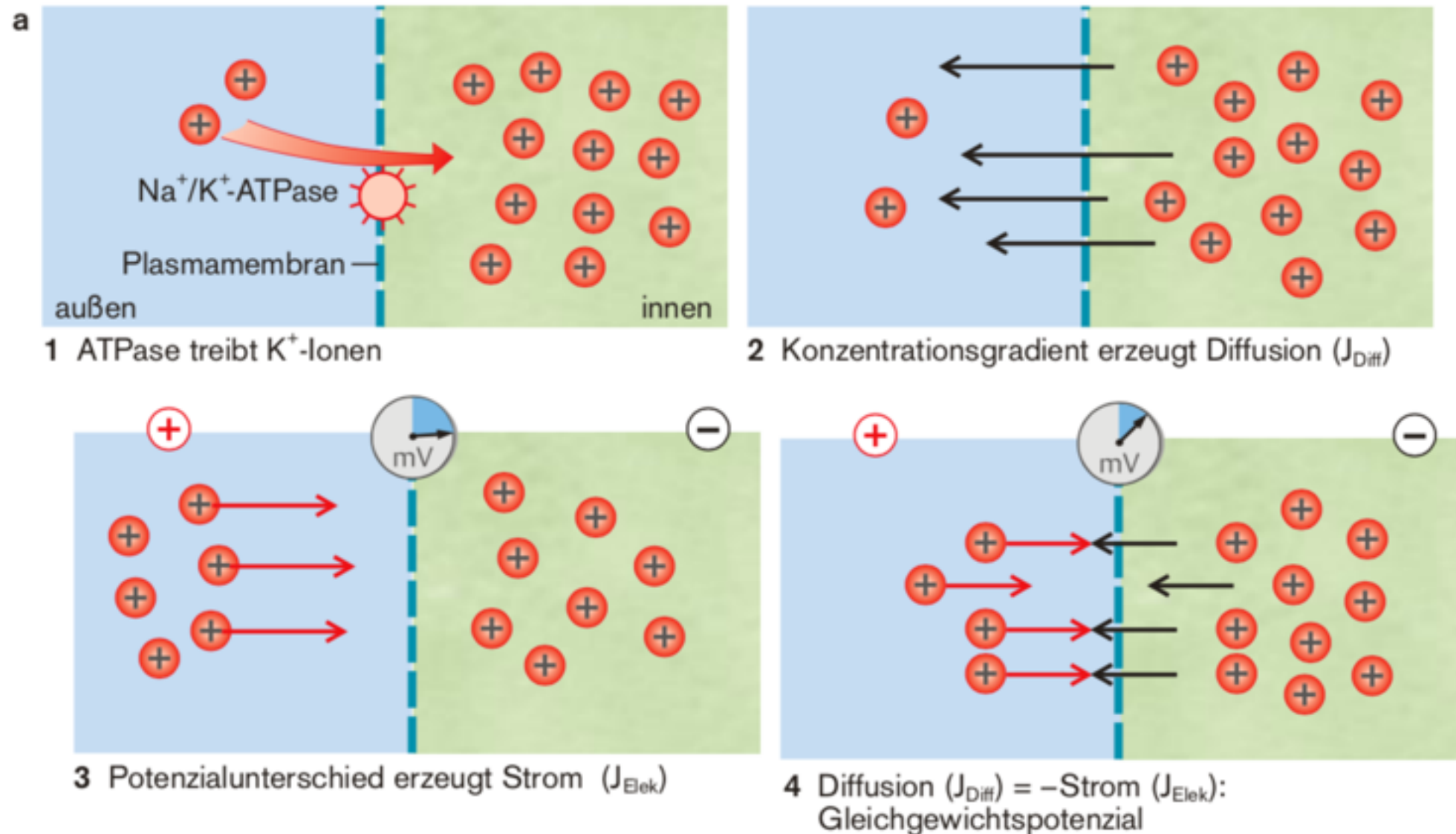
Ion	$C_{\text{Außen}} \text{ (mM)}$	$C_{\text{Innen}} \text{ (mM)}$	$E_{\text{Ion}} \text{ (mV)}$
K^+	4,4	140	-95
Na^+	145	12	+ 65
Ca^{2+}	1,25	0,0001	+ 120
Cl^-	115	4	-90
HCO_3^-	27	12	-20

aufgrund der asymmetrischen Verteilung der Ionen!

aktiver Mechanismus zum Erhalt der Asymmetrie!

Membranpotenzial

3:2-Stöchiometrie (Na⁺:K⁺)



Chemische Triebkraft

$$J_{\text{Diff}} = -D \cdot \frac{d[K^+]}{dx}$$

Fick'sches Diffusionsgesetz

$$J_{\text{Elek}} = -G \cdot \frac{dE}{dx}$$

Ohm'sches Gesetz

Elektrische Triebkraft

$$E = -\frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o} \quad E_{K^+} = -61 \text{ mV} \cdot \log \frac{[K^+]_i}{[K^+]_o}$$

$$\frac{140 \text{ mM}}{4 \text{ mM}} = -95 \text{ mV}$$

Nernst-Potenzial

R ist die allgemeine Gaskonstante, T die absolute Temperatur und F die Faraday-Konstante, die die Zahl der Elementarladungen pro Mol Teilchen angibt. Für K⁺ und für Na⁺ beträgt die Ladungszahl z = 1, für Cl⁻ und HCO₃⁻ ist z = - 1, für Ca²⁺ gilt z = 2.

Ruhemembranpotenzial

$$E_M = -61\text{mV} \cdot \log \frac{P_{K^+} \cdot [K^+]_i + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_o}{P_{K^+} \cdot [K^+]_o + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_o + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_i} = -70\text{ mV}$$

Goldmann-Hodgkin-Katz Gleichung

Negatives Membranpotenzial = die Zelle ist “**hyperpolarisiert**”

$E_{Na} = +65\text{ mV}$. Bei einem Membranpotenzial von -70 mV entsteht ein großes elektrochemisches Potenzial von -130 mV , das den Einstrom von Na^+ -Ionen begünstigt.

$E_{Ca} = +120\text{ mV}$ aufgrund steiler Konzentrationsgradient von ca. 1:10 000 (wird durch aktive Transportmechanismen aufrecht erhalten) -> sehr große „treibende Kraft“ für Einwärtsströme von Kalziumionen

Beide Ströme sind “**depolarisierend**”

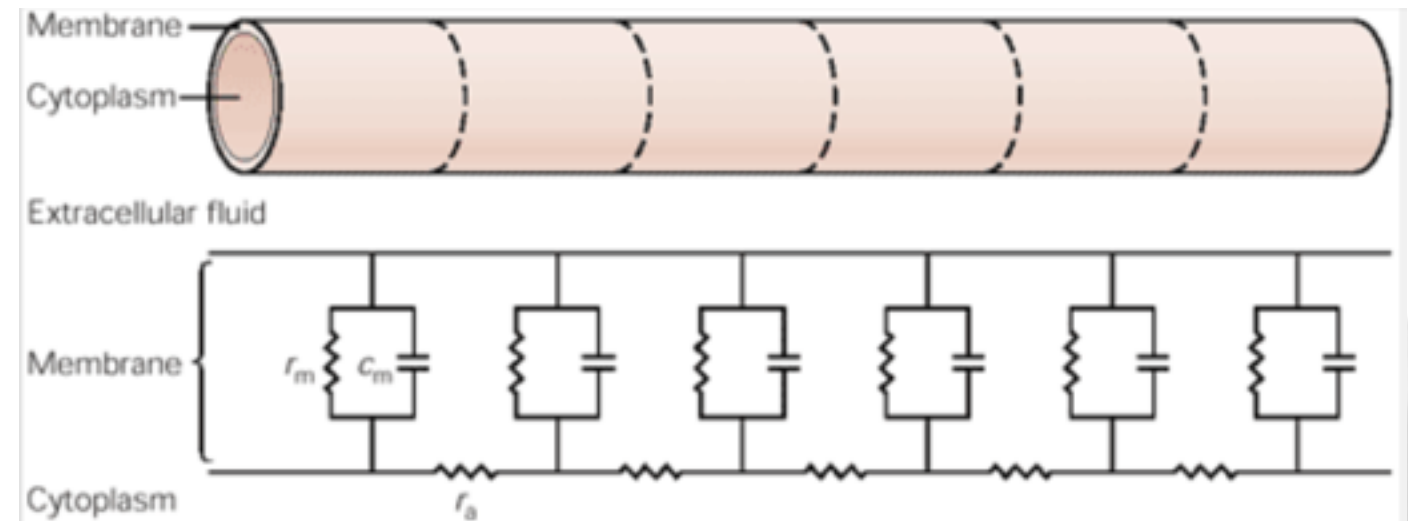
Definition: das Entweichen positiver Ladung aus dem Neuron wird als POSITIV-Strom gewertet!! Depolarisierende Ströme sind negativ

Erregungsleitung

z.B. elektrische Reizung

“indifferente
Elektrode”
weit weg

kathode



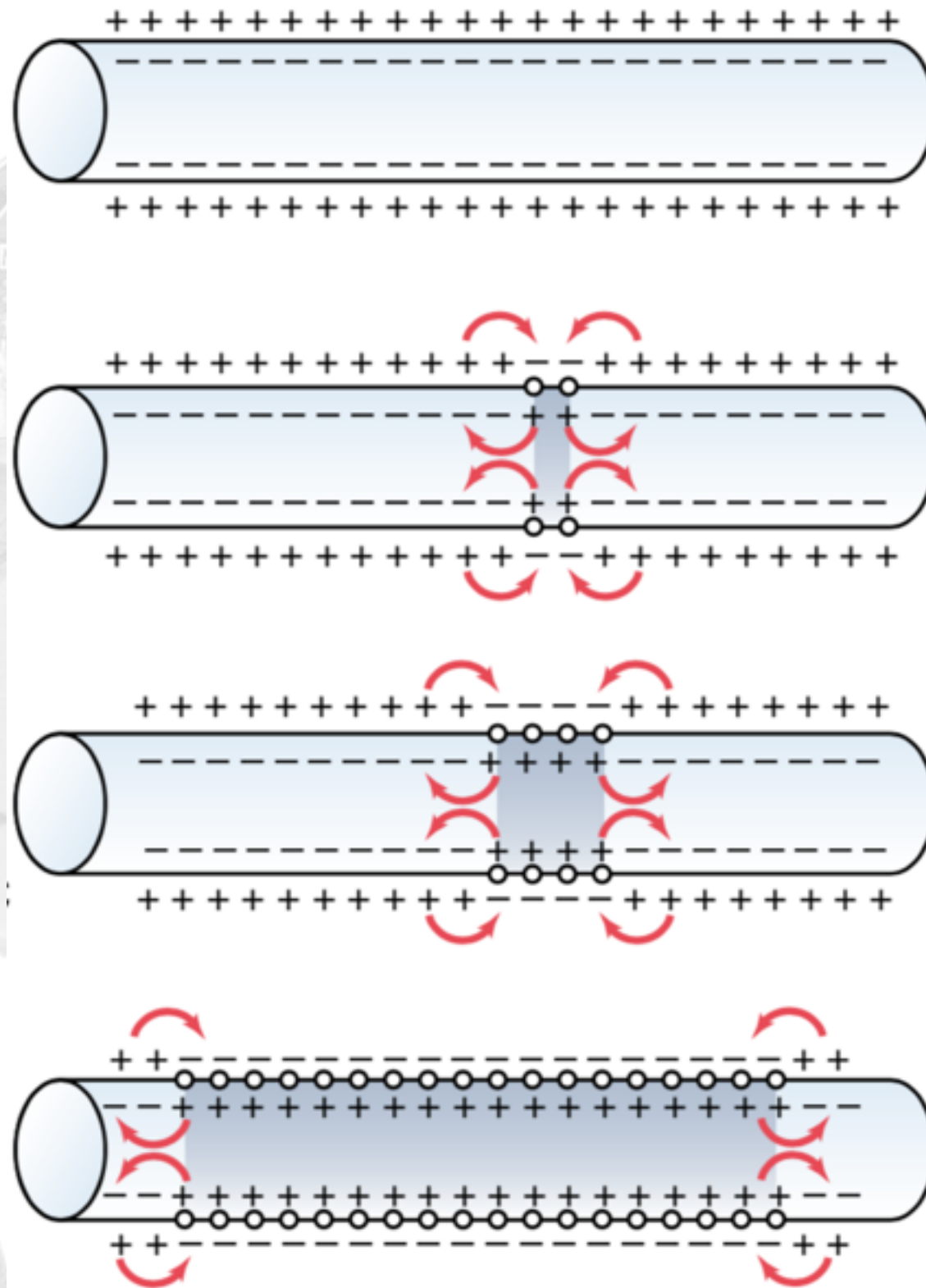
Das Kabelmodell

+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+
-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
+	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+

Kondensator wird am
Reizort aufgeladen

$v_0 > -70 \text{ mV}$
Depolarisation

Erregungsleitung



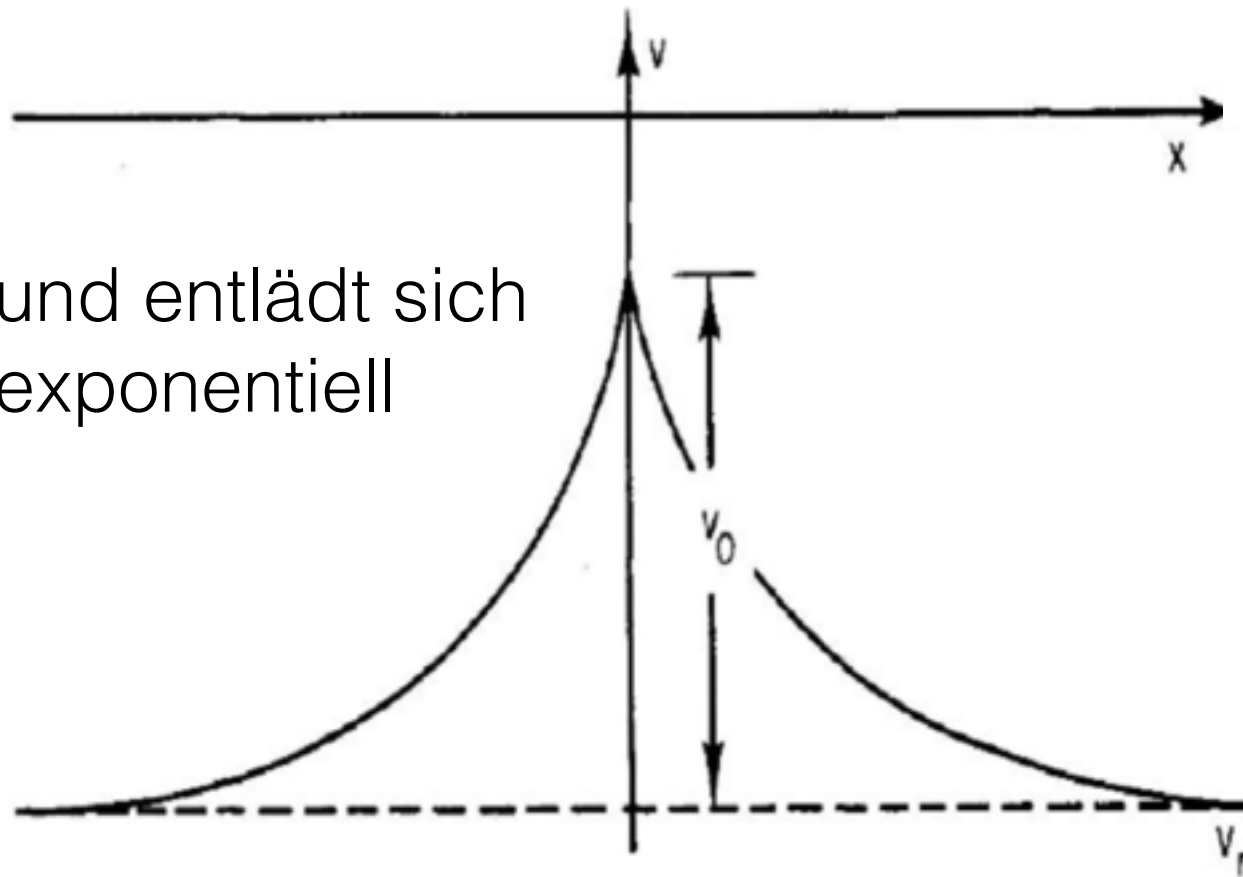
... und entlädt sich

Erregungsleitung

elektrotonisch



und entlädt sich
exponentiell



$$v - v_r = \begin{cases} v_0 e^{-x/\lambda}, & x > 0 \\ v_0 e^{x/\lambda}, & x < 0. \end{cases}$$

Längskonstante λ

@ $x = \lambda$, $v_r = 1/e v_0$
 $= 37\%$

$\lambda \propto \text{Leckverluste}^{-1}$

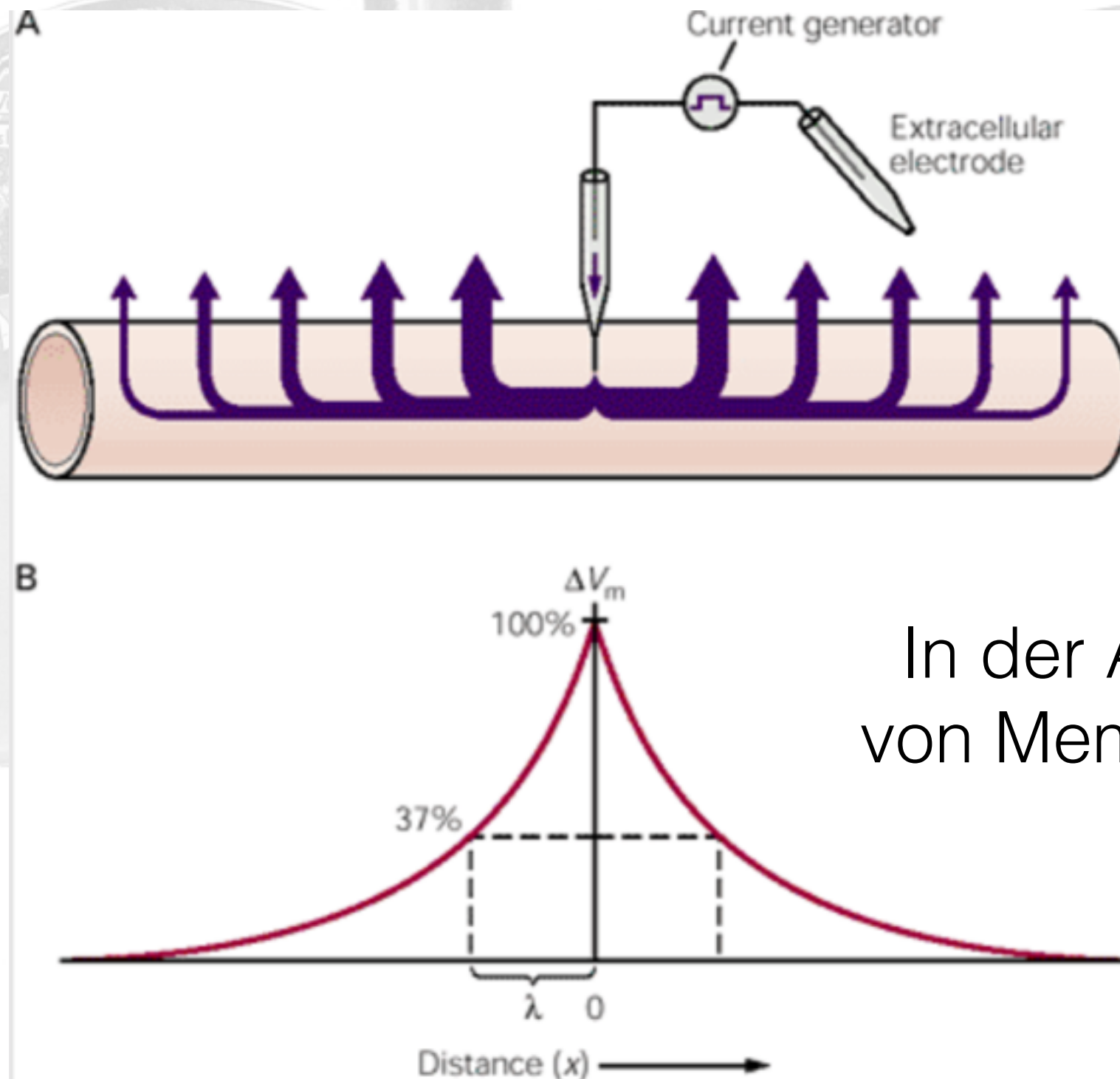
modulierbar

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_l}}$$

+	+	++	+	+
+	+	++	+	+

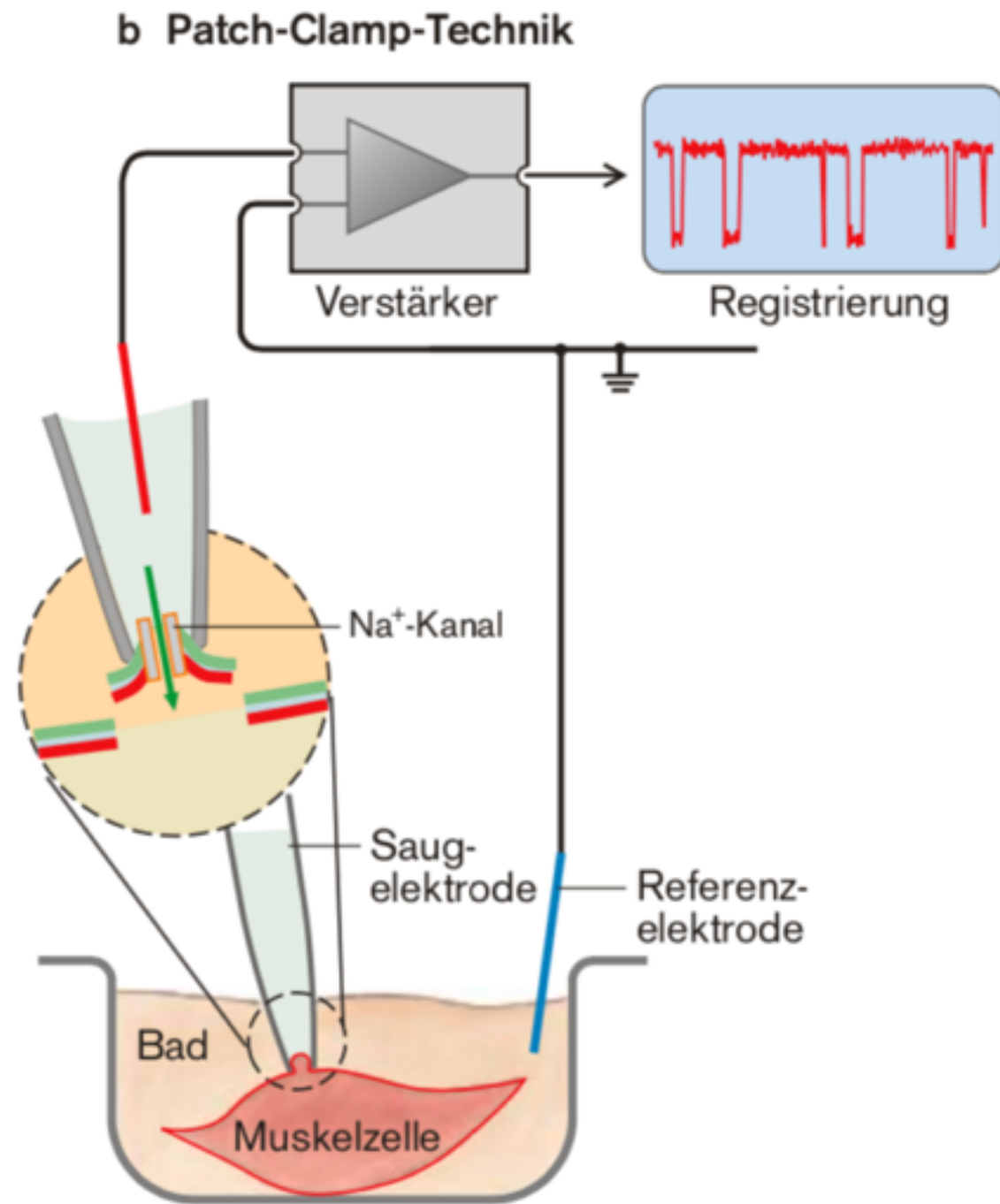
Erregungsleitung

elektro**tonisch**

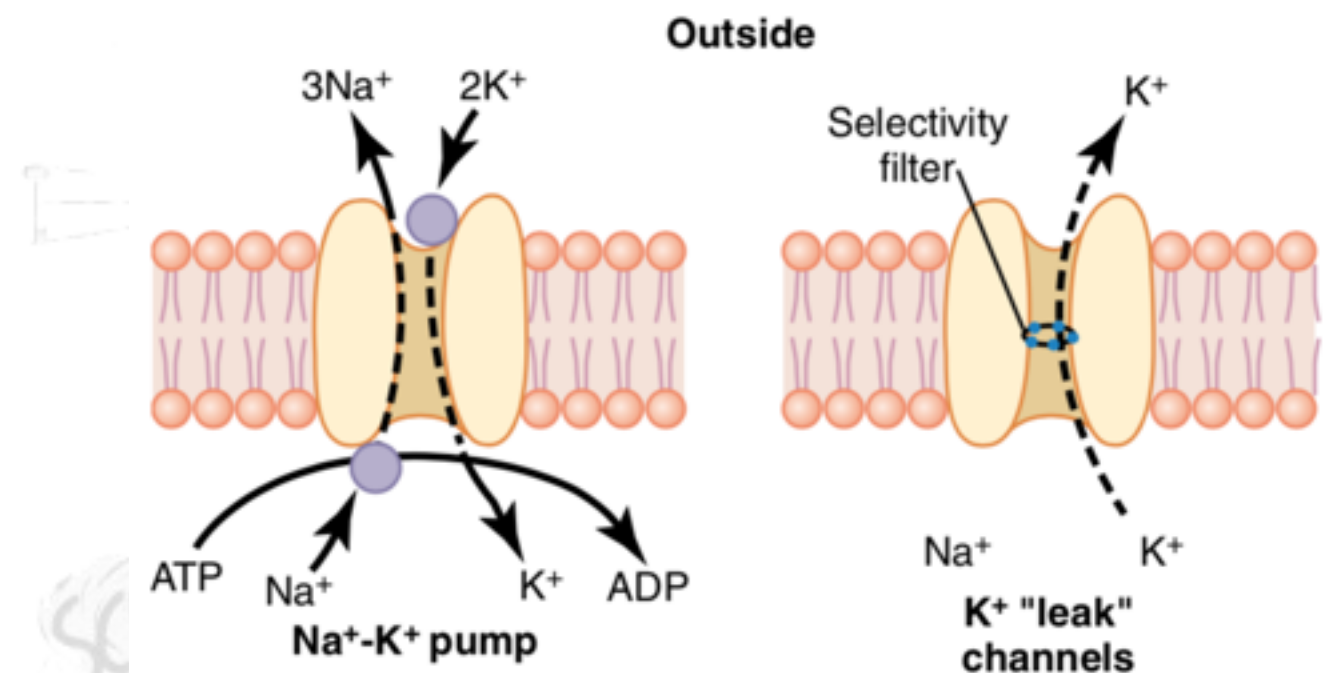


In der Anwesenheit
von Membranströmen

Der Membranwiderstand ist variabel

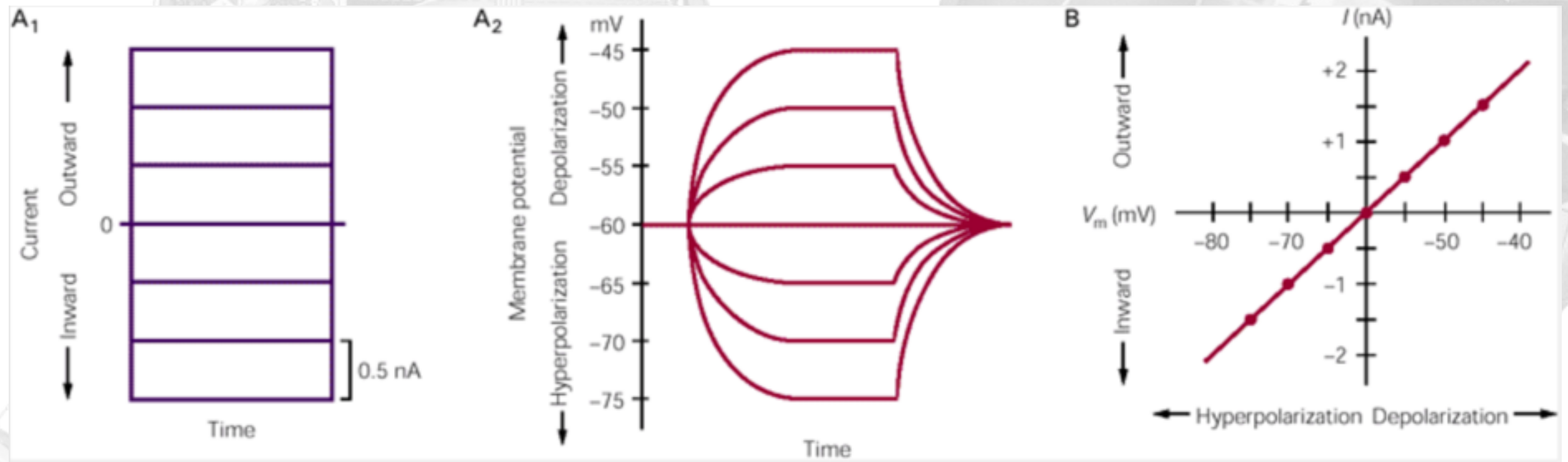


elektrogen



“Loch”:
Ionenkanäle

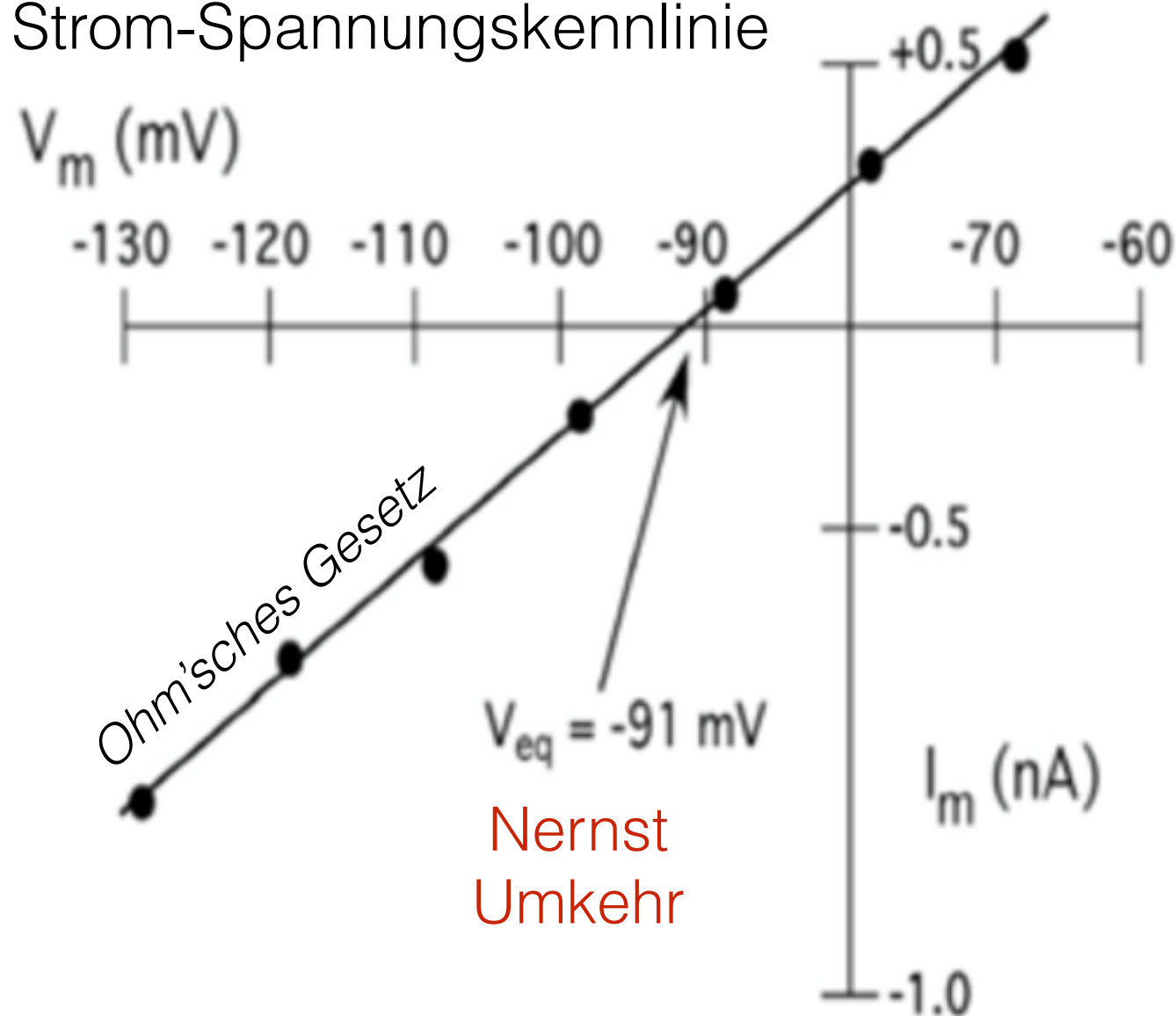
Patch-Clamp Aufnahme



Der Membranwiderstand ist variabel

Kalium Leck-Kanal (für Ruhemembranpotenzial)

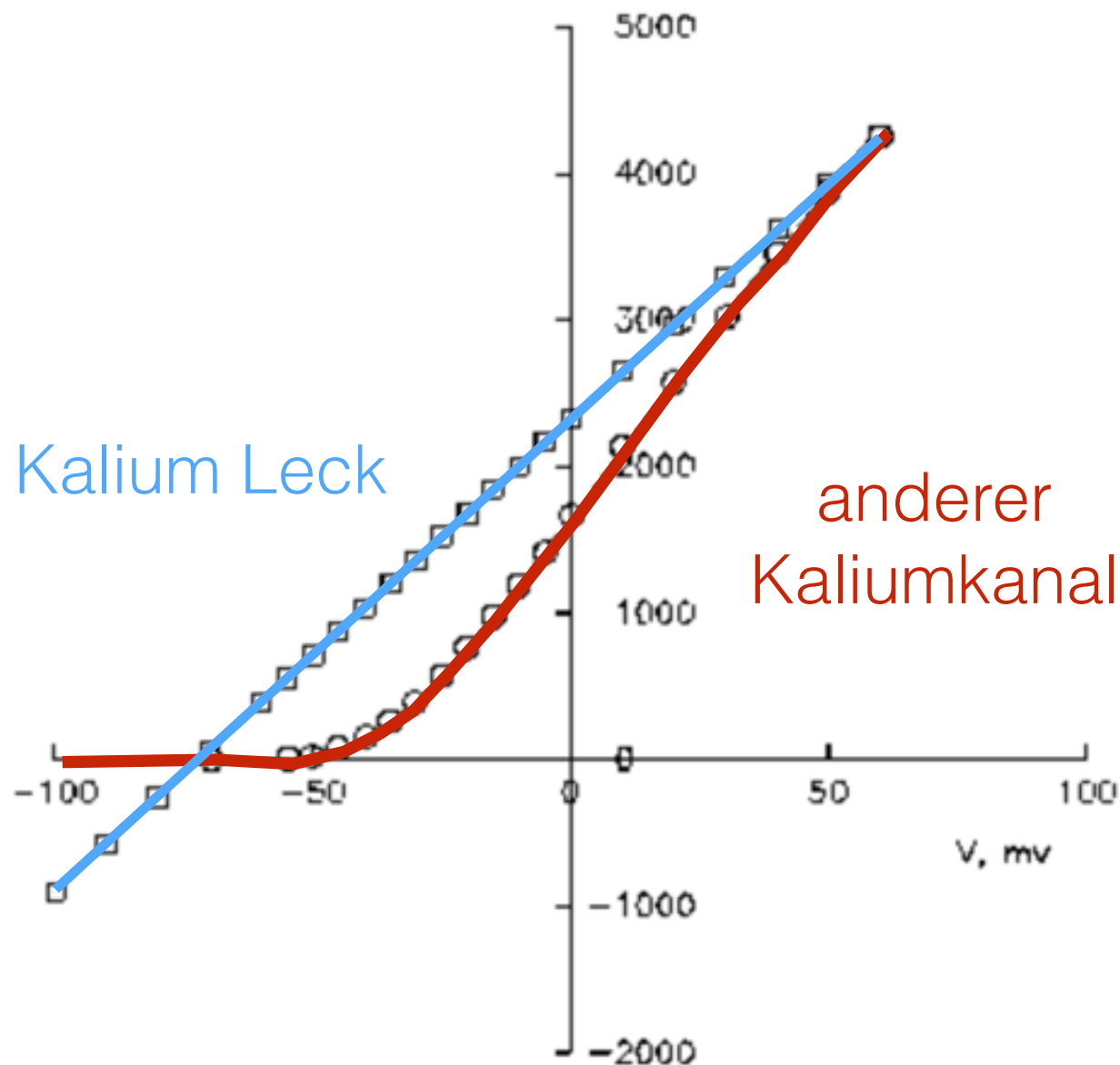
Strom-Spannungskennlinie



Bei Depolarisation
($V > -70$ mV)
liefert der Kanal einen
hyperpolarisierenden
Positivstrom

Bei Hyperpolarisation
($V < -70$ mV)
einen depolarisierenden
Negativstrom

Der Membranwiderstand ist variabel

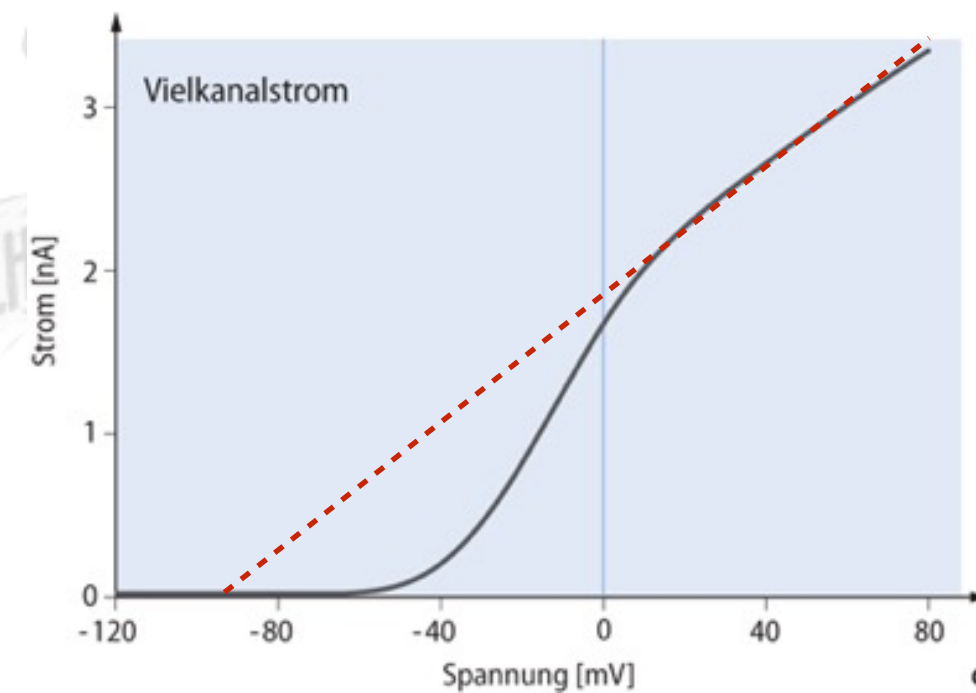
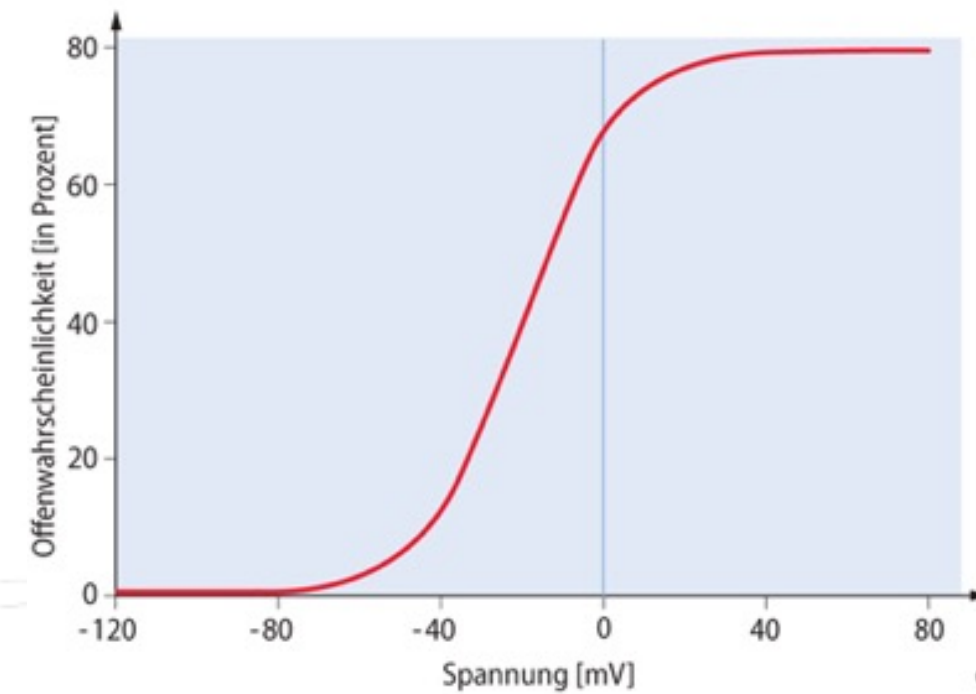
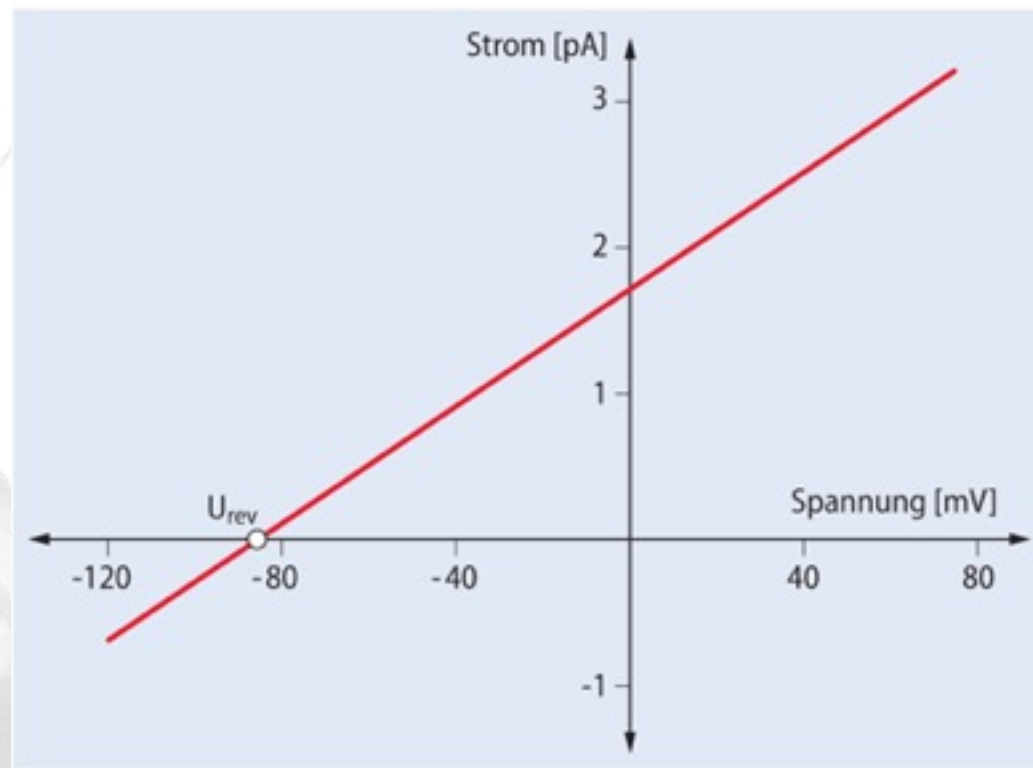
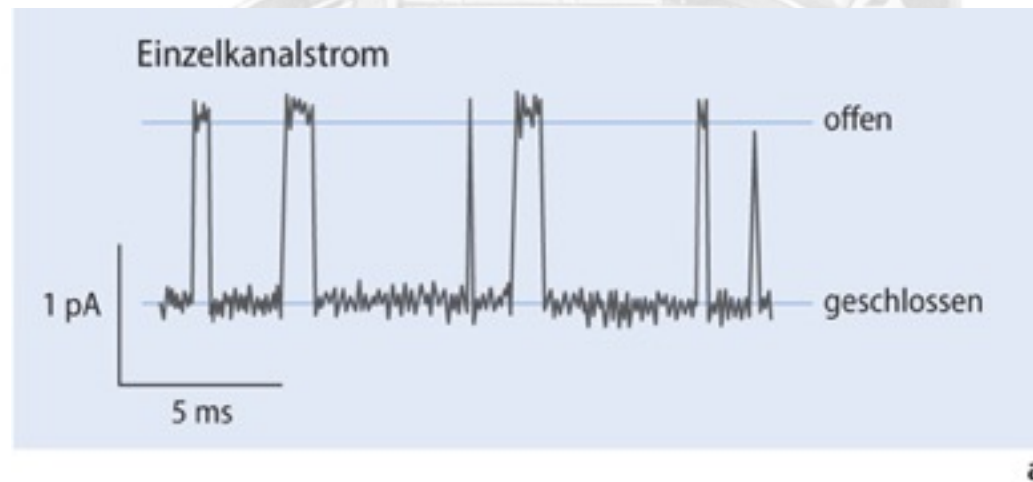


- zeigt nur Positivstrom (“outward”)
- der Kanal schliesst < -50 mV und ist vollkommen geöffnet > 60 mV

das Öffnungsverhalten des Kanals ist *spannungsgesteuert* und es ist ein *Gleichrichter* (“rectifier”)

K_{or}
outward rectifier

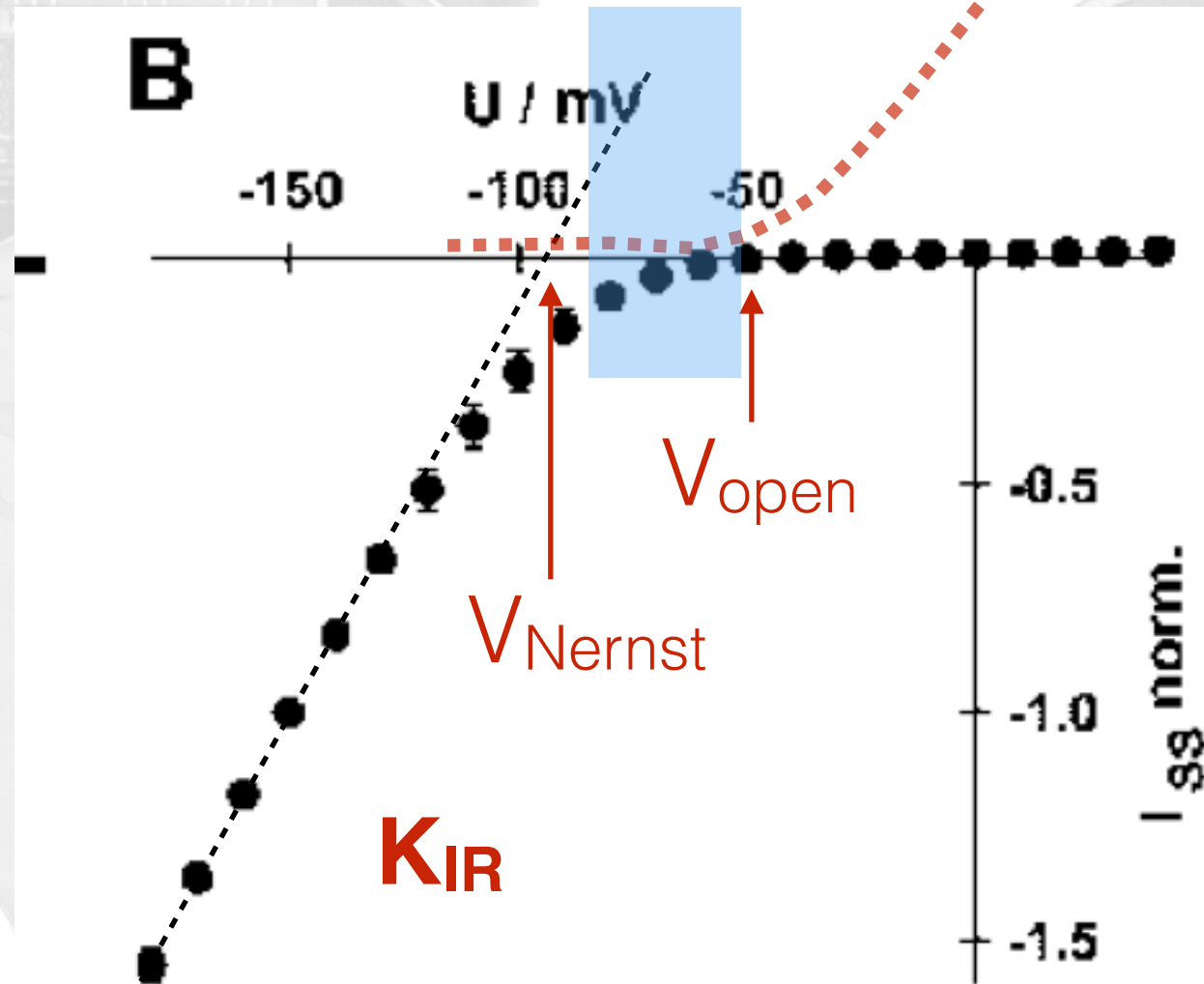
Spannungs-gesteuerte Ionenkanäle



Spannungs-gesteuerte Ionenkanäle

stabilisieren Ruhe V_m

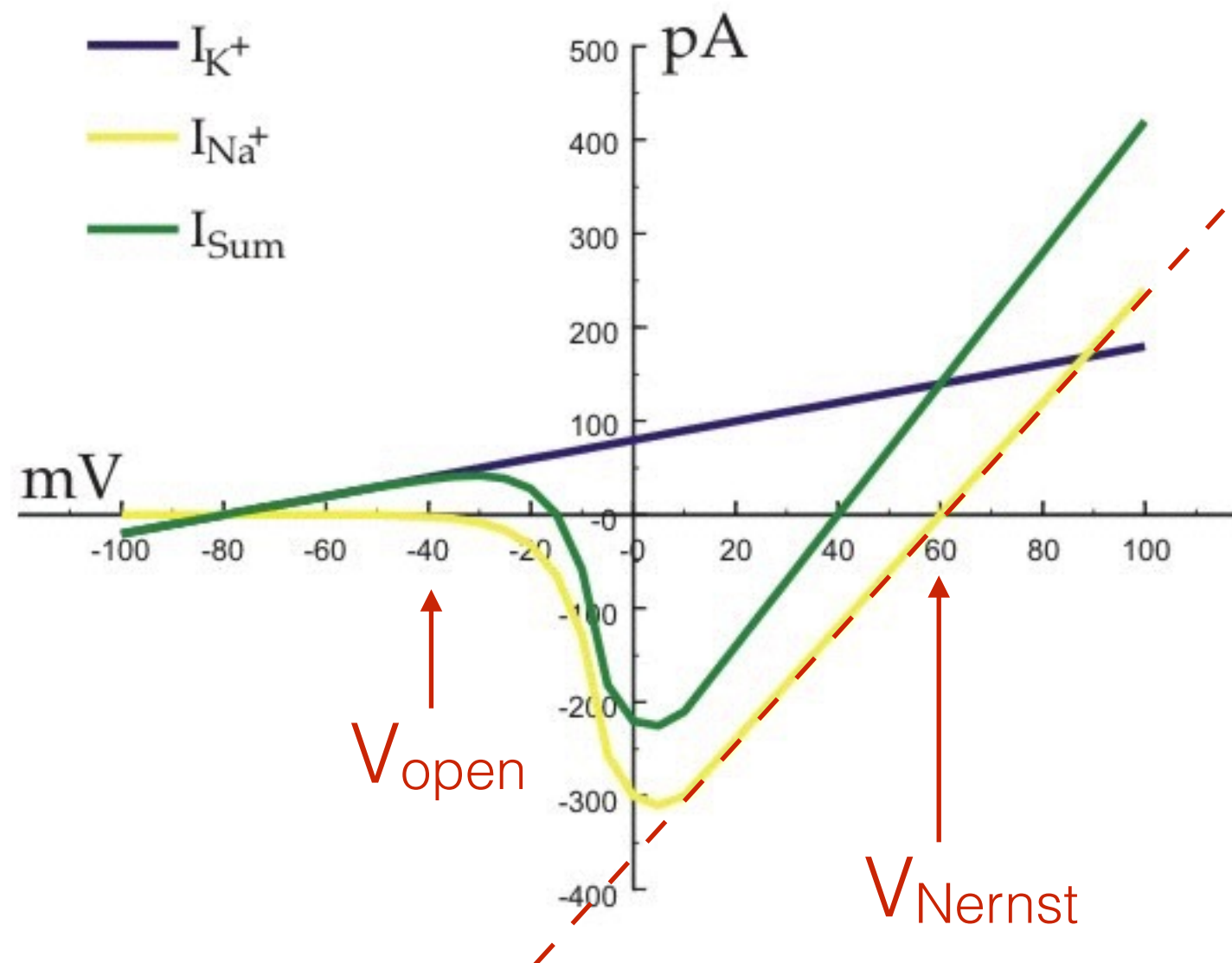
K_{OR}



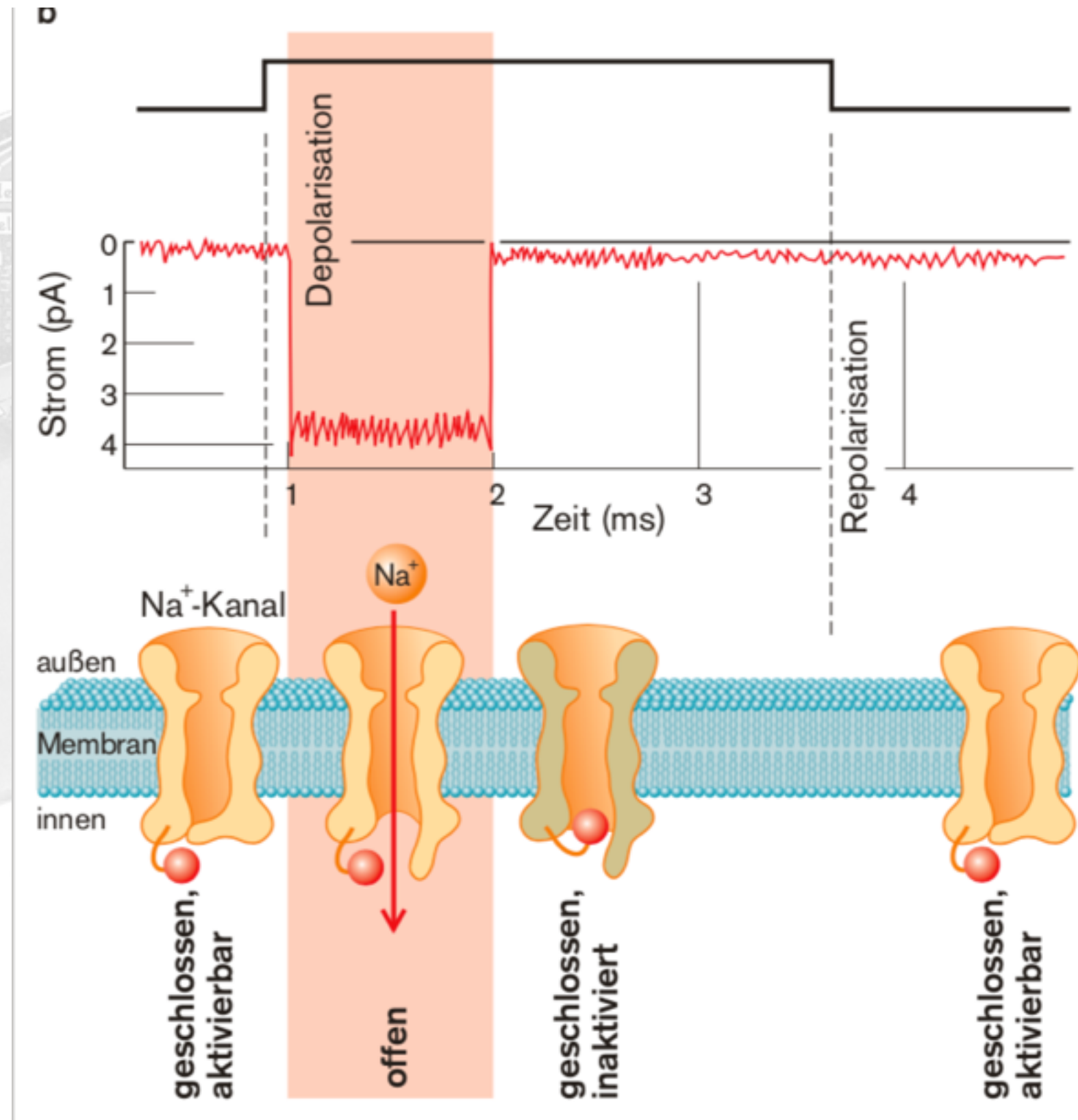
https://www.researchgate.net/figure/KZM1-is-an-inward-rectifying-K-channel-A-and-B-two-electrode-voltage-clamp-recordings_fig2_10878158

Spannungs-gesteuerte Ionenkanäle

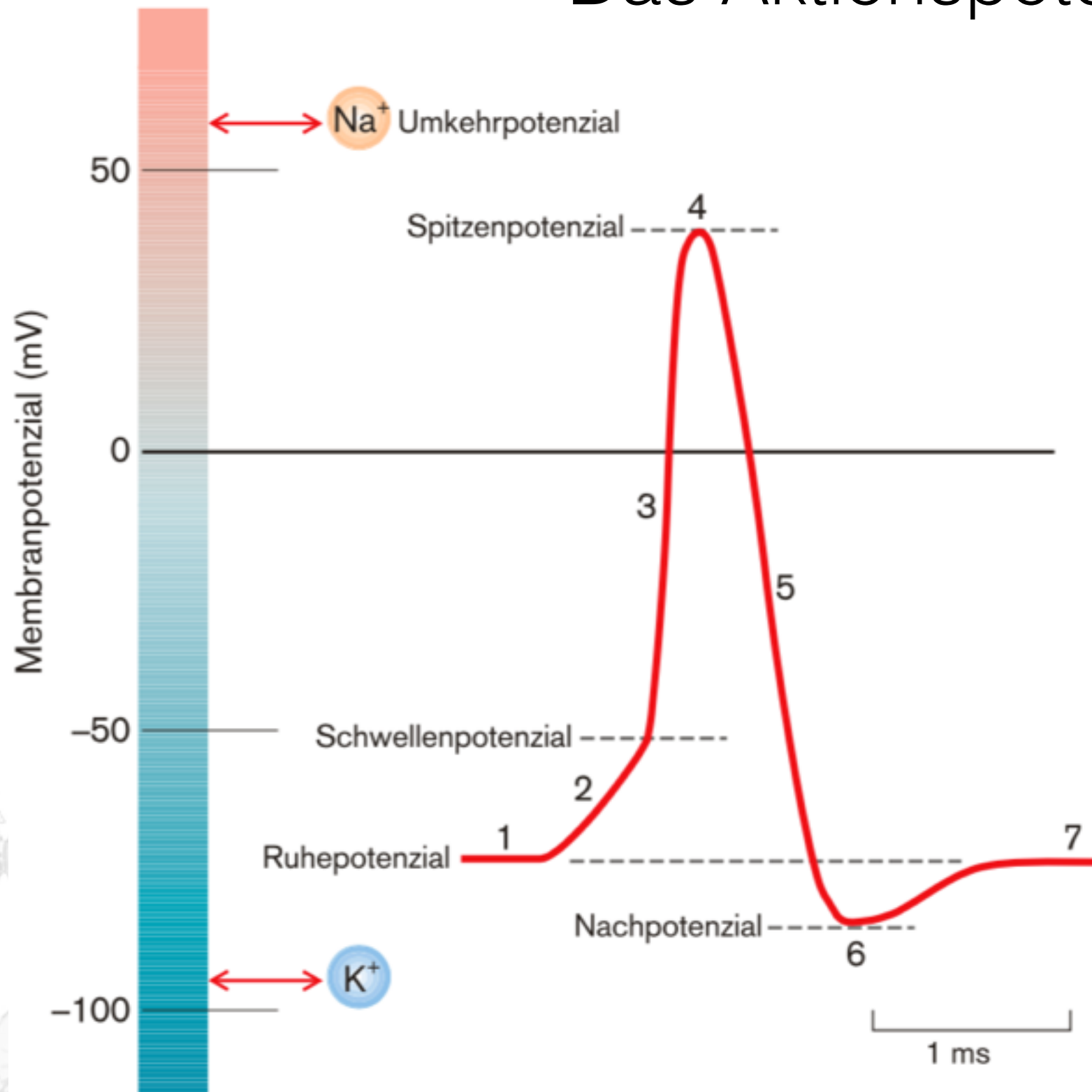
Natrium: Na_v



Zustände spannungs-gesteuerter Ionenkanäle



Das Aktionspotenzial



2: Depolarisation

Schwelle: Na_V öffnen, K_{OR} öffnen, aber verzögert (delayed rectifier)

3: Kettenreaktion bei ausreichend hoher Dichte Na_V weil Öffnung depolarisiert und Öffnungswahrscheinlichkeit noch weiter zunehmen lässt

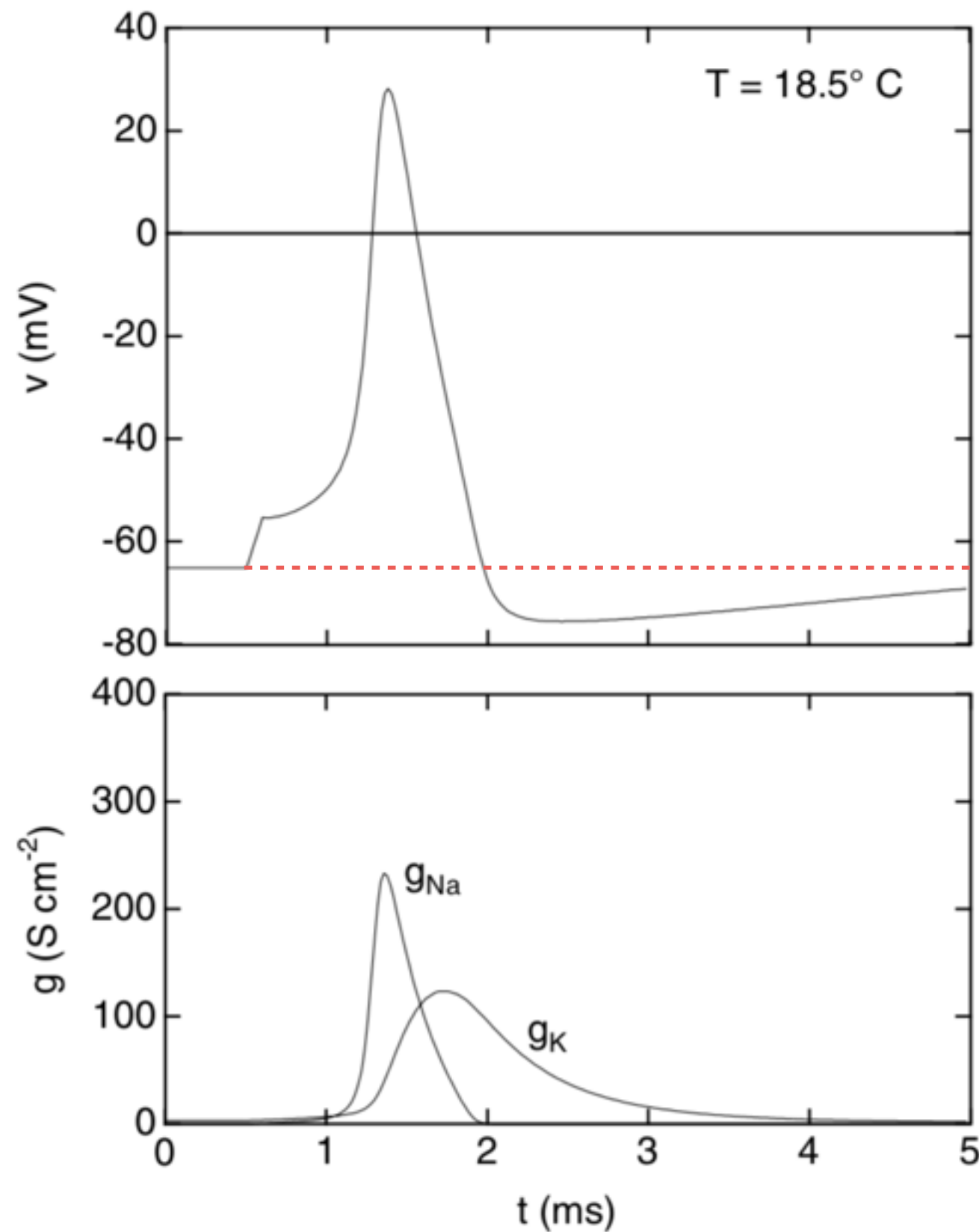
4: begrenzt durch Inaktivierung Na_V (bei hoher V_m) UND durch stetig zunehmende Öffnung K_{OR} -> wirkt hyperpolarisierend

5: Na_V zu, K_{OR} offen: Repolarisation

6: K_{OR} Leitfähigkeit noch erhöht

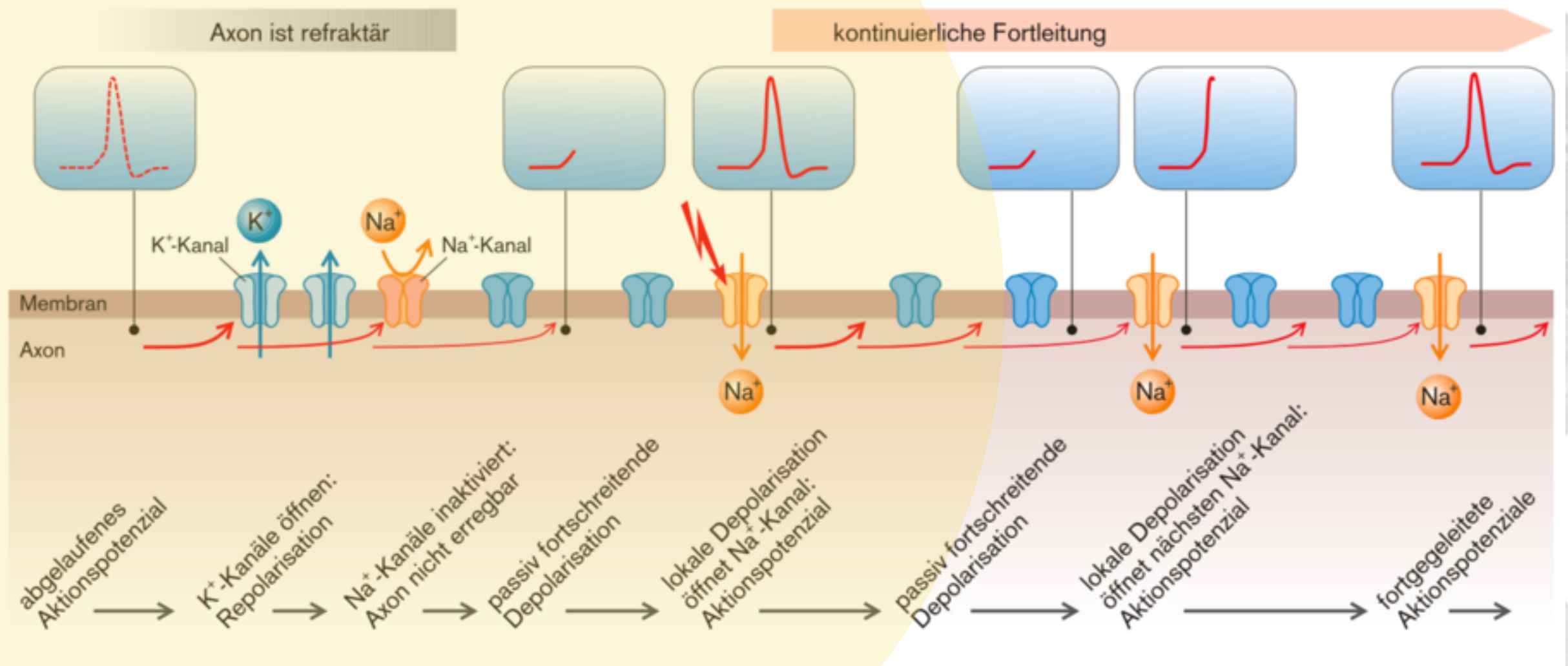
bis die Na_V wieder öffnen bleibt die Membran refraktär (≈2 ms)

Das Hodgkin-Huxley Model

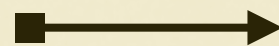


Leitung von Aktionspotenzialen

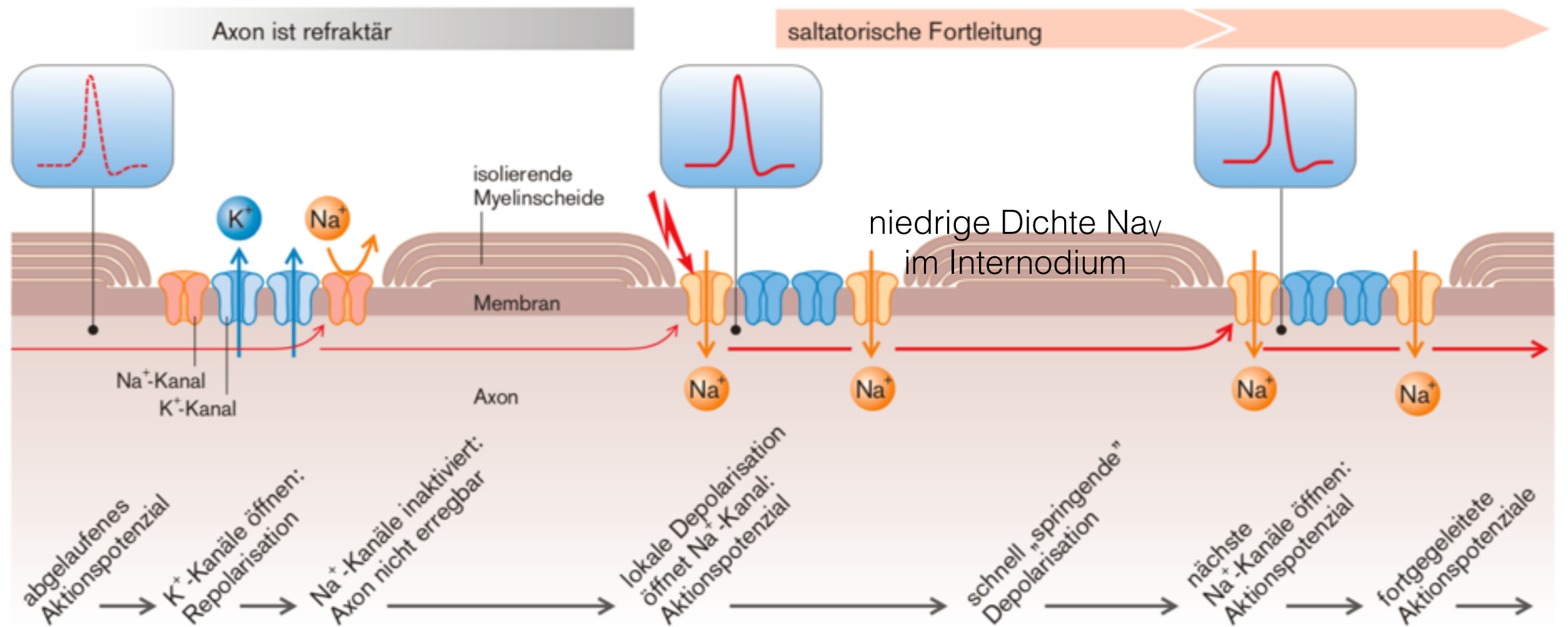
in einer nicht-myelinisierten Faser



Rückwärtsleitung
ist blockiert

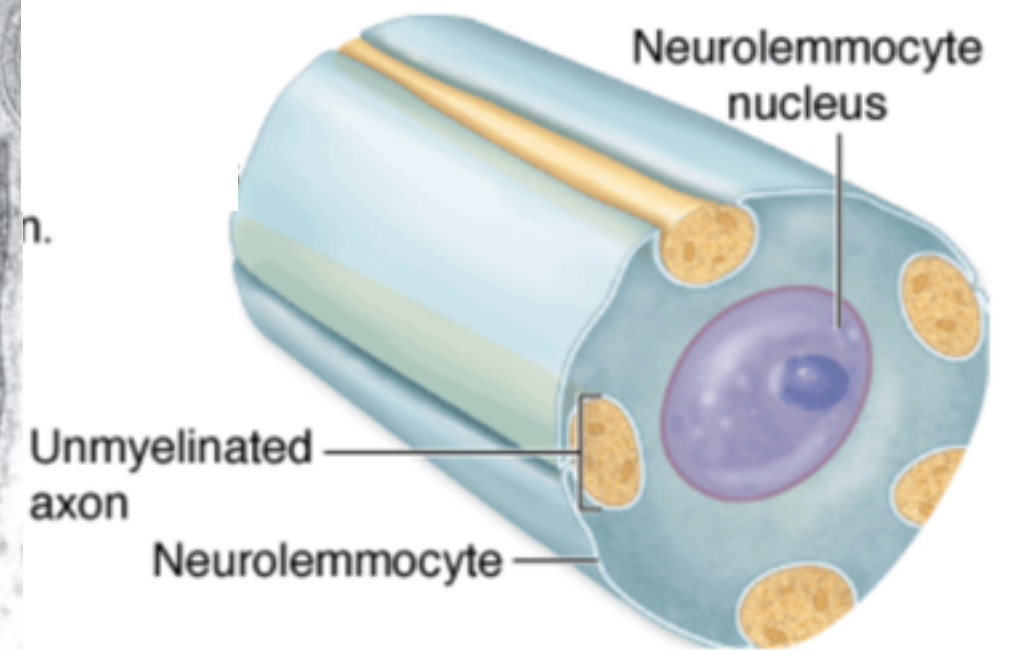
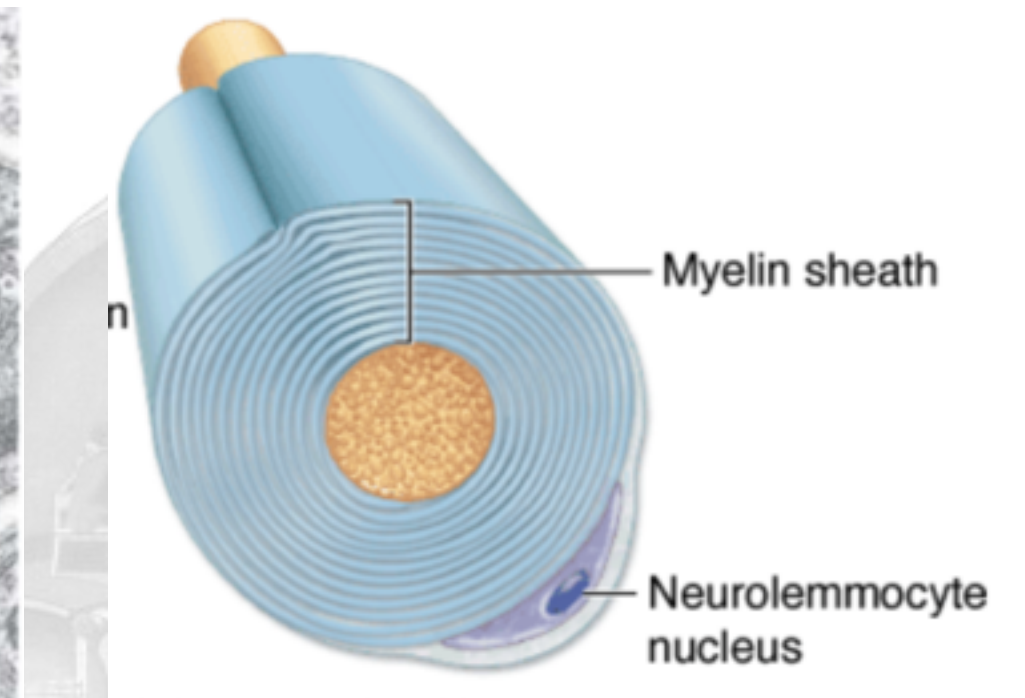
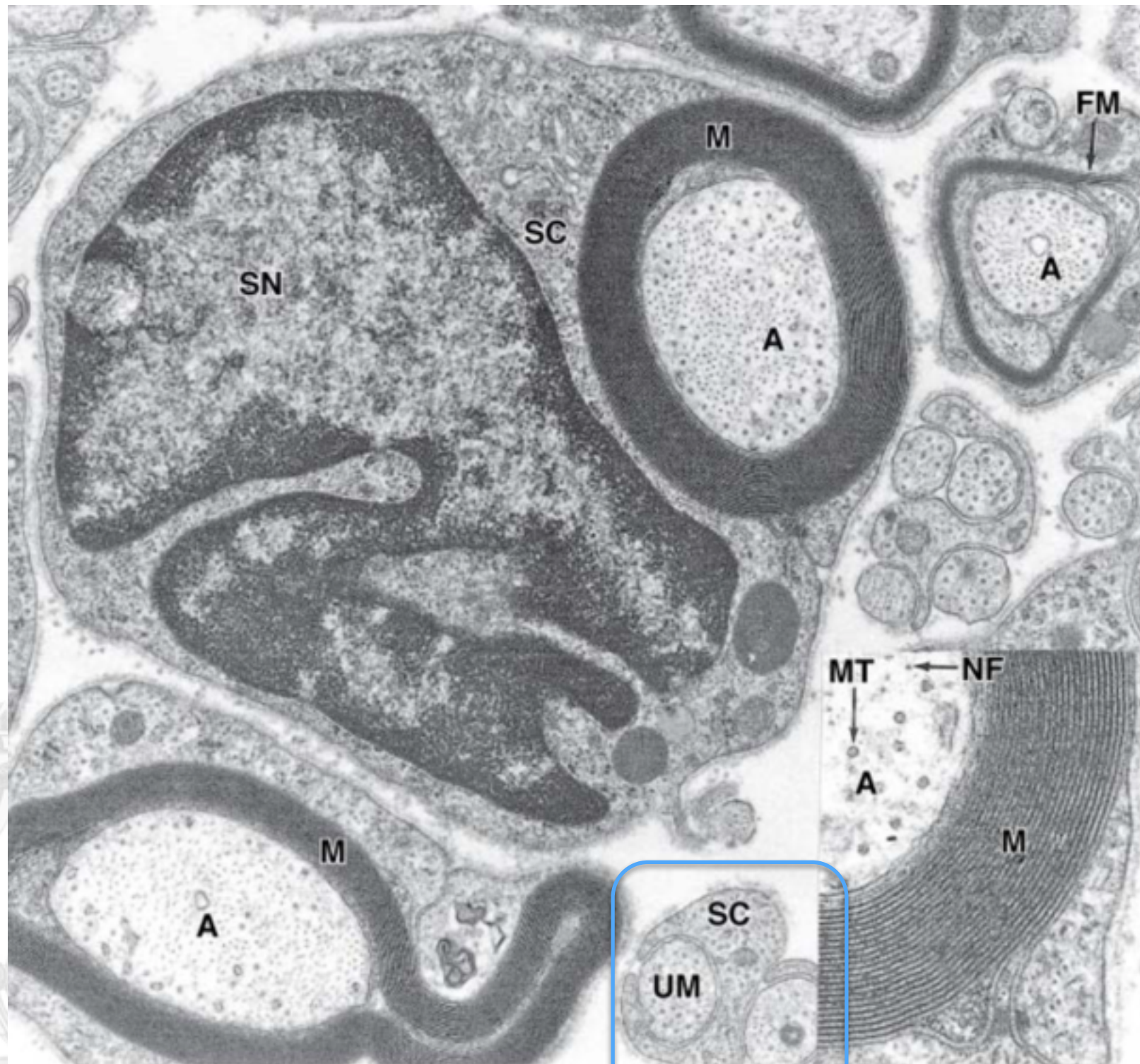


in einer myelinisierten Faser: *saltatorisch*



Myelinscheide: erhöht R_m und verringert Kapazität: Änderungen in V_m breiten sich schneller aus und reichen weiter ($\lambda \uparrow$)

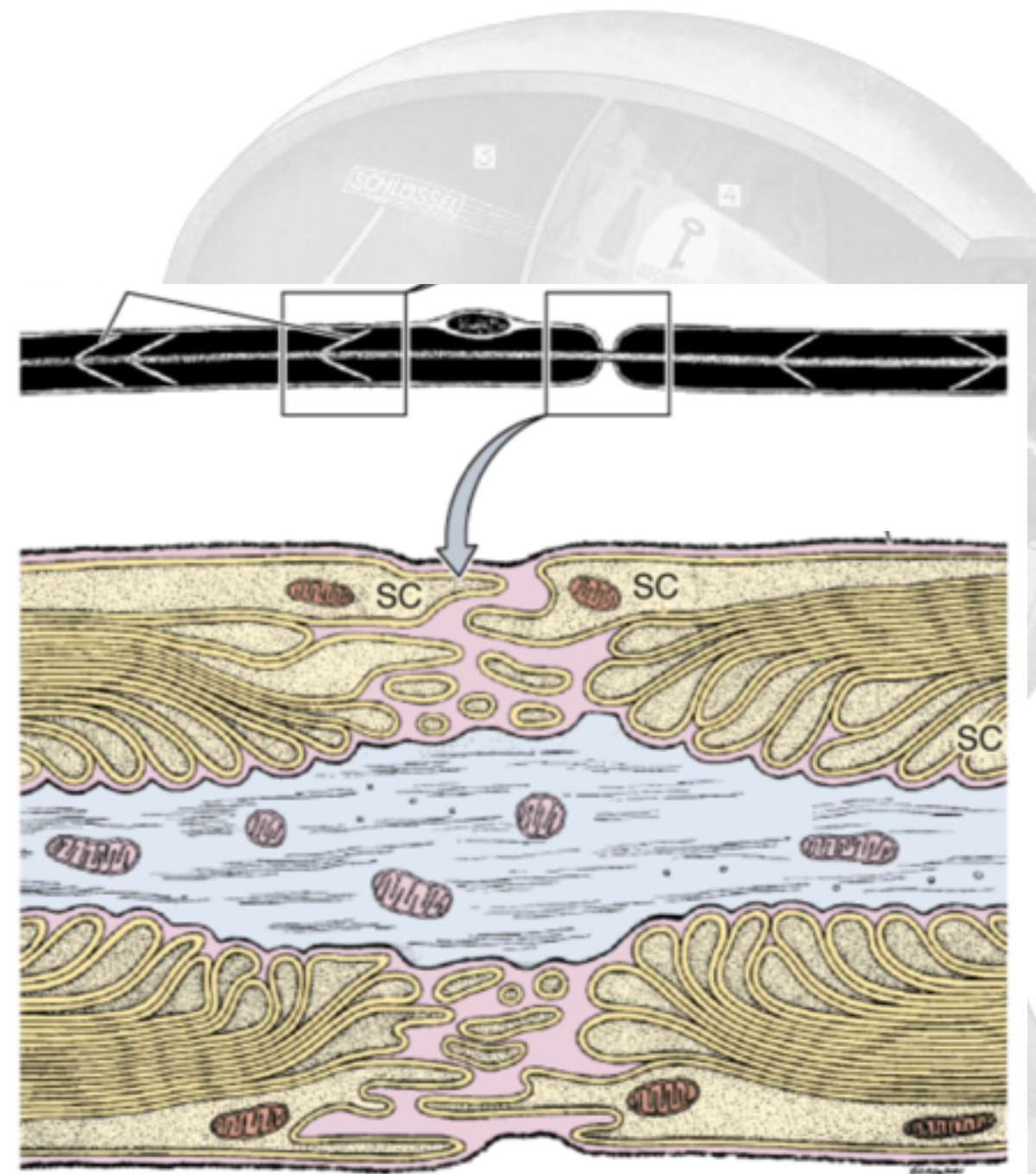
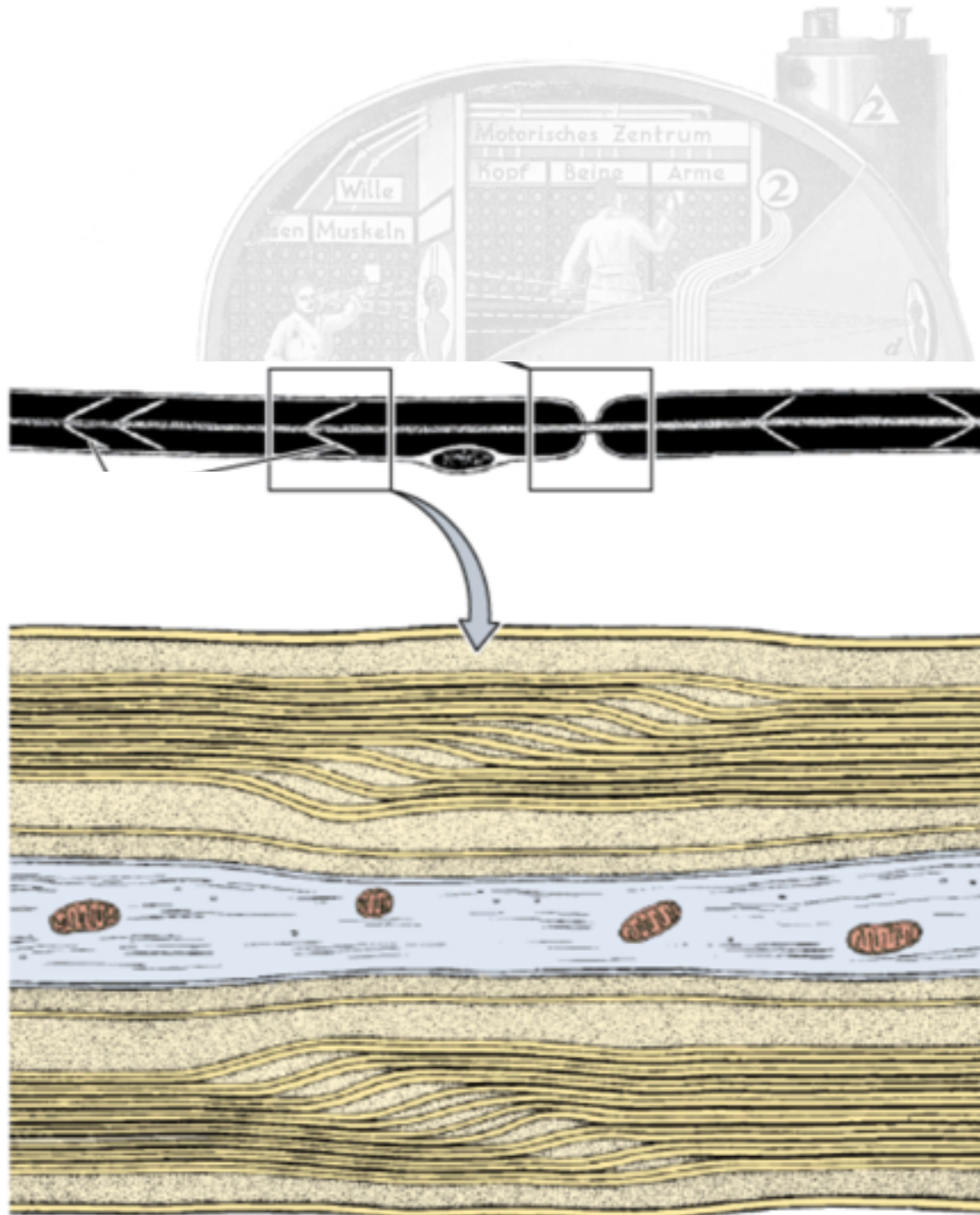
Schwannzellen in der Peripherie



Source: Mescher AL: *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*, 12th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Myelinisierte Faser

Ranvier'sche Einschnürungen & Myelinscheide



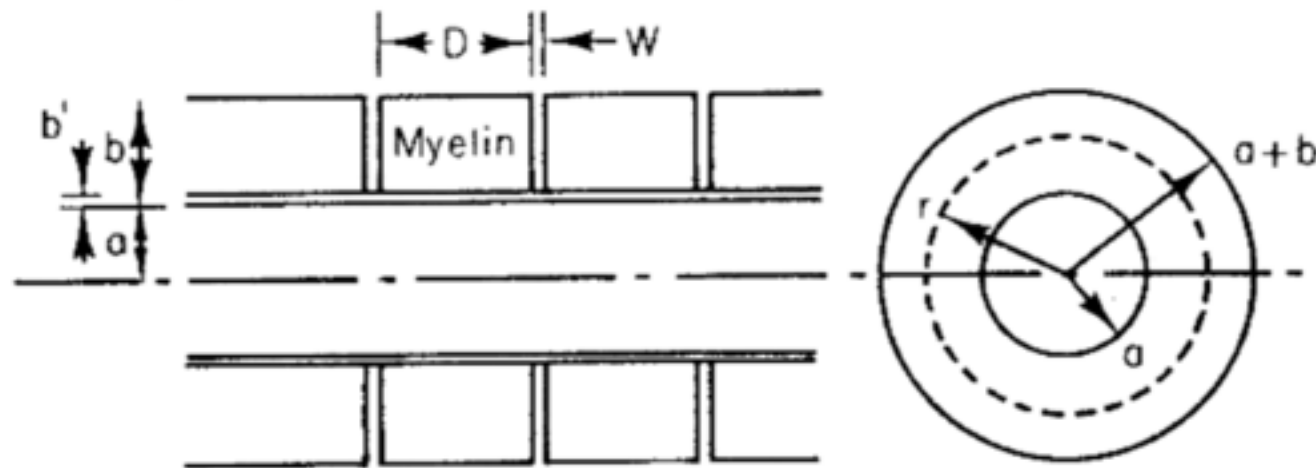
Source: Mescher AL: Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas, 12th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Redundanz

a, b, λ und D stehen in einem festen Verhältnis zueinander

$$D = 200 \cdot (a + b) = 100 \cdot \varnothing$$



myelinisiertes Motorneuron @ 20 μm \varnothing ,
120 mm/ms, 1 ms AP Dauer
 $D = 2 \text{ mm}$

$$\Delta V\text{-AP} = 100 \text{ mV}$$

$$\Delta V\text{-Schwelle} = 20 \text{ mV} \rightarrow 20\%$$

1 m 20 μm \varnothing Faser

8.3 ms

enthält 500

Einschnürungen

jedes AP = 1 ms

diese sind

Geschwindigkeits-
bestimmend

ALSO

feuert nur jede

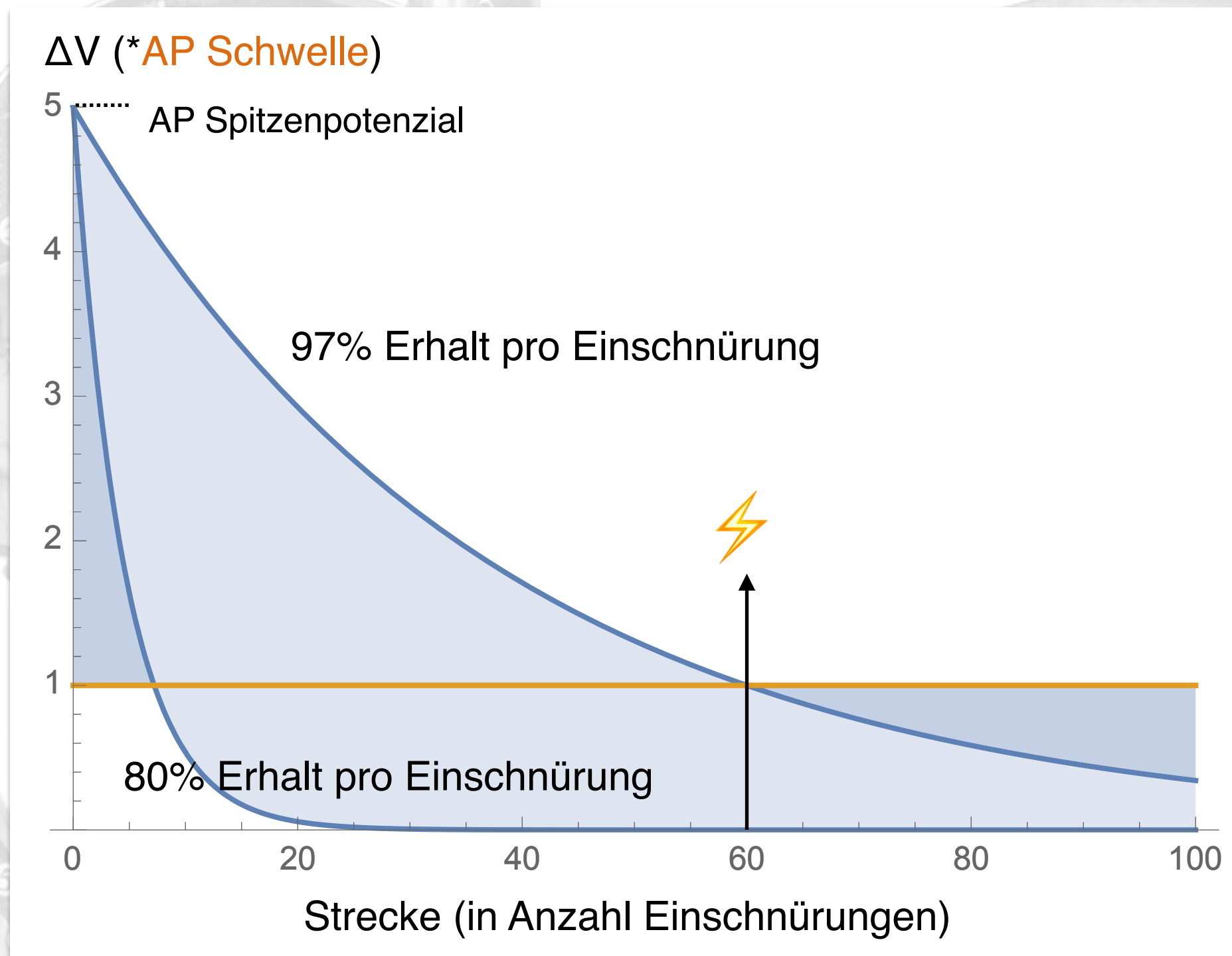
60-ste Einschnürung

$$\{500 \cdot (1/f) \cdot 1 = 8.3\}$$

Schwellenwert wird
erreicht bei 20% der
Spitzenamplitude
Per Internodium
verbleiben

$$\{x^{60} = 0.2\} \quad x = 97\% \text{ des Potenzials}$$

Auf den Erhalt des Potenzials kommt es an

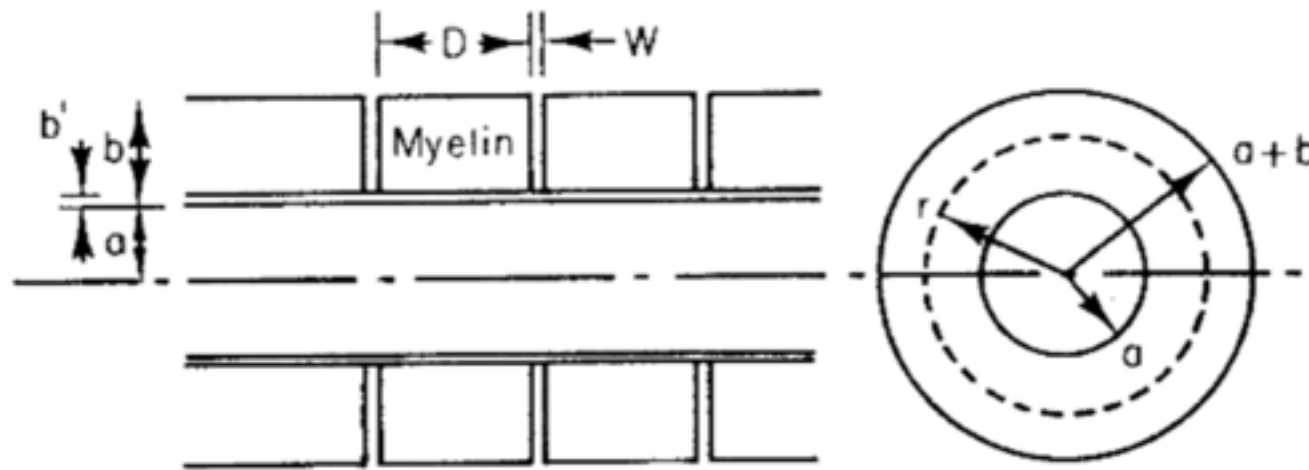


Die Anzahl übersprungener Internodien ist für alle myelinisierten Fasern, unabhängig deren Durchmesser, gleich

jeweils jede **60ste** nächste Einschnürung kann gerade noch einen AP auslösen

Aufgrund des festen Verhältnisses zwischen D , \varnothing und v

$$D = 100 \cdot \varnothing$$



$$b = 0.4 \cdot a$$

$$R_m^{-1} \propto b$$

$$v \propto R_m^{-1}$$

$$v \text{ (ms}^{-1}\text{)} = 6 \times \varnothing \text{ (}\mu\text{m}\text{)}$$

$$v \propto \varnothing$$

Elektrotonischer Abstand zwischen APs in nicht-myelinisierten Fasern

$2\text{ }\mu\text{m } \varnothing: 2\text{ m/s}$

$1\text{ m} = 0.5\text{ Sek.}$

Dauer AP = 1 ms

Laufzeit 1 m \approx 500 APs



elektrotonische Strecke =
 $2\text{ mm } [\propto \lambda]$



entspricht
 $1000 * \varnothing$

$$v\text{ (m/s)} = \varnothing\text{ (}\mu\text{m)}$$

geschwindigkeits-
bestimmende
elektrotonische
Reichweite

$$1000 * \varnothing$$

myelinisiert: elektrotonische Strecke = $60 * D = 60 * 100 * \varnothing$
 $= 6000 * \varnothing$

Geschwindigkeitsunterschied durch Myelinisierung

Myelinisiert:

$$v \text{ (ms}^{-1}\text{)} = 6 \times \varnothing \text{ (}\mu\text{m)}$$

nicht-Myelinisiert:

$$v \text{ (ms}^{-1}\text{)} = 1 \times \varnothing \text{ (}\mu\text{m)}$$

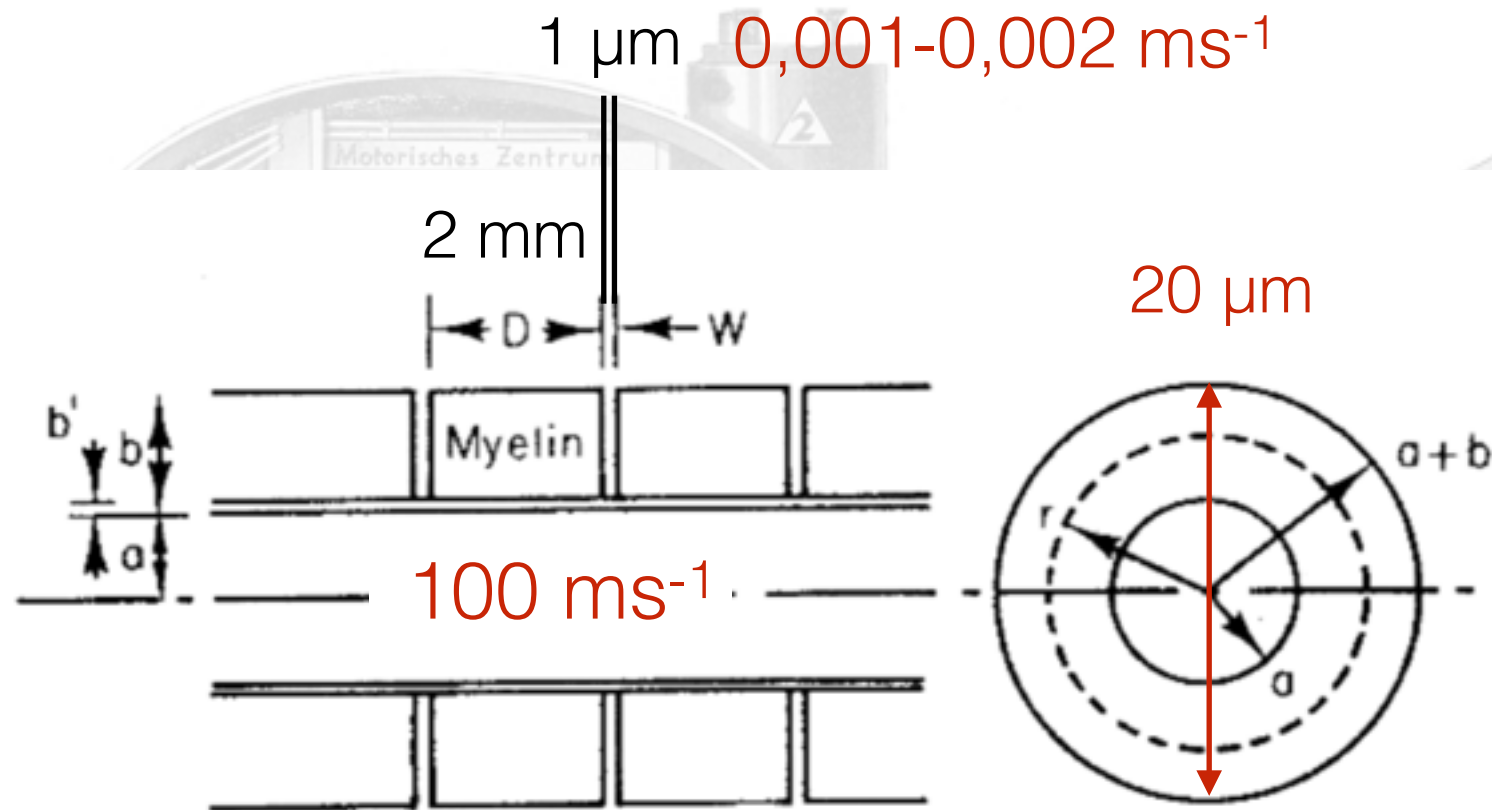
Ein Faktor 6 bezogen auf den Durchmesser* !!!



Die Annahme, daß das AP die Geschwindigkeit bestimmt, stimmt

*es gibt allerdings keine nicht-myelinisierte Faser mit $\varnothing > 6 \mu\text{m}$

Leitung von Aktionspotenzialen



Die Leitung durch eine Ranvier'sche Einschnürung mit Strecke 1 μm dauert 1 ms, d.h. entspricht dem Zeitaufwand eines APs

Die Leitungsgeschwindigkeit für ein dickes, myelinisiertes Motoneuron mit 20 μm \varnothing ist **100.000**-fach schneller

Das Aufbau eines APs stellt daher eine **enorme** Verzögerung dar!

Hieraus folgen Einsichten

Hätten wir keine APs, dann könnten Nervenfasern nur
1 mm für jeden μm \varnothing nicht-myelinisierten und
6 mm für jeden μm \varnothing myelinisierten Faser lang sein.
Am Ende dieser Strecke müssten Synapsen eingesetzt
werden.

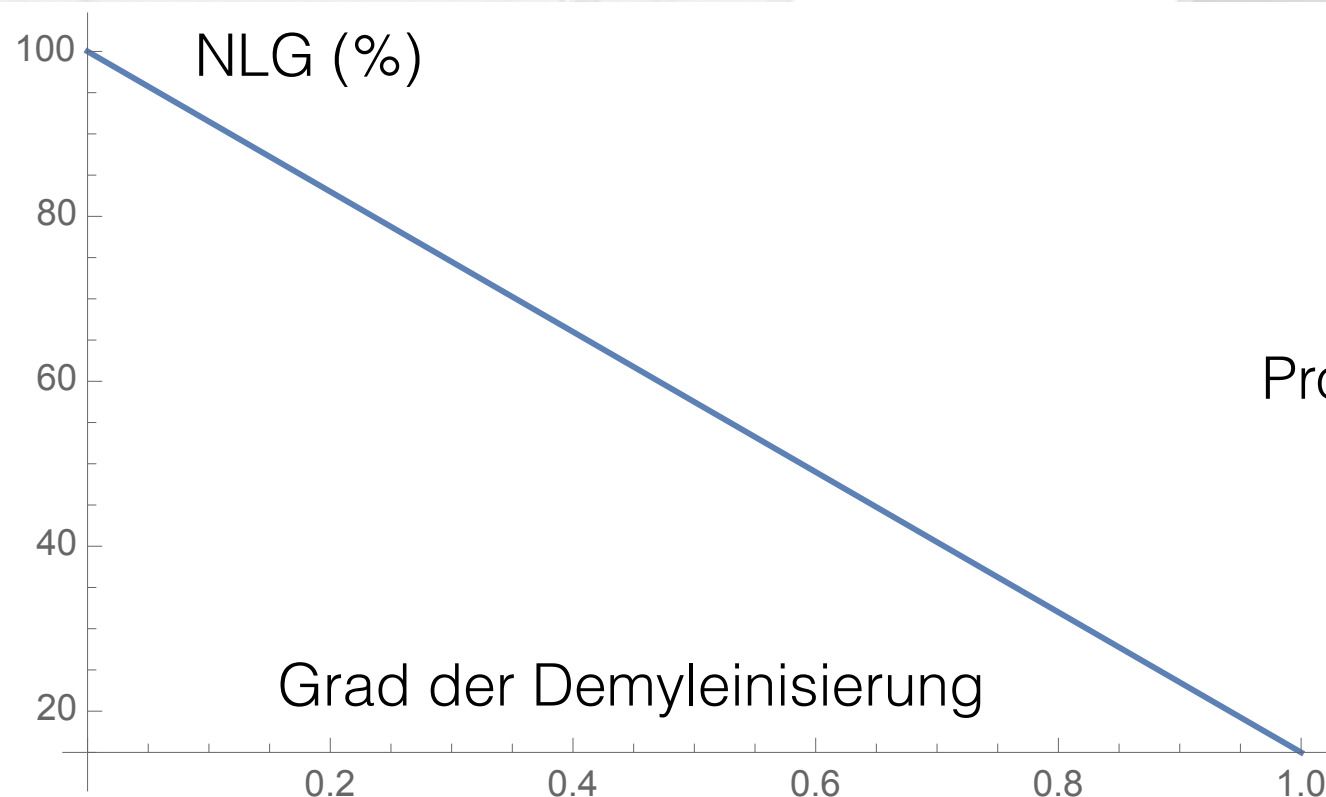
Dieses würde gleich lang dauern aber sehr viel mehr
Energie und Platz brauchen

Die Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung, in der die Myelinscheide entzündlich angegriffen und abgebaut wird

vollständige Demyelinisierung würde die Nervenleitgeschwindigkeit um ein Faktor 6 (d.h. mit 85%) verringern

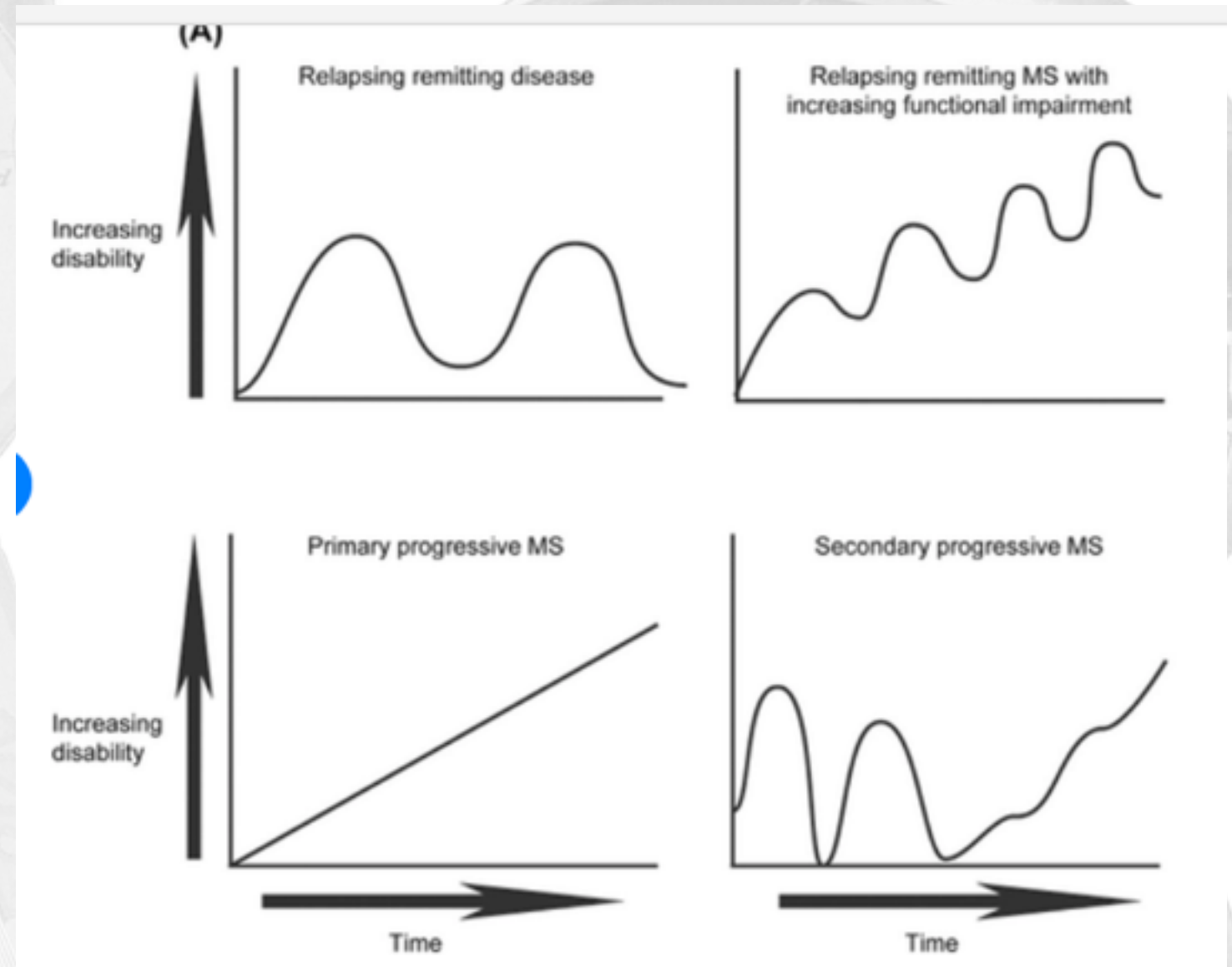
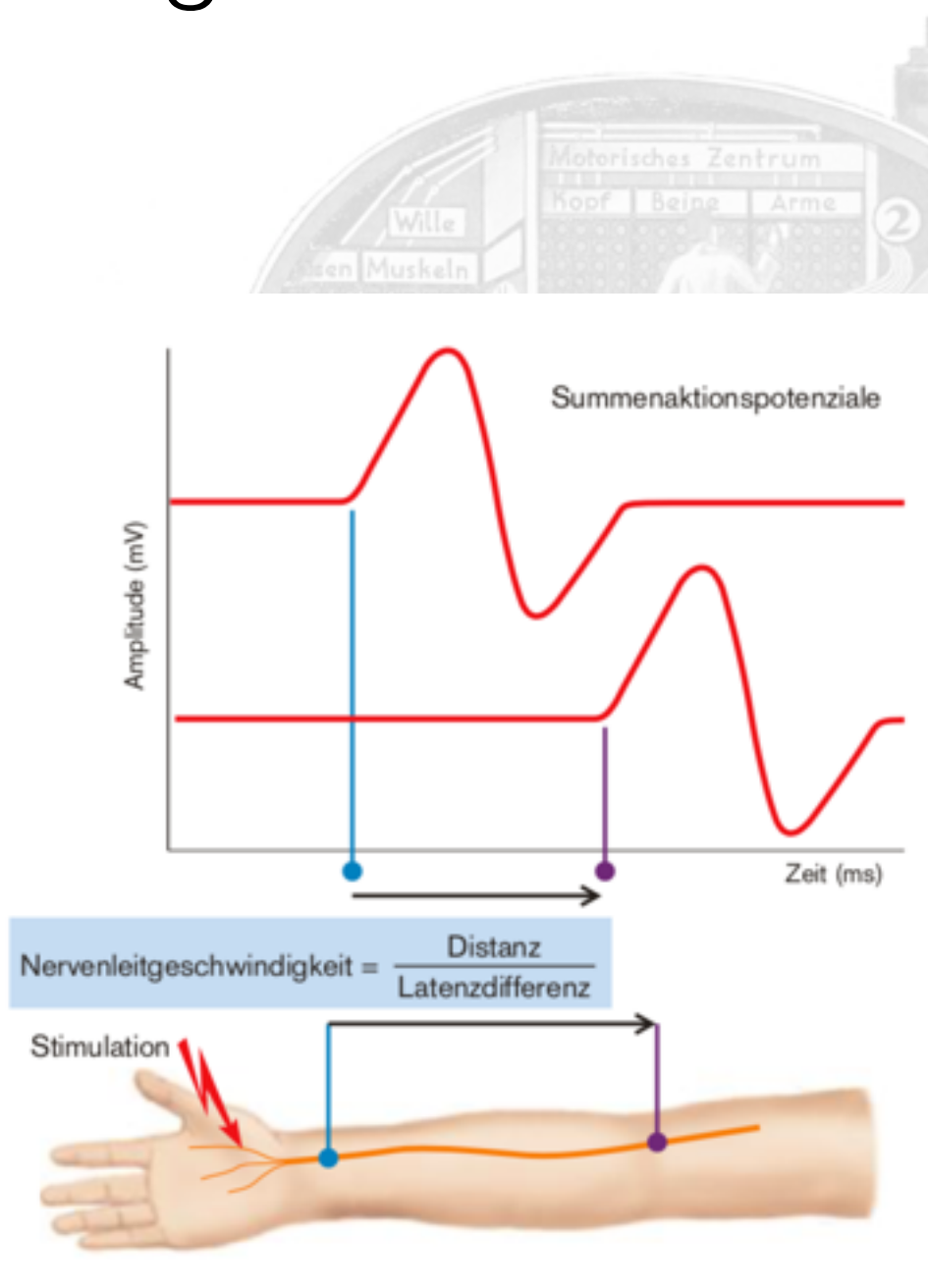
Die "Sicherheitsreserve" ist ein Faktor 60, d.h. bei perfekt zufälligen "Einschlägen" die jeweils ein Internodium betreffen, könnte eine Demyelinisierung von 98% noch verkraftet werden
MS tritt aber in fokalen Herden auf

für Angriffe > 60 Internodien, mit Demyelinisierungsfaktor f
(von 0-1) gilt demnach: $v = (1-f) * 6 * d + f * d$
oder in %: $v = (1-f) * 100 + f * 15$



Die MS zeigt unterschiedliche Progressionsformen von schubartigen Verläufen bis progressiv (linear) progrediente Formen

Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit sind daher diagnostisch extrem wichtig, um die MS zu verfolgen



https://www.researchgate.net/figure/Comparison-of-the-progression-of-disease-in-the-different-types-of-Multiple-Sclerosis_fig2_318033133