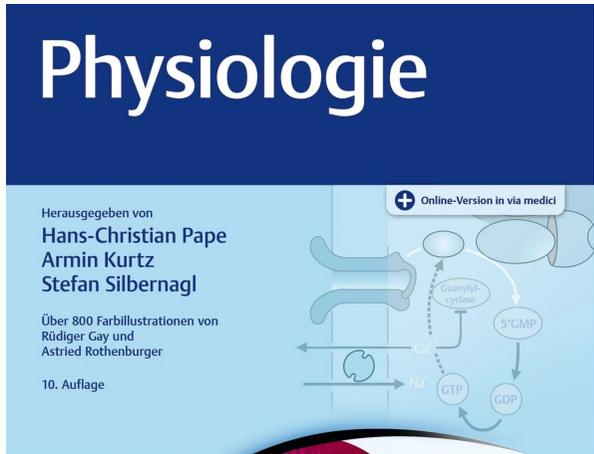


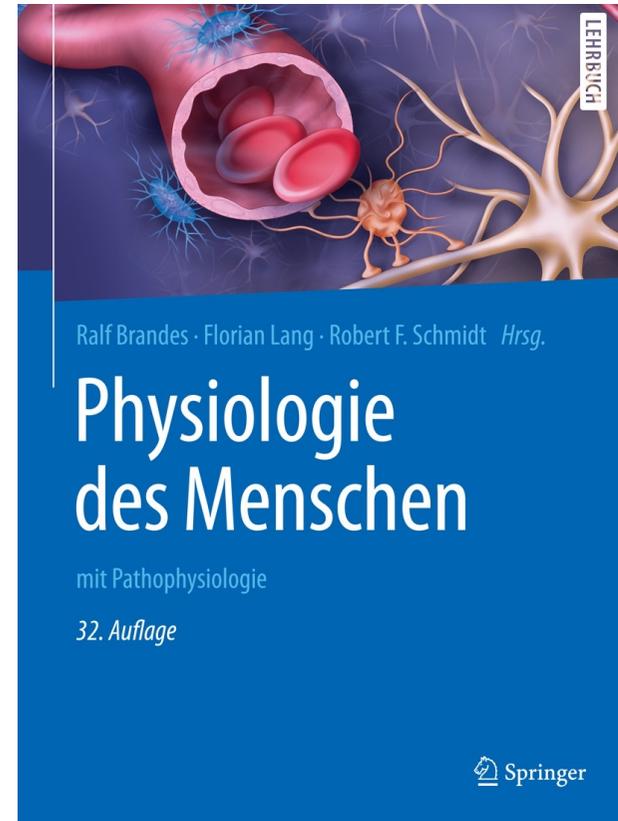
# ÖH-Repetitorium Physiologie

Jonas Lehmann





 Thieme

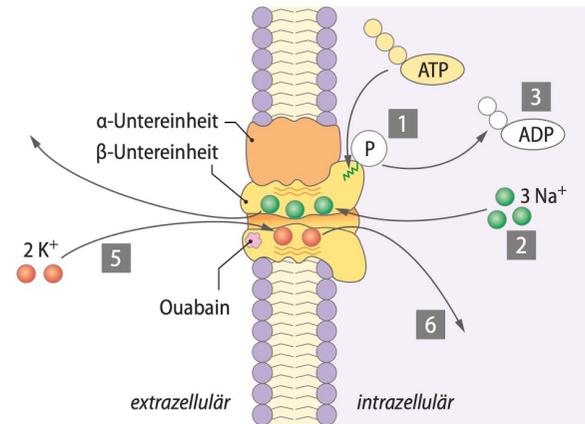


**Was versteht man unter Membranruhepotential? Nennen Sie für das Membranpotential wesentliche Ionen mit Konzentration innerhalb und außerhalb der Zelle.**



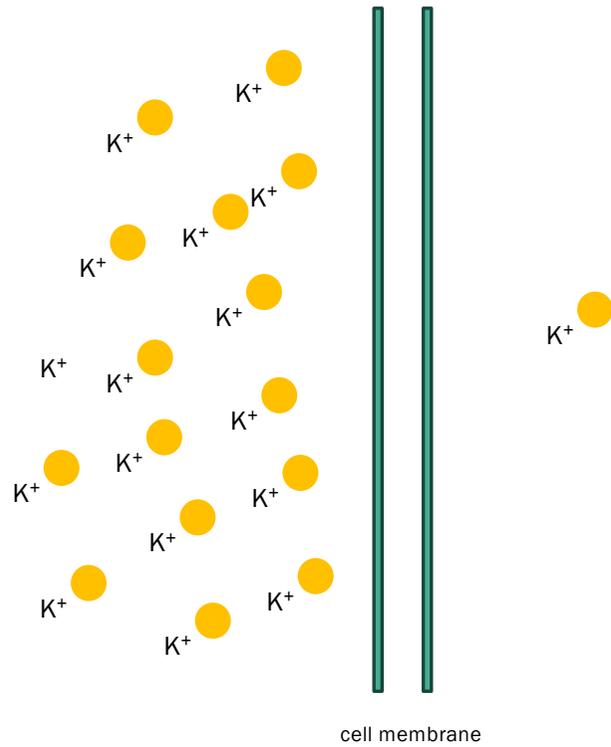
# Für das Membranpotential wesentliche Ionen mit Konzentration innerhalb und außerhalb der Zelle

[K<sup>+</sup>] 5  
 [Na<sup>+</sup>] 150  
 [Ca<sup>2+</sup>] 1,25  
 [Cl<sup>-</sup>] 120

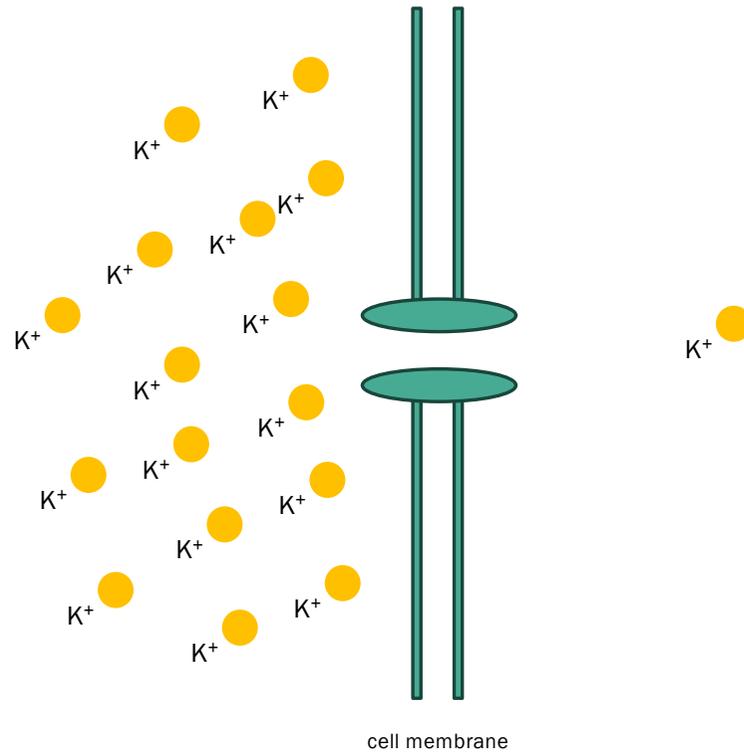


[K<sup>+</sup>] 120  
 [Na<sup>+</sup>] 15  
 [Ca<sup>2+</sup>] 10<sup>-4</sup>  
 [Cl<sup>-</sup>] 6

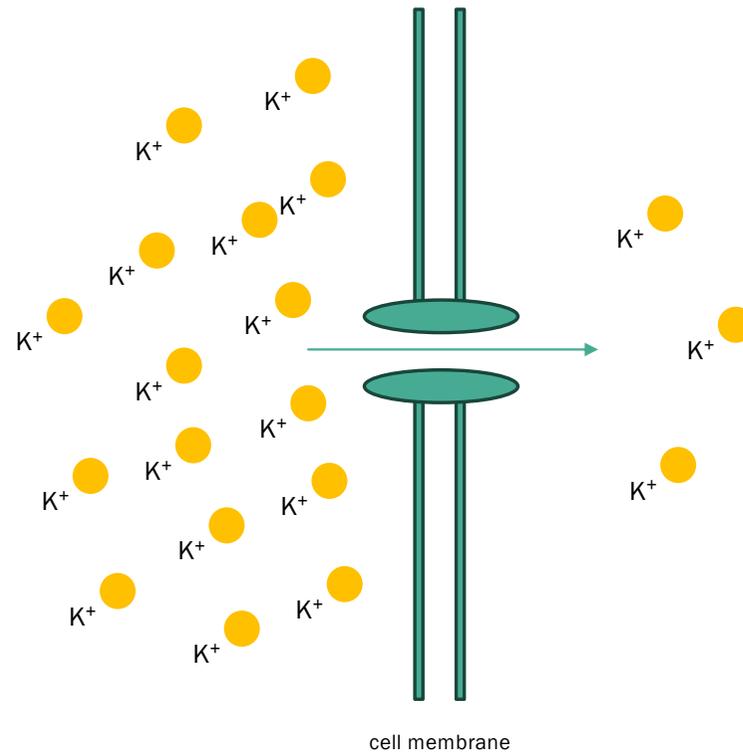
# Ein Gedankenexperiment



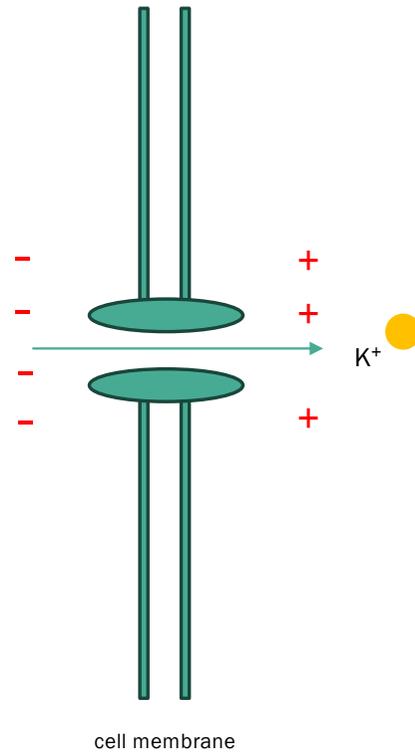
# Ein Gedankenexperiment



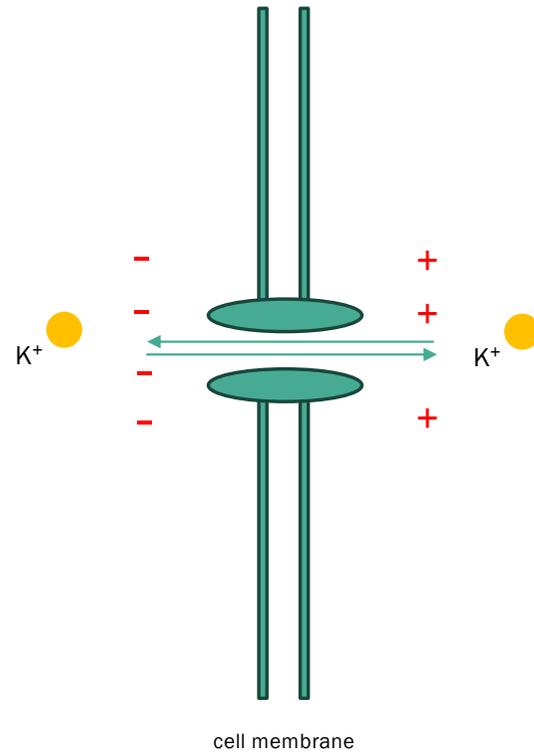
# Ein Gedankenexperiment

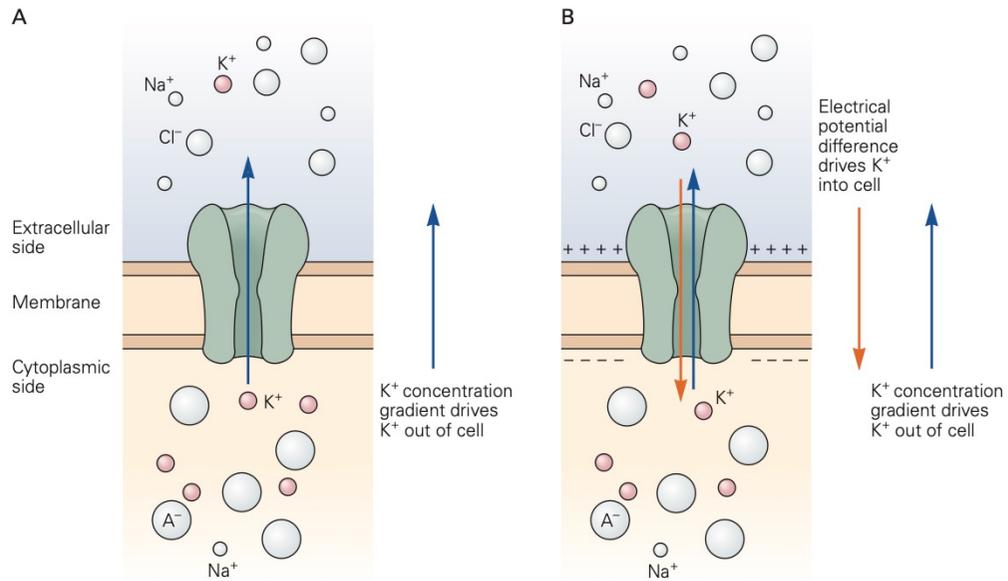


# Ein Gedankenexperiment



# Ein Gedankenexperiment





**Figure 6-3** The flux of K<sup>+</sup> across a cell membrane is determined by both the K<sup>+</sup> concentration gradient and the membrane potential.

**A.** In a cell permeable only to K<sup>+</sup>, the resting potential is generated by the efflux of K<sup>+</sup> down its concentration gradient.

**B.** The continued efflux of K<sup>+</sup> builds up an excess of positive charge on the outside of the cell and leaves behind an excess

of negative charge inside the cell. This buildup of charge leads to a potential difference across the membrane that impedes the further efflux of K<sup>+</sup>, so eventually an equilibrium is reached: The electrical and chemical driving forces are equal and opposite, and as many K<sup>+</sup> ions move in as move out.

- ▶ Wir können ein Gleichgewicht erreichen, d.h.

ELEKTRISCHES POTENZIAL  $\triangleq$  KONZENTRATIONSGRADIENT

- ▶ Bei dieser Spannung ist das Fließgleichgewicht erreicht
  - ▶ = Gleichgewichtspotenzial



$$E_X = -\frac{R \times T}{z_X \times F} \times \ln \left( \frac{c[X]_{innen}}{c[X]_{aussen}} \right)$$

oder

$$E_X = -\frac{61mV}{z_X} \times \log \left( \frac{c[X]_{innen}}{c[X]_{aussen}} \right)$$

$$E_K = -61 \text{ mV} \cdot \log\left(\frac{[K]_{\text{innen}}}{[K]_{\text{außen}}}\right)$$

$$E_K = -61 \text{ mV} \cdot \log\left(\frac{120}{5}\right)$$

$$E_K = -84 \text{ mV}$$

$$E_{Na} = -61 \text{ mV} \cdot \log\left(\frac{[Na]_{\text{innen}}}{[Na]_{\text{außen}}}\right)$$

$$E_{Na} = -61 \text{ mV} \cdot \log\left(\frac{15}{150}\right)$$

$$E_{Na} = +61 \text{ mV}$$

**Tab. 3.1 Intra- und extrazelluläre (interstitielle) Ionenkonzentrationen und Gleichgewichtspotenziale.** Die Angaben stellen typische mittlere Werte aus Literaturangaben in mmol/l zusammen, wobei intrazelluläre Konzentrationen oft nicht genau bekannt sind und sehr stark variieren können. Der angegebene niedrige Wert für Chlorid führt zu einem Nernst-Potenzial von ca.  $-90$  mV. In vielen Zellen ist die Konzentration deutlich höher, so dass weitaus positivere Gleichgewichtspotenziale entstehen. Das mit der Nernst-Gleichung berechnete Potenzial gibt gerundete, typische Werte an. Wir verwenden zur Vereinfachung absolute Konzentrationen. Genauer wird der Anteil frei gelöster Ionen durch Korrektur mit dem Aktivitäts-Koeffizienten berechnet. Der Wert für  $\text{Ca}^{2+}$  im Interstitium bezieht sich auf freies, nicht proteingebundenes Calcium in mmol/l, der Wert in mval/l wäre doppelt so hoch. Intrazellulär wurde als Beispiel eine niedrige Ruhekonzentration, z. B. in einem Neuron, angegeben. Zur Übung sollten Sie die Gleichgewichtspotenziale für die angegebenen Konzentrationen selbst berechnen.

Ion	$c_{\text{Außen}}$ (mM)	$c_{\text{Innen}}$ (mM)	$E_{\text{Ion}}$ (mV)
$\text{K}^+$	4,4	140	$-95$
$\text{Na}^+$	145	12	$+65$
$\text{Ca}^{2+}$	1,25	0,0001	$+120$
$\text{Cl}^-$	115	4	$-90$
$\text{HCO}_3^-$	27	12	$-20$

# Goldmann-Gleichung

$$E_M = -61\text{mV} \cdot \log \frac{P_{K^+} \cdot [K^+]_i + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_o}{P_{K^+} \cdot [K^+]_o + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_o + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_i}$$

typisch  $P_{K^+} = 1$   $P_{Na^+} = 0,01-0,05$  und  $P_{Cl^-}$  vernachlässigbar

# Goldmann-Gleichung

$$E_M = -61\text{mV} \cdot \log \frac{P_{K^+} \cdot [K^+]_i + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_i + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_o}{P_{K^+} \cdot [K^+]_o + P_{Na^+} \cdot [Na^+]_o + P_{Cl^-} \cdot [Cl^-]_i}$$

typisch  $P_{K^+} = 1$   $P_{Na^+} = 0,01-0,05$  und  $P_{Cl^-}$  vernachlässigbar

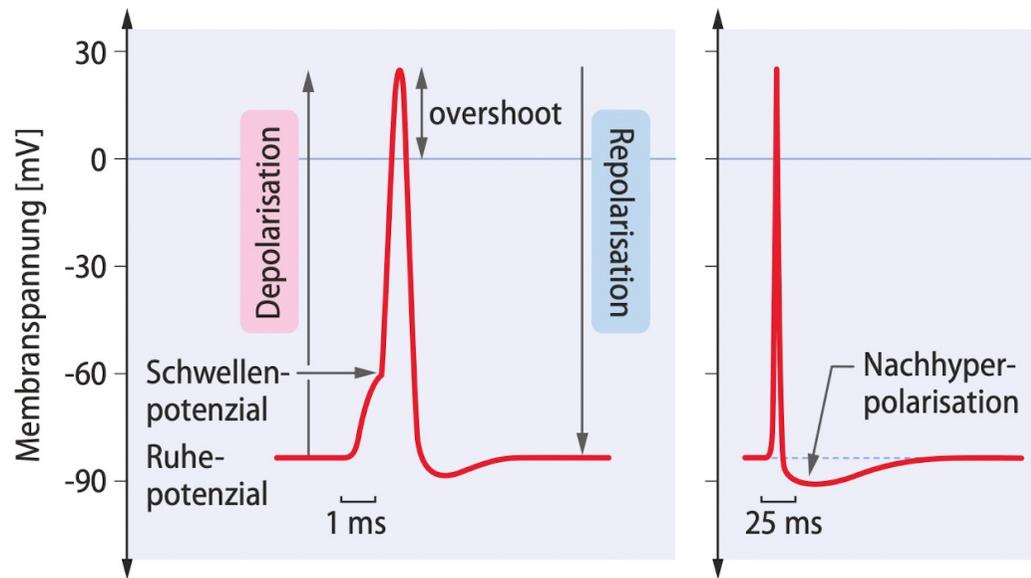
→ RMP sehr nahe am GGW-Potenzial von  $K^+$  aber nicht perfekt erreicht

- ▶ typische Werte sind etwa:
  - ▶ Neurone:  $\approx -70$  mV
  - ▶ Gliazellen:  $\approx -90$  mV
  - ▶ Skelett- und Herzmuskelzellen:  $\approx -90$  mV
  - ▶ Zellen des Tubulusepithels der Niere:  $\approx -70$  mV

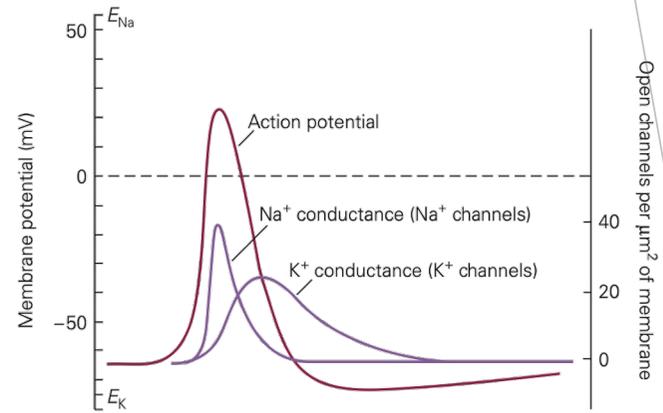
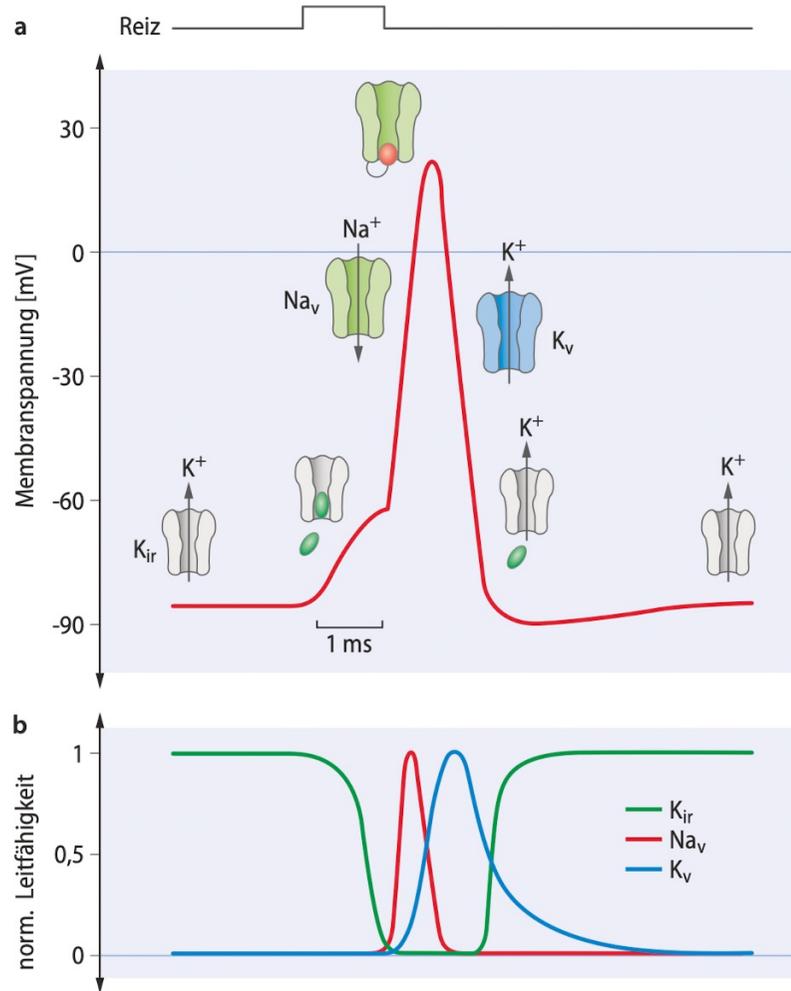
**Beschreiben Sie die wesentlichen Änderungen der Membranleitfähigkeiten im Laufe des Aktionspotentials einer Nervenzelle.**



# Das Aktionspotenzial



■ **Abb. 6.4 Phasen des Aktionspotenzials.** Darstellung in zwei unterschiedlichen zeitlichen Auflösungen



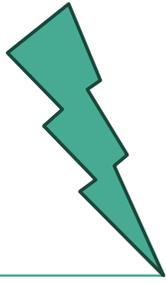
**Figure 7-10** The sequential opening of voltage-gated  $Na^+$  and  $K^+$  channels generates the action potential. One of Hodgkin and Huxley's great achievements was to dissect the change in conductance during an action potential into separate components attributable to the opening of  $Na^+$  and  $K^+$  channels. The shape of the action potential and the underlying conductance changes can be calculated from the properties of the voltage-gated  $Na^+$  and  $K^+$  channels. (Adapted, with permission, from Hodgkin and Huxley 1952.)

-70 mV

K<sup>+</sup> Strom



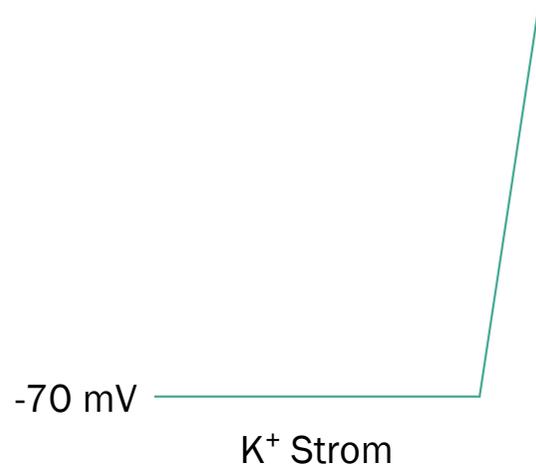
Reiz



-70 mV

K<sup>+</sup> Strom

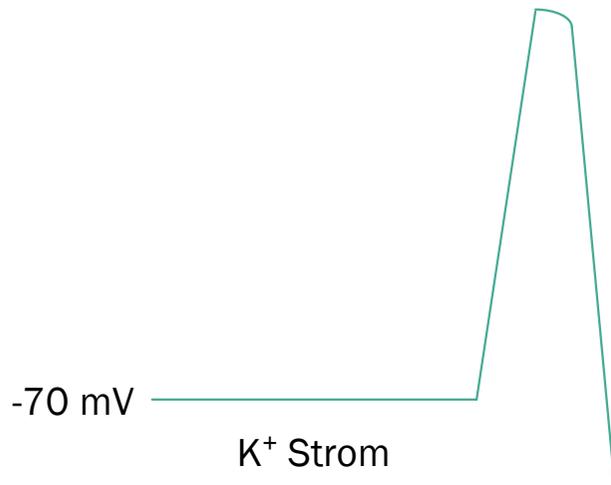




Na<sub>v</sub> Kanäle öffnen → Permeabilität steigt →  
näher uns dem GGW von Na<sup>+</sup>

Anstieg des Membranpotenzials = Depolarisation



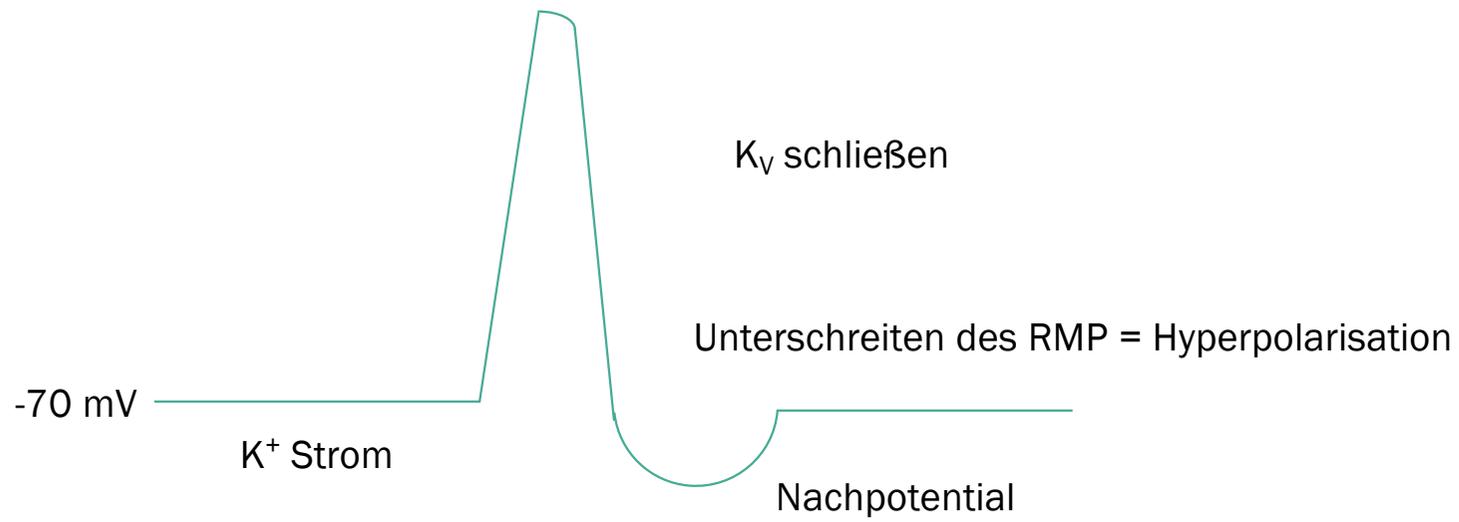


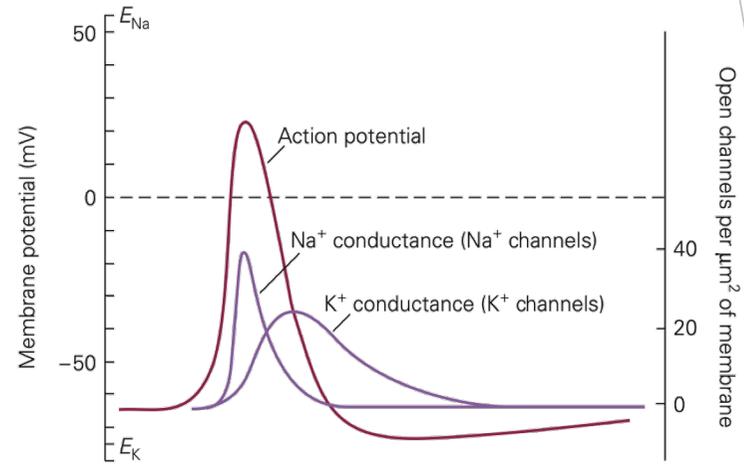
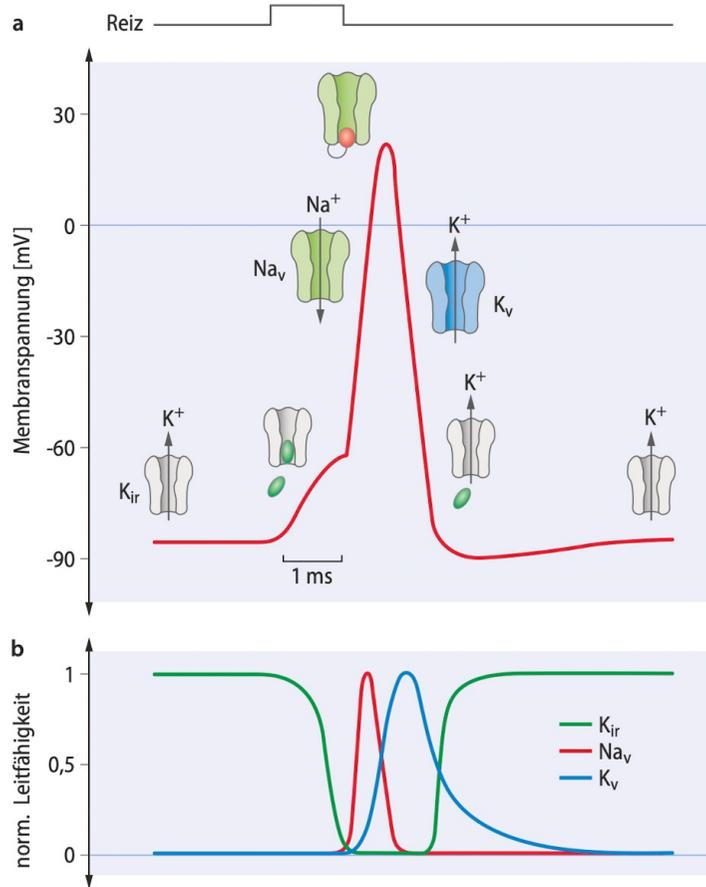
Werte über -60 mV → K<sub>v</sub> Kanäle  
verzögert gleichrichtender Typ (delayed rectifier)

Na<sub>v</sub> schließen zeitabhängig  
(geschlossen inaktivierbar)

Abfall des Membranpotenzials = Repolarisation

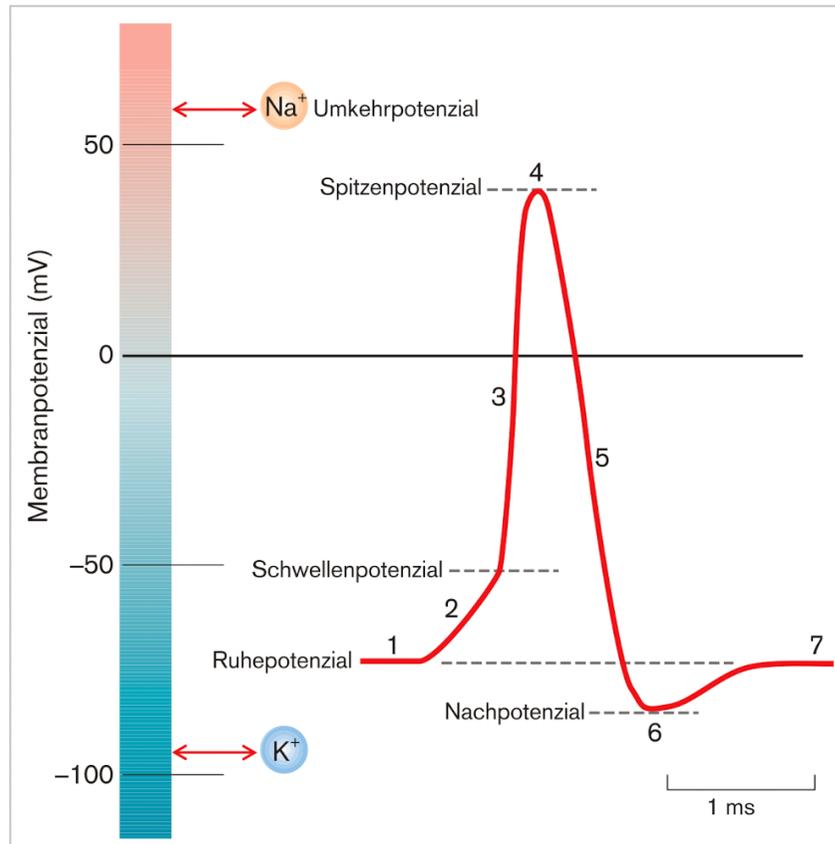




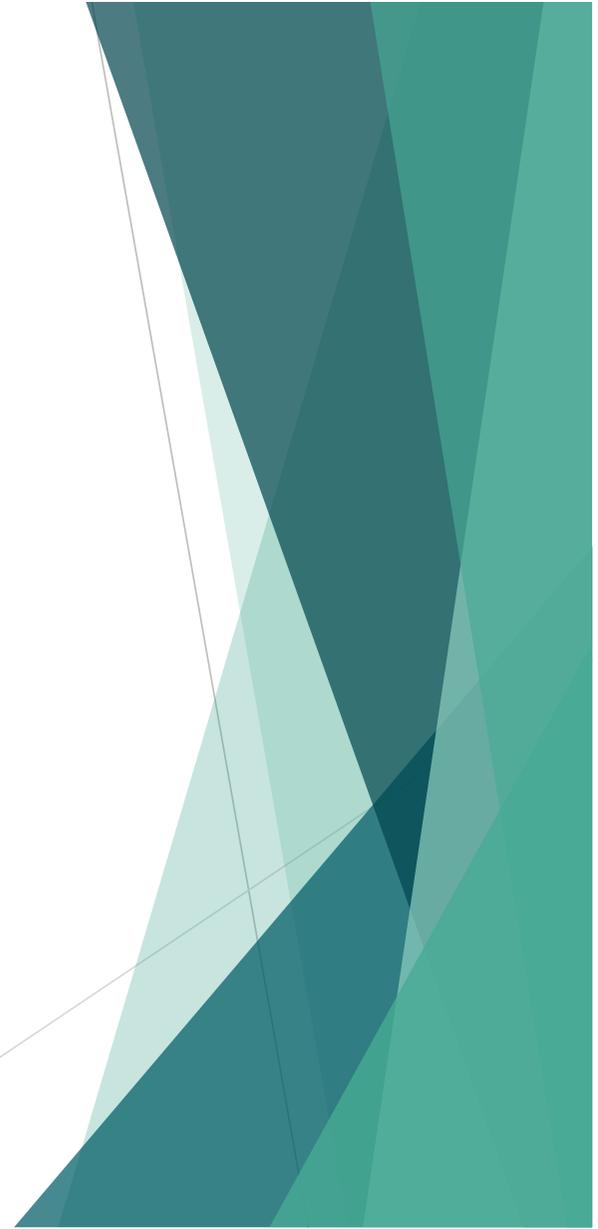


**Figure 7-10** The sequential opening of voltage-gated  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  channels generates the action potential. One of Hodgkin and Huxley's great achievements was to dissect the change in conductance during an action potential into separate components attributable to the opening of  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  channels. The shape of the action potential and the underlying conductance changes can be calculated from the properties of the voltage-gated  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  channels. (Adapted, with permission, from Hodgkin and Huxley 1952.)

# Das Aktionspotenzial



**Was versteht man unter einem Neurotransmitter? Nennen Sie systematische Einteilungsmöglichkeiten und drei konkrete Neurotransmitter.**



Das Prinzip der **chemischen synaptischen Übertragung** erfordert einen **Transmitter**, ein präsynaptisch freigesetztes Molekül, das postsynaptisch einen Effekt hervorruft.

### Charakteristika eines Neurotransmitters

Ein Neurotransmitter:

- wird im präsynaptischen Neuron synthetisiert und vesikulär gespeichert,
- wird aus dem präsynaptischen Neuron aktivitätsabhängig freigesetzt,
- verursacht im postsynaptischen Neuron dieselbe Antwort wie die Stimulation des präsynaptischen Neurons,
- wird durch Degradation oder zelluläre Aufnahme aus dem synaptischen Spalt entfernt.

**Tab. 9.1** Nichtpeptidische Neurotransmitter und ihre Synthese

Transmitter	Gruppe	Spezifische Enzyme
ATP	Nukleotid, Purin	Keine
Acetylcholin	Amin	Cholinacetyltransferase
Adrenalin	Biogenes Amin <sup>a</sup> , Catecholamin	Tyrosinhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase, Dopamin-β-hydroxylase, Phenylethanolamin-N-methyltransferase
Dopamin	Biogenes Amin <sup>a</sup> , Catecholamin	Tyrosinhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase, Dopamin-β-hydroxylase
Gamma-Aminobuttersäure	Aminosäure	Glutamatdecarboxylase
Glutamat	Aminosäure	Keine
Glycin	Aminosäure	Keine
Histamin	Biogenes Amin <sup>a</sup>	Histidindecaboxylase
Noradrenalin	Biogenes Amin <sup>a</sup> , Catecholamin	Tyrosinhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase, Dopamin-β-hydroxylase
Serotonin	Biogenes Amin <sup>a</sup>	Tryptophanhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase

<sup>a</sup>biogene Amine entstehen aus Aminosäuren durch enzymatische Decarboxylierung

**Tab. 9.1** Nichtpeptidische Neurotransmitter und ihre Synthese

Transmitter	Gruppe	Spezifische Enzyme
ATP	Nukleotid, Purin	Keine
Acetylcholin	Amin	Cholinacetyltransferase
Adrenalin	Biogenes Amin <sup>a</sup> , Catecholamin	Tyrosinhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase, Dopamin-β-hydroxylase, Phenylethanolamin-N-methyltransferase
Dopamin	Biogenes Amin <sup>a</sup> , Catecholamin	Tyrosinhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase, Dopamin-β-hydroxylase
Gamma-Aminobuttersäure	Aminosäure	Glutamatdecarboxylase
Glutamat	Aminosäure	Keine
Glycin	Aminosäure	Keine
Histamin	Biogenes Amin <sup>a</sup>	Histidindecaboxylase
Noradrenalin	Biogenes Amin <sup>a</sup> , Catecholamin	Tyrosinhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase, Dopamin-β-hydroxylase
Serotonin	Biogenes Amin <sup>a</sup>	Tryptophanhydroxylase, aromatische Aminosäuredecarboxylase

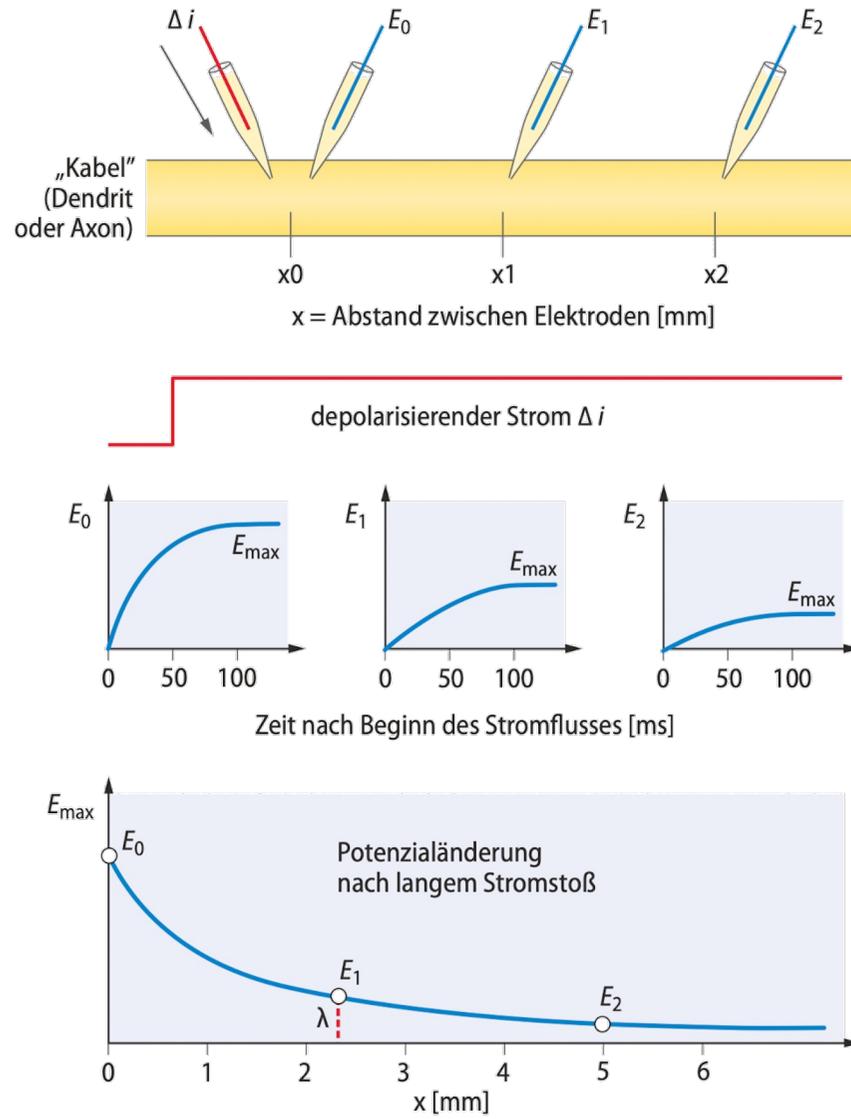
<sup>a</sup>biogene Amine entstehen aus Aminosäuren durch enzymatische Decarboxylierung

# Einteilung

- ▶ Acetylcholin (Prototyp die neuromuskuläre Endplatte, zentrale Rolle bei Sym./Parasym.)
  
- ▶ Aminosäuren
  - ▶ Glycin, dominierender Inhibitor in RM
  - ▶ GABA, bedeutendster Inhibitor im ZNS
  - ▶ Glutamat, bedeutendster Erreger im ZNS
  
- ▶ Monoamine
  - ▶ Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, Histamin etc.

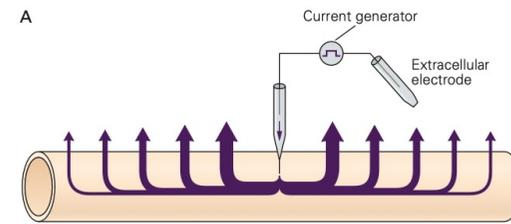
Erklären sie im Zusammenhang mit Nervenfasern den Begriff Längskonstante. Was beeinflusst diese?





$$\lambda = \sqrt{\frac{R_M}{R_I}}$$

- ▶  $R_M$  ..... Membranwiderstand
- ▶  $R_I$  ..... Innenwiderstand
  
- ▶  $\lambda$  ... Entfernung in Metern bei der noch 37% der Ursprungsamplitude vorhanden ist
  
- ▶ dient als Maß für die Effektivität der Reizweiterleitung entlang der Zelle

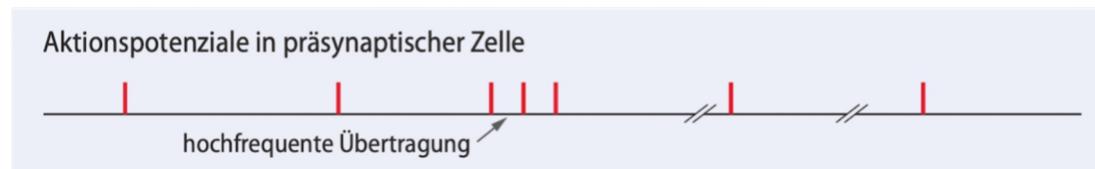


Was unterscheidet ein Rezeptorpotential  
von einem Aktionspotential?

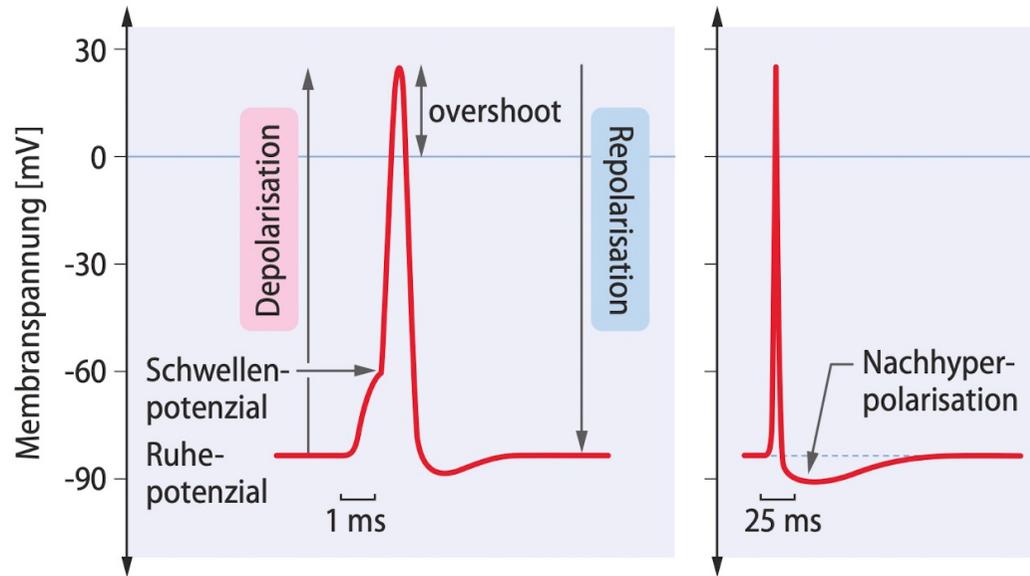


# Wesentliche Eigenschaften des Aktionspotenzials

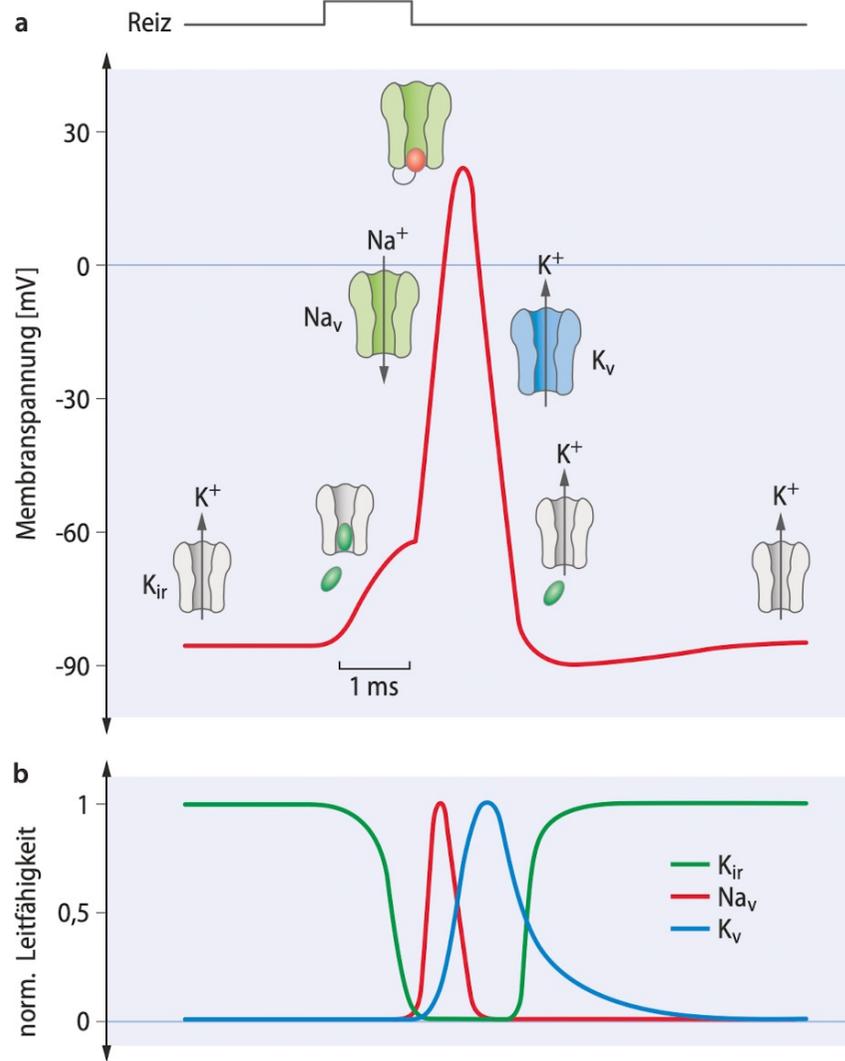
- ▶ Schwellenpotenzial
- ▶ Alles-oder-Nichts-Regel
- ▶ overshoot
- ▶ Nachpotenziale  
(aka. Hyperpolarisation)
- ▶ Refraktärzeit



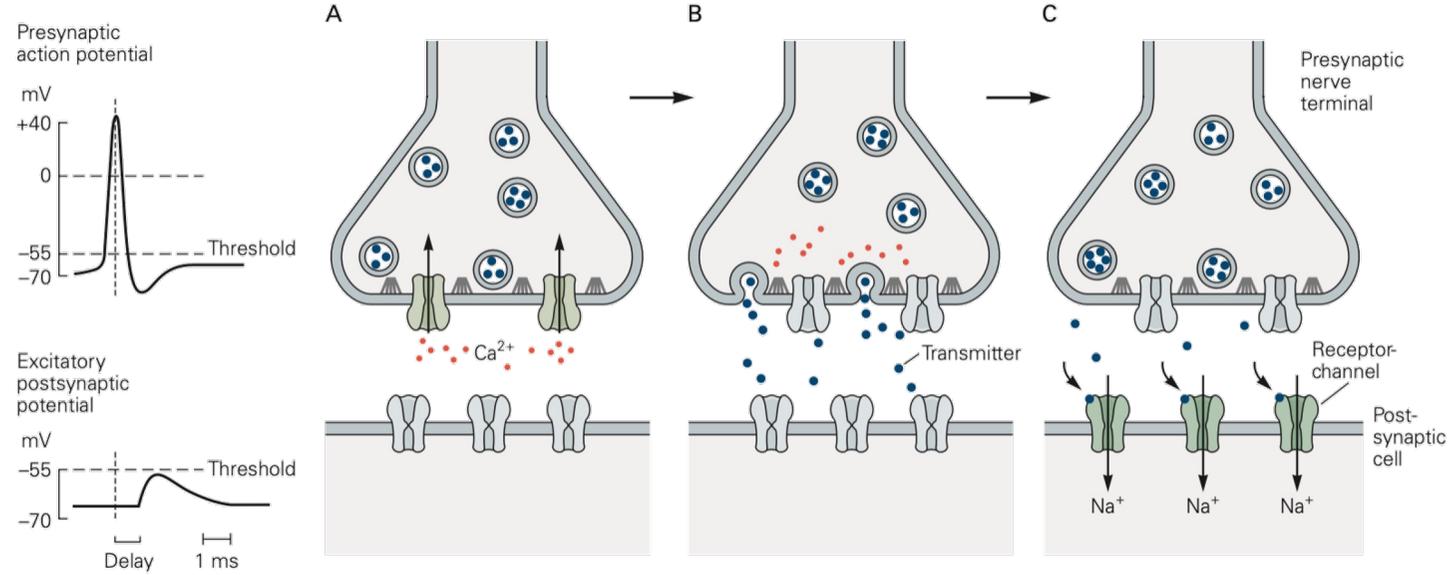
# Schwellenpotenzial



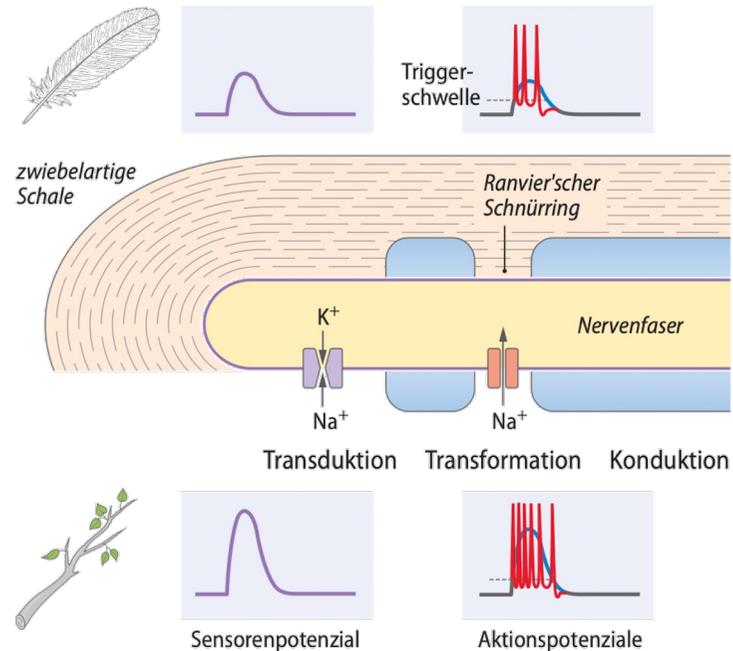
■ **Abb. 6.4 Phasen des Aktionspotenzials.** Darstellung in zwei unterschiedlichen zeitlichen Auflösungen



# Schwellenpotenzial



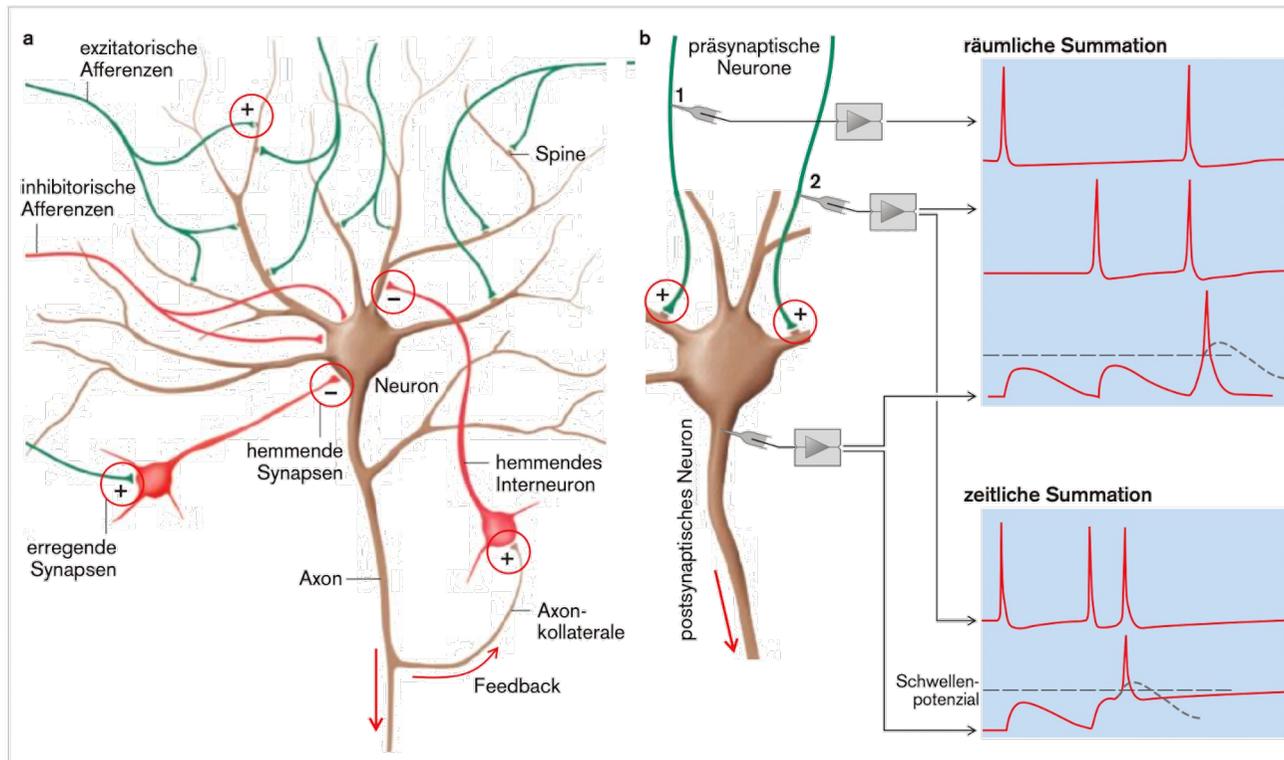
- ▶ Reizung von Sensoren → lokale Änderungen des Membranpotenzials
  - ▶ „Sensorpotenzial“ syn. „Rezeptorpotenzial“
  - ▶ Reiz → Membranpotenzialänderung = Transduktion
  - ▶ Amplitude!!!
- 
- ▶ Sensoren ... Membranabschnitte von Zellen die Sensorpotenziale ausbilden



■ **Abb. 49.2** Kodierung der Reizstärke in Aktionspotenzialfrequenzen am Beispiel des Pacini-Körperchens. Leichte Berührungsreize bewirken eine leichte Depolarisation (Sensorpotenzial) an der sensorischen Endigung über die Aktivierung von mechanisch aktivierten Ionenkanälen. Das entstehende Sensorpotenzial wird elektrotonisch weitergeleitet und erzeugt am ersten Ranvier'schen Schnürring Aktionspotenzialfolgen über die Aktivierung von spannungsaktivierten Natriumkanälen. Stärkere mechanische Reize verursachen ein stärkeres Sensorpotenzial, das Aktionspotenziale mit höheren Frequenzen auslöst

**Was versteht man unter zeitlicher und räumlicher Summation an Neuronen? Was wird summiert?**



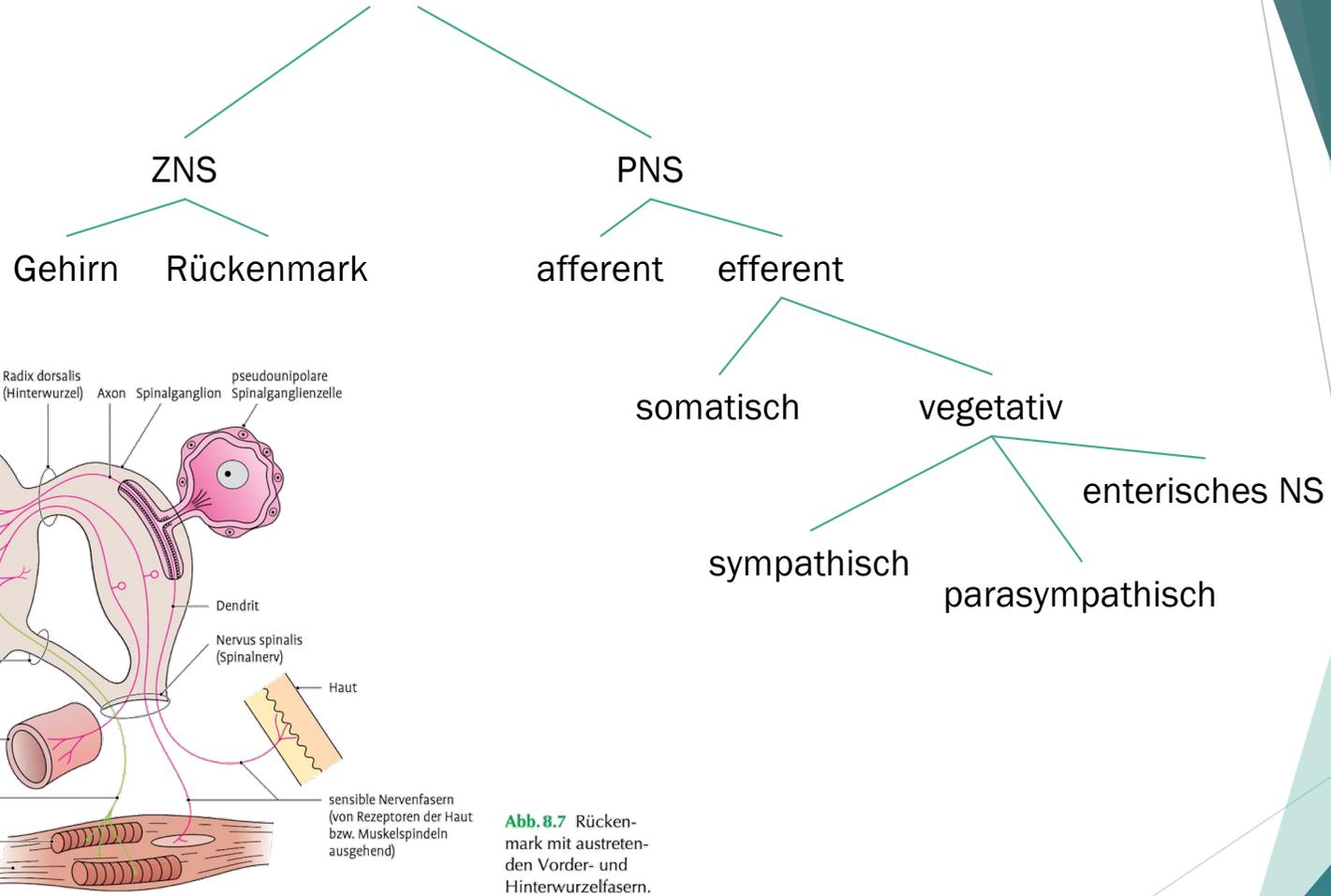


**Abb. 3.19 Integration synaptischer Signale.**

- a** Ein typisches zentrales Neuron empfängt viele (~10 000) afferenten Synapsen. Neben exzitatorischen Synapsen sind stets auch inhibitorische Eingänge vorhanden, die für die Balance der Aktivierung unerlässlich sind. Im dargestellten Beispiel wird eines der hemmenden Interneurone durch die Aktivität der Nervenzelle aktiviert und wirkt auf dieselbe Zelle zurück (sog. Feedback-Hemmung).
- b** Summation exzitatorischer Eingänge. Wenn nur eine Synapse aktiv ist, so depolarisiert sie das Membranpotenzial nicht genug, um das Schwellenpotenzial zu erreichen. Wenn dagegen mehrere erregende Synapsen fast gleichzeitig aktiviert werden, kann es zur überschwelligen Erregung und Ausbildung von Aktionspotenzialen kommen (räumliche Summation). Wird das präsynaptische Neuron repetitiv erregt, kommt es zur zeitlichen Überlagerung der EPSP, die schließlich überschwellig werden können (zeitliche Summation).

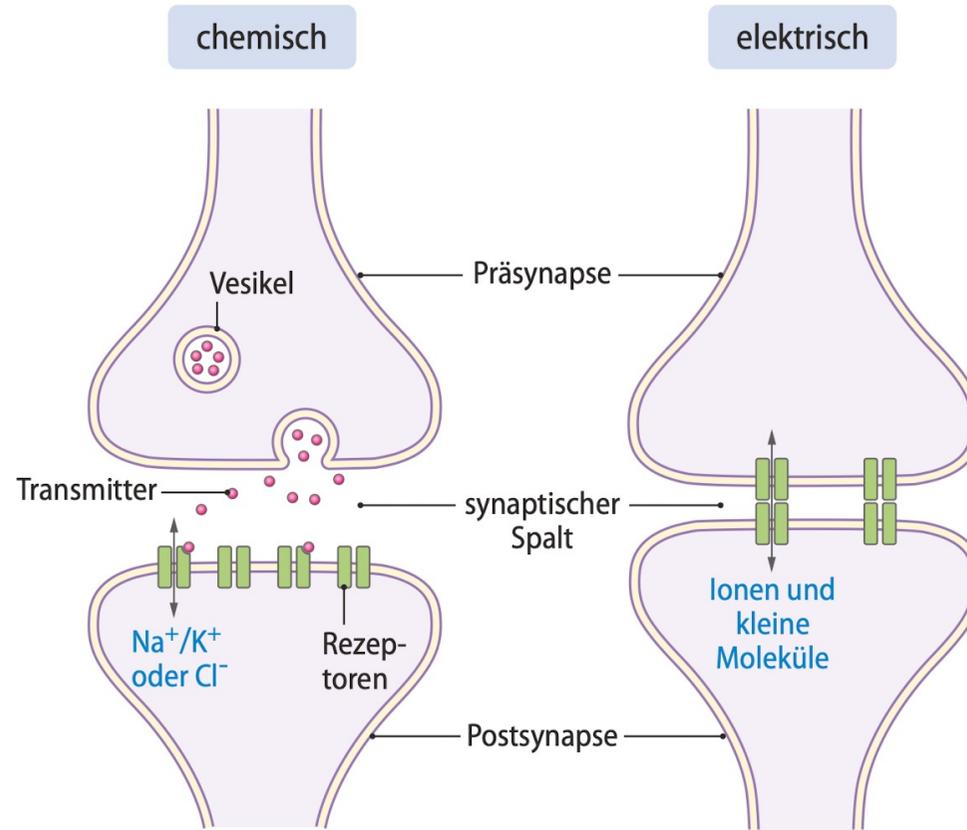
**Nennen Sie systematische  
Einteilungsmöglichkeiten des Nervensystems.  
Wo befinden sich Somata von Nervenzellen?**





**Skizzieren Sie die Abläufe bei einer  
Signalübertragung an einer elektrischen und  
einer chemischen Synapse.**





▣ **Abb. 9.1** Schematische Illustration einer chemischen und einer elektrischen Synapse

# Elektrische Synapse

- ▶ Vorteil
  - ▶ Fehlen jeglicher Verzögerung
  
- ▶ Nachteil
  - ▶ elektrische Signal mehr oder weniger unverändert aufgenommen
  - ▶ wird weder größer noch kleiner
  - ▶ kann Richtung (Depolarisation/Hyperpolarisation) nicht ändern
  
- ▶ Kontaktbereich Prä-/Postsynapse wenige nm
- ▶ Gap Junctions

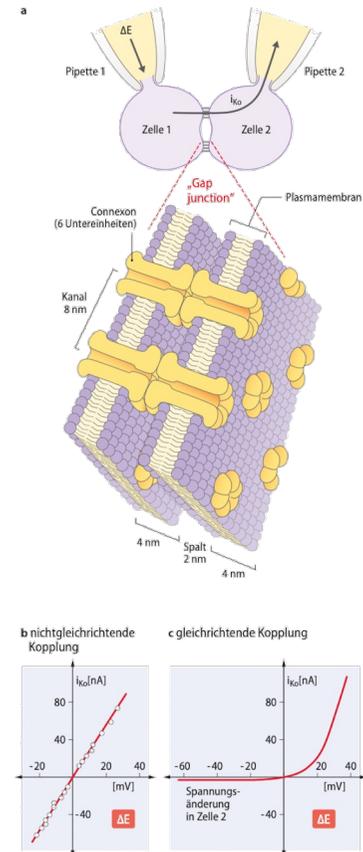
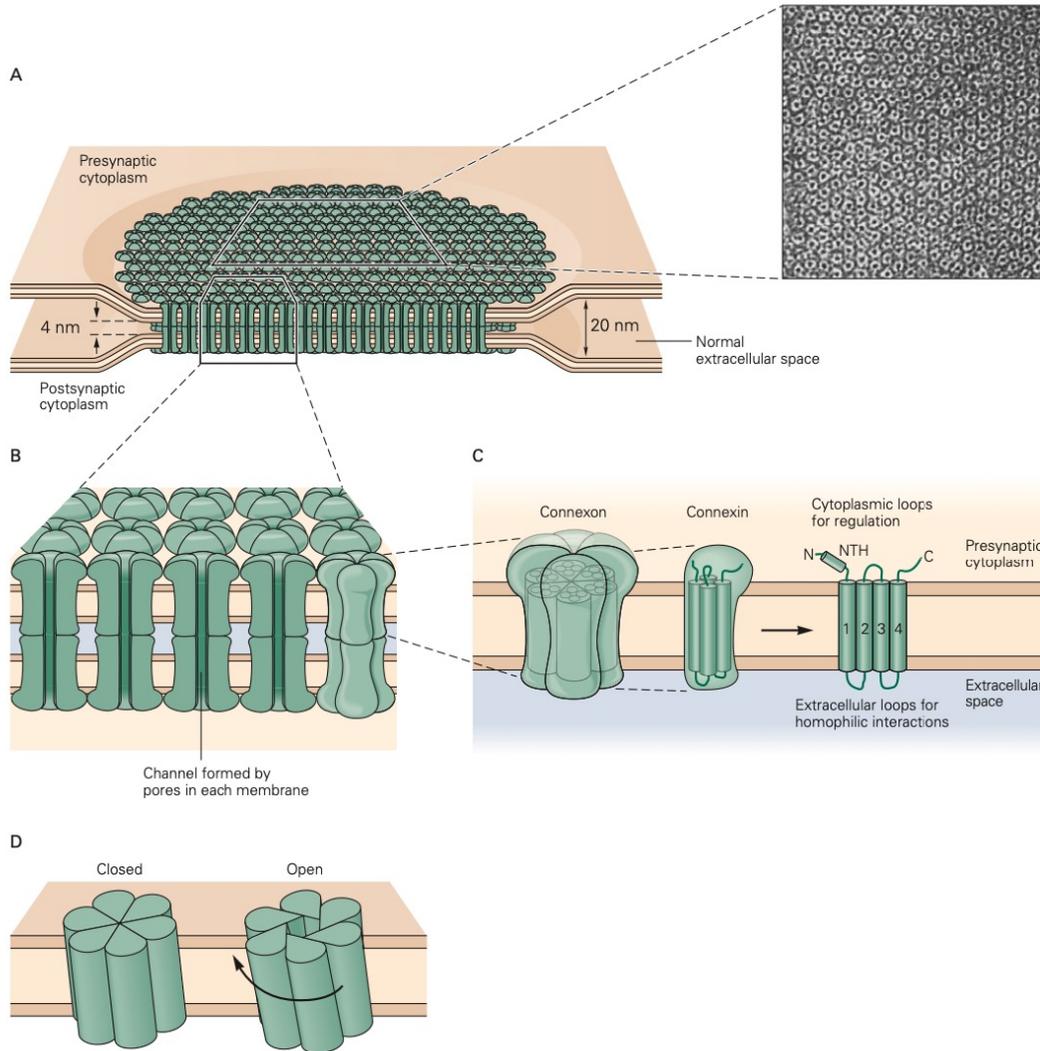
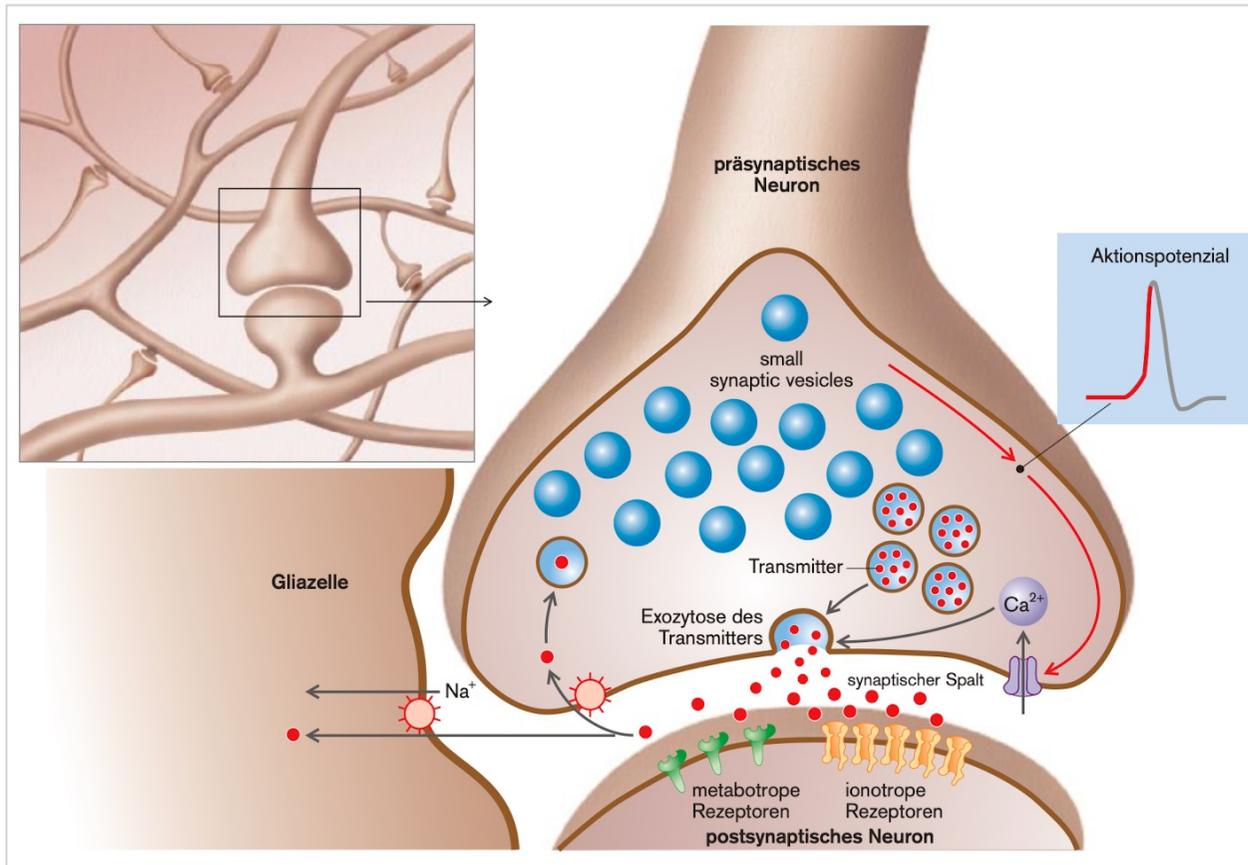


Abb. 9.13a-c Elektrische Synapsen. a Oben: Zwei Nervenzellen sind durch gap junctions gekoppelt, sodass eine Depolarisation  $\Delta E$  von Zelle 1 über Pipette 1 einen Kopplungsstrom  $i_{ko}$  in Zelle 2 treibt und diese ebenfalls depolarisiert. Unten: Detailzeichnung von gap junctions. b Abhängigkeit des Kopplungsstroms  $i_{ko}$  von  $\Delta E$  bei linearer Kopplung, c bei gleichrichtender Kopplung



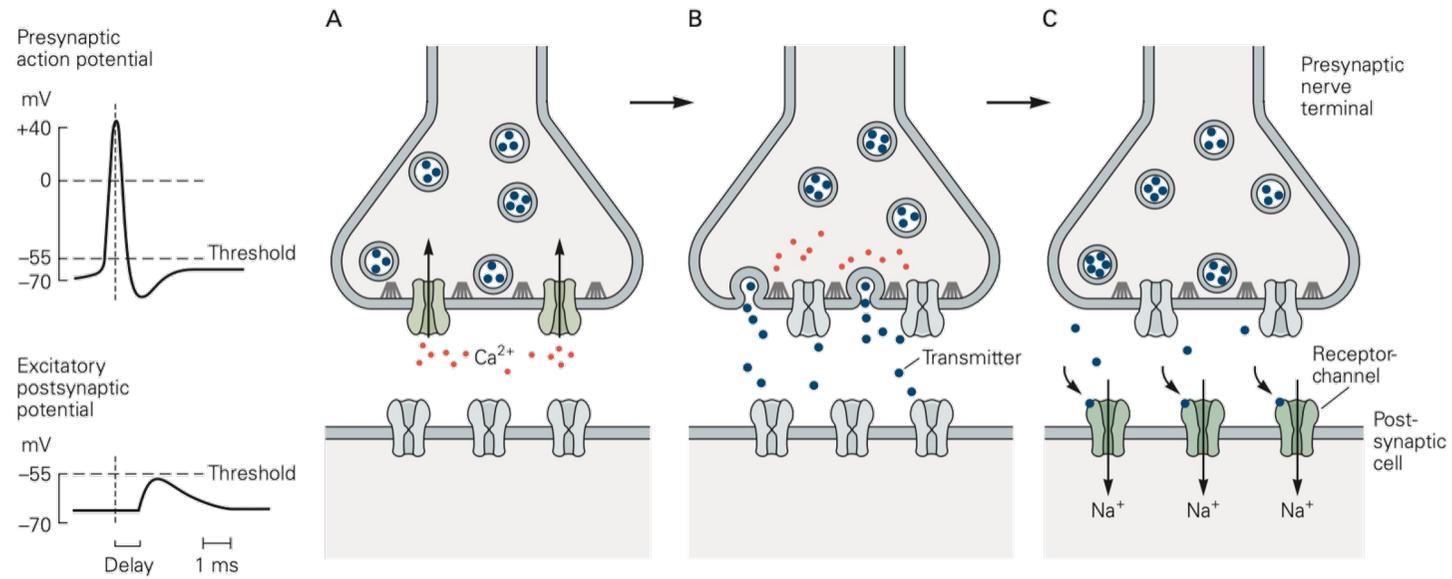
# Chemische Synapse

- ▶ Synaptischer Spalt von 20-40 nm
- ▶ erfordert einen Transmitter
  - ▶ im Rahmen der Proteinsynthese gebildet, vesikulär durchs Axon transportiert
  - ▶ Speichervesikel
  
- ▶ Vorteil
  - ▶ Wechsel zwischen Exzitation/Inhibition
  - ▶ Signalstärke variierbar
  - ▶ Synaptische Plastizität
- ▶ Nachteil
  - ▶ gewisse Zeitliche Verzögerung



**Abb. 3.11 Funktionsschema einer Synapse.** Der Transmitter befindet sich in präsynaptischen Vesikeln, die teilweise bereits an den Freisetzungstellen bereitliegen. Bei Eintreffen eines Aktionspotenzials strömt  $\text{Ca}^{2+}$  in die Präsynapse und führt zur Fusion dieser Vesikel mit der präsynaptischen Membran. Die weiter innen liegenden Vesikel bilden eine Reserve (*reserve pool*) und müssen zunächst in den freisetzungsbereiten Zustand gebracht werden. Die freigesetzten Transmittermoleküle diffundieren durch den synaptischen Spalt und aktivieren an der postsynaptischen Membran ionotrope Rezeptoren (ligandengesteuerte Ionenkanäle) oder metabotrope Rezeptoren, die mit G-Proteinen gekoppelt sind. Anschließend wird der Transmitter oder seine Spaltprodukte durch Transportproteine wieder in die Präsynapse oder in benachbarte Gliazellen aufgenommen.

# Wir kennen



- ▶ Transmitter im Spalt aktiviert Rezeptoren
- ▶ Signal soll nur kurz andauern (Desensitivierung) → Entfernung des Transmitters notwendig

■ **Tab. 9.2** Nichtpeptidische Neurotransmitter und ihre Inaktivierung

Transmitter	Inaktivierungsmechanismus	Involvierte Proteine
ATP	Degradation	Ektonukleotidasen
Acetylcholin	Degradation	Acetylcholinesterasen
Adrenalin	Wiederaufnahme	(Nor)Adrenalintransporter
Dopamin	Wiederaufnahme	Dopamintransporter
$\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)	Wiederaufnahme	GABA-Transporter
Glutamat	Wiederaufnahme	Glutamatttransporter
Glycin	Wiederaufnahme	Glycintransporter
Histamin	Wiederaufnahme	Spezifischer Transporter unbekannt, OCT3
Noradrenalin	Wiederaufnahme	Noradrenalintransporter
Serotonin	Wiederaufnahme	Serotonintransporter

**Welche Arten von Nervenfasern kennen Sie?  
Nennen sie die jeweils zugehörigen  
Leitungsgeschwindigkeiten!**



■ **Tab. 7.1** Nervenfaserklassifikation nach Erlanger/Gasser

Axontyp	Funktion, z. B.	Durchmesser	Leitungsgeschwindigkeit
A $\alpha$	Primäre Muskelspindelafferenzen, motorisch zu Skelettmuskeln	15 $\mu\text{m}$	100 (70–120) $\text{m s}^{-1}$
A $\beta$	Hautafferenzen Berührung / Druck	8 $\mu\text{m}$	50 (30–70) $\text{m s}^{-1}$
A $\gamma$	Motorisch zu Muskelspindeln	5 $\mu\text{m}$	20 (15–30) $\text{m s}^{-1}$
A $\delta$	Hautafferenzen Temperatur / Schmerz	< 3 $\mu\text{m}$	15 (12–30) $\text{m s}^{-1}$
B	Sympathisch präganglionär	3 $\mu\text{m}$	7 (3–15) $\text{m s}^{-1}$
C	Sympathisch postganglionär	1 $\mu\text{m}$	1 (0.5–2) $\text{m s}^{-1}$

■ **Tab. 7.2** Nervenfaserklassifikation nach Lloyd/Hunt

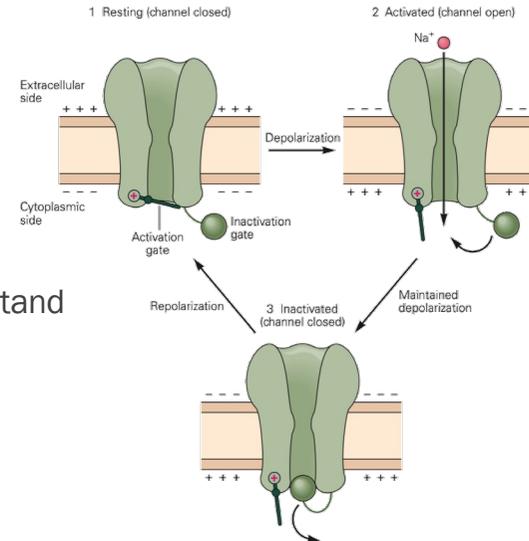
Axontyp	Funktion, z. B.	Durchmesser	Leitungsgeschwindigkeit
I	Primäre Muskelspindelafferenzen und Golgi-Sehnenorganafferenzen	13 $\mu\text{m}$	75 (70–120) $\text{m s}^{-1}$
II	Mechanorezeptoren der Haut	9 $\mu\text{m}$	55 (25–70) $\text{m s}^{-1}$
III	Tiefe Drucksensibilität des Muskels	3 $\mu\text{m}$	11 (10–25) $\text{m s}^{-1}$
IV	Marklose nozizeptive Fasern	<1 $\mu\text{m}$	1 $\text{m s}^{-1}$

**Welche maximale Aktionspotentialfrequenz ist in einem Neuron und in einer Skelettmuskelzelle möglich? Begründen sie dies.**



# Refraktärzeit

- ▶ absolute Refraktärzeit
  - ▶  $\text{Na}_v$ -Kanäle noch im inaktivierten/inaktivierbaren Zustand
  - ▶ → keine erneute Erregung möglich (auch nicht durch einen extrem starken depolarisierenden Stimulus)
  - ▶ gibt räumliche Richtung vor
- ▶ relative Refraktärzeit
  - ▶ bereits ein Teil der  $\text{Na}_v$ -Kanäle wieder den aktivierbaren Zustand
  - ▶ Amplitude des auslösbaren Aktionspotenzials ist reduziert, Schwelle erhöht
  - ▶ Ausnahme von Alles-oder-Nichts-Regel
- ▶ begrenzt die Frequenz
  - ▶ Neuronen: AP-Dauer 1ms, Refraktärzeit 3ms → minimaler Abstand 4ms → 250Hz
    - ▶ spezialisierte Neuronen bis zu 800Hz
  - ▶ Herzmuskel ca. 300ms → 3,3Hz / 200 bpm

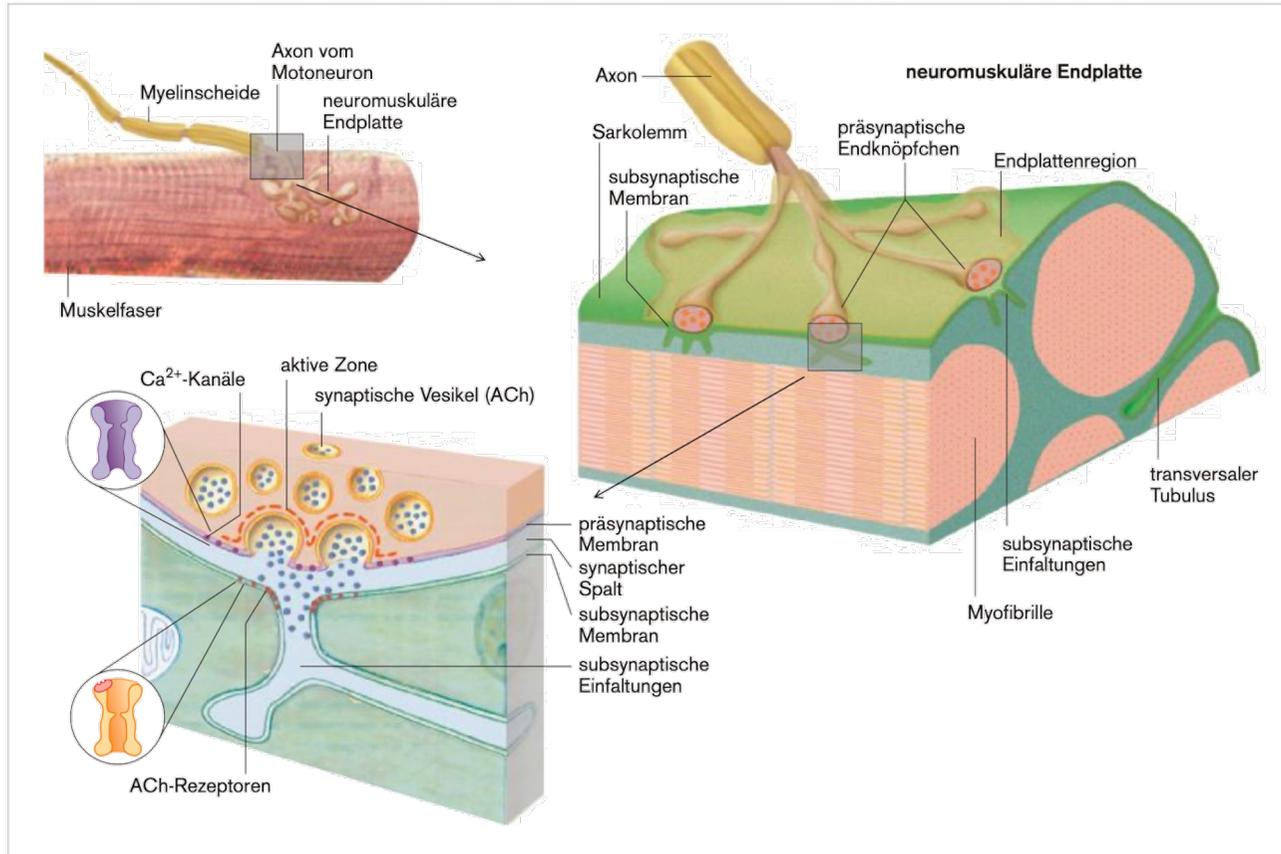


# Pause und Fragemöglichkeit

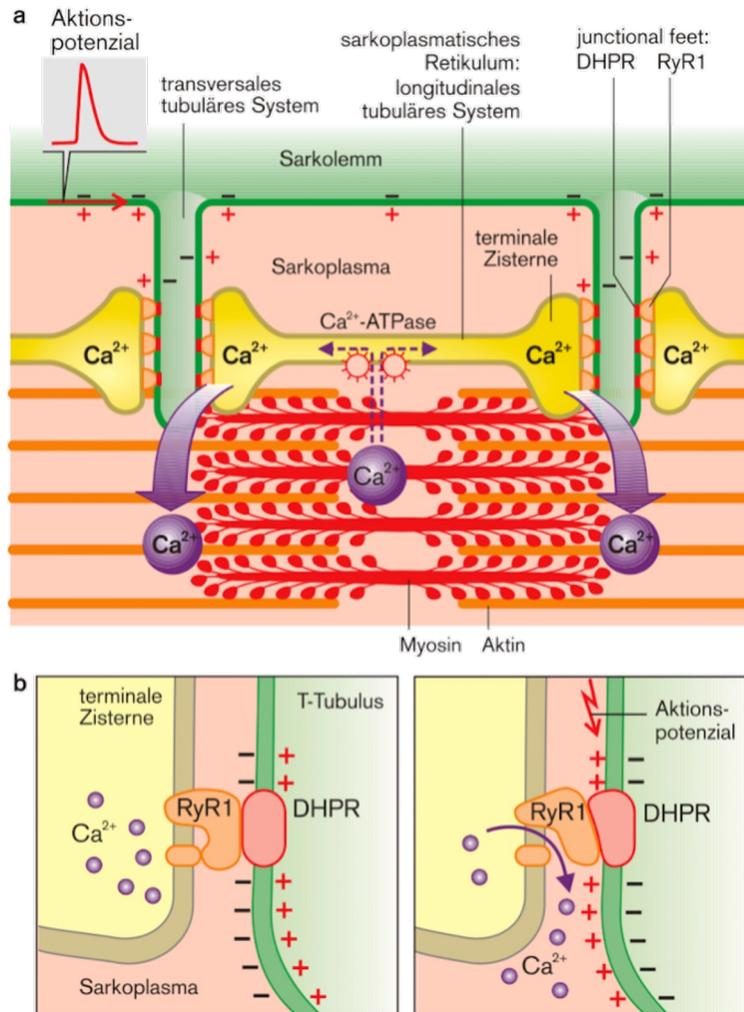


**Beschreiben Sie den Aufbau und die Funktionsweise einer „neuromuskulären Endplatte“. Welche Rolle spielt Acetylcholin bei der Auslösung einer Skelettmuskelkontraktion?**

- ▶ Pro RM-Segment einige tausend Motoneurone
  - ▶  $\alpha$ -Motoneurone für die Arbeitsmuskulatur
  - ▶  $\gamma$ -Motoneurone für die Muskelspindel (creating suspense)
  
- ▶ Axone  $\alpha$ -Motoneurone aus A $\alpha$ -Fasern ( $\varnothing$  15  $\mu$ m, 100 m/s) verzweigen im Muskel
- ▶ innervieren i. d. R. über eine Synapse, die neuromuskuläre Endplatte
  
- ▶ Ein Axon innerviert mehrere Muskelfasern  $\rightarrow$  motorische Einheit



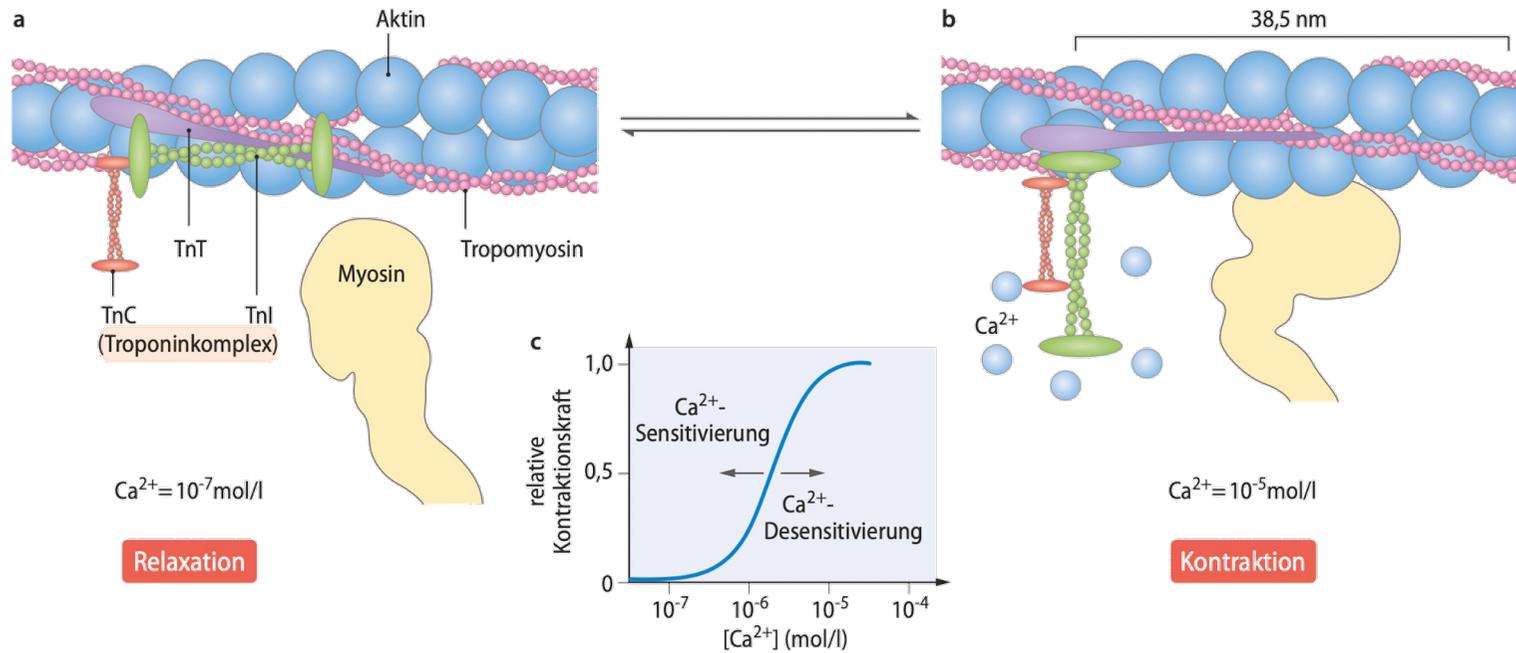
**Abb. 4.9 Neuromuskuläre Endplatte.** Aufbau einer neuromuskulären Endplatte mit präsynaptischen Endknöpfchen und charakteristischer Auffaltung der subsynaptischen Membran zur Oberflächenvergrößerung. Aktive Zone mit membranassoziierten, acetylcholinhaltigen, präsynaptischen Vesikeln (modifiziert nach [17]).



**Abb. 4.7 Elektromechanische Kopplung im Skelettmuskel.**

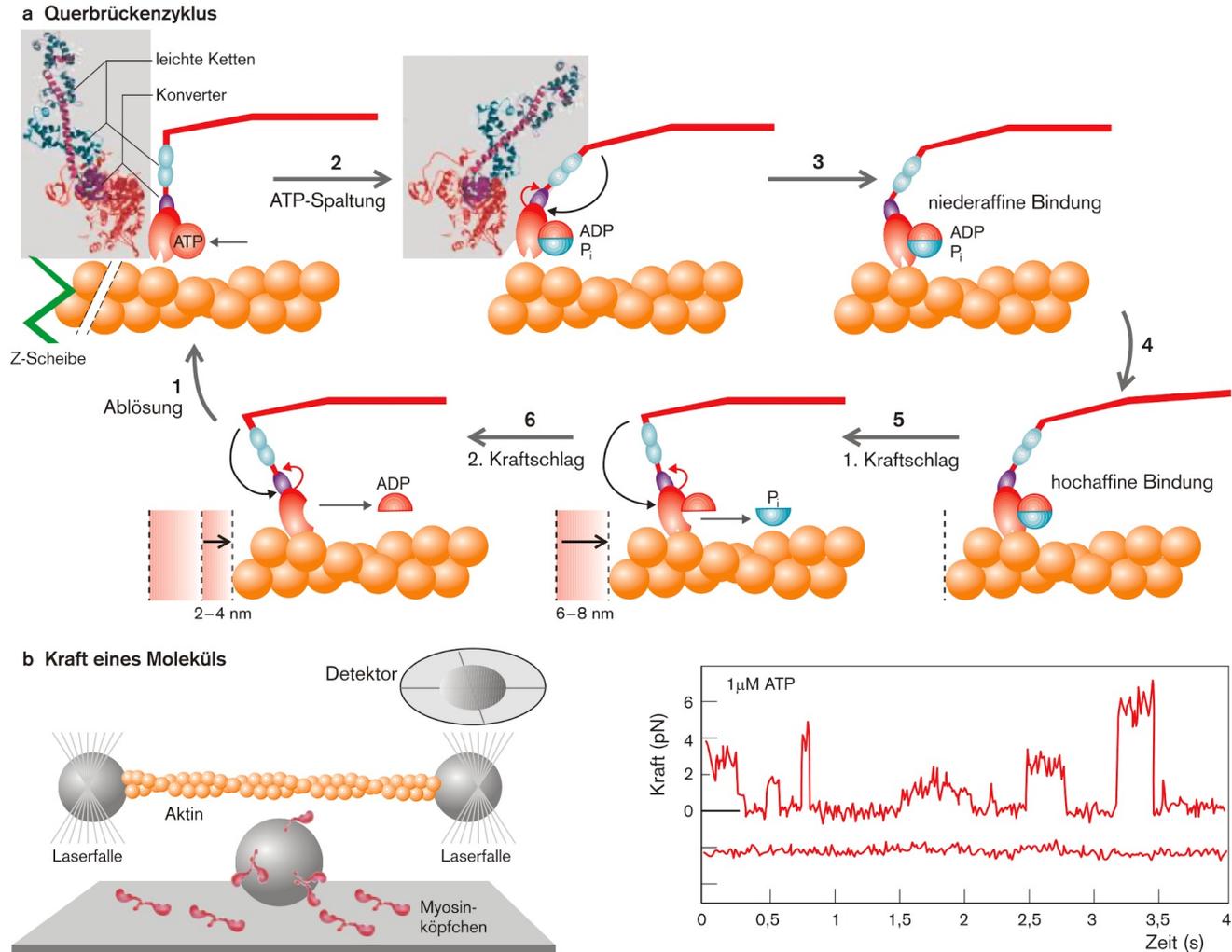
**a** Freisetzung von Ca<sup>2+</sup> aus terminalen Zisternen nach Ausbreitung des Aktionspotenzials in den T-Tubuli. Signalübertragung von Dihydropyridinrezeptor (DHPR) zu Ryanodinrezeptor (RyR1), der den Spalt zwischen T-Tubulumembran und terminaler Zisterne überbrückt. Rücktransport von Ca<sup>2+</sup> in das longitudinale System des sarkoplasmatischen Retikulums durch primär aktive Ca<sup>2+</sup>-Pumpen.

**b** Schema zur Kopplung zwischen Aktionspotenzial-induzierter Umlagerung des Dihydropyridinrezeptors und Öffnung des Ryanodinrezeptors mit Ca<sup>2+</sup>-Freisetzung aus den terminalen Zisternen (modifiziert nach [1]).



**Abb. 13.4a-c** Regulation der Aktin-Myosin-Wechselwirkung im Sarkomer. Der Querbrückenzyklus wird durch Veränderungen der  $Ca^{2+}$ -Konzentration und Konformationsänderungen regulatorischer Pro-

teine am dünnen Filament aus- (a) und eingeschaltet (b). c Beziehung zwischen Kraftentwicklung des kontraktile Apparats und (sarkoplasmatischer)  $Ca^{2+}$ -Konzentration

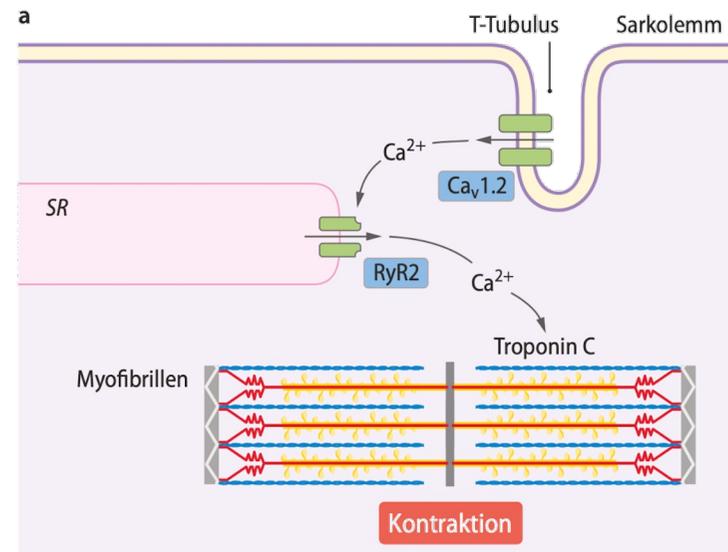


**Nennen Sie die Unterschiede zwischen glatter, Herz- und Skelettmuskulatur hinsichtlich der Kontraktion.**



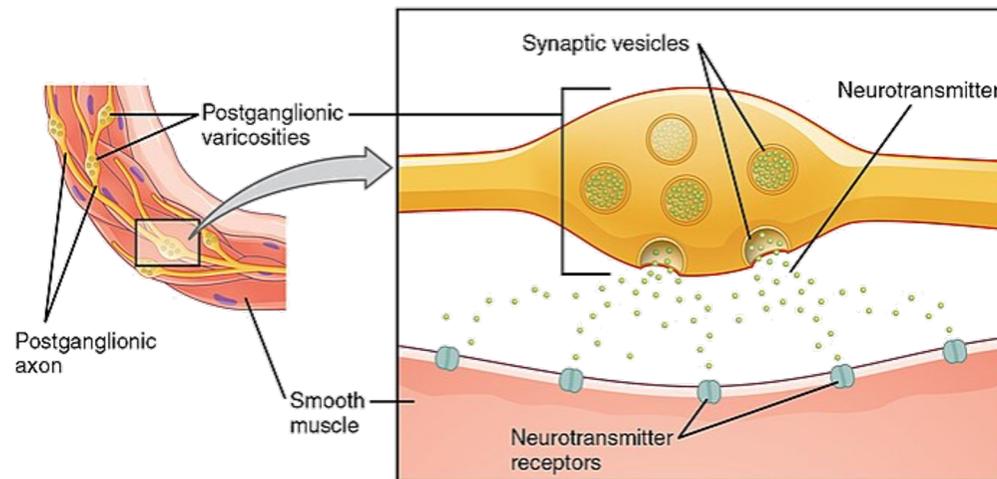
# Herzmuskel

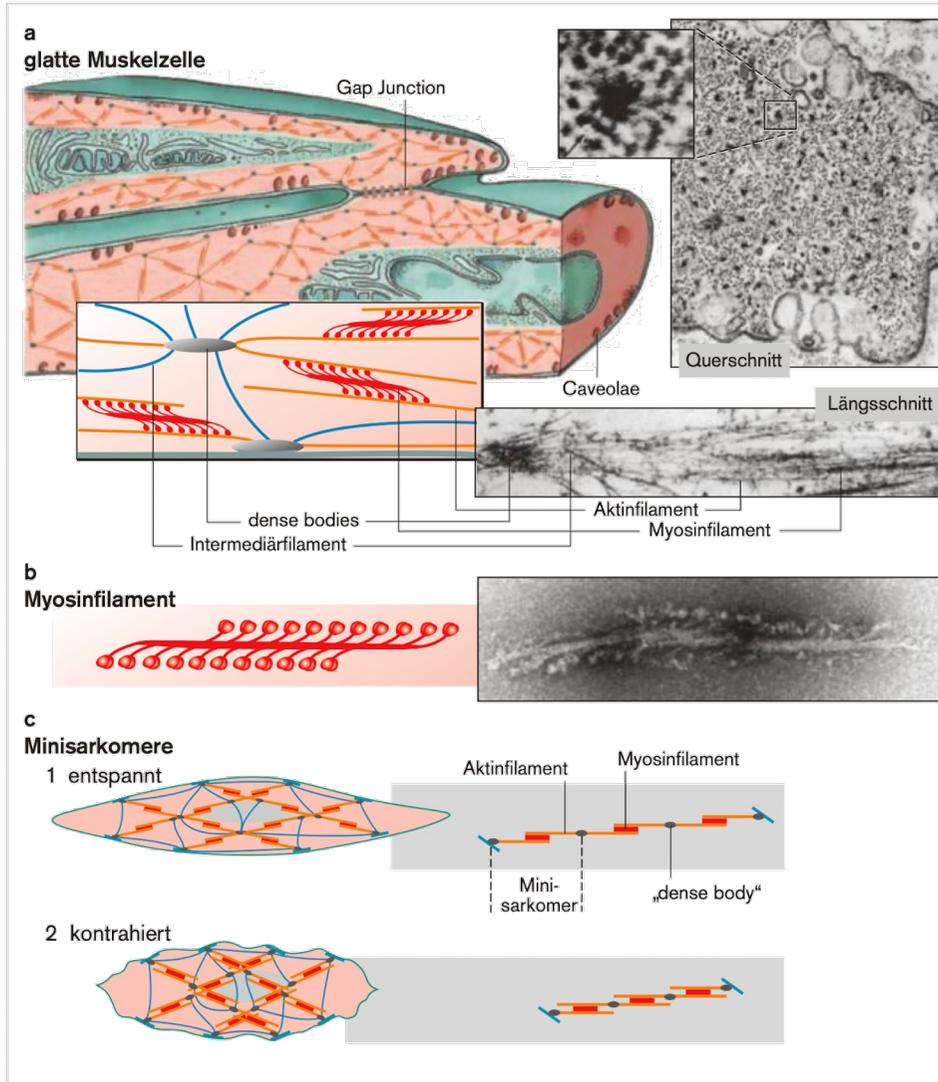
- ▶ Keine Motoneurone → Schrittmacherzellen
- ▶ Koppelung über L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$  Kanäle (Calcium Spark) → RyR2
- ▶ AP-Dauer im Arbeitsmyokard ca. 300ms
- ▶ funktionelles Synzytium (elektrische Synapsen)



# Glatte Muskulatur

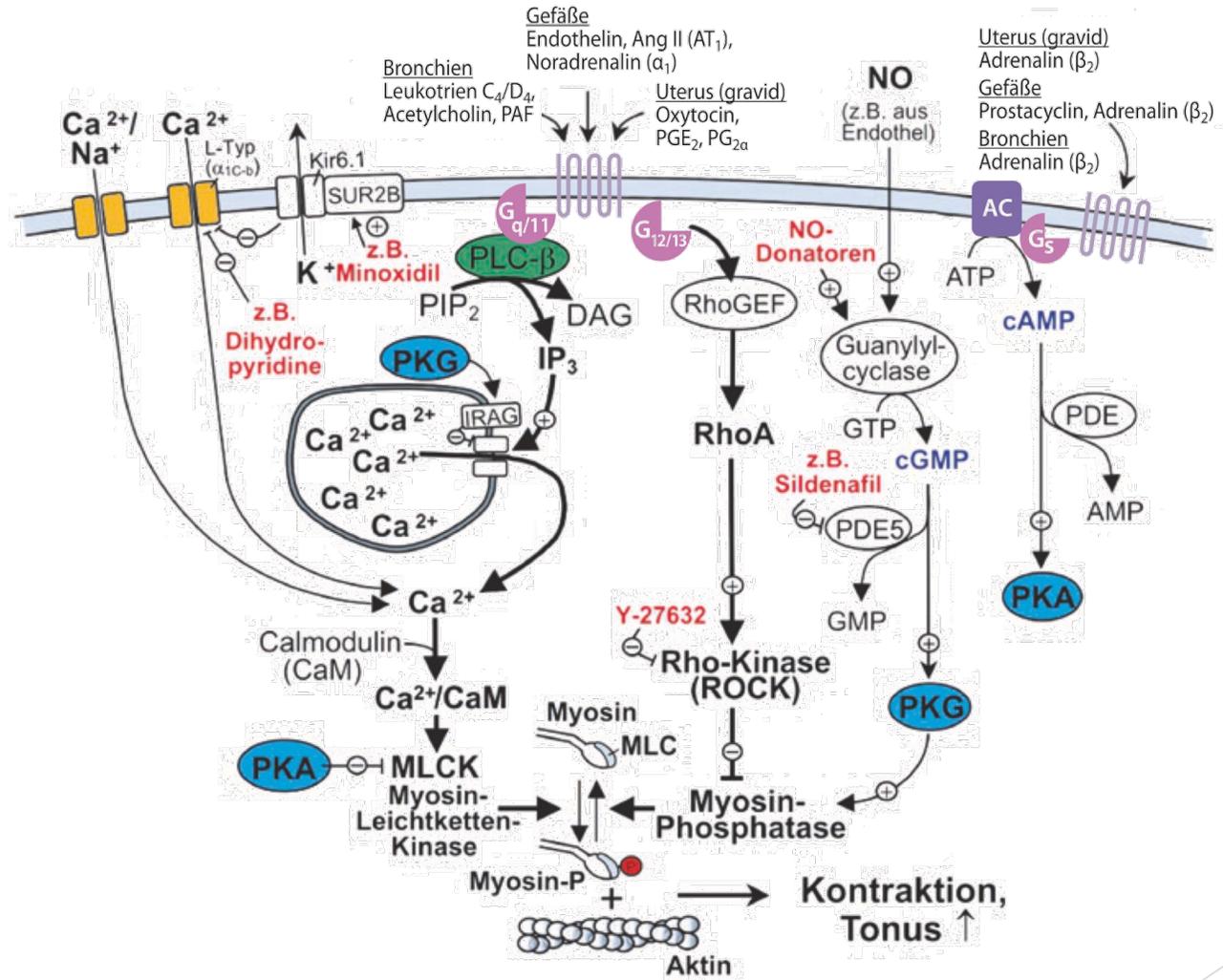
- ▶ Schrittmacherfunktion/autonomes NS via Variskositäten
- ▶ ebenfalls funktionelles Synzytium (Gap junctions)
- ▶ keine Querstreifung, organisiert via Dense bodies

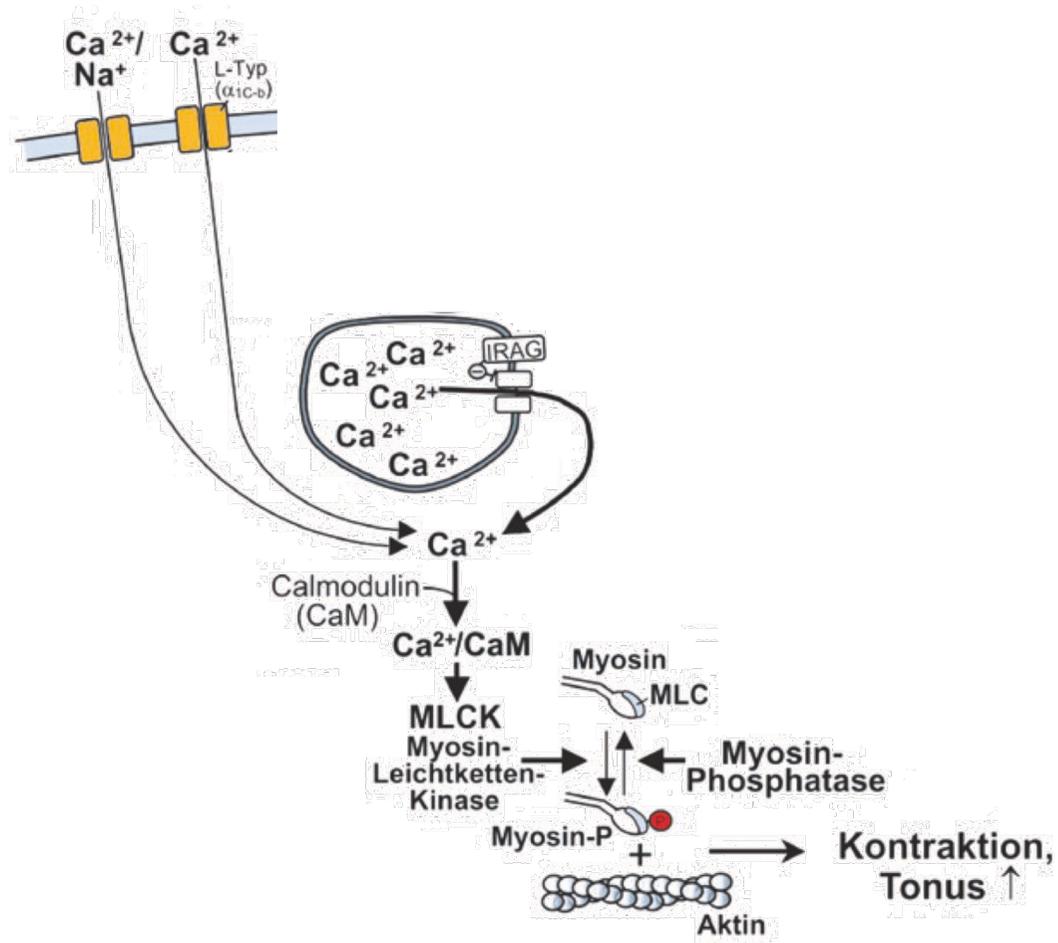




**Abb. 4.16 Organisation von Aktin- und Myosinfilamenten in glatten Muskelzellen.**

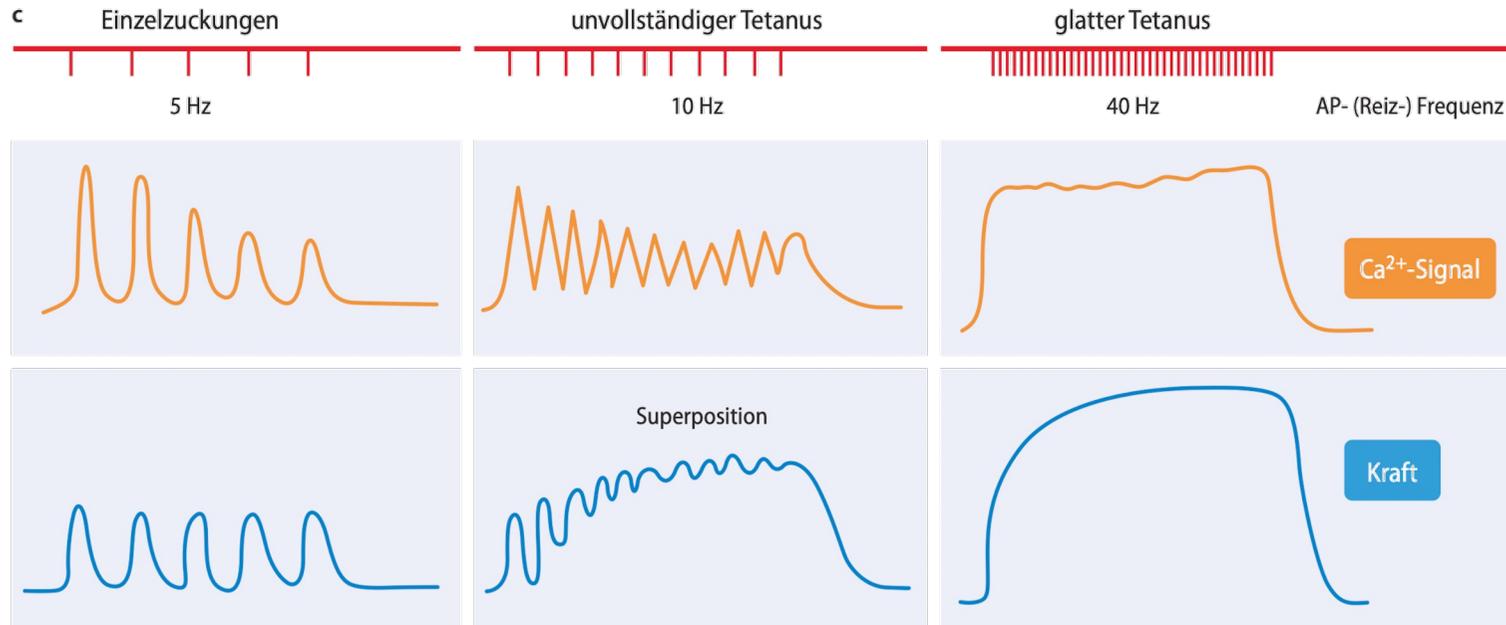
- a** Glatte Muskelzellen mit Gap Junctions und Anordnung der Aktin- und Myosinfilamente im Längs- und Querschnitt. (EM Bilder modifiziert nach Ashton FT, Somlyo AV, Somlyo AP. The contractile apparatus of vascular smooth muscle: intermediate high voltage stereo electron microscopy. *J Mol Biol.* 1975; 98: 17–29 und Bond M, Somlyo AV. Dense bodies and actin polarity in vertebrate smooth muscle. *J Cell Biol.* 1982; 95: 403–413)
- b** Schema und EM-Bild eines Myosinfilaments mit seitenspolarer bzw. antiparalleler Anordnung der Myosinmoleküle. (modifiziert nach Bond M, Somlyo AV. Dense bodies and actin polarity in vertebrate smooth muscle. *J Cell Biol.* 1982; 95: 403–413)
- c** Organisation von Aktin- und Myosinfilamenten in Minisarkomeren, deren Anordnung in glatten Muskelzellen und Mechanismus der Zellverkürzung über Annäherung der *dense bodies* durch Gleiten der Aktinfilamente entlang der Myosinfilamente (nach [25]).





**Was versteht man beim Skelettmuskel unter tetanischer Kontraktion und wie kommt es zu dieser?**





**Abb. 13.7a–c** Einstellung der Muskelkraft durch veränderliche Aktivität der motorischen Einheiten. **a** Elektromyographie zur extrazellulären Ableitung der elektrischen Aktivität motorischer Einheiten. **b** Registrierungen extrazellulärer Aktionspotenziale, die mit zwei Elektroden gleichzeitig von zwei verschiedenen motorischen Einheiten (I und II)

eines Muskels abgeleitet wurden: (oben) im erschlafften Muskel; (Mitte) bei schwacher willkürlicher Kontraktion; (unten) bei maximaler willkürlicher Kontraktion. **c** Einfluss der Erregungsrate (Aktionspotenzial- bzw. Reizfrequenz) auf die Ca<sup>2+</sup>-Signale und die Kraftentwicklung einer Muskelfaser

- ▶ ein AP → Einzelzuckung (Alles-oder-Nichts-Verhalten)
- ▶ Dauer AP im Skelettmuskel ca. 10ms
- ▶ Dauer der Einzelzuckung ca. 50-500ms
  - ▶ → kann weitere AP schicken während die Einzelzuckung andauert (zeitliche Summation)
- ▶ Superposition
- ▶ Bei ca. 30Hz (=Verschmelzungsfrequenz) → vollständigen Verschmelzung = vollständige (glatte) tetanische Kontraktion („glatter Tetanus“)
- ▶ Kraft im Tetanus je nach Muskeltyp 3- bis 10-fachen Wert der Einzelzuckung

**Welche Energiequellen und Energiespeicher  
benützt die Skelettmuskulatur?**



- ▶ ATP → ADP + P<sub>i</sub> (3 sec)
- ▶ direkte Phosphorylierung von ADP in der Kreatinphosphatreaktion (10 sec)
  
- ▶ anaerobe Glykolyse (30-60 sec)
- ▶ aerobe Glykolyse (verzögert)
  
- ▶ in Ruhe: va. freie Fettsäuren
  - ▶ Glykogen- und Kreatinphosphatregeneration

■ **Tab. 13.2** Unmittelbare und mittelbare Energiequellen im Skelettmuskel des Menschen

Energiequelle	Gehalt (μMol/g Muskel)	Energieliefernde Reaktion
Adenosintriphosphat (ATP)	5	ATP → ADP + P <sub>i</sub>
Kreatinphosphat (KP)	25	KP + ADP → ATP + K
Glukoseeinheiten im Glykogen	80–90	anaerob: Abbau über Pyruvat zu Laktat (Glykolyse) aerob: Abbau über Pyruvat zu CO <sub>2</sub> und H <sub>2</sub> O
Triglyzeride	10	Oxidation zu CO <sub>2</sub> und H <sub>2</sub> O

ADP = Adenosindiphosphat, K = Kreatin, P<sub>i</sub> = Phosphat

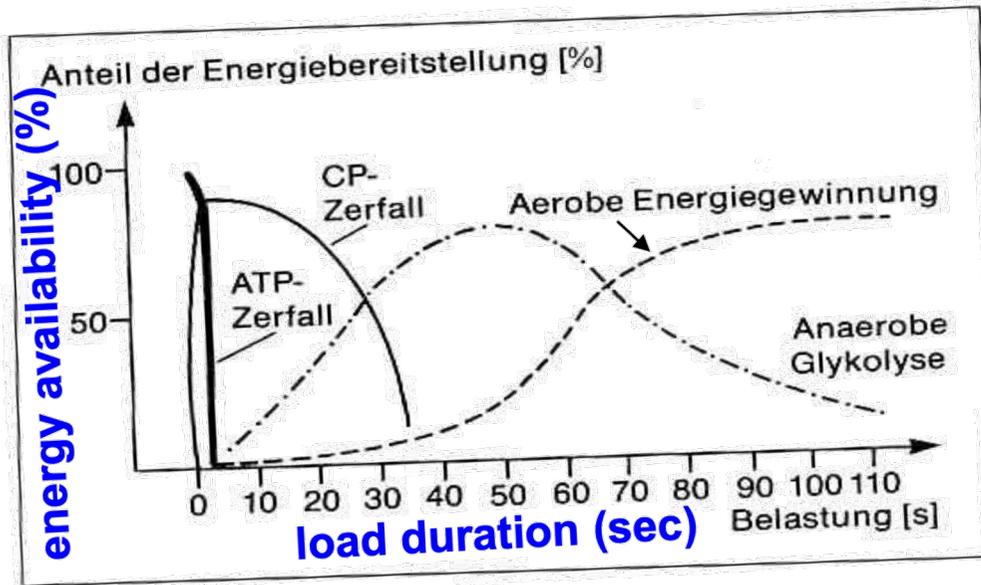


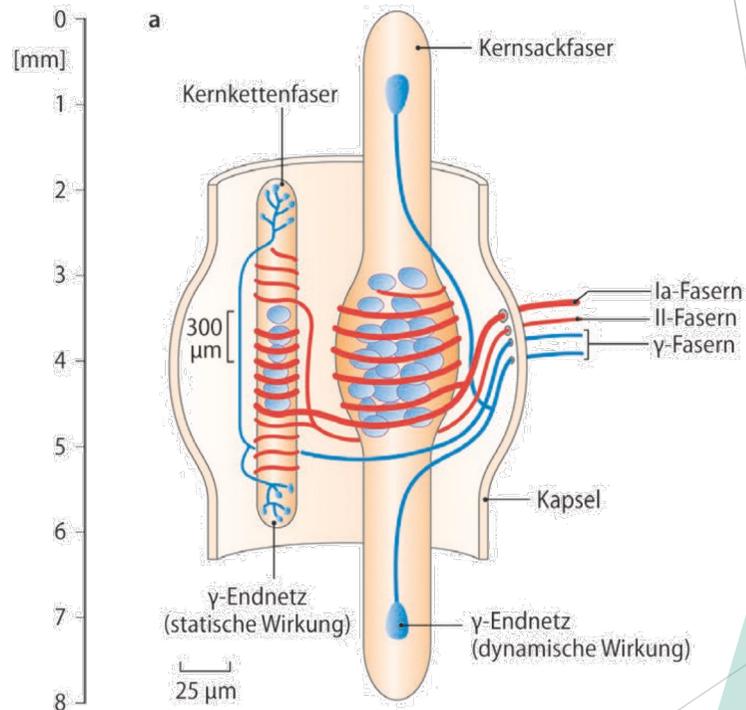
Abb. 23 Der Anteil der verschiedenen energieliefernden Substrate an der Energiebereitstellung

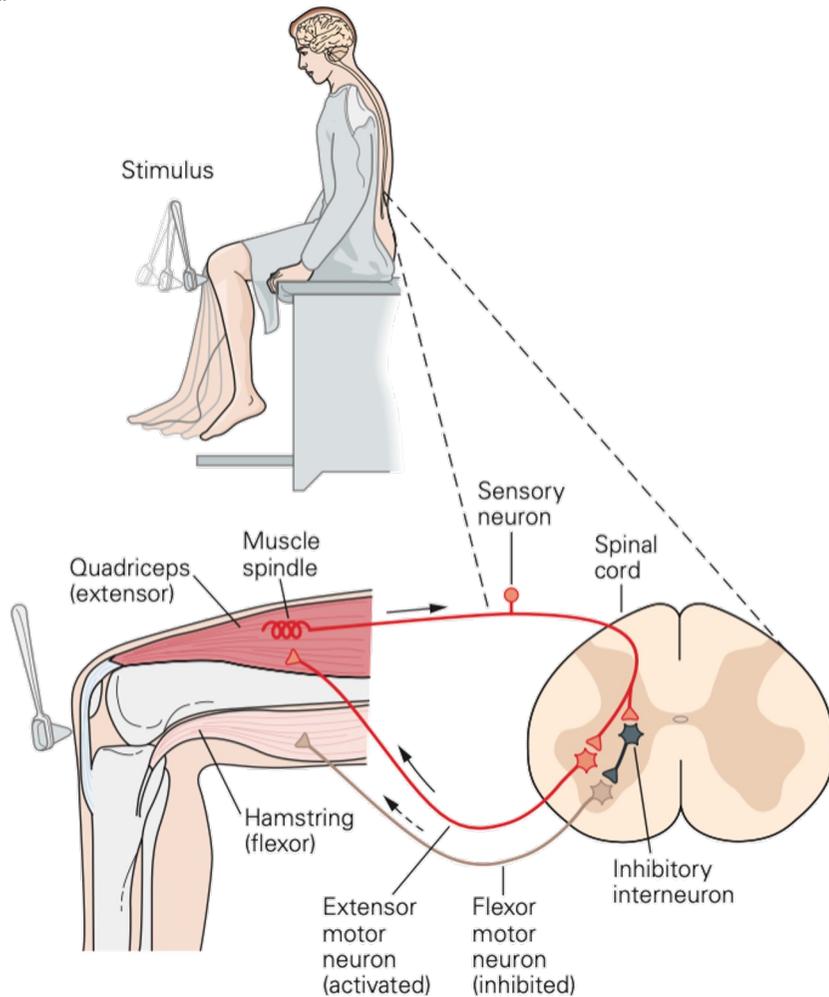
**Beschreiben Sie Aufgabe und Innervation der Muskelspindel und erklären Sie das Phänomen der Spindelpause.**



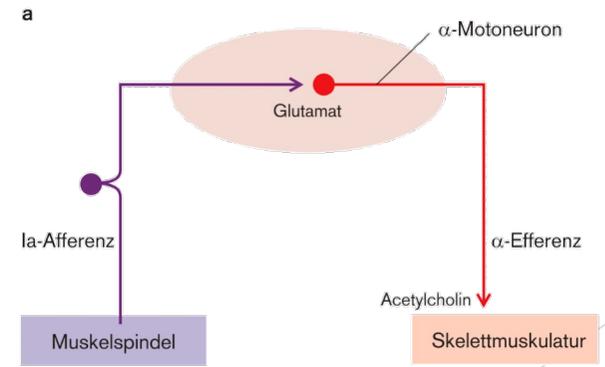
- ▶ Muskelspindeln und Sehnenorgane sind Mechanosensoren des Muskels. Sie messen Länge, Längenänderung und Spannung
- ▶ in der Kapsel liegenden Muskelfasern = intrafusale Fasern  
Eigentliche Arbeitsmuskulatur = extrafusale Fasern
- ▶ zwei Typen intrafusaler Muskelfasern unterscheiden:
  - ▶ Kernkettenfasern, Kerne in den mittleren Faserabschnitten geldrollen- bzw. kettenförmig hintereinander angeordnet
  - ▶ Kernsackfasern, Kerne über eine kurze Strecke den gesamten Querschnitt in dichter Anhäufung ausfüllen
- ▶ sensibel Ia ( $A\alpha$ ) und II ( $A\beta$ ) Fasern  
motorisch  $\gamma$ -Motoaxone
  - ▶ wenn der Muskel kontrahiert muss die Muskelspindel mitkontrahieren ( $\alpha/\gamma$ -Koaktivierung)
  - ▶ theoretischen Ausfall der Muskellängenmessung

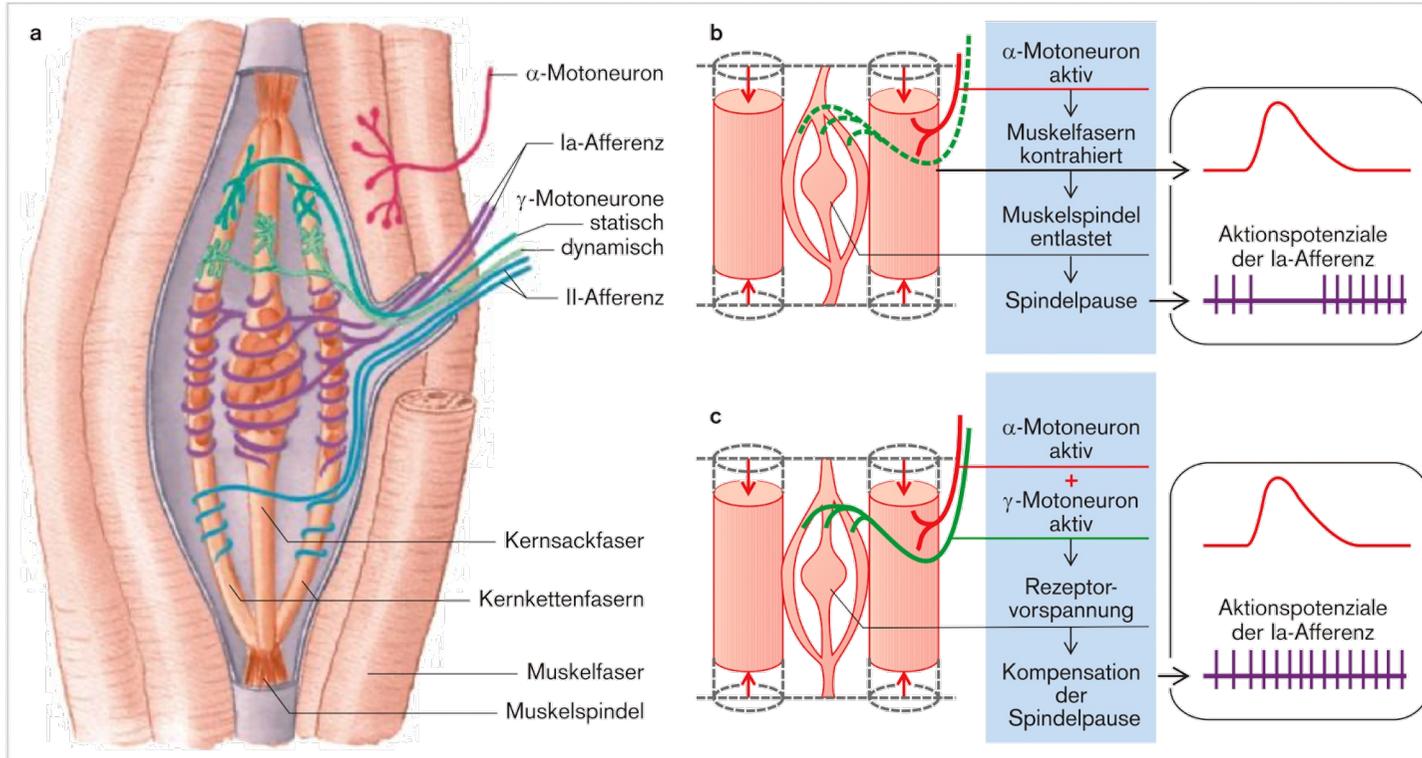
nennt man Spindelnause





**Figure 2-6** The knee-jerk reflex is controlled by a simple circuit of sensory and motor neurons. Tapping the kneecap with a reflex hammer pulls on the tendon of the quadriceps femoris, a muscle that extends the lower leg. When the muscle stretches in response to the pull of the tendon, information regarding this change in the muscle is conveyed to the central nervous system by sensory neurons. In the spinal cord the sensory neurons form excitatory synapses with extensor motor neurons that contract the quadriceps, the muscle that was stretched. The sensory neurons act indirectly, through interneurons, to inhibit flexor motor neurons that would otherwise contract the opposing muscle, the hamstring. These actions combine to produce the reflex behavior. In the drawing each extensor and flexor motor neuron represents a population of many cells.



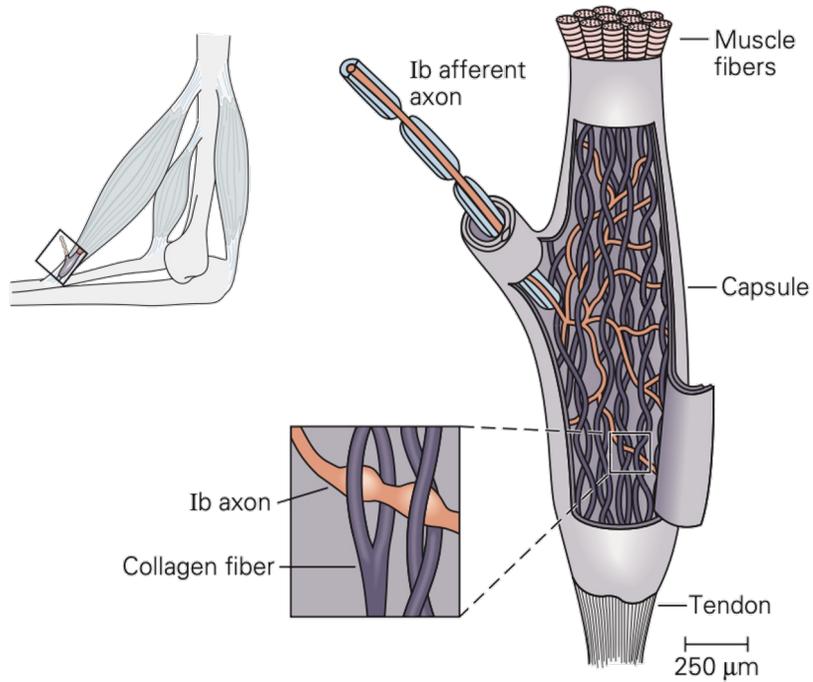


**Abb. 22.5 Fusimotorische Innervation der Muskelspindel.**

- a** Anatomische Anordnung von Intrafusalfasern, Afferenzen und Efferenzen. Rezeptorendigungen in der Mitte, Endigungen der  $\gamma$ -Axone mehr lateral an den Intrafusalfasern. Zwei Typen von  $\gamma$ -Axonen (dynamisch bzw. statisch wirksam).
- b** Entlastung der Muskelspindel mit Aufhören der Entladungen (Spindelpause) bei reiner  $\alpha$ -Aktivität.
- c** Überbrückung der Spindelpause durch zusätzliche  $\gamma$ -Aktivität.

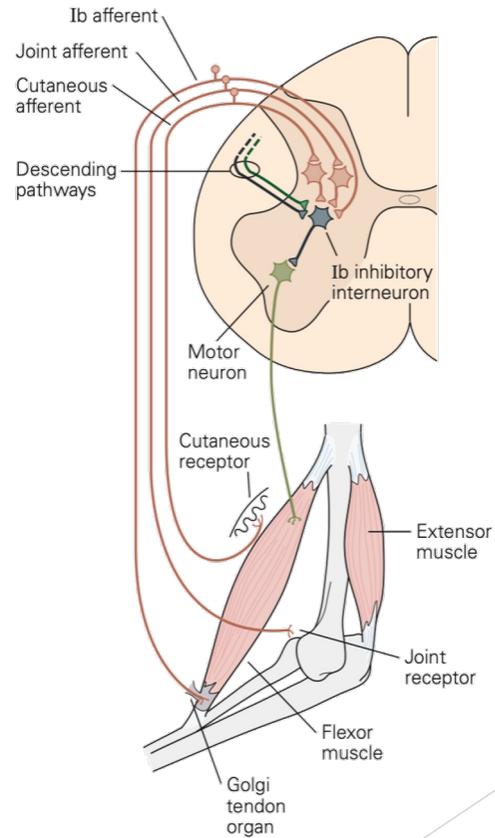
**Nennen Sie Afferenz, zentrale Verschaltung und Funktion des Golgi Sehnenorgans.**





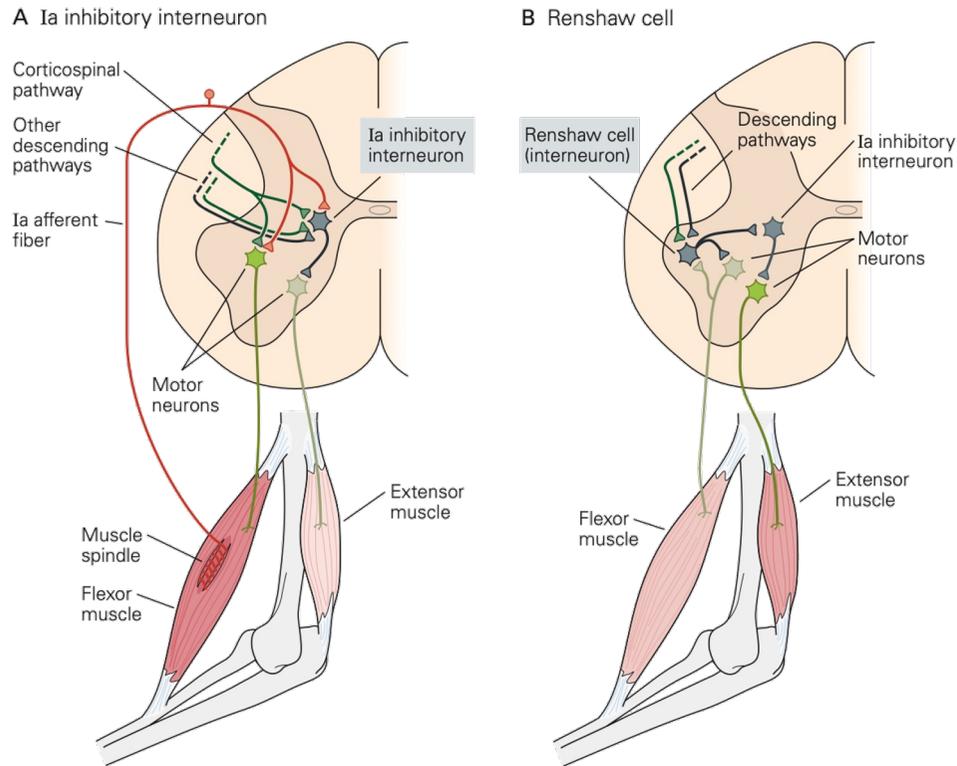
**Figure 35–6A** When the Golgi tendon organ is stretched (usually because of contraction of the muscle), the Ib afferent axon is compressed by collagen fibers (see inset) and its rate of firing increases. (Adapted, with permission, from Schmidt 1983; inset adapted, with permission, from Swett and Schoultz 1975.)

**A** Convergence onto Ib interneurons



**Erklären Sie Funktionsweise und Bedeutung des Renshaw Systems.**



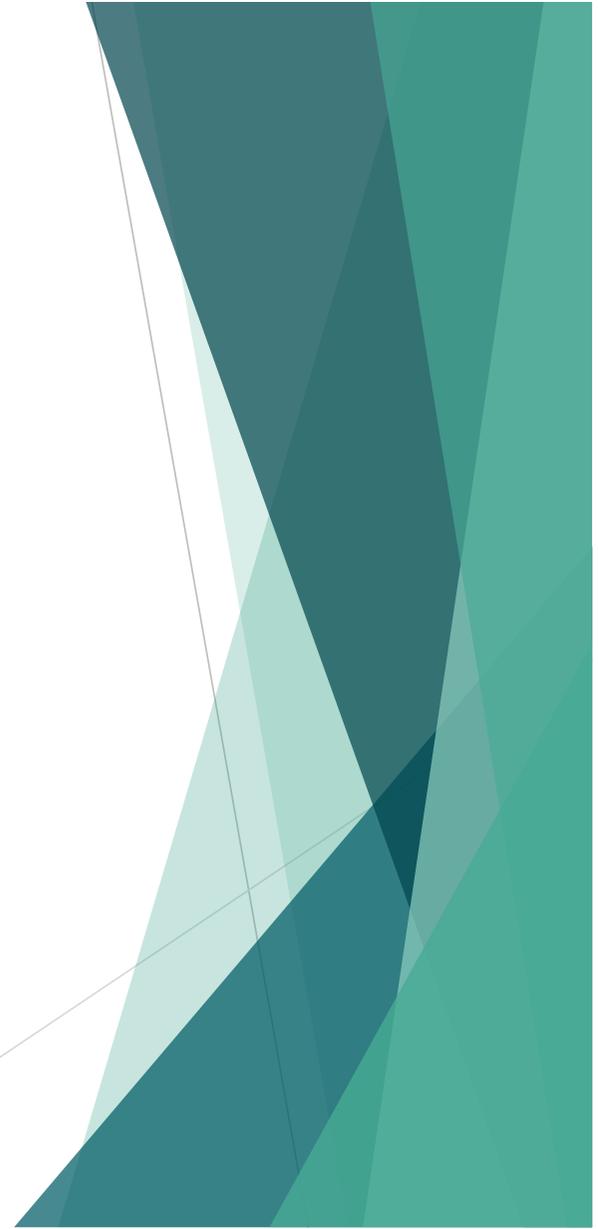


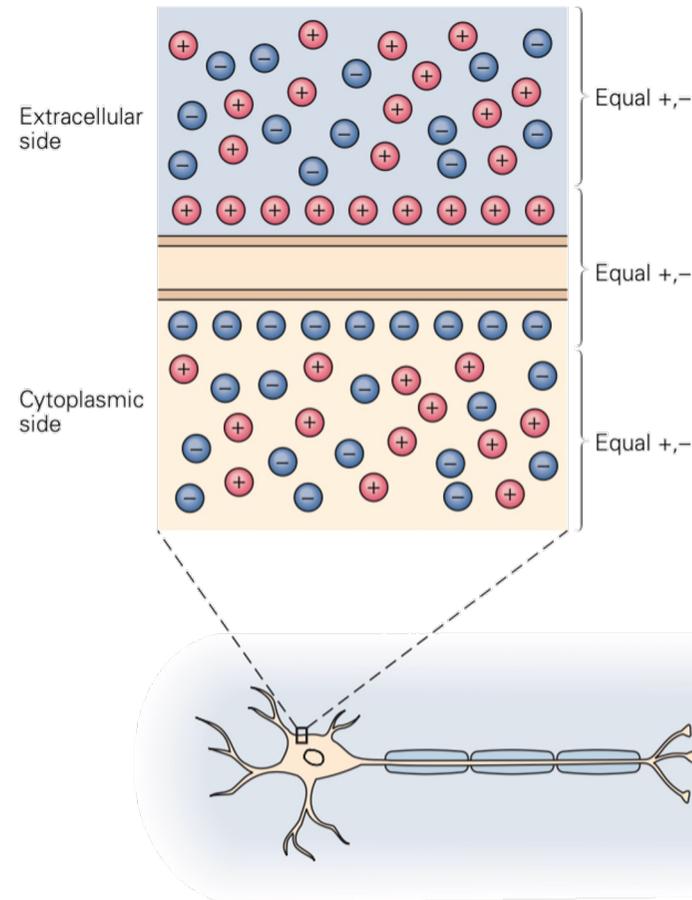
**Figure 35-5 Inhibitory spinal interneurons coordinate reflex actions.**

**A.** The Ia inhibitory interneuron regulates contraction in antagonist muscles in stretch-reflex circuits through its divergent contacts with motor neurons. In addition, the interneuron receives excitatory and inhibitory inputs from corticospinal and other descending pathways. A change in the balance of these supraspinal signals allows the interneuron to coordinate co-contractions in antagonist muscles at a joint.

**B.** Renshaw cells are spinal interneurons that produce recurrent inhibition of motor neurons. These interneurons are excited by collaterals from motor neurons and inhibit those same motor neurons. This negative feedback system regulates motor neuron excitability and stabilizes firing rates. Renshaw cells also send collaterals to synergist motor neurons (not shown) and Ia inhibitory interneurons that synapse on antagonist motor neurons. Thus, descending inputs that modulate the excitability of the Renshaw cells adjust the excitability of all the motor neurons around a joint.

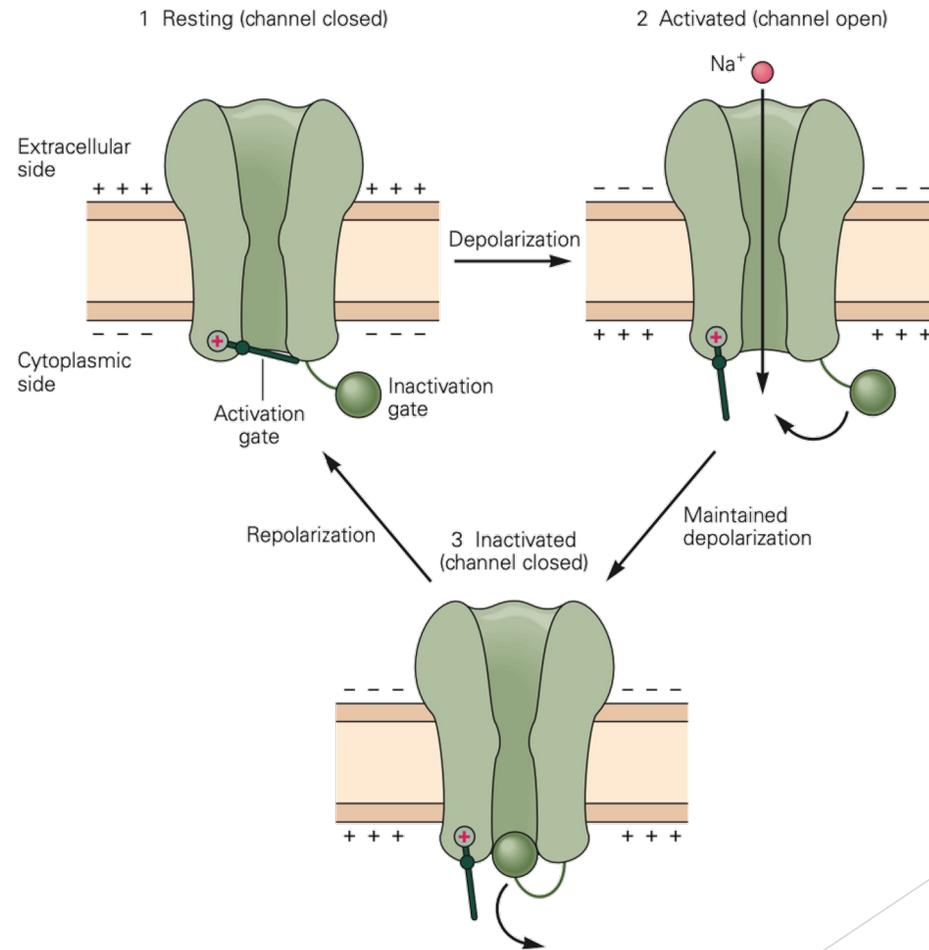
# Anhänge

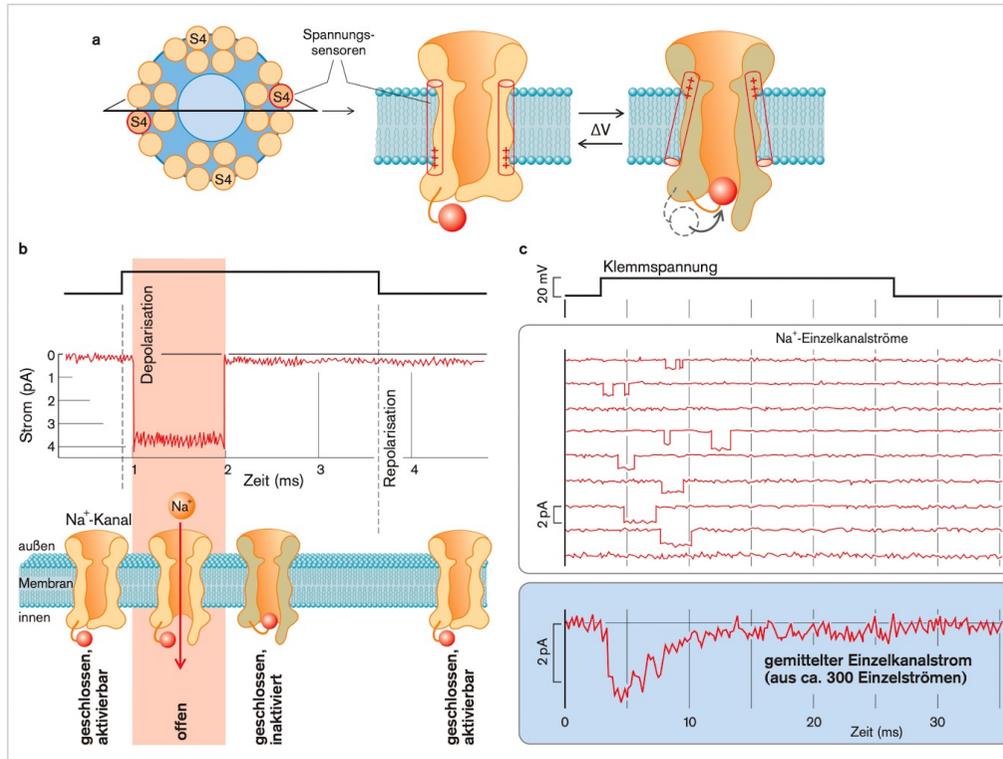




**Figure 6-1** The cell membrane potential results from the separation of net positive and net negative charges on either side of the membrane. The excess of positive ions outside the membrane and negative ions inside the membrane represents a small fraction of the total number of ions inside and outside the cell at rest.

**Figure 7-9** Voltage-gated  $\text{Na}^+$  channels have two gates that respond in opposite ways to depolarization. In the resting state the activation gate is closed and the inactivation gate is open (1). A depolarizing stimulus results in opening of the activation gate, allowing  $\text{Na}^+$  to flow through the channel, followed by closing of the inactivation gate (2). Once the inactivation gate has closed, the channel enters the inactivated state (3). On repolarization the inactivation gate opens and the activation gate closes as the channel returns to the resting state (1). The channel is only open during the brief period when both the activation and inactivation gates are open (2).



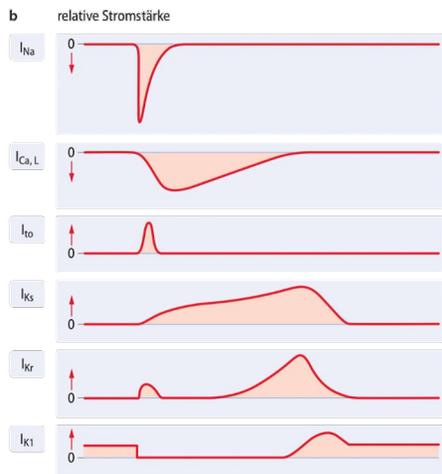
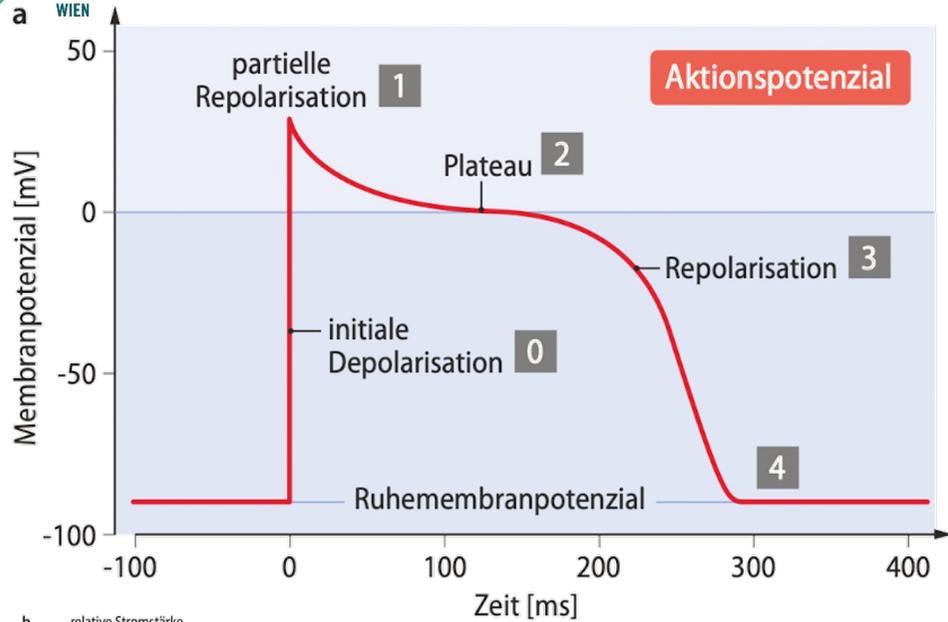


**Abb. 3.4 Funktion spannungsabhängiger Natriumkanäle.**

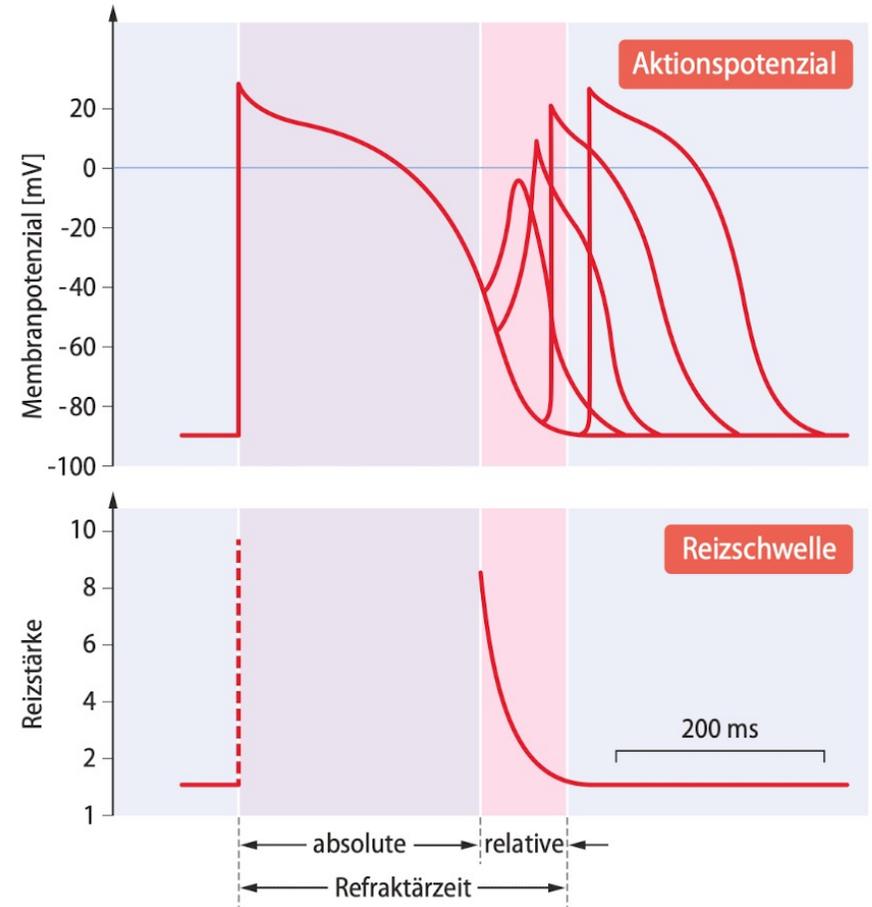
**a** zeigt vereinfacht die Topologie der Transmembransegmente in der Aufsicht sowie die Aktivierung und Inaktivierung des Kanals bei Änderungen des Membranpotenzials ( $\Delta V$ ). Bei Depolarisation wird durch Verschiebung der positiv geladenen Spannungssensoren (Transmembransegmente S4) die Pore geöffnet. Kurz danach schwingt die intrazelluläre Domäne für die Inaktivierung in Richtung Kanalmündung und begrenzt damit die Offenzeit.

**b** ist die Darstellung einer Reaktionssequenz des Kanals bei Depolarisation: geschlossen  $\rightarrow$  offen  $\rightarrow$  inaktiviert. Bei Depolarisation geht der Kanal kurz in den offenen Zustand über, um danach zu inaktivieren. Die Erholung von der Inaktivierung (De-Inaktivierung) erfolgt erst nach der Repolarisation und ist für die Refraktärzeit erregbarer Zellen verantwortlich.

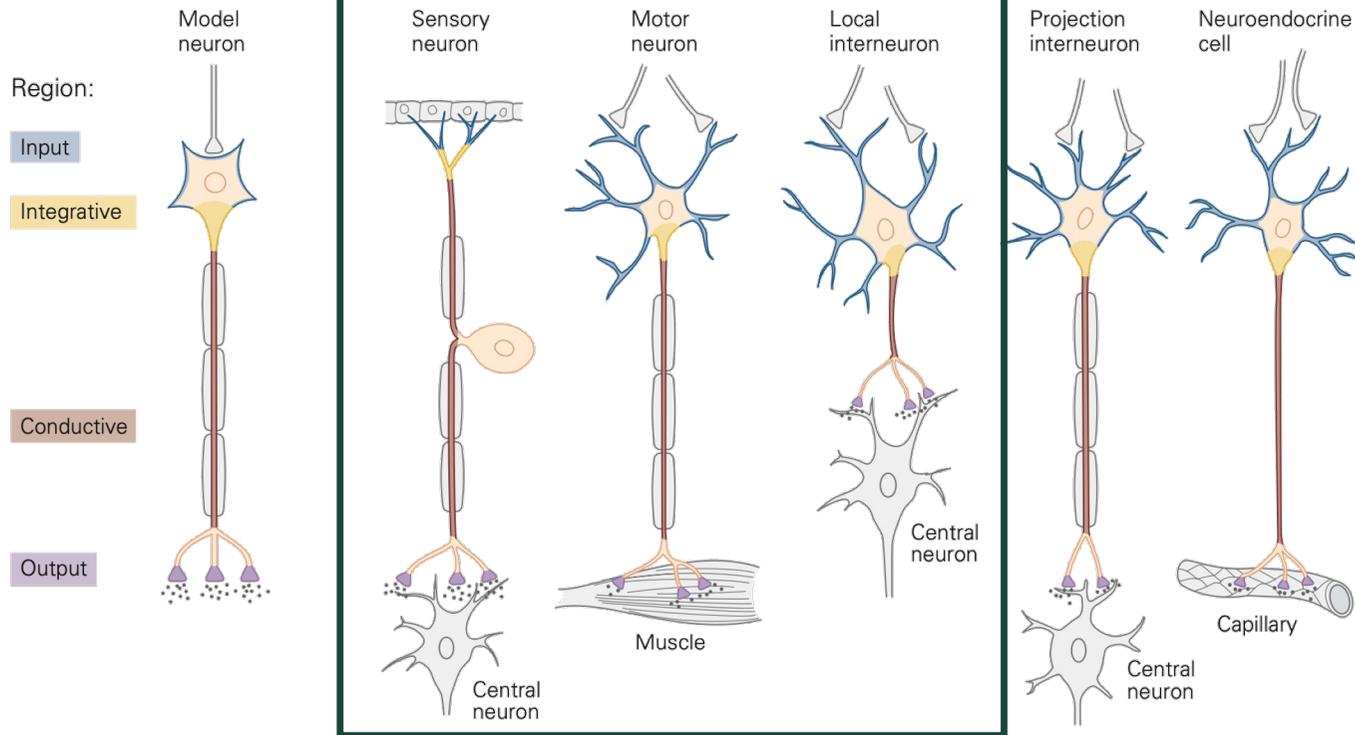
**c** zeigt ein *Voltage-Clamp*-Experiment in *Patch-Clamp*-Technik (S.53), bei dem Ströme durch einzelne Natriumkanäle gemessen werden. Hier wurden wiederholt Membranpotenzialsprünge von  $-65$  mV auf  $-45$  mV vorgegeben. Dadurch kommt es jeweils zur Öffnung von Natriumkanälen, die durch die Inaktivierung nach kurzer Zeit nicht mehr auftreten. Die untere Kurve zeigt den gemittelten Natriumstrom, der sich bei Aktivierung vieler Natriumkanäle ergibt. Die schnelle Anschlagkinetik der Kanäle und die exponentielle Abnahme des Stroms durch Inaktivierung bestimmen den Verlauf der Depolarisation beim Aktionspotential.



■ **Abb. 16.2a,b** Aktionspotential der Arbeitsmyokardzelle. **a** Die vier Phasen des myokardialen Aktionspotenzials. **b** Ursachen der Membranpotentialänderungen sind die folgenden Ionenströme:  $I_{Na}$  spannungsaktivierter Natriumeinwärtsstrom;  $I_{Ca,L}$  spannungsaktivierter Kalziumeinwärtsstrom (L-Typ);  $I_{to}$  spannungsaktivierter, transientser Kaliumauswärtsstrom (to: transient outward);  $I_{Ks}$  spannungsaktivierter Kaliumauswärtsstrom langsamer Kinetik (s: slow);  $I_{Kr}$  spannungsaktivierter Kaliumauswärtsstrom schneller Kinetik (r: rapid);  $I_{K1}$  Kaliumauswärtsstrom durch Einwärtsgleichrichterkanäle. Definitionsgemäß werden Einwärtsströme nach unten und Auswärtsströme nach oben aufgetragen

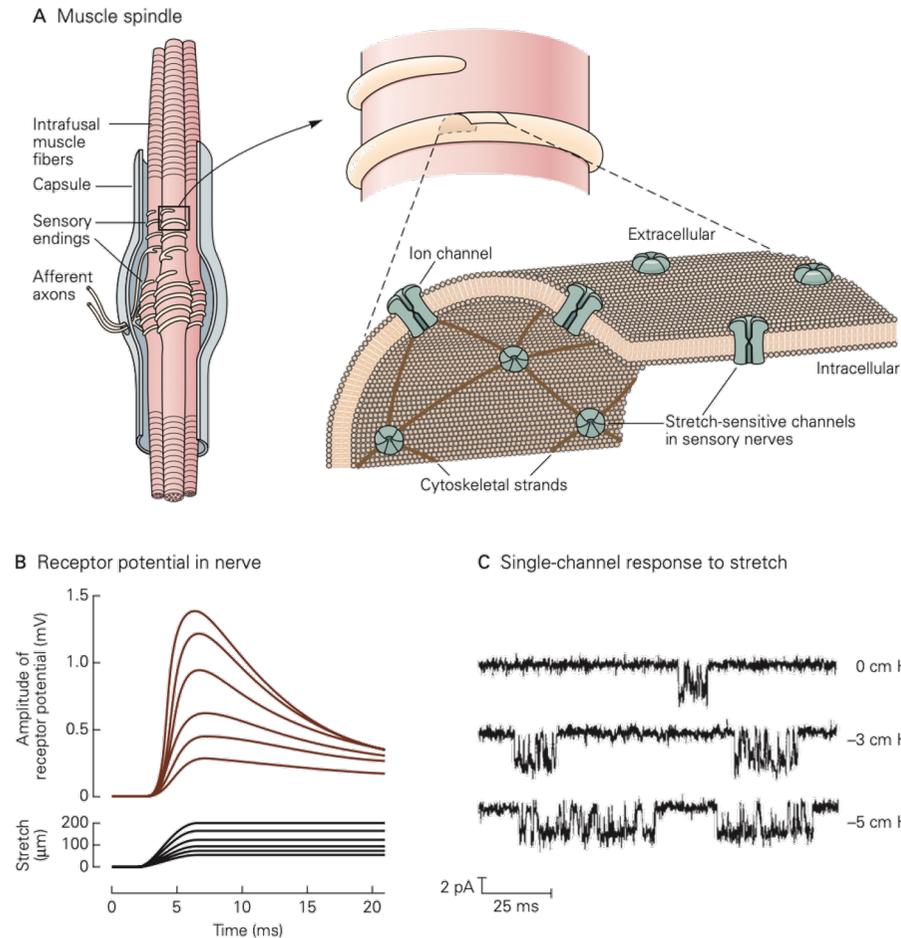


■ **Abb. 16.3** Refraktärzeiten der Arbeitsmyokardzelle. Die Reizschwelle ist angegeben in relativen Einheiten, bezogen auf eine schwellenwirksame Reizstärke von 1. Die absolute Refraktärzeit reicht von der initialen Depolarisation der Membran bis gegen Ende der Plateauphase. Während dieser Zeit ist eine erneute Erregung aufgrund der Inaktivierung der  $Na_V$ -Kanäle nicht möglich, d. h. die Reizschwelle erscheint unendlich hoch



**Figure 2-9** Most neurons, regardless of type, have four functional regions in which different types of signals are generated. Thus the functional organization of most neurons can be represented schematically by a model neuron. The input, integrative, and conductive signals are all electrical and integral

to the cell, whereas the output signal is a chemical substance ejected by the cell into the synaptic cleft. Not all neurons share all these features; for example, local interneurons often lack a conductive component.



**Figure 22-6** The muscle spindle is the principal receptor mediating proprioception.

**A.** The muscle spindle is located within skeletal muscle and is excited by stretch of the muscle. It consists of a bundle of thin (intrafusal) muscle fibers entwined by a pair of sensory axons, and is also innervated by several motor axons (not shown) that produce contraction of the intrafusal muscle fibers. Stretch-sensitive ion channels in the sensory nerve terminals are linked to the cytoskeleton by the protein spectrin. (Adapted, with permission, from Sachs 1990.)

**B.** The depolarizing receptor potential recorded in a group Ia fiber innervating the muscle spindle (**upper record**) is proportional to both the velocity and amplitude of muscle stretch parallel to the myofilaments (**lower record**). When stretch is maintained at a fixed length, the receptor potential decays to a lower value. (Adapted, with permission, from Ottoson and Shepherd 1971.)

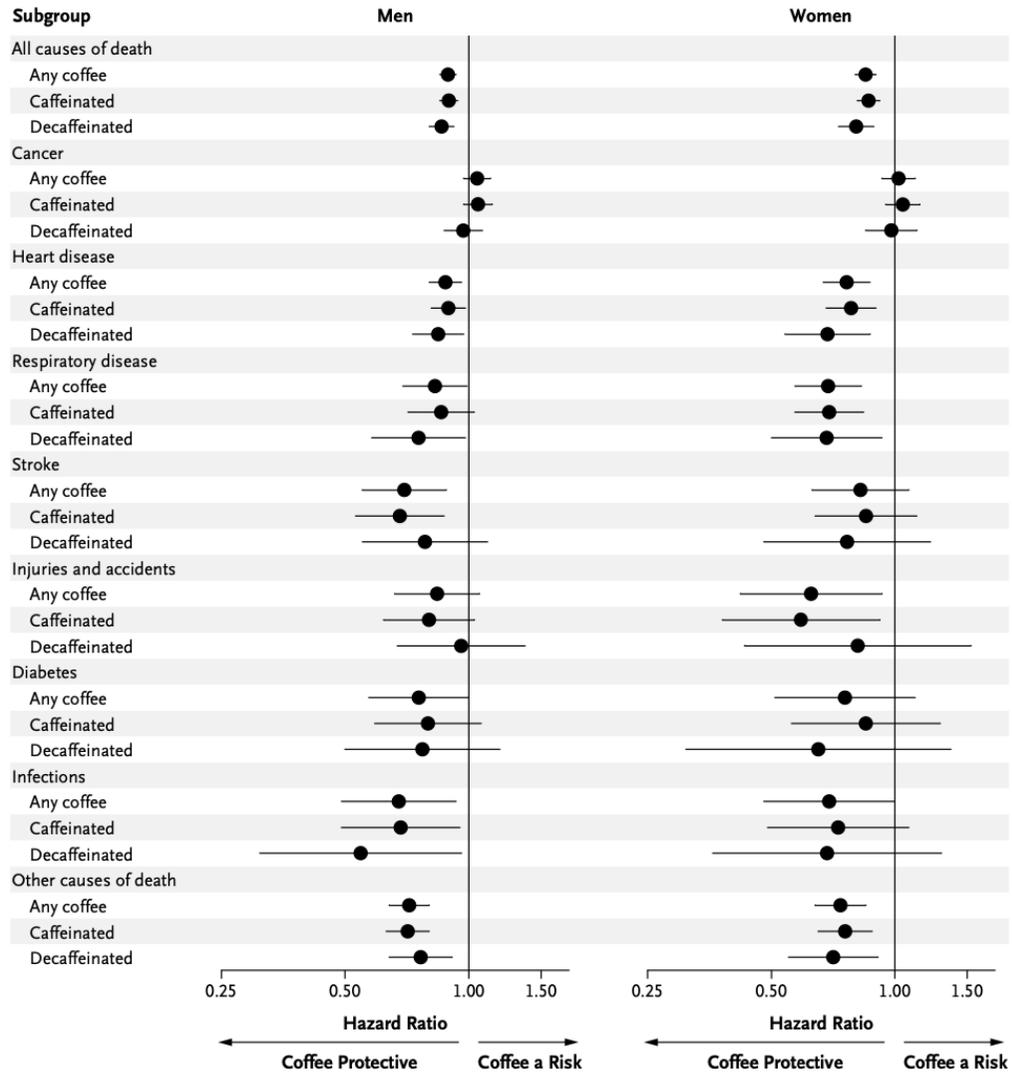
**C.** Patch clamp recordings of a single stretch-sensitive channel in myocytes. Pressure is applied to the receptor cell membrane by suction. At rest (**top record**) the channel opens sporadically for short time intervals. As the pressure applied to the membrane increases (**lower records**) the channel opens more often and remains in the open state longer. This allows more current to flow into the receptor cell, resulting in higher levels of depolarization. (Adapted, with permission, from Sachs 1990.)

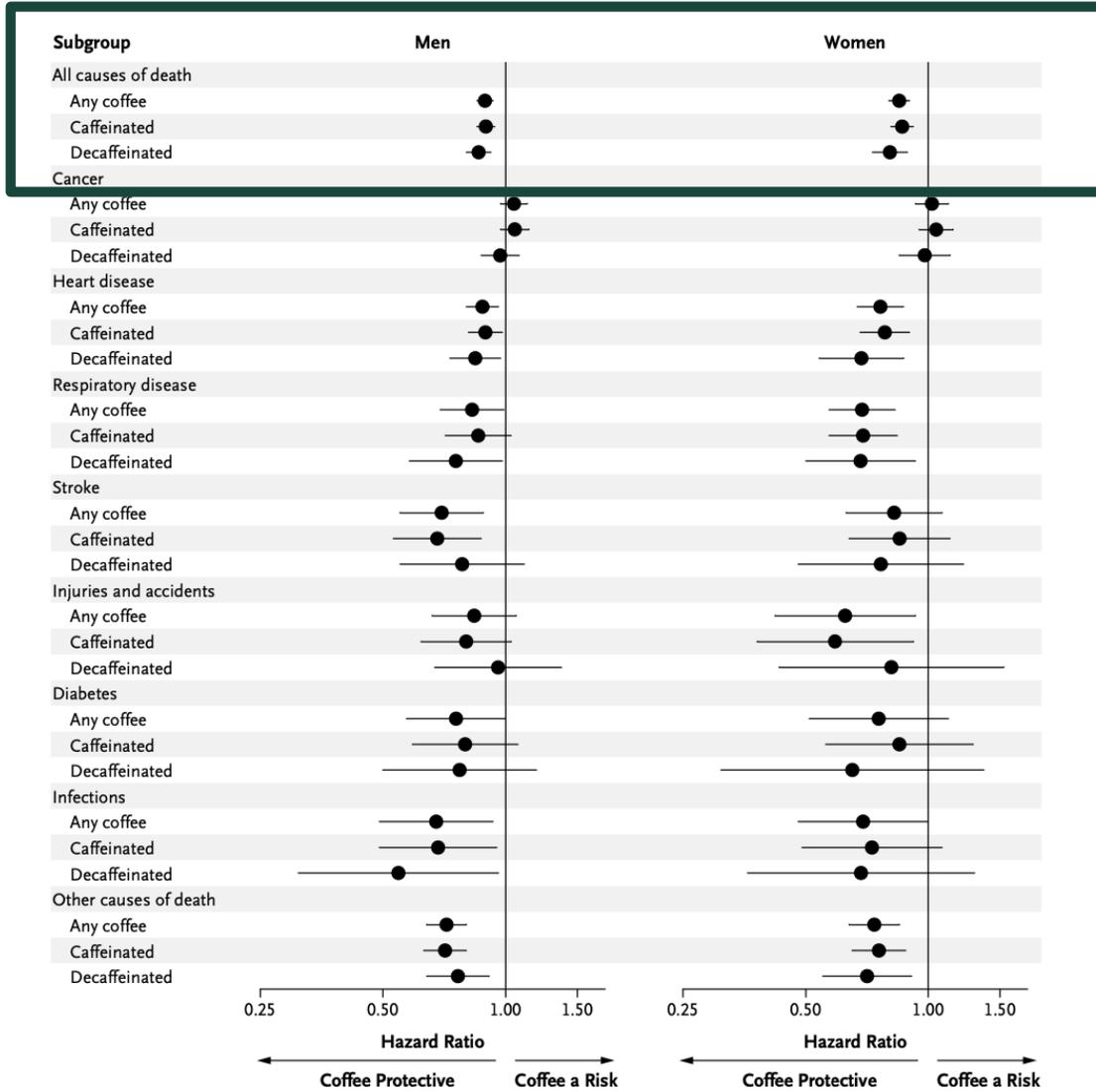
*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Association of Coffee Drinking with Total and Cause-Specific Mortality

Neal D. Freedman, Ph.D., Yikyung Park, Sc.D., Christian C. Abnet, Ph.D.,  
Albert R. Hollenbeck, Ph.D., and Rashmi Sinha, Ph.D.





[jonas.lehmann@meduniwien.ac.at](mailto:jonas.lehmann@meduniwien.ac.at)

