

Das Summenaktionspotential (SAP) eines virtuellen, isolierten Froschnerven

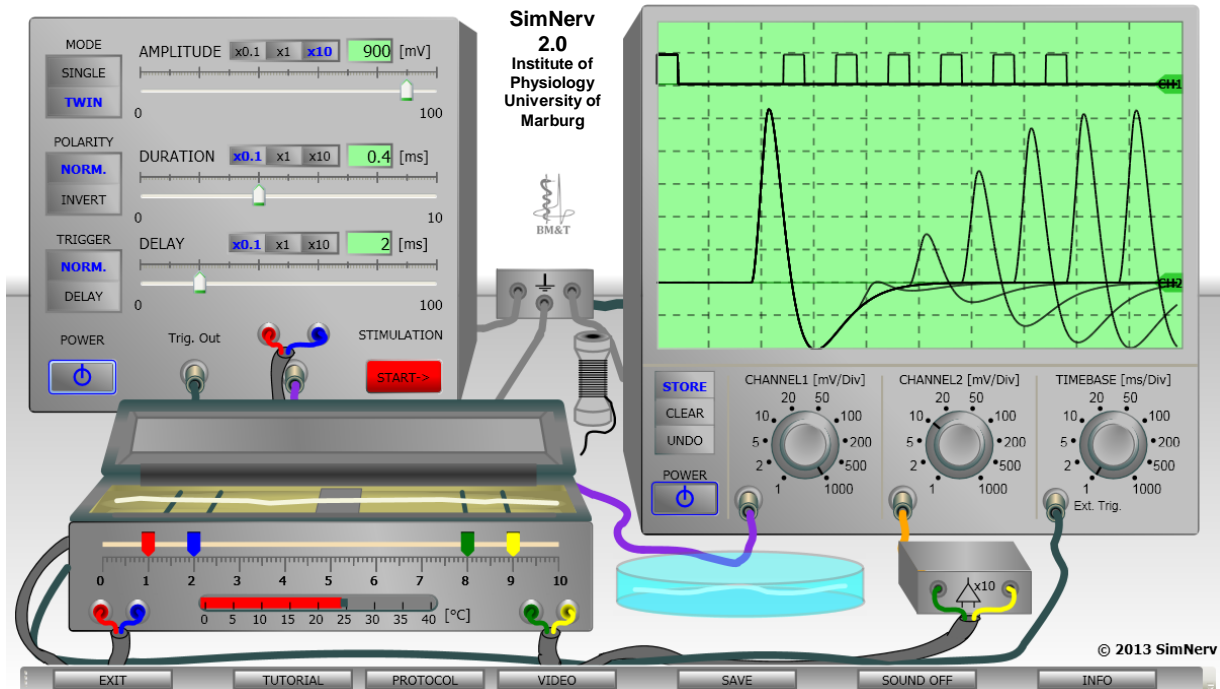
Lernziele: Der Versuch soll Ihnen helfen, die Phänomene bei extrazellulärer Summenaktionspotential-Ableitung auf der Grundlage von Lehrbuchwissen über intrazelluläre AP-Ableitung und Ionen-Kanäle bzw. -Ströme zu verstehen. Des Weiteren sollen Sie Einflüsse experimenteller und messtechnischer Randbedingungen auf Ihre Messergebnisse kennen lernen.

Klinische Bedeutung: Es gibt eine Vielzahl von elektrophysiologischen Messungen im klinischen Alltag. Der Arzt hat es stets mit extrazellulären Registrierungen von Summenaktivität (EMG, EKG, EEG usw.) zu tun. Die zugrunde liegenden physiologischen Prozesse sind hierbei nur sehr indirekt zu erfassen, und für die Bewertung sind stets auch messtechnische Einflüsse zu berücksichtigen.

Erforderliches Grundwissen: Grundlagen der Nervenregung, "passive" Eigenschaften der Membran (Membran als RC-Glied), potentialabhängige Na^+ - und K^+ -Kanäle, Zeitverlauf von Aktivierung und Inaktivierung (Spannungsklemme), Auslösung von Aktionspotentialen durch Depolarisation, Reizeffekte an Anode und Kathode, intra- und extrazellulär gemessene Aktionspotentiale, Differenzverstärker, Summenaktionspotential (SAP), Reizzeit-Spannungs-Kurve, Refraktärzeit.

Das virtuelle Labor: kurze Erläuterungen zur Versuchsanordnung

Das virtuelle SimNerv Labor enthält alle Geräte zur Durchführung der klassischen Versuche am isolierten Nerv. Die Einstellungen am Reizgerät und Oszillographen sind frei wählbar. Insofern unterscheidet sich das Arbeiten in diesem virtuellen Labor nicht grundsätzlich vom realen Experiment. Auch die Nervenpräparate reagieren alle etwas unterschiedlich - entsprechend der biologischen Diversität und unterschiedlich guter Präparation.



Das **Reizgerät** liefert rechteckförmige Spannungspulse, die über zwei Kabel an die beiden Reizelektroden der Meßkammer gehen und über ein Koaxial-Kabel gleichzeitig auch am Oszilloskop dargestellt werden. Eine weitere Kabelverbindung sorgt für eine sichere, externe Triggerung des Oszilloskops durch das Reizgerät. Amplitude und Dauer (Duration) der Reizpulse lassen sich vorwählen. Des weiteren läßt sich eine Verzögerungszeit (Delay) einstellen, die bei Doppelpulsen (MODE Schalter auf "Twin") den Abstand vom Beginn des 1. bis zum Beginn des 2. Pulses bestimmt. Bei Einzelpulsen läßt sich mittels des Delay eine Verzögerung zwischen Triggerpuls und Reizpuls einstellen, die aber nur im Triggermodus "Delay" (TRIG.-Schalter) wirksam wird. An dem "POLARITY"-Schalter läßt sich die Stromrichtung einstellen, wobei INVERT einer Vertauschung der Reizelektroden gleich kommt

Das stark vereinfachte **Oszilloskop** hat einen unipolaren Eingang zur Darstellung des Reizes auf Kanal 1. Auf Kanal 2 wird über einen vorgeschalteten Differenzverstärker das Summenaktionspotential (SAP) aufgezeichnet. Es ergibt sich aus der Differenz der an beiden Ableitelektroden gemessenen Potentiale, Die Grundlinien (Nullpotentiale) der beiden Kanäle sind über die Schieberegler am rechten Rand des Oszilloskop-Bildschirms verstellbar. Das Oszilloskop arbeitet durchgehend im Speicherbetrieb und kann bei Einschalten des "STORE"-Modus auch vorher registrierte Kurven überschreiben, ohne diese zu löschen. Sie sollten sich diesen Vorteil z.B. zur Darstellung der Refraktärzeiten zunutze machen. Die jeweils letzte, eventuell fehlerhafte Registrierung läßt sich über den UNDO Schalter rückgängig machen.

Die **Nervenkammer** können Sie durch Mausklick auf den Deckel öffnen und schließen. Bei den Messungen sollte der Deckel stets geschlossen sein, da Sie sonst Störspannungen einfangen. Die Temperatur lässt sich über die an der Front angebrachte Skala einstellen. Die Reiz- und Ableitelektroden in der Nervenkammer sind mittels der farbig markierten Knöpfe auch bei geschlossener Kammer beliebig verschiebbar. Zudem befindet sich in der Mitte der Kammer eine etwas breitere Erdelektrode.

Zum Experimentieren entnehmen Sie einen der beiden **Nerven** aus dem neben der Meßkammer stehenden Petri-Schälchen und legen ihn über die Elektroden. Mittels Mausklick auf die **Fadenrolle** können Sie ein Stück Faden über den Nerv ziehen. Wo sie die Maustaste los lassen wird ein Nervenblock gesetzt. Dieser lässt sich rückgängig machen, indem der Faden wieder aus der Nervenkammer gezogen wird.

Technische Hinweise

1) **Störspannungen:** Bei geöffnetem Deckel der Messkammer werden Störspannungen auftreten. Bei passend gewählte Zeitablenkung am Oszillographen können Sie erkennen, dass es sich dabei vornehmlich um den „Brumm“ handelt, das sind 50 Hz-Einstreuungen aus dem Stromnetz. Das sog. „Rauschen“, das sind Zufallsschwankungen aus unterschiedlichsten Störquellen, z.B. auch direkt aus den angeschlossenen Geräten oder vielleicht sogar aus dem Präparat selbst, lässt sich auch bei geschlossenem Deckel nicht ganz vermeiden.

2) **Kurzschluss:** Wird eine der beiden Ableitelektroden auf Masse gelegt können sich ebenfalls die Störspannungen verstärken, da dann der Differenzverstärkereffekt weg fällt. Wird eine der Reizelektroden auf Masse gelegt, ist an dieser Elektrode kein Reizeffekt mehr vorhanden. Auch sollten die Reizelektroden mindestens 3 mm, besser 5 mm oder größeren Abstand voneinander haben, da sonst Kurzschlusseffekte auftreten, welche die Reizwirkung mindern.

3) **Reizdauer:** Arbeiten Sie grundsätzlich mit einer relativ kurzen Reizdauer (etwa 0,5 bis 1 ms), sofern es die Aufgabenstellung nicht anders erfordert (z.B. bei der Reizzeit-Spannungskurve). Damit vermeiden Sie längere Zeitverzögerungen zwischen Reizbeginn und Aktionspotentialauslösung, was z.B. Messungen der Nervenleitungsgeschwindigkeit verfälschen könnte. Bei längeren Reizen könnten außerdem zusätzliche unerwünschte Potenziale auftreten, die Ihnen die Interpretation der Ergebnisse erschweren. Im realen Versuch könnten längere Reize auch den Nerv schädigen. Bei Messungen an Patienten werden, bei gleichem Reizeffekt, starke kurze Reize als weniger schmerzhaft empfunden als längere Reize geringerer Amplitude. Wenn langdauernden Reizserien erforderlich werden, z.B. zu therapeutischen Zwecken, wie bei der Tiefenhirn-Stimulation zur Behandlung von Parkinson Patienten, werden diphasische Reizimpulse gesetzt. Dabei wird der depolarisierende Puls unmittelbar von einem Strompuls in umgekehrter Stromrichtung gefolgt womit größere Elektrolytverschieben vermieden werden.

4) **Biologische Diversität:** Den realen Gegebenheiten entsprechend wird keiner der Nerven genauso wie ein anderer reagieren. Sie werden dies erkennen, wenn Sie den Nerv auswechseln. Sie sollten aber während des Versuchs das Programm nicht vorübergehend verlassen, da jeder neue Programmstart einem neuen Experiment entspricht, womit Sie immer auch neue Nerven erhalten.

I. Durchführung der Versuche

Für die erfolgreiche Durchführung dieser Versuche mit richtiger Interpretation der Ergebnisse müssen Sie die Grundlagen der Nervenerregung kennen (Vorlesung/Lehrbuch) und sollten auch um die Besonderheiten extrazellulärer Registrierungen wissen. Einige für diesen Versuch wichtige Punkte sind im Abschnitt **II: Physiologische Grundlagen** noch einmal kompakt zusammengestellt. Die nachfolgenden Fragen sollen Sie als Ergebnis Ihrer Vorbereitung schon zu Kursbeginn beantworten können.

Fragen zur Vorbereitung

1. Wie groß sind beim Menschen die intra- und extrazellulären Konzentrationen für die wichtigsten Ionen: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} und Cl^- ? Geben Sie die ungefähren Nernst-Potentiale an!
2. Zeichnen Sie den Verlauf eines intrazellulär gemessenen Aktions-Potentials und die entsprechenden Veränderungen der Na^+ - und K^+ -Permeabilitäten. Versehen Sie die Skizze mit ungefähren Zeit- und Potentialangaben. Kennzeichnen Sie auch die ungefähre Lage der Gleichgewichtspotentiale für Na^+ - und K^+ -Ionen.
3. Welche Zustände des Natriumkanals lassen sich unterscheiden? Beschreiben Sie deren Übergänge in Abhängigkeit von Membranpotentialänderungen und der Zeit. Was versteht man unter "Inaktivierung" und was unter "Refraktärverhalten"?
4. Zeichnen und erläutern Sie den Verlauf von Na und K Strömen wie sie in einer Spannungsklemme gemessen werden können (Annahme: Spannungssprung vom Ruhemenbranpotential auf etwa 0mV).
5. Was versteht man unter „treibender Kraft“? Wie verändert sich die „treibende Kraft“ bei zunehmender Depolarisation a) für die Na^+ -Ströme und b) für die K^+ -Ströme?
6. Wie ist der Potentialverlauf an einer Membran bei einer rein passiven Antwort auf einen unterschwelligen rechteckförmigen Strompuls, wenn dieser deutlich kürzer ist als die Zeitkonstante der Membran? (Zeichnung: Strompuls mit Potentialverlauf).
7. Begründen Sie die biphasische Form eines extrazellulär registrierten Aktionspotentials! Unter welchen Bedingungen tritt ein monophasisches AP auf? Wie wirkt sich der Abstand zwischen den beiden Ableitelektroden auf die Form des APs aus?
8. Unter welcher Reizelektrode wird bei extrazellulärer Reizung mit einem kurzen Strompuls (z.B. 0,1ms) das Aktionspotential ausgelöst? Was passiert unter der anderen Reizelektrode?

Legen Sie den Protokoll-Vordruck griffbereit neben Ihren Arbeitsplatz. Dies gibt Ihnen einen Überblick über die durchzuführenden Arbeiten, an dem Sie sich gut orientieren können. Die Numerierung in dieser Anleitung entspricht der Numerierung in den zugehörigen Protokoll-Abschnitten.

Sie arbeiten in einem "virtuellen Labor" in Pseudo-3D-Darstellung auf dem Computer-Bildschirm (siehe Abb. auf Seite 2). In einem Schälchen finden Sie zwei fertig präparierte, isolierte Nerven. Einen davon legen Sie in die Meßkammer. Nach Schließen des Deckels können Sie mit Ihren Messungen beginnen. Ab hier unterscheidet sich die Arbeitsweise im virtuellen Labor nicht mehr grundsätzlich von der im wirklichen Versuch. Sie müssen auf richtige Einstellung der Geräte achten und Ihre Experimente systematisch durchführen. Sie müssen Ihre Messungen dokumentieren und protokollieren (Wertetabellen, Diagramme), und die Ergebnisse sinnvoll interpretieren.

Im Labor finden Sie auch eine Garnrolle. Sie können damit Nervenblockaden setzen, indem Sie sich das Garn greifen und den Nerven an einer oder zwei Stellen abbinden und somit die AP-Fortleitung blockieren. Im Gegensatz zum realen Experiment lassen sich alle Blockaden wieder entfernen, ohne am Nerven bleibende Schädigungen zu hinterlassen.

Der **Versuchsablauf** ist in folgende Abschnitte gegliedert:

1. Die Besonderheiten extrazellulärer Reizung und Registrierung

- 1.1 Auslösung und Darstellung eines bi- und monophasischen SAPs
- 1.2 Die Bedeutung der Elektrodenpositionen

2. Reizstärke und Reizdauer

- 2.1 Größe des SAPs in Abhängigkeit von der Reizstärke (Rekrutierung)
- 2.2 Reizzeit-Spannungs-Kurve (passive Membraneigenschaften, RC-Glied)

3. Die Bedeutung der Na⁺-Inaktivierung

- 3.1 Refraktärzeit - durch Na⁺-Inaktivierung)
- 3.2 Anodenöffnungserregung – durch Aufhebung der Na⁺-Inaktivierung

4. Leitungsgeschwindigkeit und Temperaturabhängigkeiten

- 4.1 Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG)
- 4.2 Einfluss der Temperatur auf die NLG und die Form des SAPs

Die Versuche im Einzelnen:

1. Die Besonderheiten extrazellulärer Reizung und Registrierung **- Experimentelle und meßtechnische Randbedingungen -**

Sie sollten sich bei diesen Messungen immer darüber im Klaren sein, daß Sie nicht intrazelluläre Aktionspotentiale (APs) von etwa 100 mV registrieren, sondern **extrazelluläre Summenaktionspotentiale (SAPs)** von nur wenigen Millivolt. Die extrazellulären SAPs des Nerven können jedoch in ihrer Form den intrazellulär gemessenen Einzel-APs sehr ähnlich sein. Es gehört zu den essentiellen Lernzielen, dass Sie die Unterschiede zwischen diesen beiden Signalformen wirklich verstanden haben.

Aufgabe 1.1: Auslösung und Darstellung eines di- und monophasischen SAPs

Wie oben erläutert, ergibt sich das **biphasische SAP** aus der Differenz zweier zeitlich verzögerter monophasischen Registrierungen (Abb. 7). Im Bereich der Erregung mißt man extrazellulär eine **Negativierung** gegenüber den unerregten Bereichen. Negative Potentialdifferenzen werden üblicherweise (z.B. auch im EEG) auf dem Schreiber oder Oszilloskop als Ausschlag nach oben dargestellt, während bei einem intrazellulär abgeleiteten AP eine Positivierung zum Ausschlag nach oben führt.

Aufgabe 1.2: Wirkung des Differenzverstärkers

Auch in unserem Versuch sollte die erste Halbwelle des biphasischen SAPs wie auch das monophasische Potential (Überleitung zur zweiten Elektrode blockiert) auf dem Bildschirm nach oben zeigen. Hierfür sorgt der Differenzverstärker, der auch bei den Versuchen am Menschen (Nervenleitgeschwindigkeit und EKG) verwendet wird. Machen Sie sich daher klar, welcher der Differenzverstärker-Eingänge das Signal invertiert, und vertauschen Sie auch einmal die beiden Ableitelektroden (Drähte verschieben).

Aufgabe 1.3: Die Bedeutung der Elektrodenpositionen

Aufgrund der Differenzmessung hat der Abstand der Meßelektroden einen starken Einfluß auf die **Form und Dauer des biphasischen SAPs**. Sie sollten sich dies verdeutlichen, indem Sie die Ableitelektroden gegeneinander verschieben (1.3.1). Das Summen-AP dauert deutlich länger als die APs der einzelnen Fasern, da die Ankunftszeiten der APs an den Ableitelektroden wegen der unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten der Axone mehr oder weniger streuen. Wenn Sie den Abstand zwischen den Reiz- und Ableitelektroden variieren, können Sie deutlich erkennen, wie sich **Amplitude und Dauer des SAPs** (auch bei monophasischen Registrierungen) verändern (1.3.2).

Sie sollten wissen, dass bei extrazellulärer Reizung das SAP unter der Kathode, also der negativen Elektrode, ausgelöst wird. Versuchen Sie nun herauszufinden, welche Reizelektrode die Kathode ist. Sie haben dazu verschiedene Möglichkeiten: Sie können die Reizelektroden vertauschen (am einfachsten über den "Polarity"-Schalter), oder eine der Reiz-Elektroden verschieben, oder den Nerv zwischen den beiden Reizelektroden abbinden (1.5).

Hinweise für die ärztliche Praxis

Die Registrierung intrazellulärer Aktionspotentiale bis hin zur Patch-Clamp Messung an einzelnen Ionenkanälen ist in allen Physiologie Lehrbüchern ausführlich beschrieben. Dahin gegen ist kaum noch etwas zu finden zur extrazellulären Messung von Summenpotentialen. Dabei wird die Mehrzahl der Mediziner, Veterinärmediziner, Pharmakologen etc, wohl kaum selbst einmal, außer in der Forschung, in die Verlegenheit kommen intrazelluläre Messungen oder Patch-Clamp Messungen durchzuführen und interpretieren zu müssen. Wann immer in der ärztlichen Praxis elektrische Aktivitäten gemessen werden sind dies extrazelluläre Registrierungen von Summenpotentialen, nicht nur bei der Messung von Nervenleitungsgeschwindigkeiten sondern auch im Elektromyogramm, z.B. bei Muskelschwäche aber auch zur Kontrolle der Narkosetiefe bis zum Kardiogramm oder Enzephalogramm.

Dabei ist es außerordentlich wichtig um die Besonderheiten extrazellulärer Registrierungen und gegebenenfalls auch extrazellulärer Reizapplikation zu wissen. Gerade bei extrazellulärer Reizung und Registrierung sind die Messergebnisse entscheidend von den messtechnischen Randbedingungen wie den Elektrodenpositionen bestimmt und können leicht durch inkorrekte Geräteeinstellungen oder -anschlüsse verfälscht werden.

2. Reizstärke und Reizdauer

Aufgabe 2.1: Abhängigkeit der SAP-Amplitude von der Reizstärke

Bei extrazellulärer Reizung fließt ein großer Teil des Stromes direkt von Anode zur Kathode, teils durch die niederohmigen extrazellulären Spalten zwischen den einzelnen Fasern, teils außen entlang. Bei geringen Reizstärken wird daher zunächst nur durch die dicksten und die am günstigsten zu den Reizelektroden liegenden Nervenfasern ausreichend Strom fließen, um ein AP auszulösen. Mit höheren Reizstärken werden immer mehr Fasern "rekrutiert". Die SAP Amplitude nimmt zu bis schließlich praktisch alle Nervenfasern erregt werden.

Bestimmen Sie für Ihren Nerv bei gleichbleibender Reizdauer (1 ms) die Reizstärke, bei der ein erstes kleines SAP erkennbar ist (minimale Schwelle) und bei der die SAP-Amplitude nicht mehr weiter zunimmt (maximale Schwelle). Versuchen Sie dann durch einige zusätzliche Meßpunkte die **Kurve der Reizstärkeabhängigkeit** aufzunehmen. Vergessen sie dabei auch nicht, den unterschwelligen Bereich und den Bereich der Sättigung durch entsprechende Meßpunkte zu demonstrieren.

Die Besonderheit extrazellulärer Summenpotentialmessungen sehen Sie auch daran, dass das SAP keineswegs der viel beschriebenen Alles-oder-Nicht-Regel folgt. Diese Regel gilt nur für Messungen an Einzelfaser – im Übrigen auch da nicht unter allen Bedingungen. In diesem Fall liegt die graduelle Zunahme der SAP Amplitude zwischen dem „Nichts“ und dem „Alles“ an der Rekrutierung von immer mehr Einzelfaser. Der Maximalwert (besser die Sättigung) ist dann erreicht, wenn der Reiz stark genug ist, um in jeder einzelnen Faser des Nerven ein Aktionspotential auszulösen.

Aufgabe 2.2: Reizzeit-Spannungs-Kurve (Einfluß der Reizdauer)

Der Wirkung eines pulsformigen Reizes in nicht nur von der Amplitude sondern auch von der Dauer des Reizpulses abhängig. Die Zeit kommt dadurch mit ins Spiel, dass die Membran auf einen Spannungs- oder Stromreiz mit einer zeitlichen Verzögerung

reagiert, was vor allem an den sog. passiven elektrischen Eigenschaften der Membran liegt, die man sich als eine Parallelschaltung von Widerständen (Ionenkanälen) und Kapazitäten (Doppellipidschicht) vorstellen kann (s. Theorie).

Um den Zusammenhang von Reizstärke und Reizdauer zu erfassen versucht man in unterschiedlicher Kombination der Werte ein SAP der immer gleichen Amplitude auszulösen. Orientieren Sie sich hierbei an der minimalen Schwelle, also an einer SAP Amplitude von etwa 0,5mV (s. 2.1), die erfahrungsgemäß am besten reproduzierbar ist.

Sie können mit einem für die neuronale Membran recht langen Reiz von 5ms beginnen und dann die Reizdauer schrittweise um jeweils 1 ms verkürzen. Dies wird bis zu 2 ms noch wenig an der Reizamplitude ändern, die zur Auslösung des minimalen SAP benötigt wird. Bei noch kürzerer Reizdauer wird allerdings die dann benötigte Spannung stark ansteigen bis Sie überhaupt kein SAP mehr auslösen können. In diesem Bereich sollten Sie eine kleinere Schrittweite wählen, um auch diesen Teil der Kurve aufzeichnen zu können.

Sie werden sehen, daß sich auch die Kurve entlang der x-Achse einem bestimmten Minimalwert annähert der nicht unterschritten wird. Man braucht also auch bei noch so langen Reizen immer eine Mindeststromstärke oder Spannung. Dieser Wert heißt Rheobase. Die Rheobase kann sehr stark von äußeren Bedingungen abhängig sein, z.B. davon wie gut der Nerv präpariert ist oder, bei Messungen in vivo, wie gut die Elektrode auf der Haut sitzt und wie viel Fett und Bindegewebe zwischen Elektrode und Nerv noch zu durchdringen ist. Wenn man den Nerv nun aber mit dem doppelten Wert der Rheobase reizt, und dann die dazu notwendige Zeit bestimmt, so hat man einen Wert, die Chronaxie, bei dem diese messtechnischen Zufälligkeiten durch den Bezugswert Rheobase schon berücksichtigt sind. Die Chronaxie ist somit weitgehend durch die Eigenschaften des Nerven bestimmt und sollte bei einem gesunden Nerven zwischen etwa 0.5ms und 1ms liegen. Die bei vorgegebener Reizstärke benötigte Reizdauer wird als Reiznutzzeit bezeichnet. Die Chronaxie ist also die Reiznutzzeit bei doppelter Rheobase.

Zur physiologischen und klinischen Bedeutung der Zeitabhängigkeiten

Chronaxie-Messungen waren früher in der Neurologie weit verbreitet als eine einfache Möglichkeit zur Untersuchung veränderter RC-Eigenschaften der Nerven, z.B. bei Demyelinisierung. Sie wurden aber in den letzten Jahren durch Messungen der Nervenleitgeschwindigkeit (s. Punkt 4) und zusätzliche Untersuchungen mittels Nadelelektromyografie fast vollständig ersetzt.

Trotzdem ist es wichtig, über die Zeitabhängigkeiten der Aktionspotentialauslösung aufgrund der RC Eigenschaften der Membran zu wissen. Es sind immerhin dieselben Zeitabhängigkeiten der Membranumladung, welche eine pathologisch veränderte Nervenleitung bedingen. Auch die Möglichkeit der zeitlichen Summation synaptischer Potentiale beruht zu einem nicht geringen Teil auf der durch die RC Eigenschaften verzögerten De- und Repolarisation der Membran (s. hierzu auch www.clabs.de, Membraneigenschaften).

Hinzu kommen einige recht praktische Anwendungen die sich aus diesen Zeitabhängigkeiten ergeben. So ist aufgrund der zeitlich verzögerten Umladung unterhalb einer gewissen Mindestdauer von Strompulsen oder Minimalperiode eines Wechselstroms, auch bei noch so großen Stromstärken kein Aktionspotential mehr auslösbar. Dies macht man sich beispielsweise zur Wärmbehandlung (Diathermie) oder beim Einsatz von sog. „Kautern“ in der Chirurgie zunutze. In beiden Fällen nutzt man den Wärmeeffekt des Stromes. Man arbeitet dabei aber mit hochfrequenten Wechselströmen, deren depolarisierende Phase zu

kurz ist um noch ein Aktionspotential auszulösen. Damit lassen sich große Stromstärken mit entsprechender Wärmewirkung erzielen – ohne unerwünschte Nebenwirkungen auf erregbares Gewebe wie Nerven, Herz, Skelett- und glatte Muskulatur. Zur Wärmebehandlung (Diathermie) werden die Ströme über großflächige Elektroden appliziert. Auf der Spitze des Kauters eines Chirurgen wird die Stromdichte leicht derart hoch, dass damit berührtes Gewebe verbrennt, womit sich durchtrennte Blutgefäße bis zu einer gewissen Größe verschließen lassen und leichtere Blutungen ofort gestillt werden können.

Nun noch ein abschließender Hinweis aus dem alltäglichen Leben. Wenn Sie aus Versehen in Ihrem Haus eine stromführende Leitung anfassen, so werden Sie dies sofort merken. In diesem Fall liegt es nicht an der Wärmeentwicklung. Es liegt daran, daß die Frequenz des Stromnetzes (sinusförmiger Wechselstrom), seien es nun 50Hz in Europa oder 60Hz in manchen anderen Ländern wie den USA, bestens geeignet ist Aktionspotentiale auszulösen. Die Empfindung ist auch nicht mit irgendeiner anderen vergleichbar, denn es werden alle Nervenfasern oder deren Endigungen, unabhängig von deren sensorischen Spezifität erregt.

Die Minimalschwelle zur Auslösung von Aktionspotentialen liegt bei sinusförmigen Reizen im Bereich zwischen 10 und 100 Hz. Sie liegt bei den meist schmerzleitenden C-Fasern etwas niedriger als bei den myelinisierten A Fasern was auch schon zu Versuchen geführt hat, die Schmerzleitung durch gezielte Reizung von A-Fasern zu überdecken.

50 Hz entspricht einer Periodendauer von 20ms. Bei Wechselstrom dauert die depolarisierende Phase somit 10ms. Dies liegt schon im Bereich der Minimalstromstärke (Rheobase) zur Auslösung von Aktionspotentialen (s. Reizzeit-Spannung-Kurve). Dass bei längerer Periodendauer sinusförmiger Reize (niedrigere Frequenzen) die Schwelle wieder ansteigt liegt an einer anderen Eigenschaft neuronaler Membranen, die mit der Inaktivierung von Na^+ -Kanälen zusammenhängt.

3. Die Bedeutung der Na^+ -Inaktivierung

Aufgabe 3.1: Refraktärzeit

Während eines APs gehen die Na^+ -Kanäle nach ihrer Öffnung zunächst in den geschlossenen, inaktivierten Zustand über (s.a. Abb. 4). Damit ist die Zelle erst mal un-erregbar (**absolute Refraktärzeit**). Infolge der Repolarisation beginnen die Kanäle aber wieder in den geschlossenen, aktivierbaren Zustand überzugehen, was jedoch bis zu mehreren Millisekunden dauern kann. In dieser Phase läßt sich nur ein Teil der Na^+ -Kanäle wieder aktivieren (**relative Refraktärzeit**). Um trotzdem genügend Na^+ -Kanäle zur Auslösung eines Aktionspotentials zu öffnen, muß stärker depolarisiert werden, d.h. die Reizschwelle ist erhöht. Außerdem ist bei geringerer Anzahl aktivierbarer Na-Kanäle die Amplitude des APs kleiner. Bei extrazellulären Registrierungen von SAPs ist zu beachten, dass Schwellenverschiebung und Amplitudenänderung nicht separat meßbar sind. Bitte beachten Sie, daß Sie bei Messung am Gesamtnerven das Ende der absoluten Refraktärzeit durch die am schnellsten wieder aktivierbaren Nervenfasern gegeben ist, während am Ende der relativen Refraktärzeit auch die Nervenfasern mit der längsten Inaktivierung wieder erregbar sein müssen.

Sie stellen für diese Untersuchung das Reizgerät auf Doppelpulse ("TWIN"), und schalten das Oszilloskop in den Store-Modus, so dass die Kurven übereinander geschrieben werden. Protokollieren Sie Ihre Messergebnisse in einer Wertetabelle und einem Diagramm. Bestimmen Sie daraus die ungefähre absolute und relative Refraktärzeit des Gesamtnerven. Erklären Sie diese Befunde anhand einer Skizze zum Verlauf der Triggerschwelle nach einem Aktionspotential und versuchen Sie sich die zugrunde liegenden ionalen Prozesse zu verdeutlichen.

Aufgabe 3.2: Anodenöffnungserregung

Während Ströme unter der Kathode depolarisieren, verursachen Ströme unter der Anode eine Hyperpolarisation. Trotzdem lässt sich auch unter der Anode ein Aktionspotential (AP) auslösen. Dieses AP erscheint allerdings erst am Ende des Reizpulses, also beim Öffnen des Stromkreises ("Anoden-Öffnungserregung", AÖE, im Gegensatz zur "Kathodenschließungserregung", KSE). Das AP wird demnach nicht durch die Hyperpolarisation ausgelöst, sondern durch deren Aufhebung, was einer relativen Depolarisation gleichkommt.

Diese relative Depolarisation kann aber nur APs auslösen wenn die Hyperpolarisation eine gewisse Zeit (einige ms) bestanden hat. Diese Zeit wird benötigt, damit sich die Schwelle für die Auslösung eines APs dem negativeren Potential anpassen kann. Wenn sie unter das vorherige Ruhepotential sinkt wird beim Aufheben des Reizes, ein Aktionspotential ausgelöst, da das Membranpotential schneller auf das Ruhepotential zurück geht als die Schwelle sich wieder anpassen kann,.

Auch bei diesen Vorgängen ist wieder, wie bei der Refraktärzeit, die Inaktivierung der Na⁺-Kanäle im Spiel. Dies erklärt auch die ähnlichen Zeitabhängigkeiten. Genauer gesagt geht es in diesem Fall um die Aufhebung der Inaktivierung. Am Ruhepotential sind nämlich keineswegs alle Na⁺-Kanäle aktivierbar; etwa 1/3 von ihnen ist inaktiviert. Bei ausreichend langer Hyperpolarisation wird deren Inaktivierung aufgehoben. Sie werden allerdings erst durch die relative Depolarisation am Reizende aktiviert, also geöffnet. Wenn deren Zahl groß genug ist um weitere Na⁺-Kanäle zu öffnen, wird dies zu einem Aktionspotential führen.

Bei Registrierungen der Summenaktivität wird die Amplitude des anodisch ausgelösten SAPs bei zunehmender Reizdauer anwachsen. Dies hängt damit zusammen, dass bei immer mehr Fasern Na⁺-Kanäle in ausreichender Zahl in den aktivierbaren Zustand versetzt werden um die Triggerschwelle zu erreichen. Allerdings bleibt die AÖE deutlich kleiner als die KSE, denn unter den gegebenen Reizbedingungen (extrazelluläre Reize an einem Gesamtnerv) wird dies bei kaum mehr als etwa der Hälfte der Fasern erreicht werden. Dahingegen sollten intrazellulär gemessene Aktionspotentiale der einzelnen Fasern durch die vorhergehende Hyperpolarisation größer werden, was sich dadurch erklären lässt, dass nun eine größere Zahl von aktivierbaren Na⁺-Kanälen zur Verfügung steht.

Hinweise zur physiologischen und klinischen Bedeutung der Na⁺-Inaktivierung

Während Aktionspotentiale nach vorheriger Hyperpolarisation durch die Rekrutierung zusätzliche Na⁺-Kanäle größer werden wird, im umgekehrten Fall, ein nach Vordepolarisation ausgelöstes Aktionspotential umso kleiner, je mehr Na⁺-Kanäle dadurch in den nicht-aktivierbaren Zustand versetzt werden.

Auf diesem Mechanismus scheint eine gewisse Art der präsynaptischen Hemmung zu beruhen. Im Gegensatz zur postsynaptischen Hemmung durch Hyperpolarisation wird hier durch Vordepolarisation an der Synapse das eilaufende Aktionspotential verkleinert was einen verringerten Ca-Einstrom und damit verringerte Transmitterausschüttung bewirkt. Dies erlaubt eine viel feinere, graduelle Modulation der synaptischen Effektivität

Den gleichen Mechanismus macht man sich auch in der Klinik zunutze, z.B. beim Einsatz depolarisierender Muskelrelaxantien oder kardiopleger Lösungen. Der Trick besteht darin,

dass man durch ausreichende Depolarisation möglichst die gesamten Na-Kanäle inaktiviert, womit eine Auslösung von Aktionspotentialen nicht mehr möglich ist. Falls dies langsam genug passiert, so daß immer nur wenige Na⁺-Kanäle geöffnet werden während die vorher geöffneten schon wieder inaktiviert sind, ist eine vollständige Blockade gegebenenfalls auch ohne zwischenzeitliche Auslösung von Aktionspotentialen (und Muskelkontraktionen) zu erreichen.

Ein solcher Effekt führt auch zu der im vorigen Abschnitt erwähnten Anhebung der Schwelle bei sinusförmigen Reizen niedriger Frequenz. Bei sich nur langsam verändernden Membranpotentialen bleibt genügend Zeit für die Anpassung der Triggerschwelle durch Aktivierung und gleich darauf folgende Inaktivierung der Na-Kanäle.

4. Nervenleitungsgeschwindigkeit und Temperaturabhängigkeiten

Aufgabe 4.1: Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG)

Wie jede Geschwindigkeit läßt sich die Nervenleitungsgeschwindigkeit v nach der allgemeinen Formel $v = s / t$ aus dem Verhältnis von zurückgelegter Strecke s und der dafür gebrauchten Zeit t berechnen. In diesem Experiment ist die Strecke s durch den Abstand zwischen der Kathode und der 1. Ableitelektrode vorgegeben. Als dazu gehörende Zeit t nimmt man die Latenz von Beginn des Reizes bis zum Beginn des Summenaktionspotentials (SAP). Damit misst man die Geschwindigkeit der am schnellsten leitenden Fasern. Die Geschwindigkeit der anderen Fasern läßt sich nicht bestimmen, da die Einzelpotentiale in den Summenpotential unter gehen.

Die Geschwindigkeit würde natürlich nur dann ganz exakt stimmen, wenn die Aktionspotentiale sofort mit Beginn des Reizes ausgelöst würden. Das ist sicherlich nicht der Fall, da die Umladung der Membran und die Aktivierung der Ionenkanäle immer eine gewisse Verzögerung mit sich bringen, die sog. „Totzeit“. Um diese möglichst klein zu halten, sollte man mit kurzen und kräftigen Reizströmen arbeiten. Dann kann man mit einer Totzeit von etwa 0.1ms rechnen. Sie sollten zum Vergleich auch die Latenz bei kleinerer Reizstärke aufzeichnen.

Die Totzeit fällt natürlich weniger ins Gewicht je länger die Laufzeit ist. Sie sollten deswegen einen möglichst weiten Abstand zwischen den Reizelektroden und Ableitelektroden einstellen. Um die Totzeit auszuschalten können Sie auch die Elektroden verschieben und dann die Differenz zwischen den beiden Strecken zu den Latenzunterschieden in Bezug setzen: $v = (s_1 - s_2) / (t_1 - t_2)$, Die Totzeit fällt damit weg, da sie ja in beiden Latenzen enthalten ist. Bei isolierten, vergleichsweise kurzen Nerven mit kurzen Latenzen wird die damit verbesserte Genauigkeit aber möglicherweise durch Ablese-Ungenauigkeiten wieder aufgehoben.

Aufgabe 4.2: Temperatureffekte

Die Auswirkung der Temperatur auf die Nervenleitungsgeschwindigkeit läßt sich natürlich nur am isolierten Präparat gut untersuchen, da man dieses in voller Länge in eine temperaturgeregeltere Kammer einbringen kann. Im virtuellen Labor können sie die Temperatur recht einfach verstellen und sie wird Ihren Einstellungen unmittelbar nachfolgen, was in der Realität natürlich eine gewisse Zeit brauchen würde. Ansonsten werden Sie aber realitätsgerechte Latenzverschiebungen sehen und daraus die Veränderungen der Leitungsgeschwindigkeit berechnen können. Versuchen Sie daraus den Q10 der Leitungsgeschwindigkeit abzuschätzen.

Bei Registrierung von biphasischen Potentialen werden vielleicht auch deutliche Veränderungen in der Form der Summenpotentiale erkennbar sein. Sie sollten sich klar machen, dass diese Veränderungen wenig mit der Temperaturabhängigkeit der Einzelpotentiale zu haben, sondern mit der Überlagerung der beiden monophasischen Potentiale. Die Form der monophasischen Potentiale verändert sich vergleichsweise wenig aber unterschiedliche Zeitdifferenzen, mit der diese an den beiden Ableitelektroden eintreffen können die Form des biphasischen Potentials sehr stark verändern – nach dem gleichen Prinzip, wie wenn der Abstand zwischen den Ableitelektroden verändert wird.

Anmerkungen zur klinischen und biologischen Bedeutung von Nervenleitungsgeschwindigkeiten und deren Temperaturabhängigkeit.

Die Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit gehört zu den Standarduntersuchungen in der Neurologie um Schädigungen der peripher Axone und ihrer Myelinisierung zu diagnostizieren, den Ort der Schädigung zu bestimmen und gegebenenfalls periphere gegenüber zentralen Schädigungen abzugrenzen. Dabei wird, wie in diesem Versuch, das Nerv an einer bestimmten Stelle gereizt und das Summenpotential an einer entfernten, gut zugänglichen Stelle abgeleitet. Letzteres ist allerdings nicht immer einfach, insbesondere wenn nicht Nadelelektroden sondern Oberflächen Elektroden eingesetzt werden.

Deswegen wird häufig an dem vom Nerven innervierten Muskel gemessen. Damit enthält die Gesamtlatenz neben der reinen Leitungszeit aber nicht nur die „Totzeit“ (s. oben). Es kommt auch noch die synaptische Übertragung und die Zeit für die Ausbreitung der Potentiale über die Muskelfasern hinzu. Deswegen ist es in solchen Fällen besonders wichtig, an zwei unterschiedlichen Stellen zu reizen und die NLG aus dem Abstand der beiden Reizpositionen und der Differenz der Latenzen zu berechnen. Diese enthält dann nur noch die reine Leitungszeit (s. oben).

Bei Registrierung der sog. M-Welle am Muskel werden natürlich nur die schnell leitenden Fasern der α -Motoneurone erfasst. Man kann, zum Vergleich, zusätzliche Potentiale registrieren, wie z.B. die H-Welle, wodurch auch afferente Fasern und zentrale Synapsen im Rückenmark mit einbezogen werden. Insgesamt bietet die Messung der Nervenleitungsgeschwindigkeit eines breites diagnostisches Potenzial.

Um die Leitungsgeschwindigkeiten mit Normwerten vergleichen zu können muß neben solchen Faktoren wie dem Alter auch die Temperatur berücksichtigt werden. Während die Körperkerntemperatur relativ konstant gehalten wird kann sich die Temperatur in der Peripherie sehr wohl verändern. Dies ist ja gerade eine der Stellgrößen zur Regelung der Kerntemperatur.

Ein meßbares Maß für die Temperatur am peripheren Nerven ist die Hauttemperatur. Sie liegt im Mittel deutlich unterhalb der Kerntemperatur. Als Referenzwert ist in den Tabellen zur NLG meist 32°C angegeben. Wenn man also bei 28°C Hauttemperatur beim Patienten eine NLG von 60m/s misst sollte man dieser noch $4 \cdot 1,5 = 6$ m/s dazu rechnen, was in diesem Beispiel immerhin 10% ausmacht.

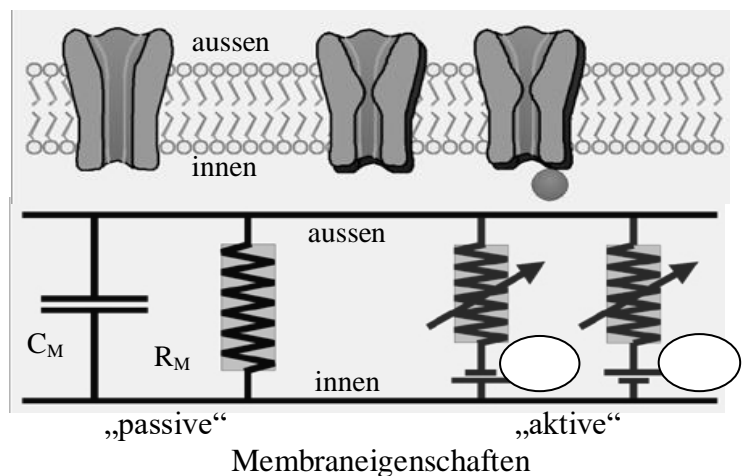
Ansonsten kann die Temperatur für das periphere und zentrale Nervensystem des Menschen vor allem bei Kälteblockaden bzw. hohem Fieber kritisch werden. Dies ist aber mehr durch die temperaturabhängige Veränderung der Form des Aktionspotentials bedingt. Bei wechselwarmen Tieren kann die Temperatur zu einem wirklich kritischen Parameter werden, indem allein schon die bei Kälte erniedrigte Leitungsgeschwindigkeit das Reaktionsvermögen sehr stark herabsetzen kann - bis zur Paralyse. In kalten Nächten braucht man daher auch vor ansonsten gefährlichen Schlangen keine besondere Angst zu haben, auch wenn sie gerade dann eine warmblütige Beute vor dem kalten Hintergrund mittels ihres speziellen Temperatursinns besonders gut erkennen können.

II. Physiologische Grundlagen

1. „Passive“ Membran-Eigenschaften

Zur Auslösung von Aktionspotentialen (Aktivierung spannungsabhängigen Kanäle) muß das Membranpotential V_M depolarisiert werden. Dies geschieht experimentell durch rechteckförmige Strom- bzw. Spannungspulse. Der Potentialverlauf an der Membran ist gegenüber dem applizierten Strom jedoch zeitlich verzögert. Ursache hierfür sind Membrankapazitäten C_M . Die Doppellipidschicht wirkt wie ein Kondensator der umgeladen werden muß. Die Zeitkonstante der annähernd exponentiellen Umladung ergibt sich aus $\tau_M = R_M \cdot C_M$. R_M ist der Kehrwert der sog. Leckleitfähigkeit ($R_M = 1/g_l$). Diese sog. passiven Membraneigenschaften sollten bekannt sein. Sie sind wichtig für das Verständnis von Reizeffekten (s. Abb. 1 bis 3).

Abb. 1: Die Doppellipidschicht der Membran wirkt wie ein Kondensator (Kapazität C_M). Darin eingelagert sind Ionenkanäle. Einige davon sind auch beim Ruhepotential schon geöffnet (Widerstand R_M). Die veränderbaren Widerstände mit Batterien symbolisieren spannungsabhängige Na^+ - und K^+ - Kanäle und die zugehörigen Nernst-Potentiale.



Aufgaben:

1. Bitte kennzeichnen Sie in den Kreisen in Abb. 1 welches die Na^+ - und welches die K^+ - Batterie ist. (Der kurze Strich bei dem Batteriesymbol ist der Minuspol, der lange der Pluspol).
2. Markieren Sie bitte in dem elektrischen Ersatzschaltbild von Abb. 1 die beim Ruhepotential wahrscheinliche Stromrichtung durch die drei Widerstände sowie die Ladung an der Kondensatorplatte (Stromrichtung = Richtung für positive Ladungen).
3. Bitte markieren Sie in Abb. 2 welche Dauer der Strompuls mindestens haben müßte, um ein Aktionspotential auszulösen („Reiznutzzeit“) wenn die „Triggerschwelle“ bei -40 mV liegen würde?
4. Bitte kennzeichnen Sie in Abb. 2 wie sich aus dem Zeitverlauf der Umladung, z.B. während der Repolarisation, die Membranzeitkonstante abschätzen läßt.
5. Versuchen Sie zu erklären (bezugnehmend auf Abb 2 und 3, wieso ein Wechselstrom von 50Hz , wie aus dem Stromnetz, deutlich spürbare Aktionspotentiale auslöst während dies einem WEchselstrom gleicher Stärke aber einer Frequenz von 50kHz kaum möglich sein wird.
6. Kennen Sie Beispiele aus der Klinik bei man sich diese Frequenzabhängigkeiten zunutze macht?

Abb. 2: Umladung eines RC-Glieds (entsprechend ausschließlich passiver Membraneigenschaften) bei einem lang dauernden und einem kurzen Strompuls (gleicher Stärke).

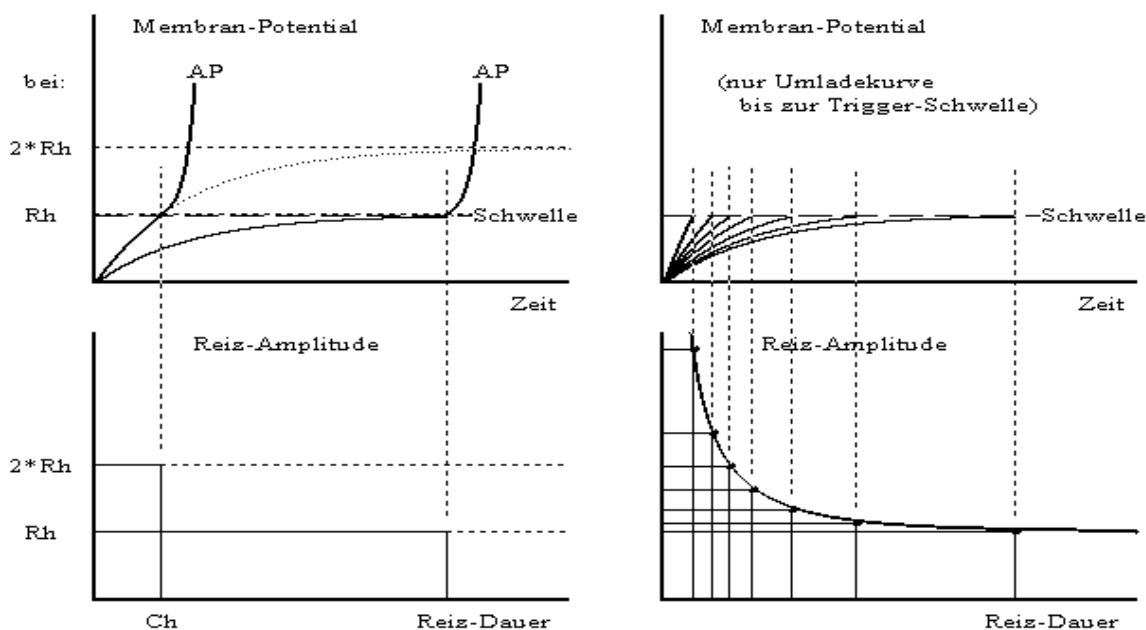
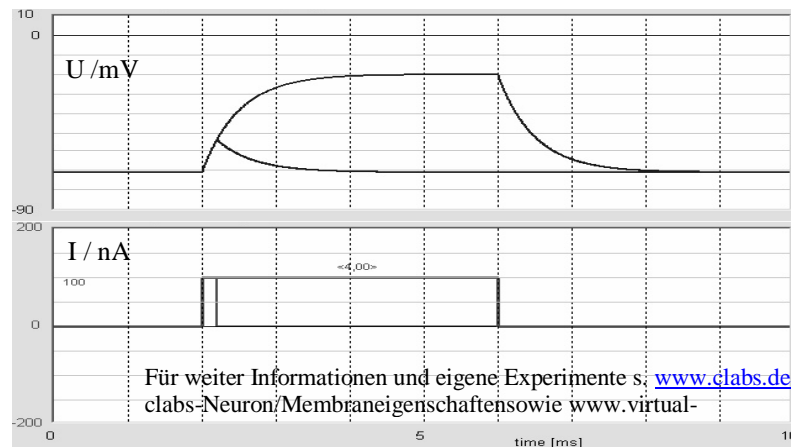


Abb. 3: Reizzeit-Spannungs-Kurve, Reiznutzzeit, Rheobase und Chronaxie.

Auch bei beliebig langen Reizen benötigt man eine Mindest-Spannung bzw. einen Mindest-Strom (Rheobase, R_h), um die Membran bis zur Triggerschwelle zu depolarisieren. Bei kürzeren Reizen, ohne vollständige Umladung, braucht man mehr Strom. Umgekehrt: je größer die Reizstärke ist, desto weniger Zeit braucht man für die Depolarisation bis zur Triggerschwelle (Reiznutzzeit). Die Abb. links illustriert dies am Beispiel der doppelten Rheobase ($2 \times R_h$). Die hier erforderliche Reiznutzzeit wird Chronaxie (Ch) genannt. Das rechte obere Diagramm zeigt eine ganze Schar Umladekurven der Membran bis zu einer angenommenen Triggerschwelle (rechts oben), bei unterschiedlichen Reizstärken (rechts unten). Trägt man die erforderliche Reizdauer gegen die Stärke der Reizspannung auf erhält man die sog. Reizzeit-Spannungs-Kurve (rechts unten).

2. Das Öffnen und Schließen von Ionenkanälen (Aktivierung und Inaktivierung).

Die Auslösung und der Ablauf eines Aktionspotentials wird durch das potential- und zeitabhängige Öffnen und Schließen von Ionenkanälen bestimmt. Durch Depolarisation werden Na^+ - und K^+ -Kanäle geöffnet, wobei es entscheidend ist, daß die Na^+ -Kanäle etwas schneller aufgehen. Wenn bei ausreichender Depolarisation genügend Na^+ -Kanäle öffnen, so führt dies zu weiterer Depolarisation, was wiederum weitere Na^+ -Kanäle öffnet usw. („Aufstrich“). Der Verlauf dreht sich um („Abstrich“),

wenn durch die Depolarisation, zeitlich verzögert, auch immer mehr K^+ -Kanäle öffnen während die Na^+ -Kanäle wieder schließen. Wenn nur noch K^+ -Kanäle offen sind, während die Na^+ -Kanäle schon wieder zu sind, kommt es zur „Nach-Hyperpolarisation“.

Bitte beachten Sie, daß diese „Nach-Hyperpolarisation“ in einem extrazellulär registrierten Summenaktionspotential (SAP) nicht zu sehen ist. Die biphasische Form des SAP hat andere Ursachen. Diese liegen in der zeitlich versetzten Registrierung der Summenpotentiale an den beiden Ableitelektroden mit entgegengesetzter Polarität (Differenzverstärker, s. unten).

Während die am Aktionspotential beteiligten K^+ Kanäle bei Depolarisation öffnen und bei Repolarisation schließen, jeweils mit gewisser zeitlicher Verzögerung (delayed rectifier) haben die Na^+ -Kanäle eine Besonderheit, die darin besteht, daß sie - wenn sie einmal aufgemacht haben - selbständig wieder schließen. Dieser Vorgang, die sog. "Inaktivierung", folgt bestimmten Gesetzmäßigkeiten, die in Abb. 4 schematisch zusammengefasst sind. Es ist wichtig, diese Gesetzmäßigkeiten zu kennen, da sie von ausgesprochen physiologischer und pathophysiologischer Relevanz sind. Sie werden in diesem Versuch zwei Beispiele kennenlernen, die auf der Inaktivierung von Na^+ -Kanälen beruhen: die vorübergehende Unerregbarkeit der Nerven nach einem AP (Refraktärzeit) und die Möglichkeit zur Auslösung von sog. Anodenöffnungspotentialen durch eine Aufhebung der Inaktivierung während Hyperpolarisation (s. Abb. 5). Von noch größerer physiologischer und klinischer Bedeutung ist wahrscheinlich die Inaktivierung durch Vor-Depolarisation. Sie ist Voraussetzung fein abstuftbare präsynaptische Hemmung im Zentralnervensystem und Grundlage des klinischen Einsatzes von depolarisierenden Muskelrelaxantien oder kardiopleger Lösungen mit denen durch Inaktivierung der Na^+ -Kanäle Skelett- oder Herzmuskel unerregbar gemacht werden.

Der Verlauf der potentialabhängigen Inaktivierung h im linken Diagramm zeigt, daß schon bei einem angenommenen Ruhemembranpotential von etwa -70mV nur knapp 70% der Na^+ -Kanäle aktivierbar sind (1 entspricht 100%). Die anderen 30% sind inaktiviert. Bei Depolarisation auf -40mV sind fast alle Na^+ -Kanäle inaktiviert. Nur weil das m -Tor schneller öffnet als das h -Tor schließt (s.a. Abb.4) und nur weil dies auch deutlich schneller passiert als das Öffnen der K^+ -Kanäle (rechtes Diagramm) kann überhaupt ein Aktionspotential ausgelöst werden. Dazu braucht es außerdem eine ausreichend schnell damit ein größerer Teil der Na^+ -Kanäle vorübergehend geöffnet ist bevor die Gegenreaktionen durch die Inaktivierung und K^+ -Aktivierung einsetzen. Bei langsamer Depolarisation, z.B. bei Applikation von depolarisierenden Muskelrelaxantien, wird kein AP ausgelöst. Andererseits kann man durch vorangehende Hyperpolarisation die Zahl der aktivierbaren Na^+ -Kanäle erhöhen (s. Anodenöffnungserregung). Im obigen Beispiel wären bei -100mV die 100% erreicht.

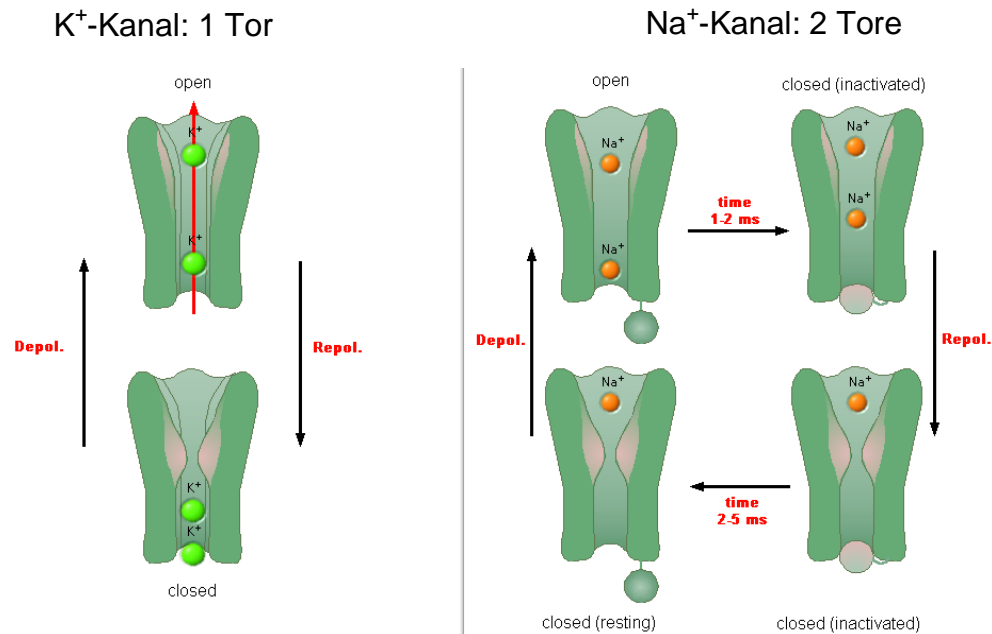


Abb. 4: Der K⁺-Kanal hat nur ein Tor, oft als n-gate bezeichnet. Dieses öffnet und schließt in Abhängigkeit vom Membranpotential. Der Na⁺-Kanal hat zwei Tore, ein Aktivierungs- (m-) Tor und ein Inaktivierungs- (h-) Tor. Das m-Tor öffnet bei Depolarisation und schließt bei Repolarisation. Das h-Tor macht immer gerade das entgegengesetzte – aber zeitlich verzögert.

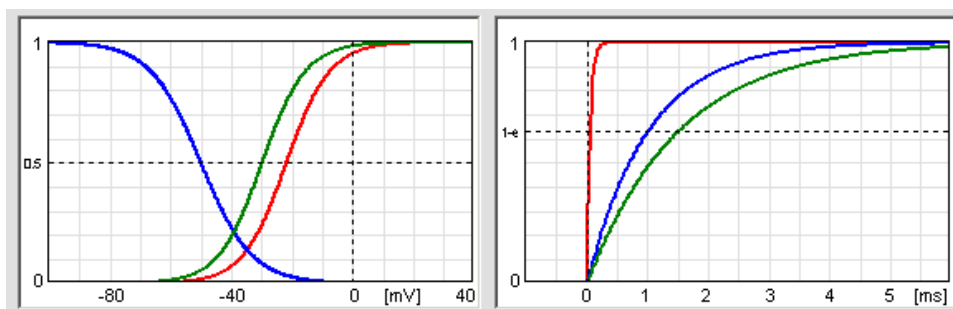


Abb.5: Potential- und Zeitabhängigkeiten der Aktivierung (m, rot) und Inaktivierung (h, blau) von Na⁺-Kanälen und der Aktivierung von K⁺-Kanälen (grün).

Fragen:

1) Wieviel Prozent potentialabhängiger Na-Kanäle werden sich entsprechend obiger Kurven maximal öffnen, wenn Sie mit genügend starkem Reizpuls ein Aktionspotential auslösen und dabei von einem Ruhepotential a) von –80mV, b) von –70mV und c) von –60mV ausgehen?

a) bei –80mV: _____ % b) bei –70mV: _____ % c) bei –60mV: _____ %

2) a) Bei welchem dieser Ausgangspotentiale hätten Sie das größte Aktionspotential? _____

b) Bei welchem Potential bräuchten Sie den geringsten Reiz-Strom zur AP-Auslösung? _____

3) Wieviel Prozent der Na-Kanäle können Sie maximal öffnen, wenn Sie auf –30 mV depolarisieren und dieses Potential, durch Spannungsklemme, halten ? _____ %

4) Von welchem Ruhepotential müßten Sie mindestens ausgehen, um diesen Prozentwert überhaupt zu erreichen? _____ mV

5) Um wieviel würde sich dieser Wert bei einem Ruhepotential von -60mV verringern? _____

3. Die Fortleitung von Aktionspotentialen (Nervenleitungsgeschwindigkeit)

Es gibt rein passive und lokale Potentialänderungen bei denen es entweder nur zu einer Umladung der Membran entsprechend des Reizstroms kommt (passive Potentialänderung) oder wobei schon spannungsabhängige Ionenkanäle geöffnet werden, die aber noch nicht zu einem Aktionspotential führen (lokale Potentiale). Derartige Potentialänderungen (s. hierzu auch SimNeuron) werden nicht weiter fortgeleitet als es den elektrischen Eigenschaften des Nerven entspricht – und diese sind, im Gegensatz zu einem metallischen Leiter (z.B. Kupferkabel), ziemlich schlecht. Während eine elektrische Spannung aus dem Elektrizitätswerk über mehrere Kilometer hinweg ohne allzu viel Spannungsverluste transportiert werden kann, wären die an einer Stelle des Nerven ausgelösten Spannungsänderungen schon in wenigen Millimetern Abstand kaum mehr sichtbar. Die sog. Membranlängskonstante λ , bei der die Spannung auf einen Wert von $1-1/e$ der ursprünglichen Spannung abgefallen ist (ca.36%) reicht von weniger als 1 mm bis zu maximal 5 mm. In dem fünffachen Abstand ($5 * \lambda$) wäre nur noch etwa 1 % der ursprünglichen Spannung vorhanden. Auf diese Weise würde ein Aktionspotential auch von etwa 100mV Amplitude kaum die nächste Nervenzelle erreichen, schon gar nicht, wenn es z.B. an einer sensorischen Nervenendigung am kleinen Finger oder großen Zeh ausgelöst würde womit ein Abstand von vielleicht mehr als 1m bis zum nächsten Neuron zu überbrücken wäre.

Die Fortleitung von Aktionspotentialen der Nervenzellen funktioniert auf völlig andere Weise als in der Technik, eher vergleichbar mit einer Brennschnur. Es sind entlang des ganzen Axons spannungsabhängige Ionenkanäle verteilt (bei nicht-myelinisierten Fasern) oder sie sind (bei myelinisierten Fasern) in den sog. Ranvierschen Schnürringen konzentriert, an denen die Myelinisierung (Isolierung) unterbrochen ist – in nicht zu weitem Abstand von 1 bis 2 mm. Wenn also an einer Stelle ein Aktionspotential ausgelöst wird, ist diese Potentialänderung i.A. stark genug, auch bei myelinisierten Fasern, um an der benachbarten Stelle bzw. dem nächsten Schnürring, genügend Ionenkanäle zu aktivieren, welche dann dort ein neues, eigenständiges Aktionspotential auslösen: Dessen Amplitude ist dann nur von den an dieser Stelle vorhandenen Ionenkanälen bestimmt.

Dieser Vorgang, um das Beispiel der Brennschnur wieder aufzunehmen, ist in etwa vergleichbar mit der Hitze die von einer Stelle ausgeht und stark genug ist, die benachbarte Stelle zu entzünden. Die Parallelitäten gehen sogar noch etwas weiter. Die abgebrannte Stelle der Brennschnur ist nicht weiter entzündbar, genauso wenig wie die vorher erregte Stelle der Nervenmembran – aufgrund der Inaktivierung der Na-Kanäle (s. oben). Der Unterschied besteht darin, dass die Na-Kanäle nach einer gewissen Refraktärzeit wieder aktivierbar werden, während die Brennschnur ersetzt werden müsste.

Auch wenn die Fortleitung der Nervenaktionspotentiale nur durch die Einbeziehung aktiver Membranprozesse ermöglicht wird, so ist die Fortleitungsgeschwindigkeit

entscheidend von den passiven Eigenschaften der Nervenzelle bzw. des Axons bestimmt. Sie ist davon abhängig, wie schnell das AP an einer Stelle die benachbarte Stelle zur Auslösung eines Aktionspotentials bringen kann. Dies wiederum ist von der dort ankommenden abhängig. In nicht-myelinisierten Zellen ist der Stromfluß weitgehend durch den Innenwiderstand der Nervenfasern bestimmt, also letztlich durch die Dicke der Faser. Je dicker die Faser, desto geringer der Widerstand, desto stärker der Stromfluss, desto schneller die Depolarisation und die AP Weiterleitung.

Durch die Myelinisierung mit steckenweiser Isolierung der Axone wird die Fortleitung erheblich beschleunigt. Die Aktionspotentiale müssen sich nun nicht mehr kontinuierlich von einer zur nächsten Stelle ausbreiten. Die Strecken zwischen den Schnürringen können übersprungen werden. (Abb. 6, saltatorische Erregungsleitung). Der depolarisierende Strom geht direkt zu den nächsten Schnürringen. Damit wird die Situation allerdings nicht einfacher, was die Nervenleitungsgeschwindigkeit betrifft. Neben der oben schon erwähnten Dicke der Nervenfasern, welche den intrazellulären Stromfluß bestimmt, kommen weitere Faktoren mit ins Spiel, die auch für die klinische Diagnostik von Bedeutung sind.

Dies ist vor allem die Dicke der Myelinisierung. Obwohl auch schon bei dünner Myelinisierung das Axon vollständig gegenüber seiner Umgebung isoliert ist und praktisch kein Stromfluss mehr möglich ist, kommt es doch noch zu Stromverlusten auf dem Weg zum nächsten Schnürring. Dies hängt damit zusammen, dass die Membran, einschließlich der Myelinisierung, nach wie vor wie ein Kondensator wirkt, der aufgeladen werden kann. Je dünner die Myelinisierung ist desto geringer ist der „Plattenabstand“ der die Ladungen trennt. Desto größer ist die Kapazität und dementsprechend größer sind die kapazitiven Verlustströme.

Der zweite wichtige Punkt, betrifft die Breite des Ranvierschen Schnürrings. Bei myelinisierter Faser ist der Stromfluss über die Membran auf diese Stelle konzentriert, was zunächst einmal zu einer größeren Stromdichte führt als bei der diffusen Stromverteilung in nicht-myelinisierten Fasern und damit erheblich zur Erhöhung der Fortleitungsgeschwindigkeit beiträgt. Allerdings wird mit abnehmender Breite des Ranvierschen Schnürrings auch die Fläche für den Stromaustausch geringer, was einen erhöhten Widerstand und damit geringeren Strom bedeutet. Dem gegenüber steht die bei kleinerer Fläche abnehmende Membrankapazität die umgeladen werden muss, was die Erhöhung des Membranwiderstandes ausgleicht. Vor allem sind an engeren Schnürringen die Umladezeitkonstanten ($\tau = RC$) kleiner. Ein Applet auf www.virtual-physiology.com bietet die Möglichkeit die Auswirkungen von verändertem Widerstand und Kapazität auf eine durch Strompuls ausgelöste Potentialänderung zu untersuchen.

Bei demyelinisierenden Erkrankungen kommt es nicht nur zu einer abnehmenden Dicke der Myelinisierung mit stärkeren kapazitiven Verlustströmen. Die Leitungsgeschwindigkeit wird zusätzlich dadurch herabgesetzt, daß sich durch den Abbau des Myelins auch die Schnürringe verbreitern. Eine wesentliche Rolle scheint dabei das Auftreten zusätzlicher K^+ -Kanäle zu spielen, die von dem Myelin überdeckt waren aber nun zum Vorschein kommen und einer Depolarisation entgegen wirken.

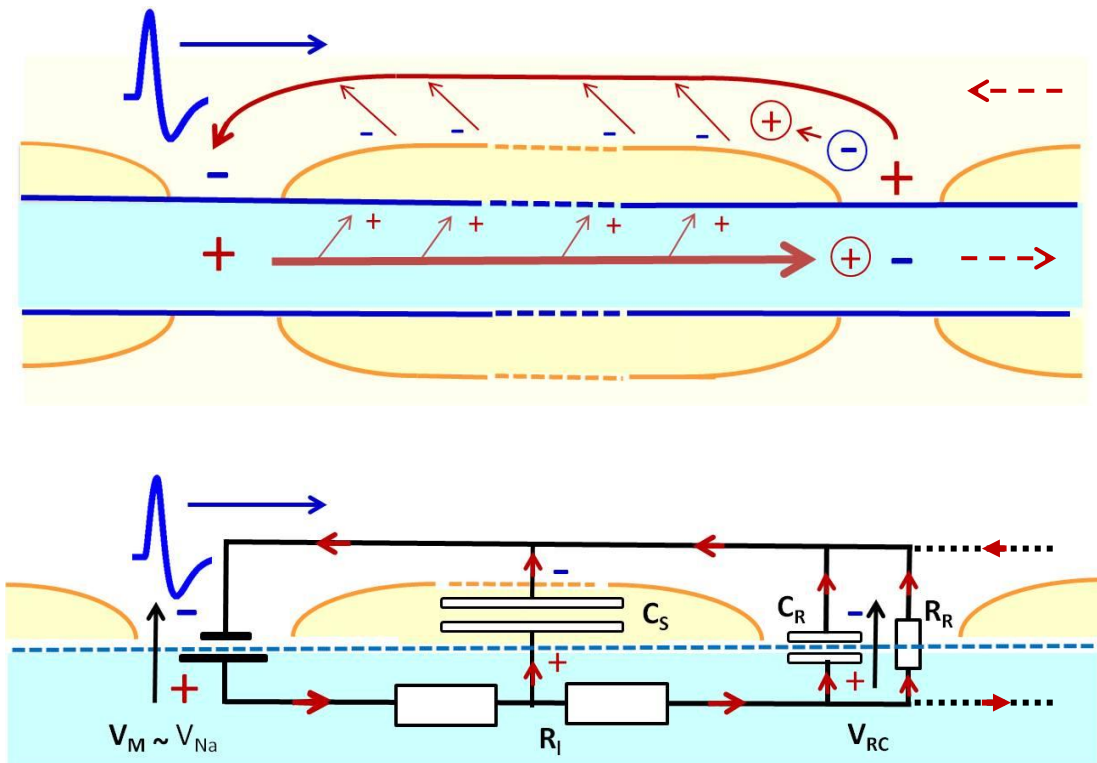


Abb. 6: Schematische Darstellung zur Weiterleitung eines Aktionspotentials über eine myelinisierte Nervenfasern. Zur Vereinfachung wird angenommen, daß der eine Schnürring schon erregt ist (innen positiv, V_M nahe an V_{Na}) während der direkt benachbarte Schnürring noch ein negatives Membranpotential (V_M nahe an V_K) besitzt. In beiden Abb. sind die Stromflüsse eingezeichnet (im technischen Sinn in Richtung positiver Ladung). Die untere Abb zeigt den Stromfluß in einem sog. Ersatzschaltbild, in welchem die für die Fortleitung wichtigsten Nerven-eigenschaften durch die ihnen entsprechenden elektrischen Bauteile wieder gegeben sind. An der erregten Stelle ist dies eine Na-Batterie, während das Membranpotential an der nicht erregten Stelle noch auf Ruhepotential liegt. Dadurch kommt es zu einem Stromfluß entlang der Nervenfasern, der weitgehend von dem Innenwiderstand R_i bestimmt ist, abzüglich kapazitiver Stromverluste durch die Aufladung von C_s . An dem nächsten Schnürring fließt ein Teil des Stromes über die Membran mit zeitlich verzögerter Umladung entsprechend der dortigen RC-Eigenschaften. Hat die dadurch verursachte Depolarisation einen Wert erreicht, an dem die Na^+ -Kanäle öffnen, kommt es auch an dieser Stelle zu einem Aktionspotential. Dann wird auch dort das Potential vorübergehend durch die Na^+ -Batterie bestimmt.

Fragen:

1) Wie verändert sich die Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG)

- a) wenn die Nervenfasern dicker ist? _____
- b) wenn die Dicke der Myelinisierung abnimmt? _____
- c) wenn die Ranvierschen Schürringe breiter werden? _____

2) Wie groß sind in etwa die Leitungsgeschwindigkeiten (NLG) der am schnellsten und am langsamsten leitenden Nervenfasern beim Menschen und wie groß ist ungefähr deren Durchmesser?

- 3) Kennen Sie die Einteilung der Nervenfasern entsprechend ihre Leitungsgeschwindigkeiten und Funktion. Wie unterscheiden sich die Klassifizierungen nach *Erlanger und Grassner* bzw. *Lloyd und Hunt*?
- 4) Verdeutlichen Sie sich den ungefähren Abstand der Schnürringe und rechnen Sie überschlagsmäßig aus über wie viele Schnürringe sich ein AP der Dauer von 1ms bei einer Leitungsgeschwindigkeit von 50 m/s erstreckt.

4. Temperaturabhängigkeiten

Wie jeder biologische Prozess ist auch die **Leitungsgeschwindigkeit** abhängig von der Temperatur. Bei wärmeren Temperaturen, wie zu erwarten, werden die Aktionspotentiale schneller fortgeleitet. Dies hat aber weniger mit den oben beschriebenen Eigenschaften einer Nervenfasern zu tun, welche deren Leitungsgeschwindigkeit bestimmen. Die Dicke der Faser oder deren Myelinisierung ändert sich ja nicht mit der Temperatur. In diesem Fall sind es eher die Temperaturabhängigkeiten aktiver Membranprozesse. Insbesondere die Zeitkonstanten der Aktivierung spannungsabhängiger Ionenkanäle haben einen recht hohen Q10 von 3 - was heißt, dass bei einer Temperaturerhöhung von 10°C die Ionenkanäle um das Dreifache schneller öffnen.

In Abb. 7 sind die Auswirkungen solcher Temperaturabhängigkeiten anhand einer Simulation aus SimNeuron dargestellt, und zwar als Reaktion auf einen depolarisierenden Strompuls. Es kommt bei höherer Temperatur zu einer schnelleren Auslösung des AP. Der Unterschied scheint gering. In der Nervenfasern wiederholt sich ein solcher Vorgang allerdings an jedem Schnürring, was sich zu einer erheblichen Temperaturabhängigkeit der Leitungsgeschwindigkeit von etwa 1,5 m/s pro °C aufaddiert.

In dieser Abbildung erkennt man außer der zeitlichen Verschiebung des Aktionspotentials, eine noch viel deutlichere Veränderung in der **Form eines intrazellulär gemessenen Aktionspotentials**. Mit höheren Temperaturen wird das AP kürzer und auch etwas kleiner. Dies hängt damit zusammen, daß nicht nur die Aktivierung der depolarisierenden Na⁺-Ströme sondern auch die der repolarisierenden K⁺-Ströme schneller wird. Bei sehr hohen Temperaturen könnte dies dazu führen dass die immer kürzer und kleiner werdenden Aktionspotentiale nicht mehr weiter geleitet werden.

Aber auch bei sehr kalten Temperaturen nahe 0°C werden Aktionspotentiale nicht mehr weiter geleitet. Dies wiederum könnte mit einer zu langsam gewordenen Aktivierung der Na⁺-Kanäle

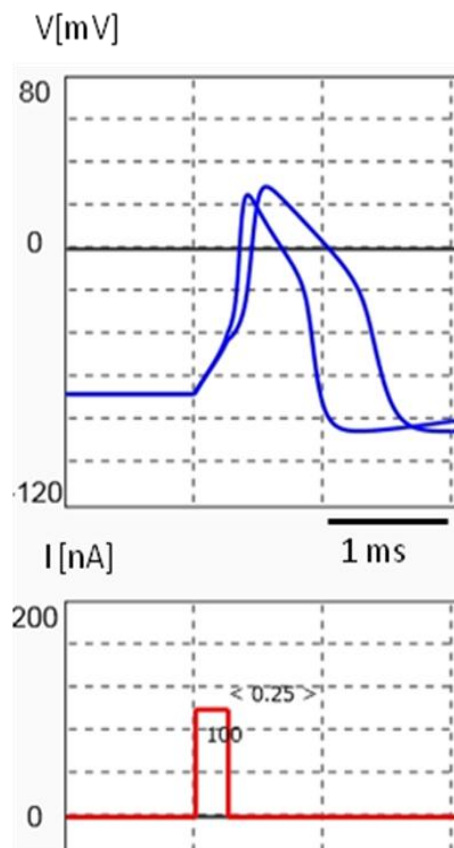


Abb. 7:
Temperaturabhängigkeiten eines Aktionspotentials. Durch das mit höheren Temperaturen schnellere Öffnen der Ionenkanäle wird das AP etwas früher ausgelöst und es wird deutlich kürzer.

zusammen hängen - wenn diese inaktivieren bevor es überhaupt zu einem Aktionspotential kommt. Diese Zusammenhänge sind aber noch nicht vollständig geklärt. Sicher ist, dass aufgrund der Temperaturabhängigkeiten der Ionenströme eine ungefährdete Weiterleitung von Aktionspotentialen nur in einem begrenzten Temperaturbereich gewährleistet ist und erheblichen Veränderungen unterliegt.

Bei **extrazellulären Registrierungen**, die man in größerem Abstand von der Reizstelle vornehmen kann, sind die Temperaturabhängigkeiten der **Leitungsgeschwindigkeit** anhand deutlich veränderter Latenzen meßbar. Die temperaturabhängigen Veränderungen der **Form eines extrazellulär gemessenen Summenaktionspotentials** haben allerdings nur wenig mit den oben beschriebenen Formänderungen eines intrazellulär gemessenen Aktionspotentials zu tun. Monophasische Summenpotentiale können bei höheren Temperaturen etwas größer werden, weil die Ankunft der Einzel APs an den Ableitelektroden wegen der allgemein höheren Leitungsgeschwindigkeit und damit geringeren Laufzeiten weniger stark streut. Demgegenüber kann sich bei biphasischen Registrierungen die Amplitude deutlich verringern. Die Ursache ist, dass wegen der höheren Leitungsgeschwindigkeit der Zeitunterschied zwischen dem Eintreffen des Summenpotentials an der ersten und zweiten Ableitelektrode geringer wird womit sich der Potentialverlauf früher umdreht (s. Abb.8). Ein vergleichbarer Effekt ist zu sehen, wenn man die zweite Ableitelektrode näher an die erste Ableitelektrode schiebt.

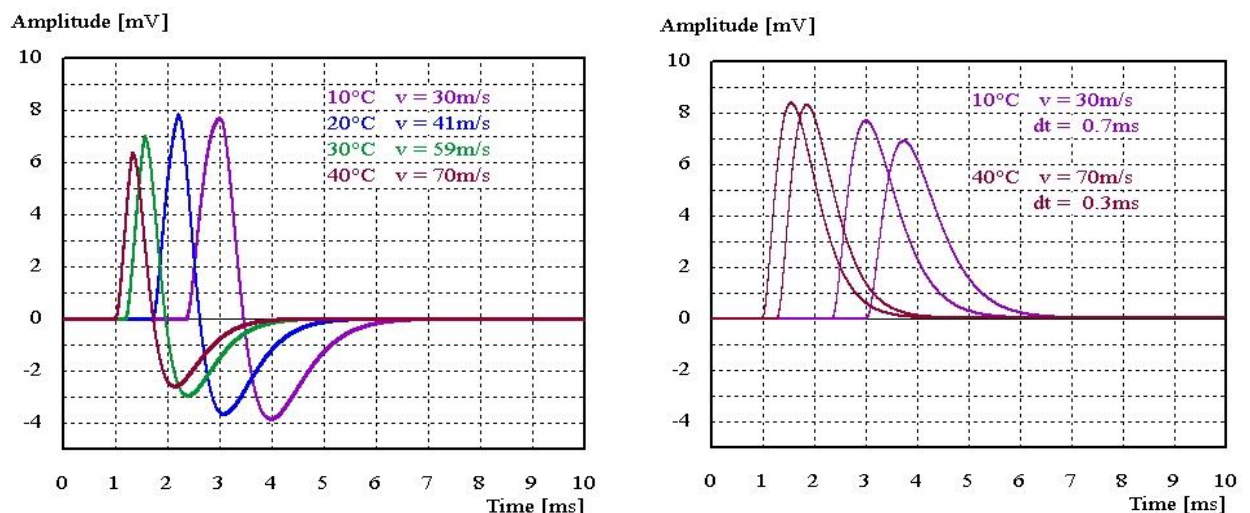


Abb. 8: Biphassische SAPs bei unterschiedlichen Temperaturen (links) und zum Vergleich die an beiden Ableitelektroden im Prinzip messbaren monophasische Potentiale, hier dargestellt für 10 und 40° (rechts). Abgesehen von der kürzeren Latenz bei höheren Temperaturen sind die monophasischen Potentiale bei 40°C auch größer als bei 10°C während die biphassischen Potentiale kleiner sind – gerade wegen der kürzeren Latenz zwischen den beiden Ableitelektroden.

Fragen:

- 1) Welche Faktoren bestimmen die Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG) und wodurch ist deren Temperaturabhängigkeit bedingt?
2. Wie lassen sich die temperaturabhängigen Veränderungen in der Form eines intrazellulär gemessenen Aktionspotentials erklären?
3. Wenn bei einem Probanden mit einer Hauttemperatur von 27°C eine Nervenleitungsgeschwindigkeit von 60 m/s gemessen wurde, welche NLG hätte dieser Proband bei der Normtemperatur von 32°C.

5. Besonderheiten extrazellulärer Registrierung und Reizapplikation

5.1 Differenzverstärker – bipolare Ableitungen

Den Verlauf intrazellulär gemessener Aktionspotentiale finden Sie in allen Lehrbüchern erklärt. Er ist durch die Veränderungen von Ionenleitfähigkeiten bestimmt (s.oben). Die Form extrazellulär gemessener Summenaktionspotentiale (SAPs), die – wie in diesem Versuch – von einem isolierten Nerven registriert werden, kann denen intrazellulär gemessener Einzel-APs sehr ähnlich sein. Sie hat aber andere Ursachen und ist stark von den meßtechnischen Bedingungen abhängig, vor allem von der Position der Ableitelektroden. Dies hängt damit zusammen, dass es sich um bipolare Ableitungen handelt, bei denen über einen sog. „Differenzverstärker“ die Potentialdifferenz zwischen zwei Punkten gemessen wird.

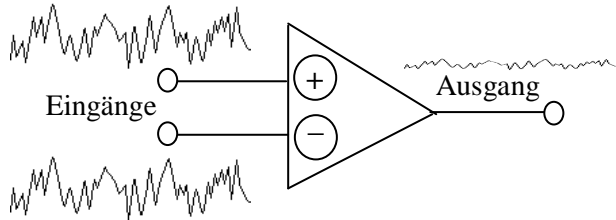


Abb. 9. Die Aufgabe des Differenzverstärkers: Eliminierung von Störspannungen. Wenn die Störspannungen an beiden Eingängen annähernd gleich sind, werden sie fast vollständig eliminiert.

Der **Differenzverstärker** bildet die Differenz zwischen einem nicht-invertierenden (+) und einen invertierenden (-) Eingang. Wenn daher an beiden Eingängen zur gleichen Zeit das gleiche Signal anliegt, liegt der Ausgang auf Null. Dies ist der Sinn des Differenzverstärkers, denn damit können die immer vorhandenen Störspannungen (vor allem der sog. Netzbrumm) eliminiert oder zumindest klein gehalten werden (s. Abb. 9). Deswegen werden bei praktisch allen Messungen elektrophysiologischer Signale (EMG, EEG, EKG etc.) Differenzverstärker eingesetzt.

Natürlich liefert der Differenzverstärker ebenfalls Null, wenn das zu messende Signal an den beiden Elektroden die gleiche Amplitude hat. Es muss also eine gewisse Asymmetrie gegeben sein, die sich bei Ableitungen am Nerven schon dadurch ergibt, dass ein über den Nerv laufendes SAP erst an der einen und zeitlich verzögert an der anderen Elektrode ankommt. Abb. 10 zeigt in schematisierter Form, wie sich daraus die verschiedenen Phasen eines SAPs erklären lassen.

Fragen:

- 1) Können Sie sich vorstellen, wie sich das SAP verändert, wenn die Ableitelektroden näher zusammen (weiter auseinander) liegen oder vertauscht werden (s. Experiment 1.3)?
- 2) Wie verändert sich das SAP wenn der Nerv zwischen den Ableitelektroden abgebunden wird (s. Experiment 1.1)?

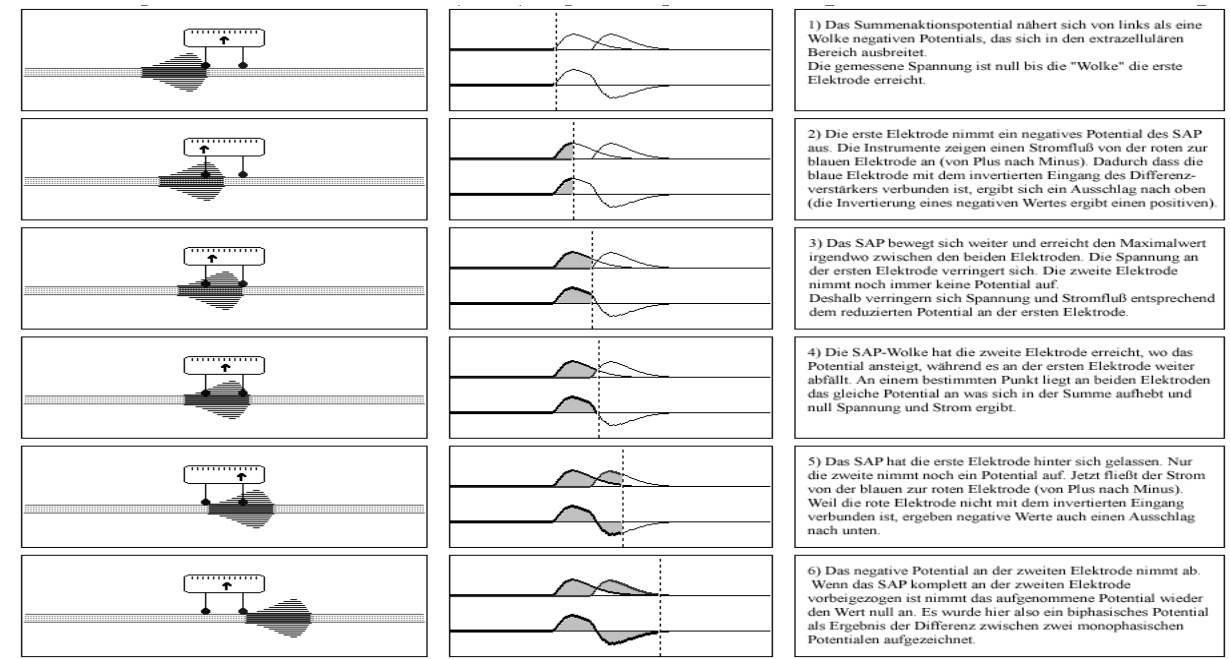


Abb. 10: Die verschiedenen Phasen des Summenaktionspotenzials (SAP) dargestellt am Verlauf der „Potenzialwolke“ (extrazelluläre Negativierung) entlang des Nerven (links) und deren Abbildung im Zeitverlauf an den beiden Elektroden sowie am Ausgang des Differenzverstärkers.

5.2 Extrazelluläre Reizapplikation – die „Pflügersche Zuckungsregel“

Die Auslösung eines Nerven-Aktionspotentials erfolgt grundsätzlich durch die Öffnung spannungsabhängiger Na-Kanäle. Erforderlich hierzu ist eine ausreichende Depolarisation. Dies geschieht bei extrazellulärer Reizung beim Schließen des Stromkreises unter der Kathode indem auf der extrazellulären Seite positive Ladung abgezogen wird die auf der intrazellulären Seite herangeführt wird. Dies führt zur **Kathodenschließungserregung (KSE)**.

An der Anode passiert genau das Umgekehrte. Die Nervenfaser wird zunächst hyperpolarisiert. Allerdings ist auch unter der Anode ein Aktionspotential auslösbar, vorausgesetzt dass die vorher inaktivierten Na-Kanäle unterhalb des Ruhepotentials in einen aktivierbaren Zustand versetzt werden, so dass sie dann, am Ende des Reizes, also bei Aufhebung der Hyperpolarisation, entsprechend einer relativen Depolarisation, geöffnet werden können. Falls solche Kanäle in ausreichender Zahl vorhanden sind führt dies zur **Anodenöffnungserregung (AÖE)**.

Nun gibt es bei extrazellulärer Reizung aber auch noch die **Anodenschließungserregung (ASE)** und die **Kathodenöffnungserregung (KÖE)**. Deren Entstehung hat weniger mit der Dynamik der Ionenkanäle zu tun sondern ist durch den speziellen Stromverlauf bei extrazellulärer Reizung eines Gesamtnervs bedingt (s. Abb. 11). Der Strom, abgesehen davon dass ohnehin der größte Teil entlang des Nerven fließt, wird quer durch den Nerv hindurch gehen. Für eine einzelne Faser bedeutet dies, dass ein Teil des Stroms da wo er hinein fließt auch gleich wieder hinaus fließt und umgekehrt. Durch diese Ströme die durch die Faser hindurch gehen entsteht unter der Kathode eine virtuelle Anode und unter der Anode eine virtuelle Kathode.

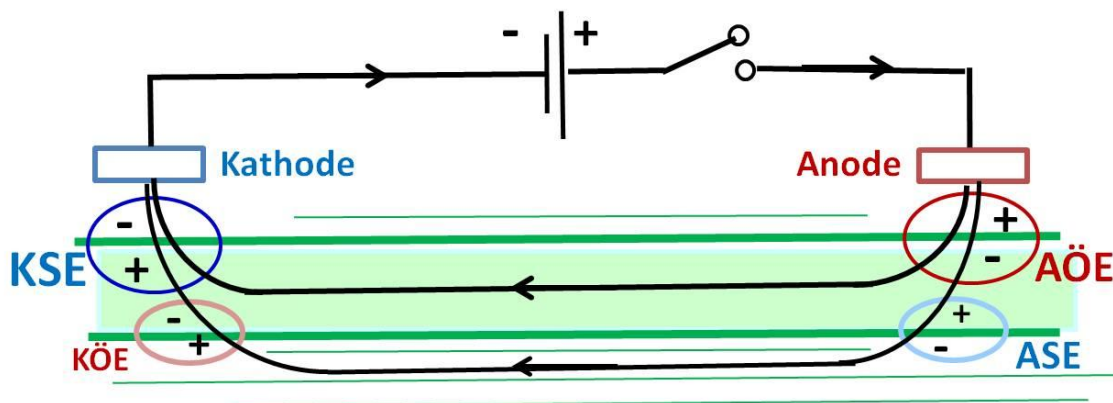


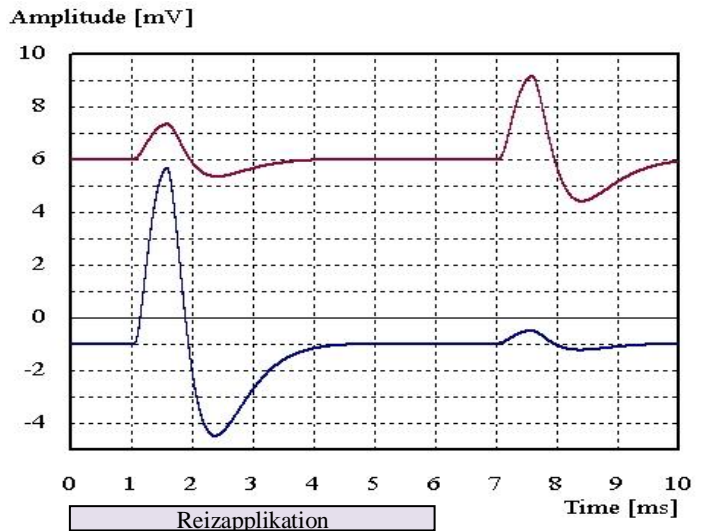
Abb. 11: Der Stromverlauf über die Zellmembran (grün) bei extrazellulärer Reizung kann auf unterschiedlichste Weise Aktionspotentiale auslösen (s. Text).

Natürlich ist die Stromdichte beim Austritt aus der jeweiligen Faser geringer als beim Eintritt. Ein Teil des Stromes fließt ja auch, entsprechend des geringsten Widerstands, direkt der Nervenfaser entlang. Eine **Anodenschließungserregung** ist eigentlich eine kathodisch ausgelöste Erregung die beim Einschalten des Stromes auftritt, Es braucht aber viel mehr Strom und sie wird nur zu sehen sein wenn das von der regulären Kathode auslöste SAP blockiert ist oder die Anode deutlich näher den Ableitelektroden liegt als die Kathode. Noch schwieriger auszulösen ist die **Kathodenöffnungserregung**, eigentlich ein anodisches Potential, was zusätzlich noch die Aufhebung der Inaktivierung durch eine längere Reizdauer erfordert, was ohnehin nicht immer ausreichend ist.

Diese Gesetzmäßigkeiten wurden schon 1859 von Eduard Pflüger nach Registrierung von Muskelzuckungen bei Nervenreizung beschrieben und sind seither als „Pflügersche Zuckungsregel“ bekannt (s.a. Abb. 12):

$$\text{KSE} > \text{AÖE} > \text{ASE} > \text{KÖE}$$

Abb. 12: Registrierung ausschliesslich kathodischer (KSE, KÖE) (blaue Kurve) und anodischer Potentiale (AÖE, ASE) mit Umkehrung der Stromrichtung („Normal“ auf „Invert“) und Blockade der Nervenleitung zwischen den beiden Reizelektroden. Es wurden deutlich überschwellige Reize genügend langer Dauer (hier: 6ms) gesetzt, damit auch Öffnungserregungen ausgelöst werden können. Die Nulllinie lag einmal auf -1mV (für die blauen Kurven) und wurde zur Registrierung der roten Kurven auf +6mV verschoben



5.3 Überlagerung verschiedener Potentiale

Wenn an beiden Reizelektroden SAPs ausgelöst und weiter geleitet werden können diese sich in komplizierter Form an den Ableitelektroden überlagern. Wenn längere Reize in vergleichsweise kurzem Anstand gesetzt werden kann sich außerdem die Anodenschließungserregung (ASE) des ersten Reizes und die zweite Kathodenöffnungserregung (KÖE) überlagern (Abb. 13, schwarze Kurve). Dabei wird das ohnehin noch kleinere zweite SAP (als blaue Kurve separat dargestellt) weiter verkleinert, weil jetzt durch die AÖE (separate rote Kurve) wieder Fasern in der Refraktärzeit sind. 13).

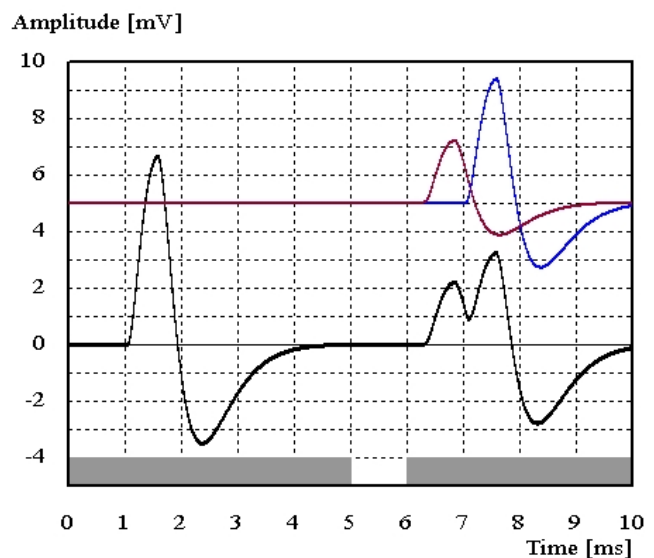


Abb. 13: Überlagerung von Anodenöffnungserregung und zweiter Kathodenschließungserregung und deren separate Darstellung (rot bzw. blau). Reizpulse sind durch dunkle Balken markiert).

5.4 Reizstärkeabhängige Variabilität des SAP

Im Gegensatz zu intrazellulär gemessenen Aktionspotentialen folgt das Summenpotential nicht der Alles-oder-Nichts Regel, da bei zunehmender Reizstärke immer mehr Nervenfasern erregt werden, d.h. Aktionspotentiale bilden die zum Summenpotentialbeitragen.

Die maximale Reizschwelle ist dann erreicht, wenn praktisch alle Nervenfasern erregt sind. Dann wird das SAP auch bei weiter zunehmender Reizstärke nicht mehr größer werden. Bei Reizen oberhalb dieser maximalen Schwelle wird man bei wiederholter Reizapplikation daher immer weitgehend identische Aktionspotentiale finden (Abb. 14, schwarze Kurve).

Bei Reizstärken unterhalb der maximalen Reizschwelle sieht dies anders aus (blaue und rote Kurven in Abb. 14). Hier wird immer ein gewisser Teil der Nervenfasern gerade an der Schwelle sein, an der kleinste, nicht kontrollierbare Veränderungen am Nerven darüber entscheiden, ob ein Aktionspotential ausgelöst wird oder nicht. Damit wird sich auch bei wiederholter Applikation immer gleicher Reize im Summenpotential (SAP) eine gewisse Variabilität zeigen. Dieser Effekt wird umso stärker je geringer der Anteil sicher erregter Fasern wird – also mit Annäherung an die minimale Reizschwelle.

Desweiteren wird man eine zumindest im Mittel verlängerte Latenz im Erscheinen des SAPs erkennen. Dies hängt damit zusammen, dass kleinere Reizströme längere Zeit brauchen, um die Membran soweit zu depolarisieren, dass ein AP ausgelöst wird. Dieser Effekt lässt sich daher auch schon bei intrazellulärer Registrierung von Membranpotentialen erkennen, wie in Abb. 14 anhand einer Registrierung aus SimNeuron dargestellt.

Die Latenz zwischen Beginn der Reizapplikation und der AP-Auslösung wird als „Reiznutzzeit“ bezeichnet. Diese sollte insbesondere bei den klinisch wichtigen Messungen der Nervenleitungsgeschwindigkeit möglichst klein gehalten werden. Man sollte darauf achten, deutlich überschwellige Reize zu setzen, um Verfälschungen durch solche zusätzlichen Latenzverzögerung zu vermeiden.

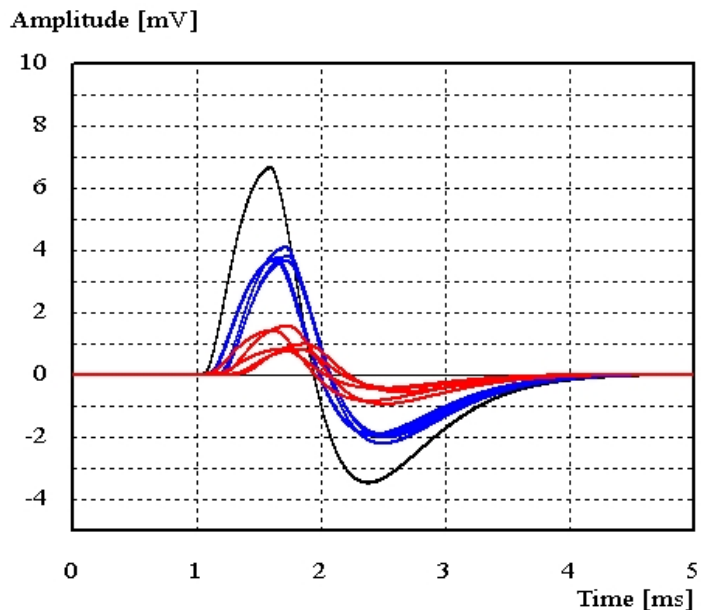


Abb. 14: Summenaktionspotentiale bei wiederholter Applikation identischer Reize - oberhalb der maximalen Reizstärke (schwarz), nahe der minimalen Reizschwelle (rot) und in einem Zwischenbereich wenn ungefähr die Hälfte der Fasern erregt wird (blau).

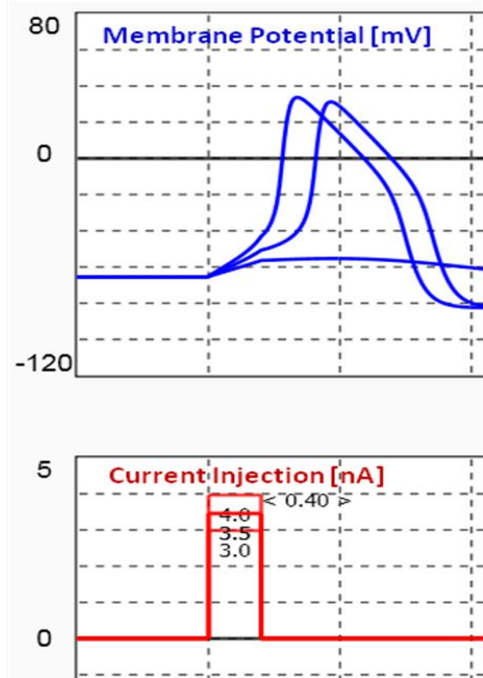


Abb. 15: Verlauf des Membranpotentials bei unterschiedlichen Reizstärken. (aus SimNeuron)