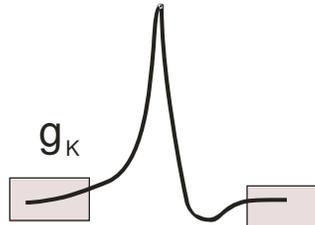
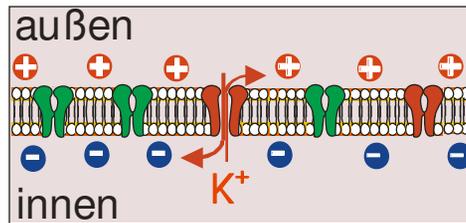
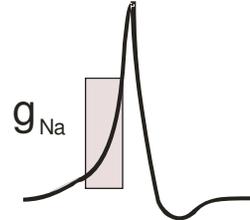
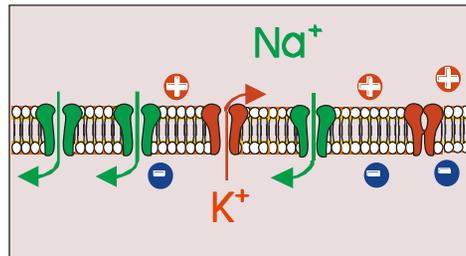


# **Fortleitung des Aktionspotentials**

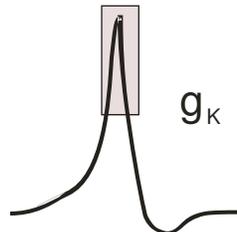
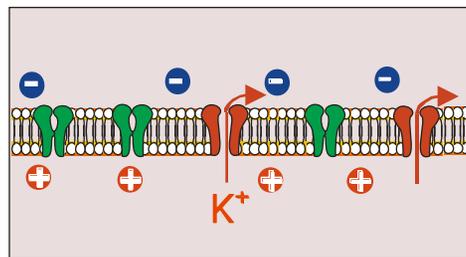
# Ströme während des Aktionspotentials



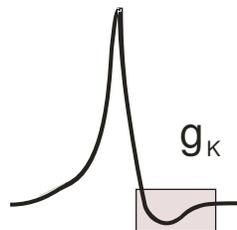
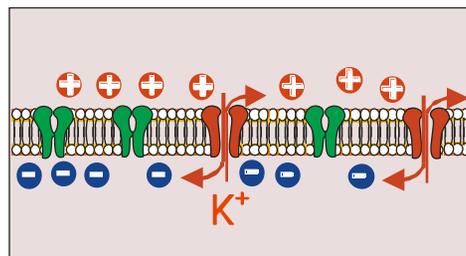
**Ruhestrom:** gleich starker Ein- und Ausstrom von  $K^+$



**Depolarisation:**  $Na^+$  Ein-Strom



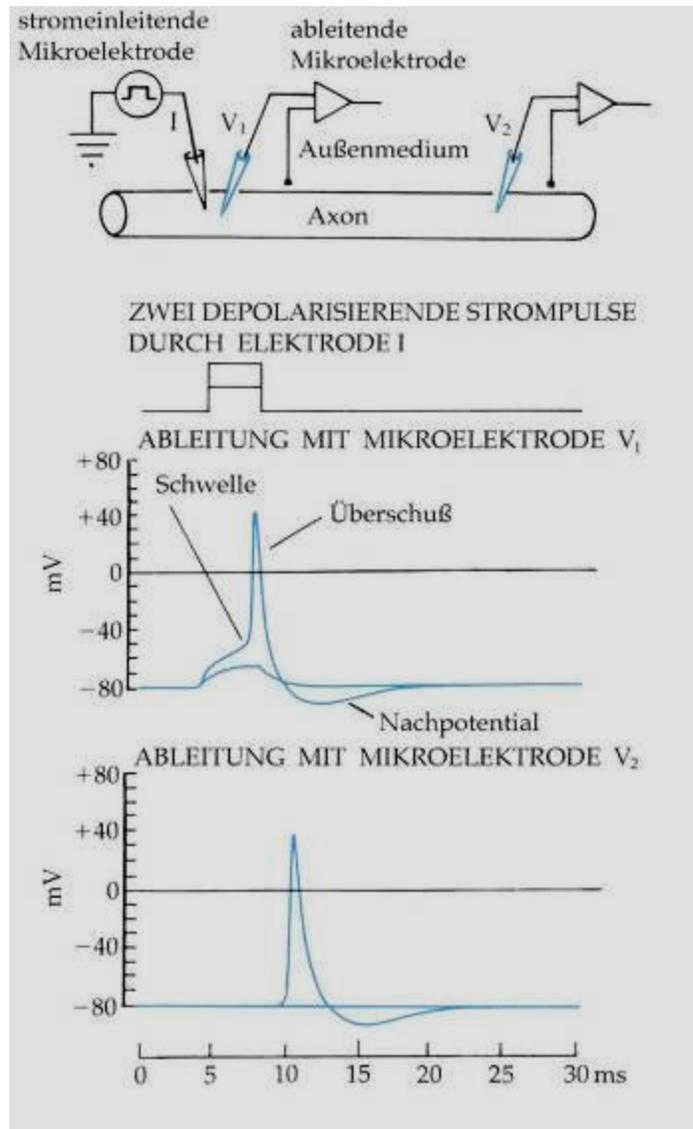
**Repolarisation:** verzögerter  $K^+$  Ausstrom



**Hyperpolarisation:** anhaltend stärkere  $K^+$  Leitfähigkeit

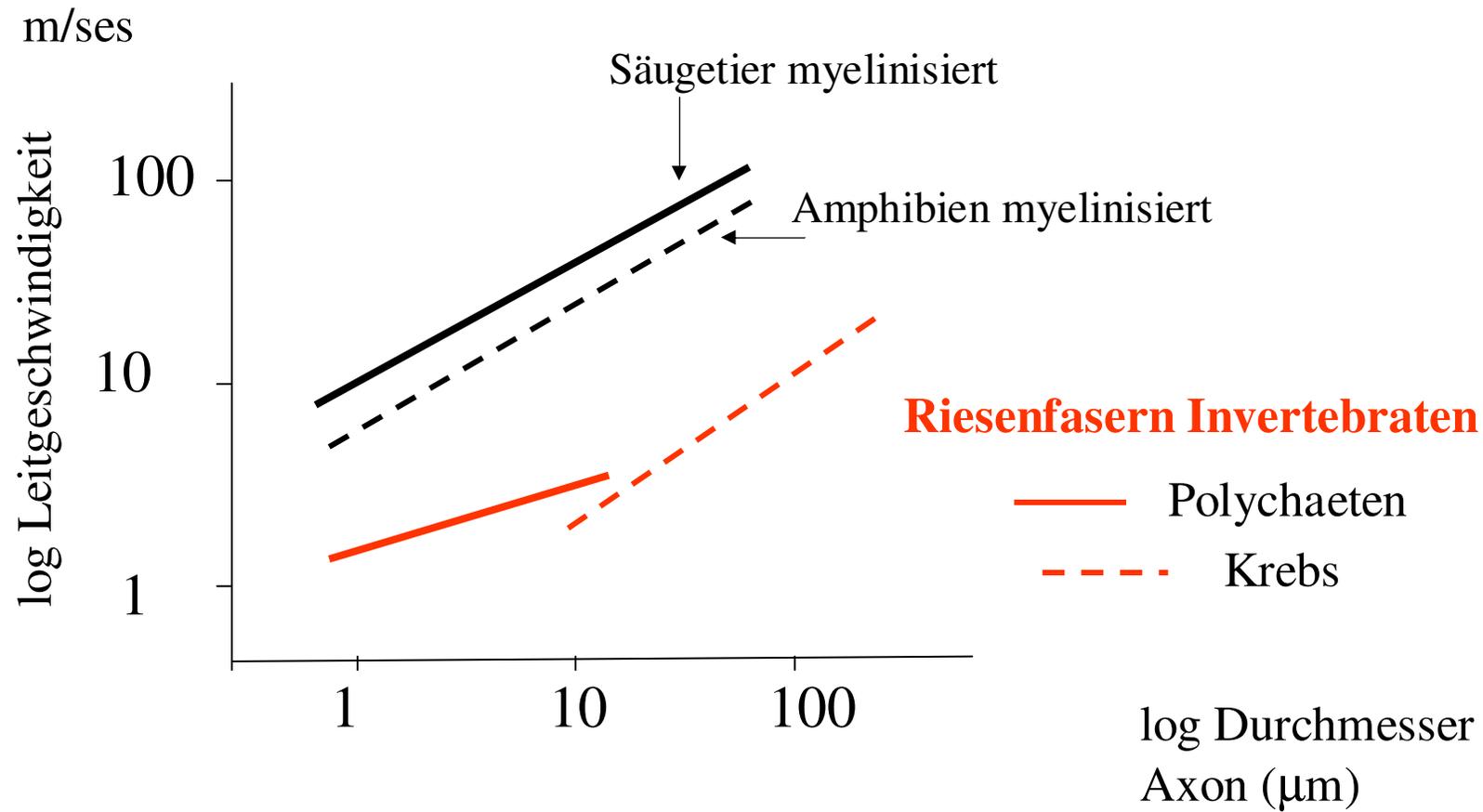
# Fortleitung von Aktionspotenzialen

Aktionspotenziale werden "aktiv" fortgeleitet

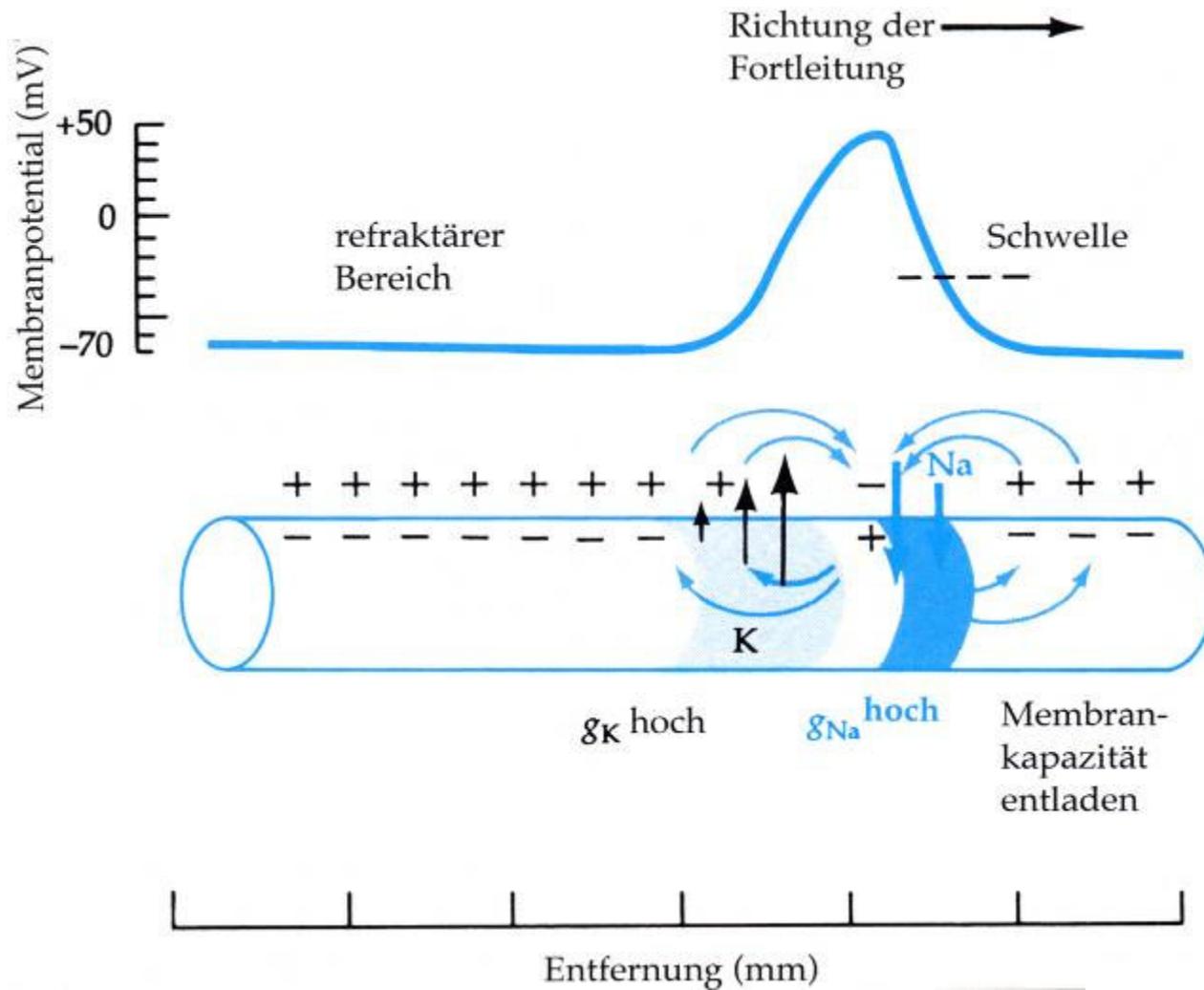


- schnell
- ohne Abschwächung
- ohne "Informationsverlust"
- in eine Richtung

Die Geschwindigkeit der Erregungsleitung hängt vom Durchmesser des Axons und der Myelinisierung ab.



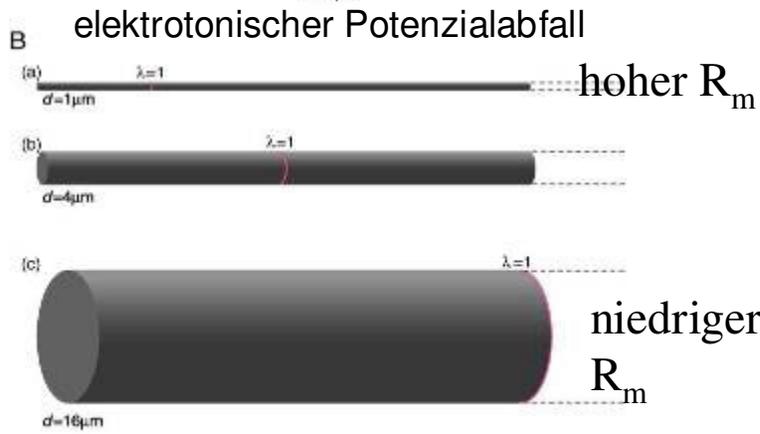
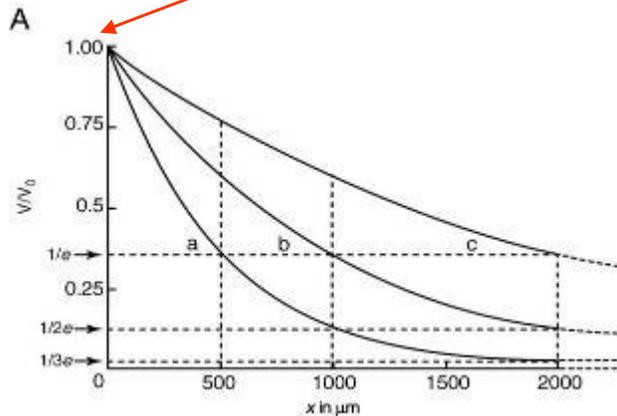
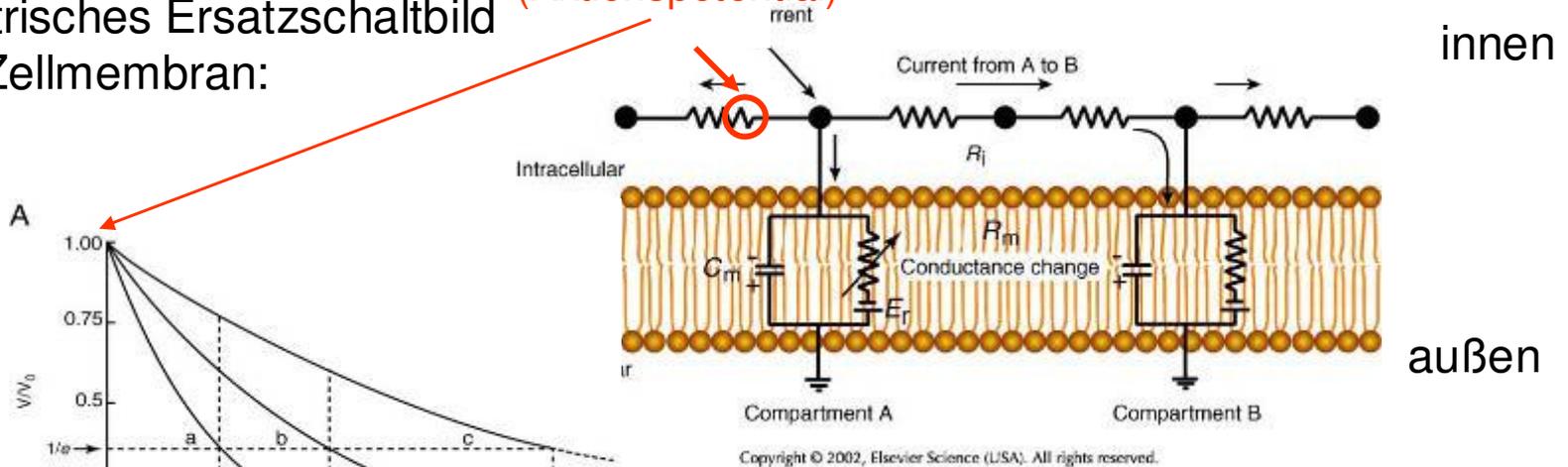
# Die Richtung ist eindeutig: Refraktärzeit



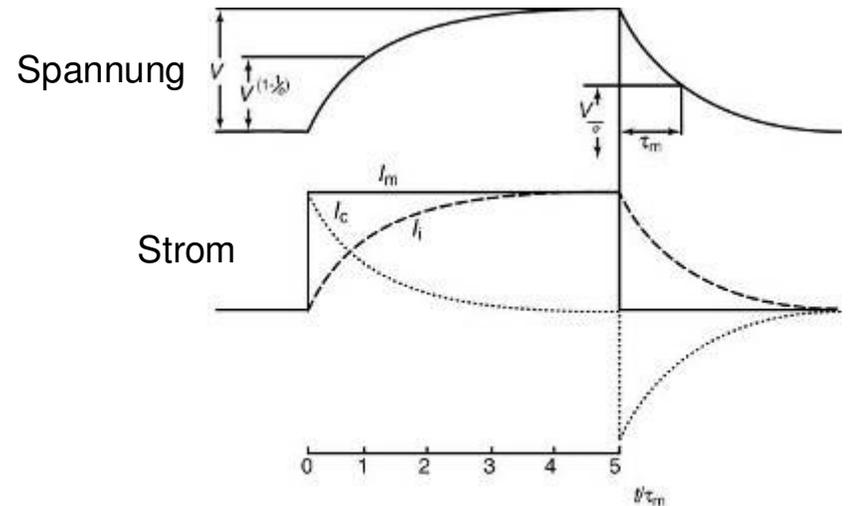
# Die passiven Eigenschaften von Neuronen

Elektrisches Ersatzschaltbild der Zellmembran:

Stromquelle  
(Aktionspotential)



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.



Zeitabhängigkeit der Membranspannung

Fortleitung von Aktionspotenzialen:

\* Strömchentheorie der Fortleitung:

Jedes AP „schiebt eine Art von unterschwelliger Erregungswelle“ vor sich her, die räumlich entfernte Axonbezirke depolarisiert. Diese Depolarisation nimmt mit der Entfernung exponentiell ab.

\* **Passive, elektrotonische Eigenschaften**

**Dies liegt an den passiven oder elektrotonischen Eigenschaften der Membran:**

**Dies bedeutet, dass eine Erregung an einer Stelle im Axon sich bereits auf andere weiter entfernte Bezirke auswirkt:**

Vorteil: Die elektrotonische Ausbreitung geschieht sehr schnell

Nachteil: Die Ausbreitung geschieht mit Verlust an Amplitude (je weiter entfernt vom Ort der ursprünglichen Erregung, desto kleiner die Amplitude!)

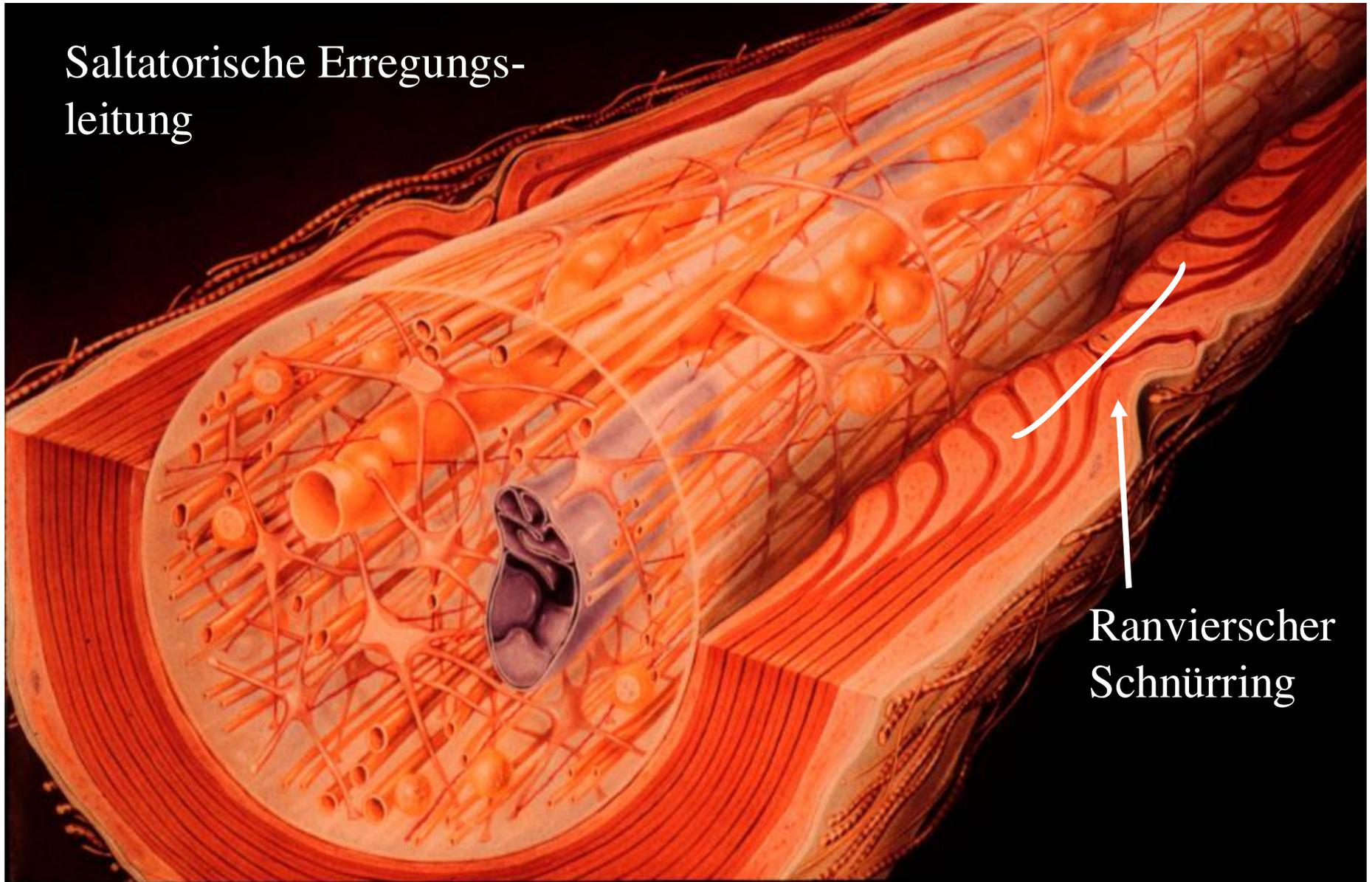
In den allermeisten Dendriten und Somata breitet sich die Erregung zum Axonhügel Passiv aus, also mit Dekrement. Erst am Axonhügel entstehen Aktionspotenziale, Die dann von dort wegen den Refraktäreigenschaften der Membran (absolute und relative Refraktärperiode) nur in eine Richtung fortgeleitet werden.

Bei Wirbeltieren:

**Saltatorische Erregungsleitung:** Aktionspotenziale entstehen nur im Ranvier'schen Schnürring, in den dazwischenliegenden Abschnitten der Myelinhülle geschieht die Fortleitung passiv (d.h. sehr schnell!).

# Axon eines Neurons außerhalb des zentralen Nervensystems

Saltatorische Erregungs-  
leitung



Ranvierscher  
Schnürring

Umgeben von Membranen der Schwann'schen Zelle (Myelinscheide)

# Synapsen

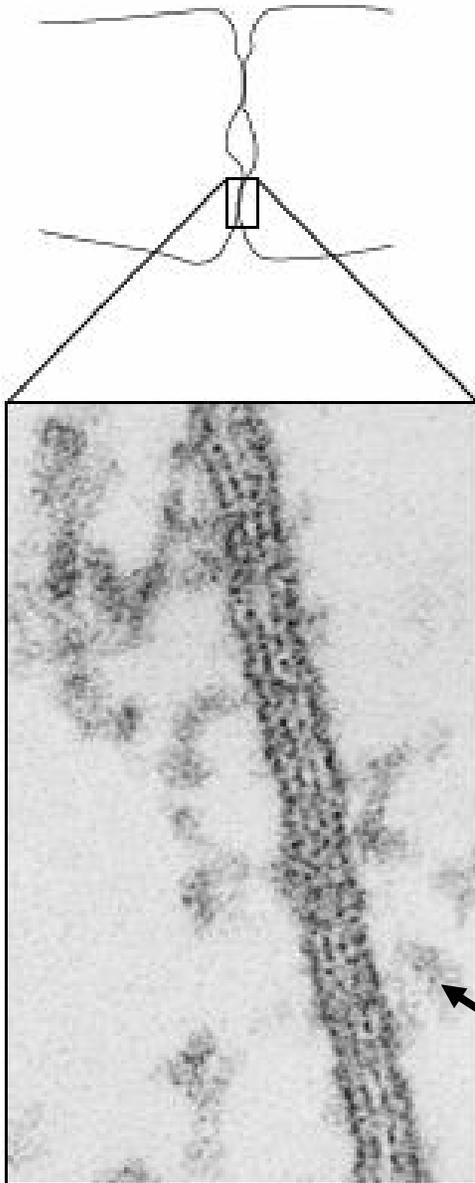
Kontaktstellen zwischen Neuronen, oder zwischen Neuronen und Muskel (neuromuskuläre Synapse)

Der Begriff geht auf **Sir Charles Scott Sherrington (1857 – 1952)** zurück, der Professor der Physiologie in Oxford war.

**Entsprechend der Art ihrer Übertragung unterscheidet man elektrische oder chemische Synapsen.**

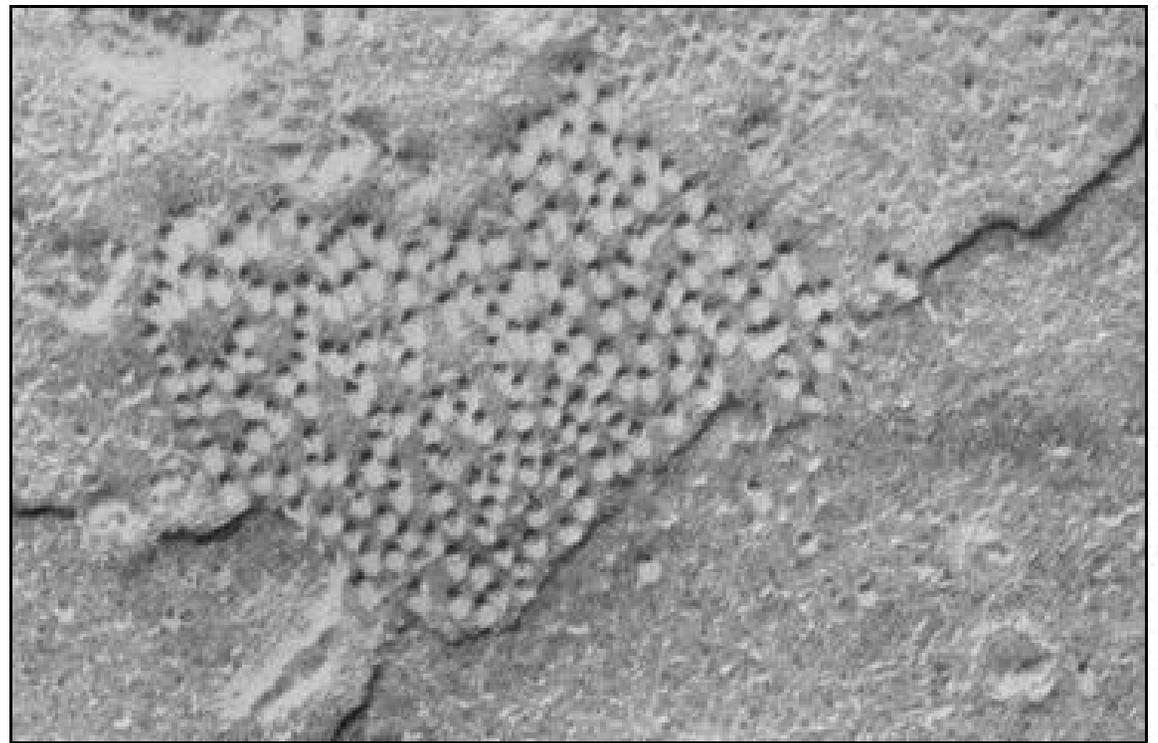
Eine Synapse besteht aus einem **präsynaptischen Teil (Präsynapse)**, bei der neuromuskulären Synapse das Axonteminal) und einem **postsynaptischen Teil (Postsynapse)**, bei der neuromuskulären Synapse der Muskel).

A



Side view

B



Face view

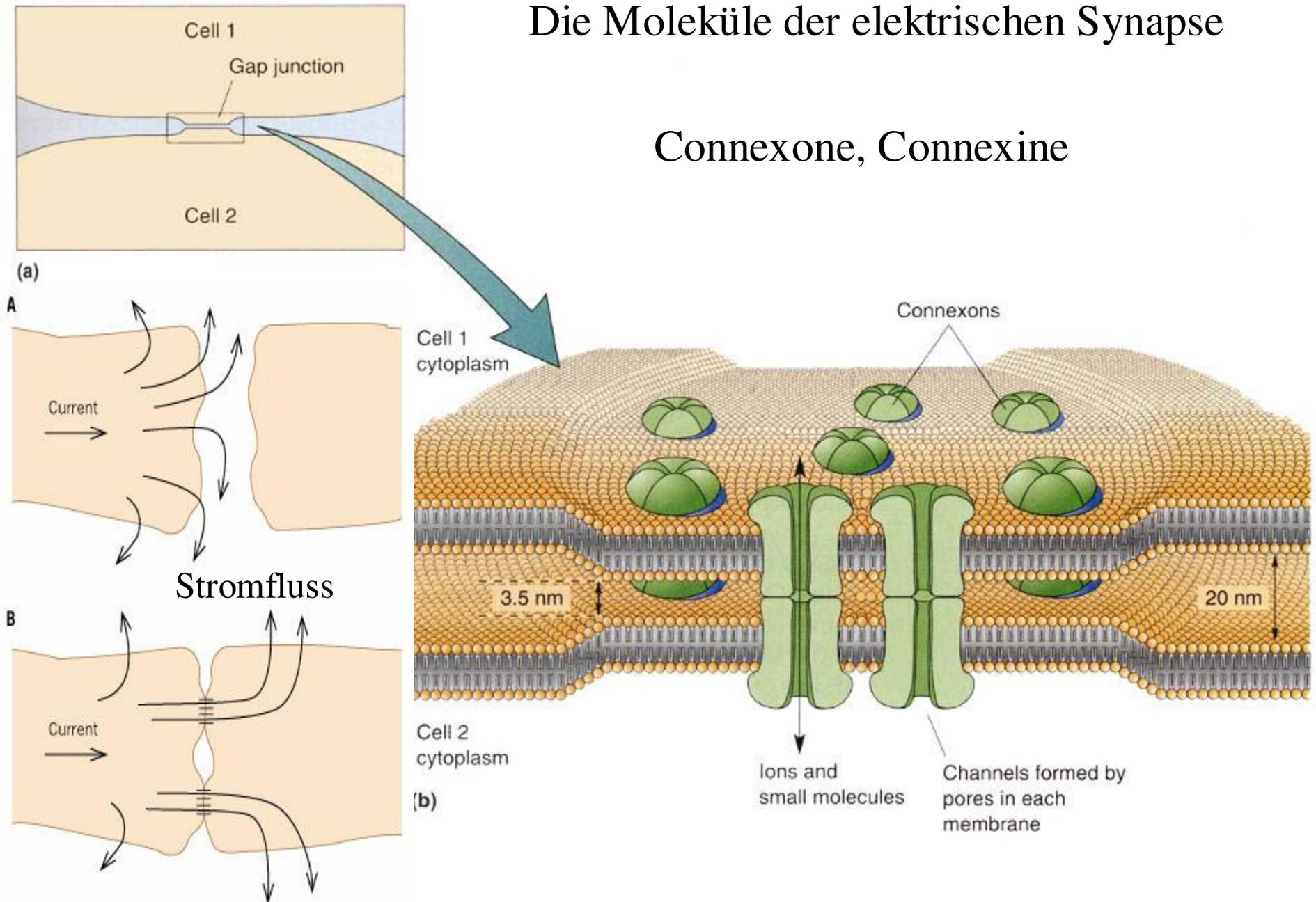
gap junctions = elektrische Synapse  
Elektronenmikroskopische Aufnahmen

- Durchsicht

Aufsicht-

# Die Moleküle der elektrischen Synapse

## Connexone, Connexine

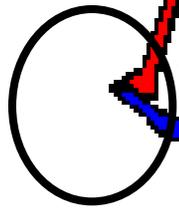


## Elektrische Synapsen

- \* Sehr enger Spalt (3,5 nm), gap junctions,
- \* Bei Wirbeltieren: Connexine bilden Poren (Durchmesser 2 nm) zwischen prä- und postsynaptischer Zelle, leiten elektrisch in beiden Richtungen **ohne zeitliche Verzögerung**,
- \* Austausch von niedermolekularem Material möglich (Ionen, bestimmte Farbstoffe)
- Kommen bei Neuronen für sehr schnelle Erregungsleitung vor, z.B. zur Steuerung von Fluchtreflexen, aber auch während der Entwicklung des Nervensystems (zwischen Neuroblasten).
- Sind auch sehr zahlreich im zentralen Nervensystem. Welche Rolle sie hier spielen ist noch wenig klar.

# Chemische Synapsen

Synapse

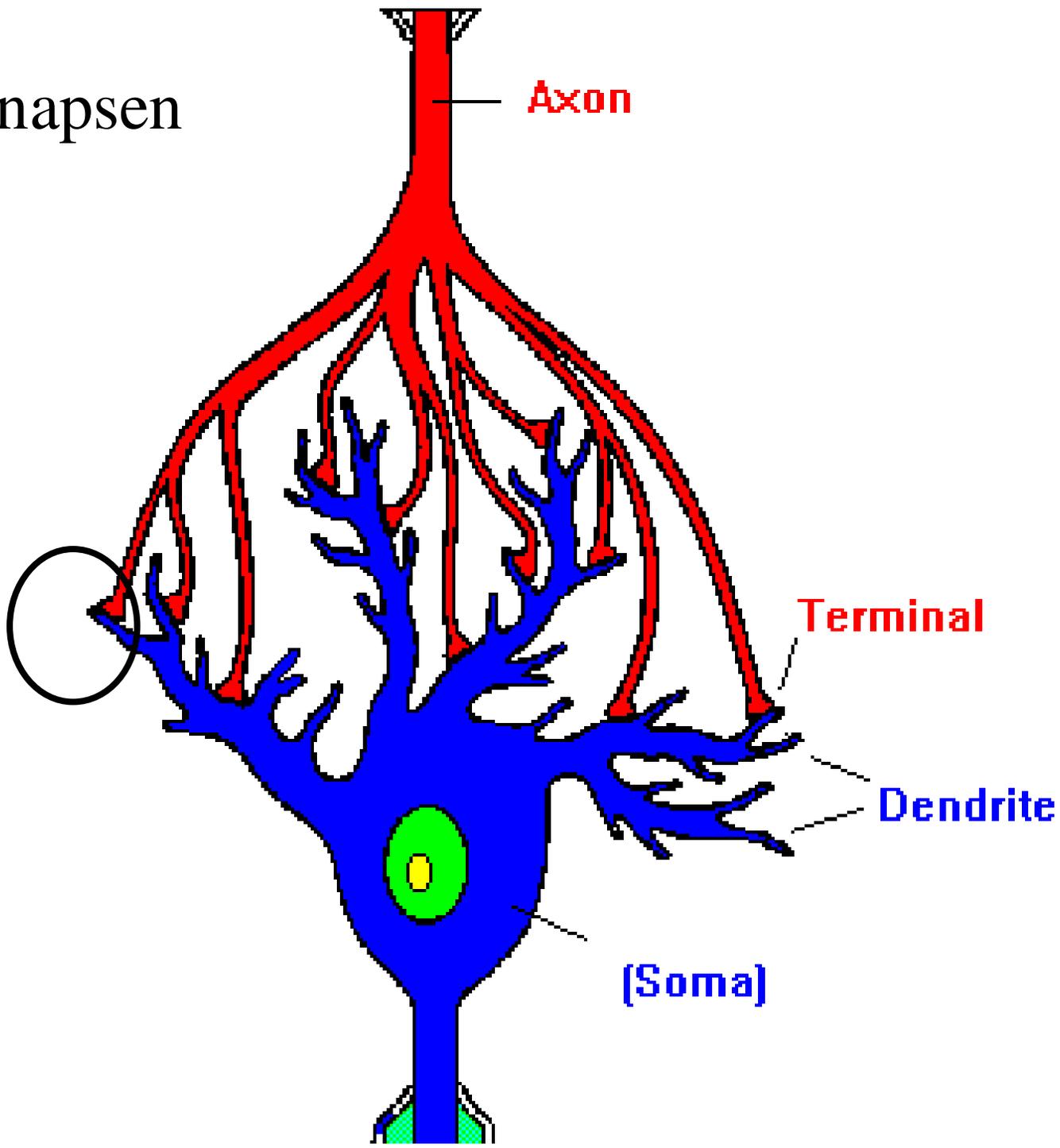


Axon

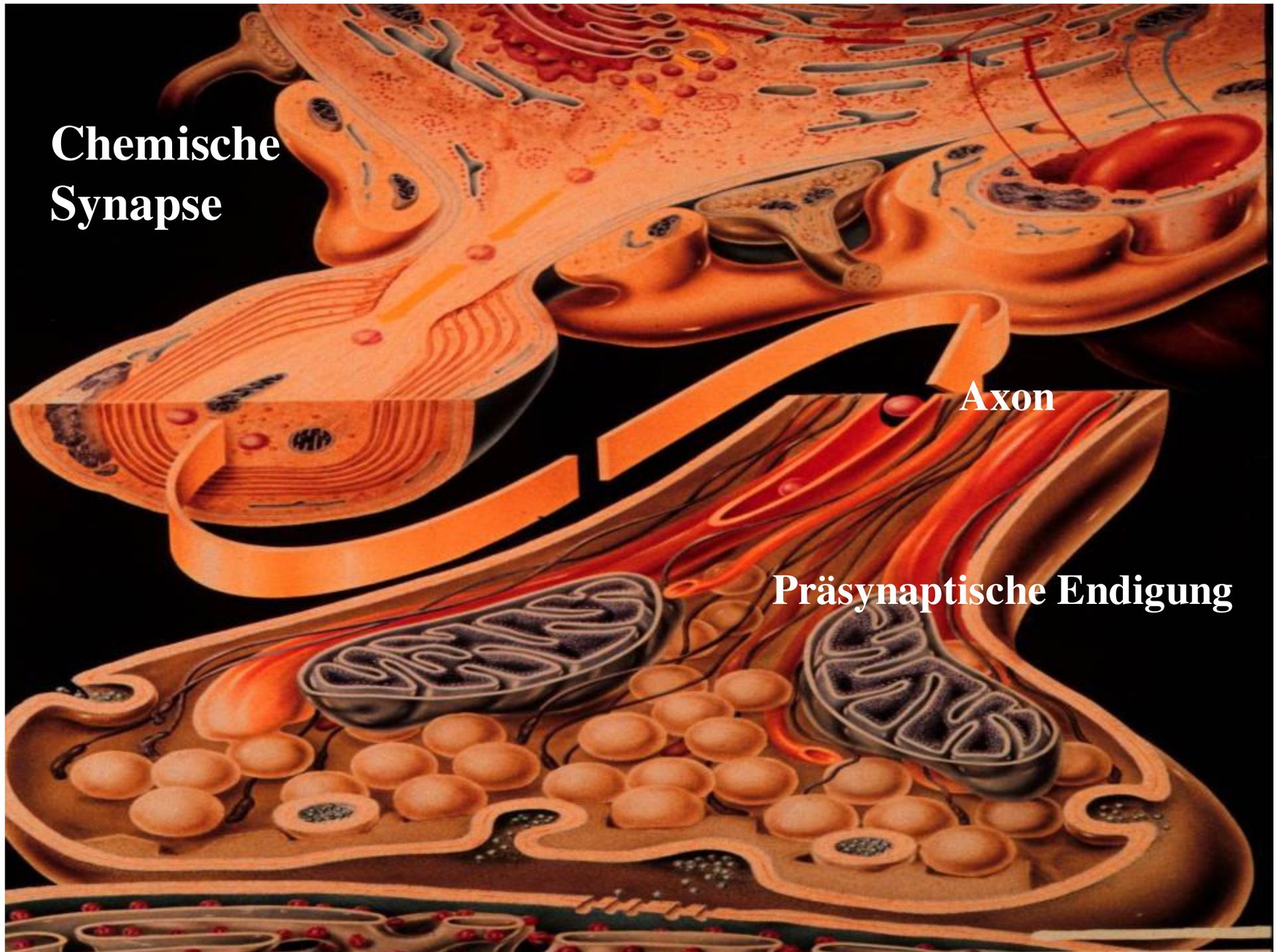
Terminal

Dendrite

[Soma]



# Chemische Synapse

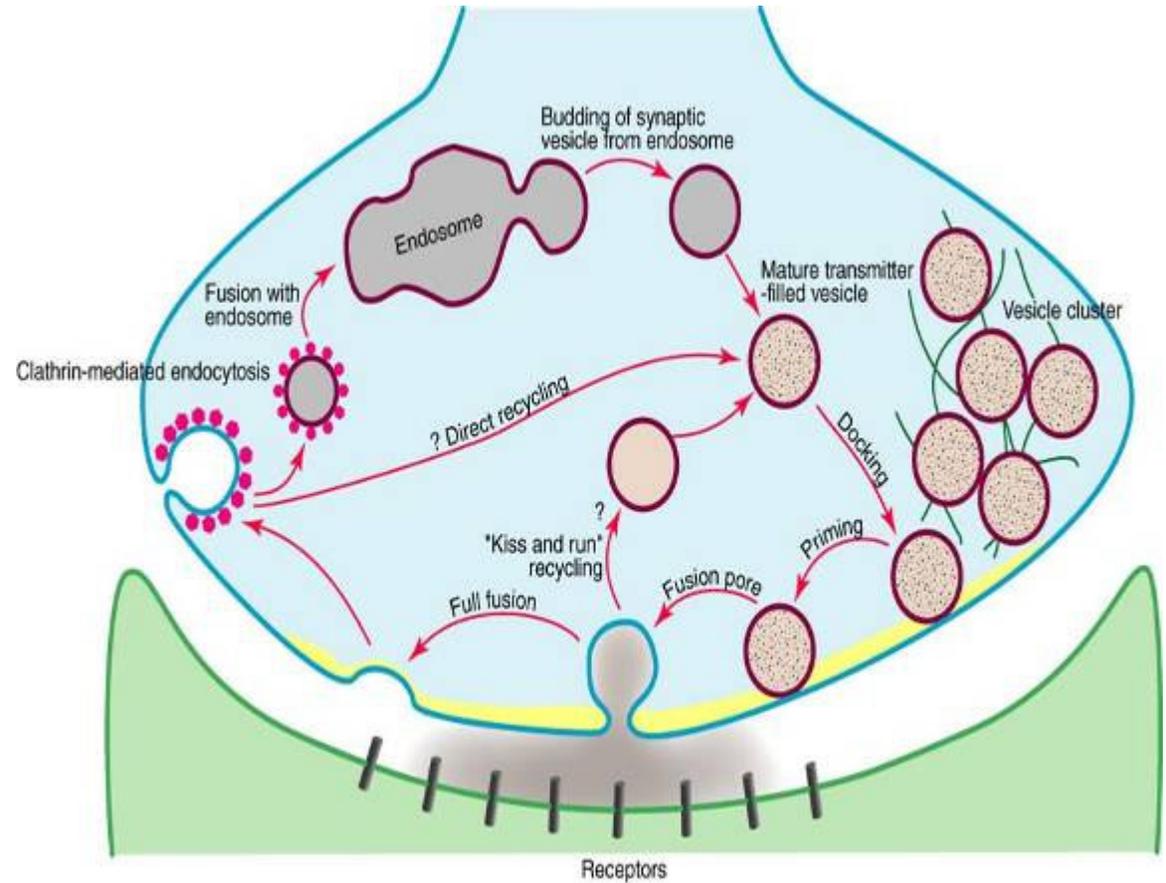


Axon

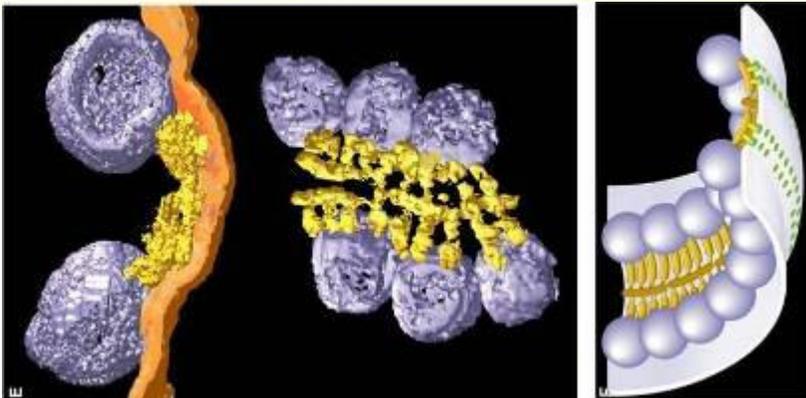
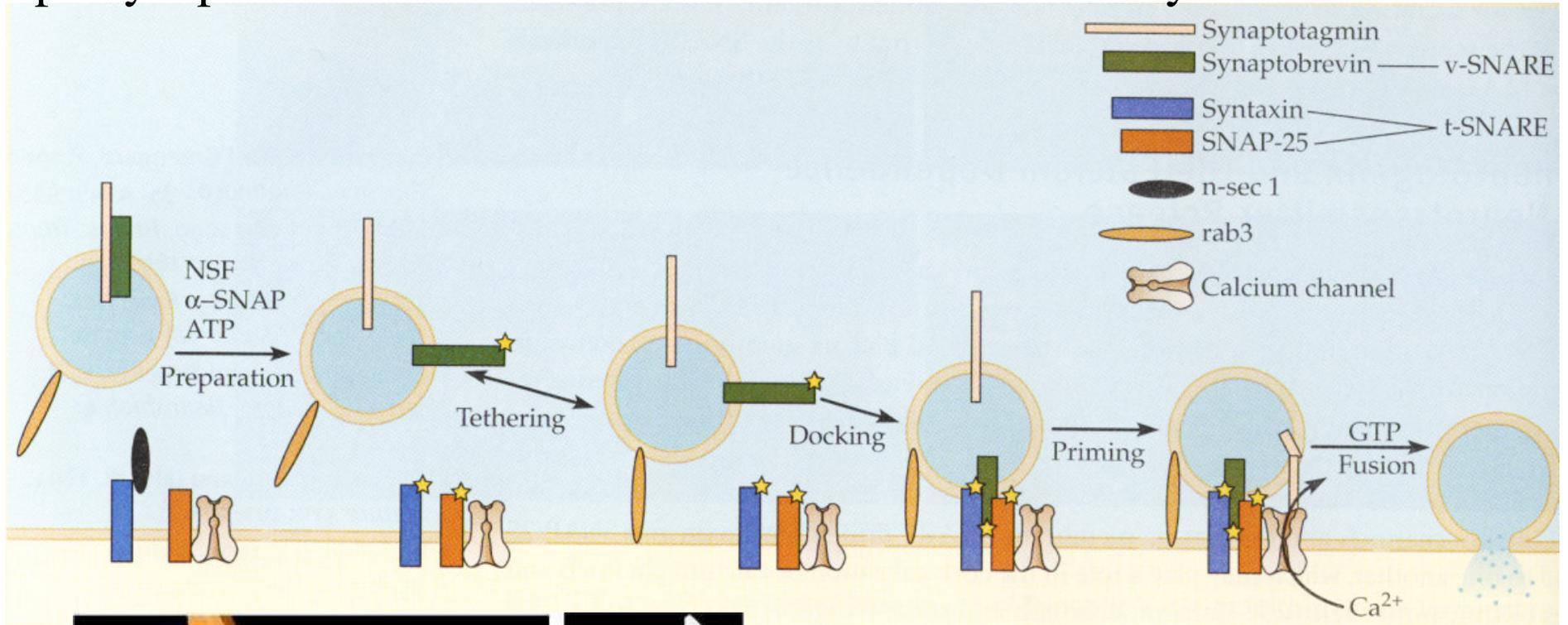
Präsynaptische Endigung

# Chemische Synapse: präsynaptischer Bereich

## Lebenszyklus von Vesikeln



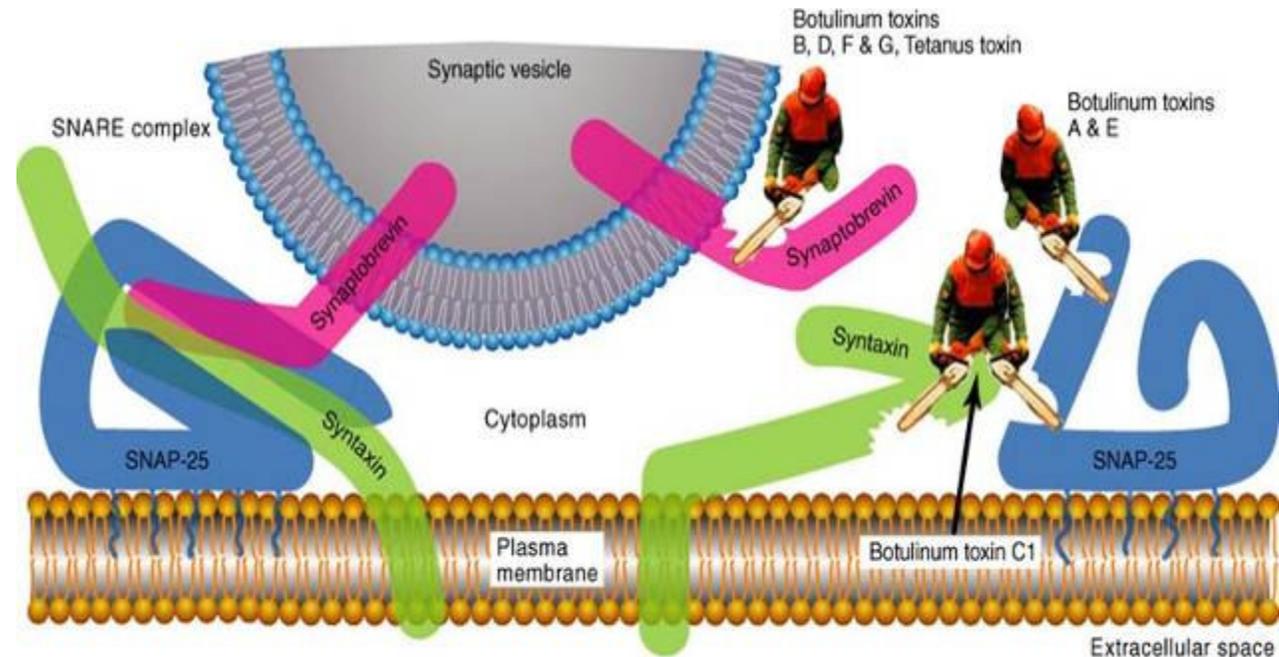
# Interaktionen von vesikulären Membranproteinen und Proteinen der präsynaptischen Zellmembran beim Prozess der Exozytose



Aus: From Neuron to Brain, 4th edition, Nicholls, Martin, Wallace, Fuchs, Sinauer Associates, Sunderland, Mass., USA

## Die SNARE Proteine und ihre Gifte

Syntaxin  
SNAP-25  
Synaptobrevin  
und eine ganze  
Reihe weiterer  
Proteine



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Botulinum Toxine: Gifte des Bakteriums *Clostridium botulinum*  
(Fleischvergiftung, Tod durch Lähmung der  
Atmungsmuskulatur)

Tetanus Toxin: Gift der Tetanus Bakterien

# Neurotransmitter

Acetylcholin (neuromuskuläre Synapsen der Wirbeltiere, autonomes Nervensystem)

## Biogene Amine

Noradrenalin, Adrenalin (Catecholamine), Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT), wichtige Transmitter im Gehirn

## Aminosäuren

(Gamma) g-Aminobuttersäure (GABA), Glycin, Glutamat (neuromuskuläre Synapse der Wirbellosen Tiere, und wichtiger Transmitter im Gehirn)

## Peptide

FMRF-amid, Opiode: Opiocortine, Enkephaline, Dynorphin (endogene, körpereigene Opiate)  
Peptide der Neurohypophyse: Vasopressin, Oxytocin, Neurophysine  
Tachykinine: Substanz P, Insuline: Insulin, insulinähnliche Wachstumsfaktoren I und II  
Somatostatine: Somatostatin, Polypeptide der Bauchspeicheldrüse  
Gastrine: Gastrin, Cholecystokinin und viele mehr...

## Gasförmige Transmitter

Stickoxid (NO)  
Kohlenmonoxid (CO)

# Chemische Synapsen

- \* Synaptischer Spalt etwa 20 - 40 nm,
- \* Präsynaptische Zelle mit Vesikeln setzt Botenstoff (Neurotransmitter) frei, der durch den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Zelle diffundiert und dort an spezifische Rezeptormoleküle bindet.

Menge des freigesetzten Transmitters abhängig von der Zahl der einlaufenden Aktionspotentiale

Chemische Synapsen sind **gleichrichtend** (Leitung nur in einer Richtung) und arbeiten mit einer **Zeitverzögerung (delay) von etwa 1 ms.**

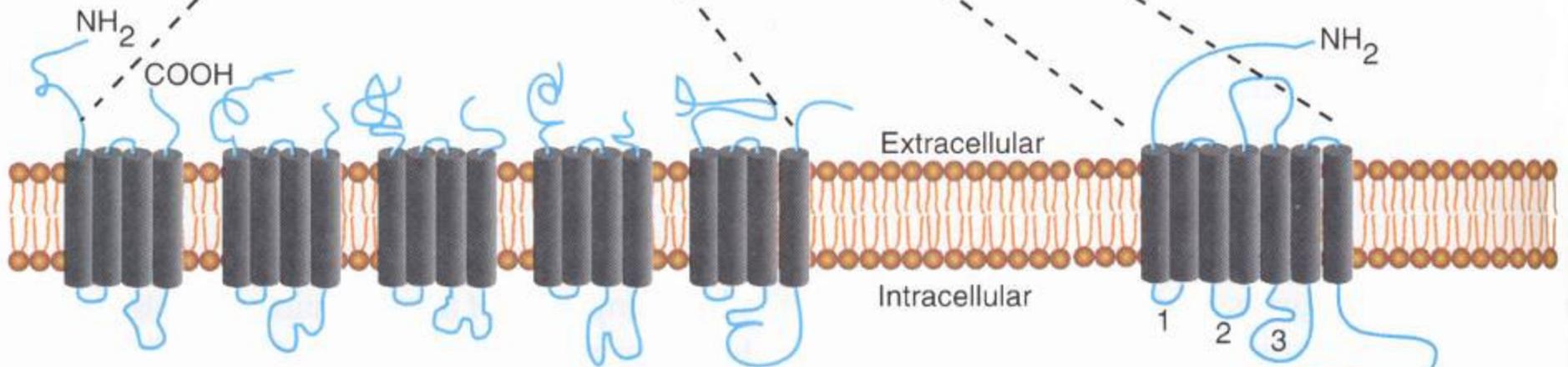
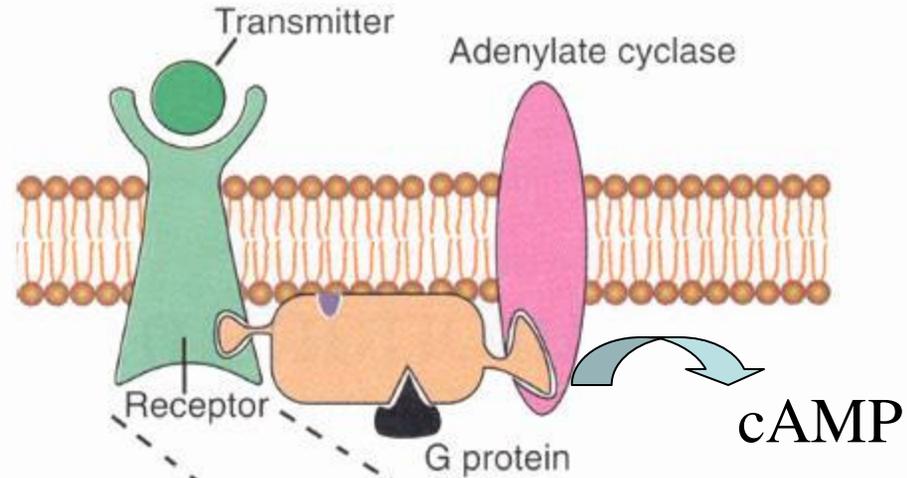
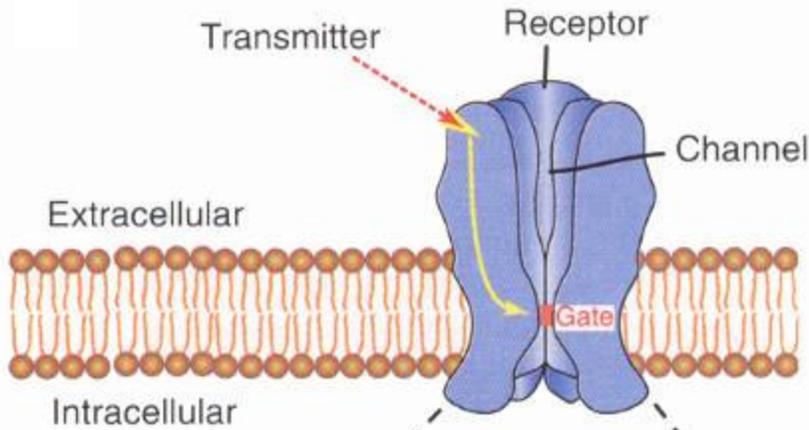
- \* **Zwei Arten von Rezeptormolekülen:**
- \* **Iontrope Rezeptoren:** sind Ionenkanäle und bewirken schnelle, im Millisekundenbereich liegende Änderungen des Membranpotentials der postsynaptischen Zelle.
- \* **Metabotrope Rezeptoren:** lösen in der postsynaptischen Zelle **Signalkaskade** aus, langsame Änderung des Membranpotentials im Hunderte Millisekunden- und Sekundenbereich und oft längerfristig. Dabei wird immer ein **intrazellulärer Botenstoff (sekundärer Botenstoff, secondary messenger)** gebildet.

# Ionotroper Rezeptor

-der Rezeptor ist ein Ionenkanal

# Metabotroper Rezeptor

-der Rezeptor ist kein Ionenkanal, Ionenstrom wird indirekt vermittelt

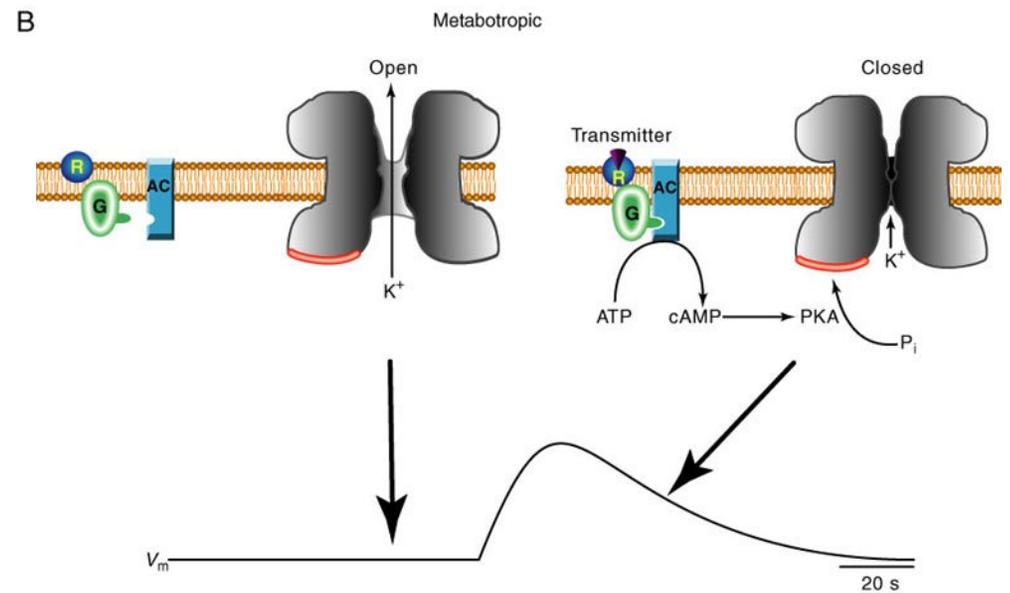
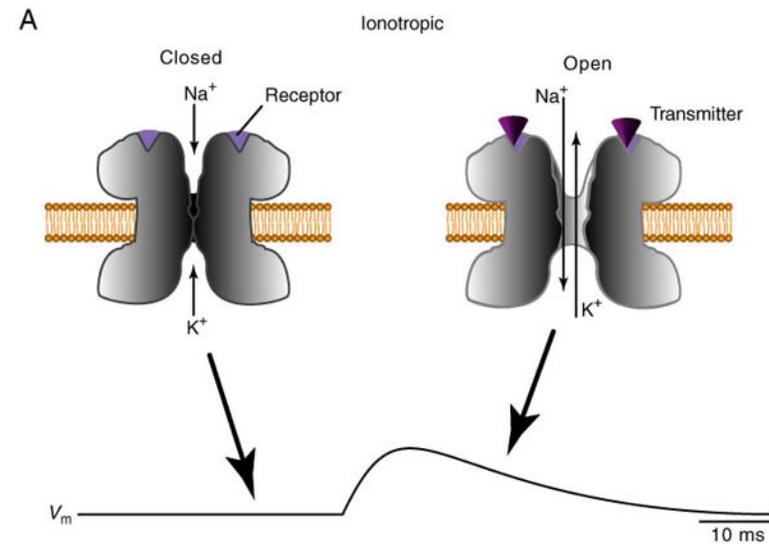
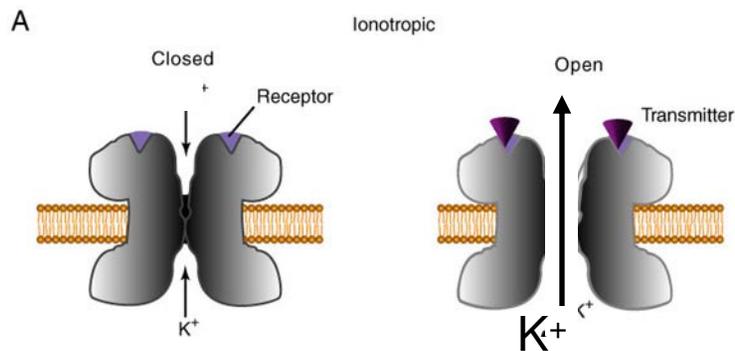
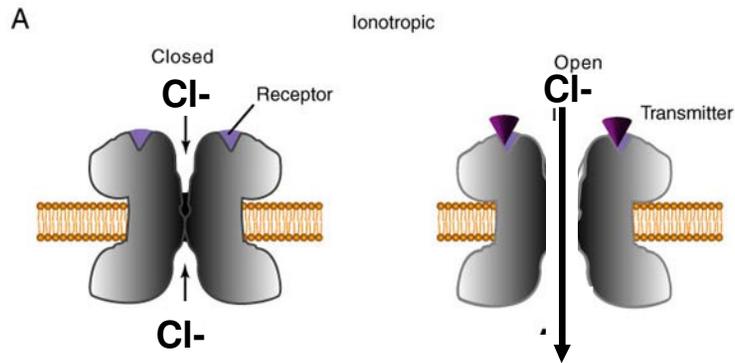


z.B. nikotinischer ACh-rezeptor

z.B. muskarinischer ACh-rezeptor

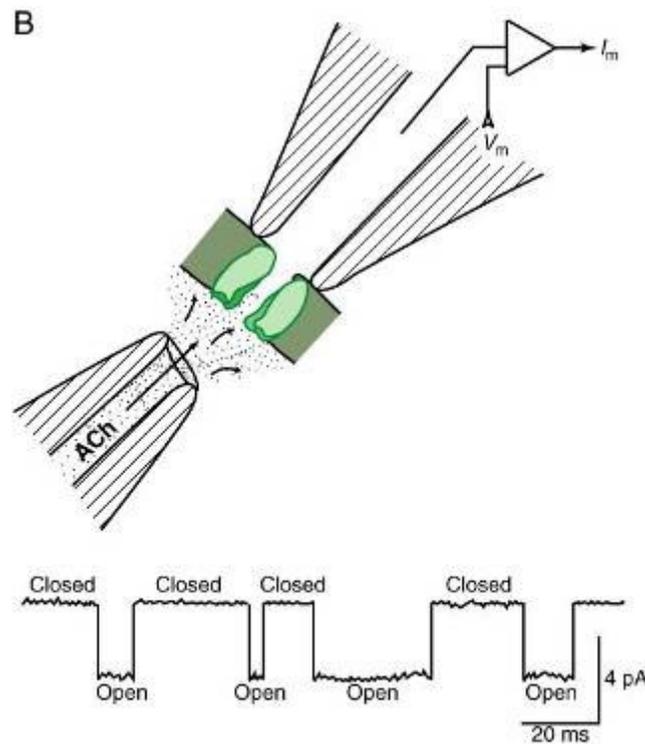
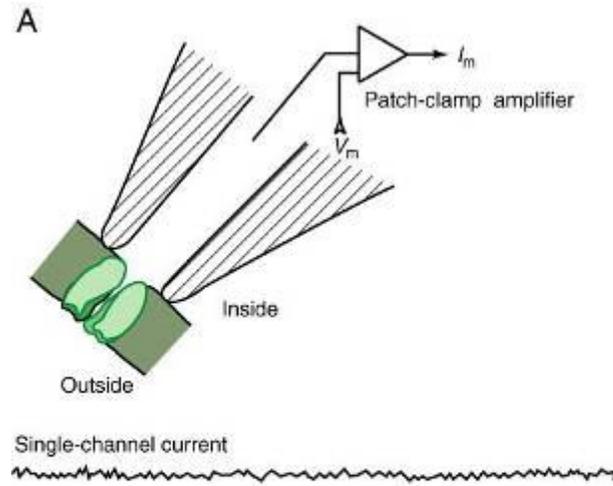
# Exzitatorische postsynaptische Potentiale (**EPSP**) von ionotropen und metabotropen Rezeptoren

## Inhibitorische postsynaptische Potentiale (IPSP)



- \* Ob ein Neurotransmitters **erregend** oder **hemmend** wirkt, hängt ausschliesslich **von der Art der postsynaptischen Rezeptormoleküle** ab:
  - erregend**: in der postsynaptischen Zelle wird ein **EPSP** (erregendes postsynaptisches Potential) gebildet
  - hemmend**: es wird ein **IPSP** (inhibitorisches postsynaptisches Potential) gebildet
- \* Eine Nervenzelle kann **mehr als einen Transmitter** freisetzen (oft klassischer Transmitter und ein bis mehrere Co-Transmitter).

# Messung der Ionenströme von ionotropen Rezeptoren mit der Einzelkanal-patch Methode



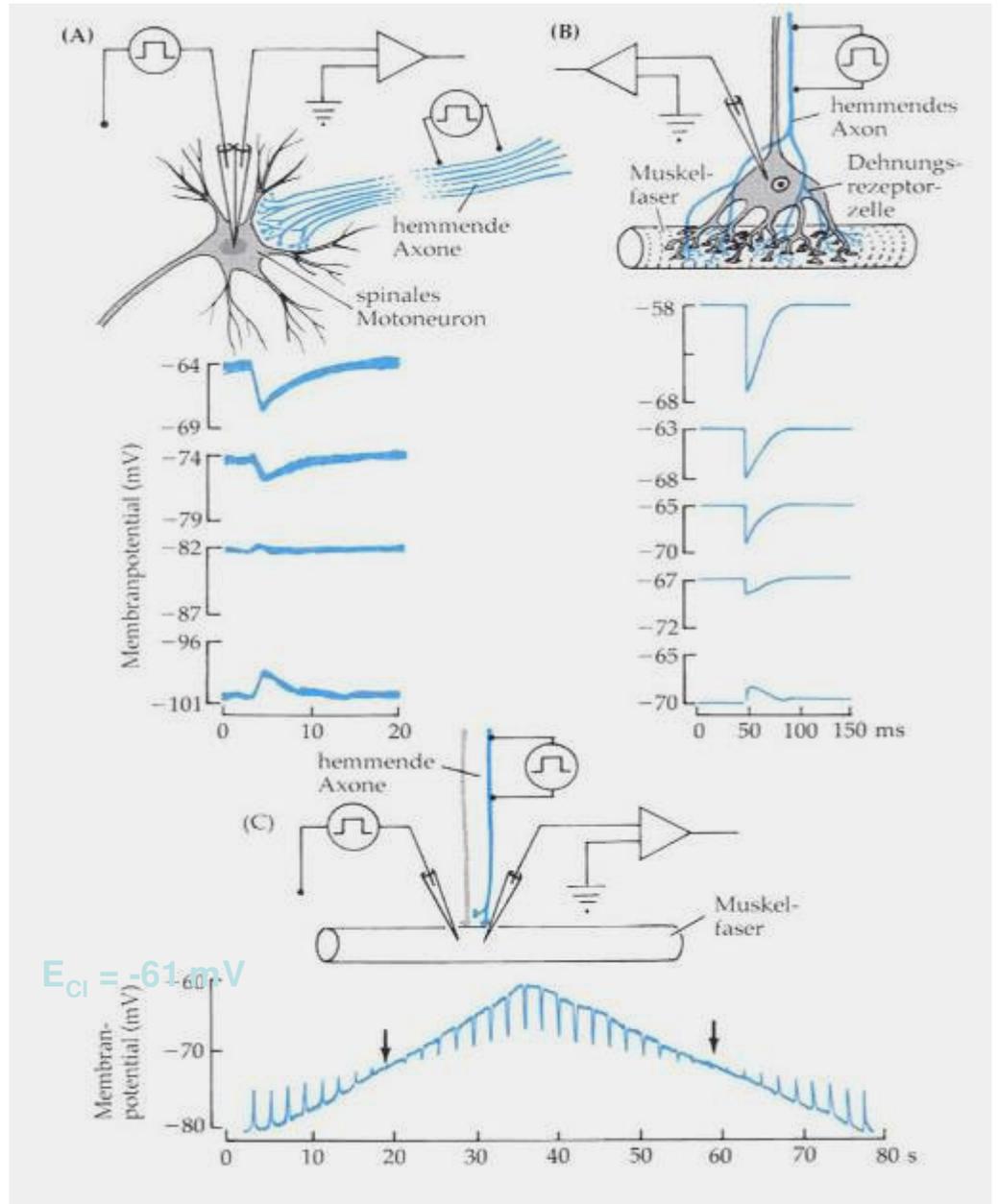
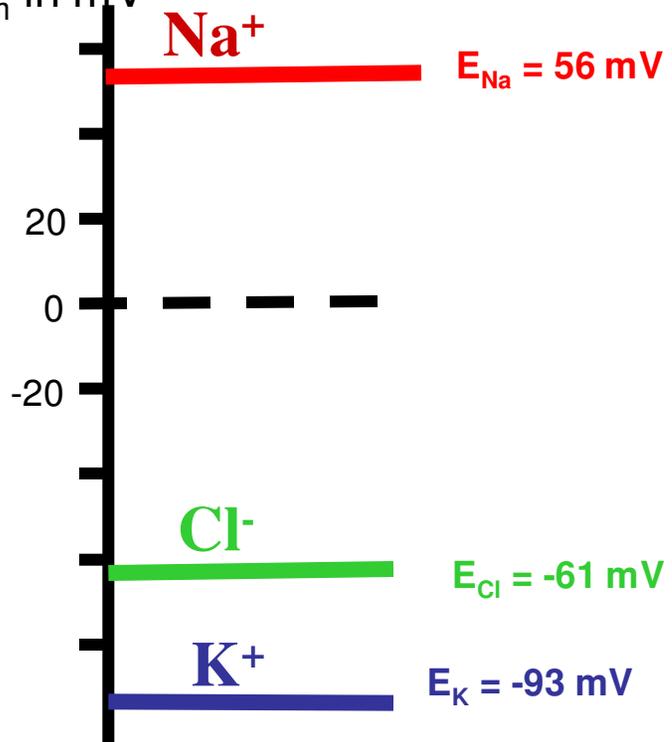
Wie bestimmt man,  
Welche Ionen durch den  
Kanal fließen?

# Bestimmung des Umkehrpotentials

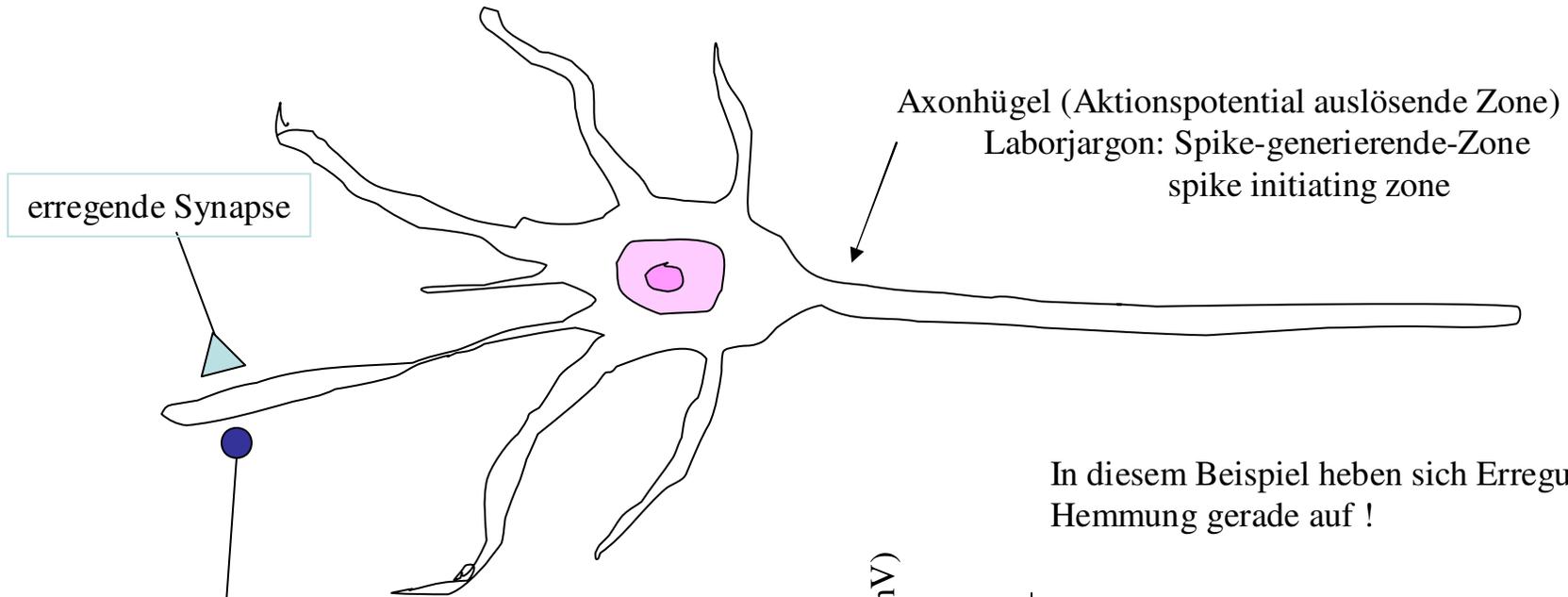
$$I_{in} = I_{out}$$

Membranpotential

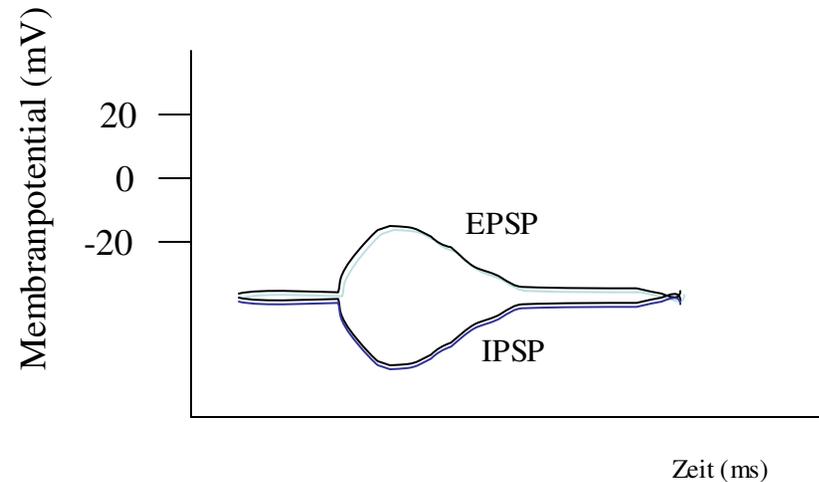
$V_m$  in mV



# Verrechnung (Integration) an Synapsen: **Addition und Subtraktion**



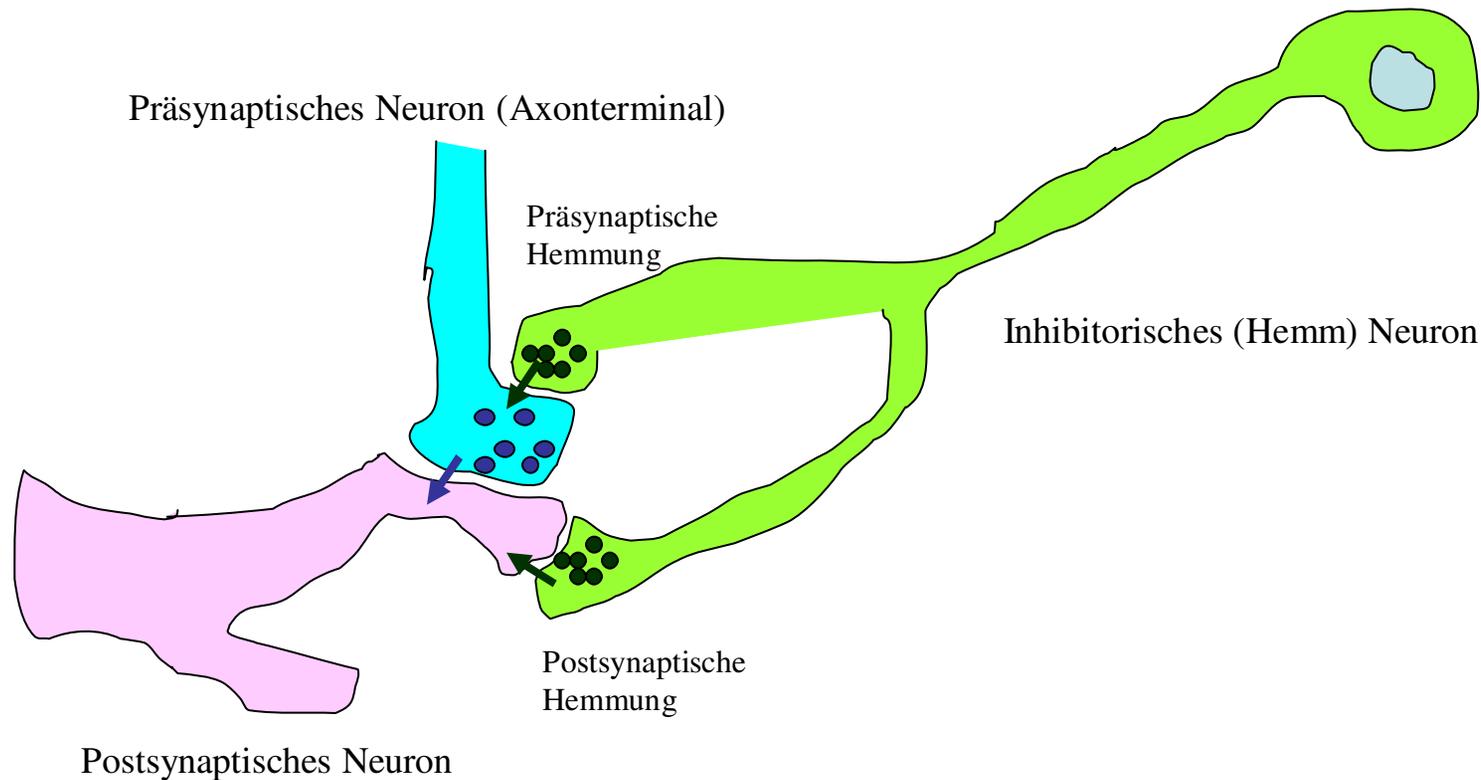
In diesem Beispiel heben sich Erregung und Hemmung gerade auf !



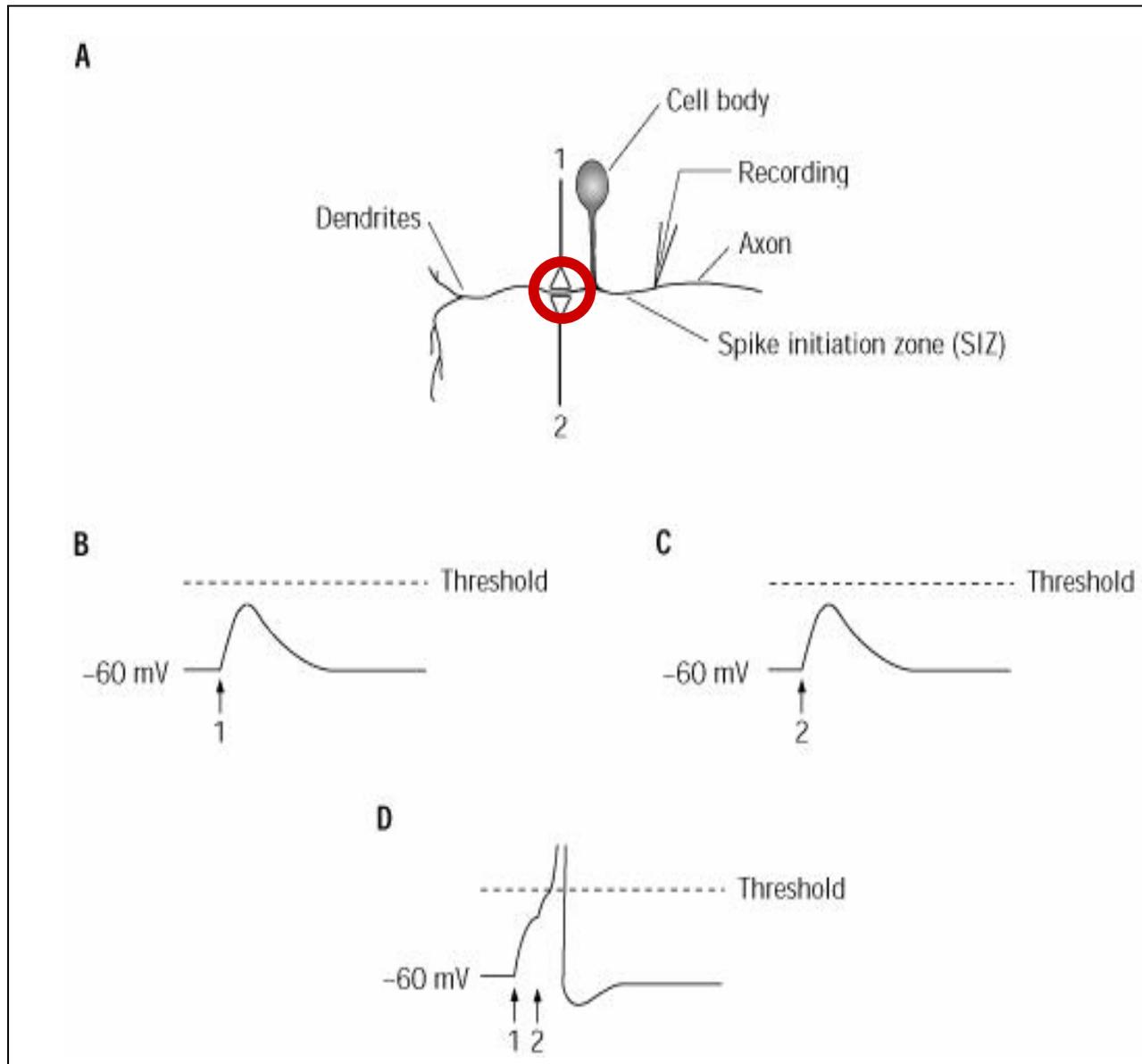
# Präsynaptische Hemmung an Synapsen

Das präsynaptische Neuron wird durch Freisetzung eines Transmitters (vorwiegend GABA oder Glycin) gehemmt, und damit wird die Freisetzung des Transmitters aus der Präsynapse verhindert).

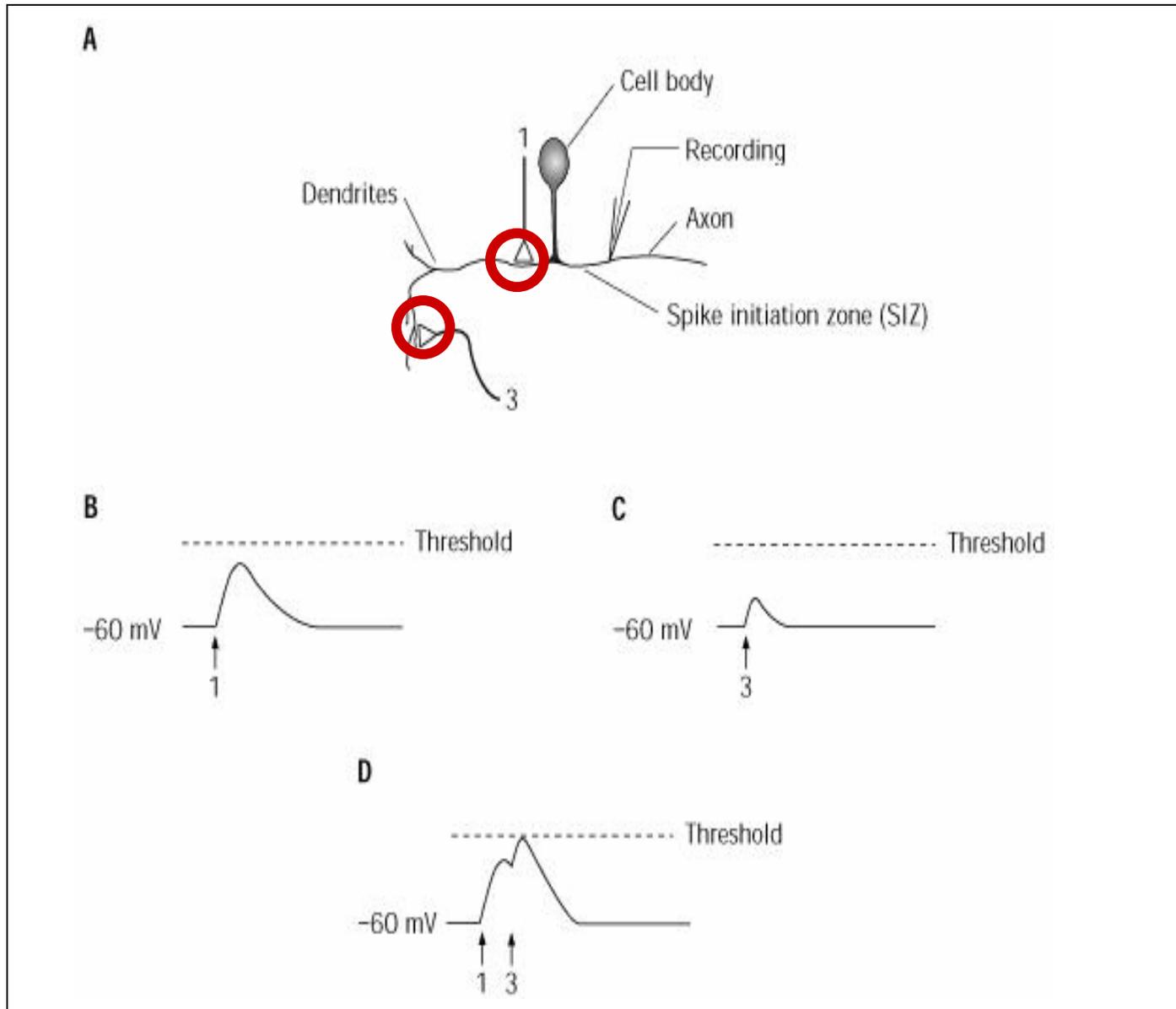
Ein Mechanismus, der z.B. die Axonterminale von Sinneszellen differenziert hemmen kann, und damit die sensorischen Signale unterdrückt.



# Verrechnung (Integration) an Synapsen: **Zeitliche Summation**



# Verrechnung (Integration) an Synapsen: **Räumliche Summation**



## Verrechnung (Integration) an Synapsen:

### Räumliche Summation

EPSPs/IPSPs verschiedener Synapsen, die z. B. an einem Dendritenbaum ansetzen, werden in der postsynaptischen Zelle zu jedem Zeitpunkt addiert

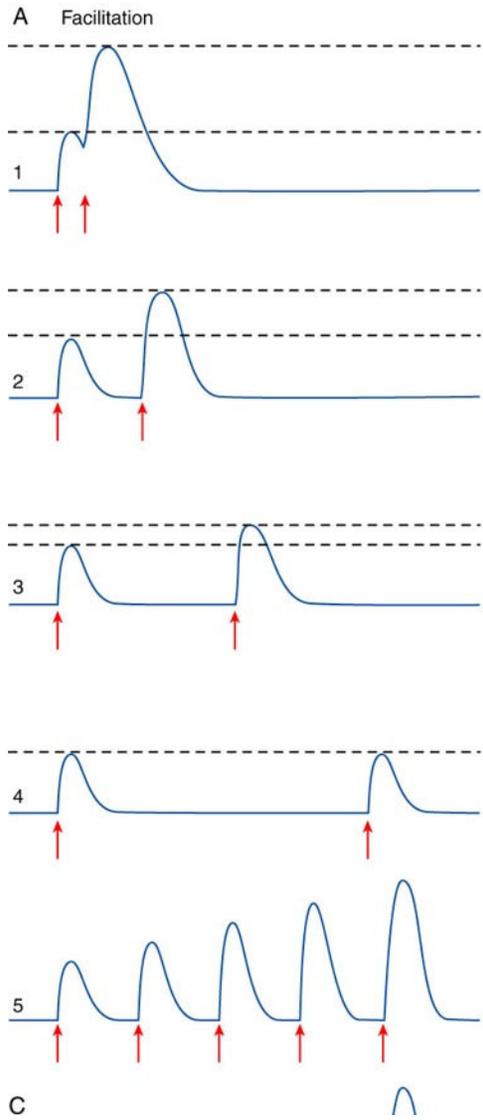
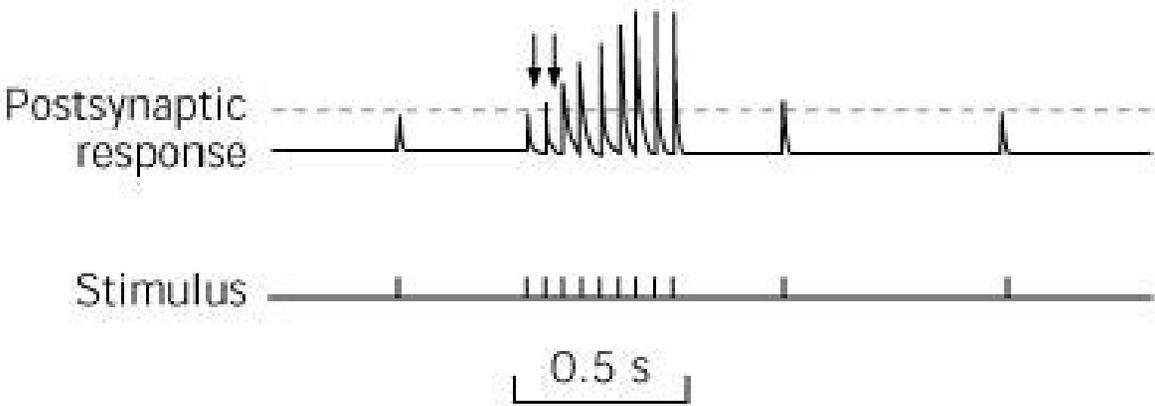
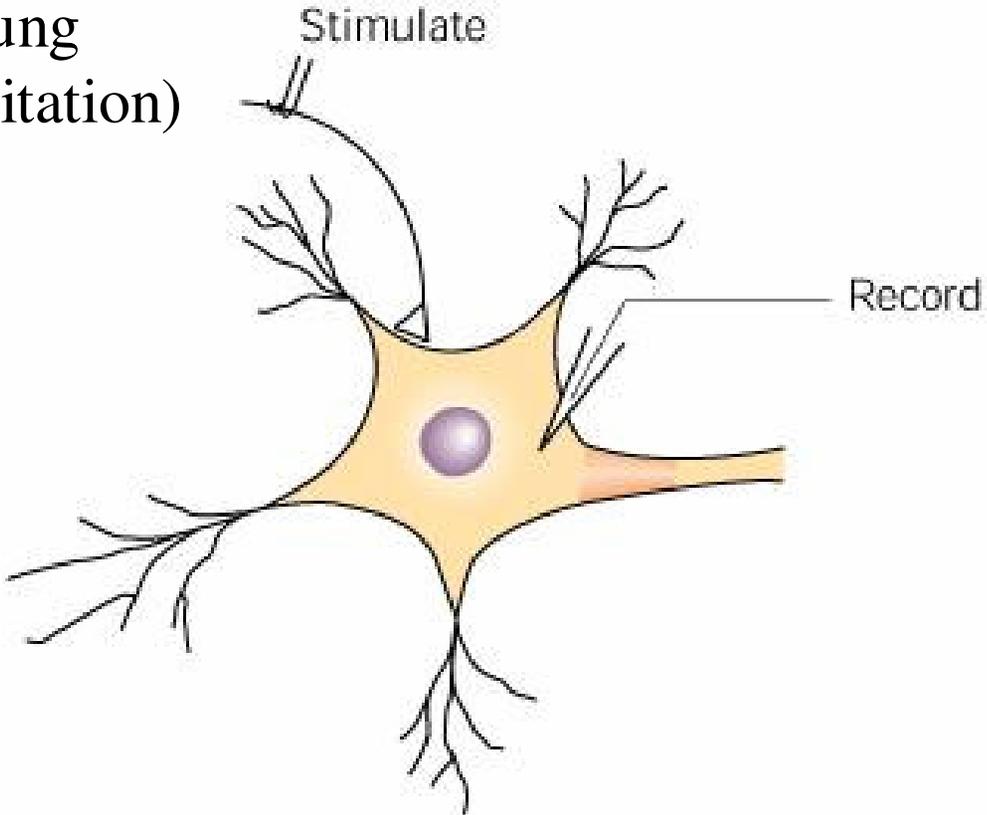
### Zeitliche Summation

Die in einer Präynapse zeitlich kurz aufeinanderfolgenden Aktionspotentiale lösen in der postsynaptischen Zelle EPSPs/IPSPs aus, welche addiert werden.

Für die Integration sind die passiven elektrischen Eigenschaften (Kabeleigenschaften) des postsynaptischen Neurons sehr wichtig (Konstanten  $\tau$  und  $\lambda$ ).

**Synaptische Potentiale sind also abgestuft (graduiert).  
Sie stellen neben den Aktionspotentialen die zweite  
Form der Erregung im Nervensystem dar**

# Bahnung (Facilitation)



# Bahnung (Fazilitation) an Synapsen

## Homosynaptische Bahnung

EPSP Größe nimmt zu, wenn präsynaptische AP in einer Salve kommen

(Durch das Eintreffen mehrerer AP in kurzer Zeit (hochfrequent) strömt viel  $\text{Ca}^{2+}$  in die Präsynapse ein, wird so schnell nicht weggefangen, und führt zur Fusion von mehr Vesikeln und damit zur erhöhten Freisetzung von Transmitter)

Bei hochfrequenten („tetanischen“) Reizen des präsynaptischen Neurons kommt es im postsynaptischen Neuron zur **posttetanischen Potenzierung**, die dann teilweise lang anhalten kann (siehe **LTP, long term potentiation**)

## Heterosynaptische Bahnung

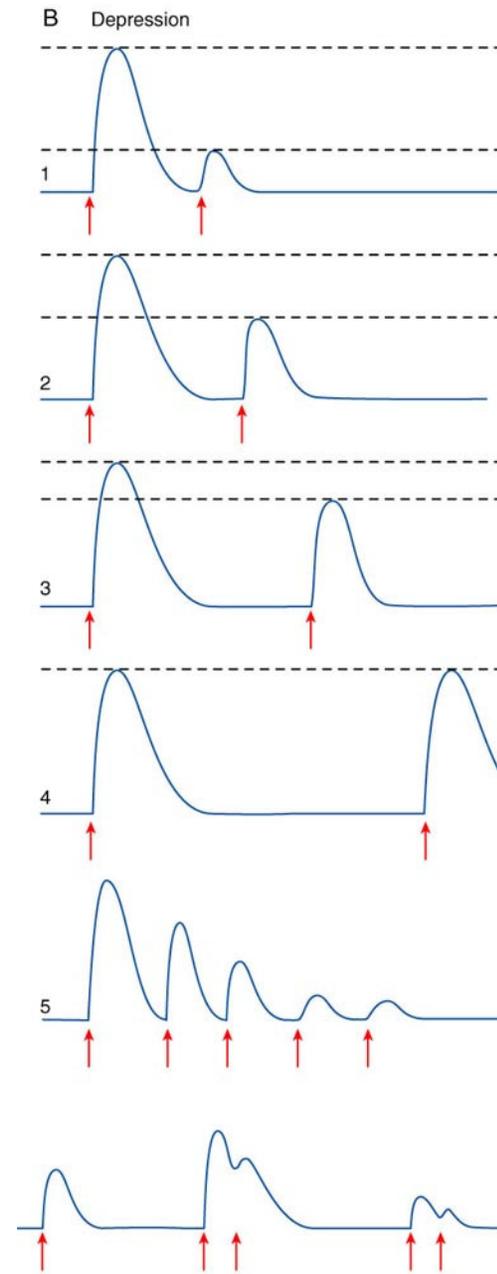
Durch Transmitterfreisetzung aus einem dritten Neuron (Neuromodulator) wird die synaptische Übertragung gesteigert.

(Neuromodulator öffnet z.B. Calciumkanäle oder blockiert Kaliumkanäle in der Präsynapse, dadurch gesteigerte Transmitterfreisetzung)

# Synaptische Depression

Abnahme des postsynaptischen Potentiale bei rascher Wiederholung des präsynaptischen Eingangs.

Ausschließlich oder überwiegend ein postsynaptisches Phänomen:  
-Abbau der Transmitter-Rezeptor-Bindung noch nicht abgeschlossen;



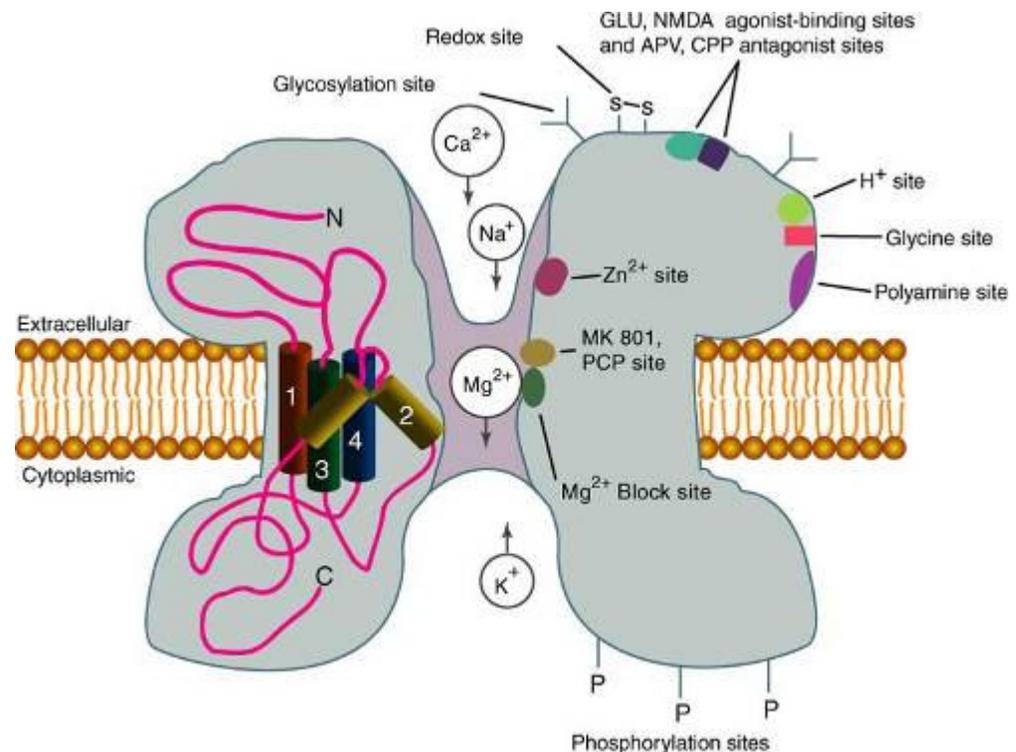


Der wichtigste erregende Rezeptor im Wirbeltiergehirn ist der Glutamat Rezeptor.

Es gibt mehrere Typen, ionotrope und metabotrope.

Dieser Glutamat Rezeptor (NMDA Rezeptor) hat die Eigenschaft, dass er nur dann seine Ionenpore öffnet, wenn zwei Ereignisse gleichzeitig eintreffen:

- der Transmitter Glutamat
- die Membranspannung depolarisiert ist.



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Die Rezeptortypen werden nach den Substanzen benannt, die als Antagonisten wirken, z.B. NMDA: N-Methyl-D-Aspartat

Wichtige Werkzeuge zur Untersuchung von Transmittern sind **tierische Gifte** und **Drogen**.

**Latrotoxin** (Gift der Spinne, Schwarze Witwe)

Verursacht massive Ausschüttung des Transmitters aus der Präsynapse

**Skorpionsgifte, Wespengifte, Botulinustoxin**

Verhindern die Freisetzung von Transmittern aus der Präsynapse (Wirkung auf Ca-Kanäle)

Botulinus-Toxin aus Bakterium Clostridium botulinum sehr effektiv

**Eserin, Organophosphate („E605“, Rattengift),**

blockieren abbauendes Enzym Acetylcholin-Esterase, dadurch längere Bindung der ACh-Moleküle an den postsynaptischen Rezeptor.

**Curare** (indianisches Pfeilgift, Amazonas)

Besetzt Bindungsstelle am nAChR und blockiert damit Ionenkanal, damit wird kein Muskelpotential gebildet und die Kontraktion verhindert.

Kompetitive Hemmung, das heisst Wirkung ist konzentrationsabhängig.

**$\alpha$ -Bungarotoxin** (Schlangengift, Krait, Kobraverwandte)

Bindet irreversibel an den nAChR, wurde zur Isolierung des nAChR verwendet.

**Atropin** (aus der Tollkirsche)

Besetzt Bindungsstellen am mAChR.

**Conotoxine** (Gifte von Meeresschnecken)

Peptide, blockieren Bindungsstellen am Rezeptor

An der neuromuskulären Synapse der Wirbeltiere ergibt sich ein Umkehrpotential von ca  $-10$  mV, was auf eine Leitfähigkeitsänderung für  $K^+$ - und  $Na^+$ - Ionen schließen läßt:

$$I_{K \text{ out}} = I_{Na \text{ in}} \quad \text{oder} \quad I_{K \text{ out}} - I_{Na \text{ in}} = 0$$

Als Umkehrpotential (VR) bezeichnet man das Membranpotential, bei dem die Ionenflüsse im Gleichgewicht sind, das heisst durch den entsprechenden Ionenkanal findet kein Nettofluß von Ionen (= Nettostrom) statt.

Eine Abweichung des Membranpotentials  $V_m$  vom Gleichgewichtspotential des Ion<sub>x</sub> ( $E_x$ ) verursacht eine treibende Kraft (elektromotorische Kraft), welche das Ion<sub>x</sub> entweder in die Zelle oder aus der Zelle treibt (bei jedem Überschreiten des Umkehrpotentials ändert sich die Stromrichtung, d. h. Ionen fließen entweder **in** die Zelle oder **aus** der Zelle).

### **Berechnung:**

Ohm'sches Gesetz  $U = R I$ , daraus folgt  $I = U/R$  oder  $I = g U$  wobei  $g = 1/R$  ( $g$  = Leitfähigkeit)

Für den Strom, der durch das Ion x getragen wird gilt:

$$I_x = g_x (V_m - E_x), \text{ falls gilt } V_m = E_x, \text{ so ist } I_x = 0 \text{ (das heisst es fließt kein Strom)}$$

Aus der Lage des Umkehrpotentials lassen sich Aussagen über die Art der Ionen machen, welche bei der Öffnung des Kanals fließen.

Erregend:  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^+$ , oder Kationen (Na und K gleichzeitig),  
Hemmend:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ ,

Der nAChR kann deshalb auch als **Kationenkanal** bezeichnet werden und wirkt erregend, weil das Membranpotential der postsynaptischen Zelle depolarisiert wird, und bei Überschreiten des Schwellenwertes im Muskel ein Aktionspotential ausgelöst wird.

Glutamatrezeptoren sind sehr ähnlich aufgebaut (es gibt NMDA-Rezeptoren, nonNMDA-Rezeptoren – AMPA-Rezeptoren-, und metabotrope Glutamatrezeptoren - mGluR-).

## Zusammenfassung:

### Reaktionskaskade bei der synaptischen Übertragung

- 1) In der **Präsynapse** (Axonterminal) ankommendes AP führt zu **Calciumionen-Einstrom**, damit **Fusion der Vesikel** mit der Zellmembran in der aktiven Zone möglich
- 2) Vesikel enthalten **Transmitter** (Durchmesser etwa 50 nm, mit 10 000 – 50 000 Transmittermolekülen), Exocytose der Transmittermoleküle und Diffusion durch den etwa 30 nm breiten, mit extrazellulärer Matrix gefüllten synaptischen Spalt
- 3) Bindung der Transmittermoleküle an **spezifische Rezeptormoleküle** der **postsynaptischen Zelle**, bei ionotropen Rezeptoren rasche Öffnung eines Ionenkanals und Einstrom entsprechender Ionen in die postsynaptische Zelle, dadurch Aufbau eines postsynaptischen Potentials (EPSP oder IPSP).
- 4) Wirkung des Transmitters wird durch **raschen enzymatischen Abbau** begrenzt, Aufnahme der Abbauprodukte oder auch ganzer Moleküle durch Gliazellen oder in die präsynaptische Zelle durch spezifische Transportmoleküle (Transporter)
- 5) Vesikel werden recycelt (Bildung eines Endosoms in der Präsynapse, Bildung neuer Vesikel) (Würde das nicht geschehen, würde die Grösse der Präsynapse dauernd anwachsen, da ja ständig Vesikel mit der präsynaptischen Zellmembran verschmelzen).