

# Neurobiologie

## 1. Reiz und Reaktion

Eines der fundamentalen Kennzeichen alles Lebendigen ist das Phänomen der **Reizbarkeit**. Lebewesen haben die Fähigkeit, Reize aus ihrer Umwelt aufzunehmen und auf diese zu reagieren. Dabei laufen solche Reizreaktionen bei tierischen Lebewesen nach folgendem Grundschema ab:

Ein **Reiz**, wie z.B. Licht, Temperatur, Druck oder chemische Energie, wirkt auf das Lebewesen ein. Dieser kann von außen, aus der Umwelt des Lebewesens einwirken (Außen-Reiz). Er kann aber auch durch eine Zustandsänderung im Inneren des Organismus entstehen (Innen-Reiz). Der Reiz wird nun von speziellen **sensorischen Rezeptoren** aufgenommen. Hierbei handelt es sich im einfachsten Fall um spezifische Moleküle oder Zellorganelle. Bei Mehrzellern sind es hingegen in der Regel spezialisierte Sinneszellen, die einzeln vorliegen oder zu komplexen Sinnesorganen zusammengefasst sein können.

In den Rezeptoren bewirkt der Reiz, häufig über ein komplexes Mittlersystem, eine Veränderung der Membranpermeabilität und damit des Membranpotentials. Diese Potenzialänderung bezeichnet man allgemein als Erregung, spezieller als Rezeptorpotenzial. Die verschiedenen Arten von Reizenergie werden dabei alle in dieselbe Form elektrochemischer Energie übersetzt und so für die Weiterleitung und Weiterverarbeitung innerhalb des Organismus „kompatibel“ gemacht. Diesen Vorgang nennt man (**sensorische**) **Transduktion**.

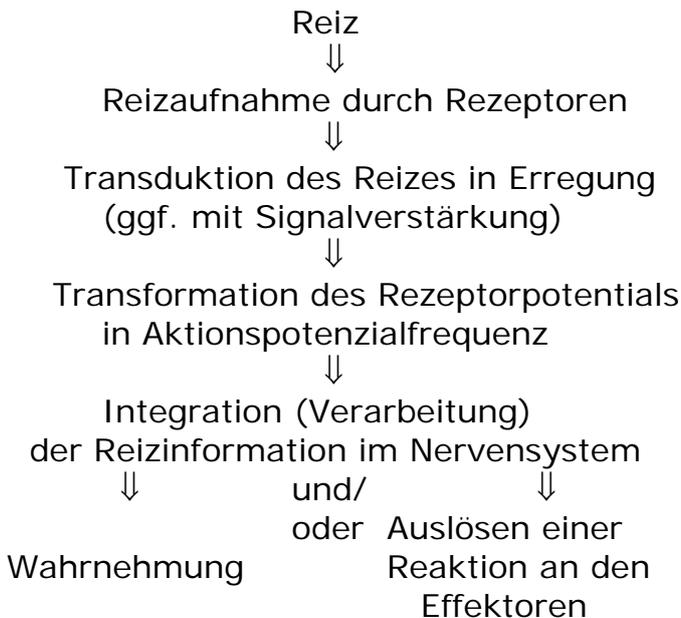
Oftmals ist die Reizenergie zu gering, um direkt eine Erregung zu bewirken, die innerhalb des Nervensystems auch weitergeleitet werden kann. Daher kommt es in den Rezeptoren häufig zu einer **Signalverstärkung**. Diese kann bereits durch den reizleitenden Apparat eines Sinnesorganes erfolgen (z.B. im Ohr) oder auch erst während des Transduktionsprozesses (z.B. im Auge). Auf die Transduktion folgt die **Transformation**: Das Rezeptorpotenzial wird in eine Abfolge von Aktionspotenzialen umgewandelt. Dabei ist die Frequenz der Aktionspotenziale von der Höhe des Rezeptorpotenzials abhängig. Ein hohes Rezeptorpotenzial erzeugt in der Regel auch eine hohe Aktionspotenzialfrequenz. Die Transformation geschieht bei **primären Sinneszellen** direkt in der Rezeptorzelle, bei **sekundären Sinneszellen** erst in einer nachgeschalteten Nervenzelle. Die nächsten Schritte sind die Weiterleitung der Erregung (**Transmission**) und ihre Verarbeitung (**Integration**) innerhalb des Nervensystems.

Bei höheren Tieren kann es im Zuge der Verarbeitung sensorischer Erregung im Gehirn zur **Wahrnehmung** kommen. Dabei wird die objektive Reizinformation mit subjektiven Erfahrungen, Persönlichkeitsmerkmalen usw. verknüpft und vor diesem Hintergrund interpretiert und bewertet. Schließlich kann aus der Verarbeitung der sensorischen Erregung ein spezifischer neuronaler Befehl resultieren, der in Form einer Aktionspotenzialfrequenz über ableitende (efferente) Nervenbahnen zu Effektoren (Muskeln, Drüsen usw.)

geleitet wird. Hier erfolgt die Umwandlung der Erregung in eine bestimmte **Reaktion** (Bewegung, Farbveränderung, Ausschüttung von Drüsensekreten o.ä.), die sich dem Beobachter als spezifische Antwort des Organismus auf den Reiz darstellt.

## Zusammenfassung

### Allg. Reiz-Reaktion-Schema bei Tieren



## 2. Die Nervenzelle

### 2.1 Bau einer Nervenzelle

Nervenzellen (Neurone) sind die informationsübertragenden und informationsverarbeitenden Elemente des Nervensystems. Ihre Gestalt ist sehr unterschiedlich, doch weisen sie alle einen ähnliche Grundbauplan auf. Sie besitzen vier Abschnitte.

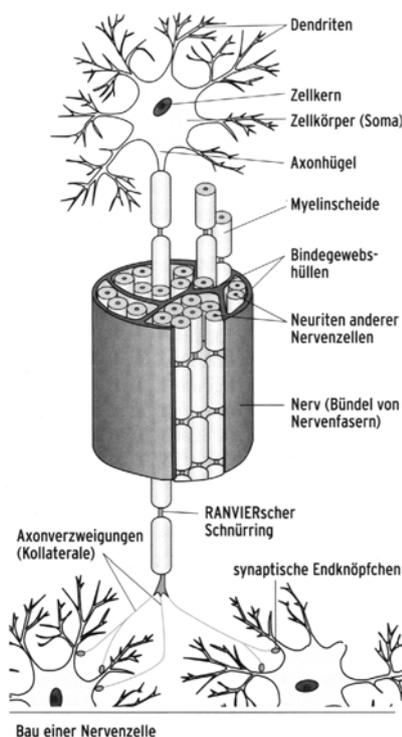
**Soma:** Eigentlicher Zellkörper. Beinhaltet Plasma, Zellkern, Mitochondrien und ein dicht mit Ribosomen besetztes raues Endoplasmatisches Reticulum (NISSL-Schollen).

**Dentriten:** Meist reich verzweigte Ausläufer des Somas. Funktion: Informationen von anderen Nervenzellen aufnehmen, unter Umständen vorverarbeiten und an das Soma weiterleiten. Durch die Dentriten wird die rezeptive (die Erregung aufnehmende) Oberfläche des Somas erheblich vergrößert.

**Axon** (Neurit): Langer Fortsatz des Somas. Hauptfunktion: Informationsleitung

vom Soma bis zum synaptischen Endknöpfchen. Vom Axon können Verzweigungen (**Kollaterale**) abgehen, die sich wiederum stark verästeln können. Der kegelförmige Ursprung des Axons wird als **Axonhügel** bezeichnet. Er ist die Bildungsstelle der Aktionspotenziale. Nervenzellen sind von **Gliazellen** umgeben. Diese erfüllen die Schutz- Stütz- und Ernährungsfunktion und haben auch eine wichtige Bedeutung bei der Entwicklung des Nervensystems und bei der Abspeicherung von Informationen. Sie sind für die Bildung der Myelinscheide (Markscheide) verantwortlich. Myelin, das aus 80% aus Lipiden und zu 20% aus Proteinen besteht, wird von speziellen Gliazellen in mehreren Schichten um das Axon gewickelt. Bei den peripheren Nervenzellen mancher Krebse sowie der Wirbeltiere übernehmen als **SCHWANNsche Zellen** bezeichnete Gliazellen die Myelinisierung. Sie wickeln sich sogar als Ganzes mehrere Male eng um das Axon. Myelinisierte Axone werden als **markhaltige Nervenfasern** bezeichnet. Die Myelinscheide ist in regelmäßigen Abständen unterbrochen. Diese Unterbrechungen, kleine, nicht mit Myelin umhüllte Abschnitte, heißen **RANVIERSche Schnürringe**. Nervenfasern ohne Myelinscheide nennt man **marklose Nervenfasern**. Sie sind lediglich in einfacher Wicklung von Hüllzellen mit nur geringer Isolationswirkung umgeben.

**Synaptisches Endknöpfchen:** An der Spitze jeder Axonverästelung befindet sich eine bläschenförmige Verdickung, das synaptische Endknöpfchen. Jedes Endknöpfchen bildet mit einer nachgeschalteten Nerven-, Muskel-, Sinnes- oder Drüsenzelle eine Kontaktstelle aus, die man als **Synapse** bezeichnet. An den Synapsen werden Informationen von einer Nervenzelle auf eine nachgeschaltete Zelle übertragen. Eine Synapse zwischen Neuron und Skelettmuskelzelle heißt **neuromotorische Synapse** oder **motorische Endplatte**.



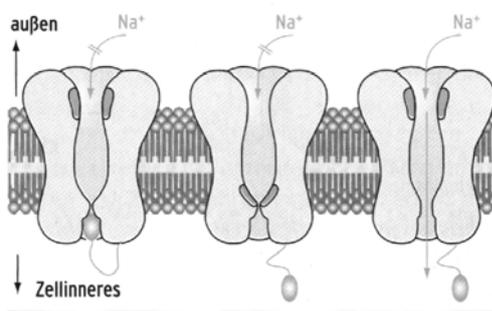
## 2.2 Ruhepotential

Computer arbeiten mit dem sog. genannte Binärcode. Ein solcher Code verwendet nur zwei verschiedene Zeichen (also z.B. 0 und 1 oder an und aus). Auch Nervenzellen codieren ihre Information für die Weiterleitung über längere Strecken in Form eines Binärcodes. Die Null dieses Codes wird als Ruhepotential und die 1 als Aktionspotential bezeichnet.

## 2.3 Aktionspotential

Nervenzellen codieren Information für die Weiterleitung über längere Strecken in Form eines Binärcodes. Entspricht das Ruhepotential der „Null“ eines solchen Codes, so stellt das Aktionspotential die „Eins“ dar. Aktionspotenziale werden nur in gewissen Abschnitten erregbarer Zellen gebildet. Bei markhaltigen Nervenzellen sind dies: der Axonhügel (hier speziell die so genannte Impuls-Entstehung-Region), die RANVIERSchen Schnürringe und der axonnahe Teil der synaptischen Endknöpfchen. Bei marklosen Nervenzellen ist es hingegen das gesamte Axon. Kennzeichen all dieser Abschnitte sind:

- Sie weisen **keine** aus mehreren Lagen bestehende, stark **isolierende Myelinscheide** auf
- In diesen Membranabschnitten liegen **schnelle spannungsgesteuerte Na<sup>+</sup>-Kanäle** in großer Zahl und Dichte vor. Bei Überschreiten eines ganz bestimmten Potenzialwertes (Schwellenpotenzial, Erregungsschwelle) öffnet sich ein solcher Na<sup>+</sup>-Kanal in Bruchteilen einer Millisekunde. Er lässt nun Natrium-Ionen in Richtung des Konzentrationsgefälles passieren. Nach einer Öffnungszeit von nur etwa 1-2 ms verschließt aber ein kugelförmiger Anhang des Kanalproteins die Poren und stoppt den Natriumfluss. Jetzt befindet sich der Kanal in einem inaktivierten, blockierten Zustand. Seine erneute Öffnung ist erst möglich, wenn das Membranpotenzial wieder für einige Zeit zum Ruhepotentialwert zurückgekehrt ist oder aber kurzzeitig Werte deutlich unterhalb des Ruhepotenzials erreicht hat (Hyperpolarisation).

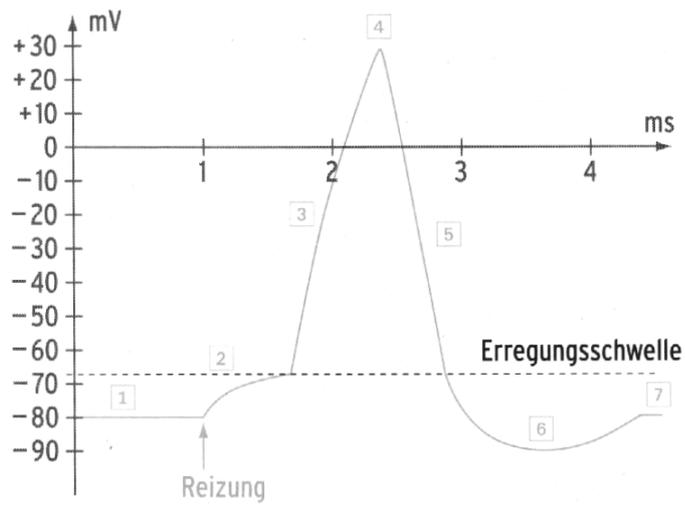


Spannungsgesteuerter Na<sup>+</sup>-Kanal  
links: geschlossen und blockiert, mitte: geschlossen aber aktivierbar, rechts: offen und aktiviert (schematisch)

- Neben den spannungsgesteuerten Na<sup>+</sup>-Kanälen findet man in erregbaren Membranabschnitten auch eine große Zahl **verzögerter spannungsgesteuerter K<sup>+</sup>-Kanäle**. Diese sind träger als die zuvor beschriebenen Na<sup>+</sup>-Kanäle. Zwar werden sie bei einem überschwelligen Impuls ebenso aktiviert wie die Na<sup>+</sup>-Kanäle, doch bleibt ihre Pore zunächst geschlossen. Erst mit Verzögerung öffnet sie sich schließlich und Kalium-Ionen können den Kanal

passieren. Die Öffnungszeit eines verzögerten  $K^+$ -Kanals ist länger als die eines  $Na^+$ -Kanals. Er schließt sich erst wieder, wenn die Membran über die Erregungsschwelle hinaus repolarisiert ist. Anders als der  $Na^+$ -Kanal wird er aber nicht blockiert.

**Ablauf eines Aktionspotenzials:** Das Aktionspotenzial einer Nervenzelle hat stets in etwa die gleiche Form und den gleichen Ablauf. Dieser lässt sich in sieben Abschnitte gliedern.



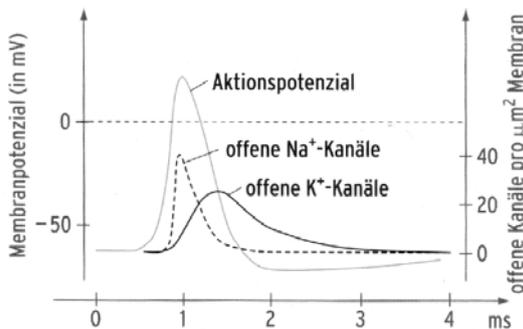
Ein Aktionspotenzial

- 1 **Ruhepotenzial:** An der Membran des Axons herrscht zunächst ein Ruhepotenzial. Sie ist damit in einem erregbaren Zustand.
- 2 **Depolarisation - Initialphase:** Nun kommt es zu einer Depolarisation der Membran bis zur Erregungsschwelle, also zu einer Änderung der Spannung in den weniger negativen Bereich. Bewirkt wird diese Depolarisation in der Regel durch einen Stromfluss, der von benachbarten Membranabschnitten ausgeht. Es kann sich bei solchen „Kriechströmen“ um ein EPSP (Exzitatorisches postsynaptisches Potenzial) oder ein Rezeptorpotenzial handeln, das unter Abschwächung elektrotonisch an der Membran weitergeleitet wird. Aber auch im Zuge der Weiterleitung von Aktionspotenzialen treten solche passiven Ströme auf (s.u.). In einigen Zellen kommt es sogar spontan und rhythmisch zur Depolarisation (z.B. im Sinusknoten des Herzens).
- 3 **Depolarisation - Aufstrich:** Ist die Depolarisation groß genug, das heißt, erreicht sie die Erregungsschwelle, so öffnen sich spannungsgesteuerte  $Na^+$ -Kanäle. Dem Diffusionsdruck und dem elektrischen Gradienten folgend strömt Natrium in die Zelle ein. Dieser  $Na^+$ -Einstrom vergrößert die Depolarisation der Membran - eine sich selbst verstärkende Kettenreaktion beginnt.

Schlagartig öffnen sich dadurch auf engstem Raum sehr viele spannungsgesteuerte  $Na^+$ -Kanäle. Der  $Na^+$ -Einstrom in die Zelle erhöht sich lawinenartig. Das zuvor negative Membranpotenzial wird umgekehrt und erreicht positive Werte. Im letzten Abschnitt des Aufstrichs öffnen sich nun auch die ersten verzögerten spannungsgesteuerten  $K^+$ -Kanäle. Da das Innere der Zelle jetzt

positiv und das Äußere negativ geladen sind, strömt Kalium dem Diffusionsdruck und dem elektrischen Gradienten folgend aus der Zelle heraus.

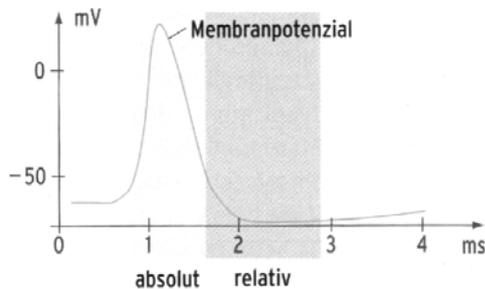
- 4 **Spitze (Peak):** Hier ist eine Mischung verschiedener gegenläufiger Entwicklungen für das „Kippen“ des Potenzials verantwortlich. Zum einen nimmt der  $\text{Na}^+$ -Einstrom in die Zelle ab. Dies hat zwei Ursachen: Die maximale Öffnungszeit der  $\text{Na}^+$ -Kanäle beträgt 1 bis 2 Millisekunden. Bei positivem Membranpotenzial wird diese noch kürzer. Es schließen sich daher immer mehr dieser Kanäle. Nach dem Schließen sind sie refraktär („unerregbar“). Ihre erneute Öffnung ist erst nach Wiedererreichen des Ruhepotenzials möglich. Die Zahl der offenen  $\text{Na}^+$ -Kanäle nimmt also ab. Zudem stoppt die Umkehr der Ladungszustände den  $\text{Na}^+$ -Einstrom. Jetzt, da das Innere der Zelle positiv geladen ist, muss sich  $\text{Na}^+$  beim Einstrom in die Zelle entgegen dem elektrischen Gradienten bewegen. Auf der Spitze des Aktionspotentials sind der nach innen gerichtete Diffusionsdruck für Natrium und der diesem entgegen wirkende elektrische Gradient gleich groß. Der Abnahme des  $\text{Na}^+$ -Einstroms steht eine Zunahme des  $\text{K}^+$ -Ausstroms gegenüber, da sich immer mehr verzögerte  $\text{K}^+$ -Kanäle öffnen.



Die Veränderung der Leitfähigkeit der Membran für Natrium und Kalium während des Aktionspotenzials (Beispiel: Tintenfisch-Riesenaxon)

- 5 **Repolarisation:** Mehr und mehr  $\text{Na}^+$ -Kanäle sind geschlossen, der  $\text{Na}^+$ -Einstrom versiegt. Immer mehr  $\text{K}^+$ -Kanäle öffnen sich hingegen, der  $\text{K}^+$ -Ausstrom schwillt an. Infolge des  $\text{K}^+$ -Ausstroms nähert sich das Membranpotenzial wieder dem Ruhepotenzialwert (Repolarisation). Nun beginnen sich auch die  $\text{K}^+$ -Kanäle zu schließen.
- 6 **Hyperpolarisation:** Die relativ lange Öffnungszeit der  $\text{K}^+$ -Kanäle bedingt, dass mehr Kalium-Ionen ausströmen, als zur Wiederherstellung des Ruhepotenzials notwendig sind. Die Potenzialwerte werden also kurzzeitig negativer als der Ruhepotenzialwert (Hyperpolarisation).
- 7 **Ruhepotenzial:** Schließlich sind auch alle  $\text{K}^+$ -Kanäle geschlossen. Das überschüssige Kalium außerhalb der Zelle diffundiert weg und das Membranpotenzial steigt wieder auf den Ruhepotenzialwert an. Natrium-Kalium-Pumpen sind an dieser Stelle nur von geringer Bedeutung. Dies liegt daran, dass die Zahl der bei einem Aktionspotential fließenden Ionen relativ gering ist. Pro  $\mu\text{m}^2$  Membranfläche sind es nur etwa 6000  $\text{Na}^+$  - bei rund 6 000 000  $\text{Na}^+$ / $\mu\text{m}^2$  in der membrannahen intrazellulären Flüssigkeit einer sehr geringe Menge. Es können also viele Aktionspotenziale hintereinander ablaufen, ohne dass eine Aktivität der Natrium-Kalium Pumpen notwendig wäre.

Refraktärzeit: Einmal geöffnete  $\text{Na}^+$ -Kanäle sind nach dem Schließen blockiert. Erst durch Erreichen des Ruhepotenzialwertes werden sie wieder in einen aktivierbaren Zustand versetzt, sodass eine weitere Depolarisation sie erneut öffnen kann. Dies bedingt, dass die Membran während eines „laufenden“ Aktionspotenzials kein zweites neues Aktionspotenzial zu bilden vermag, also refraktär („unerregbar“) ist. Man nennt diesen Zeitabschnitt daher **Refraktärzeit**. Diese lässt sich in eine absolute Refraktärphase, in welcher in keinem Fall ein weiteres Aktionspotenzial ausgelöst werden kann und eine relative Refraktärphase untergliedern. In der relativen Refraktärphase befinden sich bereits wieder einige  $\text{Na}^+$ -Kanäle im aktivierbaren Zustand. Hier ist bei starker Reizung die Bildung schwächerer Aktionspotenziale möglich. Die Refraktärzeit begrenzt die maximale Zahl von Aktionspotenzialen pro Sekunde auf etwa 500.



Refraktärzeit mit absoluter und relativer Refraktärphase

Erreicht am Ende der Refraktärzeit der anliegende Strom noch immer oder schon wieder den Schwellenwert, so führt dies zur Auslösung eines weiteren Aktionspotenzials. Nicht die Höhe des anliegenden Stroms entscheidet also über die Zahl der gebildeten Aktionspotenziale, sondern die Länge des Zeitraumes, während dessen der Strom überschwellig ist.

Insgesamt läuft das „Programm des Aktionspotenzials“ autonom ab, ohne dass es weiterer Eingriffe von außen bedarf. Das Erreichen der Erregungsschwelle führt also immer zu einem voll ausgebildeten Aktionspotenzial. Wird die Schwelle nicht erreicht, bleibt das Aktionspotenzial aus. Man bezeichnet diese Phänomene als „**Alles-oder-Nichts-Gesetz der Erregung**“.

### **Weiterleitung an marklose Nervenfasern:**

Marklose Nervenfasern besitzen keine ausgeprägte isolierende Myelinscheide. Zudem sind bei ihnen die spannungsgesteuerten Kanäle relativ gleichmäßig über die Membran verteilt. Entsteht nun am Beginn des Axons einer solchen Nervenfasern ein Aktionspotenzial, so hat dieses Auswirkungen auf benachbarte Membranabschnitte: Zwischen dem im Zuge des Aktionspotenzials auf Werte über  $+20\text{mV}$  depolarisierten Bereich und den unerregten Nachbarbezirken mit Ruhepotenzialwerten von ca.  $-70\text{mV}$  besteht eine Spannungsdifferenz. Diese führt dazu, dass die Nachbarbezirke ebenfalls depolarisiert werden. Es handelt sich hierbei um eine **elektrotonische Ausbreitung** der Potenzialänderung (einen „Kriechstrom“). Sie erfolgt passiv ohne Beteiligung spannungsgesteuerter Ionenkanäle. Von Nachteil ist allerdings, dass ihr

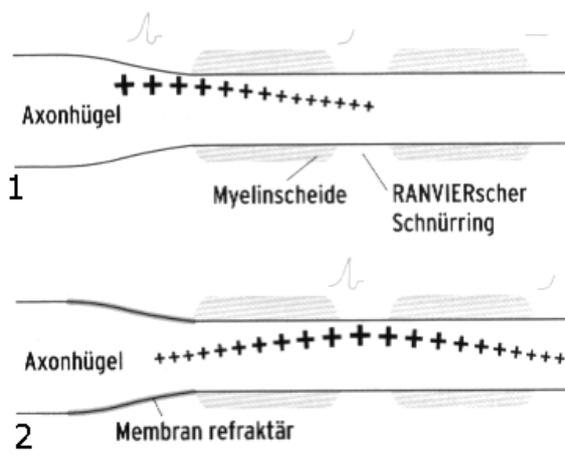
depolarisierender Effekt mit zunehmender Entfernung vom Ausgangspunkt immer geringer, die Amplitude des Potenzials also immer kleiner wird. In Membranabschnitten nahe dem Aktionspotenzial ist die depolarisierende Wirkung dieses Kriechstroms aber noch relativ stark. Sie reicht aus, um die Membran über die Erregungsschwelle hinaus zu depolarisieren und somit wieder ein Aktionspotenzial auszulösen. Auf diese Weise pflanzt sich das Aktionspotenzial entlang des Axons fort. Diese kontinuierliche Erregungsleitung erfolgt aber relativ langsam (max. 20m/s). Da die Reichweite eines Kriechstroms stark vom Innenwiderstand des Axons abhängt, wird die Leitungsgeschwindigkeit vor allem durch den Axondurchmesser und die Temperatur bestimmt. Dicke, wohltemperierte Axone leiten am schnellsten; sie benötigen aber viel Baumaterial und viel Platz im Organismus.

### Weiterleitung an markhaltigen Nervenfasern:

In markhaltigen Nervenfasern schirmt die Myelinscheide die Axonmembran in den Abschnitten zwischen den RANVIERSchen Schnürringen nahezu vollständig gegen extrazelluläre Flüssigkeit ab. Hier, wie auch im Bereich des Somas ist zudem die Dichte spannungsgesteuerter Ionenkanäle gering. Weder im Bereich des Somas, noch in den myelisierten Abschnitten des Axons kann folglich ein Aktionspotenzial entstehen. Eine Potenzialweiterleitung ist hier nur elektrotonisch, als Kriechstrom möglich.

Anders ist die Situation im Bereich des Axonhügels, der RANVIERSchen Schnürringe und des Endknöpfchens. Hier hat die Membran Kontakt mit der Extrazellularflüssigkeit. Zudem enthält sie spannungsgesteuerte Ionenkanäle in ausreichender Dichte. Hier können also Aktionspotenziale entstehen.

Erreicht nun ein überschwelliges Potenzial die Impuls-Entstehungs-Region des Axonhügels, so wird hier ein Aktionspotenzial gebildet. Dies führt zu einer Potenzialdifferenz zwischen dem Axonhügel und dem ersten Schnürring. Diese Potenzialdifferenz bewirkt, dass im Innern des Axons ein Kriechstrom fließt (s. Abbildung unten 1). Am ersten Schnürring ruft dieser Stromfluss eine Depolarisation hervor, die den Schwellenwert überschreitet. Hier entsteht ein Aktionspotenzial.



Elektrotonische Ausbreitung einer Stroms im Axon einer markhaltigen Nervenfaser

Dieses Aktionspotenzial depolarisiert elektrotonisch die Membran des zweiten Schnürringes. Die Depolarisation überschreitet die Erregungsschwelle und löst so die Bildung eines Aktionspotenzials aus. Der gleichzeitig vom ersten Schnürring zum Axonhügel zurückfließende Strom bleibt ohne Wirkung, da sich der Axonhügel in der Refraktärphase befindet und somit unerregbar ist (s. Abb. oben 2).

In markhaltigen Nervenfasern springt die Erregung also von Schnürring zu Schnürring. Diese Form der Erregungsleitung nennt man **saltatorische Erregungsleitung**. Sie benötigt wenig Energie, da die zur Aufrechterhaltung des Ruhepotenzials notwendigen, energiezehrenden Ionenpumpen nur im Bereich der Schnürringe arbeiten müssen. Zudem ist die Leitungsgeschwindigkeit hoch (max. 120m/s), da die elektrotonische Leitung im Bereich der Markscheide sehr schnell erfolgt und Aktionspotenziale nur an den Schnürringen ausgelöst werden.

### **Wirkung von Giften auf das Aktionspotenzial:**

**Tetrodotoxin (TTX)**, ein z.B. bei Kugel- und Igelfisch vorkommendes positiv geladenes Giftmolekül, blockiert den Poreneingang spannungsgesteuerter  $\text{Na}^+$ -Kanäle längerfristig von der Membranaußenseite her. Die Folge: Die Bildung von Aktionspotenzialen wird, je nach zugesetzter Menge des Giftstoffes, erschwert oder aber ganz verhindert. **Lokalanästhetika** (Lidocain, Novocain) binden für Millisekundenbruchteile an Strukturen im Innern offener  $\text{Na}^+$ -Kanäle. Dadurch wird der Kanaleingang jeweils kurzzeitig verschlossen. Es kommt zu einem verminderten „stotternden“  $\text{Na}^+$ -Einstrom. Bei ausreichender Substanzmenge wird so die Bildung von Aktionspotenzialen verhindert.

### **Informationscodierung:**

Aktionspotenziale sind der Transportcode der Nervenzellen. Dabei unterscheiden sich die Aktionspotenziale verschiedener Nervenzellen eines Lebewesens aber kaum voneinander. Sie sind in Form und Amplitude gleich. Das Gehirn erreichen so von den verschiedenen Sinnesorganen stets gleichförmige Aktionspotenziale. Wie ist nun in ihnen die Ausgangsinformation codiert?

Die Information über die Stärke des Ausgangsreizes steckt in der Frequenz der Aktionspotenziale, also der Zahl der Aktionspotenziale pro Sekunde. Es gilt: Je stärker ein Signal, desto schneller folgen die Aktionspotenziale aufeinander, desto größer ist damit die Impulsfrequenz. Man bezeichnet dieses Prinzip der Informationsverschlüsselung als **Frequenzcodierung**.

Die Information über die Dauer des Ausgangsreizes steckt in der Länge des Impulsbildungszeitraumes, das heißt, Aktionspotenziale werden generiert, solange ein Reiz andauert. Schließlich zeigt der Leitungsweg, über den eine Information z.B. das Gehirn erreicht, an, von welcher Stelle des Körpers diese ursprünglich stammt. Spezielle Augennerven, Hörnerven, Geruchsnerve und viele andere spezifische Leitungsbahnen ermöglichen eine genaue Identifizierung des Informationsursprungs. Man bezeichnet dieses Prinzip als **Kanalspezifität**.

## Zusammenfassung

- Ein Aktionspotenzial ist eine kurzzeitige, nach Überschreiten einer bestimmten Auslöseschwelle stets in derselben charakteristischen Form ablaufende Veränderung des Ruhepotenzials einer erregbaren Zelle in den positiven Bereich hinein.
- Seine Form ist bestimmt durch die kombinierte Tätigkeit spannungsabhängiger Ionenkanäle.
- Dabei sind  $\text{Na}^+$ -Kanäle und der durch ihre Öffnung bewirkte  $\text{Na}^+$ -Einstrom für den Potenzialanstieg (Depolarisation) im ersten Abschnitt,  $\text{K}^+$ -Kanäle und der durch ihr Öffnen ermöglichte  $\text{K}^+$ -Ausstrom für die Rückkehr zum Ruhepotenzial (Repolarisation) im zweiten Abschnitt des Aktionspotenzials verantwortlich.
- Aktionspotenziale werden am Axonhügel, am Axon und an der subsynaptischen Membran von Muskelzellen generiert.
- Nach einem Aktionspotenzial ist die Membran für Millisekunden refraktär (unerregbar).
- Aktionspotenziale sind der Transportcode neuronaler Information. Mit ihrer Hilfe werden Informationen im Nervensystem über größere Entfernungen weitergeleitet.
- Die Weiterleitung erfolgt an den Axonen markloser Nervenfasern kontinuierlich, an den Axonen markhaltiger Nervenfasern hingegen saltatorisch (von Schnürring zu Schnürring springend).
- Die Ausgangsinformation ist in der Aktionspotenzialfrequenz und in der Art des benutzten Kanals codiert. (Frequenzcodierung und Kanalspezifität).

## 2.4 Informationsübertragung an Synapsen

**Synapsen** sind die Kontaktstellen zwischen einer Nervenzelle und einer nachfolgenden Zelle. An ihnen findet die Übertragung von Erregung von einer Zelle auf eine zweite statt. Die Vielzahl der verschiedenen Synapsen wird untergliedert

- nach der Art des Zellkontaktes; so unterscheidet man Synapsen zwischen zwei Nervenzellen (interneuronale Synapsen) von solchen zwischen einer Nervenzelle und einem Muskel (neuromuskuläre Synapsen; motorische Endplatten) bzw. zwischen einer Nervenzelle und einer Drüse (neuroglanduläre Synapse); zudem gibt es noch Synapsen zwischen Sinneszellen und nachgeschalteten Nervenzellen (Rezeptorsynapsen).
- Nach Art der Erregungsübertragung; so gibt es chemische Synapsen und elektrische Synapsen.
- nach ihrer Funktion; hier unterscheidet man erregende und hemmende Synapsen.

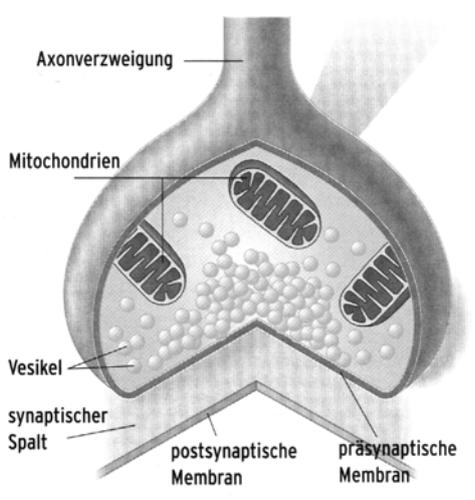
**Chemische Synapsen** sind der am häufigsten vorkommende Synapsentyp. Sie sind stets ähnlich aufgebaut: Eine Axonverzweigung mündet in ein synaptisches Endknöpfchen. Hier endet bei chemischen Synapsen die direkte Weiterleitung des Aktionspotenzials. Ursache dafür ist der etwa 20-40 nm breite synaptische Spalt, der zwischen der Membran des Endknöpfchens (präsynaptische Membran) und der Membran der nachgeschalteten

Empfängerzelle (postsynaptische Membran) liegt. Ein Aktionspotenzial kann diese Lücke nicht überspringen. Soll dennoch Information von einer Nervenzelle zu einer nachgeschalteten Zelle weitergeleitet werden, muss ein Übertragungssystem genutzt werden, das in der Lage ist, den synaptischen Spalt zu überwinden.

Dieses System besteht in einer **doppelten Umschaltung**: Die im Endknöpfchen als elektrisches Signal (Aktionspotenzial) ankommende Information wird hier in ein chemisches Signal umgewandelt, das dann in der Lage ist, den synaptischen Spalt zu überwinden. Erreicht es die Membran der Empfängerzelle, so wird es dort in ein elektrisches Signal zurückverwandelt, das dann an der Membran der Empfängerzelle weitergeleitet werden kann.

Träger des chemischen Signals sind sogenannte **Neurotransmitter** (Überträgerstoffe), die in speziellen membranumhüllten Bläschen, den Vesikeln, im Endknöpfchen gespeichert sind. Sie werden in der Nervenzelle synthetisiert. Zu den klassischen Neurotransmittern gehören Acetylcholin, Adrenalin, Dopamin oder Serotonin. Daneben spielen Peptidtransmitter wie Endorphine und Enkephaline und gasförmige Transmitter wie Stickoxid (NO) eine wichtige Rolle. Besonders viele transmittergefüllte Vesikel gibt es nahe den Aktiven Zonen der präsynaptischen Membran, den Membranabschnitten, an denen Neurotransmitter freigesetzt werden. Die große Zahl an Mitochondrien im Endknöpfchen weist auf den hohen Energieverbrauch der erregungsübertragenden Prozesse hin.

In die postsynaptische Membran eingebettet sind Rezeptoren. An einer bestimmten Stelle dieser Rezeptoren, dem Bindungsort, können Neurotransmitter andocken. Die klassischen Rezeptoren sind mit einem chemisch gesteuerten Ionenkanal gekoppelt, bzw. sind selber ein Ionenkanal, der durch das Andocken geöffnet wird. Neurotransmitter können aber auch mit G-Protein-gekoppelten Rezeptoren interagieren und über einen **second messenger** Ionenkanäle öffnen oder andere intrazelluläre Prozesse auslösen.

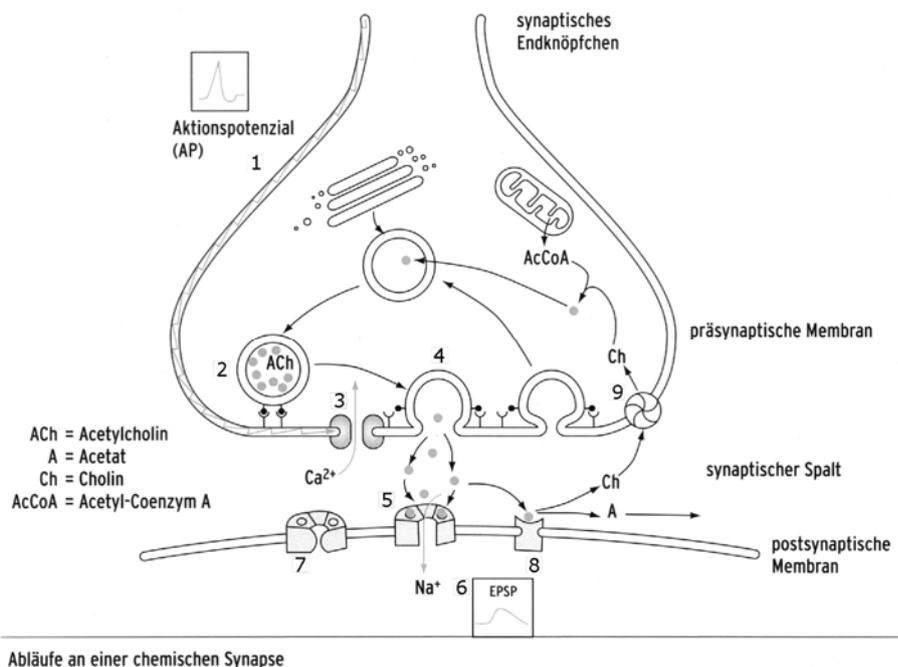


Bau einer Synapse (Schema)

Die **Funktionsweise einer chemischen Synapse** soll nun anhand einer cholinergen Synapse, also einer Synapse, die Acetylcholin als Transmitter nutzt, näher vorgestellt werden (s. nachfolgende Abbildung):

- 1 Ein Aktionspotenzial erreicht das synaptische Endknöpfchen
- 2 In der Aktiven Zone haben transmittergefüllte Vesikel an der präsynaptischen Membran festgemacht. Das Anlagern der Vesikel wird dabei durch das Andocken bestimmter Vesikelproteine an Proteinmoleküle der Zellmembran ermöglicht.
- 3 Die Aktive Zone der präsynaptischen Membran enthält spannungsgesteuerte  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle. Das ankommende Aktionspotenzial führt zu einer Öffnung dieser Kanäle. Calcium-Ionen ( $\text{Ca}^{2+}$ ), die sich in hoher Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit befinden, strömen in das Endknöpfchen.
- 4 Die einströmenden Calcium-Ionen binden an bestimmte Proteine der Vesikelmembran. Dies bewirkt eine Fusion der Vesikel mit der präsynaptischen Membran. Eine Fusionspore entsteht. Durch diese gelangen Neurotransmittermoleküle in den synaptischen Spalt. Es handelt sich bei diesem Vorgang um eine typische **Exocytose**. Die Menge der ausgeschütteten Transmittermoleküle wie auch der Rhythmus der Ausschüttung wird durch die Frequenz der das Endknöpfchen erreichenden Aktionspotenziale bestimmt. Pro Aktionspotenzial wird eine ganz bestimmte Menge an Transmittern freigesetzt. Diese Menge ergibt sich aus dem Zusammenspiel des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms und damit der Fusion von Vesikeln mit der präsynaptischen Membran und der direkt danach anlaufenden Entfernung von Calcium aus dem Endknöpfchen durch Calcium-Pumpen. Sie sitzen in der Membran des Endknöpfchens und transportieren Calcium unter ATP-Verbrauch aus dem Endknöpfchen heraus.
- 5 Neurotransmitter diffundieren durch den synaptischen Spalt. Nach etwa 0,1 Millisekunden erreichen sie die in der postsynaptischen Membran befindlichen chemisch gesteuerten  $\text{Na}^+$ -Kanäle. Diese sind gleichzeitig Ionenkanäle und Rezeptoren. Sie müssten daher vollständig als „Acetylcholin-Rezeptor-Kanäle“ bezeichnet werden. Sie bestehen aus fünf Untereinheiten, von denen zwei Bindungsstellen für Acetylcholin besitzen. Ohne Bindung von Transmittern liegen die Proteinmoleküle des Ionenkanals eng beieinander (7). Der Kanal ist geschlossen. Bindet nun an beide Bindungsstellen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip je ein Acetylcholinmolekül, so bewirkt dies ein Auseinanderweichen der Kanalproteine. Der Ionenkanal öffnet sich. Natrium strömt in die postsynaptische Zelle.
- 6 Der  $\text{Na}^+$ -Einstrom bewirkt eine Depolarisation der postsynaptischen Membran. Es entsteht ein **erregendes postsynaptisches Potenzial (EPSP)**. Dieses ist in seiner Amplitude und Dauer der ausgeschütteten Transmittermenge proportional. Das EPSP wird elektrotonisch unter Abschwächung an der postsynaptischen Membran weitergeleitet. Ist es am Axonhügel überschwellig, so löst es dort die Bildung eines Aktionspotenzials aus. Der Synapsentyp, an dessen postsynaptischer Membran ein EPSP erzeugt wird, heißt **erregende Synapse**.
- 7 Der Ionenkanal schließt sich nach kurzer Zeit wieder, auch wenn weiterhin Transmitter am Rezeptor angelagert sind. Erst nach einer „Erholungsphase“ kann der Kanal durch Anlagerung von Transmittermolekülen erneut geöffnet werden.

- 8 In der Regel löst sich aber Acetylcholin nach etwa einer Millisekunde durch BROWNSche Molekularbewegung wieder vom Rezeptor. Im postsynaptischen Spalt, zum größten Teil an die postsynaptische Membran gebunden, befindet sich in hoher Konzentration das Enzym Acetylcholinesterase. Trifft Acetylcholin auf ein solches Enzymmolekül, so wird es in Cholin und Acetat zerlegt. Beide Spaltprodukte sind nicht mehr in der Lage, die Öffnung der Ionenkanäle zu bewirken. Man bezeichnet diesen Vorgang als **enzymatische Deaktivierung**.
- 9 Cholin wird durch eine spezielle Cholinpumpe wieder in das Endknöpfchen zurücktransportiert (*reuptake*), Acetat diffundiert aus dem synaptischen Spalt. Aus Cholin und Acetyl-Coenzym A (dies entstammt dem mitochondrialen Stoffwechsel) wird mit Hilfe des Enzyms *Cholinacetyltransferase* im Cytoplasma des Endknöpfchens neues Acetylcholin hergestellt. Dieses wird anschließend in leere Vesikel aufgenommen, die durch Recycling der in den Aktiven Zonen fusionierten Vesikel oder aber durch Neubildung durch den Golgi-Apparat entstehen.



Beim Menschen verwenden rund zehn Prozent aller Synapsen des ZNS als Transmitter Acetylcholin. Zudem ist Acetylcholin bei Wirbeltieren Überträgerstoff an allen neuromuskulären Synapsen.

**Neuromuskuläre Synapsen** bei Wirbeltieren (motorische Endplatten) ähneln in Aufbau wie Funktionsweise der zuvor beschriebenen Synapse zwischen zwei Nervenzellen. Doch müssen bei ihnen bezüglich der Erregungsweiterleitung

drei Besonderheiten angemerkt werden:

- Das durch Öffnung von  $\text{Na}^+$ -Kanälen an der Muskelfasermembran ausgelöste EPSP wird als **Endplattenpotenzial** bezeichnet.
- Das Endplattenpotenzial bewirkt die Bildung eines Muskel-Aktionspotenzials, das über spezielle Strukturen (T-Tubuli) tief in die Muskelfaser geleitet wird.
- Hier führt das Aktionspotenzial dazu, dass aus einem speziellen intrazellulären Calcium-Speicher, dem sarkoplasmatischen Reticulum, Calcium-Ionen freigesetzt werden. Diese setzen die Muskelkontraktion in Gang.

**Cholinerge Synapsen** können in vielerlei Hinsicht als typische chemische Synapsen gelten. Neben ihnen gibt es aber eine weitere Reihe chemischer Synapsentypen, die sich von den cholinergen Synapsen insbesondere in vier Punkten unterscheiden:

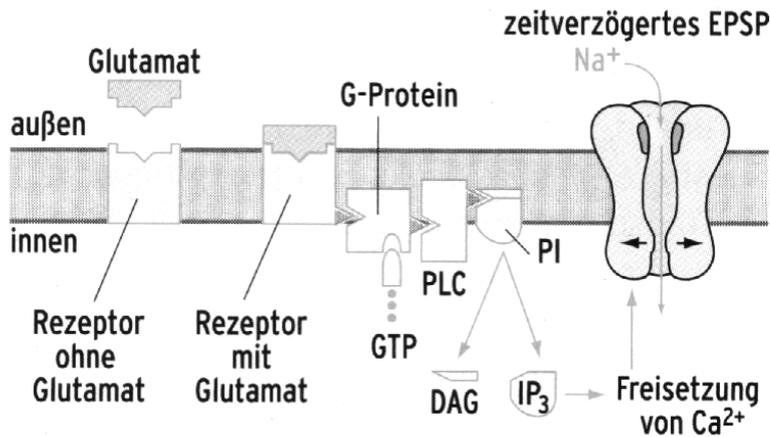
1 In der **Art des verwendeten Transmitters**. So gelangen in anderen Synapsen Aminosäuren (z.B. Glutamat, Glycin), Monoamine (z.B. Adrenalin, Dopamin), Peptide (z.B. Enkephaline, Substanz P) oder Gase (z.B. Stickstoffmonoxid) als Transmitter zum Einsatz.

2 In der **Art der durch den Transmitter bewirkten Öffnung von Ionenkanälen**. Zum einen gibt es die bereits für Acetylcholin beschriebene Form der **direkten Öffnung** von Ionenkanälen in der postsynaptischen Membran (Anlagerung der Neurotransmitter an Rezeptoren, die an einen Ionenkanal gekoppelt sind bzw. selber die Funktion von Kanal-molekülen haben, [Öffnung Ionenkanal]).

Eine zweite Variante ist die indirekte Öffnung der Ionenkanäle. Hierbei setzt der Neurotransmitter eine Kette biochemischer Prozesse in Gang, an deren Ende das Öffnen von Ionenkanälen, aber auch ein ganz anderer Effekt stehen kann. Als typisches Beispiel sei hier die Aktivierung G-Protein-gekoppelter Glutamat-Rezeptoren vorgestellt:

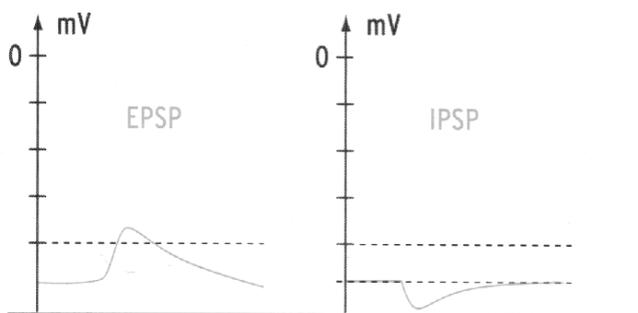
- Glutamat bindet an einen spezifischen, durch die gesamte postsynaptische Membran reichenden, Glutamat-Rezeptor.
- Dadurch wird an der Innenseite der postsynaptischen Membran ein G-Protein aktiviert, welches seinerseits wiederum das in räumlicher Verzahnung mit ihm an der Membranninnenseite lokalisierte Enzym Phospholipase (PLC) aktiviert.
- PLC spaltet das in der Membran liegende PI (Phosphatidylinosin-diphosphat;  $\text{PIP}_2$ ) in die Substanzen DAG und  $\text{IP}_3$ .
- $\text{IP}_3$  diffundiert nun ins Cytoplasma und setzt dort aus dem endoplasmatischen Reticulum (ER) Calcium frei.
- Dieses Calcium kann dann verschiedene Effekte im Zellinnern auslösen, so u.a. die Öffnung von  $\text{Na}^+$ -Kanälen in der postsynaptischen Membran, wodurch es dann - mit merklicher zeitlicher Verzögerung - zur Bildung eines EPSP kommt.

Der Neurotransmitter (hier Glutamat) wird dabei als **first messenger** (primärer Botenstoff), die im Zellinnern produzierte, den eigentlichen Effekt auslösende Substanz (hier  $\text{IP}_3$ ) dagegen als **second messenger** (sekundärer Botenstoff) bezeichnet. Neben  $\text{IP}_3$  und DAG werden u.a. cAMP, Stickstoffmonoxid und Arachidonsäure als synaptische *second messenger* genutzt.



Das indirekte Auslösen eines EPSP an der postsynaptischen Membran über einen G-Protein-gekoppelten Glutamat-Rezeptor

- 3 Je nach Synapsentyp können auch die Art des geöffneten Ionenkanals und der dadurch hervorgerufene Effekt unterschiedlich sein:
- Bestimmte Transmitter bewirken die Öffnung von Na<sup>+</sup>-Kanälen oder von un-spezifischen Kationenkanälen. In diesem Fall kommt es zu einem Na<sup>+</sup> - bzw. generellen Kationeneinstrom in die postsynaptische Zelle. Es entsteht ein **erregendes postsynaptisches Potenzial (EPSP)**. Ist dieses am Axonhügel überschwellig, so löst es hier die Bildung eines Aktionspotenzials aus.
  - Andere Transmitter bewirken die Öffnung von K<sup>+</sup>- oder Cl<sup>-</sup>-Kanälen. Hier kommt es zu einem K<sup>+</sup>-Ausstrom aus der bzw. zu einem Cl<sup>-</sup>-Einstrom in die postsynaptische Zelle. Die Folge ist eine Veränderung des Membranpotenzials in den negativen Bereich, eine Hyperpolarisation. Man bezeichnet das so entstehende Potenzial als **inhibitorisches postsynaptisches Potenzial (IPSP)**. Ein IPSP löst zwar am Axonhügel kein Aktionspotenzial aus, hat aber eine wichtige Funktion im Rahmen der Informationsverarbeitung.



EPSP (links) und IPSP (rechts)

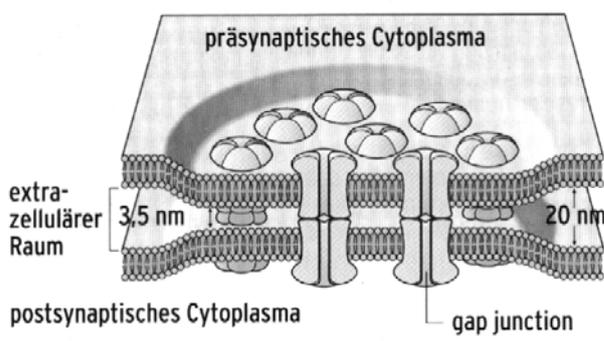
- Eine dritte Gruppe von Transmittern führt die Öffnung von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen herbei. Der dadurch bewirkte Ca<sup>2+</sup>-Einstrom löst neben dem EPSP häufig noch weitere Effekte aus. (z.B. Aktivierung von Enzymen oder Genen). Auf diese Weise können deutliche Strukturveränderungen an der Postsynapse hervorgerufen werden, wie man sie z.B. bei Lernprozessen beobachten kann.

Postsynaptische Potenziale bilden in ihrer Amplitude die Stärke und Dauer des Ausgangsreizes ab. Man bezeichnet sie daher als **amplitudenmoduliert**. Dabei ist aber nicht bei jedem Transmitter festge-

legt, welchen Kanaltyp er zu öffnen vermag. So gibt es Transmitter, die je nach Öffnungszelle die Öffnung unterschiedlicher Ionenkanäle bewirken können.

- 4 Die Inaktivierung des Transmitters erfolgt je nach Synapsentyp unterschiedlich. Meist kommt es nicht zu einer enzymatischen Spaltung der Neurotransmitter im synaptischen Spalt. Der Normalfall ist vielmehr die rasche Wiederaufnahme des intakten Neurotransmitters in das Endknöpfchen durch ATP-verbrauchende Transmitterpumpen (*reuptake*). Auf diese Weise spart sich die Nervenzelle den oftmals gegenüber dem *reuptake* noch energiezehrenderen Neuaufbau der Transmittermoleküle.

Neben chemischen Synapsen gibt es auch elektrische Synapsen. Bei elektrischen Synapsen liegen die Membranen der prä- und der postsynaptischen Zelle sehr eng beieinander. Porenbildende Proteinkomplexe (*gap junctions*) verbinden das Plasma beider Zellen miteinander. So ist ein direkter Stromfluss (Ionenfluss), aber auch ein Austausch kleinerer Moleküle zwischen beiden Zellen möglich.

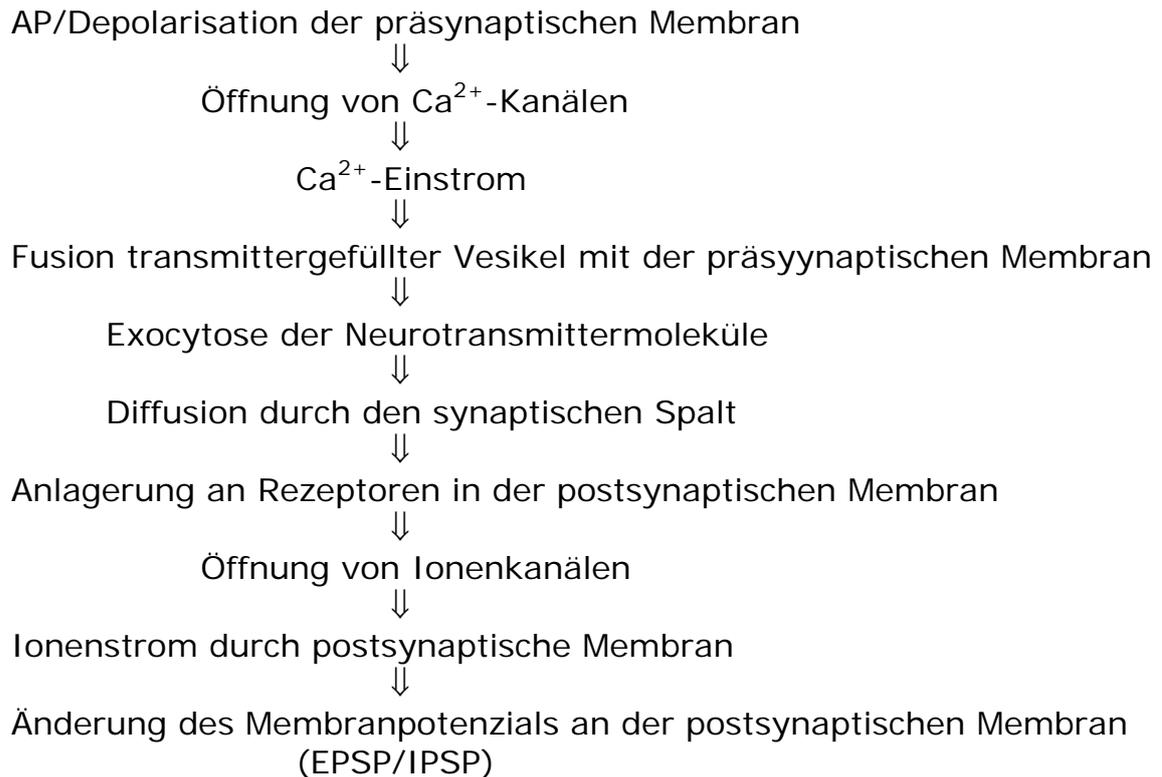


Elektrische Synapse

Elektrische Synapsen kommen daher ohne Neurotransmitter aus. Sie arbeiten praktisch verzögerungsfrei und damit schneller als chemische Synapsen. Elektrische Synapsen kommen deshalb überall dort vor, wo schnelle Reizleitung notwendig ist (z.B. beim Lidschlussreflex) oder die Aktivitäten ganzer Zellgruppen synchronisiert werden sollen. Die Erregungsübertragung kann hier in beiden Richtungen erfolgen (bidirektional). Ein Nachteil elektrischer Synapsen ist aber die fehlende Möglichkeit der Feinregulation.

### Zusammenfassung

- Synapsen sind die Kontaktstellen zwischen Neuron und nachfolgender Zelle.
- Sie bestehen aus drei Teilen: der Präsynapse (synaptisches Endknöpfchen), der Postsynapse (nachgeschaltete Zelle) und dem zwischen beiden Strukturen gelegenen synaptischen Spalt.
- An chemischen Synapsen findet die Weiterleitung der Erregung wie folgt statt:



- Die Öffnung der Ionenkanäle erfolgt direkt oder indirekt (über *second messenger*).
- Die Transmitter werden durch *reuptake* rasch aus dem synaptischen Spalt entfernt (z.T. nach vorheriger enzymatischer Deaktivierung)
- Im Endknöpfchen erfolgt dann Recycling und Neubefüllung der Vesikel.
- Neben chemischen gibt es auch elektrische Synapsen. Unterschiede zwischen beiden sind:

	chemische Synapse	elektrische Synapse
Membranabstand	20-40 nm	3,5 nm
Übertragungsmodus	Neurotransmitter	Ionenfluss
Übertragungsverzögerung	ca. 1-5 ms	keine
Signalübertragung	in eine Richtung	bidirektional