

## 3 Erregungsbildung und Erregungsleitung

### 3.1 Das Ruhepotenzial – 34

- 3.1.1 Definition und Registrierung – 34
- 3.1.2 Bedeutung der  $K^+$ -Ionen für das Ruhepotenzial – 35
- 3.1.3 Stabilisierung des Ruhepotenzials durch aktiven Ionentransport – 36

### 3.2 Das Aktionspotenzial – 37

- 3.2.1 Ablauf des Aktionspotenzials – 37
- 3.2.2 Ionenmechanismus des Aktionspotenzials – 38
- 3.2.3 Molekularbiologie der Na-, K- und Ca-Kanäle in erregbaren Membranen – 40

### 3.3 Fortleitung des Aktionspotenzials – 43

- 3.3.1 Erregungsfortleitung in marklosen Nervenfasern – 43
- 3.3.2 Erregungsfortleitung in markhaltigen Nervenfasern – 43
- 3.3.3 Elektroneurographie (ENG) beim Menschen – 45

Zusammenfassung – 46

Literatur – 47



Das zentrale Nervensystem, also Gehirn und Rückenmark, und seine peripheren Ausläufer, die Nerven und die Ganglien, bilden das schnelle Informations- und Reaktionssystem des Körpers, dessen verschiedene Aspekte den zentralen Teil dieses Buches ausmachen.

Der Informationsaustausch im Nervensystem geschieht vornehmlich durch kleine Potenzialänderungen (Erregungen), die entlang den Nervenfortsätzen (Axone, Nervenfasern, Abschn. 2.3.3) in der Form von Aktionspotenzialen rasch über große Entfernungen geleitet werden. Die Aktionspotenziale starten von einer negativen Dauerpolarisierung des Zellinneren gegenüber dem Extrazellulärraum, dem Ruhepotenzial. Seine Entstehung, Aufrechterhaltung und Wiederherstellung nach Ablauf eines Aktionspotenzials ist in diesem Kapitel der Darstellung der Erregungsbildung und -leitung vorangestellt.

### 3.1 Das Ruhepotenzial

#### 3.1.1 Definition und Registrierung

##### Haupttypen von Membranpotenzialen

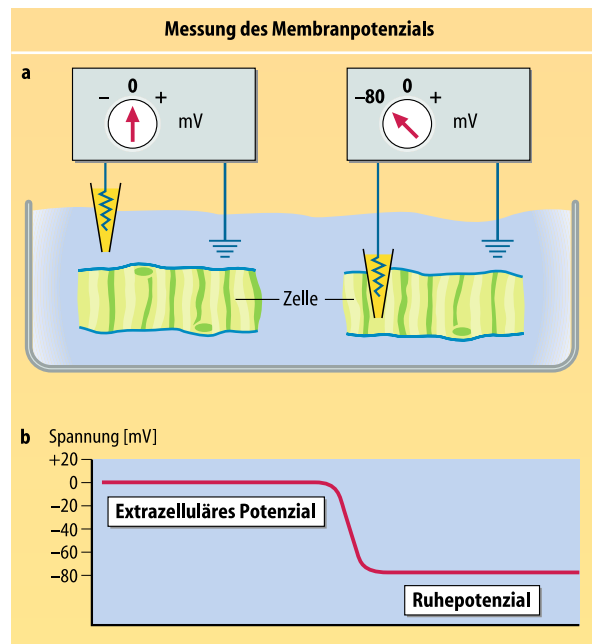
Die Plasmamembran der Neurone ist dank ihres Aufbaus als Lipiddoppelschicht ein guter elektrischer Isolator (Abb. 2.3 in Abschn. 2.2.1). Über dieser Membran, d. h. zwischen dem Inneren der Zelle und der extrazellulären Flüssigkeit, besteht in der Regel eine elektrische Potenzialdifferenz. Da diese Potenzialdifferenz an der Membran auftritt, wird sie **Membranpotenzial** genannt.

Das Membranpotenzial hat bei den meisten Neuronen über längere Zeit einen konstanten Wert. Es wird dann als **Ruhepotenzial** bezeichnet. Es ist bei Nerven- und Muskelzellen **innen immer negativ gegenüber der extrazellulären Flüssigkeit** und liegt beim Menschen und anderen Säugetieren, je nach Zelltyp, zwischen  $-55$  und  $-100$  mV.

Wenn die Neurone aktiv werden, treten kurze, impulsartige, **positive** Änderungen des Membranpotenzials auf (d. h. das Zellinnere wird elektrisch weniger negativ und sogar positiv gegenüber der extrazellulären Flüssigkeit), die **Aktionspotenziale**. Diese Aktionspotenziale sind praktisch im gesamten Tierreich das universelle Kommunikationsmittel des Nervensystems.

##### Ableitung von Membranpotenzialen

Die heute übliche Messanordnung zur Registrierung des Membranpotenzials zeigt schematisch Abb. 3.1. Als Messfühler (Elektrode) für das Zellpotenzial dient eine Glaskapillare, die mit einer elektrisch leitenden Salzlösung gefüllt ist. Um die Zellen nicht zu schädigen, haben diese Glaskapillaren sehr feine Spitzen (dünner als  $1\ \mu\text{m}$ ). Die Bezugs Elektrode im Extrazellulärraum ist ein chloriertes Silberplättchen. Beide Elektroden sind an ein

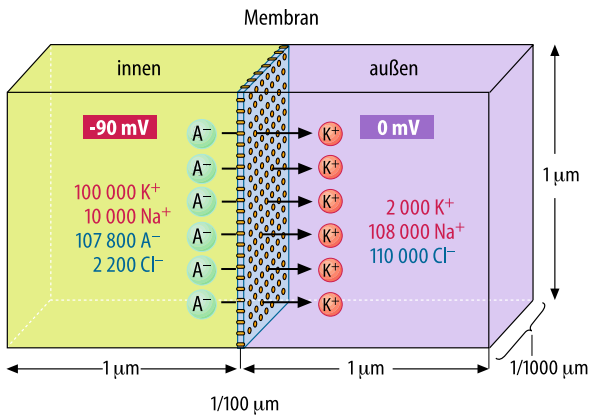


■ **Abb. 3.1a, b.** Messungen des Membranpotenzials einzelner Nerven- oder Muskelzellen mit Mikroelektroden. **a** Schema der Messanordnung zur Messung des Membranpotenzials einer Zelle eines Gewebsverbandes, der aus dem Körper entnommen und in eine kleine Kammer mit Blutersatzlösung gelegt wurde (in-vitro-Präparat). Als Messelektrode dient eine mit Salzlösung gefüllte Glas-Mikroelektrode, die über einen Silberdraht mit dem Voltmeter verbunden ist. Als Bezugs-Elektrode dient ein weiterer Silberdraht in der Badelösung. Links liegen Bezugs-Elektrode und Messelektrode extrazellulär, der Spannungsmesser zeigt die Spannung Null. Rechts ist die Messelektrode in die Zelle eingestochen, intrazellulär. Der Spannungsmesser zeigt das Membranpotenzial. Die Blutersatzlösung (z. B. Ringer-Lösung oder Tyrode-Lösung) stellt unter in-vitro-Bedingungen das Interstitium (den Extrazellulärraum) der untersuchten Zellen dar. **b** Das vor und nach dem Einstich der Messelektrode registrierte Membranpotenzial (Ruhepotenzial)

empfindliches Spannungsmessgerät (Voltmeter) angeschlossen.

Zu Beginn der Messung (Abb. 3.1a, links) liegen beide Elektroden im Extrazellulärraum, und zwischen den beiden Elektroden wird keine Potenzialdifferenz gemessen. Wird nun die Spitze der Glaskapillare durch die Membran der Zelle geschoben (rechts in Abb. 3.1b), so springt das Potenzial in negative Richtung auf etwa  $-75$  mV. Dieses negative Membranpotenzial einer ruhenden Nervenzelle ist also das **Ruhepotenzial**.

Σ **Die Zellmembran ist die dünne Lipiddoppelschicht, an der Membranpotenziale, d. h. Potenzialdifferenzen zwischen dem Zellinneren und dem Extrazellulärraum auftreten. Membranpotenziale aller Art werden am genauesten mit einer intrazellulären Mikroelektrode gemessen.**



**Abb. 3.2. Ladungsverteilung an der Membran beim Ruhepotenzial.** Die Membran wird dabei als elektrotechnischer Kondensator betrachtet. Die Aufladung eines kleinen Membranstückes von  $1\ \mu\text{m} \times 1/1000\ \mu\text{m}$  Fläche mit je 6  $\text{K}^+$ -Ionen und Anionen ( $\text{A}^-$ ) wird der Zahl der Ionen in den auf beiden Seiten der Membran benachbarten Räumen von je  $1\ \mu\text{m} \times 1\ \mu\text{m} \times 1/1000\ \mu\text{m}$  Inhalt gegenübergestellt. Die Pfeile durch die Membran zeigen an, dass die  $\text{K}^+$  durch die Membran aus der Zelle diffundiert sind, aber durch die Ladung der in der Zelle zurückgebliebenen  $\text{A}^-$  auf der Außenseite der Membran fixiert bleiben. Angenommen ist eine Membrankapazität von  $1\ \mu\text{F}/\text{cm}^2$

### 3.1.2 Bedeutung der $\text{K}^+$ -Ionen für das Ruhepotenzial

#### Ladungsverteilung an der Nervenzellmembran

Wenn das Zellinnere negativer ist als die Umgebung der Zelle, so muss in der Nervenzelle gegenüber dem Extrazellulärraum ein Überschuss an negativen elektrischen Ladungen herrschen. Da es sich bei den elektrischen Ladungen im Zellinneren wie im Extrazellulärraum um Ionen, nämlich **Kationen** (positiv geladen) und **Anionen** (negativ geladen) handelt (Abschn. 2.1.1), bedeutet der Überschuss an negativen Ladungen im Zellinneren einen **Überschuss an Anionen in der Zelle**.

Bei einer quantitativen Betrachtungsweise ergibt sich, wie **Abb. 3.2** zeigt, dass ein sehr kleiner Membranbezirk von  $1\ \mu\text{m} \times 1/1000\ \mu\text{m}$  Fläche bei einem angenommenen Ruhepotenzial von  $-90\ \text{mV}$  nur von je 6 Anionen (innen) und Kationen (außen) besetzt ist. In den angrenzenden, mit Salzlösung gefüllten Räumen befinden sich allein im ersten Mikrometer Abstand von der Membran bereits je 220 000 Ionen, d. h. außen und innen gibt es praktisch gleich viel Anionen und Kationen. Das **Ungleichgewicht der elektrischen Ladungsverteilung** an der Zellmembran ist also **äußerst geringfügig** (nur 6 von 110 000 Kaliumionen haben das Zellkompartiment verlassen). Umso erstaunlicher ist es, dass alle Funktionen des Nervensystems auf den durch die Auswärtsdiffusion der Kaliumionen verursachten Ladungsunterschied zwischen dem Zellinneren und der Extrazellulärlöslichkeit, den wir als **Ruhepotenzial** messen, angewiesen sind.

#### Konzentrationsverteilung der Ionen innerhalb und außerhalb der Nervenzelle

In **Abb. 3.2** fällt neben dem Ungleichgewicht der Ladungen an der Membran auch die **ungleiche Verteilung der Ionenarten innerhalb und außerhalb der Zelle** auf. Das größte Ungleichgewicht besteht bei den  $\text{K}^+$ -Ionen: 100 000  $\text{K}^+$  intrazellulär stehen extrazellulär nur 2 000  $\text{K}^+$  gegenüber. Dagegen entsprechen extrazellulär 108 000  $\text{Na}^+$  nur 10 000  $\text{Na}^+$  in der Zelle. Die Chloridionen ( $\text{Cl}^-$ ) sind umgekehrt verteilt wie die  $\text{K}^+$ -Ionen, d. h. viele außen, wenige innen. Der größte Teil der intrazellulären Anionen wird von großen Eiweißionen gestellt (als  $\text{A}^-$  bezeichnet).

In **Tabelle 3.1** sind die Ionenkonzentrationen in einer Muskelzelle und im Extrazellulärraum angegeben. Allgemein ist bei Nerven- und Muskelzellen die intrazelluläre  $\text{K}^+$ -Konzentration 20- bis 100-mal höher als die extrazelluläre, die intrazelluläre  $\text{Na}^+$ -Konzentration 5- bis 15-mal niedriger als die extrazelluläre und die intrazelluläre  $\text{Cl}^-$ -Konzentration 20- bis 100-mal niedriger als die extrazelluläre. Die Konzentrationsverteilung für Chlorid ist also etwa reziprok der für die Kaliumionen. Großmolekulare Anionen sind in der Zelle in hoher Konzentration vertreten (155 mmol/l in der **Tabelle 3.1**), kommen dagegen im Extrazellulärraum nicht in messbarer Menge vor.

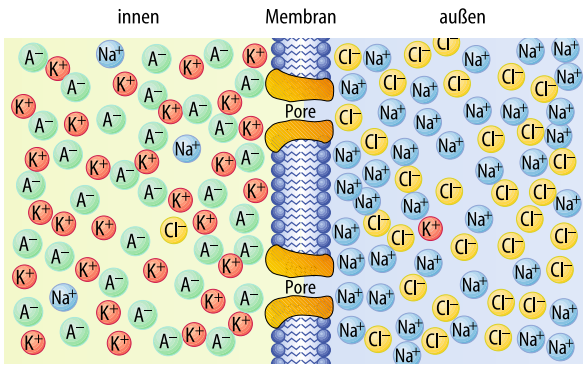
**Σ** Für die Entstehung eines Membranpotenzials sind nur geringfügige Ladungsverschiebungen an der Plasmamembran nötig.  $\text{K}^+$ -,  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen verteilen sich sehr unterschiedlich im Intra- versus dem Extrazellulärraum. Dies ist Voraussetzung für die Entstehung der verschiedenen Membranpotenziale.

#### Ruhepotenzial als $\text{K}^+$ -Diffusionspotenzial

Die in **Abb. 3.2** und **Tabelle 3.1** dokumentierten Unterschiede der Ionenkonzentrationen zwischen Zellinnerem und Extrazellulärraum würden sich durch **Diffusion der beweglichen Teilchen** bald ausgleichen, wenn dies nicht

**Tabelle 3.1.** Intra- und extrazelluläre Ionenkonzentrationen bei einer Muskelzelle eines Warmblüters.  $\text{A}^-$  steht für »große intrazelluläre Anionen«

	Intrazellulär	Extrazellulär	
$\text{Na}^+$	12 mmol/l	$\text{Na}^+$	145 mmol/l
$\text{K}^+$	155 mmol/l	$\text{K}^+$	4 mmol/l
$\text{Ca}^{2+}$	$10^{-8}$ – $10^{-7}$ mmol/l	$\text{Ca}^{2+}$	2 mmol/l
$\text{Cl}^-$	4 mmol/l	$\text{Cl}^-$	120 mmol/l
$\text{HCO}_3^-$	8 mmol/l	$\text{HCO}_3^-$	27 mmol/l
$\text{A}^-$	155 mmol/l	Andere Kationen	5 mmol/l
Ruhepotenzial	$-90\ \text{mV}$		



**Abb. 3.3. Vergleich der Verteilung der Ionen in einer Nerven- oder Muskelzelle (intrazellulär, innen) mit der im Interstitium (extrazellulär, außen).** Auf beiden Seiten der Membran sind die verschiedenen Ionen durch Kreise verschiedenen Durchmessers symbolisiert. Der Durchmesser ist jeweils dem hydratisierten Ionendurchmesser (Ion mit seiner Wasserhülle) proportional.  $A^-$  bezeichnet die großen intrazellulären Eiweißionen. Die offenen Verbindungen durch die Membran, die Poren oder Kanäle, sind gerade groß genug, um den  $K^+$ -Ionen den Durchtritt zu gestatten

durch die Membran verhindert würde. Wäre die Membran völlig undurchlässig für Ionen, so könnten die unterschiedlichen Ionenkonzentrationen auf beiden Seiten der Membran unbeschränkt bestehen bleiben. Die Membran lässt aber  $K^+$ -Ionen relativ gut hindurchtreten, sie ist für  $K^+$ -Ionen permeabel. Man kann sich, wie in Abschn. 2.2.1 bereits geschildert, die Membran als mit Poren oder Kanälen durchsetzt vorstellen, wie dies **Abb. 3.3** illustriert (**Abb. 2.5 A** in Abschn. 2.2.1).

Die Poren sind so eng, dass durch sie nur die relativ kleinen  $K^+$ -Ionen hindurchpassen. Aufgrund der an der Innenseite weit höheren  $K^+$ -Ionenkonzentration werden innen  $K^+$ -Ionen viel öfter auf eine Pore treffen und durch sie durchtreten als an der Außenseite. Es ergibt sich also ein Netto-Ausstrom von  $K^+$ -Ionen aus der Zelle. Damit wird positive Ladung aus der Zelle herausgetragen und die negativ geladenen Anionen bleiben zurück (**Abb. 3.2**). So gesehen ist das Ruhepotenzial ein  $K^+$ -Diffusionspotenzial.

### Ruhepotenzial als $K^+$ -Gleichgewichtspotenzial

Der Netto-Ausstrom von  $K^+$ -Ionen würde die Konzentrationsunterschiede rasch beenden, wenn nicht durch die Mitnahme der positiven Ladungen, also durch die Entstehung des Ruhepotenzials eine Gegenkraft aufgebaut würde, die dem weiteren Ausströmen der  $K^+$ -Ionen zunehmend entgegenwirkt. Mit anderen Worten, das innen negative elektrische Potenzial wächst so lange an, bis seine dem  $K^+$ -Ausstrom entgegenwirkende (»Halte«-)Kraft gleich groß ist wie der nach außen wirkende osmotische Druck der  $K^+$ -Ionen. Bei diesem Potenzial sind Ein- und Ausstrom von  $K^+$ -Ionen im Gleichgewicht, man nennt es deshalb das  $K^+$ -Gleichgewichtspotenzial  $E_K$ . Die Ruhepotenziale von Nerven- und Muskelzellen sind also in erster Annäherung Kaliumgleichgewichtspotenziale.

**Σ** Das Ruhepotenzial ist in erster Linie ein  $K^+$ -Diffusionspotenzial, dessen Größe sich aus dem Gleichgewicht zwischen dem von innen nach außen gerichteten Diffusionsgefälle der  $K^+$ -Ionen und dem von außen nach innen gerichteten Ladungsgefälle ergibt.

### 3.1.3 Stabilisierung des Ruhepotenzials durch aktiven Ionentransport

#### Instabilität durch $Na^+$ -Ionenpermeabilität

In Ruhe ist die Zellmembran der Nerven- und Muskelzellen nur wenig für  $Na^+$ -Ionen durchlässig. Das Verhältnis der Membrandurchlässigkeit zwischen den beiden Ionensorten, die Membranleitfähigkeit, liegt bei 25:1 zugunsten der  $K^+$ -Ionen. Aber für die  $Na^+$ -Ionen besteht ein kräftiges Konzentrationsgefälle von außen nach innen von etwa 10:1 (Tabelle 3.1), und ein Einstrom von  $Na^+$  in die Zelle wird weiter begünstigt durch das innen negative Ruhepotenzial, das positive Ionen anzieht. So kommt es, dass trotz der sehr geringen Durchlässigkeit der ruhenden Membran für  $Na^+$  diese in die Zelle strömen und damit die Negativität des Ruhepotenzials etwas verringern. Der in Ruhe eintretende  $Na^+$ -Einstrom wird passiv genannt, weil er längs der existierenden Konzentrations- und Potenzialgradienten erfolgt. Das Ruhepotenzial stimmt also meist nicht ganz mit dem Gleichgewichtspotenzial  $E_K$  überein, weil die Membran nicht nur für Kaliumionen, sondern auch etwas für Natriumionen permeabel ist.

Der dauernde Eintritt von Natriumionen in die Zelle erniedrigt etwas das Ruhepotenzial und führt damit, also wegen der etwas höheren Kraft des Konzentrations- versus dem Potenzialgradienten fortwährend zu einem entsprechenden Ausstrom von Kaliumionen.

Unter rein passiven Bedingungen kann also das Ruhepotenzial nicht konstant bleiben, denn das System ist nicht im Gleichgewicht: Die Zelle verliert dauernd einige  $K^+$ -Ionen und gewinnt einige  $Na^+$ -Ionen. Der  $K^+$ -Verlust führt zu einer Abnahme des Ruhepotenzials, denn dieses ist ja in erster Linie ein  $K^+$ -Potenzial, das sich bei abnehmender intra- versus extrazellulärer Konzentrationsdifferenz immer mehr verkleinert. Auch die Eindiffusion der  $Na^+$ -Ionen trägt, wie eben gesagt, zur Abnahme des Ruhepotenzials bei.

**Σ** Für  $Na^+$ -Ionen ist die Zellmembran in Ruhe ein wenig permeabel. Es resultiert ein passiver Einstrom von (wenigen)  $Na^+$ -Ionen, wodurch das Ruhepotenzial weniger negativ wird. Diese Schwächung des Potenzialgradienten bedingt einen ständigen Verlust von  $K^+$ -Ionen.

#### Dynamisches Gleichgewicht durch $Na^+$ - $K^+$ -Pumpen

In normalem Gewebe ist das Ruhepotenzial aber, trotz des ständigen passiven Eintritts der  $Na^+$ -Ionen und dem stän-

digen **passiven** Austritt von  $K^+$ -Ionen konstant, d. h. die Ionenverteilung zwischen Innen und Außen ändert sich nicht. Diese **Konstanthaltung der normalen intrazellulären Ionenkonzentrationen** bedarf offensichtlich der **Zufuhr von Stoffwechselenergie**, denn die eindiffundierten  $Na^+$ -Ionen und die ausdiffundierten  $K^+$ -Ionen müssen mit Hilfe eines energieverbrauchenden Prozesses, also **aktiv** gegen die elektrischen und Konzentrationsgradienten aus der Zelle entfernt bzw. dorthin wieder aufgenommen werden.

Diese Aufgabe wird v. a. von den im vorigen Kapitel bereits vorgestellten  **$Na^+$ - $K^+$ -Pumpen** übernommen, bei denen netto mehr  $Na^+$ -Ionen aus als  $K^+$ -Ionen in die Zelle gepumpt werden (Abb. 2.6 und zugehöriger Text in Abschn. 2.2.1). Durch die Tätigkeit dieser Pumpen kommt es zu einer erhöhten Negativität des Zellinneren, also einer **Hyperpolarisation**, die aber gering ist, so dass sie hier außer Betracht bleiben kann.

⊕ **Das Ruhepotenzial kann nur durch den aktiven Transport von  $Na^+$ -Ionen aus den und  $K^+$ -Ionen in die Zellen aufrecht erhalten werden. In Ruhe sind die passiven und aktiven Ionenströme durch die Membran in einem dynamischen Gleichgewicht.**

## 3.2 Das Aktionspotenzial

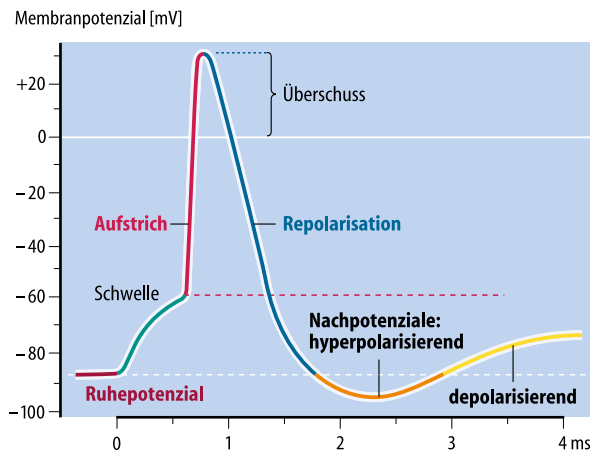
### 3.2.1 Ablauf des Aktionspotenzials

#### Anteile des Aktionspotenzials

Amplitude und Form der Aktionspotenziale von verschiedenen erregbaren Zelltypen von Wirbel-, v. a. von Säugetieren einschließlich des Menschen, sind sich ähnlich: Ausgehend vom Ruhepotenzial springt das Potenzial bei Erregung sehr schnell auf einen positiven Wert und kehrt dann etwas langsamer zum Ruhepotenzial zurück. Die Spitze der Impulse liegt bei etwa  $+30$  mV (Zellinneres positiv gegenüber der extrazellulären Flüssigkeit). Damit beträgt die **Gesamtamplitude der Aktionspotenziale um die 110 mV**, also rund ein Zehntel Volt.

Die **Dauer des Aktionspotenzials** ist allerdings bei den verschiedenen Zelltypen sehr verschieden: Am Nerven und am Skelettmuskel dauert das Aktionspotenzial nur etwa 1 ms, während es am Herzmuskel nach 200 ms noch nicht ganz beendet ist.

▣ Abb. 3.4 illustriert die Bezeichnungen der verschiedenen **Anteile** oder **Phasen** des **Aktionspotenzials**. Es beginnt immer mit einer sehr schnellen positiven Potenzialänderung, dem **Aufstrich**. Er dauert an Nerven- und Muskelzellen von Säugetieren nur 0,2–0,5 ms. Da die Zelle ihre negative Ruheladung oder Polarisation während des Aufstrichs verliert, wird diese Zeit auch **Depolarisationsphase** genannt. Der positive Anteil der Depolarisationsphase, also von 0 mV bis  $+30$  mV, wird als **Überschuss** oder **Overshoot** bezeichnet.



▣ **Abb. 3.4. Phasen des Aktionspotenzials am Beispiel eines Aktionspotenzials eines Neurons (Nervenzelle).** Die initiale Phase des Aufstrichs wird auch Depolarisationsphase genannt. Für den Überschuss ist in unserem Sprachraum auch der Ausdruck Overshoot gebräuchlich. Nach Erreichen der Schwelle läuft das Aktionspotenzial monoton ab (Alles-oder-Nichts-Gesetz)

Die Rückkehr des Aktionspotenzials zum Ruhepotenzial heißt **Repolarisation**, weil damit die normale Polarisation der Zellmembran wieder hergestellt wird. Anschließend kleine Nachschwankungen des Membranpotenzials werden, je nach ihrer Richtung, als **hyperpolarisierende** (über den Wert des Ruhepotenzials hinausgehende) oder als **depolarisierende Nachpotenziale** bezeichnet.

⊕ **Größe, Form und Zeitverlauf von Aktionspotenzialen sind bei allen Säugetieren, einschließlich dem Menschen sehr ähnlich: einem schnellem Aufstrich mit Overshoot folgt eine je nach Gewebe unterschiedlich langsame Repolarisation.**

#### Alles-oder-Nichts-Verhalten von Aktionspotenzialen, Frequenzkodierung

Aktionspotenziale entstehen immer dann, wenn die Membran, vom Ruhepotenzial ausgehend, auf etwa  $-60$  mV depolarisiert wird (wie diese anfängliche Depolarisation von  $-80$  auf  $-60$  mV zustande kommt, wird in Abschn. 4.1.2 und 4.2.1 des folgenden Kapitels berichtet). An dieser **Schwelle** wird die Membranladung instabil. Sie kippt aus Gründen, die anschließend geschildert werden, unaufhaltsam in das Aktionspotenzial um. Diese **Erregung** hält für eine kurze, für jedes Gewebe charakteristische Zeit an, dann beginnt ebenso zwangsläufig die Repolarisation. Die Gleichförmigkeit, mit der jedesmal bei Erreichen der Schwelle ein Aktionspotenzial entsteht, wird als **Alles-oder-Nichts-Gesetz der Erregung** bezeichnet. Diese Regel gilt auch für die Erregung von Herz- oder Skelettmuskelzellen.

Das Alles-oder-Nichts-Gesetz beinhaltet, dass alle Nervenzellen völlig einheitliche Aktionspotenziale oder, kürzer gesagt, **Impulse** zu den mit ihnen verbundenen Zellen ausenden. Die weitergegebene Information kann daher nicht

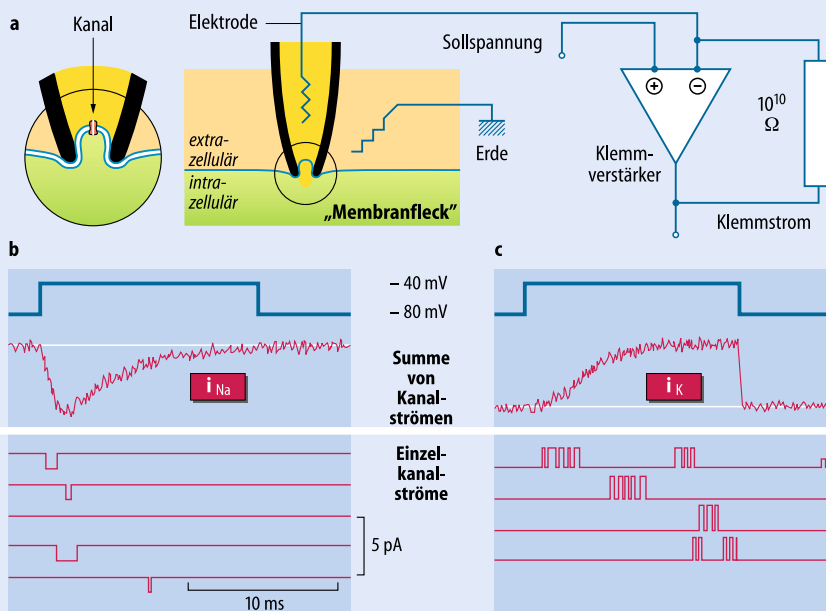
**Box 3.1. Analyse von Ruhe- und Aktionspotential mit »voltage clamp« und »patch clamp«**

Mitte des 20. Jahrhunderts war die Entwicklung der Elektronik so weit fortgeschritten, dass die schnellen Vorgänge an Neuronen mit intrazellulären Elektroden genau festgehalten werden konnten. Alan Hodgkin und Andrew Huxley (Nobelpreis mit John C. Eccles 1963) gelang es, nicht nur die Spannungsänderungen an Nervenzellen, sondern durch elektronisches »Festklemmen« (**»voltage clamp«**), also Konstanzhaltung der Membranspannung, auch die zugrunde liegenden Ionenströme (Beispiele  $i_{Na}$  und  $i_K$  in **b** und **c** der Abbildung) während Ruhe- und Aktionspotential zu messen. Einer ihrer wesentlichen Befunde war, dass das Alles-oder-Nichts-Verhalten des Aktionspotenzials auf der schon oben angesprochenen **Potenzial- und Zeitabhängigkeit** der **Ionenleitfähigkeiten** für die Na- und K-Ionen beruht.

Eine elegante Weiterentwicklung der Spannungsklemme gelang Erwin Neher und Bert Sakmann (Nobelpreis 1991) mit der in der Abbildung gezeigten Spannungsfleckklemme (**»patch clamp«**). Bei dieser Methode werden, wie in **a** der Abbildung zu sehen, kleinste Mem-

branstückchen von etwa  $1 \mu m^2$  in die Spitze einer Glaskapillare eingesaugt und die Ströme durch diese Membranflecken gemessen. Auf diese Weise können die Ströme durch einzelne oder wenige Ionenkanäle oder Poren unmittelbar erfasst werden. Mit dieser Methode können die **molekularen Reaktionen der Einzelkanäle** registriert und damit die eben beschriebene Potenzial- und Zeitabhängigkeiten der Ionenströme an der einzelnen Membranpore studiert werden. Die unten in **b** und **c** angeordneten Ableitungen zeigen, dass die Einzelkanäle sich ruckartig und wahrscheinlichkeitsabhängig öffnen und schließen. In ihrer Gesamtheit ergeben sich dann die darüber angeordneten Ionenströme.

Das Studium einzelner Ionenkanäle hat nicht nur die eben beschriebenen Vorteile, sondern es kann damit auch sehr genau untersucht werden, welchen Veränderungen seiner Eigenschaften ein solcher Ionenkanal z. B. bei Lernprozessen oder bei pharmakologischer Einwirkung (z. B. von Antidepressiva etc.) unterworfen ist.



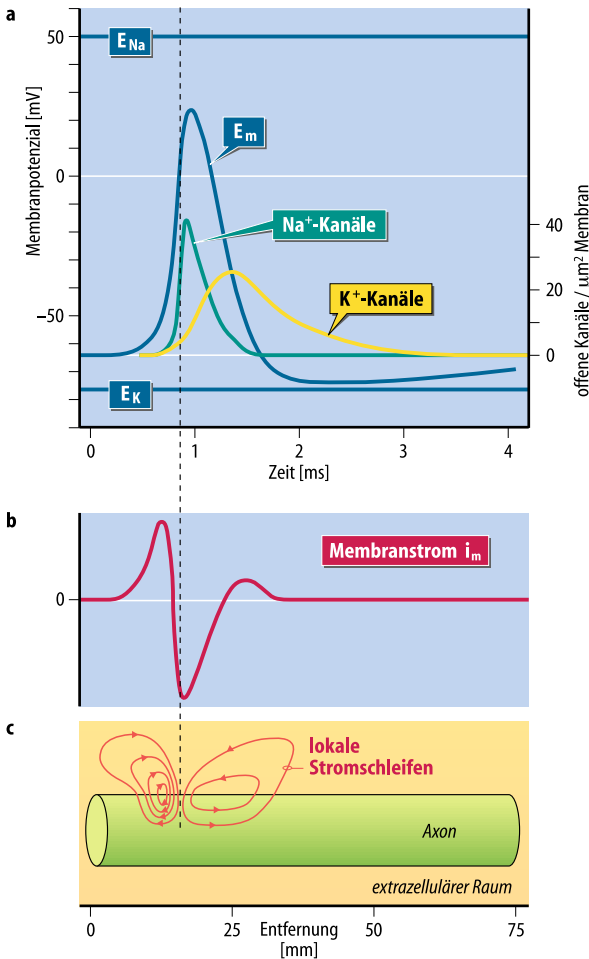
in der Form der Impulse enthalten (kodiert, verschlüsselt) sein. Vielmehr überbringt ihre Anzahl pro Zeiteinheit und manchmal auch ihr Rhythmus (Frequenzgruppierungen) die jeweils wichtige Mitteilung. Die **Impulsfrequenz** ist also die Sprache oder der entscheidende **Code der Neurone** und damit des Nervensystems.

**Σ Aktionspotenziale haben immer ein Alles-oder-Nichts-Verhalten. Die durch Aktionspotenziale zu übermittelnde Information ist daher in ihrer Impulsfrequenz und ihrer Rhythmizität verschlüsselt.**

**3.2.2 Ionenmechanismus des Aktionspotenzials**

**Ionenmechanismen des Aufstriebs und der Repolarisation**

Das (innen negative) Ruhepotential ist, wie im Abschn. 3.1.2 besprochen, weitgehend das Gleichgewichtspotenzial der  $K^+$ -Ionen. Wenn während des Aktionspotenzials das Zellinnere positiver wird als der Extrazellulärraum, so kann dies nur auf einem **Einstrom von  $Na^+$ -Ionen** aufgrund einer erhöhten Leitfähigkeit der Membran für  $Na^+$  beruhen, denn



▣ **Abb. 3.5a–c. Ionenmechanismen der Entstehung und Fortleitung des Aktionspotenzials.** Schematisierte Darstellung der Verhältnisse an menschlichen Neuronen. **a** Zeitverläufe des Membranpotenzials  $E_m$  (blau), der Offenwahrscheinlichkeit der Na-Kanäle (grün) und der K-Kanäle (gelb). Die Lage der Gleichgewichtspotenziale der K<sup>+</sup>- ( $E_K$ ) und der Na<sup>+</sup>-Ionen ( $E_{Na}$ ) sind ebenfalls eingetragen. **b** Zeitverlauf des Membranstrom  $i_m$ , der initiale Einwärtsstrom ist nach oben aufgetragen. **c** Die lokalen Stromschleifen an einer Seite eines Axons, die Dichte dieser Stromschleifen an der Membran entspricht  $i_m$ . Das Aktionspotential wird von rechts nach links fortgeleitet. Die Stromschleifen links von der maximal erregten Stelle depolarisieren die Membran zur Schwelle und lösen neue, fortgepflanzte Erregung aus

nur für Na<sup>+</sup> ergibt sich ein (innen) positives Gleichgewichtspotenzial  $E_{Na}$ , das, wie ▣ Abb. 3.5a zeigt, mit ca +50 mV positiver ist als die Spitze des Aktionspotenzials. Basis der Erregung ist also eine kurzfristige **Erhöhung der Membranleitfähigkeit für Na<sup>+</sup>**,  $g_{Na}$  (grüne Kurve in ▣ Abb. 3.5a), die durch Depolarisation zur Schwelle ausgelöst wird. Die Na-Leitfähigkeit ist also **potenzialabhängig** (mehr dazu in Abschn. 3.2.3).

Die Erhöhung der  $g_{Na}$  hält an Nervenzellen von Säugetieren weniger als 1 ms an. Die Na-Leitfähigkeit ist also auch **zeitabhängig**. Die rasche Abnahme des initialen Na<sup>+</sup>-Stroms wird **Inaktivierung** genannt.

Zusätzlich kommt es mit einer Verzögerung von weniger als einer Millisekunde nach Beginn des Aktionspotenzials zu einer **Erhöhung der K<sup>+</sup>-Leitfähigkeit,  $g_K$**  (gelbe Kurve in ▣ Abb. 3.5a). Wenn also weniger als eine Millisekunde nach Beginn der Erregung die Spitze des Aktionspotenzials erreicht wird, beginnen die K<sup>+</sup>-Ionen vermehrt aus der Zelle zu strömen und kompensieren schnell den Einstrom positiver Ladungen in Form von Na<sup>+</sup>-Ionen. Schließlich wird  $g_K$  größer als  $g_{Na}$ , der Ausstrom positiver Ladung überwiegt den Einstrom, und das Membranpotential wird wieder negativer. Dieser überwiegende **K<sup>+</sup>-Ausstrom verursacht** also die **Repolarisationsphase** des Aktionspotenzials.

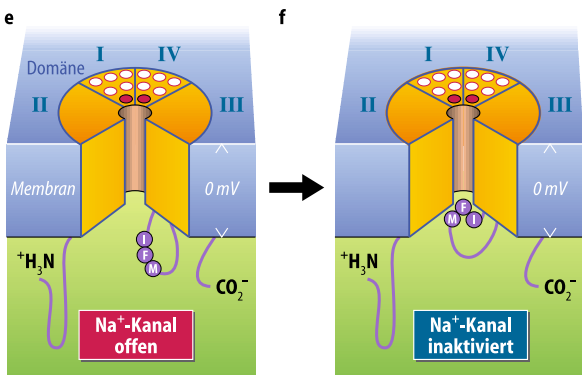
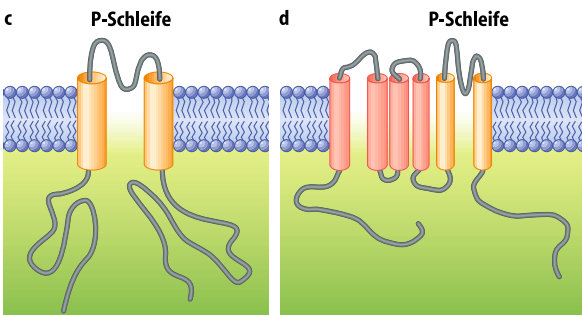
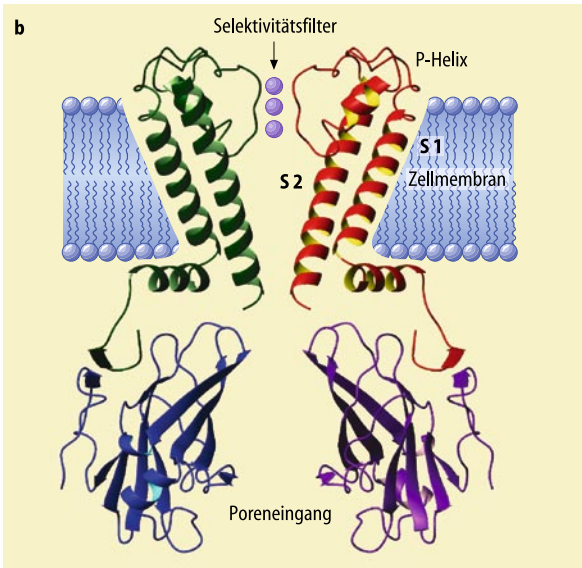
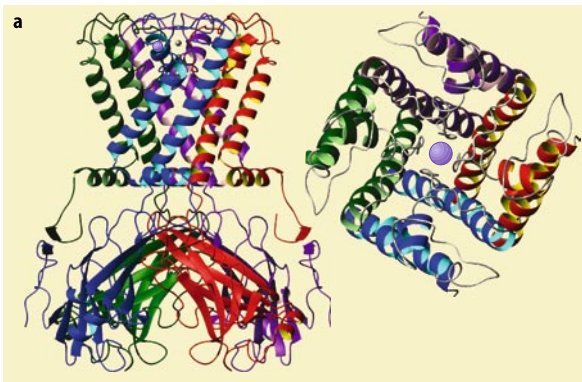
In der Abbildung ist auch zu sehen, dass nach dem Ende des Aktionspotenzials  $g_K$  gegenüber seinem Ruhewert noch erhöht ist. Dadurch nähert sich das Membranpotential etwas näher als normal an das Kaliumgleichgewichtspotenzial  $E_K$  an: es entsteht ein **hyperpolarisierendes** Nachpotenzial. Die elektrophysiologischen Methoden mit denen die Ionenmechanismen von Ruhe- und Aktionspotential aufgeklärt wurden, sind in Box 3.1 beschrieben.

Σ **Der Aufstrich des Aktionspotenzial wird durch eine plötzliche und kurzzeitige Erhöhung von  $g_{Na}$  und den daraus resultierenden Einstrom von Na<sup>+</sup>-Ionen in die Zelle verursacht. Die Repolarisation ist Folge des Rückgangs der Na-Leitfähigkeit und des Anstiegs von  $g_K$ , die zu einem Ausstrom von K<sup>+</sup>-Ionen führt.**

### Ionenumsätze während des Aktionspotenzials

Trotz der großen Änderungen der Leitfähigkeit der Membran für Na<sup>+</sup>-Ionen während des Aktionspotenzials ( $g_{Na}$  erreicht mehr als das hundertfache ihres Ruhewertes) sind die **Ionenverschiebungen durch die Membran** relativ zu den die Membran umgebenden Ionenmengen **klein**. Im Schema der ▣ Abb. 3.2 müssen während der Erregung nur 8 Na<sup>+</sup> in die Zelle einströmen, und entsprechend würde die Repolarisation durch den Ausstrom von 8 Kationen erreicht. Durch die Ionenumsätze würde sich die Na<sup>+</sup>-Konzentration in den sehr kleinen Räumen, die in ▣ Abb. 3.2 gezeigt sind, um weniger als 1/1000 während eines Aktionspotenzials ändern.

Die mit dem Aktionspotential **in die Zelle geströmten Na<sup>+</sup>-Ionen** werden im Laufe der Zeit genauso wie die während des Ruhepotenzials eindiffundierten Na<sup>+</sup>-Ionen (► oben) und die der Zelle »verloren gegangenen« K<sup>+</sup>-Ionen **durch die Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Pumpen aus der Zelle** geschafft bzw. wieder hereingeholt. Werden die Ionenpumpen blockiert, z. B. durch Vergiftung mit Dinitrophenol, so können trotz der Ausschaltung des aktiven Transports noch Tausende von Aktionspotenzialen ablaufen, ehe die intrazelluläre Na<sup>+</sup>-Konzentration so hoch wird, dass die Zelle nicht mehr erregbar ist.



Σ Pro Aktionspotenzial fließen nur sehr wenige Ionen in die und aus der Zelle. Mittel- bis langfristig muss jedoch die normale Ionenverteilung durch aktiven Transport (Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Pumpen) aufrecht erhalten werden.

### 3.2.3 Molekularbiologie der Na-, K- und Ca-Kanäle in erregbaren Membranen

#### Allgemeiner Aufbau von Ionenkanälen

Dank der Methoden der Molekularbiologie (Klonierung, Röntgenstrukturanalyse) ist die **Struktur vieler Ionenkanäle** bekannt. Es sind komplexe **Proteine**, die aus mehreren Untereinheiten (Domänen) bestehen, die sich zusammenschließen und in die Zellmembran einbetten. Als einfachstes Beispiel zeigt die **Abb. 3.6a** und **b** das Strukturmodell eines **Kaliumkanals**, der sich aus **4 Domänen** zusammensetzt.

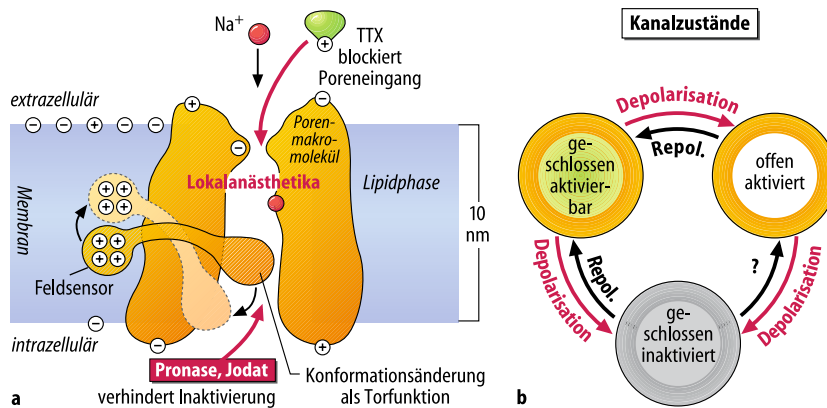
Jede Domäne wird aus **Segmenten** großer Proteine gebildet. Ein solches Segment des K-Kanals ist in **Abb. 3.6c** schematisch gezeigt. Es hat **2 der α-Helices** genannten Teile in die Membran eingelagert, die miteinander durch Aminosäureketten extra- wie intrazellulär verbunden sind. Der **K-Kanal** besteht also aus **4 Domänen zu je 2 Segmenten**, die so in der Membran zusammengelagert sind, dass sich in ihrer Mitte der **Ionenkanal** ausbildet.

Der **Poreneingang** des Ionenkanals wird von der P-Schleife gebildet, die im Extrazellulärraum liegt. Dort findet sich auch die engste Porenstelle, die so angelegt ist, dass sie als **Selektivitätsfilter** dient, d.h. dafür sorgt, dass nur bestimmte Ionen (z. B. Kationen) oder nur eine bestimmte Ionensorte (hier Kalium-Ionen) durch die Pore diffundieren können.

Die einfachste evolutionäre Weiterentwicklung des in **a-c** gezeigten Ionenkanals mit **2 Segmenten pro Domäne** sind Ionenkanäle, die in jeder Domäne **6 Segmente** haben (**Abb. 3.6d**). Ein wichtiges Beispiel ist der in **e** und **f** gezeigte **Na-Kanal** mit **4 Domänen zu je 6 Segmenten**. Er ist ein **Glykoprotein** mit einem Molekulargewicht von etwa **300 000** (zum Begriff Molekulargewicht Abschn. 2.1.1).

◀ **Abb. 3.6a-f. Molekularer Aufbau von Ionenkanälen.** **a, b** Aus seiner Kristallstruktur abgeleiteter Bau eines Kaliumkanals, der aus **4 Domänen** (Untereinheiten) besteht, die symmetrisch um den zentral gelegenen Ionenkanal (Pore) angeordnet sind und zwar in **a** in Seitenansicht und Aufsicht und in **b** in Seitenansicht zweier gegenüberliegender Domänen. Die Transmembransegmente S1 und S2 sind als α-Helices ausgebildet, die in **c** und **d** jeweils als gelbe Zylinder eingezeichnet sind. **c** Segment mit **2 α-Helices** (gelbe Zylinder), die mit einer kurzen Aminosäurekette miteinander verbunden sind (P-Schleife, P für Pore). Jede Domäne des obigen Kaliumkanals ist aus je **2 dieser Segmente** aufgebaut. **d** Segment des schnellen Natriumkanals, das **6 α-Helices** besitzt. **e, f** Modell des aus **4 Domänen** zu je **6 Segmenten** (in I und IV als Kreise eingezeichnet) bestehenden schnellen Natriumkanals (aufgeklappt). Die rot eingezeichneten Segmente bilden den in **Abb. 3.7a** eingezeichneten Feldsensor. Die Membrankette IFM an der Membranninnenseite verschließt den Kanal bei der Inaktivierung (vgl. **e** mit **f**)





▣ **Abb. 3.7a, b. Arbeitsweise des schnellen Natriumkanals.**

**a** Modellschema. Die Größenverhältnisse der Membrankomponenten und der Ionen sind etwa maßstabgerecht. Neben den die Pore permeierenden  $\text{Na}^+$ -Ionen sind mit Pfeilen die Hemmstoffe Tetrodotoxin (TTX, blockiert Poreneingang) und Pronase bzw. Jodat (verhindert Inaktivierung) eingezeichnet. Auch der Wirkort von Lokalanästhetika

ist eingezeichnet. **b** Schema der 3 Hauptzustände der  $\text{Na}^+$ -Ionenkanäle. Der Zustand »geschlossen-aktivierbar« geht bei Depolarisation in die Zustände »offen-aktiviert« und anschließend in »geschlossen-inaktiviert« über. Nach Repolarisation kehrt der Kanal in den »geschlossen-aktivierbaren« Zustand zurück

Von all diesen Kanälen gibt es zahlreiche Varianten, die nach Aufbau und Funktion in **Kanalklassen**, **-familien** und **-unterfamilien** eingeordnet werden können. Erbliche Mutationen der Ionenkanäle können zu schweren Erkrankungen führen (Box 3.2).

Σ **Ionenkanäle in Membranen sind große Eiweißmoleküle. Jeder Kanal besteht aus mehreren Domänen, die wiederum aus Segmenten aufgebaut sind. Segmente haben  $\alpha$ -Helices genannte Eiweißteile, die die Membran durchspannen und über Peptidketten miteinander verbunden sind.**

#### Box 3.2. Kanalopathien

Erbliche Erkrankungen als Folge von Mutationen in den für Na- und K-Kanäle codierenden Genen werden Kanalopathien genannt. So können genetisch bedingte Fehlbildungen des Na-Kanals zu erblichen Epilepsien führen oder der Grund für Muskelerkrankungen (Myotonien) und Störungen der Herzerregung sein, wobei sich letztere in Tachykardien (»Herzjagen«) äußern. Zugrunde liegt meist eine Übererregbarkeit der defekten Kanäle bedingt durch eine defekte Inaktivierung (▣ Abb. 3.8), was zu repetitiven Entladungen führen kann.

Auch Mutationen der Gene spannungsgesteuerter K-Kanäle werden mit genetisch bedingter Epilepsie in Zusammenhang gebracht. Vermutlich bildet sich in den betroffenen Neuronen kein ausreichend stabiles Ruhepotenzial und damit eine Übererregbarkeit aus.

#### Funktion des schnellen $\text{Na}^+$ -Kanals


Das  $\text{Na}^+$ -Kanalmolekül, von dem in Membranen erregbarer Zellen zwischen **1 und 50 pro  $\mu\text{m}^2$**  eingebaut sind, muss schnell einen hohen Na-Ionenfluss einschalten können,

muss aber den Durchtritt anderer Ionen, v. a. den des fast gleich großen  $\text{K}^+$ -Ions, verhindern. Die  $\text{Na}^+$ -Kanäle müssen also **selektiv** sein. Der **Durchtritt von Anionen** wird durch negative Ladungen am Kanaleingang ausgeschlossen, wie dies das Schema in ▣ Abb. 3.7a andeutet. Die **Selektivität gegenüber  $\text{K}^+$ -Ionen** kann aber nur durch spezifische Bindungen des  $\text{Na}^+$ -Ions während des Durchtritts durch den Kanal erklärt werden, wie dies am Beispiel des Kaliumkanals in Abschn. 2.1.1 anhand der ▣ Abb. 2.5 bereits erläutert wurde.

Depolarisation öffnet den  $\text{Na}^+$ -Kanal für kurze Zeit, wobei die **Dauer der Öffnung** beträchtlich um einen Mittelwert von **0,7 ms** schwankt. In dieser Zeit fließen etwa 10 000  $\text{Na}^+$ -Ionen durch den Kanal. Auch der **Zeitpunkt der Kanalöffnung** schwankt, so dass zu jedem Zeitpunkt der Depolarisation nur ein gewisser Prozentsatz der Kanäle offen ist. Bei Depolarisation nimmt also die **Wahrscheinlichkeit der Öffnung aller  $\text{Na}^+$ -Kanäle der Zellmembran** zunächst rasch zu, erreicht nach 1,5 ms ihr Maximum und wird dann innerhalb von 10 ms minimal. Diese Abnahme der Wahrscheinlichkeit der Kanalöffnung entspricht der **Inaktivierung** des Natriumstromes (▣ Abb. 3.5a, grüne Kurve).


Die **schnelle Öffnung des  $\text{Na}^+$ -Kanals** bei Depolarisation lässt sich am besten mit der Annahme erklären, dass das Kanalmolekül **positive Festladungen** enthält (in ▣ Abb. 3.7a als »Feldsensor« eingezeichnet), die durch Änderungen der Feldstärke über der Membran verschoben werden können. Die Verschiebung dieser Ladungen kann man tatsächlich als **Torstrom** (gating current) messen.


Der  $\text{Na}^+$ -Kanal wird also durch die Depolarisation nicht streng determiniert geöffnet. Es wächst nur die Wahrscheinlichkeit des offenen Zustandes, und wenn ein Kanal einmal offen ist, schließt er mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit, wobei er dann für eine gewisse Zeit inaktiviert bleibt. Es lassen sich also **drei Kanalzustände** voneinander unterscheiden, wie dies schematisch in ▣ Abb. 3.7b zu sehen

ist. Der Übergang von **geschlossen-aktivierbar** zu **offen-aktiviert** wird durch Depolarisation gefördert. Depolarisation beschleunigt jedoch auch den Übergang in den **geschlossen-inaktivierten** Zustand (der Verschluss erfolgt wahrscheinlich durch eine Peptidkette, , Abb. 3.6f), deshalb wird nach Öffnung des Kanals dieser schnell inaktiviert und er bleibt dies, wenn er nicht durch Repolarisation der Membran in den geschlossen-aktivierbaren Zustand zurückkehren kann.


Dieser **Zustand der völligen Unerregbarkeit**, der bei Nervenzellen etwa 2 ms andauert, wird **absolute Refraktärphase** genannt. Danach können in einer **relativen Refraktärphase** nur durch große Depolarisationen Aktionspotenziale ausgelöst werden. Diese Aktionspotenziale haben allerdings gegenüber dem normalen Aktionspotenzial eine verkleinerte Amplitude.

Die **absolute Refraktärphase begrenzt die maximale Frequenz**, mit der Aktionspotenziale ausgelöst werden können. Ist die absolute Refraktärphase 2 ms nach dem Beginn des Aktionspotenzials beendet, so kann die Zelle maximal mit einer Frequenz von 500/s erregt werden. Es gibt Zellen mit noch kürzeren Refraktärzeiten, so dass im Extremfall Impulsfrequenzen bis 1000/s vorkommen. Bei den meisten Zellen werden jedoch **maximale Impulsfrequenzen unter 500/s** gemessen.

 Abb. 3.7a illustriert auch, dass der schnelle Natriumkanal durch verschiedene Pharmaka dauerhaft (TTX) oder vorübergehend blockiert (Lokalanästhetika, Box 3.4) werden oder dauerhaft offen gehalten werden kann (Pronase, Jodat). Klinisch wichtig sind nur die Lokalanästhetika.


 **Die Öffnungswahrscheinlichkeit des schnellen Natriumkanals wird durch Depolarisation für sehr kurze Zeit erhöht. Die anschließende kurze und vorübergehende Inaktivierung (Refrakterität) begrenzt die als Informationscode der Neurone benutzte maximale Impulsfrequenz auf 500–1000 Hz.**

### **Einfluss der Ca-Ionenkonzentration auf die Aktivierungsschwelle der Na-Kanäle**

Die im Blut und im Interstitium gelösten  $\text{Ca}^{++}$ -Ionen beeinflussen die Schwelle für eine fortgeleitete Erregung. **Erhöhung der extrazellulären  $\text{Ca}^{++}$ -Ionenkonzentration** verschiebt die Schwelle in positivere Potenzialbereiche (die Schwelle liegt dann z. B. bei  $-55$  mV statt bei  $-60$  mV; , Abb. 3.4), macht die Zellen also **weniger leicht erregbar**, während eine **Erniedrigung der  $\text{Ca}^{++}$ -Ionenkonzentration** die Schwelle näher an das Ruhepotenzial bringt (also z. B. zu  $-65$  mV) und damit die Zelle **leichter erregbar** macht.

Letzteres ist von klinischer Bedeutung, da es Krankheiten gibt, bei denen es zum Absinken der  $\text{Ca}^{++}$ -Ionenkonzentration kommt. Dies führt zu Muskelkrämpfen. Infolge krampfhafter Zusammenziehungen (Dauerkontraktionen) der Atem- und Kehlkopfmuskulatur kann rasch der Tod


eintreten. Das Krankheitsbild wird als **Tetanie** bezeichnet (Box 3.3).



 **Abnahme der  $\text{Ca}^{++}$ -Ionenkonzentration im Blut und in der übrigen extrazellulären Flüssigkeit erhöht die Erregbarkeit von Neuronen und Muskelzellen. Dies kann zu Tetanie führen. Erhöhung der  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration setzt die neuronale und muskuläre Erregbarkeit herab.**


#### **Box 3.3. Hyperventilationstetanie**

Eine Abnahme der  $\text{Ca}^{++}$ -Ionenkonzentration kann auch durch **gesteigerte und vertiefte Atmung (Hyperventilation)** eintreten (Hyperventilation ist meist durch psychologische Belastung bedingt; Abschn. 11.1.1). Durch das vermehrte Abatmen der Kohlensäure (als Kohlendioxid) wird das Blut etwas weniger sauer und dies reduziert die Ionisierung der Kalziumsalze (beruht auf vermehrter Bindung an anionische Proteine). Dadurch kann es, v. a. bei ohnehin niedrigem Kalziumspiegel, zur Tetanie (**Hyperventilationstetanie**) kommen. Die Hyperventilationstetanie ist leicht durch vorübergehende Unterbrechung der Atmung (z. B. Nase- und Mund-zu-halten) oder durch Rückatmen des Kohlendioxids (Aus- und Einatmen in eine Plastiktüte) zu beenden.

### **Bau und Funktion der $\text{K}^+$ -Kanäle**

In Abschn. 3.1.2 wurde gezeigt, dass das **Ruhepotenzial** im Wesentlichen ein **Kalium-Gleichgewichtspotenzial** ist. Die zugrunde liegende hohe  $\text{K}^+$ -Permeabilität der Zellmembran beruht darauf, dass die  $\text{K}^+$ -Kanäle (anders als die eben beschriebenen  $\text{Na}^+$ -Kanäle) beim Ruhepotenzial eine sehr hohe Öffnungswahrscheinlichkeit haben, so dass die **Mehrzahl** der  $\text{K}^+$ -Kanäle **dauernd offen** ist. Die **Kanalöffnungs-dauer** schwankt dabei um einen Mittelwert von 5 ms, gefolgt von kurzen Zwischenschließungen (c in der , Abbildung in Box 3.1).

Während eines Aktionspotenzials nimmt die Öffnungswahrscheinlichkeit der  $\text{K}^+$ -Kanäle mit kurzer Verzögerung sogar noch zu. Dies spiegelt sich in der , Abb. 3.5 als **Zunahme der  $\text{K}^+$ -Leitfähigkeit  $g_{\text{K}}$**  wider (, Abb. 3.5a, gelbe Kurve) und ist, wie oben beschrieben, im Wesentlichen für die **Repolarisation des Aktionspotenzials** verantwortlich.

Neben dem eben charakterisierten  $\text{K}^+$ -Kanal gibt es **viele andere Typen von  $\text{K}^+$ -Kanälen**, deren Öffnungswahrscheinlichkeit eine andere Potenzialabhängigkeit hat oder die durch die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration gesteuert werden (, auch die diversen Bauformen, Abb. 3.6). Die Membranen der verschiedenen Neurone und Muskelfasern enthalten diese verschiedenen Kanaltypen in unterschiedlichster Zusammensetzung und dies bedingt weitgehend die **verschiedenen Formen der Dauer und Repolarisation** der Aktionspotenziale. Die Einheitlichkeit des Aufstriches des

Aktionspotenzials ist dagegen durch den **einheitlichen Typ** des oben beschriebenen **schnellen Na<sup>+</sup>-Kanals** bedingt.

Σ **K<sup>+</sup>-Kanäle sind für das Ruhepotenzial (Abschn. 3.1.2) und für die Repolarisation des Aktionspotenzials verantwortlich. Ihre Typenvielfalt bedingt die unterschiedliche Ausprägung von Form und Dauer der Repolarisation der Aktionspotenziale der diversen Nerven- und Muskelzellen.**

### Bau und Funktion der Kalziumkanäle

Bei Depolarisation öffnen sich neben Na-Kanälen auch solche für Ca<sup>2+</sup>-Ionen. Der nach Öffnen dieser **spannungsgesteuerten Ca<sup>2+</sup>-Kanäle** resultierende **Ca<sup>2+</sup>-Einwärtsstrom** depolarisiert ebenso wie Na<sup>+</sup>-Strom die Zellmembran.

In der Membran von Nervenfasern ist die Zahl der spannungsgesteuerten Ca<sup>2+</sup>-Kanäle vernachlässigbar klein. Dagegen kann in **Dendriten** von Neuronen oder in den **präsynaptischen Endigungen** von Axonen ihre Zahl die der spannungsgesteuerten Natrium-Kanäle übertreffen. Dies gilt auch für den **Herzmuskel** und bei der **glatten Muskulatur**. Ihre Bedeutung liegt darin, dass das einströmende Ca<sup>2+</sup> auch **intrazelluläre Steuerfunktionen** ausüben kann (Ca<sup>2+</sup> als sekundären Botenstoff in Abschn. 2.2.2 und beim Lernen in Kap. 24).

Σ **Spannungsgesteuerte Kalziumkanäle übernehmen in manchen Geweben teilweise die Rolle der spannungsgesteuerten schnellen Natriumkanäle. Die einfließenden Ca<sup>2+</sup>-Ionen können in der Zelle Botenfunktionen übernehmen.**

## 3.3 Fortleitung des Aktionspotenzials

### 3.3.1 Erregungsfortleitung in marklosen Nervenfasern

#### Mechanismus der Erregungsfortleitung

Wenn das Membranpotenzial eines Neurons bis zur Schwelle depolarisiert wird, dann entsteht, wie in Abschn. 3.2.1 geschildert, ein Aktionspotenzial. Der **übliche Ort** dafür ist der Übergang des Somas in das Axon. Diese Region wird ihrer Form entsprechend **Axonhügel** genannt (Abb. 3.8a, b). Während des Aktionspotenzials tritt auf Grund des in Abb. 3.5b gezeigten Membranstroms zwischen erregter und unerregter Membranstelle ein **elektrischer Spannungsunterschied** auf, an dem entlang Strom aus dem depolarisierten in den noch nicht depolarisierten **Nachbarbezirk** fließt (Abb. 3.8c, Abb. 3.5c). Dieser Nachbarbezirk wird dadurch selbst zur Schwelle depolarisiert und bildet dann seinerseits einen Alles-oder-Nichts-Impuls aus und so weiter.

Auf diese Weise pflanzt sich der Impuls entlang der Nervenfasern und all ihren Verzweigungen **wie der Funke**

**an einer Zündschnur** fort. Dabei ist es gleichgültig, ob der Impuls vom Soma in das Axon oder vom Axon in das Soma läuft. Normalerweise leitet ein Neuron Impulse immer nur in eine Richtung, weil die Synapsen immer nur in einer Richtung Information weitergeben und damit einen Einbahnstraßenverkehr erzwingen, ► Einleitung zu Kap. 4. Diese normale Ausbreitungsrichtung wird **orthodrom** genannt. Erregungsausbreitung in die Gegenrichtung nennt man **antidrom**.

### Geschwindigkeit der Erregungsfortleitung

Bei den marklosen (unmyelinisierten) Nervenfasern (C-Fasern) hängt die Geschwindigkeit der Fortleitung eines Aktionspotenzials **ausschließlich vom Durchmesser** der Nervenfasern ab: **je dicker** das Axon einer Nervenfasern ist, **desto schneller** leitet sie. Dem liegt zugrunde, dass bei einem größerem Axonquerschnitt der Längswiderstand (Innenwiderstand) des Axons geringer ist als bei einem geringen Axonquerschnitt und dass deswegen der elektrostatische Stromfluss von erregtem zu unerregtem Faserareal schneller erfolgt.

Bei den C-Fasern des Menschen, die allesamt recht dünn sind und von denen viele Schmerzinformation leiten, liegt die durchschnittliche Leitungsgeschwindigkeit um 1 m/s (Tabelle 2.1 in Abschn. 2.3.3). Dies bedeutet zum Beispiel, dass ein Impuls, der von der großen Zehe über eine dünne, marklose Faser in das Rückenmark geleitet wird, dort etwa **eine Sekunde nach seinem Start ankommt**.

Σ **Bei marklosen Nervenfasern breitet sich das Aktionspotenzial durch lokale Ströme in die unerregte Nachbarschaft aus. Die Geschwindigkeit dieser Erregungsfortleitung ist umso höher, je größer der Durchmesser des Axons ist. Sie liegt aber nur um 1 m/s (0,5–2,5 m/s).**

### 3.3.2 Erregungsfortleitung in markhaltigen Nervenfasern

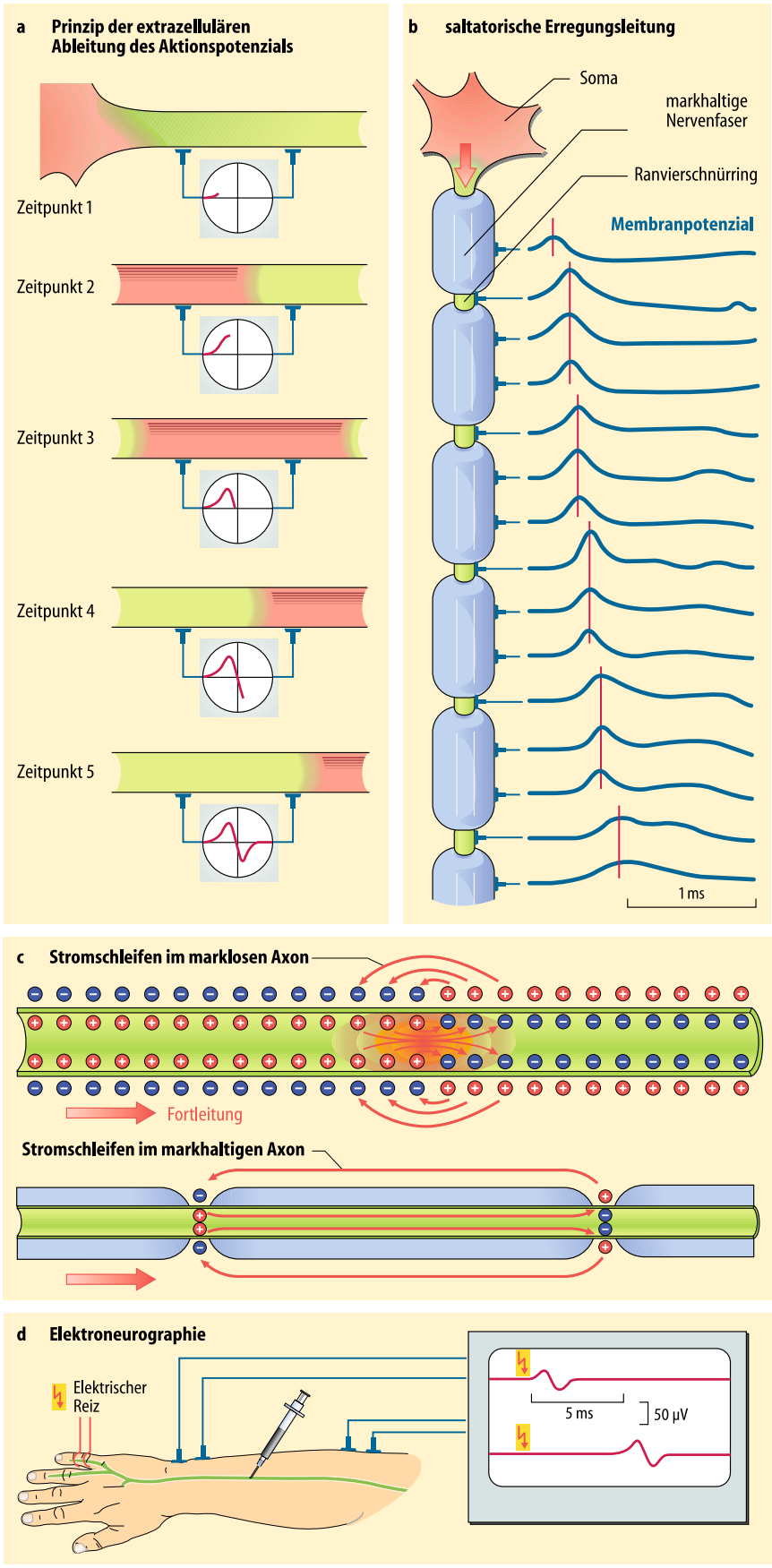
#### Geschwindigkeit der Erregungsfortleitung

**Markhaltige Fasern** leiten wesentlich **schneller als marklose** (bei gleichem Axondurchmesser). Das Geschwindigkeitsspektrum reicht von etwa 3 m/s für dünne markhaltige Fasern bis zu >100 m/s für die dicksten (Übersicht in Tabelle 2.1 in Abschn. 2.3.3). Dies bedeutet z. B., dass ein Impuls, der in einer dicken Faser mit einer Leitungsgeschwindigkeit von 50 m/s läuft, **nur 20 ms von der großen Zehe bis zum Rückenmark** braucht.

#### Mechanismus der Erregungsfortleitung

Der Grund für die besonders hohe Leitungsgeschwindigkeit markhaltiger Nerven ist in Abb. 3.8b und c zu sehen. Diese Nervenfasern zeigen nur für sehr kurze Abschnitte, die **Ranvier-Schnürringe**, eine normale Zellmembran (Abb. 2.11 und zugehöriger Text in Abschn. 2.3.3). In den dazwischen liegenden Internodien ist durch die fetthaltige

3



Nach Huxley AF, Stämpfli R (1949). Mit freundlicher Genehmigung von Wiley-Blackwell.

**Markscheide** der Membranwiderstand kräftig erhöht. Daher fließt in den Internodien praktisch kein Strom durch die Membran, und ein Aktionspotenzial an einem Ranvier-Schnürring breitet sich fast verlustlos elektrotonisch über das Internodium auf benachbarte Schnürringe aus. So wird die Leitungszeit über die Internodien eingespart, die Erregung »springt« von Schnürring zu Schnürring. Wir sprechen daher von einer **saltatorischen Erregungsleitung**.

Σ **Myelinisierte Nervenfasern haben eine hohe Leitungsgeschwindigkeit, da die Erregung sich sprunghaft von Schnürring zu Schnürring fortpflanzt. Diese saltatorische Erregungsleitung besitzt, je nach Durchmesser des Axons und der Markscheide, Geschwindigkeiten bis zu 120 m/s.**

### 3.3.3 Elektoneurographie (ENG) beim Menschen

#### Prinzip der Methode

Auch am Menschen kann die Fortleitung der Aktionspotenziale gemessen werden. Ein Beispiel zeigt die [Abb. 3.8d](#). Über einem Hautnerv, hier dem Nervus ulnaris am Unterarm, werden im Abstand von 25 cm je ein Paar Metallelektroden angebracht (oder besser in der Form von Nadelelektroden in den Nerv eingestochen) und mit geeigneten Spannungsmessern (Voltmetern) verbunden.

Nach **elektrischer Reizung** der Nervenendigungen des Ulnaris in der **Haut des kleinen Fingers** über ein drittes Paar, diesmal ringförmiger Elektroden, kann dann mit kurzer Verzögerung auf einem Oszillographenschirm oder einem schnellen Papierschreiber erst eine kleine Potentialschwankung von den Handgelenkelektroden (obere rote

Messkurve) und nach einer deutlich längeren Verzögerung eine ähnliche Potentialschwankung von den Elektroden am Ellenbogen (untere rote Messkurve) registriert werden. Offensichtlich ist in der Zeit zwischen dem Beginn der ersten und dem Beginn der zweiten Potentialschwankung die **Erregung vom ersten zum zweiten Elektrodenpaar** gelaufen. Dieses Zeitintervall betrug 5 ms, der Abstand der Elektrodenpaare 25 cm. Die **Geschwindigkeit der Erregungswelle** lag daher bei 50 m/s.

Σ **Elektoneurographie (ENG) ist die extrazelluläre Messung der Impulsausbreitung in menschlichen Nerven nach deren elektrischer Reizung.**

#### Besonderheiten der ENG

Nach dem eben geschilderten Ergebnis einer **Elektoneurographie, ENG**, ist es also auch mit extrazellulären Elektroden möglich, Aktionspotenziale zu registrieren. Die dabei abgeleiteten Potenziale sind wesentlich, nämlich **hundertbis tausendmal kleiner** als die mit einer intrazellulären Mikroelektrode abgeleiteten (vergleiche in [Abb. 3.4](#) die mV-Skala mit der Mikrovoltskala in [Abb. 3.8d](#)). Sie haben auch eine andere, deutlich **zweiphasige Form**. Deren Zustandekommen ist in [Abb. 3.8a](#) verdeutlicht: Liegen zwei Elektroden an einem Axon außen an und ist das **Axon unerreigt** (Zeitpunkt 1), so gibt es **keine** Spannungsdifferenz zwischen den beiden Elektroden. Wandert nun von links eine Erregungswelle über das Axon, so wird durch die Ausgleichsströme zwischen erregten und unerregten Membranabschnitten zuerst die **linke Elektrode negativ** gegenüber der rechten (Zeitpunkt 2), dann werden beide Elektroden **gleich negativ** (Zeitpunkt 3), danach wird die **rechte Elektrode negativ** gegenüber der linken (Zeitpunkt 4, Repolarisation links) und schließlich **beide wieder gleich positiv** (Zeitpunkt 5, die Membran ist wieder völlig repolarisiert).

Am ganzen Nerven leitet man bei der Elektoneurographie allerdings nicht von einem einzelnen Axon, sondern das **Massenpotential** einer großen Anzahl durch den elektrischen Reiz **gleichzeitig erregter Nervenfasern** ab. Nur dann sind die elektrischen Felder groß genug, um mit dieser Methode messbar zu sein. Da die dicken Fasern durch ihre größere Oberfläche auch stärkere elektrische Felder bei ihrer Erregung ausbilden als die dünnen, werden bei der Elektoneurographie nach Art der [Abb. 3.8d](#) vorwiegend die Massenpotenziale der **dicken Nervenfasern erfasst**, obwohl die dünnen Nervenfasern eher zahlreicher als die dicken sind. Die mit der Elektoneurographie ermittelte Nervenleitungsgeschwindigkeit ist damit die der schnellstleitenden, also der dicksten Fasern des jeweiligen Nerven.

◀ [Abb. 3.8a–d](#). **Fortleitung des Aktionspotenzials in Nervenfasern des Menschen und deren Registrierung mit der Elektoneurographie.** **a** Prinzip der extrazellulären Ableitung von Aktionspotenzialen. Eine Erregungswelle wird links im Soma ausgelöst und breitet sich nach rechts über das Axon aus. Zwischen den beiden auf dem Axon liegenden Messelektroden tritt immer dann eine Spannungsdifferenz (rote Messkurve auf dem Oszillographenschirm) auf, wenn die von links nach rechts wandernde Erregungswelle nur eine der beiden Elektroden erfasst hat. **b** Saltatorische Erregungsleitung. Rechts Potenzialverläufe des Membranpotenzials an den links davon liegenden Ranvier-Schnürringen. Beim Verschieben der Ableitelektrode vom Soma des Neurons entlang der Nervenfaser erfährt die Fortleitung des Aktionspotenzials nur jeweils an den Schnürringen eine Verzögerung. Dazwischen bleibt die Latenz des Aktionspotenzials unverändert (verdeutlicht durch die senkrechten roten Hilfslinien). **c** Stromfluss bei fortgeleiteter Erregung in einem marklosen Axon (oben) im Vergleich zum Verlauf der Stromschleifen bei einem markhaltigen Axon (unten). Die Erregung breitet sich in beiden Fällen von links nach rechts aus. **d** Technik der Auslösung und Ableitung von Massenaktionspotenzialen eines Hautnerven am Menschen (Elektoneurographie, ENG). Bei dieser Form der extrazellulären Ableitung werden die Elektroden außen auf der Haut über dem Nerven angebracht oder in den Nerven eingestochen. Die Injektionsspritze enthält ein Lokalanästhetikum; dessen Wirkweise wird in Box 3.4 besprochen

**Box 3.4. Wirkmechanismus der Lokalanästhetika**

Einige Stoffe, wie z. B. das Kokain oder eine synthetische Variante, das **Novocain**, blockieren die Erregungsleitung, sobald sie mit einer Nervenfaser in Berührung kommen, indem sie das Öffnen der Natrium-Poren (■ Abb. 3.7) erschweren oder völlig verhindern. Sie werden daher als **Lokalanästhetika**, also direkt am Nerven wirkende schmerzhemmende Mittel, unmittelbar an und in den Nerven eingespritzt. Wird dies in ■ Abb. 3.8d an der durch eine Injektionsspritze markierten Stelle getan, so kann zwar das Massenpotenzial der Ableitung 1 unverändert registriert werden, das Massenpotenzial der Ableitung 2 verschwindet aber vollkommen. Ebenso verschwinden alle Empfindungen, also nicht nur die Schmerz-, sondern auch die Druck-, Berührungs- und Temperaturempfindungen aus dem vom blockierten Nerven versorgten Gebiet.

Da die **dünnen C-Nervenfasern** wegen des Fehlens der schützenden Markscheide **auf Lokalanästhetika empfindlicher** als die dicken reagieren, fallen nicht alle Empfindungen beim Einsetzen des Blockes gleichzeitig aus, und sie kehren auch nicht alle gleichzeitig zurück. Daraus resultieren die gut bekannten Missempfindungen (Kribbeln, pelziges Gefühl etc.), die v. a. beim Abklingen des Nervenblocks auftreten können. Die Dauer der durch Lokalanästhetika verursachten Nervenblockade hängt von der Art des verwendeten Mittels ab. Es gibt allerdings Gifte, wie das bereits erwähnte Fischgift **Tetrodotoxin, TTX**, die praktisch irreversibel die Öffnung der Natriumkanäle hemmen. Die Einnahme dieses Giftes, z. B. bei einer nicht sachgerecht zubereiteten Pufferfischmahlzeit, macht das Nervensystem unerregbar und ist daher tödlich.

**Klinische Anwendung der ENG**

Viele Krankheitsprozesse im peripheren Nervensystem, z. B. die Nervenschäden bei Zuckerkrankheit (diabetische Neuropathie), bei der multiplen Sklerose (MS) oder bei Nervenentzündungen (Neuritiden) schädigen die Markscheiden und führen zu deren teilweisem oder vollständigem Abbau. Solche **Entmarkungen verlangsamen oder blockieren die Erregungsleitung**. Dies kann mit der ENG

erfasst und der Verlauf der Krankheit bzw. des Heilungsprozesses kann auf diese Weise quantitativ dokumentiert werden.

Σ **Die extrazelluläre ENG erfasst das synchrone Massenaaktionspotenzial der schnellstleitenden Nervenfasern eines Nerven. Verlangsamung der Erregungsleitung deutet auf eine Entmarkungskrankheit hin.**

**Zusammenfassung**

Im Ruhezustand ist das Zellinnere der Neurone etwa  $-80$  mV negativer als die umgebende extrazelluläre Flüssigkeit. Dieses **Ruhepotenzial**

- kann wie alle anderen Membranpotenziale am besten mit einer intrazellulären Mikroelektrode gemessen werden,
- ist im Wesentlichen ein  $K^+$ -Gleichgewichtspotenzial,
- wird durch gekoppelte  $Na^+$ - $K^+$ -Pumpen in einem dynamischen Gleichgewicht gehalten.

Wird das Ruhepotenzial auf etwa  $-60$  mV depolarisiert (innen weniger negativ!) so entsteht ab dieser Schwelle ein Aktionspotenzial. Dieses **Aktionspotenzial**

- hat ein »Alles-oder-Nichts«-Verhalten mit einer Amplitude von etwa 110 mV und einer Dauer von 1–2 ms,
- beruht beim Aufstrich auf einer plötzlichen Zunahme der  $Na^+$ -Leitfähigkeit, die rasch wieder abnimmt,
- wird v. a. durch eine vorübergehende Zunahme der  $K^+$ -Leitfähigkeit beendet,
- ist von einer Refraktärzeit von 1–2 ms gefolgt, während der das Neuron vorübergehend unerregbar ist.

Die **spannungsgesteuerten Kationenkanäle** erregbarer Membranen

- sind komplexe Proteine, deren 4 oder mehr Domänen aus 2 oder mehr Segmente bestehen, die wiederum sich aus 2 oder mehr membranspannenden  $\alpha$ -Helices zusammensetzen, die durch Aminosäureketten verbunden sind,
- bilden in ihrer Mitte einen mit einem Selektivitätsfilter bestückten Ionenkanal, dessen Öffnungswahrscheinlichkeit vom Membranpotenzial gesteuert wird,
- lassen sich zahlreichen Klassen, Familien und Unterfamilien zuordnen,
- zeigen manchmal genetische Mutationen, die zu Erkrankungen (Kanalopathien) führen können.

Der **schnelle Natrium-Ionenkanal**

- erreicht bei Depolarisation (Zellinneres weniger negativ) eine zunehmende Öffnungswahrscheinlichkeit (ist also spannungsgesteuert),
- führt beim Erreichen der Schwelle zum Aufstrich des Aktionspotenzials,





- geht anschließend in ein kurzzeitiges Stadium der Inaktivierbarkeit über, wodurch das Neuron refraktär wird,
- wird durch Zunahme der extrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionenkonzentration in seiner Aktivierbarkeit herabgesetzt.

Die **spannungsgesteuerten Kalium-Ionenkanäle** erregbarer Membranen

- sind für das Ruhepotenzial verantwortlich, da sie bereits dort eine hohe Öffnungswahrscheinlichkeit haben,
- erhöhen diese mit kurzer Verzögerung weiter, sobald das Membranpotenzial während des Aufstrichs zunehmend positiver wird und bewirken dadurch die Repolarisation,
- kommen in großer Vielfalt vor, was sich in den unterschiedlichen Formen der Repolarisation widerspiegelt.

Die **spannungsgesteuerten Kalzium-Ionenkanäle** erregbarer Membranen

- ähneln in ihren Eigenschaften den schnellen Natrium-Ionenkanälen,
- sind in manchen Gewebsstrukturen (z. B. Dendriten, Herzmuskel) eher häufiger als der schnelle  $\text{Na}^+$ -Kanal anzutreffen,
- haben den Zusatznutzen, bei Öffnung die intrazelluläre  $\text{Ca}^{++}$ -Konzentration zu erhöhen (Möglichkeit der  $\text{Ca}^{++}$ -Ionenwirkung als Second messenger).

Die **Fortleitung des Aktionspotenzials**

- erfolgt in marklosen Nervenfasern (C-Fasern) jeweils in die unmittelbare Nachbarschaft der erregten Membranstelle und ist deswegen sehr langsam ( $< 1\text{--}2,5$  m/s),
- erfolgt in markhaltigen (myelinisierten) Nervenfasern (A- und B-Fasern) von Schnürring zu Schnürring (saltatorische Erregungsleitung) und erreicht dadurch bei den dicksten Nervenfasern Geschwindigkeiten bis über 100 m/s,
- kann beim Menschen als extrazelluläres Massenaktionspotenzial gemessen werden (Elektroneurographie, ENG).

## Literatur

- Alberts B, Johnson A, Lewis et al (2002) Molecular biology of the cell, 4th ed. Garland Science, New York
- Ashcroft FM (2000) Ion channels and disease. Academic Press, London
- Colquhoun D, Sakmann B (1998) From muscle endplate to brain synapses: a short history of synapses and agonist-activated ion channels. Neuron 20:381–387
- Dudel J, Menzel R, Schmidt RF (Hrsg) (2001) Neurowissenschaft. Vom Molekül zur Kognition, 2. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Hille B (2001) Ionic channels of excitable membranes, 3rd ed. Sinauer, Sunderland
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM (2000) Principles of neural science, 4th ed. McGraw-Hill, New York
- Nicholls JG, Martin AR, Fuchs PA, Wallace BG (2001) From neuron to brain, 4th ed. Sinauer, Sunderland
- Schmidt RF, Lang F (Hrsg.) (2007) Physiologie des Menschen, 30. Aufl. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo







<http://www.springer.com/978-3-540-95937-3>

Biologische Psychologie

Birbaumer, N.; Schmidt, R.F.

2010, XVI, 890 S. 600 Abb. in Farbe. Mit Zusatzmaterialien

im Web. Mit online files/update., Hardcover

ISBN: 978-3-540-95937-3



<http://www.springer.com/978-3-540-95937-3>

Biologische Psychologie

Birbaumer, N.; Schmidt, R.F.

2010, XV, 882 S. Mit Zusatzmaterialien im Web. Mit

Online-Extras., Hardcover

ISBN: 978-3-540-95937-3