

Nervenmodelle, VO

Ao.Univ.Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Dr.rer.nat. Frank Rattay

erstellt von: Michael Hofbauer

Inhaltsverzeichnis

1	Prolog	2
2	Das Nervensystem	3
2.1	Der Aufbau der Nervenzelle	4
2.2	Das Aktionspotential	5
2.3	Die Ionenkanäle	6
2.4	Eigenschaften von Nervenzellen	7
3	Konzentrationsabhängige Gleichungen	8
3.1	Die Nernst Gleichung	8
3.2	Die Goldman Gleichung	9
4	Elektrische Netzwerke für Zellmembranen	11
4.1	Die Zeitkonstante	12
5	Das Hodgkin-Huxley Modell	13
5.1	Das Space Clamp Experiment	13
5.2	Die Hodgkin-Huxley Gleichungen	14

1 Prolog

„*Geh mir nicht auf die Nerven...*“, so lautet eine von uns allen oft formulierte Warnung. In erster Instanz nimmt man das wörtliche Gewicht dieses Satzes locker hin. Erst bei näherer Betrachtung des Nervengewebes und seiner Zellen wird man sich der verherenden Auswirkungen dieses ‚Nervengehens‘ überhaupt bewußt.

Die Vorlesung umfasst jedoch nur die **Grundlagen** der Nervenmodellierung. Es soll ein guter Überblick über die einzelne Zelle bis hin zu angewandten Stimulationsmethoden vermittelt werden. Auf Grund der zeitlichen Beschränkung und des breitgefächerten Themenbereiches, verweisen wir den Besucher auch auf andere **biomedizinische Vorlesungen** der **TU-Wien** hin.

- <http://info.tuwien.ac.at/tubiomed/>

Der Verfasser dieses Skripts maturierte genau beim Wechsel der alten zur neuen deutschen Rechtschreibung. Mögliche Rechtschreibfehler sind ungewollt. Die eckigen Klammern weisen auf die Seitennummer(n) der jeweiligen Abbildung hin.

Kontakt des Vortragenden:

Ao.Univ.Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Dr.rer.nat. Frank Rattay
Vienna University of Technology
Wiedner Hauptstr. 8-10/101
A-1040 Vienna Austria
phone: +43-1-58801-10114
fax: +43-58801-10199
email: frank.rattay@tuwien.ac.at

2 Das Nervensystem

Um Modellierungen einer Nervenzelle vorzunehmen müssen wir zuerst verstehen wie eine Nervenzelle (=Neuron)[S.1,S.3,S.9] aufgebaut ist und wie sie funktioniert.

Die Gesamtheit des Nervengewebes des Menschen wird als Nervensystem bezeichnet, das wiederum aus vielen Milliarden Nervenzellen besteht. Allein im Gehirn arbeiten ca. 10^{10} Neuronen. Seine Aufgabe besteht in der Erfassung, Speicherung, Verarbeitung und Weiterleitung von Information. Gegliedert wird es in das zentrale und periphere Nervensystem. Zum zentralen Nervensystem (=ZNS) gehören die übergeordneten Zentren des Gehirns und das Rückenmark. Die Spinalnerven und alle außerhalb des ZNS gelegenen Nervenzellen zählt man zum peripheren Nervensystem. Der direkte Zugriff auf das ZNS von außen, ist in humaner Art und Weise nicht möglich. Reize wie angenehme Hautkontakte oder qualvolle Schläge gelangen über das periphere Nervensystem zum Zentralen. Schmerz wird etwa erst durch Verarbeitung im Hirn als solcher empfunden. Fügt man einer bestimmten Körperstelle Schmerzen zu und durchtrennt man vorher, im rein theoretischen Sinne, die Nervenzellen dieser Stelle mit dem Gehirn, wird man kein Schmerzgefühl verspüren. Selbes gilt natürlich für alle anderen Empfindungen auch.

Weiters unterscheidet man zwischen dem somatischen und dem vegetativen Nervensystem. Das somatische Nervensystem wird direkt durch das Bewusstsein beeinflusst, z.B.: Die Bewegung von Muskeln. Im Gegenteil dazu das vegetative Nervensystem, dass durch den Willen nur schwer beeinflusst werden kann. Es kontrolliert und regelt z.B. innere Organe. Diese Wirkungen passieren durch das fungieren einzelner Neuronen. Grob unterscheidet man afferente und efferente Neuronen. Afferente Neuronen leiten Impulse vom Gehirn ab, hin zu körperlichen Funktionen, wie z.B. Muskeln. Efferente Neuronen leiten Impulse an das Gehirn, wie z.B. Schmerz.

Die einzelnen Impulse werden als Aktionspotentiale bezeichnet. Die Anzahl der übertragenen Aktionspotentiale hängt u.a. davon ab wie lange und mit welcher Intensität eine Stimulation erfolgt.

Doch auch Neurone müssen versorgt und geschützt werden. Diese Aufgabe übernimmt der zweite Zelltyp, die sogenannten: Glia- oder Stützzellen. Etwas genauer werden jedoch, nur die Schwannschen Zellen[S.1] behandelt, weil sie die besonders gute Impulsleitfähigkeit von Neuronen ermöglichen.

2.1 Der Aufbau der Nervenzelle

Ein Neuron besteht aus einem Zellkörper (=Soma) und Zellfortsätzen. Die zwei wesentlichen Bestandteile des Zellkörpers sind der Zellkern und das Zytoplasma mit den Zellorganellen. Hier findet die Eiweißsynthese und der gesamte Zellstoffwechsel statt. Die zwei hauptverantwortlichen Organellen dafür sind das endoplasmatische Retikulum und die Mitochondrien. Das endoplasmatische Retikulum ist verantwortlich für die Eiweißsynthese, die Mitochondrien für die Energiegewinnung. Der Zellkörper ist essentiell für das Überleben der Zellfortsätze. Ohne Verbindung zum Zellkörper würden die Zellfortsätze absterben. Die Fortsätze der Zelle heißen Dendriten und Axone.

Die Dendriten (*δέυδρον, το (griech.) – Baum, der*) sind oft 5000 oder sogar mehr Ausstülpungen des Zytoplasmas. Sie dienen zur Aufnahme von Erregungsimpulsen aus benachbarten Neuronen und leiten diese an den Zellkörper weiter. Die meisten Nervenzellen haben viele Dendriten aber nur ein Axon.

Das Axon entspringt dem Zytoplasma als kabelartiger Fortsatz und teilt sich am Ende in mehrere Endverzweigungen auf. An den Endstellen sitzen die sogenannten Synapsen. Sie sind zuständig für die Übertragung von Aktionspotentialen von einem Neuron zum anderen. Angemerkt sei, dass Synapsen auch zwischen dem Axon und anderen Zielzellen, sitzen. Zusätzlich besitzt jede Nervenzelle eine Zellmembran[S.6], aufgebaut aus einer molekularen Doppelschicht. Sie dient u.a. zum Schutz, kann jedoch nicht vollkommene Sicherheit bieten (vgl. Fetthaut auf einer Rindssuppe: Sie ist zwar schwer vollkommen zu zerteilen, aber man kann kein Gewicht auf ihr aufhängen).

Neuronen sind in einer Flüssigkeit eingelegt. Die Zellmembran verhindert die Durchmischung von innerer und äußerer Zellflüssigkeit. Sie grenzt die Zelle eigenständig ab. Eingebettet in die Zellmembran sind die Ionenkanäle. Sie regeln das Verhältniss zwischen innerer und äußerer Zellflüssigkeit.

2.2 Das Aktionspotential

Damit ein Aktionspotential (=Impuls), gewissermassen eine Informationsübertragung, zustande kommt benötigt das Neuron eine Spannungsveränderung.

Die Grundspannung einer Nervenzelle, die durch die Konzentration der inneren und äußeren Zellflüssigkeit entsteht, beträgt -70 mV . Um ein Aktionspotential zu erreichen benötigt die Zelle eine Spannung von zirka 20 mV . Man spricht dann vom sogenannten *threshold*. Als Spannungsinput dienen die Synapsen an den Dendriten und der Zellkörper. Das Aktionspotential entsteht dabei nach dem ‚Alles oder Nichts‘ Prinzip. Die Inputs aller Dendriten werden dabei aufsummiert und beim Erreichen der 20 mV Anhebung entsteht ein Aktionspotential. Liegt der Gesamtinput knapp unter dieser Schwellspannung passiert nichts.

Bevor das Aktionspotential die Endsynapse des Neurons erreicht und erfolgreich weiterübertragen werden kann muß es sich, entlang des Axons, bis dahin fortpflanzen.

Um eine derartige Fortpflanzung zu erreichen muß sich logischerweise das Spannungsverhältniss der Zelle ändern. Das bewirken natürlich die vorher erwähnten Ionenkanäle. Sie öffnen sich jedoch nur bei Erreichen der 20 mV . Durch das sukzessive Öffnen eines Ionenkanals nach dem anderen pflanzt sich unser Aktionspotential fort. Durch diesen Mechanismus geht ein Impuls auf natürlichem Wege nicht verloren.

Am Ende des Axons sitzen bis zu 200000 Synapsen. Dort angekommen, will sich das Aktionspotential auf das nächste Neuron übertragen. Diese Übertragung beginnt in den präsynaptischen Endknöpfen, ist von chemischer Natur und wird Diffusion genannt. Dort sitzen die Vesikel (bläschenartige Gebilde), die den Neurotransmitter (=Botenstoff), zur synaptischen Übertragung beinhalten und bei Ankunft des Aktionspotentials ausschütten.

Anders als ursprünglich vermutet ‚picken‘ die Synapsen nicht an den Dendriten der folgenden Nervenzelle sondern ‚schweben‘ geisterhaft über ihnen. Der Abstand zwischen Synapse und Nervenzelle wird als synaptischer Spalt bezeichnet und ist nur 20 nm breit. Deshalb ist die Übertragung für das menschliche Auge, selbst durch hochauflösende Mikroskope, nicht sichtbar. Da vorher von Spannungsverhältnissen zwischen der intra und extrazellulären Flüssigkeit berichtet wurde leitet sich davon ab, dass die Zellmembran die Eigenschaften eines Kondensators hat. Ein Stück Zellmembran hat eine konstante Kapazität von $1\text{ }\mu\text{F}/\text{cm}^2$ und einen nicht konstanten Widerstand von $1 - 50\text{ k}\Omega/\text{cm}^2$.

2.3 Die Ionenkanäle

In den vorigen Abschnitten erwähnten wir die Fortpflanzung eines Aktionspotentials entlang eines Axons. Da bekanntlich Fortpflanzung kein punktuell dauernder Vorgang ist, folgt daraus, dass die Spannungsverteilung einer Nervenzelle bei Stimulation nicht überall dieselbe sein kann. Zur Verdeutlichung kann man sich eine, in Sibirien haltende, Wiener Strassenbahn vorstellen in der vorne und hinten jeweils eine nackte Person sitzt. Nach dem Öffnen der Vordertür wird der Person die unmittelbar vorne bei der Tür sitzt schnell kalt werden, während die Person im hinteren Abschnitt des Waggons erst später den deutlichen Kälteunterschied merken wird. Dies sei auch eine Andeutung auf die schnelle Ausbreitung von Aktionspotentialen. Sie erreichen eine Ausbreitungsgeschwindigkeit von 120 m/s .

Schuld daran sind die Ionenkanäle. Grundsätzlich unterscheidet man zwei Sorten von Ionenkanälen: Natrium und Kalium Ionenkanäle. Wohl vorbemerkt sei, dass die Konzentration von Natriumionen im Äußeren der Zelle größer ist als die von Kaliumionen. Das Gegenteil ist im Zellinneren der Fall. Bei Stimulation kommt es also zu einer Konzentrationsänderung zwischen den Kalium- und Natriumionen. Die jeweiligen Ionenkanäle verhalten sich aber beim Öffnen und Schließen alle unterschiedlich. Sie sind mit einer stochastischen Eigenschaft versehen die uns vorerst im Ungewissen über ihre Aufgaben läßt. Zusätzlich dazu öffnen sie sich zeitverzögert. Es ist also beim Zustandekommen eines Aktionspotentials nicht festzustellen, weder a priori noch a posteriori (*warum?*), welche Ionenkanäle aktiviert werden. Die uns beschäftigenden Fragen sind nun: Warum gehen Ionenkanäle auf ? Wie lange kann/soll der Ionenkanal offen bleiben ? Wann soll er von alleine wieder zumachen ? Der englische Fachausdruck umfasst diese Fragen im Wort ‚Gate-Mechanismus‘. Ohne uns dadurch entmutigen zu lassen stechen wir weiter in das Abenteuer Nervenmodellierung vor.

2.4 Eigenschaften von Nervenzellen

Wir unterscheiden prinzipiell zwischen myelierten und unmyelierten Bereichen der Nervenzellen. Man nennt einen Abschnitt myeliert, falls er von speziellen schlauchartigen Gliazellen umgeben wird, den sogenannten Schwannschen Zellen. Sie dienen zur Isolation und Schutz. Eine Nervenzelle heißt unmyeliert falls sie nicht myeliert ist, also ohne einer Umhüllung einer Schwannschen Zelle. Allgemein wird jedes über $1\ \mu m$ dicke Wirbeltier-Axon einer peripheren Nervenzelle von einer Schwannschen Zelle umgeben. Diese Nervenzellteile bezeichnet man auch oft als Nervenfasern. Im Querschnitt haben sie Ähnlichkeit mit einem isolierten Draht. Allerdings ist nicht die ganze Axonoberfläche myeliert. Es gibt kleine Teilabschnitte, namens Ranviersche Schnürringe, in denen das Axonmembran direkten Kontakt mit der extrazellulären Flüssigkeit hat. Myelierte Zellen leiten besser als unmyelierte. Grund dafür ist, dass in den isolierten Bereichen nur wenig von der Membranspannung verloren geht und in den Ranvierschen Schnürringen, das Signal verstärkt wird. Das Aktionspotential hüpfte also von einem Schnürring zum nächsten. Die Signalverstärkung erfolgt durch die große Anzahl von Ionenkanälen die in den Ranvierschen Schnürringen vorhanden sind. Weiters ist die Fortpflanzungsgeschwindigkeit auf Grund der größeren Faserdicke höher. Das Soma des Cochlearnervs (im Ohr gelegen) ist der einzig unmyelierte Teil einer peripheren Nervenzelle. Hier gibt es eine Zeitverzögerung der Aktionspotentials, weil eine Große Menge an Stimulationsenergie verloren geht. Im Gegensatz zum Menschen haben Tiere ein myeliertes Soma.

3 Konzentrationsabhängige Gleichungen

3.1 Die Nernst Gleichung

Zum Verständnis der Zellmembranspannung eröffnet uns die Nernst Gleichung[S.7] einen ersten Zugang.

Sie beschreibt die Spannung einer Zellmembran unter dem Einfluß nur einer Ionenart. Nernsts Idee war die elektrische Arbeit die man benötigt um n Mole¹ von Ionen von der Konzentration c_1 in die Konzentration c_2 zu bringen, mit der osmotischen Arbeit die man benötigt um diese Ionen vom Volumen V_1 in das Volumen V_2 zu komprimieren, gleich zu setzen. Die Ionen unterliegen dabei den Gesetzen der Gasdynamik.

Um nun das Volumen dV zu komprimieren benötigen wir die Arbeit $dW = p.dV$, wobei p der Druck ist.

Die Arbeit ergibt sich durch folgendes Integral:

$$W_{osmotisch} = - \int_{V_1}^{V_2} p dV \quad (1)$$

Nach einsetzen von $p.V = n.R.T$ in (1), wobei $R = 8.31111441 J/(mol.K)$ (Gas Konstante) und T die absolute Temperatur ist, erhält man:

$$W_{osmotisch} = - \int_{V_1}^{V_2} \frac{n.R.T}{V} dV = -n.R.T.ln \frac{V_2}{V_1} \quad (2)$$

Bekanntlich erhält man die Konzentration aus der Division von Menge durch Volumen, sprich: $c_1 = \frac{n}{V_1}$ bzw. $c_2 = \frac{n}{V_2}$, darauf folgt:

$$W_{osmotisch} = n.R.T.ln \frac{c_2}{c_1} \quad (3)$$

Die elektrische Arbeit die man benötigt um die Ladung Q gegen die Spannung V zu bewegen erhält man aus deren Produkt,

$$W_{elektrisch} = Q.V \quad (4)$$

¹Eine Mole von Ionen besteht aus $6.0225.10^{23}$ Molekülen

Die Faraday Konstante $F = 9.64845 \cdot 10^4 \text{ C/mol}$ gibt die Ladung pro Mol an. Durch

$$Q = n \cdot z \cdot F, \quad (5)$$

wobei z die Valenz der verwendeten Ionengruppe bedeutet (für Na^+ -Ionen ist $z = 1$), erhält man:

$$W_{elektrisch} = n \cdot z \cdot F \cdot E \quad (6)$$

Durch Gleichsetzen von $W_{osmotisch}$ und $W_{elektrisch}$ resultiert die Nernst Gleichung, für die Spannung über eine Membran:

$$V = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{c_2}{c_1} \quad (7)$$

Bei Raumtemperatur beläuft sich der Faktor $\frac{R \cdot T}{F}$ auf ca. 25 mV .

3.2 Die Goldman Gleichung

Neben Natrium- und Kaliumionen existieren auch eine Reihe weiterer Ionengruppen, wie z.B.: Chlorionen. In offensichtlicher Folge werden diese Gruppen in verschiedener Abwägigkeit die Spannung einer Membran beeinflussen. 1943 postulierte Goldman[S.7] seine ‚constant field theory‘. Die Theorie beruht auf folgende Annahmen:

1. Ionen bewegen sich in der Membran, unter dem Einfluß von elektrischen Feldern und Konzentrationsgradienten, genauso wie sie es in freien Lösungen machen würden.
2. Die Ionenkonzentration am Rand der Membran ist proportional zu der in einer angrenzenden wässrigen Lösung.
3. Der Gradient des elektrischen Potentials ist konstant innerhalb der Membran.

Mit diesen Voraussetzungen erhält man die Goldman Gleichung, die uns erlaubt die Spannung der Membran zu berechnen:

$$V = \frac{R \cdot T}{F} \ln \frac{P_K [K]_o + P_{Na} [Na]_o + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_o} \quad (8)$$

$[K]_i, [Na]_i, [Cl]_i$	Ionenkonzentrationen innerhalb der Membran
$[K]_o, [Na]_o, [Cl]_o$	Ionenkonzentrationen außerhalb der Membran
P_K, P_{Na}, P_{Cl}	Permeabilität (Durchlässigkeit) [cm/sec]

Um Permeabilitäten zu berechnen bedient man sich folgender Formel:

$$P_i = \frac{u \cdot \beta \cdot R \cdot T}{\alpha \cdot F}, \quad i = K, Na, Cl \quad (9)$$

u Mobilität des Ions innerhalb der Membran

β Partitionskoeffizient zwischen der Membran und der wässrigen Lösung

α Dicke der Membran

Die Ruhespannung der Membran berechnet sich nach der Goldman Gleichung folgendermaßen²:

$$V = 58 \log \frac{10 + (0.03)460 + (0.1)40}{400 + (0.03)50 + (0.1)540} = -70 \text{ mV} \quad (10)$$

²Als Vorlage diente das Tintenfischaxon des Hodgkin-Huxley Experimentes. Hier gilt:
 $P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1 : 0.03 : 0.1$

4 Elektrische Netzwerke für Zellmembranen

Für den Aufbau eines elektrischen Netzwerkes[S.8] für Zellmembranen gilt es Begriffe wie: Spannung, Stromstärke, Widerstand, etc. sinnvoll zu verknüpfen.

Im Gegensatz zur konstanten Kapazität der Zellmembran, die auf Grund ihrer lipiden Doppelschicht mit $2 \mu F/cm^2$ angenommen werden kann, variiert ihr Widerstand, wegen der hohen Sensitivität des Öffnungsmechanismus der Ionenkanäle, sehr stark nämlich zwischen $1 - 50 k\Omega/cm^2$. In der Ruhelage beläuft sie sich auf $2 k\Omega/cm^2$.

Unsere Motivation ist es einerseits Voraussetzungen zu finden womit eine konstant gehaltene Membranspannung erzeugt werden kann, andererseits Bedingungen zu erforschen um einen unwillkürlich andauerenden Stromimpuls zu generieren. Wir definieren die Membranspannung V als Differenz des inneren vom äußeren elektrischen Potentials,

$$V = V_i - V_e \quad (11)$$

Zuerst versuchen wir einen $1 ms$ langen Stromimpuls mit einer Stärke von $1 \mu A$ durch eine Teilfläche von $1 cm^2$ durchlaufen zu lassen. Im ersten Modell wird dabei die Membran als ohm'scher Widerstand modelliert. Wir benützendas Ohm'sche Gesetz (Spannung = Widerstand mal Stromstärke)

$$V = R.I. \quad (12)$$

Erstes einsetzen zeigt, dass eine Spannung von $V = 2 k\Omega \cdot 1 \mu A = 2 mV$ benötigt wird um den gewünschten Stromimpuls zu erlangen.

Im zweiten Modell beziehen wir uns nur auf die Kapazität der Zellmembran. Sie wird also als Kondensator modelliert. Dabei gibt uns die Stromstärke an wieviele Ladungen pro Zeiteinheit durch die Zellmembran fließen.

$$I = I_C = \frac{dQ}{dt} = C \cdot \frac{dV}{dt} \quad (13)$$

Das Gefälle der Spannung während des Impulses ist konstant und wir erhalten: $\frac{dV}{dt} = \frac{1 \mu A}{1 \mu F} = 1 mV/ms$.

Zur Vollständigkeit unseres Modells gelangen wir falls wir die beiden vorhergehenden miteinander vereinigen. Wir sehen die Teilfläche der Membran also als Stromkreis mit einem Widerstand, Kondensator und einer kapazitiven Stromquelle an und erhalten:

$$I = I_R + I_C = \frac{V}{R} + C \cdot \frac{dV}{dt} \quad (14)$$

und berechnen uns aus der sich durch Umformungen ergebenden Differentialgleichung

$$\frac{dV}{dt} = -\frac{V}{RC} + \frac{I}{C} \quad (15)$$

die Spannung der Zellmembran

$$V = RI \cdot (1 - e^{-\frac{t}{RC}}), \quad 0 < t < t_{Impuls}. \quad (16)$$

Augenscheinlich wird sofort, dass bei sehr kurzer Dauer, selbst bei sehr hoher Stromstärke, kein Mindestimpuls von 20 mV , der für die Erzeugung eines Aktionspotentials benötigt wird, zustande kommt. Noch wichtiger als diese Erkenntnis ist, dass Spannung und Strom in einem nicht linearen Verhältnis stehen. Für eine konstante Spannung benötigen wir also einen nicht konstanten Strom und umgekehrt.

4.1 Die Zeitkonstante

Hält man den Stimulusstrom I konstant ergibt sich für die Spannung V in einer konkaven Kurve mit exponentiellem Abklang. Die Zeitkonstante, üblicherweise mit τ bezeichnet, errechnet sich folgendermaßen: Man lege eine im Anfangspunkt $t = 0$ startende Tangente an die Kurve $f : t \rightarrow f(t)(= V)$ und schneide diese mit der durch das max von f erzeugte konstante Funktion $g : t \rightarrow g(t)(= \max f)$. Die Länge der Strecke von $t_{Anfangspunkt}$ bis $t_{Schnittpunkt}$ nennt man den Wert der Zeitkonstanten τ . Von Interesse ist die Interpretation dieser Zeitkonstanten [S.15, siehe Graph von $(x, V(x))$ und $(t, V(t))$].

Die Information die über die übertragenen Aktionspotentiale übermittelt wird, definiert sich durch die Anzahl der Aktionspotentiale, die in einer bestimmten Zeit übertragen werden. Durch Zeichnung einer feinskalierten Zeitachsen auf der jeder Zeitpunkt in dem ein Aktionspotential auftritt markiert wird erhält man eine Übersetzung von binärer Codierung. Information kann also als binärer Code interpretiert werden. Die minimale Zeit die vergeht bis ein nächstes Aktionspotential abgefeuert werden kann nennt sich absolute Refraktärzeit. Bei kleiner Zeitkonstante folgt, dass die Funktion der Spannung rasch ans Maximum steigt und dadurch schneller in ihren Ruhezustand gelangt, woraus wiederum folgt, dass das nächste Aktionspotential entstehen kann. Aus einer kleinen Zeitkonstanten der Zellmembran folgt eine kleine absolute Refraktärzeit und vice versa.

5 Das Hodgkin-Huxley Modell

Die Nobelpreisträger Sir Alan Lloyd Hodgkin und Sir Andrew Fielding Huxley gelten als die Väter der Neurobiologie. Ihre Arbeit *„A Quantitative Description of Membrane Current and its Application to Conduction and Excitation in Nerve“*, in der sie zum ersten Mal den Gating-Mechanismus der Ionenkanäle beschreiben der bei der Übertragung von Spikes, englisches Wort für Aktionspotentiale, benötigt wird, ist die meist publizierte Arbeit auf der ganzen Welt. Die mathematische Beschreibung des Gating-Mechanismus[S.11] gelang ihnen beim *„Space Clamp Experiment“* 1952[S.10].

5.1 Das Space Clamp Experiment

In diesem Experiment legten Hodgkin und Huxley eine Tintenfischfaser in eine Flüssigkeit aus einem Natrium, Kalium, Chlor Gemisch ein um durch Stimulationsversuche, das Prinzip des Nervenerregungsmechanismus zu erkennen. Der Name dieser speziellen Flüssigkeit lautet auch *Ringer'sche Flüssigkeit*. Sie ersetzt in diesem Fall die extrazelluläre Flüssigkeit. Es werden nun zwei unisolierte Drahtelektroden der Länge nach in das auf beiden Enden abgebundene Tintenfischaxon eingeführt. Die eine wurde zur Stimulation, die andere zur Messung, verwendet. Um eine konstante Sollspannung zu erreichen wurde ein Stromgenerator, mit Hilfe der Messelektrode, gesteuert. Der benötigte Stimulusstrom weicht essentiell von der konstanten Form ab, die eine ‚technische Membran‘ mit konstanter Kapazität und konstantem Ohmschen Widerstand hat. Der Ohm'sche Stromanteil fließt durch die Ionenkanäle und besteht aus I_{Na} (Natriumstrom), I_K (Kaliumstrom) und I_L (Leckstrom). Der Leckstrom bedeutet eine Zusammenfassung der anderen Ionentypen zu einem Stromanteil. Das HH-Modell beschränkt sich also auf die zwei wesentlichen Ionenströme induziert durch die Na^+ - und K^+ -Ionen und einem kleinen Leckstromanteil.

$$I = I_{Na} + I_K + I_L. \quad (17)$$

Um eine genaue Bestimmung der Ionenströme zu erhalten bestimmten Hodgkin und Huxley stochastische Größen m , n und h um den Gating-Mechanismus der Ionenkanäle zu simulieren. Die Ionenströme hängen dabei von einer maximalen Leitfähigkeitskonstanten ihres Ionentyps, der Spannung und einer stochistischen Größe in folgender Weise ab.

$$I_{Na} = g_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - V_{Na}) \quad (18)$$

$$I_K = g_K \cdot n^4 \cdot (V - V_K) \quad (19)$$

$$I_L = g_L \cdot (V - V_L) \quad (20)$$

5.2 Die Hodgkin-Huxley Gleichungen

Ersetzen des Quotienten $-\frac{V}{RC}$ in Gleichung (15) durch (17) und Angabe der drei Differentialgleichungen der stochastischen Größen ergibt die Hodgkin-Huxley Gleichungen:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{[-g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) - g_L(V - V_L) + I]}{C} \quad (21)$$

$$\frac{dm}{dt} = [-(\alpha_m + \beta_m) \cdot m + \alpha_m] \cdot k \quad (22)$$

$$\frac{dn}{dt} = [-(\alpha_n + \beta_n) \cdot n + \alpha_n] \cdot k \quad (23)$$

$$\frac{dh}{dt} = [-(\alpha_h + \beta_h) \cdot h + \alpha_h] \cdot k \quad (24)$$

mit dem Temperaturkoeffizient k

$$k = 3^{0.1T - 0.63} \quad (25)$$

und den empirisch bestimmten Koeffizienten durch das „*Space Clamp Experiment*“ α und β :

$$\alpha_m = \frac{(2.5 - 0.1V)}{e^{(2.5 - 0.1V)} - 1} \quad (26)$$

$$\beta_m = 4 \cdot e^{-\frac{V}{18}} \quad (27)$$

$$\alpha_n = \frac{(1 - 0.1V)}{10 \cdot e^{(1 - 0.1V)} - 1} \quad (28)$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot e^{-\frac{V}{80}} \quad (29)$$

$$\alpha_h = 0.07 \cdot e^{-\frac{V}{80}} \quad (30)$$

$$\beta_h = \frac{1}{(e^{(3 - 0.1V)} + 1)} \quad (31)$$