

Die approbierte Originalversion dieser Diplom-/Masterarbeit ist an der Hauptbibliothek der Technischen Universität Wien aufgestellt (<http://www.ub.tuwien.ac.at>).

The approved original version of this diploma or master thesis is available at the main library of the Vienna University of Technology (<http://www.ub.tuwien.ac.at/englweb/>).



TECHNISCHE  
UNIVERSITÄT  
WIEN

Vienna University of Technology

## D I P L O M A R B E I T

# Vergleich dreier für die Erregungsleitung myelinisierter Axone adaptierter Modelle

ausgeführt am Institut für  
Analysis and Scientific Computing  
der Technischen Universität Wien

unter Anleitung von Ao.Univ.Prof. Dipl.-Ing. DDDr. Frank Rattay

durch  
Evelyn Anninger  
Hausgrundweg 33/1/8  
1220 Wien

## **Danksagung**

Ich möchte mich vor allem bei Prof Frank Rattay für seine Betreuung bei der Ausführung dieser Arbeit bedanken.

Weiters bedanke ich mich bei meinen beiden Studienkollegen, DI Julia Hofecker und DI Reimar Madzak, die nicht zuletzt durch zahlreiche Diskussionen eine große Hilfe waren.

Spezieller Dank geht an meine Familie, die mich während meiner gesamten Studienzzeit stets unterstützt hat.

## Zusammenfassung

Seit dem Ende des 18. Jahrhunderts, als Luigi Galvani mithilfe eines bimetallischen Stabes Versuche an einem Frosch durchführte und damit bewies, dass Nerven und Muskeln durch Elektrizität stimuliert werden können, spielt die Frage, wie genau sich die Entstehung und Weiterleitung von Reizen in menschlichen und tierischen Organismen darstellt, eine zentrale Rolle in der Forschung.

Einen bis heute richtungsweisenden Durchbruch erzielten der Chemiker Alan Lloyd Hodgkin und der Physiker Andrew Fielding Huxley im Jahre 1952 mit der Entwicklung eines mathematischen Modells zur Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen in Neuronen. In den darauffolgenden Jahren folgten, teilweise auf den Überlegungen von Hodgkin und Huxley basierend, weitere Forschungsarbeiten, die in neuen mathematischen Modellen mündeten, wie den Gleichungen von Fitzhugh 1961, jenen von Frankenhaeuser und Huxley 1964 oder jenen von Chiu, Ritchie, Rogart, Stagg und Sweeney 1979.

All diese Modelle haben gemeinsam, dass sie nicht zur Anwendung am Menschen entwickelt wurden, sondern durch Versuche an Tieren entstanden sind. Hodgkin und Huxley forschten an den unmyelinisierten Axonen von Tintenfischen, während das Modell von Sweeney et.al. sowie jenes von Frankenhäuser und Huxley für myelinisierte Fasern von Säugetieren entwickelt wurde.

In der vorliegenden Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, ob sich diese Modelle auch dazu eignen, die Entstehung bzw Weiterleitung von Aktionspotentialen in menschlichen myelinisierten Nervenfasern zu beschreiben. Zu diesem Zweck wurden einige der in diesen Modellen verwendeten Parameter adaptiert und die Temperatur, bei der die Experimente durchgeführt wurden, auf menschliche Verhältnisse, also 37 Grad Celsius angepasst. Weiters wurde versucht, die Geometrie der Nervenfasern, welche mittels eines Kompartimentmodells simuliert wurde, den menschlichen Verhältnissen anzupassen. Dies stellte sich als schwierig heraus, weshalb hier bezüglich der Geometrie der modellierten Axone Kompromisse geschlossen und Einschränkungen in Kauf genommen werden mussten.

Schlussendlich wurden die Ergebnisse, die die auf diese Art und Weise adaptierten Modelle von Hodgkin und Huxley, Sweeney et.al. und Frankenhaeuser und Huxley lieferten, interpretiert und verglichen. Die Ergebnisse waren, trotz aller Einschränkungen, zufriedenstellend. In vielen Fällen konnte, nach Anpassung einiger Parameter, die Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotentials, das auch die erwarteten Eigenschaften hinsichtlich Amplitude oder Weiterleitungsgeschwindigkeit aufwies, erreicht werden.

## Abstract

At the end of the 18th century Luigi Galvani conducted experiments with a frogs leg und proved that it is possible to stimulate nerves and muscles by applying electrical impulses. To this day the question of how action potentials are initiated respectively propagated in both human or animal neurons plays a major role in research.

In 1952 the chemist Alan Lloyd Hodgkin and the physicist Andrew Fielding Huxley developed a mathematic model that described the process of propagation of action potentials. This achievement was considered as a breakthrough in the field of neurophysiological research.

In the following years further models, partly based on the work of Hodgkin and Huxley, were developed, e.g. the Fitzhugh-model in 1961, the model of Frankenhaeuser and Huxley in 1964 or the model of Chiu, Ritchie, Rogart, Stagg and Sweeney in 1979.

All these models have in common, that originally they have not been designed for simulation procedures in the human organism, but were based on experiments conducted on animals. While Hodgkin and Huxley used the unmyelinated giant axon of a squid for their research, both Sweeney et.al. and Frankenhaeuser and Huxley used myelinated mammalian nerve fibres.

This thesis deals with the question, if those models are also suitable for simulating the initiation respectively propagation of action potentials in human myelinated nerve fibres. For this purpose some of the parameters used in the models had to be adapted, the temperature had to be changed to 37 degree Celsius und the geometry of the nerve fibre, which has been simulated by using a compartment model, had to be changed to fit the human values. This last attempt turned out to be quite difficult and in the end a compromise concerning the geometry of the axon used in the simulations had to be made.

The results that were achieved by running simulations with the adapted models of Hodgkin and Huxley, Sweeney et.al. and Frankenhaeuser and Huxley, were interpreted and compared to each other. In spite of the fact, that in some cases limitations and restrictions had to be accepted, the results were quite satisfying. In most cases the intiation and propagation of an action potential fulfilling the expectations concerning amplitute or propagation velocity could be observed.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Das Nervensystem</b>	<b>7</b>
1.1	Aufbau einer Nervenzelle . . . . .	7
1.1.1	Soma . . . . .	7
1.1.2	Zellkern . . . . .	7
1.1.3	Axonhügel . . . . .	8
1.1.4	Axon . . . . .	8
1.2	Myelin . . . . .	8
1.2.1	Aufbau des Myelins im peripheren Nervensystem . . . . .	9
1.2.2	Molekulare Zusammensetzung des Myelins . . . . .	10
1.2.3	Nichtmyelinisierte Axone . . . . .	11
1.2.4	Bildung der Myelinhülle im peripheren Nervensystem . . . . .	11
1.2.5	Ranviersche Schnürringe . . . . .	12
1.3	Ionenkanäle . . . . .	13
1.3.1	Spannungsgesteuerte Natrium- und Kaliumkanäle . . . . .	13
1.4	Das Aktionspotential . . . . .	14
<b>2</b>	<b>Mathematische Modellierung des myelinisierten Axons</b>	<b>17</b>
2.1	Methoden zur Modellierung der Myelinschicht . . . . .	17
2.2	Simulation mittels globaler Kompartiment-Modelle . . . . .	22
2.3	Grundlegende Gleichungen . . . . .	24
2.3.1	Die Nernst-Gleichung . . . . .	24
2.3.2	Die Goldman-Gleichung . . . . .	26
2.4	Das Hodgkin-Huxley-Modell . . . . .	27
2.4.1	Einleitung . . . . .	27
2.4.2	Motivation . . . . .	28

2.4.3	Experimentelle Methoden von HH . . . . .	29
2.4.4	Kapazitätsstrom + Ionenstrom . . . . .	29
2.4.5	Einfluss der Temperatur und Bestimmung des Temperaturkoeffizienten . . . . .	30
2.4.6	Experimentelle Betrachtung der Ionenströme . . . . .	31
2.4.7	Leitfähigkeiten . . . . .	32
2.4.8	Zusammenfassung der experimentell gewonnenen Ergebnisse . . .	33
2.4.9	Mathematische Beschreibung der experimentell gewonnenen Ergebnisse . . . . .	34
2.5	Das CRRSS-Modell . . . . .	41
2.6	Das Frankenhäuser-Huxley-Modell . . . . .	43
<b>3</b>	<b>Adaptierung der Modelle und Simulation</b>	<b>45</b>
3.1	Myelinisierter Hodgkin-Huxley . . . . .	45
3.1.1	aktive + inaktive Kompartments . . . . .	52
3.1.2	Weiterleitungsgeschwindigkeit . . . . .	54
3.2	Myelinisierter Sweeney . . . . .	56
3.2.1	aktive + inaktive Kompartments . . . . .	59
3.2.2	Weiterleitungsgeschwindigkeit . . . . .	61
3.3	Myelinisierter Frankenhäuser-Huxley . . . . .	63
3.3.1	aktive und inaktive Kompartments . . . . .	64
3.3.2	Weiterleitungsgeschwindigkeit . . . . .	66
<b>4</b>	<b>Fazit</b>	<b>67</b>

# Abbildungsverzeichnis

1.1	Myelinisierte Nervenfaser . . . . .	9
1.2	Natrium-Kanal . . . . .	14
1.3	Verlauf eines Aktionspotentials . . . . .	16
2.1	Drei Modellarten . . . . .	19
2.2	Parameter 1 . . . . .	20
2.3	Parameter 2 . . . . .	20
2.4	Voltage Clamp Methode . . . . .	28
2.5	Elektrischer Schaltkreis . . . . .	35
3.1	Hodgkin-Huxley #1 . . . . .	47
3.2	Hodgkin-Huxley #2 . . . . .	48
3.3	Hodgkin-Huxley #3 . . . . .	49
3.4	Hodgkin-Huxley #4 . . . . .	51
3.5	Hodgkin-Huxley #5 . . . . .	52
3.6	Hodgkin-Huxley #6 . . . . .	53
3.7	Hodgkin-Huxley Geschwindigkeiten . . . . .	56
3.8	Sweeney #1 . . . . .	57
3.9	Sweeney #2 . . . . .	58
3.10	Sweeney #3 . . . . .	59
3.11	Sweeney #4 . . . . .	60
3.12	Sweeney Geschwindigkeiten . . . . .	62
3.13	Sweeney #5 . . . . .	63
3.14	Frankenhaeuser-Huxley #1 . . . . .	64
3.15	Frankenhaeuser-Huxley #2 . . . . .	65
3.16	Frankenhaeuser-Huxley Geschwindigkeiten . . . . .	66

# Abkürzungsverzeichnis

AP - Aktionspotential

CRRSS - Chiu, Ritchie, Rogart, Stagg und Sweeney

DAP - Depolarizing After Potentials

FH - Frankenhaeuser-Huxley

HH - Hodgkin-Huxley

# Glossar

Im folgenden werden die wichtigsten Begriffe bzw solche, die im Text vorkommen, dort aber nicht näher erklärt werden, erläutert:

**Aktionspotential** - kurzzeitige Änderung des Membranpotentials einer Zelle<sup>1</sup>

**Axon** - Fortsatz einer Nervenzelle, welcher Aktionspotentiale weiterleitet<sup>2</sup>

**Basische Proteine** - Proteine, die sich in sauren Stoffen lösen<sup>3</sup>

**Cytoplasma** - die eine Zelle ausfüllende Grundstruktur; besteht aus flüssigem Cytosol und dem festen Cytoskelett<sup>4</sup>

**Depolarisation** - Änderung des Membranpotentials in Richtung positiver (bzw. weniger negativer) Werte<sup>5</sup>

**Dielektrischer Verlust** - Verlust elektrischer Energie aufgrund von Polarisations-effekten<sup>6</sup>

**Glykolipide** - fettartige Substanzen, die ein Zuckermolekül enthalten<sup>7</sup>

**Hyperpolarisation** - Unterschreitung des Ruhepotentials, erfolgt nach der Repola-

---

<sup>1</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Aktionspotential>

<sup>2</sup>Thews, Mutschler, Vaupel 1999, S.54ff

<sup>3</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.68

<sup>4</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Zytoplasma>

<sup>5</sup>[http://de.wikipedia.org/wiki/Depolarisation\\_%28Physiologie%29](http://de.wikipedia.org/wiki/Depolarisation_%28Physiologie%29)

<sup>6</sup>[http://www.techniklexikon.net/d/dielektrischer\\_verlust/dielektrischer\\_verlust.htm](http://www.techniklexikon.net/d/dielektrischer_verlust/dielektrischer_verlust.htm)

<sup>7</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.68

risation<sup>8</sup>

**Lipoproteine** - fettartige Proteine<sup>9</sup>

**Myelin** - fettartige Biomembran; umgibt das Axon und isoliert es elektrisch<sup>10</sup>

**Nervenzelle** - strukturelle Einheit des Nervensystems, besteht aus dem Zelleib und mehreren Fortsätzen (viele Dendriten und ein Axon)<sup>11</sup>

**Nervenfasern** - Axon plus Myelinscheide<sup>12</sup>

**Phospholipid** - fettartige Substanzen, die ein Phosphoratom enthalten<sup>13</sup>

**Refraktärzeit** - Zeitraum in dem die Nervenzelle, nachdem ein AP ausgelöst wurde, nicht erneut auf einen Reiz reagieren kann<sup>14</sup>

**Repolarisation** - Wiederherstellung des Ruhepotentials nach der Depolarisation<sup>15</sup>

**Schwannsche Zelle** - spezielle Glia-Zelle; bildet das Myelin<sup>16</sup>

---

<sup>8</sup>[http://de.wikipedia.org/wiki/Hyperpolarisation\\_%28Biologie%29](http://de.wikipedia.org/wiki/Hyperpolarisation_%28Biologie%29)

<sup>9</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.68

<sup>10</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Myelin>

<sup>11</sup>Thews, Mutschler, Vaupel 1999, S.54ff

<sup>12</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Nervenfasern>

<sup>13</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.68

<sup>14</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Refrakt%C3%A4rzeit>

<sup>15</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Repolarisation>

<sup>16</sup><http://de.wikipedia.org/wiki/Schwann-Zelle>

# Kapitel 1

## Das Nervensystem

### 1.1 Aufbau einer Nervenzelle

Die Nervenzelle, auch Neuron genannt, ist die strukturelle Einheit des Nervensystems. Sie besteht aus einem Zelleib (Soma), in welchem der Zellkern enthalten ist, und mehreren Fortsätzen (viele Dendriten und ein Axon). Umgeben wird die Nervenzelle von einer Zellmembran.<sup>1</sup>

#### 1.1.1 Soma

Das Soma (=griechisch für 'Körper') ist gefüllt mit Cytoplasma und enthält, darin eingebettet, sowohl den Nucleus (Zellkern) als auch verschiedene Zellorganellen wie die Mitochondrien, die der Zelle Energie in Form von ATP zur Verfügung stellen, den Golgi-Apparat, der am Zellstoffwechsel beteiligt ist, und das endoplasmatische Retikulum, das für die Verarbeitung und den Transport von Proteinen verantwortlich ist. Der Zellkern weist bei menschlichen Nervenzellen einen Durchmesser von 5 - 100  $\mu\text{m}$  auf. Vom Soma zweigen die Dendriten und das Axon ab, welches mit dem Zellkörper durch den Axonhügel verbunden ist.<sup>2</sup>

#### 1.1.2 Zellkern

Der Zellkern bildet gemeinsam mit dem ihn umgebenden Cytoplasma die Steuereinheit der Zelle. Er enthält die Chromosomen, welche die Träger der DNA sind. Begrenzt wird der Zellkern durch zwei Membranen, die die Kernhülle bilden und von zahlrei-

---

<sup>1</sup>Thews, Mutschler, Vaupel 1999, S.54ff

<sup>2</sup>Nieuwenhuys et.al. 1998, S.4ff

chen Kernporen durchsetzt sind, welche den Stofftransport vom Kern ins Cytoplasma und umgekehrt ermöglichen. Durch das Vorhandensein des Zellkerns definieren sich die Eukaryoten (=Lebewesen mit abgegrenztem Zellkern). Ihnen gegenüber stehen die Prokaryoten (=Lebewesen ohne abgegrenzten Zellkern). Beim Menschen haben Zellkerne normalerweise einen durchschnittlichen Durchmesser von  $5\mu\text{m}$ .<sup>3</sup>

### 1.1.3 Axonhügel

Als Axonhügel wird die konische Region des Axons direkt am Zellkörper bezeichnet. Diese Stelle bildet den Übergang vom Soma zum Axon und ist, aufgrund ihrer außerordentlich hohen Dichte von spannungsgesteuerten Natriumkanälen, verantwortlich für die Generierung des Aktionspotenzials.<sup>4</sup>

### 1.1.4 Axon

Das Axon ist derjenige Fortsatz einer Nervenzelle, über den die Aktionspotentiale zu anderen Zellen weitergeleitet werden. Es entspringt am Axonhügel und endet in baumartigen Verzweigungen, die schließlich in die Synapsen münden. Man unterscheidet zwischen myelinisierten und nicht myelinisierten Axonen. Beim Menschen können Axone eine Länge von bis zu 1m entwickeln.<sup>5</sup>

## 1.2 Myelin

Beim Menschen, sowie bei einigen höherentwickelten Wirbeltieren, gibt es Nervenfasern, die von einer Art Schutzschicht, dem Myelin umhüllt sind. Der Name Myelin wurde vom deutschen Arzt Rudolf Virchow geprägt und leitet sich vom griechischen Wort myelos (=Mark) ab.<sup>6</sup>

Myelin wird im peripheren Nervensystem von den Schwann-Zellen und im Zentralnervensystem von den Oligodendrogliazellen gebildet und wickelt sich wie eine Art elektrische Isolierung um die Nervenfasern, wobei die Anzahl der Umwicklungen variiert, je nach Art der Nervenfasern sind bis zu 160 Umwicklungen möglich.<sup>7, 8</sup>

---

<sup>3</sup>Nieuwenhuys et.al. 1998, S.4ff

<sup>4</sup>Schmidt et.al. 2007, S.94ff

<sup>5</sup>Thews, Mutschler, Vaupel 1999, S.54ff

<sup>6</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.65ff

<sup>7</sup>Rattay, S.30ff

<sup>8</sup>Thews, Mutschler, Vaupel 1999, S.55ff

Die Myelinscheide eines Axons wird durchbrochen von den Ranvierschen Schnürringen. An diesen Stellen fehlt der Membran der Nervenfasern die Isolierung und sie ist hier besonders reich an spannungsgesteuerten Ionenkanälen. Die 'Internodes', wie die Strecken zwischen den Ranvierschen Schnürringen genannt werden, können beim Menschen bis zu 1mm lang werden, die Nodes haben dann ungefähr eine Länge von 0.5 bis 2µm.<sup>9</sup>

Der wesentliche Vorteil, den myelinisierte Axone gegenüber unmyelinisierten besitzen, ist, dass Signale mit einer weit höheren Geschwindigkeit weitergeleitet werden können. Während bei Fasern ohne Myelinschicht die Weiterleitungsgeschwindigkeit nur proportional zur Quadratwurzel des Durchmessers steigt, ist das Verhältnis bei myelinisierten Fasern linear.<sup>10</sup>

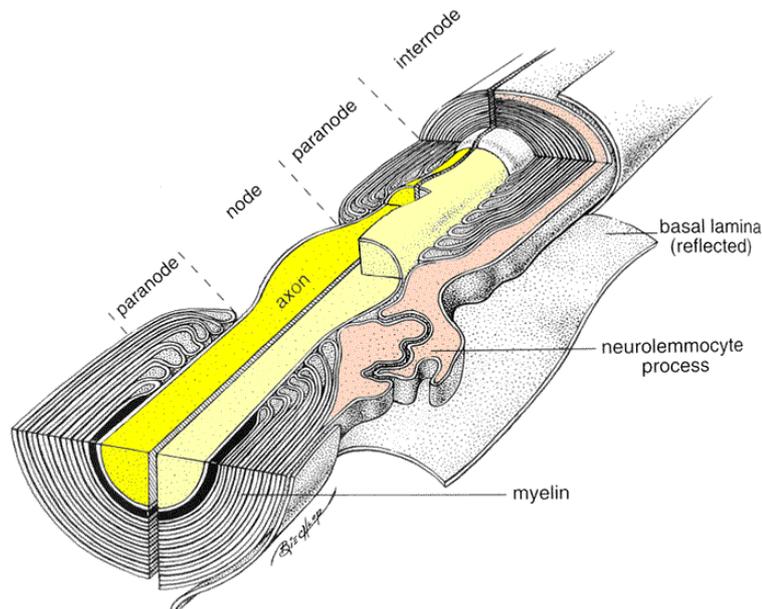


Abbildung 1.1: Detaillierte Ansicht einer myelinisierten Nervenfasern  
 Quelle: <http://vanat.cvm.umn.edu/neurHistAtls/pages/glia15.html>

### 1.2.1 Aufbau des Myelins im peripheren Nervensystem

Nervenzellen im peripheren Nervensystem werden von den Schwannschen Zellen umhüllt, wobei man zwischen marklosen (=unmyelinisierten) und markhaltigen (=myelinisierten) Fasern unterscheidet. Die marklosen Axone sind lediglich in die Schwann-Zellen eingebettet, wohingegen die markhaltigen von einer Hülle aus Membranlagen, bestehend aus Lipiden und Proteinen, umgeben sind. Diese Hülle, die auch als Markscheide

<sup>9</sup>Rattay 1990, S.34ff

<sup>10</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.65ff

bezeichnet wird, umgibt das gesamte Axon, wird aber von den Ranvier-Schnürringen unterbrochen.<sup>11</sup>

Myelin setzt sich aus abwechselnd aufeinanderfolgenden 5,5 Nanometer dicken Lipidschichten und 3 Nanometer dicken Proteinschichten zusammen. Der Aufbau des Myelins ist vergleichbar mit dem von Zellmembranen, das heißt, dass jeweils eine Doppellipidschicht zwischen zwei Lagen (einer inneren und einer äußeren) Proteinschicht liegt.<sup>12</sup>

### 1.2.2 Molekulare Zusammensetzung des Myelins

Obwohl Zellmembranen und Myelinhüllen von der Struktur her vergleichbar sind und auch aus gleichartigen Molekülen zusammengesetzt werden, fallen in der molekularen Zusammensetzung doch einige wesentliche Unterschiede auf. Im Gegensatz zu den Zellmembranen besitzt Myelin mehr Lipide als Proteine. Da Lipide auf Wasser- bzw wasserlösliche Stoffe, zu denen auch Natrium- und Kalium-Ionen zählen, abstoßend reagieren, bewirkt der hohe Lipidgehalt eine Art elektrische Isolierung.

Die Lipide, die im Myelin zu finden sind, bestehen aus Cholesterin, Phospholipiden (=fettartige Substanzen, die ein Phosphoratom enthalten) und Glykolipiden (=fettartige Substanzen, die ein Zuckermolekül enthalten). Typisch für die Zusammensetzung des Myelins ist ein Glykolipid namens Cerebrosid, das ca. 20 Prozent der Lipidmoleküle des Myelins bildet und fast ausschließlich im Myelin vorkommt.

Die Proteine, die im Myelin zu finden sind, werden zu etwa 60 Prozent von nur zwei Gruppen gebildet. Eine davon sind die basischen Proteinen (=Proteine, die sich in sauren Stoffen lösen), die andere Gruppe ist die der Lipoproteine (fettartig, sind am Aufbau der Lipidschicht beteiligt). Diejenigen Lipide, die keiner dieser beiden Gruppen angehören, erfüllen andere Aufgaben wie zum Beispiel für den richtigen Zusammenbau des Myelins zu sorgen.<sup>13</sup>

---

<sup>11</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.65ff

<sup>12</sup>Die Bildung von Zellmembranen 1979

<sup>13</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.68ff

### 1.2.3 Nichtmyelinisierte Axone

Nichtmyelinisierte Axone haben im peripheren Nervensystem des Menschen normalerweise einen Durchmesser von unter 2  $\mu\text{m}$ . Mehrere solcher Axone werden von einer gemeinsamen Schwannschen Zelle umhüllt und bilden eine marklose Nervenfasern.<sup>14</sup>

### 1.2.4 Bildung der Myelinhülle im peripheren Nervensystem

Im peripheren Nervensystem besteht die Myelinisierung bereits nach der Geburt und wird fortgesetzt, solange sich der Organismus im Wachsen befindet.<sup>15</sup>

Die Dicke der Myelin-Schichten ist immer abhängig von bzw. proportional zur Dicke der Nervenfasern, die umhüllt werden soll. Dieses Verhältnis wird durch einen Wachstumsfaktor (Neuregulin-1) bestimmt, der sich auf der Oberfläche der Nervenzellen befindet und von den Schwannschen Zellen mit Hilfe von Rezeptorproteinen erkannt wird. Dadurch wird den myelinbildenden Zellen auf biochemische Weise mitgeteilt, wie groß der Durchmesser des zu umhüllenden Axons ist und wie dick, infolgedessen, die Myelinschicht zu sein hat. Im Gegensatz zu nicht-myelinisierten Axonen wird jedes myelinisierte Axon von einer eigenen Schwannschen Zelle umhüllt.<sup>16</sup>

Zu Beginn der Myelinisierung wird das nicht-kompaktierte Myelin gebildet. Hierbei umhüllt die Schwann-Zelle das Axon zunächst, ähnlich wie bei den marklosen Fasern, durch Bildung einer Art Rinne, in die das Axon einsinkt. Die äußeren Enden (=die Lippen) dieser Rinne treffen nach Umhüllung des Axons aufeinander und bilden das sogenannte Mesaxon (=diejenige Stelle, an der sich die gegenüberliegenden Zellmembranen aneinanderlagern). Danach wächst eine der beiden Lippen unter die andere und wickelt sich in weiterer Folge spiralförmig in mehreren lockeren Schichten um das Axon herum und bildet zunächst nicht-kompaktes Myelin, wobei als 'nicht-kompakt' diejenigen Bereiche bezeichnet werden, in denen das Cytoplasma der Schwannschen Zellen bestehen bleibt. Anschließend erfolgt, durch die Umwicklung, die stetige Verdrängung des Cytoplasmas aus den Wicklungen und die Plasmamembranen werden durch Proteine miteinander eng verbunden. Dieser Vorgang wird als Kompaktierung des Myelins bezeichnet, es entsteht schließlich das sogenannte kompaktierte Myelin. Um eine möglichst gute Isolierung des Axons zu gewährleisten, ist es nötig möglichst viel Cyto-

---

<sup>14</sup>Lüllmann-Rauch 2006, S.185ff

<sup>15</sup>Gehirn und Nervensystem 1988, S.70

<sup>16</sup>Michailov et.al. 2004

plasma aus der Myelinschicht zu verdrängen, trotzdem bleibt in den Myelinhüllen im peripheren Nervensystem immer ein Rest Cytoplasma bestehen. Dieser ist in den sogenannten Schmidt-Lantermannschen Inzisuren (=feine, mit Cytoplasma gefüllte Kanäle) zu finden, welche (vermutlich) zum Schutz des Axons vor mechanischen Einflüssen, wie zum Beispiel Biegung, dienen. Abgesehen von den Schmidt-Lantermannschen Inzisuren lässt sich Cytoplasma auch noch in den Regionen seitlich der Ranvierschen Schnürringe finden.<sup>17, 18</sup> Die das Axon umgebende Hülle aus Schwannschen Zellen kann in drei Bereiche unterteilt werden. Direkt am Axon befindet sich die innere (=adaxonale) Schicht, dann folgt die Myelinschicht und sie umgebend die äußere (=abaxonale) Schicht. Die Schwannschen Zellen bilden die Myelinhülle, indem sie sich spiralförmig um das Axon wickeln.<sup>19</sup>

### 1.2.5 Ranviersche Schnürringe

Als Ranviersche Schnürringe werden die nicht myelinisierten Abschnitte eines ansonsten myelinisierten Axons bezeichnet. Sie treten in regelmäßigen Abschnitten entlang des Axons auf und haben eine besonders hohe Dichte an Natrium-Kanälen. Das macht sie zu einem wichtigen Faktor bei der Weiterleitung von Aktionspotentialen. Bedeckt sind die Ranvierschen Schnürringen, wie die restlichen Teile des Axons, von Schwannschen Zellen, allerdings nur von einer Lage und nicht von mehreren Umwicklungen. Im Gegensatz zu den Internodes sind also die Schnürringe kaum isoliert, es ist also eine weit größere Interaktion bzw ein Stoffaustausch mit der Umgebung möglich.

Flankiert sind die Ranvierschen Schnürringe von den paranodalen Regionen, wo die Schwannsche Zelle und das Axon durch Bänder aus Membranproteinen miteinander verbunden sind.

Wie die Länge des Internodes ist auch die Länge bzw. Dicke des Schnürringes von den Maßen des Axons abhängig, beim Menschen wird aber normalerweise eine Node-Länge von 2  $\mu\text{m}$  nicht überschritten.<sup>20, 21</sup>

---

<sup>17</sup>Jüstel 2004, S.14

<sup>18</sup>Lüllmann-Rauch 2006, S.186 ff

<sup>19</sup>Koenig 2009, S.3ff

<sup>20</sup>Rattay 1990, S.34

<sup>21</sup>Schmidt et.al. 2007, S.85ff.

## 1.3 Ionenkanäle

Prinzipiell kann man Ionenkanäle in 2 große Gruppen unterteilen, die spannungsgesteuerten und die ligandengesteuerten. Während ligandengesteuerte Kanäle auf chemische Strukturänderungen, also zum Beispiel das Andocken von Transmittern, reagieren, besitzen spannungsgesteuerte Ionenkanäle einen Sensor für Spannungsänderungen. Abgesehen von diesen zwei Gruppen gibt es noch weitere Arten von Kanälen, die beispielsweise durch mechanische Reize wie Vibration gesteuert werden können, für die Entstehung von Aktionspotentialen spielen jedoch hauptsächlich die spannungsgesteuerten Kanäle eine Rolle. Benannt werden Ionenkanäle meist nach ihrer Selektivität bestimmten Ionen gegenüber (wie Natrium- oder Kaliumkanäle).<sup>22</sup>

### 1.3.1 Spannungsgesteuerte Natrium- und Kaliumkanäle

Derzeit sind 9 verschiedene Arten von spannungsgesteuerten Natrium( $Na^+$ )-Kanälen bekannt, benannt  $Na_v1.1$  bis  $Na_v1.9$ , die je nach Funktionsweise bzw. dem Gen, das für ihre Bildung verantwortlich ist und auch die Nummern-Bezeichnung vorgibt, unterschieden werden. Zum Beispiel findet man Kanäle der Art  $Na_v1.1$  und im Gehirn, während  $Na_v1.2$  hauptsächlich in der Skelettmuskulatur vorhanden sind.<sup>23</sup>

Natriumkanäle bestehen aus mehreren Subeinheiten, wobei davon hauptsächlich eine bestimmte (die  $\alpha$ -Subeinheit) für das Funktionieren des Kanals wichtig ist. Zusätzlich gibt es noch eine oder mehrere  $\beta$ -Subeinheiten, welche aber eine eher untergeordnete Rolle spielen. Die  $\alpha$ -Subeinheit kann man wiederum in 4 Sektionen (Domänen) mit jeweils 6 Segmenten unterteilen. Die einzelnen Segment erfüllen unterschiedliche Aufgaben, zum Beispiel befindet sich jeweils im 4. Segment der Spannungssensor, der letztendlich für die Entscheidung verantwortlich ist, ob der Ionenkanal geöffnet wird oder nicht. Angeordnet sind die 4 Domänen symmetrisch um eine zentrale, flüssigkeitsgefüllte Pore herum.<sup>24</sup>

Zur Näherung Erläuterung siehe nachfolgende Grafik:

---

<sup>22</sup>Roth 2010, S.61ff

<sup>23</sup>Yu et.al. 2003

<sup>24</sup>Marban et.al. 1998

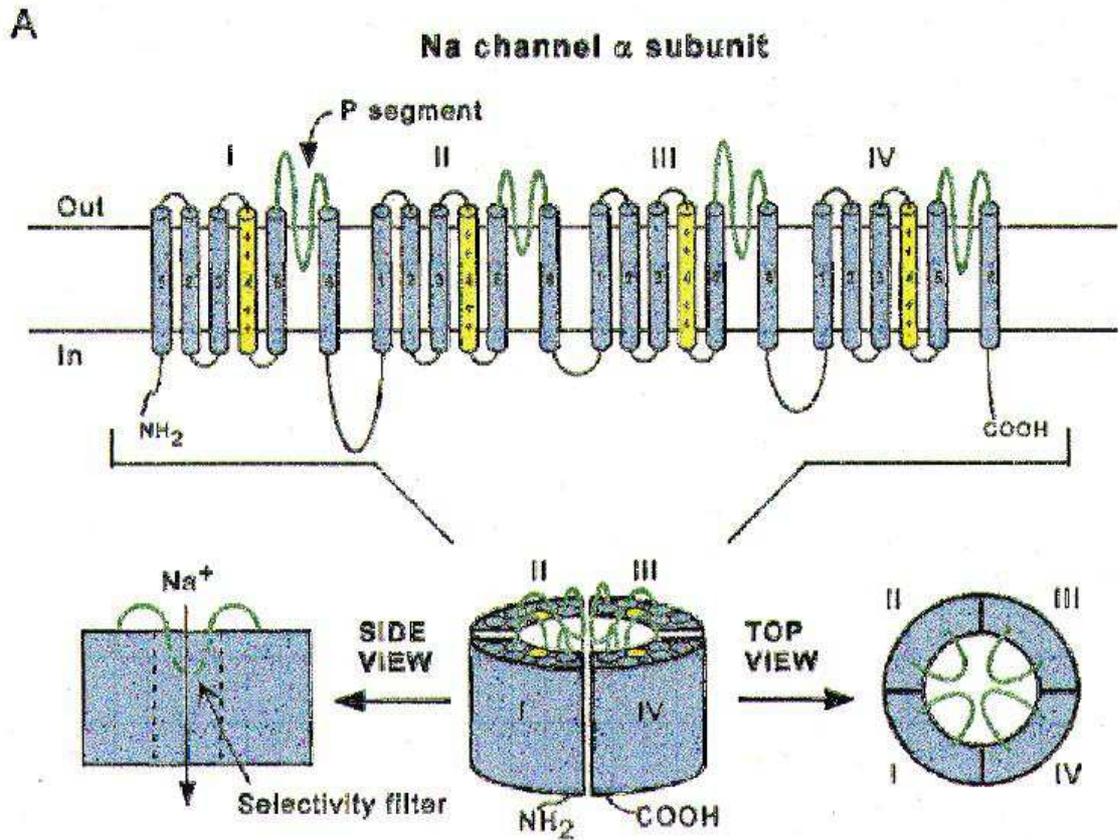


Abbildung 1.2: Detaillierte Ansicht eines Natrium-Kanals

Quelle: Marban et.al. 1998

Spannungsgesteuerte Kaliumkanäle bestehen aus vier identisch aussehenden  $\alpha$ -Untereinheiten, welche (ähnlich wie beim Natriumkanal) um eine Pore herum angeordnet sind und sich wiederum in jeweils 6 Segmente unterteilen. Im Gegensatz zu den Natriumkanälen, die in nur neun Familien unterteilt werden, ist von den Kaliumkanälen bekannt, dass sie von über 80 unterschiedlichen Genen gebildet werden können.<sup>25</sup>

## 1.4 Das Aktionspotential

Da die Frage, unter welchen Umständen ein Aktionspotential zustande kommt bzw welche Mechanismen für das Entstehen und in weiterer Folge die Fortpflanzung durch das Axon hindurch verantwortlich sind, für diese Arbeit von zentraler Bedeutung ist, soll das Prinzip des Aktionspotentials hier kurz einleitend erklärt werden:

<sup>25</sup>Yellen 2002

Spricht man normalerweise von Strom bzw elektrischer Spannung, so meint man Elektronen, die von einem Pol zu einem entgegengesetzt geladenen Pol fließen. In einer Nervenzelle hingegen muss man Ionen, und zwar hauptsächlich Natrium- und Kaliumionen betrachten, die von einer Seite der Membran auf die andere Seite wandern. Die Spannung, oder die Potentialdifferenz, in einem Neuron kann man sich also als diejenige Kraft vorstellen, die auslöst, dass die Natriumionen von außen, wo die Natriumkonzentration höher ist als innen, ins Innere des Axons strömen und damit das Membranpotential verändern. Im Ruhezustand liegt das Membranpotential, also das Ruhepotential, bei ca -70mV. Es ist deshalb negativ, da die Zellmembran außen positiv und innen negativ geladen ist.

Wird die Nervenzelle durch einen ankommenden Reiz stimuliert, fließen die positiv geladenen Natriumionen vom Äußeren ins Innere des Axons, wodurch das Membranpotential, das sich zu diesem Zeitpunkt im Ruhezustand befindet, von -70mV auf ca 30mV angehoben wird. Dieser Vorgang wird als Depolarisation bezeichnet.

Um die Membran danach wieder in den Ruhezustand zu versetzen, ist die sogenannte Repolarisation nötig. Hierbei fließen Kaliumionen, deren Konzentration im Inneren der Membran größer ist als im Äußeren, von innen nach außen, wodurch das Ruhepotential wiederhergestellt wird.<sup>26</sup>

Den typischen Verlauf eines Aktionspotentials entnehme man folgender Graphik:

---

<sup>26</sup>Chiras 2005, S.167ff

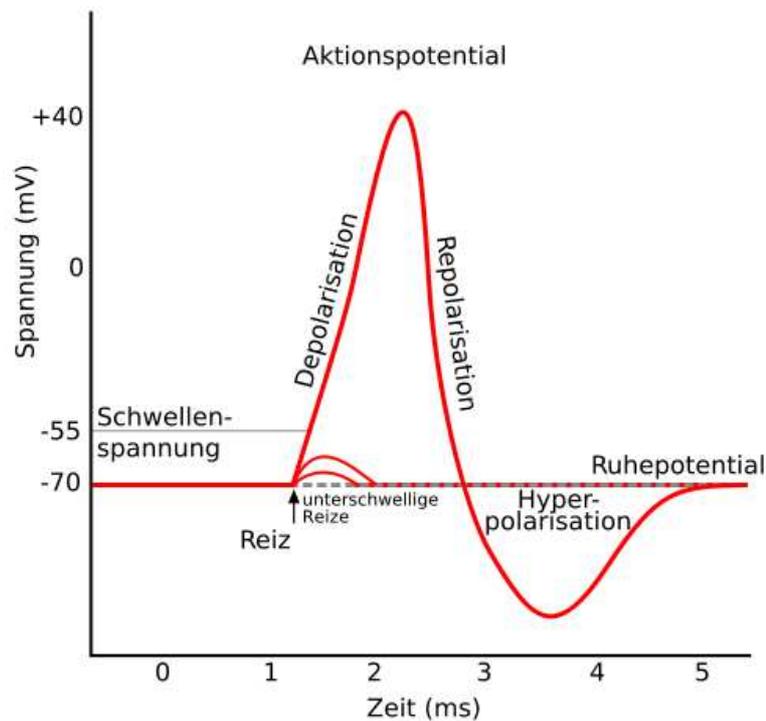


Abbildung 1.3: Verlauf eines typischen Aktionspotentials

Quelle: <http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Aktionspotenzial.png>

Hier sind nicht nur die Depolarisation und die Repolarisation zu sehen, sondern weiters auch die Tatsache, dass unerschwellige Reize nicht zur Auslösung eines Aktionspotentials führen. Dieses Phänomen ist als 'Alles-oder-Nichts'-Prinzip bekannt und bedeutet, dass eine Schwelle existiert, die ein ankommender Reiz übersteigen muss, um ein Aktionspotential auslösen zu können. Wird der Schwellenwert nicht überschritten, so kommt es auch nicht zur Auslösung bzw Weiterleitung des Aktionspotentials.<sup>27</sup>

Weiter ist eine Hyperpolarisation zu erkennen. Diese Hyperpolarisation, auch 'Nachpotential' genannt, entsteht durch den Fluss der Kaliumionen. In dieser Phase erreicht das Membranpotential kurzzeitig einen Wert von ca -100mV.

Solange die Phasen der Depolarisation, Repolarisation und Hyperpolarisation durchlaufen werden, kann ein ankommender Reiz kein erneutes Aktionspotential bewirken. Diese Phase, die mit der Rückkehr der Nervenzelle in den Ruhezustand endet, wird Refraktärzeit genannt.<sup>28</sup>

<sup>27</sup>Schmidt et.al 2007, S.5ff

<sup>28</sup>Dettmer et.al. 2006, S.495

## Kapitel 2

# Mathematische Modellierung des myelinisierten Axons

### 2.1 Methoden zur Modellierung der Myelinschicht

Um ein möglichst realitätsnahes Modell der Signalweiterleitung in einem myelinisierten Axon zu erhalten, muss man eine Methode finden, mittels derer man die Myelinschicht modellieren bzw. simulieren kann. Richardson, McIntyre und Grill<sup>1</sup> untersuchten bzw. verglichen 3 verschiedene Möglichkeiten zur Modellierung einer myelinisierten Nervenfasern:

#### 1.) perfekt isolierendes Single-Kabel-Modell

Dieses, verglichen mit den anderen beiden Varianten sehr einfache Modell, geht davon aus, dass die Myelinschicht, die das Axon zwischen den Ranvierschen Schnürringen umgibt, als perfekter Isolator fungiert. Das bedeutet, dass das Aktionspotential bzw. dessen Weiterleitung nur vom Verhalten der Membran in den Schnürringen abhängt. Um dieses Verhalten im Modell zu beschreiben, werden die Internodes als einfache Resistoren modelliert. Hier findet, aufgrund des perfekt isolierenden Verhaltens, kein Ionenaustausch zwischen dem Inneren und dem Äußeren der Membran statt. Das Aktionspotential wird unverändert durch die Internodes durchgeschleust.

Diese Art der Modellierung der eines myelinisierten Axons ist zwar sehr einfach und praktisch zu realisieren, deckt sich aber nicht mit den experimentell gewonnenen Erkenntnissen, dass die Myelinschicht nicht als perfekter Isolator fungiert, sondern sehr-

---

<sup>1</sup>Richardson et.al. 2000

wohl ein gewissen Maß an Stoffaustausch erlaubt<sup>2</sup>.

### 2.) nicht perfekt isolierendes Single-Kabel-Modell

Bei dieser Variante der Modellbildung wird davon ausgegangen, dass die Myelinschicht zwar isolierend wirkt, aber ein gewisses Maß an Stoffaustausch bzw. Stromfluss erlaubt. Simuliert wird dies durch ein Kompartimentmodell, wobei die myelinisierten Kompartments durch einen Resistor und einen Kondensator dargestellt werden. Die nichtmyelinisierten Teile (also die Nodes) werden wie beim Modell des perfekt isolierenden Myelins modelliert.

### 3.) Doppel-Kabel-Modell

Das Doppel-Kabel-Modell erlaubt eine sehr detaillierte Darstellung des Nodes, der paranodalen Region, den Internodes und der das Axon umgebenden Myelinschicht. In diesem Modell wird das Myelin durch mehrere Kompartments, welche jeweils aus einem Kondensator und einem Resistor bestehen, dargestellt. Die Internodes werden hierbei mittels 2 Schichten von Kompartments modelliert.

Die ursprüngliche Motivation hinter den Doppel-Kabel-Modellen war die Erforschung der Mechanismen, die für die Entstehung der DAPs (depolarizing after potentials) verantwortlich sind. A.R. Blight<sup>3</sup> konnte als erster mit Hilfe eines Doppel-Kabel-Modells DAPs darstellen.

Die nachfolgende Grafik zeigt die unterschiedlichen Möglichkeiten der Modellierung:

---

<sup>2</sup>Tasaki 1955

<sup>3</sup>Blight 1985

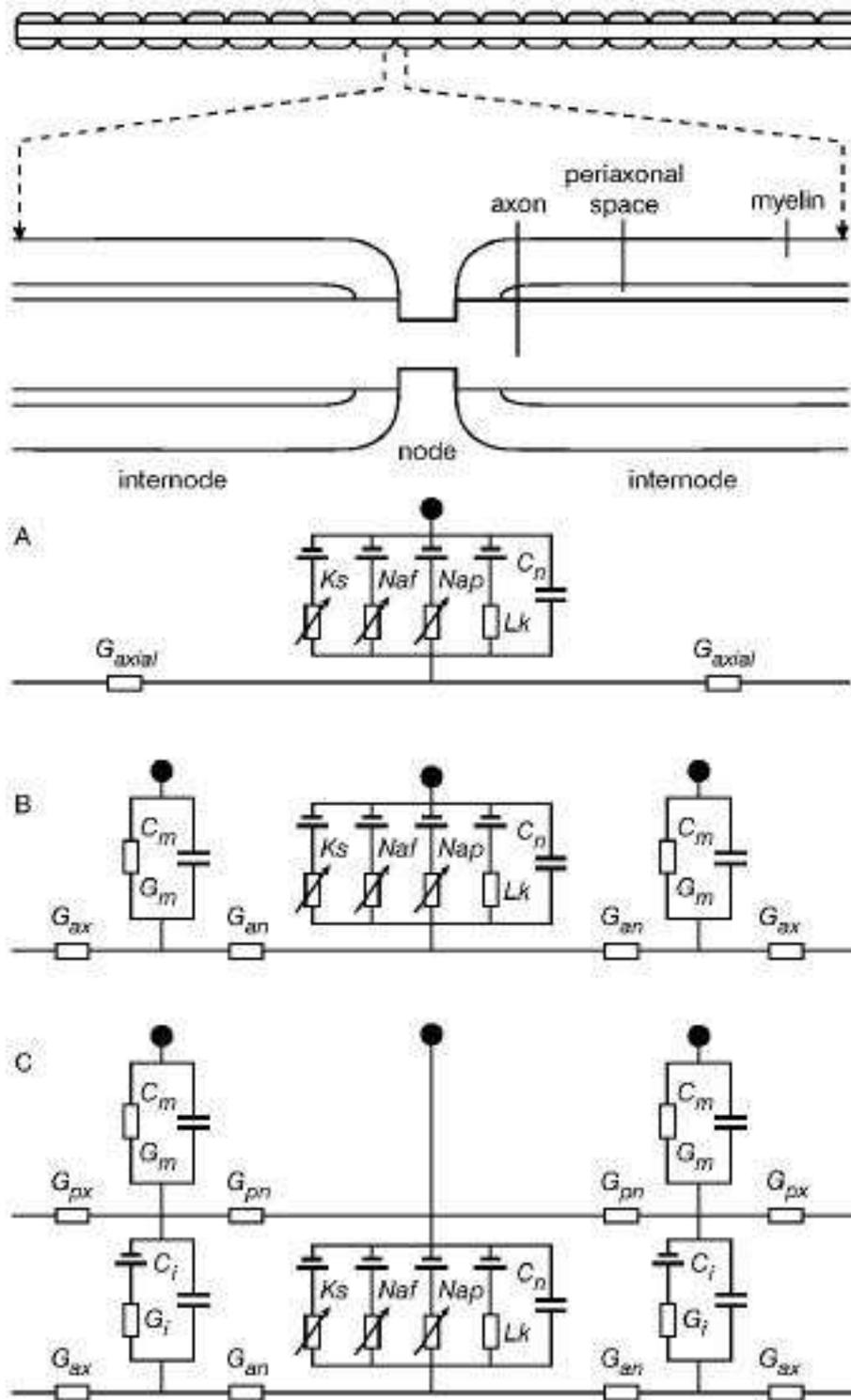


Abbildung 2.1: Drei Arten der Modellierung einer myelinisierten Nervenfaser

Quelle: Richardson et al. 2000

Richardson, McIntyre und Grill entwickelten 3 Kabel-Modelle (jeweils eines von jeder der oben beschriebenen Varianten) und verglichen die Ergebnisse unter anderem hinsichtlich Form des Aktionspotentials und der Weiterleitungsgeschwindigkeit. Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde die Geometrie und die Dynamik der Nodes bei allen 3 Modellen gleich gewählt (siehe Tabelle)

Table 1 Model parameters for three axon models

Parameter	Symbol	Value	Unit	Reference
Temperature	$T$	37	°C	
Nodal length		1	$\mu\text{m}$	RYDMARK (1981)
Nodal diameter		3.3	$\mu\text{m}$	
Internodal distance	$L$	1150	$\mu\text{m}$	RYDMARK and BERTHOLD (1983)
Axon diameter	$d$	6	$\mu\text{m}$	
Fibre diameter	$D$	10	$\mu\text{m}$	ARBUTHNOTT <i>et al.</i> (1980), BERTHOLD <i>et al.</i> (1983), NILSSON and BERTHOLD (1988)
Thickness of periaxonal space		10	nm	
Number of myelin lamella		120		
Specific nodal capacitance	$C_n$	2	$\mu\text{F cm}^{-2}$	TASAKI (1955), FRANKENHAEUSER and HUXLEY (1964)
Axoplasmic resistivity	$\rho_{ax}$	70	$\Omega\text{cm}$	BARRETT and CRILL (1974)
Periaxonal resistivity	$\rho_{px}$	70	$\Omega\text{cm}$	HALTER and CLARK (1991)*
Extracellular resistivity	$\rho_e$	500	$\Omega\text{cm}$	
Maximum nodal fast $\text{Na}^+$ conductance	$g_{Na}$	3	$\text{S cm}^{-2}$	SCHOLZ <i>et al.</i> (1993), WAXMAN <i>et al.</i> (1993), SCHWARZ <i>et al.</i> (1995)
Maximum nodal slow $\text{K}^+$ conductance	$g_{Ks}$	0.08	$\text{S cm}^{-2}$	SCHOLZ <i>et al.</i> (1993), SAFRONOV <i>et al.</i> (1993), SCHWARZ <i>et al.</i> (1995)
Maximum nodal persistent $\text{Na}^+$ conductance	$g_{Nap}$	0.005	$\text{S cm}^{-2}$	BOSTOCK and ROTHWELL (1997)*
Maximum nodal leakage conductance	$g_{lk}$	0.08	$\text{S cm}^{-2}$	SCHOLZ <i>et al.</i> (1993), SCHWARZ <i>et al.</i> (1995)
$\text{Na}^+$ Nernst potential	$E_{Na}$	50	mV	
$\text{K}^+$ Nernst potential	$E_K$	-84	mV	
Leakage Nernst potential	$E_{lk}$	-83.38	mV	
Rest potential	$E_{rest}$	-82	mV	

\*Reference is a modelling study; no experimental data exist for the particular parameter

Abbildung 2.2: Parameter Tabell 1

Quelle: Richardson et.al. 2000

Table 2 Myelin and internodal axolemma parameters

	Symbol	Model A	Model B	Model C	Unit	Reference
Specific myelin conductance	$G_m$	0	0.001†	0.001†	$\text{S cm}^{-2}$	HUXLEY and STAMPFLI (1949), TASAKI (1955)
Specific myelin capacitance	$C_m$	0	0.1†	0.1†	$\mu\text{F cm}^{-2}$	
Specific internodal conductance	$G_i$	—	—	0.0001	$\text{S cm}^{-2}$	BLIGHT (1985)‡
Specific internodal capacitance	$C_i$	—	—	1	$\mu\text{F cm}^{-2}$	BOSTOCK and SEARS (1978)

† Per lamella membrane (two lamella membranes per lamella)

‡ Reference is a modelling study; no experimental data exist for the particular parameter

Abbildung 2.3: parameters table 2

Quelle: Richardson et.al. 2000

Für alle 3 Modelle wurde extrazelluläre Stimulation angenommen, weiters wurde die Dynamik in den Nodes mittels der Gleichungen von Schwarz, McIntyre und Grill<sup>4, 5</sup>

<sup>4</sup>Schwarz et.al 1995

<sup>5</sup>McIntyre and Grill 1998

berechnet. Alle Simulationen wurden für eine Temperatur von 37 Grad Celsius durchgeführt.

Ergebnisse der Studie:

Richardson, McIntyre und Grill bewerteten die Ergebnisse ihrer Arbeit nach 4 verschiedenen Kriterien:

- Zusammenhang zwischen Stimulationstärke und Dauer des Impulses
- Zusammenhang zwischen der Entfernung der Elektrode vom Axon und der zur Auslösung eines Aktionspotentials benötigten Stromstärke
- Weiterleitungsgeschwindigkeit
- Eigenschaften des entstandenen Aktionspotentials

Die Ergebnisse der Studie stellen sich folgendermaßen dar:

Modell A, die einfachste Art der Simulation, benötigt am wenigsten Zeit (2s für eine 2ms Simulation), erreicht aber eine Weiterleitungsgeschwindigkeit, die nicht mit experimentell erhaltenen Daten übereinstimmt, sondern mit 86m/s weit schneller ist. Der mittels Simulation errechnete Zusammenhang zwischen Stimulationstärke und Dauer des Impulses sowie der Zusammenhang zwischen der Entfernung der Elektrode vom Axon und der benötigten Stromstärke stimmen hingegen mit den experimentell gewonnenen Ergebnissen überein. Weiters ist dieses Modell nicht in der Lage, DAPs zu produzieren.

Im Gegensatz zu Modell A stimmt bei Modell B, das auch physiologisch gesehen eher der Wirklichkeit nahe kommt als Modell A, die Geschwindigkeit, mit der das Aktionspotential weitergeleitet wird, mit den experimentellen Daten überein. Auch die für die Simulation benötigte Rechenzeit war, mit ca 3s für eine 2ms Simulation, annehmbar. Der Nachteil von Modell B liegt allerdings darin, dass zur Simulation Parameter benötigt werden, für die viele verschiedene, unterschiedlich große experimentell gewonnene Schätzwerte vorliegen. Gerade diese nicht exakt bestimmten Werte haben aber einen großen Einfluss auf das Verhalten des Modells haben. Eine weitere Schwäche von Modell B ist, dass es, genauso wie Modell A, nicht in der Lage ist DAPs zu produzieren.

Modell C erreicht eine Weiterleitungsgeschwindigkeit, die leicht unter der experimentell gemessenen Geschwindigkeit liegt. Im Gegensatz zu den Modellen A und B ist allerdings mit Modell C die Simulation von DAPs möglich. Außerdem kommt es, physiologisch gesehen, der Wirklichkeit am Nächsten. Der Nachteil in der Verwendung dieses Modells besteht allerdings darin, dass die große physiologische Genauigkeit die Verwendung von weiteren Parametern notwendig macht, für die nur eine limitierte Zahl an experimentell gewonnenen Daten vorliegt, was wiederum zu falschen Simulationsergebnissen führen kann. Weiters zieht die aufwendige Modellbeschreibung als Doppelkabelmodell eine höhere Rechenzeit (ca 12s für eine 2ms Simulation) nach sich.

## 2.2 Simulation mittels globaler Kompartiment-Modelle

Die von Hodgkin-Huxley angewendete Voltage-Clamp-Methode (siehe Kapitel 2.4.1) hat zum Nachteil, dass vom Vorhandensein einer ins Axon eingeführten Elektrokrode ausgegangen werden muss. Für unsere Art von Versuchen, bei denen die Nervenfasern elektrisch stimuliert wird und daher in Betracht gezogen werden muss, dass der Stimulusstrom in beide Richtungen des Axons wirkt und somit die Membranspannung zu einer Funktion des Ortes wird, muss von der Voltage-Clamp-Methode weggegangen und ein anderer Zugang gefunden werden.

Dieser neue Zugang lässt sich mithilfe von globalen Kompartiment-Modellen finden. Hierbei wird die Nervenfasern zunächst in gleichmäßige Zylinder mit der Länge  $\Delta x$  unterteilt, wobei für jeweils ein Segment das gleiche Verhalten angenommen und dort die Ströme bzw. Spannungen durch Mittelwerte bestimmt werden. Jedes Kompartiment stellt nun für sich ein eigenes Voltage-Clamp-Experiment (also ein lokales Modell) dar, dem die benötigten Modellgleichungen (z.B. HH) zugrunde gelegt werden. Es lassen sich mit dieser Methode sowohl myelinisierte als auch unmyelinisierte Teile eines Axons darstellen, man muss hierbei nur beachten, dass nur die nichtmyelinisierten Teile 'aktiv', also durch Modellgleichungen unterlegt und aktiv an der Reizweiterleitung beteiligt sind.

Modelliert wird nun mittels Darstellung durch elektrische Stromkreise, wobei die Spannungsdifferenzen an den unterschiedlichen Stellen des Netzwerks den Stromfluss verursachen. Der Stromkreis selbst besteht aus Kapazitätsstrom, mehreren unterschied-

lichen Ionenströmen, dem Strom innerhalb des Axons und dem Stimulusstrom, der zugeführt wird um die die Entstehung bzw. Weiterleitung des Aktionspotentials auszulösen.<sup>6</sup>

In Summe ergibt sich damit:

$$I_{st,n} = C_m \frac{d(V_{i,n} - V_{e,n})}{dt} + I_{i,n} + G_a(V_{i,n} - V_{i,n-1}) + G_a(V_{i,n} - V_{i,n+1})$$

oder, wenn man bedenkt dass die Leitfähigkeiten  $G_a$  auch durch den Widerstand ausgedrückt werden können:

$$I_{st,n} = C_m \frac{d(V_{i,n} - V_{e,n})}{dt} + I_{i,n} + \frac{(V_{i,n} - V_{i,n-1})}{R} + \frac{(V_{i,n} - V_{i,n+1})}{R}$$

wobei  $C_m$  die Membrankapazität bezeichnet,  $V_{i,n}$  das interne Potential im n-ten Kompartiment und  $V_{e,n}$  das externe Potential im n-ten Kompartiment. Weiters stehen  $G_a$  für die inneraxonale Leitfähigkeit,  $R$  für den inneraxonalen Widerstand,  $I_{st,n}$  für den im n-ten Segment zugeführten Stimulusstrom und  $I_{i,n}$  für den Ionenstrom.

Um diese Gleichung zu lösen, ist es notwendig ein Gleichungssystem für die Ionenströme aufzustellen. Dieses System kann beispielsweise mittels Hodgkin-Huxley-Gleichungen realisiert werden, in weiterer Folge werden wir auch die Gleichungen von CRRSS und FH zum Aufstellen eines solchen Gleichungssystems heranziehen. Weiters muss eine Annahme für das externe Potential  $V_e$  getroffen werden, wobei wir Untersuchungen von Clark & Plonsey<sup>7</sup> zuhulfe nehmen, die zum Ergebnis haben, dass bis zu 99% der Spannung im Inneren der Nervenfasern weitergeleitet wird. Das bedeutet, dass wir für unsere Untersuchungen das externe Potential vernachlässigen und somit  $V_e = 0$  setzen können.

Weiters ist es, da die Ionenströme über die entsprechenden Dichten definiert werden, sinnvoll, folgende Umformulierungen durchzuführen:

$$G_a = \frac{\pi d^2}{4\rho_i \Delta x} \quad \text{bzw.} \quad R = \frac{4\rho_i \Delta x}{\pi d^2}$$

und außerdem

$$C_m = c_m \pi d L$$

wobei  $\rho_i$  den spezifischen Widerstand,  $c_m$  die Membrankapazität pro  $cm^2$  und  $L$  die Länge des Ranvierschen Schnürrings bezeichnet. Will man in einer Simulation sowohl

---

<sup>6</sup>Rattay 1990, S.105ff

<sup>7</sup>Clark & Plonsey 1968

myelinisierte als auch unmyelinisierte Kompartments betrachten, was vor allem für die Simulation von Weiterleitung von Aktionspotentialen in menschlichen Nervenfasern von Bedeutung ist, kann man das erreichen indem man für die unmyelinisierten Teile  $\Delta x = L$  setzt.

Mithilfe dieser Annahmen und der Tatsache, dass von einer sehr einfachen Situation, nämlich dem Zuführen eines Impulses direkt in eine Faser, ausgegangen wird, und den Voraussetzungen, dass die Nervenfaser symmetrisch ist (also  $V_{-n}(t) = V_n(t)$ ) und den Voraussetzungen  $V_{e,n} = 0$  sowie  $V_n = V_{i,n} - V_{Rest}$  kommt man weiters zu den Gleichungen:

$$\frac{d(V_{i,n} - V_{e,n})}{dt} = \left\{ -i_{ionic} + \frac{d}{4\rho_i \cdot \Delta x \cdot L} \cdot (V_{i,n-1} - 2V_{i,n} + V_{i,n+1}) + \frac{I_{st}}{\pi \cdot d \cdot L} \right\} / c_m$$

bzw. in vereinfachter Form, unter zuhelfenahme der oben getroffenen Annahmen und unter Vernachlässigung des Stimulus-Stroms:<sup>8</sup>

$$\frac{dV_{i,n}}{dt} = \left\{ -i_{ionic} + \frac{d}{4\rho_i \cdot \Delta x \cdot L} \cdot (V_{i,n-1} - 2V_{i,n} + V_{i,n+1}) + \right\} / c_m$$

Werden in der Simulation auch myelinisierte Kompartments berücksichtigt, so muss auch noch die Anzahl der Myelinschichten in die Gleichung für  $dV$  einfließen, was mittels folgender Gleichung, welche eben für myelinisierte Segmente, also Internodes, gilt, passiert<sup>9</sup>:

$$\frac{dV_n}{dt} = \left\{ \frac{-V_n}{N \cdot r_m} + \frac{d}{2\rho_i \cdot \Delta x_n^2} \cdot (V_{n-1} - 2V_n + V_{n+1}) \right\} \frac{N}{c_m}$$

wobei  $r$  den spezifischen Membranwiderstand und  $N$  die Anzahl der das Axon umgebenden Myelinschichten bezeichnet.

## 2.3 Grundlegende Gleichungen

### 2.3.1 Die Nernst-Gleichung

Eine wichtige Rolle zur Berechnung bzw. Beschreibung von Membranspannungen spielt die Nernst-Gleichung. Nernst ging davon aus, dass die elektrische Arbeit, die notwendig ist um  $n$  Mol eines Ions, das in Konzentration  $c_1$  vorliegt, auf Konzentration  $c_2$  zu bringen, gleichzusetzen ist mit der osmotischen Arbeit, die nötig ist um das Volumen

---

<sup>8</sup>Rattay 1990, S.105ff

<sup>9</sup>Rattay 1990, S.239

dieser Ionen vom Volumen  $V_1$  auf das Volumen  $V_2$  zu verdichten.<sup>10</sup>

Zur Verdichtung des Volumens benötigt man die Energie

$$dW = p \cdot dV$$

wobei  $p$  den Druck bezeichnet.

Damit ergibt sich für die gesamte osmotische Arbeit

$$W_{osmotisch} = - \int_{V_1}^{V_2} p dV$$

Setzt man

$$pV = nRT$$

wobei  $R$  die Gaskonstante bezeichnet ( $R = 8.31441 J/(mol.K)$ ) und  $T$  die absolute Temperatur, erhält man

$$W_{osmotisch} = - \int_{V_1}^{V_2} \frac{nRT}{V} dV = -nRT \cdot \ln \frac{V_2}{V_1}$$

Mit  $c_1 = \frac{n}{V_1}$  und  $c_2 = \frac{n}{V_2}$  ergibt sich schließlich

$$W_{osmotisch} = nRT \cdot \ln \frac{c_2}{c_1}$$

Die benötigte elektrische Arbeit ergibt sich aus

$$W_{elektrisch} = Q \cdot E$$

mit

$$Q = n \cdot z \cdot F$$

wobei  $F$  die Faraday-Konstante ( $F = 9.64845 \cdot 10^4 C/mol$ ) und  $z$  die Wertigkeit der Ionen bezeichnet.

Man erhält in weiterer Folge

$$W_{elektrisch} = n \cdot z \cdot F \cdot E$$

Setzt man nun die elektrische Arbeit mit der osmotischen Arbeit gleich, also

---

<sup>10</sup>Rattay 1990, S.41-42

$$W_{elektrisch} = W_{osmotisch}$$

ergibt sich daraus für die Membranspannung  $E_m$  die Nernst Gleichung

$$E_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{c_2}{c_1}$$

### 2.3.2 Die Goldman-Gleichung

Da die Nernst-Gleichung nur einen einzigen Typ von Ionen berücksichtigen kann, ist sie zur Erforschung bzw. Berechnung von Membranpotentialen nur bedingt geeignet. Abhilfe bietet hier die Goldman-Gleichung, in die mehrere Arten von Ionen eingehen können. Außerdem kann man, bei iterativer Vorgehensweise, die Goldmann-Gleichung dazu verwenden, bei experimentell schwierig ermittelbaren Werten das Verhältnis der Permeabilitäten darzustellen.<sup>11</sup>

Davon ausgehend, dass die Ruhemembranspannung von den Ionenströmen aller beteiligter Ionen abhängt, stellt sich die Goldman-Gleichung folgendermaßen dar:<sup>12, 13</sup>

$$E_m = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \ln \frac{P_K[K]_o + P_{Na}[Na]_o + P_{Cl}[Cl]_i}{P_K[K]_i + P_{Na}[Na]_i + P_{Cl}[Cl]_o}$$

mit

$R$ ... Gaskonstante

$T$ ... absolute Temperatur in Kelvin

$F$ ... Faraday-Konstante

$[K]_o$ ... äußere Kalium-Konzentration

$[K]_i$ ... innere Kalium-Konzentration

$[Na]_o$ ... äußere Natrium-Konzentration

$[Na]_i$ ... innere Natrium-Konzentration

$[Cl]_o$ ... äußere Chlorid-Konzentration

$[Cl]_i$ ... innere Chlorid-Konzentration

$P_K$ ... Kalium-Permeabilität der Membran (gemessen in  $cm/s$ )

$P_{Na}$ ... Natrium-Permeabilität der Membran (gemessen in  $cm/s$ )

$P_{Cl}$ ... Chlorid-Permeabilität der Membran (gemessen in  $cm/s$ )

---

<sup>11</sup>Pfützner 2003, S.159

<sup>12</sup>Rattay 1990, S.42

<sup>13</sup>Goldman 1943

## 2.4 Das Hodgkin-Huxley-Modell

### 2.4.1 Einleitung

Das Hodgkin-Huxley-Modell wurde 1952 von Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Fielding Huxley anhand von Experimenten, die die Untersuchung der Entstehung von Aktionspotentialen zum Ziel hatten, entwickelt und spielt bis heute eine zentrale Rolle bei der Erforschung von Nervenzellen.

Die Grundlage der Theorien von Hodgkin und Huxley lieferte Julius Bernstein im Jahre 1902. Er formulierte in seiner Arbeit 'Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme' eine neue 'Membrantheorie', welche besagte, dass Nervenfasern von isolierenden Schichten umwickelt sind, welche nur von bestimmten Arten von Ionen durchdrungen werden können. Bernsteins Beobachtungen hatten zum Ergebnis, dass es durch unterschiedlich starke Ionenkonzentrationen auf beiden Seiten der Membran zu einer Spannungsdifferenz kommt. Im Ruhezustand beträgt das Membranpotential  $-70\text{mV}$ , bei Erregung ändert sich dieser Wert kurzfristig auf ca  $50\text{ mV}$ .<sup>14</sup>

Hodgkin und Huxley verwendeten für ihre Experimente das Axon eines Riesentintenfisches, in welches aufgrund seines für ein Axon enormen Durchmessers von bis zu  $1\text{mm}$  eine Elektrode eingeführt werden kann. Die Methode, welche schließlich zur Messung des Ionenflusses verwendet wurde, war die Voltage Clamp Methode.

### Voltage-Clamp-Methode

Die, unter anderem von Hodgkin und Huxley angewandte, Voltage-Clamp-Methode geht zurück auf Kenneth Cole und George Marmont und gelangte im Jahr 1949 erstmals zur Anwendung<sup>15</sup>. Das Prinzip der Methode besteht darin, dass die Spannung konstant auf einem vorgegeben Wert gehalten und somit die Möglichkeit geschaffen wird, durch kontrollierte Spannungsänderung ausgelöste Ionenströme zu messen. Das Konstanthalten der Spannung geschieht mittels Verwendung zweier Elektroden, wovon eine zur Messung und eine zur Änderung des Spannungswertes verwendet wird, und einer Rückkopplungsschaltung. Dabei sind die Elektroden mit einem Verstärker verbunden, welcher das Membranpotential misst und das Signal zu einem Gegenkoppler

---

<sup>14</sup>Bernstein 1902

<sup>15</sup>Marmont 1949

weiterleitet. Dieser Gegenkoppler vergleicht die Membranspannung mit der vorgegebenen Spannung und leitet das Ergebnis an die Elektrode, welche zur Beeinflussung der Spannung verwendet wird, weiter, damit diese dann die Differenz ausgleichen kann. Zur näheren Erklärung siehe nachfolgende Grafik:

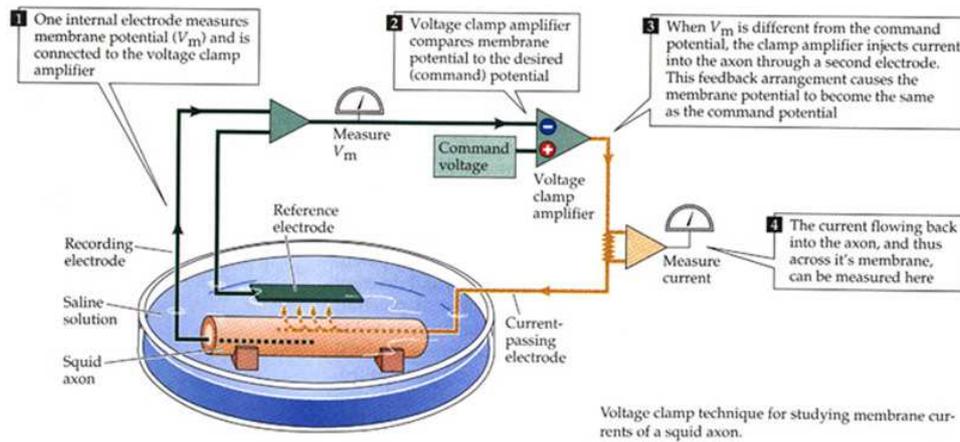


Abbildung 2.4: Voltage Clamp Methode

Quelle:<http://life.nthu.edu.tw/~g864264/Neuroscience/min/Voltage.html>

## 2.4.2 Motivation

Da das Hodgkin-Huxley-Modell die Grundlage für viele weitere wichtige Entdeckungen auf diesem Forschungsgebiet war, soll nun auf die Arbeit von Hodgkin und Huxley näher eingegangen werden:

Bei ihren Überlegungen zur Entstehung und Weiterleitung von Aktionspotentialen, gingen HH von den Erkenntnissen anderer Experimenten aus, die den Einfluss von Natrium und Kalium auf das Zustandekommen eines Impulses untersuchten. Zum Beispiel stellten Keynes und Lewis im Jahr 1950 mittels Versuchen an Sepia-Axonen fest, dass ein Zusammenhang zwischen der Weiterleitung von Impulsen und dem Fluss von Natrium- und Kaliumionen besteht<sup>16</sup> und Hodgkin und Katz entdeckten, dass weiters die Konzentration von Natrium in dem die Nervenzelle umgebenden Medium von zentraler Bedeutung ist.<sup>17</sup> Alle diese Arbeiten hatten den gemeinsamen Schluss, dass die Entstehung des Aktionspotentials maßgeblich durch den Fluss von Natriumionen von außerhalb des Axons (wo die Natriumkonzentration höher ist als im Inneren und wo-

<sup>16</sup>Keynes et.al. 1951

<sup>17</sup>Hodgkin & Katz 1949

durch die Innenseite der Faser positiv geladen wird) nach innen verursacht wird und dass die Repolarisation aufgrund des Flusses der Kaliumionen nach außen geschieht.

Das Ziel von Hodgkin und Huxley war es nun, diese experimentell erhaltenen Erkenntnisse auf eine mathematische Basis zu stellen und die Gesetzmäßigkeiten, durch die die Ionenflüsse bestimmt werden, durch Formeln zu beschreiben.

### 2.4.3 Experimentelle Methoden von HH

Zur Durchführung ihrer Experimente am Riesenaxon des Tintenfischs der Gattung *Loligo* verwendeten Hodgkin und Huxley die Voltage-Clamp-Methode (siehe Kapitel 'Voltage Clamp Methode'). In einen ca 30mm langen Abschnitt des Axons wurden hierfür 2, aus Silberdrähten bestehende, 20µm dicke und zu einem großen Teil isolierte, Elektroden eingeführt, wobei eine das Membranpotential aufzeichnete, während der Strom, der durch die zweite Elektrode floss, mittels Rückkoppler kontrolliert und so das Membranpotential auf dem gewünschten Wert gehalten werden konnte. Umgeben wurde das Axon von einem System externer Elektroden, die als eine Art Wächter fungierten und den Stromfluss sicherstellten.

Die experimentelle Umgebung, die verwendet wurde, war 3 bis 11 Grad Celsius kaltes Meereswasser, wobei diese Temperatur während der Durchführung der Versuche mittels Verwendung einer Kühlschleife konstant gehalten wurde.

Vor Durchführung der Experimente wurde das jeweils verwendete Axon auf seine Brauchbarkeit hin getestet, indem seine Reaktion auf einen kurzen elektrischen Schock beobachtet wurde. Nur wenn bei diesem Test die Entstehung eines Aktionspotentials mit einer erreichten Höhe von mindestens 85mV, gemessen vom Ruhepotential aus, festgestellt werden konnte, wurde das Axon für die eigentlichen Experimente herangezogen.<sup>18</sup>

### 2.4.4 Kapazitätsstrom + Ionenstrom

Hodgkin und Huxley fanden heraus, dass der die das Axon umgebende Membran durchfließende Strom in Kapazitätsstrom und Ionenstrom aufgeteilt werden kann, wobei sich der Ionenstrom wiederum in einen Natrium- und einen Kaliumanteil unterteilt. Die jeweilige Wirkung von Natrium- und Kaliumstrom wurde experimentell bestimmt, indem das verwendete externe Medium (Meereswasser) durch eine Flüssigkeit mit anderer

---

<sup>18</sup>Hodgkin et.al. 1952, 424-448

Natriumkonzentration ersetzt wurde.

Physikalisch bzw. mathematisch betrachtet und unter der Annahme, dass das Verhalten der Membrankapazität annähernd dem eines perfekten Kondensators entspricht, konnte das System von Strömen folgendermaßen dargestellt werden:<sup>19</sup>

$$I = C_M \frac{\partial V}{\partial t} + I_i$$

wobei  $I$  die gesamte Dichte des die Membran durchfließenden Stroms,  $I_i$  die Ionenstromdichte,  $C_M$  die Membrankapazität und  $t$  die Zeit darstellt. Da in den meisten von Hodgkin und Huxley durchgeführten Experimenten  $\frac{\partial V}{\partial t} = 0$  war, konnte somit die Ionenstromdichte direkt experimentell bestimmt werden.

#### 2.4.5 Einfluss der Temperatur und Bestimmung des Temperaturkoeffizienten

Von grundlegender Bedeutung ist die Frage, ob und falls ja, welchen, Einfluss die Temperatur hat, bei der die Durchführung der Experimente erfolgt. Um dies zu klären, führten Hodgkin und Huxley einen Vergleich durch. Sie verwendeten zwei Axone desselben Tintenfischs, wobei eines bei einer Temperatur von 6 Grad Celsius untersucht wurde und das andere bei 22 Grad Celsius. Das Ergebnis dieses Versuchs war, dass die entstandenen Aktionspotentiale sich in Form und erreichter Amplitude sehr ähnlich waren, allerdings war die Rate, mit der sich die Ionenströme änderten, bei dem bei 22 Grad Celsius untersuchten Axon um das sechsfache höher als bei dem bei 6 Grad Celsius untersuchten. Hodgkin und Huxley kamen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse sehr gut vergleichbar wurden, indem sie einen Temperaturkoeffizienten verwendeten. Sie führten mehrere Experimente mit verschiedenen Axonen unter ähnlichen Bedingungen, allerdings bei unterschiedlichen Temperaturen, durch und erhielten für diesen Temperaturkoeffizienten Werte zwischen 2.7 und 3.5. Schließlich wurde, da keine exaktere Bestimmung möglich war, der Koeffizient auf 3 festgesetzt.<sup>20</sup>

---

<sup>19</sup>Hodgkin et.al. 1952, 424-448

<sup>20</sup>Hodgkin et.al. 1952, 424-448

## 2.4.6 Experimentelle Betrachtung der Ionenströme

### Natriumstrom

Es wurde bereits vermutet, dass die Anfangsphase des Aktionspotentials wesentlich durch das Vorhandensein bzw. den Fluss von Natriumionen beeinflusst wird. Um diese Vermutung zu bestätigen, führten Hodgkin und Huxley Versuche mit verschiedenen Flüssigkeiten, in die die Axone gebettet wurden, aus, wobei diese Lösungen unterschiedliche Konzentrationen von Natrium aufwiesen.

Sie konnten beobachten, dass in einer Lösung, die gänzlich frei von Natrium war, zwar Depolarisation stattfand, diese jedoch sehr gering war. Die Stärke der Depolarisation erhöhte sich, wenn auch der Natriumgehalt in der Flüssigkeit erhöht wurde. Die höchsten Werte der Depolarisation, ca 108mV, wurden in dem für die übrigen Versuche auch verwendeten Meerwasser erreicht, das einen sehr hohen Wert an Natriumionen aufweist.<sup>21</sup>

### Kaliumstrom

Nach Klärung der Frage, ob Natrium für das Entstehen des Aktionspotentials, also die Depolarisation, verantwortlich ist, wurde noch der Einfluss von Kaliumionen auf die Repolarisation, also die Phase, nachdem die Amplitude des Aktionspotentials den Maximalwert erreicht hat, untersucht<sup>22</sup>, wobei die Vermutung bestätigt wurde, dass der Kaliumstrom vom Inneren des Axons nach Außen erst zu einem späteren Zeitpunkt (bezogen auf die Dauer des Aktionspotentials) einsetzt und somit eine wesentliche Rolle bei der Repolarisation spielt. Analog zu den Experimenten, die hauptsächlich darauf ausgelegt waren Erkenntnisse über die Rolle des Natriums zu erhalten, arbeiteten Hodgkin und Huxley auch hier mit Flüssigkeiten, die unterschiedliche Konzentrationen der zu untersuchenden Ionen, in diesem Fall also Kalium, aufwiesen.<sup>23</sup> Da das Riesenaxon des Tintenfischs allerdings sehr empfindlich reagiert und irreparablen Schaden nimmt, wenn die Kaliumkonzentration im ihn umgebenden Medium zu groß ist, waren diese Experimente relativ schwierig und die Bandbreite der Flüssigkeiten, die eingesetzt werden konnten, begrenzt.<sup>24</sup>

---

<sup>21</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.449-472

<sup>22</sup>Hodgkin 1951

<sup>23</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.449-472

<sup>24</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.473-496

## Andere Ionenströme

Hodgkin und Huxley gingen auch der Frage nach, ob, abgesehen von Natrium und Kalium noch andere Ionen eine Rolle spielten. Sie kamen zu dem Schluss, dass, falls die Membran der Nervenfasern auch durchlässig für andere, das Aktionspotential beeinflussende Ionen ist, diese Ionenströme bereits durch den Kaliumstrom mitberücksichtigt werden würden. Solche Ionenströme würden nämlich dadurch charakterisiert werden, dass sie sowohl von der Zeit als auch von der Natriumkonzentration unabhängig sind und der Kaliumstrom an sich erfüllt bereits diese Kriterien.

Weiters wurde festgestellt, dass weitere Ionenströme, also außer Natrium und Kalium, zwar erwähnenswert sind, aber nur dann von großer Wichtigkeit, wenn sich das Membranpotential nahe oder über dem Ruhewert befindet.<sup>25</sup>

### 2.4.7 Leitfähigkeiten

Nun war also klar, dass der durch die das Axon umgebende Membran fließende Strom hauptsächlich von Natrium- und Kaliumionen getragen wird, welche sich unter Einfluss einer Kraft bewegen, die aus der unterschiedlichen Konzentration der Ionen im Inneren und Äußeren der Membran resultiert. Dadurch wird auch die Richtung bestimmt, in welche der Strom fließt, doch nicht unbedingt das Ausmaß. Dieses hängt auch maßgeblich davon ab, wieviele Ionen die Membran überhaupt passieren lässt. Misst man diesen Faktor, erhält man einen Eindruck von der Leitfähigkeit der Membran bezogen auf die betrachtete Art von Ionen.

Nun stellte sich die Frage, wie man die Leitfähigkeiten am besten messen konnte. Da die Kraft, die die Ionen dazu bewegt, von einer Seite der Membran auf die andere zu fließen, klarerweise Null sein muss, wenn ein Gleichgewicht der Konzentration im Inneren und Äußeren der Membran vorliegt, kann diese Kraft als Differenz zwischen dem Gleichgewichtspotential und dem Membranpotential aufgefasst und gemessen werden. Zum Beispiel kann man also die Leitfähigkeit der Membran für Natriumionen darstellen mittels

$$\frac{I_{Na}}{(E - E_{Na})}$$

---

<sup>25</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.449-472

wobei  $I_{Na}$  den Natriumstrom,  $E_{Na}$  das Natriumpotential, welches mithilfe der Nernst-Gleichung bestimmt werden kann, und  $E$  das aktuell gemessene Potential bezeichnet. Dieser Quotient, den Hodgkin und Huxley als  $g_{Na}$  betitelten, hat die Dimension einer Leitfähigkeit (Strom dividiert durch Potentialdifferenz), weshalb er als Natriumleitfähigkeit der Membran bezeichnet wird.

Analog zur Natriumleitfähigkeit wurde auch die Kaliumleitfähigkeit auf dieselbe Art und Weise definiert, nämlich als

$$\frac{I_K}{(E - E_K)}$$

wobei wiederum  $I_K$  den Kaliumstrom,  $E_K$  das Natriumpotential (wiederum mithilfe der Nernst-Gleichung bestimmt) und  $E$  das aktuell gemessene Potential bezeichnet.<sup>26</sup>

#### 2.4.8 Zusammenfassung der experimentell gewonnenen Ergebnisse

Die von Hodgkin und Huxley experimentell gewonnenen Ergebnisse, die viele Vermutungen, die schon zuvor bestanden hatten, bestätigten bzw. bewiesen, führten zu folgender wesentlicher Zusammenfassung:

Kommt es zu einer Depolarisation, so folgt auf einen anfänglichen kurzen Stromimpuls ein längerer, stärkerer Stromfluss durch die das Axon umgebende Membran, welcher hauptsächlich von Natrium- und Kaliumionen getragen wird. Die den Natriumstrom beschreibende Kurve steigt schnell an und fällt, nach Erreichen des Maximums, wieder auf einen niedrigen Wert ab. Die den Kaliumstrom beschreibende Kurve hingegen steigt erst später und auch langsamer an, bleibt danach relativ lange auf ihrem Höchstwert und fällt wieder ab, sobald das Membranpotential zum Ruhezustand zurückkehrt.

Ein sich durch die Nervenfasern hindurch fortpflanzendes Aktionspotential kommt dabei folgendermaßen zustande:

1. Der die Nervenfasern durchlaufende und von einer Nachbarregion kommende Strom depolarisiert die Membran.
2. Als Ergebnis dieser Depolarisation beginnt der Natriumstrom zu fließen. Da die Natriumkonzentration außen größer ist als innen, ist der Natriumstrom ebenfalls

---

<sup>26</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.449-472

nach innen gerichtet und depolarisiert die Membran so lange, bis sich, mathematisch gesehen, das Vorzeichen des Membranpotentials umkehrt und der Wert erreicht wird, an dem die Natriumkonzentration außen wie innen gleich ist.<sup>27</sup>

3. Als etwas verzögerte Reaktion auf die Depolarisation, beginnt der Kaliumstrom zu fließen. Da die Kaliumkonzentration innen größer ist als außen, ist auch der Kaliumstrom nach außen gerichtet. Sobald dieser ausfließende Strom größer ist als der einfließende Natriumstrom, wird die Membran repolarisiert und erreicht, nach einer gewissen Refraktärzeit<sup>28</sup>, wieder den Ruhezustand, in dem die Konzentration von Natrium- bzw. Kaliumionen außen wie innerhalb der Faser nahezu gleich ist.

#### 2.4.9 Mathematische Beschreibung der experimentell gewonnenen Ergebnisse

Um zu einem zufriedenstellenden Ergebnis zu kommen, mussten Hodgkin und Huxley die experimentell gewonnenen Ergebnisse noch auf eine theoretische Basis stellen und, um dies zu erreichen, sie in eine mathematische Form bringen. Die Überlegungen und Schritte, die dafür notwendig waren, sollen hier nun zusammengefasst dargestellt werden.<sup>29</sup>

##### Gesamter die Membran durchfließender Strom

Wie bereits erwähnt (siehe Kapitel 2.4.4) kann der die Membran durchfließende Strom folgendermaßen in einen Ionenanteil und einen Kapazitätsanteil aufgeteilt werden:

$$I = C_M \frac{dV}{dt} + I_i$$

Diese Gleichung war der einfachste Weg, um den Zusammenhang der Ströme zu beschreiben und gleichzeitig sicherzustellen, dass die Membrankapazität unabhängig von der Größe oder dem Vorzeichen von  $V$  bleibt. Zwar berücksichtigt diese Gleichung nicht den zustande kommenden dielektrischen Verlust in der Membran, doch Hodgkin und Huxley gingen davon aus, dass der dadurch entstandene Fehler in der Berechnung vernachlässigbar war.

---

<sup>27</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.449-472

<sup>28</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.497-506

<sup>29</sup>Hodgkin et.al. 1952, S.500-544

Um ein Gesamtbild der Situation zu erhalten, kann man die Membran auch als elektrischen Schaltkreis modellieren, zu sehen in folgender Grafik:

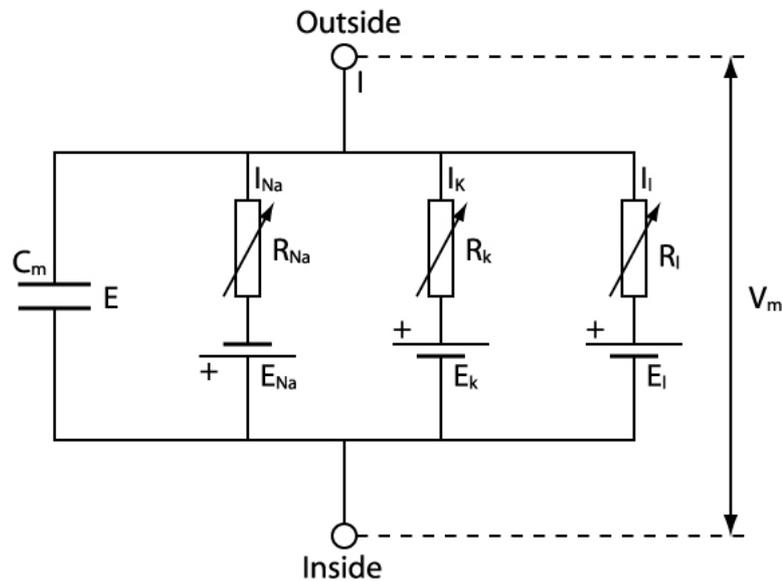


Abbildung 2.5: Elektrischer Schaltkreise, durch den die Membran und die sie durchlaufenden Ionenströme representiert werden kann.

Quelle: <http://alford.bios.uic.edu/teaching/hh%20equations.html>

### Ionenstrom

Der die Membran durchfließende Ionenstrom  $I_i$  kann weiters aufgeteilt werden in Natrium-Kalium- und Leckströme:

$$I_i = I_{Na} + I_K + I_l$$

wobei diese wiederum mithilfe der bereits beschriebenen Leitfähigkeiten ausgedrückt werden können:

$$I_{Na} = g_{Na}(E - E_{Na})$$

$$I_K = g_K(E - E_K)$$

$$I_l = g_l(E - E_l)$$

wobei  $g_{Na}$ ,  $g_K$ ,  $g_l$  wieder die jeweiligen Leitfähigkeiten und  $E_{Na}$ ,  $E_K$ ,  $E_l$  die Gleichgewichtspotentiale bezeichnen. Aus praktischen Gründen, die eine Weiterverwendung dieser Gleichungen erleichterten, wurden sie umgeschrieben auf folgende Form:

$$I_{Na} = g_{Na}(V - V_{Na})$$

$$I_K = g_K(V - V_K)$$

$$I_l = g_l(V - V_l)$$

mit

$$V = E - E_r$$

$$V_{Na} = E_{Na} - E_r$$

$$V_K = E_K - E_r$$

$$V_l = E_l - E_r$$

wobei  $E_r$  den absoluten Wert des Ruhepotentials und  $V_{Na}, V_K, V_l$  die jeweiligen Spannungen bezeichnet.

### **Ionenleitfähigkeiten**

Die Schwierigkeit bei dem Versuch, die Gesetzmäßigkeiten der Ionenleitfähigkeiten in Gleichungen zu fassen, bestand für Hodgkin und Huxley darin, dass zwar einerseits eine ausreichende Genauigkeit erreicht werden musste, aber andererseits wichtig war, dass die Gleichungen einfach genug blieben, um die Berechnung des Aktionspotentials samt seiner Refraktärzeiten gewährleisten zu können.

### **Kaliumleitfähigkeit**

Hodgkin und Huxley beschrieben die Kaliumleitfähigkeit  $g_K$  zunächst folgendermaßen:

$$g_K = \bar{g}_K n^4$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

wobei  $\bar{g}_K$  eine Konstante der Dimension Leitfähigkeit/ $cm^2$  ist und  $\alpha_n$  und  $\beta_n$  Geschwindigkeitskonstanten sind, die von der Änderung der Spannung abhängig sind, nicht aber noch der Zeit. Sie haben eine Dimension von  $\frac{1}{Zeit}$ . Weiters ist  $n$  eine dimensionslose Variable, die Werte zwischen 0 und 1 annehmen kann (sie bezeichnet die relative Anzahl der geöffneten Ionenkanäle).

Um diese Gleichungen auf eine physikalische Basis stellen zu können, muss die Annahme getroffen werden, dass Kaliumionen die Membran nur dann passieren können, wenn sie in einer Art 4-er Gruppe auftreten.  $n$  gibt nun den Anteil der Partikel in einer

bestimmten Region (z.Bsp. auf der Innenseite der Membran) and und  $1 - n$  beschreibt dann die Partikel, die sich nicht in der beobachteten Region befinden (also z.Bsp außen).  $\alpha_n$  beschreibt die Transferrate der Kaliumionen von außen nach innen, während  $\beta_n$  den Transfer in die entgegengesetzte Richtung, also von innen nach außen, angibt. Weist ein Partikel eine negative Ladung auf, dann, wird, wenn es zur Depolarisation der Membran kommt,  $\alpha_n$  ansteigen, während  $\beta_n$  abnimmt.

Um auch den Ruhezustand, definiert durch  $V = 0$  miteinzubeziehen, muss man noch berücksichtigen, dass der Ruhezustand von  $n$  gegeben ist durch

$$n_0 = \frac{\alpha_{n_0}}{\alpha_{n_0} + \beta_{n_0}}$$

Nun muss eine Lösung für

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(1 - n) - \beta_n n$$

gefunden werden, die der Randbedingung  $n = n_0$  für  $t = 0$  genügt. Diese Lösung ist gegeben durch

$$n = n_\infty - (n_\infty - n_0)e^{\frac{-t}{\tau_n}}$$

mit

$$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$$

und

$$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$$

Um die Vergleichbarkeit mit den experimentell erhaltenen Ergebnissen sicherzustellen, wurde diese Gleichung für  $n$  nun mit der zuvor erhaltenen für  $g_K$  verknüpft, was zu folgendem Resultat führt:

$$g_K = \left\{ (g_{K_\infty})^{\frac{1}{4}} - \left[ (g_{K_\infty})^{\frac{1}{4}} - (g_{K_0})^{\frac{1}{4}} \right] e^{\left(\frac{-t}{\tau_n}\right)} \right\}^4$$

wobei  $g_{K_\infty}$  jener Wert ist, den die Kaliumleitfähigkeit schlussendlich erreicht und  $g_{K_0}$  ist die Leitfähigkeit zum Zeitpunkt  $t = 0$ .

Beim Vergleich der errechneten Ergebnisse mit den experimentell gewonnenen kamen Hodgkin und Huxley zu dem Schluss, dass die Genauigkeit noch hätte erhöht werden können, indem man nicht mit 4 sondern mit 5 oder 6 potenziert, doch die sich daraus ergebenden, erwarteten Verbesserungen standen in keiner vernünftigen Relation zu der Komplexität, die die Gleichungen dadurch erreicht hätten.

Aus den Gleichungen für  $n_\infty$  und  $\tau_n$  ergaben sich nun folgende Beziehungen für  $\alpha_n$  und  $\beta_n$ :

$$\alpha_n = \frac{n_\infty}{\tau_n}$$

$$\beta_n = \frac{1 - n_\infty}{\tau_n}$$

Durch Zusammenführen aller experimentell gewonnenen Messergebnisse und durch Vergleich mit  $V$  konnten schließlich folgende Gleichungen erstellt werden:

$$\alpha_n = \frac{0.01(V + 10)}{e^{\frac{V+10}{10}} - 1}$$

$$\beta_n = 0.125 \cdot e^{\frac{V}{80}}$$

Da  $\beta_n$  verglichen mit  $\alpha_n$  sehr klein ist, wurde auf diesen Faktor weniger Wert gelegt und für  $\beta_n$  eine Gleichung gewählt, die so simpel wie möglich war. Für die Wahl der Gleichung für  $\alpha_n$  waren ausschlaggebend, dass diese Form einerseits die einfachste war, die den Messergebnissen genügte, und dass sie andererseits große Ähnlichkeit mit der Goldman-Gleichung aufweist, die die Bewegung geladener Teilchen in einem konstanten Feld beschreibt.

### Natriumleitfähigkeit

Es gab für Hodgkin und Huxley zwei Möglichkeiten, die Änderung der Natriumleitfähigkeit nach der Zeit zu beschreiben:

- Sie konnten annehmen, dass die Natriumleitfähigkeit durch eine Variable bestimmt wird, die einer Differentialgleichung zweiter Ordnung genügt.
- Oder sie konnten annehmen, dass die Natriumleitfähigkeit durch zwei Variablen, welche jeweils einer Differentialgleichung erster Ordnung genügen, bestimmt wird.

Sie entschieden sich für die zweite Methode, da mit dieser die Gleichungen einfacher den experimentellen Ergebnissen angepasst werden konnten.

Es wurden also folgende formale Annahmen getroffen:

$$g_{Na} = m^3 h \bar{g}_{Na}$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(1 - m) - \beta_m m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(1 - h) - \beta_h h$$

wobei  $\bar{g}_{Na}$  konstant ist, während  $\alpha_m, \alpha_h, \beta_m, \beta_h$  abhängig von  $V$ , aber unabhängig von  $t$  sind.  $m, n$  und  $h$  sind dimensionslose Variablen, die, abhängig von  $V$  und  $t$  Werte zwischen 0 und 1 annehmen können.

Für diese Gleichungen konnten folgende Lösungen, die den Randbedingungen  $m = m_0$  und  $t = t_0$  zum Zeitpunkt  $t = 0$  genügen, gefunden werden:

$$m = m_\infty - (m_\infty - m_0)e^{\frac{-t}{\tau_m}}$$

$$h = h_\infty - (h_\infty - h_0)e^{\frac{-t}{\tau_h}}$$

mit

$$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$$

$$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$$

$$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$$

Sich auf die Ergebnisse ihrer Experimente stützend, entschlossen sich Hodgkin und Huxley sowohl  $m_0$  als auch  $h_\infty$  zu ignorieren, womit sich für die Natriumleitfähigkeit folgender Ausdruck ergibt:

$$g_{Na} = \bar{g}_{Na} m_\infty^3 h_0 \left[ 1 - e^{\frac{-t}{\tau_m}} \right]^3 e^{\frac{-t}{\tau_h}}$$

Wie auch schon bei der Bestimmung der Kaliumleitfähigkeit wurden  $\alpha_m$  und  $\beta_m$  (analog zu  $\alpha_n$  und  $\beta_n$ , die gegeben sind durch

$$\alpha_m = \frac{m_\infty}{\tau_m}$$

$$\beta_m = \frac{1 - m_\infty}{\tau_m}$$

unter Zuhilfenahme der experimentell gewonnenen Ergebnisse festgesetzt werden auf

$$\alpha_m = \frac{0.1(V + 25)}{e^{\frac{V+25}{10}} - 1}$$

$$\beta_m = 4e^{\frac{V}{18}}$$

wobei  $\alpha_m$  und  $\beta_m$  in  $ms^{-1}$  gegeben sind und  $V$  in mV.

Auf analoge Art und Weise wurde nun noch  $\alpha_h$  bestimmt. Über die Beziehung

$$\alpha_h = \frac{h_\infty}{\tau_h}$$

$$\beta_h = \frac{1 - h_\infty}{\tau_h}$$

kamen Hodgkin und Huxley auf

$$\alpha_h = 0.07e^{\frac{V}{20}}$$

$$\beta_h = \frac{1}{e^{\frac{V+30}{10}} + 1} 4e^{\frac{V}{18}}$$

### Endgültiges Modell

Bevor nun die Gleichungen in zusammenfassender, übersichtlicher Form dargestellt werden, sei noch angemerkt, dass Hodgkin und Huxley die Spannung berechneten mittels  $V = V_e - V_i$ , also externer Spannungswert minus internem Spannungswert. Dies entspricht nicht der heute üblichen Vorgangsweise, nach der die Spannung als  $V = V_i - V_e$  dargestellt werden würde. Um der heute üblichen Konvention zu genügen, werden auch die Hodgkin-Huxley-Gleichungen dahingehend angepasst. Somit stellt sich das Hodgkin-Huxley-Modell folgendermaßen dar:

$$\frac{dV}{dt} = [-g_{Na}m^3h(V - V_{Na}) - g_Kn^4(V - V_K) - g_L(V - V_L) + i_{stimulus}]/c$$

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

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

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

$$k = 3^{0.1T-0.63}$$

mit

$$\alpha_m = \frac{2.5 - 0.1V}{e^{2.5-0.1V} - 1} \quad \alpha_n = \frac{1 - 0.1V}{10(e^{1-0.1V} - 1)}$$

$$\beta_m = 4e^{\frac{-V}{18}} \quad \beta_n = 0.125e^{\frac{-V}{80}}$$

$$\alpha_h = 0.07e^{\frac{-V}{20}} \quad \beta_h = \frac{1}{e^{3-0.1V} + 1}$$

und den Ruhezuständen

$$V(0) = 0 \quad m(0) = 0.05 \quad n(0) = 0.32 \quad h(0) = 0.6$$

und den Konstanten<sup>30</sup>

$$V_{Na}(mV) = 115 \quad V_K(mV) = -12 \quad V_L(mV) = 10.6$$

$$g_{Na}(k\Omega^{-1}cm^{-2}) = 120 \quad g_K(k\Omega^{-1}cm^{-2}) = 36 \quad g_L(k\Omega^{-1}cm^{-2}) = 0.3$$

und der Temperatur T=6.3 Grad Celsius.

$V$  beschreibt die Membranspannung, die sich aus dem internen Potential  $V_i$ , dem externen Potential  $V_e$  und dem Ruhepotential  $V_{rest}$  nach folgendem Prinzip ergibt:

$$V = V_i - V_e - V_{rest}$$

$g_{Na}$ ,  $g_K$  und  $g_L$  beschreiben die maximalen Leitfähigkeiten für Natrium, Kalium und Leckströme pro  $cm^2$  und mittels  $m$ ,  $n$  und  $h$  werden die Wahrscheinlichkeiten dafür angegeben, ob die entsprechenden Ionenkanäle (wobei  $m$  für die Natrium- und  $n$  und  $h$  für die Kaliumströme steht) geöffnet sind oder nicht.

## 2.5 Das CRRSS-Modell

Das CRRSS-Modell<sup>31</sup>, benannt nach Chiu, Ritchie, Rogart, Stagg und Sweeney beschreibt die Natrium- und Leckströme in myelinisierten Nervenfasern von Säugetieren.

---

<sup>30</sup>Rattay et.al. 2003

<sup>31</sup>Sweeney et.al 1987

Das Modell, das 1987 entwickelt wurde, beruht auf den 1979 von Chiu, Ritchie, Rogert and Stagg erstellten Gleichungen<sup>32</sup>, welche auch für myelinisierete Säugetier-Fasern galten, allerdings für eine Körpertemperatur von 20 Grad Celsius ausgelegt waren. Das wohl bedeutendste Ergebnis der von Chiu et al. an Nervenfasern von Hasen durchgeführten Untersuchungen war die Erkenntnis, dass für die Erregungsweiterleitung in myelinisierten Fasern von Säugetieren Kalium-Kanäle, obwohl vorhanden, so gut wie keine Rolle spielen.

Die grundlegendste Änderung, die Sweeney et al. durch ihre Weiterentwicklung des ursprünglichen Modells herbeiführten, war das Transformieren der ursprünglich für 20 Grad Celsius ausgelegten Gleichungen auf einen der menschlichen Körpertemperatur nahekommenden Wert von  $T=37$  Grad Celsius. Dies gelang mittels Einführung eines Temperturfaktors.

Die CRRSS-Modellgleichungen lauten folgendermaßen:

$$\frac{dV}{dt} = [-g_{Na}m^2h(V - V_{Na}) - g_L(V - V_L) + i_{stimulus}]/c$$

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

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

mit

$$c = 2.5\mu F/cm^2$$

$$V_{Na} = 115mV$$

$$V_L = -0.01mV$$

$$k = 3^{0.1T-3.7}$$

---

<sup>32</sup>Chiu et.al 1979

$$\alpha_m = \frac{97 + 0.363V}{1 + e^{\frac{31-V}{5.3}}}$$

$$\beta_m = \frac{\alpha_m}{e^{\frac{V-23.8}{4.17}}}$$

$$\beta_h = \frac{15.6}{1 + e^{\frac{24-V}{10}}}$$

$$\alpha_h = \frac{\beta_h}{e^{\frac{V-5.5}{5}}}$$

mit den Ruhezuständen

$$V(0) = -0.01mV, m(0) = 0.003, h(0) = 0.75$$

und den Leitfähigkeiten

$$g_{Na} = 1445mS/cm^2, g_L = 128mS/cm^2$$

## 2.6 Das Frankenhäuser-Huxley-Modell

Das Modell von Frankenhäuser und Huxley<sup>33</sup> entstand im Jahr 1964 und beschrieb die Weiterleitung von Aktionspotentialen in myelinisierten Nervenzellen einer Kröte. Im Unterschied zum Modell von Hodgkin-Huxley gingen Frankenhäuser und Huxley von der Nernst-Planck-Gleichung aus und fügten zu den bereits vom Hodgkin-Huxley-Modell bekannten Ionenströmen  $i_{Na}$ ,  $i_K$  und  $i_L$  noch die Stromdichte  $i_p$  hinzu.

$$\frac{dV}{dt} = [i_{Na} - i_K - i_p - i_L + i_{stimulus}]$$

$$i_{Na} = P_{Na} m^2 h \frac{EF^2}{RT} \frac{[Na]_o - [Na]_i e^{\frac{EF}{RT}}}{1 - e^{\frac{EF}{RT}}}$$

$$i_K = P_K n^2 \frac{EF^2}{RT} \frac{[K]_o - [K]_i e^{\frac{EF}{RT}}}{1 - e^{\frac{EF}{RT}}}$$

$$i_P = P_P p^2 \frac{EF^2}{RT} \frac{[Na]_o - [Na]_i e^{\frac{EF}{RT}}}{1 - e^{\frac{EF}{RT}}}$$

---

<sup>33</sup>Frankenhaeuser 1960

$$i_L = g_L(V - V_L)$$

$$E = V + V_{rest}$$

$$\frac{dm}{dt} = -(\alpha_m + \beta_m)m + \alpha_m$$

$$\frac{dn}{dt} = -(\alpha_n + \beta_n)n + \alpha_n$$

$$\frac{dh}{dt} = -(\alpha_h + \beta_h)h + \alpha_h$$

$$\frac{dp}{dt} = -(\alpha_p + \beta_p)p + \alpha_p$$

mit

$$\alpha_m = \frac{0.36 \cdot (V - 22)}{1 - e^{\frac{22-V}{3}}} \quad \alpha_n = \frac{0.02 \cdot (V - 35)}{1 - e^{\frac{35-V}{10}}}$$

$$\alpha_h = -\frac{0.1 \cdot (V + 10)}{1 - e^{\frac{V+10}{6}}} \quad \alpha_p = \frac{0.006 \cdot (V - 40)}{1 - e^{\frac{40-V}{10}}}$$

$$\beta_m = \frac{0.4 \cdot (13 - V)}{1 - e^{\frac{V-13}{20}}} \quad \beta_n = \frac{0.05 \cdot (10 - V)}{1 - e^{\frac{V-10}{10}}}$$

$$\beta_h = \frac{4.5}{1 + e^{\frac{45-V}{10}}} \quad \beta_p = -\frac{0.09 \cdot (V + 25)}{1 - e^{\frac{V+25}{20}}}$$

und den Anfangsbedingungen

$$V(0) = 0, m(0) = 0.0005, n(0) = 0.0268, h(0) = 0.8249, p(0) = 0.0049$$

## Kapitel 3

# Adaptierung der Modelle und Simulation

### 3.1 Myelinisierter Hodgkin-Huxley

Die Modelle von Hodgkin-Huxley, CRRSS und Frankenhäuser-Huxley eignen sich hervorragend, um die Reizweiterleitung in unmyelinisierten Axonen von Kaltblütern (Hodgkin-Huxley) oder Säugetieren (CRRSS) sowie auch die Weiterleitung in myelinisierten Axonen bestimmter Tiere (z.B Kröte bei Frankenhäuser-Huxley) zu beschreiben. Für die Anwendung am Menschen sind sie allerdings, auf den ersten Blick zumindest, ungeeignet. Es stellt sich nun die Frage, ob man die Modellgleichungen von HH, FH oder Sweeney et.al., durch Anpassung der Parameter und Verarbeitung der Gleichungen in einem 'nicht perfekt isolierenden Single-Kabel-Modell' auch anwenden kann, um die Reizweiterleitung beim Menschen zu simulieren.

Das erste Modell, dessen Gleichungen für die Simulation anhand eines nicht perfekt isolierendes Single-Kabel-Modell herangezogen werden sollen, ist das klassische Hodgkin-Huxley-Modell. Simuliert wurde mittels ACSL. Es wurde ein Kompartimentmodell (siehe Kapitel 2.2) verwendet, das so angepasst wurde, dass sowohl myelinisierte als auch unmyelinisierte Segmente betrachtet werden können, das heißt es wurden 2 verschiedene Arten von Kompartments modelliert: aktive und passive, wobei die Unterscheidung analog zu den im Kapitel 2.2 beschriebenen Gleichungen vorgenommen wurde. Die aktiven Kompartments bezeichnen die Ranvierschen Schnürringe, die keine bzw. nur sehr geringe Myelinisierung besitzen und wo der Ionenaustausch mit dem Bereich außerhalb des Axons möglich ist. Die passiven Kompartments hingegen modellie-

ren die Internodes, die vom Myelin umgeben sind und wo nur sehr wenig Stoffaustausch mit der Umgebung stattfindet.

Um feststellen zu können, ob sich die Modellgleichungen von Hodgkin-Huxley für die Anwendung beim Menschen eignen, muss nicht nur das Modell so angepasst werden, dass es den menschlichen, also myelinisierten, Axonen, entspricht, auch die Geometrie des Axons muss den menschlichen Verhältnissen angeglichen werden. Die geschieht anhand folgender Richtlinien:

Die Ranvierschen Schnürringe beim Menschen haben im Normalfall eine Länge von ca 1-2.5  $\mu m$ . Weiters kann man davon ausgehen, dass die Internodes ca 100 Mal so lang sind wie die Nodes und dass das Verhältnis zwischen dem inneren und äußeren Durchmesser eines Axons, also zwischen dem Durchmesser des Schnürringes und dem Durchmesser des Internodes, ca 0.6 beträgt.<sup>1</sup>

Geht man nun also zum Beispiel von einem Schnürring mit Länge  $\delta x = 1\mu m = 0.0001cm$  und einem myelinisierten Internode mit Länge  $\Delta x = 0.1cm$  aus, so erhält man für den äußeren Durchmesser  $D = 0.001cm$  und weiters für den inneren Durchmesser  $d = 0.6 \cdot D = 0.0006cm$ . Damit ergibt sich eine Differenz zwischen innerem Durchmesser  $d$  und äußerem Durchmesser  $D$  von  $0.0004cm = 4000nm$ . Da eine Myelinschicht ungefähr 17 nm dick ist<sup>2</sup>, ergibt sich bei dieser Geometrie die ungefähre Anzahl von 235 Myelinschichten.

Mit diesen Werten für die Geometrie des Axons wurde nun eine Simulation durchgeführt, wobei alle nicht die Geometrie betreffenden Parameter zunächst so belassen wurden, wie sie von Hodgkin-Huxley gesetzt wurden. Um die Temperatur im menschlichen Körper korrekt widerzuspiegeln, müsste man T eigentlich auf 37 Grad Celsius anheben, doch da bei den Hodgkin-Huxley-Modellen bekanntlich das Phänomen des Hitzeblocks besteht, das eine Weiterleitung von Aktionspotentialen bei einer Temperatur, die höher als 31 Grad Celsius ist, verhindert, wurde die Temperatur für die erste Simulation mit menschlicher Geometrie zunächst noch auf dem ursprünglichen Wert von 6.3 Grad gelassen.

Die Anzahl der Kompartments wurde für die Simulation zunächst auf 101 festgelegt und stimuliert wurde im 51. Kompartiment mit einem Stimulusstrom von zunächst  $300\mu A/cm^2$ .

---

<sup>1</sup>Rattay 1990, S.34ff

<sup>2</sup>Rattay 1990, S.34

Dieser erste Versuch war nicht erfolgreich, es kam zu keiner Weiterleitung eines Aktionspotentials, wie in 'Hodgkin-Huxley # 1' ersichtlich ist.

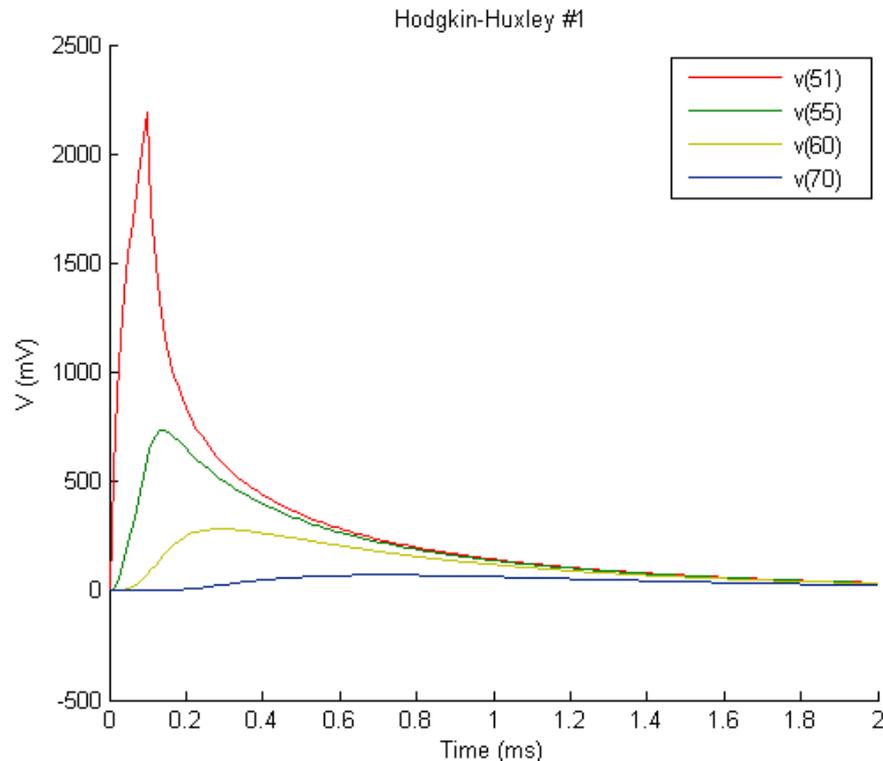


Abbildung 3.1: Die Simulation erfolgte mit den Leitfähigkeiten  $g_{Na} = 120k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_{Ka} = 36k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_L = 0.3k\Omega^{-1}cm^{-2}$ , der Geometrie  $d = 0.0006cm$ ,  $D = 0.001cm$ ,  $\delta x = 0.0001cm$ ,  $\Delta x = 0.1cm$ , 235 Myelinschichten und der Temperatur  $T=6.3$  Grad Celsius. Alle weiteren Parameter blieben im Vergleich zum originalen Hodgkin-Huxley-Modell unverändert. Die Entstehung eines Aktionspotentials wurde in dieser Simulation nicht erreicht.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Im Weiteren wurde versucht die Temperatur auf 20 bzw. 37 Grad Celsius zu erhöhen, sowie die Natrium- bzw. Kaliumleitfähigkeiten zu verändern, doch nichts davon führte zu einem zufriedenstellenden Ergebnis.

Die erste Veränderung zum Positiven war zu bemerken, als die Geometrie des Axons so verändert wurde, dass sie von den zuvor berechneten, den menschlichen Verhältnissen angepassten, Werten folgendermaßen abwich: die Länge des passiven Internodes wurde von  $\Delta x = 0.1cm$  auf  $\Delta x = 0.025cm$  verändert und die Länge des aktiven Nodes von  $\delta x = 0.0001cm$  auf  $\delta x = 0.0005cm$ . Das Ergebnis war eine Kurve, die zwar noch sehr stark vom idealen Aussehens eines Aktionspotentials abweicht, doch zumindest die Weiterleitung war in diesem Fall gegeben, siehe 'Hodgkin-Huxley # 2'.

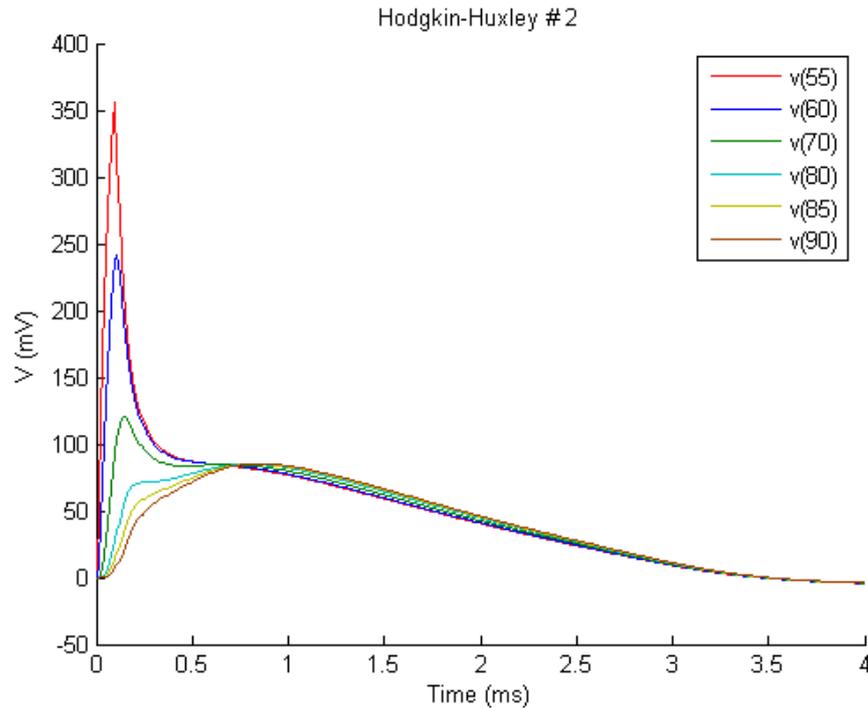


Abbildung 3.2: Die Simulation erfolgte mit den Leitfähigkeiten  $g_{Na} = 120k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_{Ka} = 36k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_L = 0.3k\Omega^{-1}cm^{-2}$ , der Geometrie  $d = 0.0006cm$ ,  $D = 0.001cm$ ,  $\delta x = 0.0005cm$ ,  $\Delta x = 0.025cm$ , 235 Myelinschichten und der Temperatur  $T=6.3$  Grad Celsius. Alle weiteren Parameter blieben im Vergleich zum originalen Hodgkin-Huxley-Modell unverändert. Das gewünschte Ergebnis konnte zwar nicht erreicht ganz erreicht werden, doch war hier die Entstehung eines Aktionspotentials bereits möglich.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Offenbar war also die berechnete, dem Menschen angepasste, Geometrie des Axons nicht gut für eine Simulation mit den Hodgkin-Huxley-Gleichungen geeignet. Um die Simulation trotzdem mit Werten durchführen zu können, die den menschlichen Verhältnissen zumindest so nahe wie möglich kommen, wurde die Internodelänge wieder auf  $\Delta x = 0.1cm$  gesetzt, allerdings wurde der Internode nun in 4 Teile geteilt, sodass die Länge eines Kompartments wiederum nur  $0.025cm$  betrug. Die Länge des Nodes wurde nun zunächst wieder auf den ursprünglichen Wert von  $\delta x = 0.0001cm$  zurückgesetzt. Dieser Versuch führte zu keiner Reizweiterleitung, auch die Änderung der Natrium- bzw. Kaliumleitfähigkeit oder die Erhöhung der Temperatur auf  $T=20$  Grad Celsius brachten nicht das gewünschte Ergebnis.

Das Resultat aus diesen Fehlschlägen war, dass die Festsetzung der Internodelänge

mit  $\delta x = 0.0001\text{cm}$  offenbar keine gute Wahl war und so wurde für die nächste Durchführung der Simulation  $\delta x$  auf  $0.00025\text{cm}$  erhöht. Auch dieser Versuch stellte sich zunächst als nicht erfolgreich heraus, es kam also zu keiner Entstehung bzw. Weiterleitung eines Aktionspotentials, jedoch kam, beim Versuch die Parameter zu verändern um doch noch eine Weiterleitung zu erreichen, ein interessanterer Aspekt zum Vorschein. Erhöhte man die die Leitfähigkeiten für Natrium und Kalium sowie auch die Leckströme um den Faktor 200, so kam es zu Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotentials, zu sehen in 'Hodgkin-Huxley # 3'.

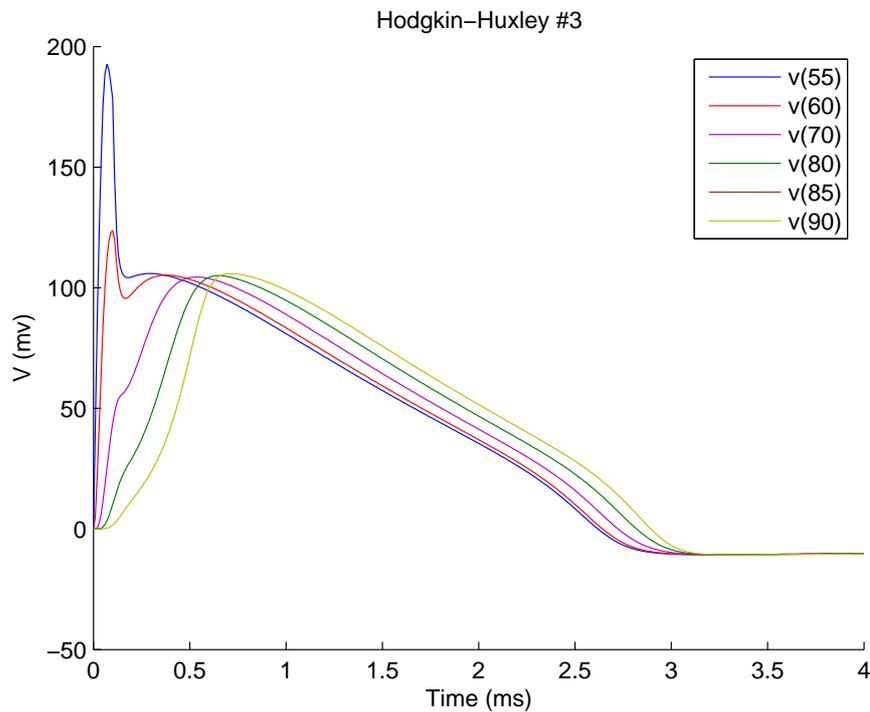


Abbildung 3.3: Die Simulation erfolgte mit den Leitfähigkeiten  $g_{Na} = 24000\text{k}\Omega^{-1}\text{cm}^{-2}$ ,  $g_{Ka} = 7200\text{k}\Omega^{-1}\text{cm}^{-2}$ ,  $g_L = 60\text{k}\Omega^{-1}\text{cm}^{-2}$ , der Geometrie  $d = 0.0006\text{cm}$ ,  $D = 0.001\text{cm}$ ,  $\delta x = 0.00025\text{cm}$ ,  $\Delta x = 0.025\text{cm}$ , 235 Myelinschichten und der Temperatur  $T=6.3$  Grad Celsius, wobei ein Internode durch 4 Kompartments mit je  $\Delta x = 0.025\text{cm}$  repräsentiert wurde. Die Gesamtlänge des Internodes war also  $0.1\text{cm}$ . Alle weiteren Parameter blieben im Vergleich zum originalen Hodgkin-Huxley-Modell unverändert. Die Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotentials ist zu beobachten.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Die Erhöhung der Leitfähigkeiten um das 200-fache wirkt zunächst als sehr viel und unrealistisch, allerdings gibt es laut Ritchie und Rogart<sup>3</sup> in den Membranen der Ranvierschen Schnürringen bis zu 500 mal so viele Natriumkanäle wie in den myelinisier-

<sup>3</sup>Ritchie et.al 1977

ten Teilen eines Axons. Somit kann die Erhöhung der Leitfähigkeiten um den Faktor 200 durchaus den menschlichen Gegebenheiten nahekommen. Außerdem ergaben weitere Versuche, dass eine Verringerung des Multiplikationsfaktors von 200 auf z.Bsp. 150 zur Folge hat, dass die Weiterleitung des Aktionspotentials nicht mehr gesichert ist. Eine Erhöhung des Multiplikationsfaktors auf einen Wert  $>200$  zog hingegen nach sich, dass zwar noch eine geringfügige Erhöhung der Amplitude des Aktionspotentials möglich war, diese Verbesserung stand jedoch in schlechtem Verhältnis zur notwendigen Erhöhung der Leitfähigkeiten, weshalb alle weiteren Versuche mit um Faktor 200 erhöhten Leitfähigkeiten durchgeführt wurden.

Nun musste noch die Temperatur auf 37 Grad erhöht werden. Die danach durchgeführte Simulation lieferte Kurven, die nicht die normale Höhe von Aktionspotentialen aufwiesen, sondern nur eine Höhe von ca 60mV erreichten, zu sehen in 'Hodgkin-Huxley # 4'.

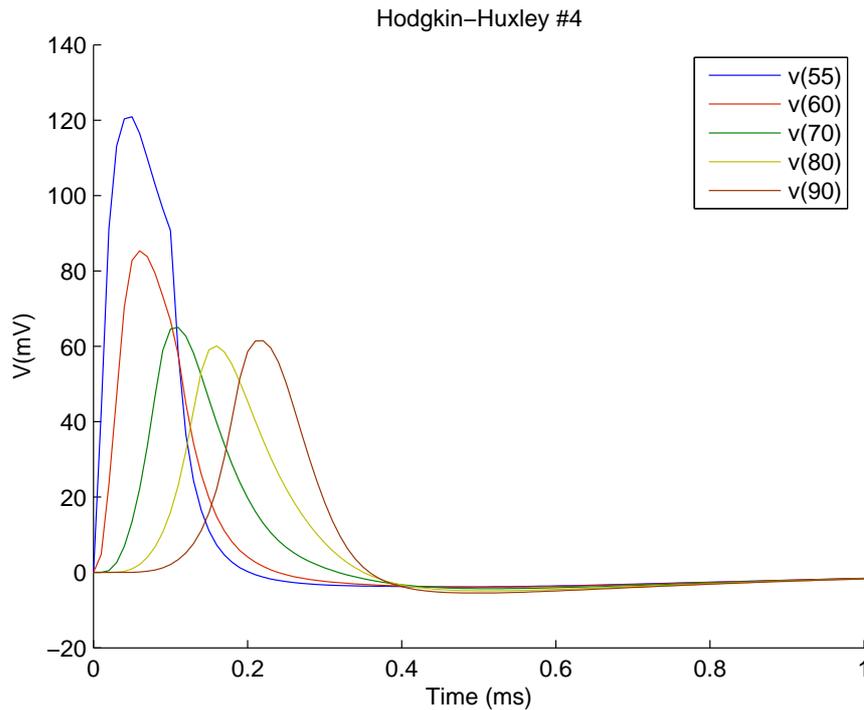


Abbildung 3.4: Die Simulation erfolgte mit den Leitfähigkeiten  $g_{Na} = 24000k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_{Ka} = 7200k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_L = 60k\Omega^{-1}cm^{-2}$ , der Geometrie  $d = 0.0006cm$ ,  $D = 0.001cm$ ,  $\delta x = 0.00025cm$ ,  $\Delta x = 0.025cm$ , 235 Myelinschichten und der Temperatur  $T=37$  Grad Celsius, wobei ein Internode durch 4 Kompartments mit je  $\Delta x = 0.025cm$  repräsentiert wurde. Die Gesamtlänge des Internodes war also  $0.1cm$ . Alle weiteren Parameter blieben im Vergleich zum originalen Hodgkin-Huxley-Modell unverändert. Die Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotentials ist zu beobachten, dieses erreicht allerdings nur eine Höhe von ca 60mV.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Nach mehreren Versuchen mit unterschiedlichster Wahl der Parameter stellte sich letztendlich heraus, dass bei  $\delta x = 0.0004cm$  ein guter Kompromiss gefunden werden kann zwischen dem Bestreben, die Geometrie in der Simulation möglichst realitätsnah zu gestalten und dem Wunsch, richtige Aktionspotentiale zu produzieren, siehe 'Hodgkin-Huxley # 5'.

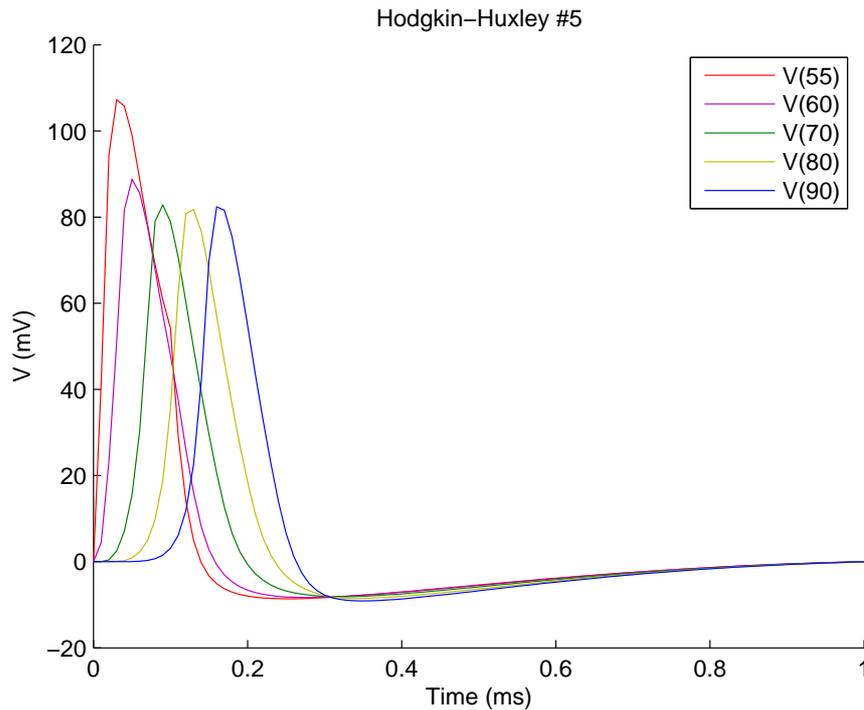


Abbildung 3.5: Die Simulation erfolgte mit den Leitfähigkeiten  $g_{Na} = 24000k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_{Ka} = 7200k\Omega^{-1}cm^{-2}$ ,  $g_L = 60k\Omega^{-1}cm^{-2}$ , der Geometrie  $d = 0.0006cm$ ,  $D = 0.001cm$ ,  $\delta x = 0.00004cm$ ,  $\Delta x = 0.025cm$ , 235 Myelinschichten und der Temperatur  $T=37$  Grad Celsius, wobei ein Internode durch 4 Kompartments mit je  $\Delta x = 0.025cm$  repräsentiert wurde. Die Gesamtlänge des Internodes war also  $0.1cm$ . Alle weiteren Parameter blieben im Vergleich zum originalen Hodgkin-Huxley-Modell unverändert. Es kommt zur Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotentials, das eine Höhe von ca 80mV erreicht.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Da sich die in der soeben beschriebenen Situation ('Hodgkin-Huxley # 5') gewählten Parameter als die am besten für die Simulation herausgestellt haben, werden weitere Untersuchungen auch mit dieser Konstellation durchgeführt.

### 3.1.1 aktive + inaktive Kompartments

Zunächst soll untersucht werden, ob bzw. wie sich das Verhalten des Axons ändert, je nachdem ob gerade ein aktives Segment oder ein passiver, myelinisierter Teil der Nervenfasern durchlaufen wird. Zu diesem Zwecke werden bestimmte einzelne Kompartments genauer betrachtet und auf Unterschiede in der Höhe des Aktionspotentials und in der Geschwindigkeit, in der diese Kompartments durchlaufen werden, untersucht.

In 'Hodgkin-Huxley # 6' sind die Kompartments 70 bis 80 zu sehen, wobei die

rot markierten die Kompartments 70,75 und 80, also die Ranvierschen Schnürringe, repräsentieren.

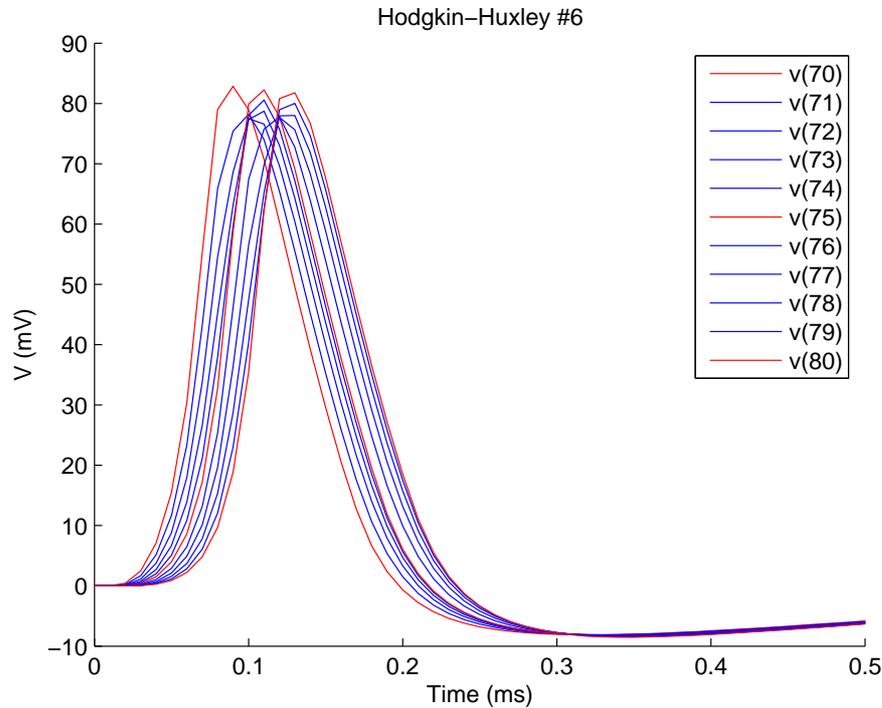


Abbildung 3.6: Die Simulation erfolgte mit den selben Parametern wie die zuvor durchgeführte (siehe Abbildung 'Hodgkin-Huxley 5'), wobei hier nun nur 10 Kompartments, und zwar Kompartiment 70 bis 80, dargestellt werden, um einen besseren Vergleich zwischen den aktiven und inaktiven Kompartments anstellen zu können, wobei in den aktiven Kompartments ein höherer Wert erreicht wird als in den inaktiven.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Es ist deutlich zu sehen, dass das Aktionspotential in den nicht myelinisierten Segmenten einen höheren Wert erreicht als in den myelinisierten Teilen. Während in den Schnürringen Werte von rund 81.77 mV (80. Kompartiment) bis zu 82.25 mV (75. Kompartiment) erreicht werden, werden in den myelinisierten Segmenten der Nervenfasern nur Werte von rund 77.50 mV (72. Kompartiment) bis zu maximal 80.57 mV (74. Kompartiment) erreicht. Die exakten Werte entnehme man der folgenden Tabelle:

Kompartimentnummer	aktiv/passiv	erreichte mV
70	aktiv	82.8578
71	passiv	78.2098
72	passiv	77.4956
73	passiv	78.7108
74	passiv	80.5663
75	aktiv	82.2477
76	passiv	77.7823
77	passiv	77.6821
78	passiv	78.0005
79	passiv	80.0103
80	aktiv	81.7687

Hier ist nun also ersichtlich, dass die aktiven Kompartments in der Simulation tatsächlich die Rolle spielen, die man erwartet hätte, nämlich dass dort durch den intensiven Austausch von Ionen mit der Umgebung das Aktionspotential gestärkt und die Weiterleitung somit gesichert ist.

### 3.1.2 Weiterleitungsgeschwindigkeit

Der nächste zu untersuchende Punkt ist die Geschwindigkeit, mit der das Aktionspotential entlang des Axons weitergeleitet wird. Für myelinisierte Axone im menschliche Körper gilt ungefähr die Faustformel<sup>4</sup>

$$v_{myelinisiert} = 4.5 \cdot D$$

wobei  $D$  den Durchmesser des Axons in  $\mu m$  und  $v$  die Geschwindigkeit, gemessen in  $ms$ , bezeichnet. Für die im Experiment verwendete Nervenfasern, die einen Durchmesser von  $D = 0.001cm = 10\mu m$  hat, würde das somit eine Weiterleitungsgeschwindigkeit von ca  $45m/s$  ergeben. Nun soll überprüft werden, ob dieser Wert in der Simulation tatsächlich erreicht wird.

Zu diesem Zweck wurde zunächst die Distanz zwischen den Kompartments 70 und 80 gemessen und die Zeit, die vergangen war, bis das Aktionspotential diese 10 Kompartments durchlaufen hat. Das Ergebnis war eine Distanz von  $0.002008m$  und eine

---

<sup>4</sup>Rattay 1990, S.114ff

Zeitdauer von  $0.00004s$ , was eine Weiterleitungsgeschwindigkeit von ca  $50.2 \text{ m/s}$  ergibt, welche der über die Faustformel errechneten Geschwindigkeit von  $45\text{m/s}$  sehr nahe kommt. Betrachtet man die Geschwindigkeit über einen länger gewählten Zeitraum bzw. über eine größere Distanz von 40 Kompartments, erhält man eine Durchschnittsgeschwindigkeit von ca  $55\text{m/s}$ .

Die Weiterleitungsgeschwindigkeit über eine Distanz von mehreren Kompartments entspricht also durchaus realitätsnahen Werten, nun soll noch geklärt werden ob die Änderung des Außendurchmessers, und damit die Erhöhung der Anzahl der Myelinschichten, wie in der Faustformel  $v_{myelinisiert} = 4.5 \cdot D$  behauptet, tatsächlich eine Erhöhung der Weiterleitungsgeschwindigkeit nach sich zieht.

Erhöht man den Außendurchmesser des Axons von  $D = 0.001\text{cm}$  auf  $D = 0.0012\text{cm}$  an und vermehrt dadurch die Anzahl der Myelinschichten von ca 235 auf 350, erhält man eine durchschnittliche Geschwindigkeit von  $89\text{m/s}$ , welche deutlich höher ist also die erwartete von  $4.5 \cdot 12\mu\text{m} = 54\text{m/s}$ . Führt man weitere Versuche mit Erhöhungen bzw. Verringerungen des Durchmessers bzw. der Anzahl der Myelinschichten durch, so ergibt sich folgendes Bild:

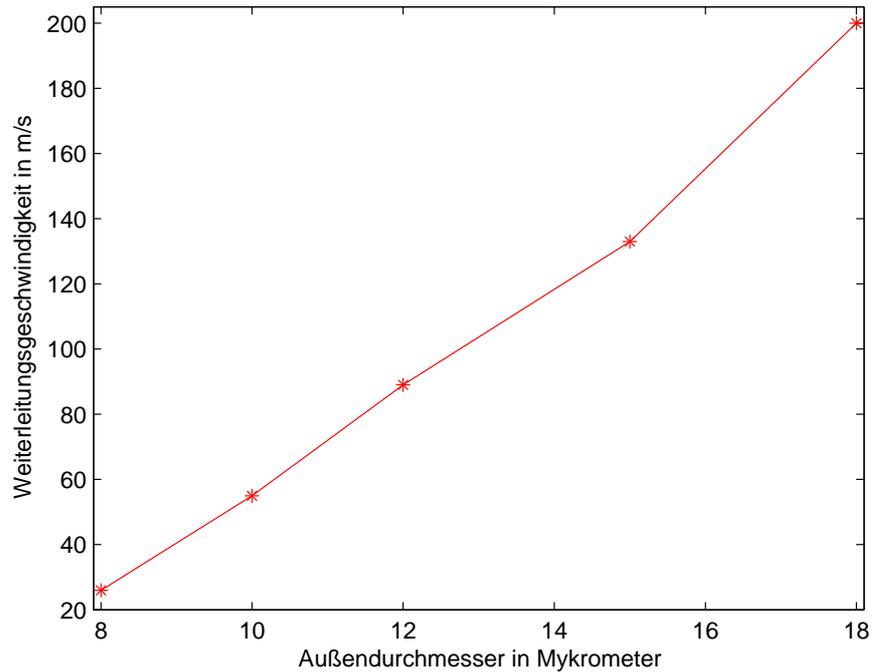


Abbildung 3.7: Hier ist zu sehen, wie bzw. ob sich die Geschwindigkeit, mit der das Aktionspotential weitergeleitet wird, abhängig vom Außendurchmesser des betrachteten Axons ändert. Man kann beobachten, dass sich ein nahezu lineares Verhältnis zwischen dem Durchmesser und der Geschwindigkeit ergibt, was dem durch die Formel  $4.5 \cdot D$  bestimmten Verhältnis zwar in Bereichen von relativ wenig Myelinschichten recht nahe kommt, aber vor allem dann in Bereichen wo mehr Myelinschichten betrachtet wurden, doch deutlich abweicht.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Als weiterer Nebeneffekt ist zu betrachten, dass wenn zu wenig Myelinschichten modelliert werden, die Weiterleitung nicht mehr garantiert werden kann, zum Beispiel ist bei einem Außendurchmesser von  $D = 0.0007\text{cm}$  (und damit ca 60 Myelinschichten) keine Ausbreitung des Aktionspotentials mehr zu beobachten.

### 3.2 Myelinisierter Sweeney

Das nächste Modell, das zur Simulation einen myelinisierten Nervenfasers herangezogen wurde, war das CRRSS-Modell (siehe Kapitel CRRSS). Um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurde die Geometrie ebenso gewählt wie zuvor bei den Versuchen mit dem Hodgkin-Huxley-Modell:

$\delta x$	d	$\Delta x$	D	N
0.0004cm	0.0006cm	0.1cm	0.001cm	235

wobei  $\delta x$  und d die Länge bzw. den Durchmesser des Schnürrings angeben,  $\Delta x$  und D die Länge bzw. den Durchmesser des Internodes und N die daraus errechnete Anzahl von Myelinschichten. Weiters wurde die Simulation bei T=37 Grad Celsius durchgeführt. Wie schon beim Hodgkin-Huxley festgestellt wurde, reicht die bloße Anpassung der Geometrie nicht aus, um das gewünschte Ergebnis, nämlich die Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotentials bei menschen-ähnlichen Bedingungen, zu erhalten. Dasselbe konnte man auch bei Anwendung der CRRSS-Modellgleichungen beobachten, ohne Anpassung der Ionenleitfähigkeiten kam kein Aktionspotential zustande, auch das Anheben des Stimulusstroms von  $300\mu A/cm^2$  auf  $3000\mu A/cm^2$  brachte keine Verbesserung (siehe 'Sweeney #1'):

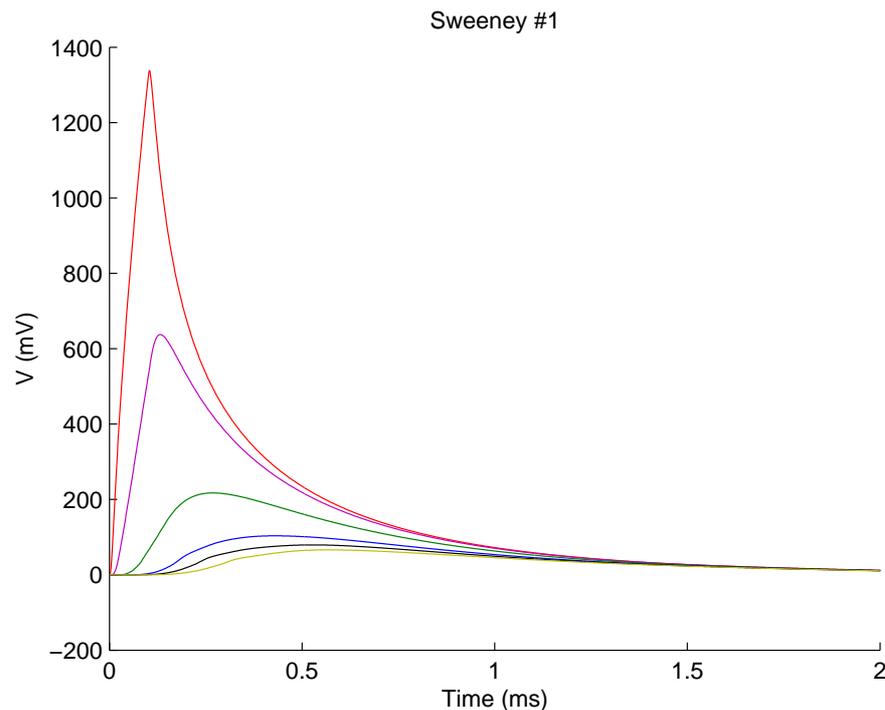


Abbildung 3.8: Die Simulation erfolgte mit der Geometrie  $\delta x = 0.0004cm$ ,  $d = 0.0006cm$ ,  $\Delta x = 0.1cm$  und  $D = 0.001cm$  mit 235 Myelinschichten und einer Temperatur von T=37 Grad Celsius. Alle weiteren Parameter blieben im Vergleich zum originalen Sweeney-Modell unverändert. Die Entstehung eines Aktionspotentials wurde in dieser Simulation nicht erreicht.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Um das Problem zu beheben, wurde zunächst, analog zu den Simulationen mit Hodgkin-

Huxley, der Internode auf 4 Kompartments aufgeteilt. Da weiters bereits klar war, dass die Ionen-Leitfähigkeiten eine große Rolle spielt, wurde nun ebenfalls versucht durch eine Erhöhung der Parameter  $g_{Na}$  bzw.  $g_L$  die Entstehung bzw. Weiterleitung eines Aktionspotentials zu erreichen. Durch eine Anhebung um den Faktor 20, also von ursprünglich  $g_{Na} = 1445mS/cm^2$  auf  $g_{Na} = 28890mS/cm^2$  bzw.  $g_L = 128mS/cm^2$  auf  $g_L = 2560mS/cm^2$  und damit auf ähnliche Werte wie beim modifizierten Hodgkin-Huxley, erreicht man bereits das gewünschte Ergebnis und Aktionspotentiale mit einer maximalen Höhe von 80mV, zu sehen in 'Sweeney #2'.

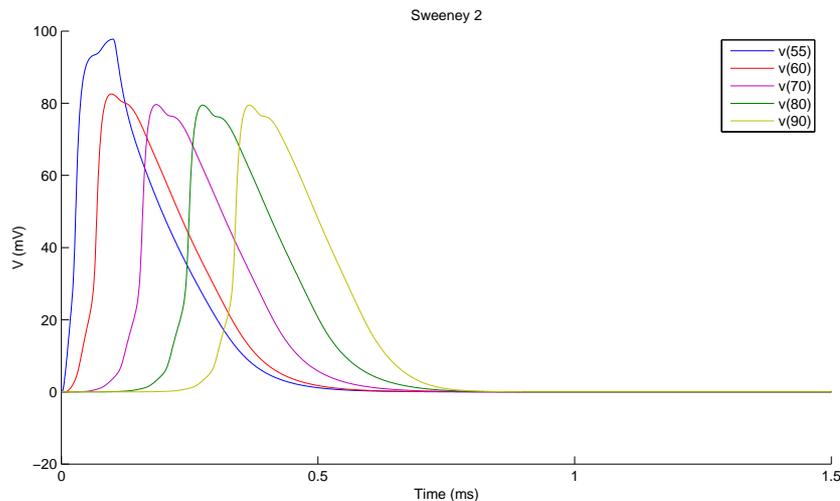


Abbildung 3.9: Die Simulation erfolgte wieder mit der Geometrie  $\delta x = 0.0004cm$ ,  $d = 0.0006cm$ ,  $\Delta x = 0.1cm$  (allerdings dieses Mal aufgeteilt auf 4 Kompartments, also jeweils mit  $\Delta x = 0.025cm$  und  $D = 0.001cm$  mit 235 Myelinschichten und einer Temperatur von  $T=37$  Grad Celsius. Die Ionenleitfähigkeiten wurden auf  $g_{Na} = 28890mS/cm^2$  und  $g_L = 2560mS/cm^2$  erhöht (alle weiteren Parameter blieben unverändert), was zur Entstehung und Weiterleitung eines Aktionspotentials führte.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Nun stellt sich sich natürlich die Frage, ob eine derartige Erhöhung um den Faktor 20 (der gewählt wurde, da die daraus resultierenden Werte der Leitfähigkeiten sich bei den Simulation mit den Hodgkin-Huxley-Gleichungen als gut erwiesen hatten) notwendig ist, oder ob nicht auch ein niedriger Multiplikationsfaktor ausreichen würde. Um diese Frage zu klären, wurden mehrere Versuche mit unterschiedlichen Werten für die Leitfähigkeiten durchgeführt, die zum Ergebnis hatten, dass die Erhöhung um den Faktor 20 keine schlechte Wahl war. Wählt man einen zu niedrigeren Multiplikationsfaktor wie z.Bsp Faktor 3, so hat das zur Folge, dass keine den Wunschvorstellungen entsprechenden Aktionspotentiale mehr entstehen, sondern nur noch eine Höhe von ca

50mV erreichen. Erst ab Multiplikation mit Faktor 10 waren Aktionspotentiale mit bis zu 75mV zu erreichen, wobei die Idealwerte von ca 86mV bei einer Erhöhung des Natriumstroms um den Faktor 15 und des Leckstroms um den Faktor 11 zu erreichen war, also bei  $g_{Na} = 22000mS/cm^2$  und  $g_L = 1400mS/cm^2$ , siehe 'Sweeney #3':

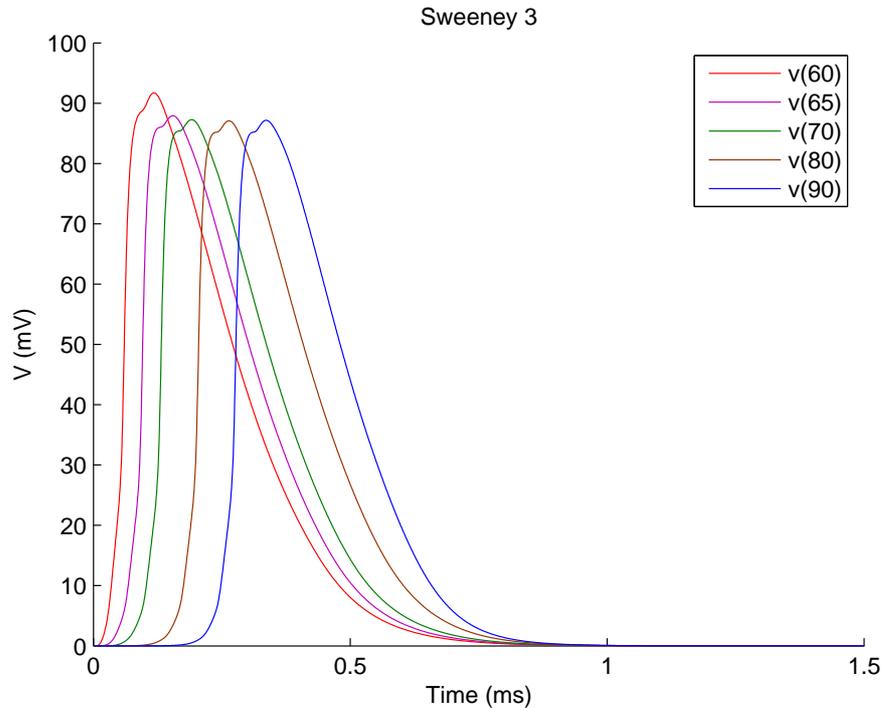


Abbildung 3.10: Die Simulation erfolgte mit der selben Geometrie wie die zuvor durchgeführte, also mit  $\delta x = 0.0004cm$ ,  $d = 0.0006cm$ ,  $\Delta x = 0.025cm$  und  $D = 0.001cm$  mit 235 Myelinschichten und einer Temperatur von  $T=37$  Grad Celsius, allerdings wurden hier die Leitfähigkeiten angepasst und festgestellt, dass eine Erhöhung um den Faktor 15 (also auf  $g_{Na} = 22000mS/cm^2$ ) bzw. Faktor 11 (auf  $g_L = 1400mS/cm^2$ ) ausreichend ist.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Alle weiteren Versuche wurden mit den soeben bestimmten Werten für  $g_{Na}$  und  $g_L$  durchgeführt.

### 3.2.1 aktive + inaktive Kompartments

Analog zu den Untersuchungen bei den Simulation mittels Hodgkin-Huxley-Gleichungen soll nun auch hier festgestellt werden, ob sich das Verhalten des Aktionspotentials bzw. die erreichte Höhe verändert, je nachdem ob ein aktives oder ein passives Kompartiment durchlaufen wird. Zu diesem Zweck wurde ein bestimmter Abschnitt, und zwar

die Kompartments 70 bis 80, herausgegriffen und genauer betrachtet. Wie erwartet stellte sich auch bei den Versuchen mit den CRRSS-Gleichungen heraus, dass das Aktionspotential in den aktiven Kompartments (also im konkreten Fall in den Kompartments 70,75 und 80) leicht höhere Werte erreicht als in den passiven Kompartments. Während in den Ranvierschen Schnürringn Werte von 87mV erreicht werden, fällt das Aktionspotential in den Internodes leicht ab, auf ca 85mV, siehe 'Sweeney #4'.

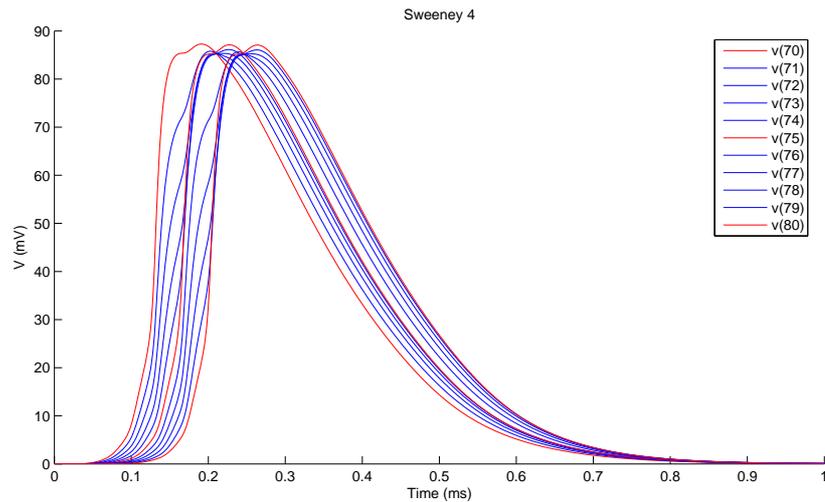


Abbildung 3.11: Die Simulation erfolgte mit den selben Parametern wie die zuvor durchgeführte (siehe Abbildung 'Sweeney 3'), wobei hier nun nur 10 Kompartments, und zwar Kompartment 70 bis 80, dargestellt werden, um einen besseren Vergleich zwischen den aktiven und inaktiven Kompartments anstellen zu können, wobei, analog zu den Versuchen am Hodgkin-Huxley-Modell, auch hier in den aktiven Kompartments ein höherer Wert erreicht wird als in den inaktiven.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Die exakten Werte, die das Aktionspotential annimmt, entnehme man folgender Tabelle:

Kompartimentnummer	aktiv/passiv	erreichte mV
70	aktiv	87.2754
71	passiv	85.7757
72	passiv	85.3250
73	passiv	85.3228
74	passiv	86.1227
75	aktiv	87.1159
76	passiv	85.6401
77	passiv	85.2126
78	passiv	85.2285
79	passiv	86.0514
80	aktiv	87.0689

### 3.2.2 Weiterleitungsgeschwindigkeit

Ein weiterer zu untersuchender Punkt ist die Weiterleitungsgeschwindigkeit, die in dieser Simulation erreicht wird. Um diese auszurechnen, wurden die Kompartments 60 bis 100 betrachtet, wobei nur eine durchschnittliche Geschwindigkeit von 31.6m/s erreicht wird. Dieser Wert entspricht nicht ganz dem erwarteten Wert von 45m/s.

Analog zu den Hodgkin-Huxley-Simulationen soll nun noch festgestellt werden, wie sich die Änderung des Außendurchmessers des Axons auf die Geschwindigkeit, mit der das Aktionspotential die Nervenfaser durchwandert, auswirkt. Dazu wurde die Simulation mit unterschiedlichen Werten für den Internode-Durchmesser  $D$  und somit auch mit unterschiedlicher Anzahl von Myelinschichten durchgeführt, was zu folgendem Ergebnis führte:

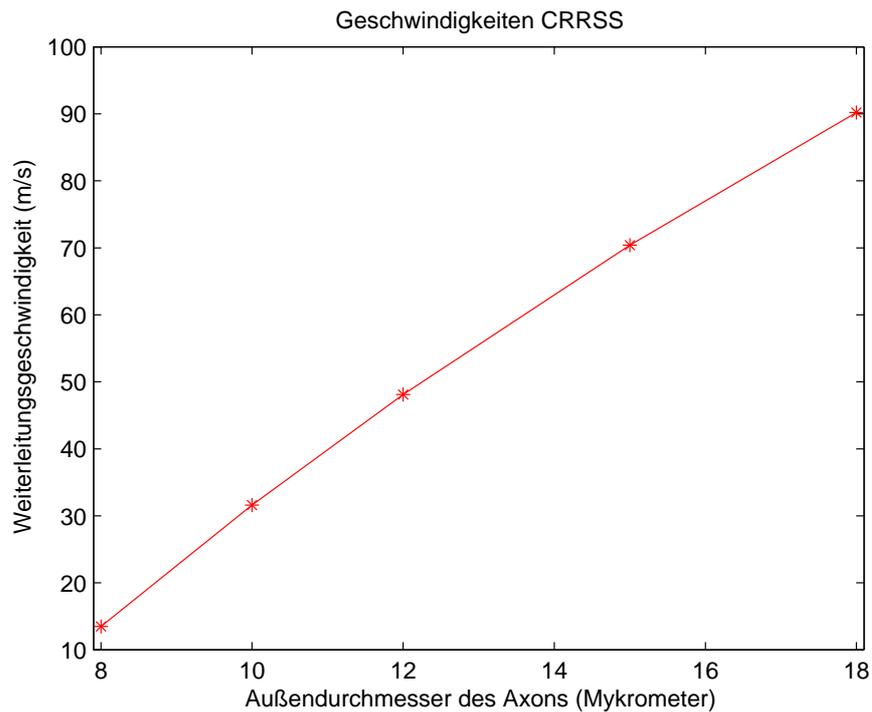


Abbildung 3.12: Hier ist zu sehen, wie bzw. ob sich die Geschwindigkeit, mit der das Aktionspotential weitergeleitet wird, abhängig vom Außendurchmesser des betrachteten Axons ändert. Man kann auch hier, analog zu den Versuchen am Hodgkin-Huxley-Modell, beobachten, dass sich ein nahezu lineares Verhältnis zwischen dem Durchmesser und der Geschwindigkeit ergibt. Allerdings ist auch hier zu beobachten, dass die gemessenen Geschwindigkeiten von den mit der Formel  $v = 4.5 \cdot D$  errechneten abweicht.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Die Weiterleitungsgeschwindigkeiten sind also bei dieser Simulation mittels der CRRSS-Gleichungen generell langsamer als bei der Simulation mittels Hodgkin-Huxley, das Verhältnis, in dem die Geschwindigkeiten zu den Außendurchmessern des Axons stehen, ist aber sehr ähnlich.

Ein interessanter Nebeneffekt, der bei der Untersuchung der Weiterleitungsgeschwindigkeiten zum Vorschein kam, war der, dass eine Erhöhung des Außendurchmessers des Axons und damit eine Erhöhung der Anzahl der die Faser umgebenden Myelinschichten auch zu einer signifikanten Erhöhung der Amplitude des Aktionspotentials führte. Waren bei den in den bisherigen Versuchen verwendeten Werten von  $D = 0.001\text{cm}$  bzw. 235 Myelinschichten maximal Werte von ca 87mV zu erreichen, führte eine Erhöhung des Außendurchmessers auf  $D = 0.18\text{cm}$  zu einer maximalen Höhe des Aktionspotentials

von knapp 100mV (siehe Sweeney 5):

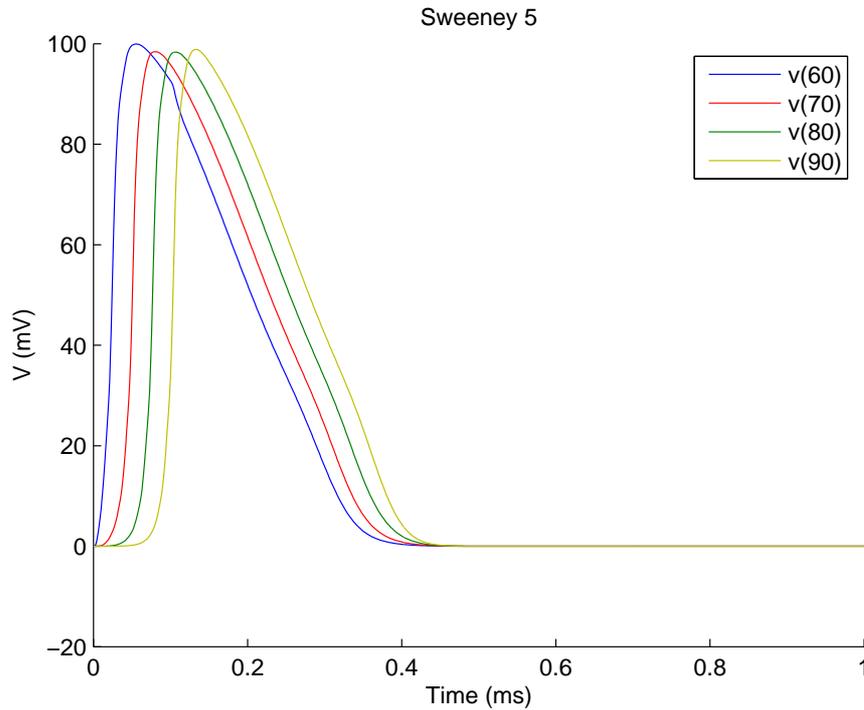


Abbildung 3.13: Die Simulation wurde mit der Geometrie  $\delta x = 0.0004\text{cm}$ ,  $d = 0.0006\text{cm}$  und  $\Delta x = 0.025\text{cm}$  sowie den Leitfähigkeiten  $g_{Na} = 22000\text{mS/cm}^2$  und  $g_L = 1400\text{mS/cm}^2$  bei einer Temperatur von  $T=37$  Grad Celsius durchgeführt, allerdings wurde der Außendurchmesser des Axons auf  $D = 0.0018\text{cm}$  bzw. 700 Myelinschichten erhöht, was auch zur Erhöhung der Amplitude des Aktionspotentials auf ca  $100\text{mV}$  führte.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

### 3.3 Myelinisierter Frankenhäuser-Huxley

Das letzte Modell, das auf seine Anwendbarkeit mit annähernd menschlicher Geometrie des Axons hin überprüft werden sollte, war das von Frankenhäuser und Huxley. Genauso wie bei den vorherigen Simulationen mittels Hodgkin-Huxley bzw. CRRSS-Gleichungen wurde nun wieder versucht, die Geometrie des Axons so anzupassen, dass sie den menschlichen Gegebenheiten gerecht wird. Weiters wurde die Temperatur wieder mit 37 Grad Celsius festgelegt.

Die Modellparameter wurden also folgendermaßen gewählt:

$\delta x$	d	$\Delta x$	D	N	T
0.0004cm	0.0006cm	0.1cm	0.001cm	235	37Grad

Erstaunlicherweise war, abgesehen von der erwarteten Einschränkung, dass der  $0.1\text{cm}$  lange Internode für die Simulation in 4 je  $0.025\text{cm}$  lange Kompartments aufgeteilt werden musste, die Entstehung und Weiterleitung des Aktionspotentials unter den gewählten Parametern gegeben, ohne dass weitere Anpassungen vorgenommen werden mussten. Auffällig war, im Vergleich zu den Hodgkin-Huxley bzw. Sweeney-Simulationen, dass das Aktionspotential länger dauerte (fast  $2.5\text{ms}$  im Vergleich zu  $1\text{ms}$  sowohl beim modifizierten Hodgkin-Huxley als auch beim modifizierten Sweeney) und dass die Form leicht verändert war, zu sehen in FH1:

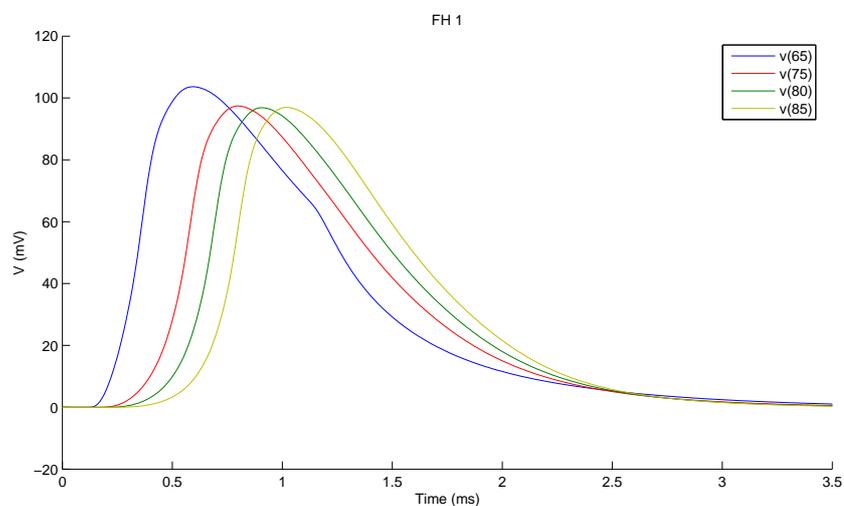


Abbildung 3.14: Die Simulation wurde mit der Geometrie  $\delta x = 0.0004\text{cm}$ ,  $d = 0.0006\text{cm}$  und  $\Delta x = 0.1\text{cm}$  (wiederum aufgeteilt auf 4 Kompartments mit je  $\Delta x = 0.025\text{cm}$ ) und  $D = 0.001\text{cm}$  bei einer Temperatur von  $T=37$  Grad Celsius und 235 Myelinschichten durchgeführt. Alle weiteren Parameter blieben, im Vergleich zu den originalen Frankenhäuser-Huxley-Gleichungen, unverändert.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

### 3.3.1 aktive und inaktive Kompartments

Natürlich soll auch bei diesem Modell untersucht werden, wie sich die Eigenschaften des Segments, das das Aktionspotential gerade durchläuft, also ob es sich um einen aktiven Schnürring oder einen passiven Internode handelt, auf das Verhalten das Aktionspotentials auswirken. Es wurden dazu wiederum die Kompartments 70 bis 80 betrachtet und es konnte das gleiche Verhalten festgestellt werden wie bei den Simulationen mittels Hodgkin-Huxley bzw. Sweeney, nämlich dass das Aktionspotential in den Schnürringen die höchsten Werte erreicht und in den Internodes jeweils wieder abfällt, siehe FH2:

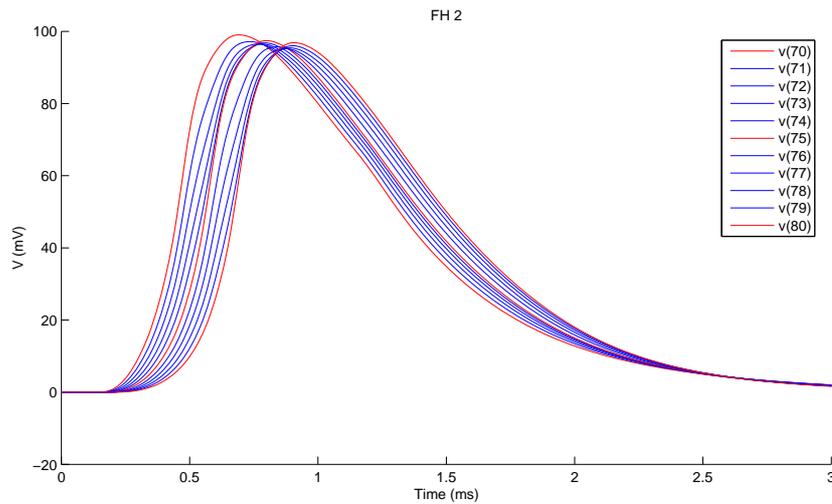


Abbildung 3.15: Die Simulation wurde mit der Geometrie  $\delta x = 0.0004\text{cm}$ ,  $d = 0.0006\text{cm}$  und  $\Delta x = 0.1\text{cm}$  (wiederum aufgeteilt auf 4 Kompartments mit je  $\Delta x = 0.025\text{cm}$ ) und  $D = 0.001\text{cm}$  bei einer Temperatur von  $T=37$  Grad Celsius und 235 Myelinschichten durchgeführt, wobei hier, um die Vergleichbarkeit zwischen aktiven und inaktiven Abschnitten zu gewährleisten, nur die Kompartments 70 bis 80 dargestellt wurden. Analog zu den Versuchen mittels Hodgkin-Huxley bzw. Sweeney-Modellen ist auch hier das Aktionspotential in den aktiven Kompartments höher.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Die Werte, die das Aktionspotential annimmt, sind relativ hoch, das Maximum liegt in dem betrachteten Bereich bei 99mV. Die exakten Werte, die das Aktionspotential annimmt, entnehme man folgender Tabelle:

Kompartimentnummer	aktiv/passiv	erreichte mV
70	aktiv	99.0258
71	passiv	97.1557
72	passiv	96.4847
73	passiv	96.4634
74	passiv	96.8907
75	aktiv	97.4196
76	passiv	95.7011
77	passiv	95.2183
78	passiv	95.4267
79	passiv	96.0141
80	aktiv	96.8631

### 3.3.2 Weiterleitungsgeschwindigkeit

Nun musste noch die Weiterleitungsgeschwindigkeit untersucht werden und die Frage geklärt werden, ob auch bei diesem Modell ein Zusammenhang zwischen dem Außendurchmesser des Axons und der Geschwindigkeit festzustellen ist. Betrachtet wurden zu diesem Zweck wiederum die Kompartments 60 bis 100 und es konnte, bei einem Durchmesser von  $D = 0.001\text{cm}$ , eine Geschwindigkeit von  $11.8\text{m/s}$  gemessen werden. Im Folgenden wurde der Durchmesser kontinuierlich erhöht bis zu einem Wert von  $D = 0.0018\text{cm}$ , bei dem eine Geschwindigkeit von  $36\text{m/s}$  erreicht wurde. Die Werte dazwischen entnehme man folgender Graphik:

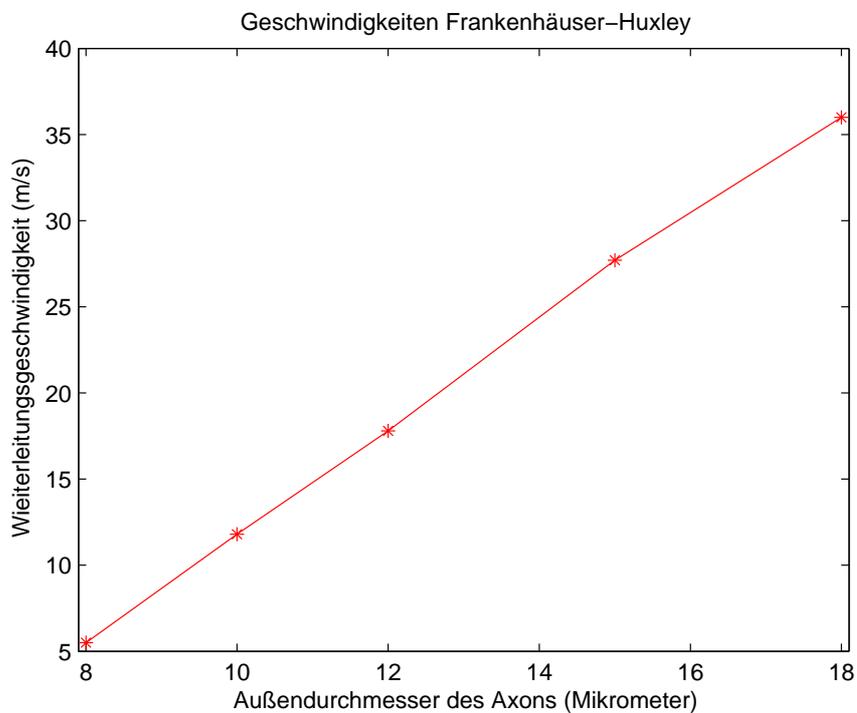


Abbildung 3.16: Hier ist das Verhältnis des Außendurchmessers des Axons zur erreichten Weiterleitungsgeschwindigkeit dargestellt. Es ist zu erkennen, dass sich dieses ähnlich verhält wie bei den Versuchen mittels Hodgkin-Huxley bzw. Sweeney-Modellen, allerdings ist die erreichte Geschwindigkeit deutlich unter den erwarteten Werten.

Quelle: erstellt mittels ACSL, bearbeitet in MATLAB

Es ist zu erkennen, dass das Verhältnis des Durchmessers zur Geschwindigkeit ähnlich ist wie bei den anderen beiden Modellen, auch wenn die Weiterleitungsgeschwindigkeit langsamer ist als erwartet und die erhofften  $45\text{m/s}$  nicht erreicht.

# Kapitel 4

## Fazit

Ziel der Arbeit war es, herauszufinden, ob sich die Modelle von Hodgkin und Huxley, Frankenhaeuser und Huxley sowie Sweeney, Chiu, Ritchie, Rogart und Stagg soweit adaptieren lassen, dass man sie zur Simulation der Weiterleitung von Aktionspotentialen in myelinisierten Nervenfasern mit annähernd menschlicher Geometrie anwenden kann. Simuliert wurde mittels globaler Kompartiment-Modelle, die das Myelin als nicht perfekt isolierend darstellten.

Die Ergebnisse der durchgeführten Simulationen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Obwohl hinsichtlich der Geometrie des simulierten Axons einige Kompromisse geschlossen werden mussten und somit die Situation im menschlichen Körper nicht ganz exakt wiedergegeben werden konnte, war es möglich mit allen drei Modellgleichungen, unter Anpassung der Ionenleitfähigkeiten, die Weiterleitung eines Aktionspotentials zu simulieren. Es wurde sogar mit den Hodgkin-Huxley-Modellgleichungen erfolgreich einer Simulation, bei der die Temperatur als  $T=37$  Grad Celsius gewählt wurde, durchgeführt, obwohl eigentlich erwartet wurde, dass das Phänomen des Hitzeblocks, das eine Reizweiterleitung bei zu hoher Temperatur verhindert, auftreten könnte. Dies konnte aber durch Adaptierung der Parameter umgangen werden.

Alle 3 Modelle lieferten realistische Werte, was die Amplitude und Dauer eines Aktionspotentials betrifft. Weiters konnten die erwarteten Effekte bezüglich der Unterschiede in den aktiven, also unmyelinisierten und passiven, myelinisierten Kompartments, beobachtet werden. Auch war bei allen Modellen sehr schön zu beobachten, welchen Einfluss das Vorhandensein einer Myelinschicht nimmt und wie sich die Eigenschaften

eines Aktionspotentials ändern, wenn die Dicke dieser Schicht reduziert oder erhöht wird. Auch hier stimmten die Ergebnisse der Simulation größtenteils mit dem überein, was man aufgrund von Experimenten bzw. Berechnungen erwarten konnte. Nur hinsichtlich der Geschwindigkeit, mit der die Aktionspotentiale weitergeleitet werden, lieferten die Modelle sehr unterschiedliche und mitunter eher unrealistische Ergebnisse.

# Literaturverzeichnis

- [1] <http://alford.bios.uic.edu/teaching/hh%20equations.html>
- [2] <http://vanat.cvm.umn.edu/neurHistAtls/pages/glia15.htm>
- [3] <http://de.wikipedia.org/wiki>
- [4] <http://www.techniklexikon.net>
- [5] <http://vanat.cvm.umn.edu/neurHistAtls/pages/glia15.html>
- [6] <http://life.nthu.edu.tw/~g864264/Neuroscience/min/Voltage.html>
- [7] *Die Bildung von Zellmembranen*. Spektrum der Wissenschaft. März 1979
- [8] *Gehirn und Nervensystem*. Spektrum der Wissenschaft 1988
- [9] J. Bernstein. *Untersuchungen zur Thermodynamik der bioelektrischen Ströme*. Pflügers Archiv 92: 521-562, 1902.
- [10] A.R. Blight. *Computer simulation of action potentials and afterpotentials in mammalian myelinated axons: the case for a lower resistance myelin sheath*. Neuroscience 15, pp 13-31, 1985.
- [11] D. Chiras. *Human Biology*. Jones + Bartlett Publishers; 5. edition, March 2005
- [12] S.Y. Chiu, J.M. Ritchie, R.B. Rogart, D. Stagg. *A quantitative description of membrane currents in rabbit myelinated nerve*. The Journal of Physiology, 292:149166, 1979.
- [13] J. Clark, R. Plonsey. *The extracellular potential field of the single active nerve fiber in a volume conductor*. Biophys. J. 8, 842-864, 1968.
- [14] U. Dettmer. M. Folkerts, E. Kächler, A. Sönnichsen. *Intensivkurs Biochemie*. Urban+FischerVerlag 2006

- [15] B. Frankenhaeuser. *Sodium permeability in toad nerve and in squid nerve*. J. Physiol., 152, 159-166, 1960.
- [16] D.E. Goldman. *Potential, impedance, and rectification in membranes*. Journal of General Physiology 27:37-60, 1943.
- [17] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley, B. Katz. *Measurements of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. 116, 424-448, 1952.
- [18] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley. *Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of Loligo*. J. Physiol. 116, 449-472, 1952.
- [19] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley. *The components of membrane conductance in the giant axon of Loligo*. J. Physiol. 116, 473-496, 1952.
- [20] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley. *The dual effect of membrane potential on sodium conductance in the giant axon of Loligo*. J. Physiol. 116, 497-506, 1952.
- [21] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley. *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. J. Physiol. 117, 500-544, 1952.
- [22] A.L. Hodgkin. *The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle*. Biol. Rev. 26, 339 - 409, 1951
- [23] A.L. Hodgkin, B. Katz. *The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid*. J. Physiol. 108, 37-77, 1949
- [24] M. Jüstel. *Die Wechselbeziehungen zwischen der Myelinbildung und dem Phänotyp der Axone im Zentralen und im Peripheren Nervensystem der Säugetiere*. 2004).
- [25] R.D. Keynes, P.R. Lewis. *The sodium and potassium content of cephalod nerve fibres*. J. Physiol. 114, 151 - 182, 1951
- [26] E. Koenig. *Cell biology of the axon*. Springer Verlag 2009.
- [27] R. Lüllmann-Rauch. *Taschenlehrbuch der Histologie*. Georg Thieme Verlag, 2006.
- [28] E. Marban, T. Yamagishi, G. Tomaselli. *Structure and function of voltage-gated sodium channels*. Journal of Physiology 1998, 508.3, pp. 647-657.

- [29] G. Marmont. *Studies on the axon membrane I. A new method.* J. Cell. Comp. Physiol. 34:351-382, 1949.
- [30] C.C. McIntyre, W.M. Grill. *Sensitivity Analysis of a model of mammalian neural membrane.* Biol. Cybern. 79, pp.29-37, 1998
- [31] G. Michailov, W. Seredal, T. Fischer, B. Haug, C. Birchmeier, L. Role, C. Lai, M. Scwab, K. Navel. *Axonal Neuregulin-1 Regulates Myelin Sheath Thickness.* Science 30 April 2004: Vol. 304 no. 5671 pp. 700-703
- [32] R. Nieuwenhuys, H. Donkelaar, C. Nicholson. *The central nervous system of vertebrates.* Springer, 1998.
- [33] H. Pfützner. *Angewandte Biophysik.* Springer 2003.
- [34] F. Rattay. *Electrical Nerve Stimulation - Theory, Experiments and Application.* Springer-Verlag, 1990.
- [35] A.G. Richardson, C.C. McIntyre, W.M. Grill. *Modelling the effects of electric fields on nerve fibres: influence of the myelin sheath.* Medical & Biological Engineering & Computing 2000, Vol. 38, 438 - 446.
- [36] J.M. Ritchie, R.B. Rogart. *Density of sodium channels in mammalian myelinated nerve fibers and nature of axonal membrane under the myelin sheath.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA;74(1):211-5. 1977
- [37] G. Roth. *Wie einzigartig ist der Mensch.* Spektrum akademischer Verlag 2010.
- [38] F. Schmidt, F. Lang., G. Thews. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie.* 30. Auflage, Springer 2007.
- [39] J.R. Schwarz, G. Reid, H. Bostock. *Action potentials and membrane currents in the human node of Ranvier.* Pflugers Arch. 430, pp.283-292, 1995.
- [40] J.D. Sweeney, J.T. Mortimer, D. Durand. *Modeling of mammalian myelinated nerve for functional neuromuscular stimulation.* Proc. 9th. Ann. Conf. IEEE-EBMS. pp. 1578 1579
- [41] I. Tasaki. *New measurements of the capacity and the resistance of the myelin sheath and the nodal membrane of the isolated frog nerve fiber.* Am. J. Physiol., 181, 639-650, 1955.

- [42] Thews, Mutschler, Vaupel. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 5. Auflage. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1999.
- [43] G. Yellen. *The voltage-gated potassium channels and their relatives*. Nature Vol. 419, 2002.
- [44] F. Yu, W. Catterall. *Overview of the voltage-gated sodium channel family*. Genome Biology 2003, 4:207.