



**Fakultät für  
Mathematik und Informatik**

Proseminar zur Linearen Algebra und Analysis  
Wintersemester 2009/ 2010

**Mathematische Modellierung der Impulsübertragung an  
markhaltigen und marklosen Neuronen**

**Das Hodgkin- Huxley und FitzHugh- und Nagumo Modell**

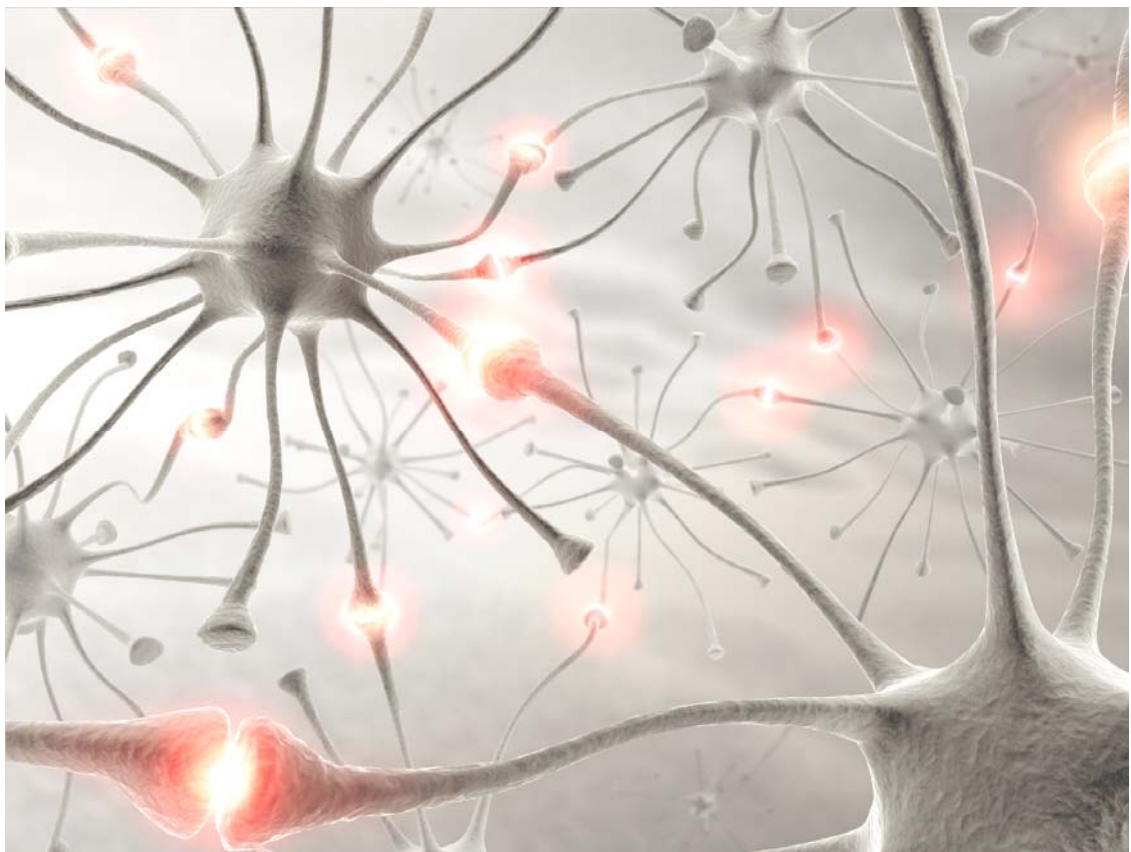


Abbildung 0 Modell der Nervenzellen

Nicole Susky

Betreuer: Prof. Dr. Wegert

25. 01. 2010

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Anatomie des menschlichen Gehirns</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Anatomie des Nervensystems</b> .....	<b>4</b>
3.1	Allgemeine Gliederung .....	4
3.2	Aufbau einer Nervenfasern (Neurofibrillen) .....	6
<b>4</b>	<b>Physiologie eines Neurons</b> .....	<b>10</b>
4.1	Prinzip des Erregungsverlaufs.....	10
4.2	Ionenkanäle und Ionenpumpen .....	11
4.3	Ruhemembranpotential .....	12
4.4	Impulsweiterleitung.....	13
<b>5</b>	<b>Das Hodgkin- Huxley Modell</b> .....	<b>14</b>
5.1	Allgemeine Beschreibung und physikalischer Hintergrund des Modells .....	14
5.2	Modellierung durch Differentialgleichungen und möglicher Lösungsansatz .....	19
5.3	Verhalten der Trajektorien in Abhängigkeit des externen Stroms.....	21
5.4	Conclusion.....	21
5.5	Das Hodgkin- Huxley- Modell am Beispiel der Multiplen Sklerose .....	22
<b>6</b>	<b>Das Modell von FitzHugh und Nagumo</b> .....	<b>25</b>
6.1	Von der Hodgkin- Huxley- Gleichung zum FitzHugh- Nagumo- System.....	26
6.2	Anwendung der Stabilitätsanalyse auf das FitzHugh- Nagumo- System .....	27
<b>7</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>38</b>
<b>A</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>43</b>
A 1	Grundlagen der Elektrophysiologie .....	43
A 2	Biochemische Grundlagen .....	45
A 3	Mathematische Grundlagen.....	46
A 4	Warum Nervenzellen schneller arbeiten als die Theorie erlaubt .....	58

## 1 Einleitung

Die heutigen Kenntnisse über die Anatomie und Physiologie des Gehirns entwickelten sich über viele Jahrtausende. Der älteste Beleg für Manipulationen am Schädel und Gehirn gehen auf die Jungsteinzeit zurück. Vor rund 7100 Jahren führten Heiler erste Operationen am knöchernen Schädel durch, ca. 2500 Jahre später, sogar am Zentralnervensystem. Die ersten Beschreibungen des Aufbaus des Gehirns wurden 300 v. Chr. vorgenommen.<sup>1</sup>

In den frühen 50er Jahren des 20. Jahrhunderts, trugen Hodgkin und Huxley mit ihren Experimenten an Riesenaxonen von Tintenfischen zur Entwicklung der Neurophysiologie bei, indem sie sich mit der Funktionsweise dieser millimeterdicken Neuriten beschäftigten und ein mathematisches Modell für das Verhalten dieser anfertigten.<sup>2</sup>

Ihr Modell war der Grundstein für weitere Forschungen und ermöglicht unter anderem ein besseres Verständnis für die Entstehung und den Verlauf neurologischer Erkrankungen, sowie die Entwicklung von Therapiemöglichkeiten und den individuellen Einsatz dieser. Weitere Anwendungsmöglichkeiten finden sich im Bereich der Informatik und Bioinformatik<sup>3</sup>.

Mit dieser Ausarbeitung soll ein kleiner Einblick in Komplexität der Thematik gegeben werden. Sie beschäftigt sich mit der Reizweiterleitung in einem biologischem System und entwickelt mithilfe dessen ein mathematisches Modell, welches die Impulsweiterleitung beschreibt. Aufgabe von mathematischen Modellen ist es, die Komplexität des Problems zu reduzieren, um den Forschungsaufwand an neuronalen Netzwerken zu relativieren. Es existieren verschiedene solcher Modelle, die hinsichtlich ihrer Detailliertheit und Aufwendigkeit variieren.

Der folgende Beitrag wird das elektrochemische und leitfähigkeits- basierende Modell von Hodgkin und Huxley genauer erläutern. Dabei wird sowohl auf die positiven Effekte als auch auf Defizite des hergeleiteten Modells eingegangen. Vorab soll in die Grundlagen der Neurowissenschaften eingeführt werden, beginnend mit dem Aufbau des menschlichen Gehirns und des Nervensystems. Im weiteren folgt eine detaillierte Beschreibung der Physiologie eines Neurons. In den darauf folgenden Abschnitten wird auf das Modell von Hodgkin- Huxley, FitzHugh und Nagumo eingegangen und im weiteren Verlauf folgt eine kurze Modellbeschreibung an myelinisierten Neuronen.

---

<sup>1</sup> Korinthenberg, Gerd (2008)

<sup>2</sup> Dossing, Daniela (2008)

<sup>3</sup> Natschlaeger, Thomas (2000)

## 2 Anatomie des menschlichen Gehirns

In diesem Abschnitt soll nur auf den „grobe“, äußeren Bau des Gehirns eingegangen werden, da die Komplexität dieser Struktur den Rahmen des Aufsatzes sprengen würde.

Das Gehirn ist wohl das schutzbedürftigste Organ des Körpers. Aus diesem Grund existieren externe Strukturen, welche das Enzephalon vor Gewalteinwirkungen schützen sollen. Die sog. „verformbare Zone“ (Kopfschwarte), eine „stabile Zone“ (Schädel) sowie eine „Verzögerungszone“ (Liquorraum), welche sich wie die Hirnhäute (Dura mater cranialis/ spinalis (äußere Hirnhaut), Arachnoidea mater cranialis (Spinnenwebenhaut), Pia mater cranialis/ spinalis (weiche Hirnhaut) auch um das Rückenmark legen. Das sich in den vier Hirnkammern und im Subarachnoidalraum befindliche Hirnwasser (Liquor cerebrospinalis) ist eine klare Flüssigkeit, welche Elektrolyte, Glucose, Eiweiß und Zellen enthält und Temperaturregulations-, Schutz-, Transport- und Ernährungsfunktion besitzt.<sup>4</sup>

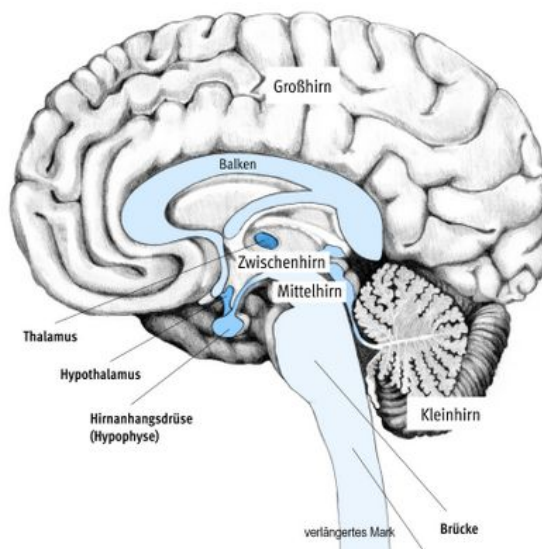


Abbildung 1: Schnitt durch das Gehirn im Bereich der Mittellinie mit Ausblick auf die rechte Großhirnhälfte, das rechte Kleinhirn und die Entsprechende Hirnstammhälfte, die nach unten in das Rückenmark übergeht<sup>5</sup>

Das *Großhirn* (Cerebrum) liegt dem Schädeldach an und gilt als größter Hirnabschnitt. Äußerlich wird das Großhirn durch einen Spalt in zwei symmetrische Hemisphären zerlegt, welche nur an bestimmten Stellen verbunden sind (Kommissuren-, Assoziations- und Projektionsbahnen). Die wichtigste Kommissurenbahn ist der *Balken*. Eine weitere Unterteilung erfolgt nach Anordnung der Nervenzellkörper (graue Substanz) und Fortsätze (weiße Substanz), wobei Großhirn-

<sup>4</sup> Lippert, Herbert (2003)

rinde (Cortex cerebri) und tiefer gelegene subkortikale Kerne (Basalganglien) aus grauer und das Großhirnmark aus weißer Substanz bestehen. Auffällig sind die zahlreichen Furchen und Windungen der Hirnrinde.

Diese dienen nicht nur der Oberflächenvergrößerung, sondern auch der Begrenzung der verschiedenen Hirnlappen, in denen wichtige motorische und sensorische Zentren liegen.

Dem Großhirn von unten anliegend, befindet sich das *Zwischenhirn* (Diencephalon). Seine Gliederung erfolgt in vier Abschnitte, Thalamus, Epithalamus mit Zirbeldrüse, Subthalamus und Hypothalamus.

Die wichtigsten Aufgaben sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst<sup>6</sup>.

Thalamus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zentrale Koordinations- und Schaltstelle für Sensorik und Motorik</li> <li>- Aufrechterhaltung des Bewusstseins</li> <li>- Sinneswahrnehmung</li> </ul>
Hypothalamus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kontrolle zahlreicher Körperfunktionen (Temperatur, Wasserhaushalt, Kreislauf, gastrointestinale Funktion, etc.)</li> <li>- Hormonsynthese</li> <li>- emotionales Zentrum</li> <li>- Schaltstation zwischen Vorderhirn und Hirnstamm</li> </ul>
Zirbeldrüse (Epiphyse)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Koordination jahreszeitlicher Rhythmen</li> <li>- Synthese von Melatonin</li> <li>- präpubertäre Hemmung der Keimdrüsen</li> <li>- Koordination des Tag- Nacht- Rhythmus</li> </ul>
Epithalamus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- verantwortlich für Speichelsekretion</li> <li>- Pupillenreflex</li> </ul>
Subthalamus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mitwirken bei der Steuerung der Motorik</li> </ul>

Die zweigegliedert *Hirnanhangsdrüse* (Hypophyse) ist unterhalb des Hypothalamus gelegen und ist verantwortlich für die Sezernierung von Hormonen (Neurohypophyse). Dadurch erfolgt die Steuerung anderer Hormondrüsen. Gleichzeitig synthetisiert sie jedoch Hormone in ihrem

<sup>5</sup> Hippocampus Verlag 2009

Vorderlappen (Adenohypophyse).

Sich dem Zwischenhirn anschließend, befindet sich der *Hirnstamm* (Truncus encephali) und das *Kleinhirn* (Cerebellum). Die Gliederung des Hirnstamms erfolgt in *Mittelhirn* (Mesenzephalon), *Brücke* (Pons) und in *verlängertes Mark* (Medulla oblongata), im weiteren Verlauf ist der unscharfe Übergang zum Rückenmark und Kleinhirn sichtbar. Das Mittelhirn enthält wichtige motorische Kerngebiete, Reflexzentren, Bahnen für die Will- und Unwillkürmotorik sowie Ursprungszellen einiger Hirnnerven. Die Brücke verbindet das Großhirn mit dem Kleinhirn, enthält Ursprungsgebiete mehrerer Hirnnerven und Regulationszentren für die Atmung. Den unteren Anteil des Hirnstamms und damit der Übergang zum Rückenmark, stellt das verlängerte Mark dar. Seine Kerngebiete enthalten Steuerungszentren lebenswichtiger Regelkreise, wie beispielsweise das Herz- Kreislaufzentrum. Das Kleinhirn, welches sich unterhalb des Großhirns befindet und ebenso von Furchen und Windungen geprägt ist, wie dieses, enthält in seiner dicken Rinde Nervenzellkörper, wobei der „innere“ Teil aus Nervenfasern besteht. Über verschiedene Fasern ist das Kleinhirn mit dem Rückenmark, Großhirn und dem Gleichgewichtsorgan verbunden.

Dadurch wird dem Kleinhirn die Arbeit als koordinierendes motorisches Zentrum ermöglicht.<sup>7</sup>

### 3 Anatomie des Nervensystems

In diesem Kapitel soll in die Anatomie des Nervensystems eingeführt werden, um einen Überblick über die verschiedenen Strukturen zu geben und die Grundlage für nachfolgende, sich darauf beziehende Sachverhalte zu schaffen. Dabei wird ein gewisses biologisches Grundwissen vorausgesetzt, da das Nervensystem, ähnlich wie das Gehirn eine sehr komplexe Struktur aufweist.

#### 3.1 Allgemeine Gliederung

Das Nervensystem (lat. Systema nervosum) bezeichnet die Gesamtheit aller Nerven- und Gliazellen (Nervengewebe) und reflektiert eine der Grundeigenschaften des Lebens, die Reizbarkeit.

---

<sup>6</sup> Lippert, Herbert (2003)

<sup>7</sup> Lippert, Herbert (2003)

Zu dessen Hauptaufgaben zählen der Erwerb, Weiterleitung, Verarbeitung, Speicherung und Abgabe von Informationen.<sup>8</sup>

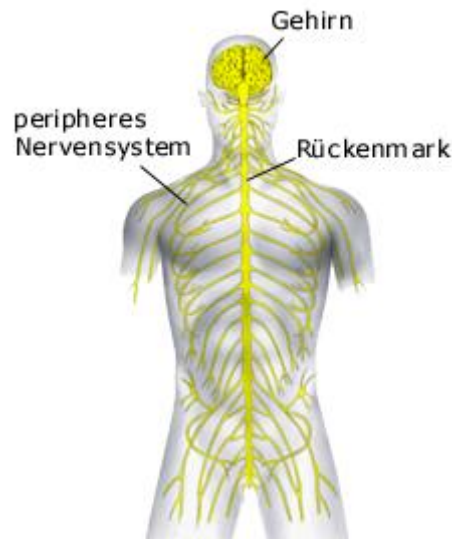


Abbildung II: Grobgliederung des Nervensystems<sup>9</sup>

Die Gliederung erfolgt nach funktionellen oder morphologischen Kriterien.

Der erste Aspekt lässt sich weiter unterteilen in das animalische Nervensystem, welches die Eigenschaft besitzt, sich mit der Umwelt von Individuen (Außenaspekt) auseinanderzusetzen und in das autonome (vegetative) Nervensystem, welches sich mit der Koordination der einzelnen Organe (Innenaspekt) befasst.

Die morphologische Gliederung erfolgt in das zentrale und periphere Nervensystem. Im weiteren Verlauf, werden die Abkürzungen ZNS für Zentralnervensystem und PNS für peripheres Nervensystem verwendet.

Das ZNS umfasst das Gehirn und Rückenmark, das PNS stellt die Verbindung zwischen ZNS und Organen her.

Man unterscheidet weiterhin sensorische und motorische Nerven. Diese teilen sich auf in aufsteigende (afferente) Neuronen, die die Erregung aus der Peripherie zum ZNS leiten, wobei der Rezeptor dem Empfangsorgan

entspricht. Bei absteigenden (efferenten) Neuronen wird die Erregung vom ZNS in die Peripherie, zum sog. Effektor, transportiert.<sup>10</sup>

<sup>8</sup> Hüter-Becker, A./ Schewe, H./ Heipertz, W. (1999)

<sup>9</sup> Der Mensch- Anatomie- Atlas 2009

<sup>10</sup> Lippert, Herbert (2003)

Die Zellkörper aller sensorischen peripherer Nerven findet man beispielsweise in den Spinalganglien, in den Zwischenwirbellöchern der Wirbelsäule oder in den Ganglien der Hirnnerven, in der Nähe ihrer Austrittsstelle aus dem Schädel.

Die Perikaryen aller motorischen Neurone eines peripheren Nervs befinden sich im motorischen Vorderhorn der grauen Substanz im Rückenmark oder in den motorischen Kernen im Hirnstamm.

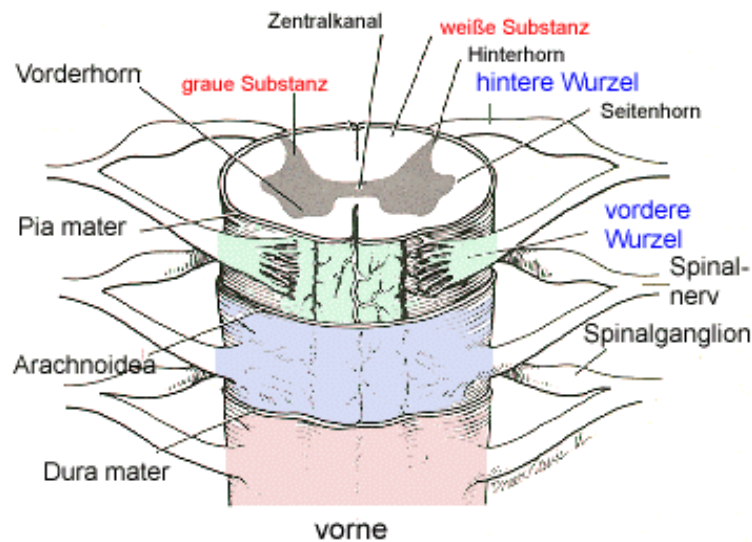


Abbildung III: Rückenmark, austretende Nerven<sup>11</sup>

Die wichtigste motorische Bahn, ist die für die Willkürbewegung verantwortliche, Pyramidenbahn und ihr Antagonist, die extrapyramidalen Bahnen.<sup>12</sup>

Nervenfaser haben eine unterschiedliche Länge, abhängig von ihrer Funktion. Dienen sie nur als Interneuron sind sie von sehr geringer Länge, befindet sich der Nervenkörper eines motorischen Neurons im Spinalganglion des Rückenmarks und die Umschaltstellen an einer motorischen Endplatte, können sie sehr lang sein (Bsp. Nerven, die Muskulatur der Fußsohle innervieren sind ca. einen Meter lang).<sup>13</sup>

### 3.2 Aufbau einer Nervenfaser (Neurofibrilia)

Eine Nervenzelle ist eine auf Erregungsleitung spezialisierte Zelle. Diese lässt sich allgemein in eine Eingangs- und eine Ausgangsseite gliedern. Die zur Eingangsseite gehörenden Dendriten

<sup>11</sup> Beck 2009

<sup>12</sup> Lippert, Herbert (2003)

nehmen ankommende Reize auf, leiten diese über die Membran des Perikaryons (griech. peri „um“, Karyos „Kern“) bis zum Axonhügel weiter. Dort beginnt das Axon, welches einen überschwelligen Reiz entlang des Axolemm in Richtung der Synapsen (Ausgangsseite) transportiert<sup>14</sup>.

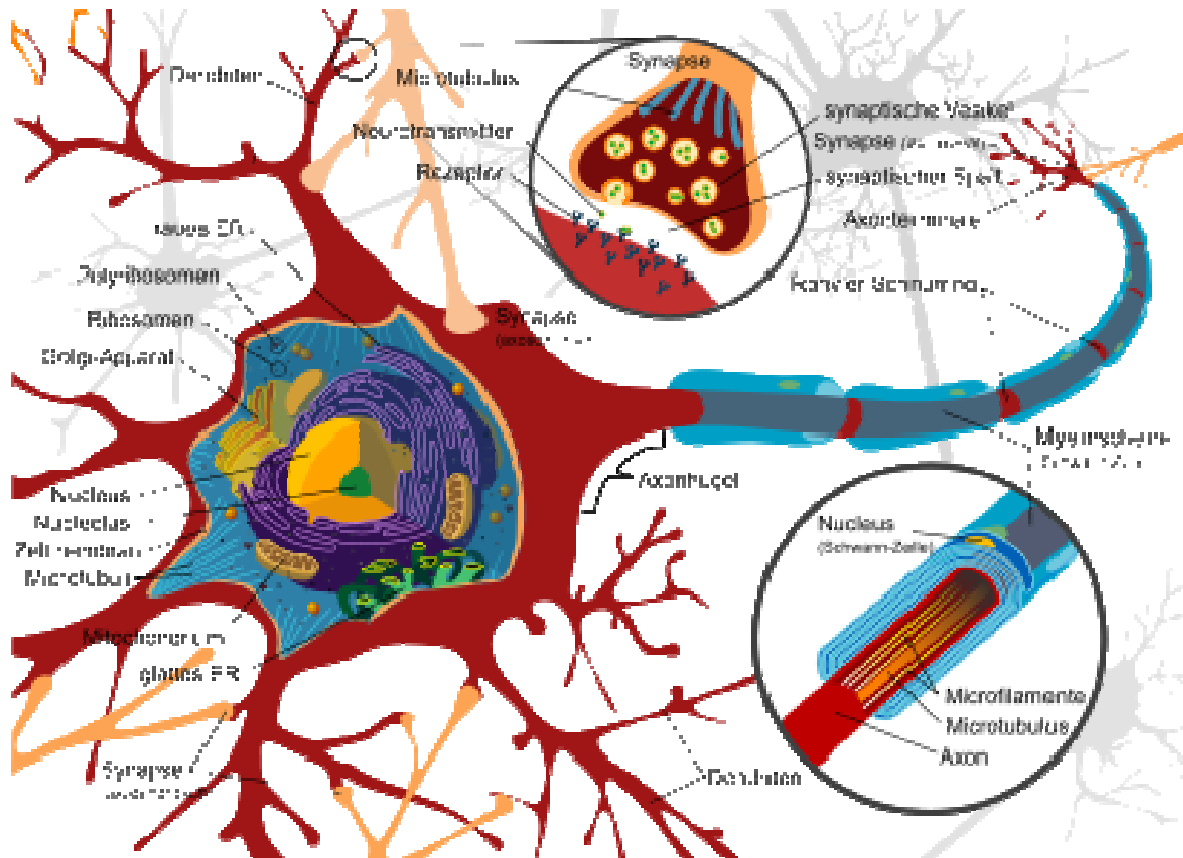


Abbildung IV: Bau eines Neurons<sup>15</sup>

Der *Nervenzellkörper* (Perikaryon oder auch Soma) enthält den Zellkern und andere Organellen, sowie Cytoplasma und produziert alle wichtigen Stoffe, welche für die Funktion der Zelle notwendig sind.

Die aus dem Soma entspringenden Fortsätze, die sog. *Dendriten* dienen der Aufnahme synaptisch übertragener Informationen und liefern den Ansatz für zahlreiche Präsynapsen. Ebenfalls am Soma entspringt der *Axonhügel*, die Ursprungsstelle des Axons, an dem bei überschweiliger Erregung ein Aktionspotential generiert wird. Der am Ursprungskegel beginnende Zellfortsatz, das sog. *Axon*, beinhaltet Axoplasma und wird durch das Axolemm (Fortsetzung der Zellmembran) begrenzt. Die bei einem Aktionspotential entstehende

<sup>13</sup> Hüter-Becker, A./ Schewe, H./ Heipertz, W. (1999)

<sup>14</sup> Lippert, Herbert (2003)

<sup>15</sup> Wikipedia 2007

Depolarisationswelle pflanzt sich an der Membran in Richtung Synapse fort.<sup>16</sup>

Das Axoplasma selber befindet sich stets in Bewegung, wobei ein anterograder und retrograder Transport von Stoffwechselprodukten, chemischen Botenstoffen, auch Viren und Toxine vom Soma zur Synapse und umgekehrt, besteht. Dabei wird zwischen dem schnellen Vesikeltransport und dem langsameren „Zurückschwemmen“ von Stoffen unterschieden. Die axonalen Fortsätze einer Nervenzelle sind von Gliazellen umgeben. Das weniger spezialisierte Plasmalemm dieser Zellen umhüllt bei marklosen Neuronen ein oder mehrere Axons, bei markhaltigen Fasern umwickelt die hochspezialisierte, lipidhaltige Membran der Gliazelle mehrfach das Axon. Es entsteht die sog. *Mark- oder Myelinscheide*. Diese wird nicht kontinuierlich am ganzen Axon fortgesetzt, sondern ist in regelmäßigen Abständen unterbrochen. Diese Einschnürungen werden als *Rangvier Schnürring* bezeichnet und stellen den Kontakt zwischen Axolemm und dem Extrazellulärraum her, während die Markscheide die Aufgabe eines Isolators übernimmt<sup>17</sup>. Jedes Neuron stellt eine scharf begrenzte Einheit dar. Damit ein Aktionspotential sich auf eine andere Zelle fortpflanzt, muss der Reiz an Kontaktstellen, den *Synapsen* (oder Endknöpfen) übertragen werden<sup>18</sup>.

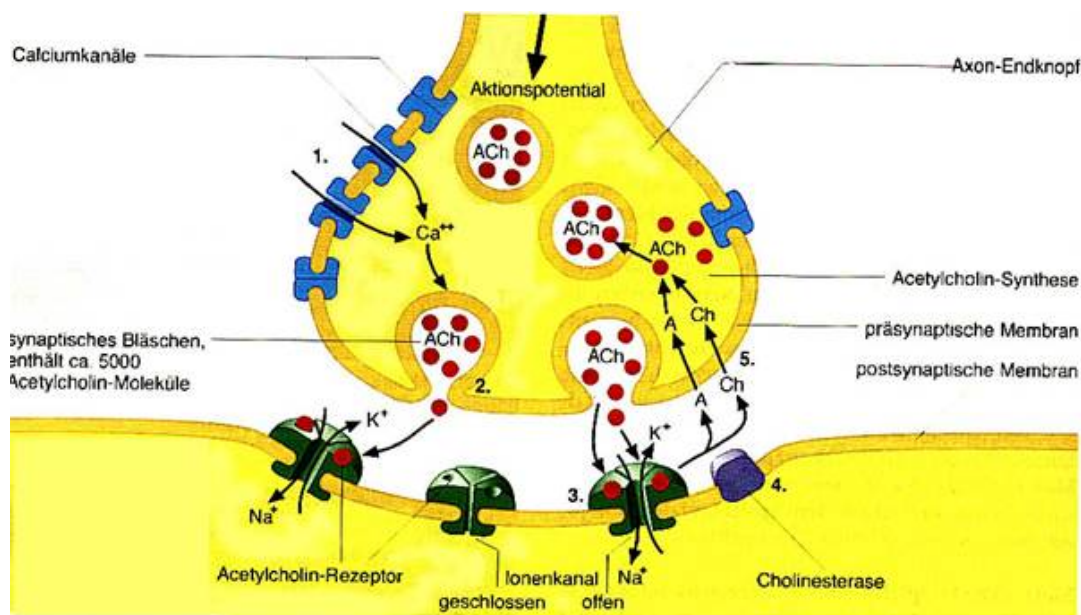


Abbildung V: Bau und Funktion einer Synapse<sup>19</sup>

<sup>16</sup> Menche, N. (Hrsg.) / Schäffler, A. (2000)

<sup>17</sup> Menche, N. (Hrsg.) / Schäffler, A. (2000)

<sup>17</sup> Menche, N. (Hrsg.) / Schäffler, A. (2000)

<sup>19</sup> Bayhuber, H. [Hrsg.] / Kull, U. / Bäßler, U. / Hopmann, H. / Rüdiger, W. 1998

Ein Endknopf besteht aus einem prä- und postsynaptischen Teil und stellt eine markscheidenfreie Anschwellung am Ende des Axons dar. Die präsynaptische Membran gehört der weitergebenden Zelle an, die postsynaptische Membran der Empfängerzelle. Zwischen beiden Membranen besteht ein *synaptischer Spalt*, der je nach Art der Synapse (erregend oder hemmend) und Membranbeschaffenheit von unterschiedlicher Größe ist.

Die Art der Synapse ist abhängig von der Zielzelle (siehe nachstehende Tabelle)<sup>20</sup>.

Interneurale Synapse	- axodendritische Synapse	- von Axon zu Dendrit
	- axosomatische Synapse	- von Axon zu Soma
	- axoaxonale Synapse	- von Axon zu Axon
	- somatodendritische Synapse	- von Soma zu Dendrit
	- somatosomatische Synapse	- von Soma zu Soma
	- dendrodendritische Synapse	- von Dendrit zu Dendrit
Neuromuskuläre Synapse	- motorische Endplatte	- zwischen Nerv und Skelettmuskel
Neuroepitheliale Synapse		- zwischen Nerv und Hormondrüse

*Neurotransmitter* (Überträgerstoffe) werden in Vesikeln durch das Axon bis zum Endknopf transportiert. Dort diffundieren diese aus der Präsynapse in den synaptischen Spalt und heften sich an die **Rezeptoren** der postsynaptischen Membran. Dieses Zielmolekül weist eine bestimmte

<sup>20</sup> Suter, Dieter (ohne Jahr)

chemische Struktur auf und ist für bestimmte Stoffe reaktionsfreudig oder nicht. Neurotransmitter binden sich nach dem Schlüssel- Schloss- Prinzip an einen Rezeptor. Passt die Codierung nicht oder ist der entsprechende Rezeptor blockiert oder belegt, kann der Botenstoff nicht anbinden und somit keine Informationen auf die benachbarte Zelle übertragen.<sup>21</sup>

## 4 Physiologie eines Neurons

### 4.1 Prinzip des Erregungsverlaufs

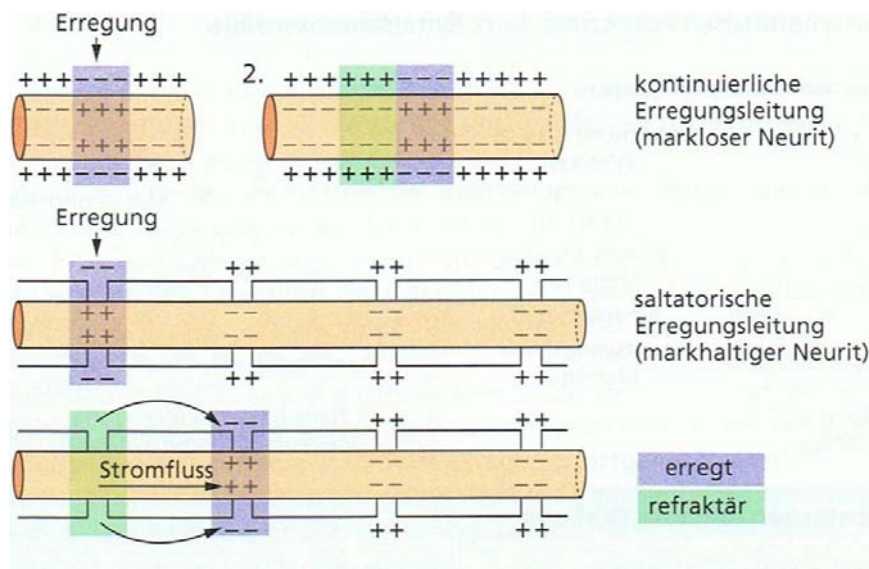
Wie in 3.1 erwähnt, reflektieren Nervenzellen eine der Grundeigenschaften des Lebens, die Reizbarkeit. Über die Dendriten nimmt das Neuron elektrische Signale auf und leitet diese zum Perikaryon weiter. In Abhängigkeit von der Reizintensität wird am Axonhügel ein Aktionspotential generiert, welches über das Axon zu den Synapsen transportiert, dort in chemische Signale übersetzt und somit auf ein anderes Neuron übertragen wird. Man unterscheidet zwei Arten der Erregungsleitung, abhängig von der Existenz der Myelinscheiden am Axon. Sind diese Isolatoren vorhanden, spricht man von einer diskontinuierlichen (oder saltatorischen), ansonsten von kontinuierlicher Impulsleitung.<sup>22</sup> An markhaltigen Neuronen stellen die Ranvier Schnürringe den Kontakt zur Interzellulärsubstanz her, an myelinisierten Abschnitten entfällt dies aufgrund der elektrischen Isolation. Da das Inkontakttreten mit der elektrolythaltigen Umgebung viel Zeit braucht und nur an den dafür vorgesehenen Einschnürungen geschieht, springt das elektrische Signal von einer Kontaktstelle zur nächsten (saltatorisch). Diese Art der Erregungsleitung benötigt um ein Vielfaches weniger Zeit, als die Leitung an marklosen Nervenfasern, da ohne die Myelinscheiden jeder Abschnitt der Membran eine Kontaktstelle darstellt.<sup>23</sup>

---

<sup>21</sup> Suter, Dieter (ohne Jahr)

<sup>22</sup> Suter, Dieter (ohne Jahr)

<sup>23</sup> Suter, Dieter (ohne Jahr)

Abbildung VI: kontinuierlicher und diskontinuierlicher Erregungsverlauf <sup>24</sup>

## 4.2 Ionenkanäle und Ionenpumpen

Die Ionenkonzentration innerhalb und außerhalb der Zelle ist unterschiedlich. Während positiv geladene Kaliumionen im Zellinneren eine sehr hohe, jedoch im Außenmedium einer relativ geringe Konzentration aufweisen, kommen positive Natriumionen im Extrazellularraum in höherer Konzentration vor. Grund für die unterschiedliche Verteilung sind aktive Transportmechanismen, die sog. *Natrium- Kalium- Pumpe*. Dabei handelt es sich um einen in der Membran liegenden Proteinkomplex, der unter ATP- Spaltung Kaliumionen nach innen und Natriumionen nach außen transportiert. Ohne diese Pumpe würde die unterschiedliche Ionenverteilung allmählich verschwinden, da diese Ionen in geringem Maße die Membran passieren können.<sup>25</sup>

Weitere wichtige Proteinkomplexe stellen die spannungsabhängigen *Ionenkanäle* dar, wobei diese nur für bestimmte Ionen- Arten durchlässig sind. Die Selektivität der Kanäle beruht auf deren Durchmesser und den Ladungsverhältnissen innerhalb der Kanäle. Diese Strukturen verleihen der Membran eine selektive Permeabilität. Die Aktivität spannungsgesteuerter Ionenkanäle ist abhängig vom vorherrschenden Membranpotential, während chemisch gesteuerte Kanäle aktiviert werden, sobald sich ein bestimmtes Molekül an diese bindet (Rezeptoren der

<sup>24</sup> (Probst, W. / Schuchardt, P. [Hrsg. ] [u. a. ] 2004)

<sup>25</sup> Bayhuber, H. [Hrsg.] / Kull, U. [u. a. ] (1998)

Präsynapse) und mechanisch gesteuerte Proteinkomplexe, welche durch mechanische Spannung an der Zelloberfläche aktiviert werden.<sup>26</sup>

Die nachfolgende Abbildung zeigt eine Biomembran mit eingelagerten Proteinstrukturen.

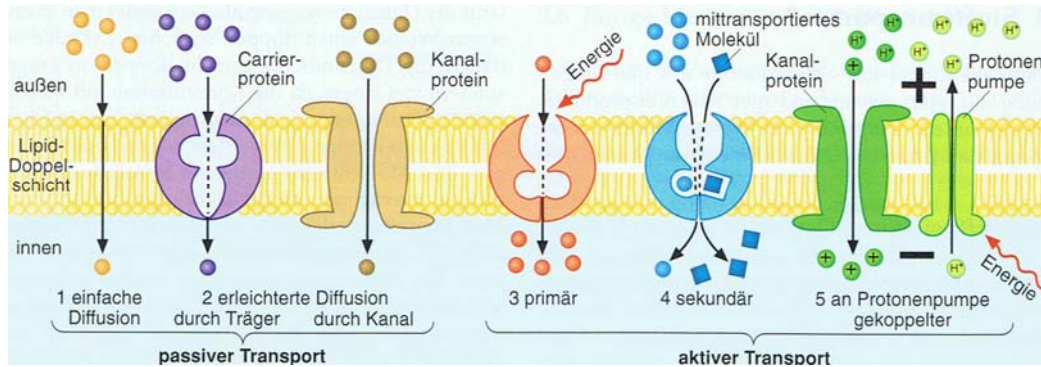


Abbildung VII: passive und aktive Transportmechanismen<sup>27</sup>

### 4.3 Ruhemembranpotential

Ursprung elektrischer Signale sind Potenzialdifferenzen zwischen dem Inneren und dem Äußeren von Zellen. Die Trennschicht zwischen beiden Bereichen bildet eine Biomembran. Diese spielt eine wichtige Rolle beim aktiven Transport von Molekülen und bestehen aus einer Lipiddoppelschicht und darin eingelagerten Proteinen. Die zwischen den Eiweißstrukturen liegenden Kanäle, welche durch Potenzialdifferenzengesteuert werden, sind verantwortlich für das Ein- und Ausströmen verschiedener Ionen. Daneben gibt es Strukturen (Ionenpumpen), die unter Energieverbrauch aufgrund eines bestehenden Konzentrationsgradienten Moleküle transportieren. Die Bestrebung der Zelle Konzentrationsunterschiede auszugleichen, führt zum Entstehen einer negativen Ladung im Zellinneren durch kontinuierlichen Ausstrom positiver geladener Teilchen (Kalium- Ionen), wobei negative Ionen (Anionen) im Inneren verbleiben. Der entstandene Ruhezustand besitzt an der Membraninnenseite eine Spannung von ca.  $-70 \text{ mV}$ .<sup>28</sup>

<sup>26</sup> Bayhuber, H. [Hrsg.] / Kull, U. [u. a.] (1998)

<sup>27</sup> Probst, W. / Schuchardt, P. [Hrsg.] [u. a.] (2004)

<sup>28</sup> Suter, Dieter (ohne Jahr)

#### 4.4 Impulsweiterleitung

Ausgangspunkt für die Erregungweiterleitung ist das Ruhemembranpotential.

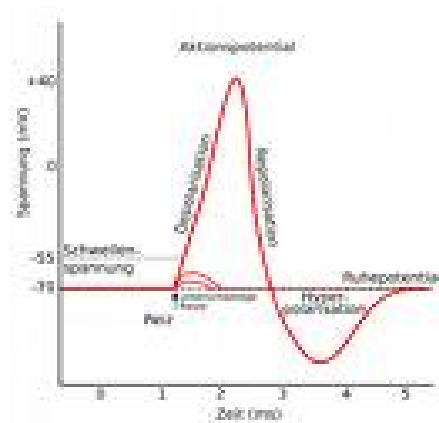


Abbildung VIII: Phasen der Reizleitung (Beta Paukr 2009)

Ein am Axonhügel ankommender überschwelliger Reiz führt aufgrund des bestehenden Konzentrationsgradienten zu einer explosionsartigen Zunahme der Leitfähigkeit für positive Natrium- Ionen in das Zellinnere. Der ständig gleich bleibende Einstrom positiv geladener Kalium- Ionen begünstigt die Ladungsumkehr an der Membraninnenseite. Bei diesem *Depolarisationsvorgang* entsteht ein Aktionspotential mit einer Spannung von +30 mV im Inneren. Am Höhepunkt einer Depolarisation nimmt die Leitfähigkeit für Natrium- Ionen schnell wieder ab und versiegt gänzlich. Dadurch und durch verstärkten Kaliumausstrom wird der ursprüngliche Ruhezustand der Zelle hergestellt. Diesen Vorgang bezeichnet man als *Repolarisation*. Nach ca. einer Millisekunde tritt sogar eine *Hyperpolarisation*, d. h. eine Überschreitung des Ruhepotentials auf etwa -100 mV, aufgrund des Öffnens der Kaliumkanäle ein. Unmittelbar nach einem Aktionspotential ist keine erneute Erregung der Nervenzelle möglich. Diese Phase nennt man *totale Refraktärphase*, die einen Schutz vor Dauererregung darstellt. Die sich anschließende *relative Refraktärphase* lässt eine Reizung zu, jedoch nur mit reduzierter Amplitude und einem höheren Schwellenwert.

Erreicht ein Aktionspotential den synaptischen Endknopf, öffnen sich die spannungsabhängigen Calciumkanäle, welche einen vermehrten Caliumeinstrom zur Folge haben. Diese Erhöhung veranlasst die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt. Die Neurotransmitter binden sich nach dem Schlüssel- Schloss- Prinzip an die Rezeptoren der postsynaptischen Membran, wodurch wiederum die Natrium- Kalium- Pumpen dieser aktiviert

werden. Durch ein in der Postsynapse eingelagertes Enzym, eine sog. Esterase, wird der Botenstoff in seine Bestandteile zerlegt und in die Synapse wieder aufgenommen.<sup>29</sup> (siehe Abbildung V Unterabschnitt 3. 2)

## 5 Das Hodgkin- Huxley Modell

### 5.1 Allgemeine Beschreibung und physikalischer Hintergrund des Modells

Alan Hodgkin und Andrew Huxley untersuchten 1952 die Entstehung von Potentialen an Nervenzellmembranen anhand des Riesenaxons eines Kalmars, welches bis zu 1000mal größer ist, als das von Säugetieren. Durch zahlreiche Experimente fanden sie heraus, dass Ionenströme durch das Membranpotential gesteuert werden und beschrieben mittels mathematischer Modelle die Entstehung von Aktionspotentialen. Diese Entdeckung bildete die Basis für die weitere Forschungsarbeit auf diesem Gebiet, wofür sie 1963 den Nobelpreis für Medizin verliehen bekamen.<sup>30</sup>

Mittels der Voltage- Clamp- Technik war es ihnen möglich die elektrischen Eigenschaften der Membran zu messen. In ihren Experimenten legten sie einen externen Strom an das Axon an, welcher das ankommende Aktionspotential simulierte.  $I_{ext}$  bezeichne diesen induzierten Strom. Die darauf folgende Erhöhung des Membranpotentials  $E$ , pflanzte sich segmentweise an dem Axon fort. Das Vermögen das Potential der Nervenzelle zu steuern, ermöglichte es, Ionenflüsse, entweder aus der Zelle heraus oder in die Zelle hinein, auszulösen. Die kausalen Zusammenhänge für diese Erscheinung, d.h. ob es sich um positiv geladene, zelleinwärts oder negativ geladene, zellauswärts gerichtete Ionenströme handelte, wurde erst durch weitere Überlegungen möglich.<sup>31</sup>

---

<sup>29</sup> Suter, Dieter (ohne Jahr)

<sup>30</sup> Dossing, Daniela (2008)

<sup>31</sup> Jones, D. S. / Sleeman, B.D. (2003)

Um das Aktionspotential darzustellen, betrachtet man den allgemeinen Schaltplan des Modells:

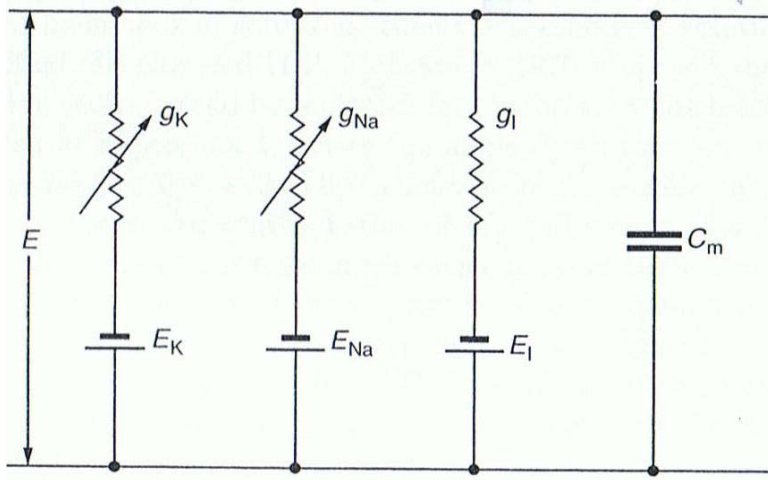


Abbildung IX: Schaltplan des H.-H. Modells<sup>32</sup>

Im Wesentlichen existieren vier Strompfade. Zwei für die spannungsabhängigen Natrium- Kaliumkanäle und je einen Pfad für die Leckströme (verursacht durch die spannungsunabhängigen Strukturen, aus denen das Ruhepotential resultiert- Ionenpumpen, Diffusionsvorgänge) und die Membrankapazität.

Hodgkin und Huxley betrachteten in ihrem Modell hauptsächlich diese vier Ströme, dabei bezeichne

$I_{Na}$  Natriumionenstrom

$I_K$  Kaliumionenstrom

$I_L$  Leckströme

$g_{Na}$  spannungs- und zeitabhängige Natriumleitfähigkeit, mit  $g_{Na} = f(E, t)$

$g_K$  spannungs- und zeitabhängige Kaliumleitfähigkeit, mit  $g_K = f(E, t)$

$g_L$  Leitfähigkeit der Leckströme (spannungs- und zeitunabhängig)

$E$  momentanes Membranpotential

$E_{Na}$  Natriumgleichgewichtspotential

$E_K$  Kaliumgleichgewichtspotential

$E_L$  Gleichgewichtspotential der Leckströme

<sup>32</sup> Krappe, Sebastian (2006)

( $E_{Na}$ ,  $E_K$ ,  $E_L$  durch Nernst- Gleichung gegeben (siehe Anhang))

Die Abhängigkeit des Natriumionenstromes von der Natriumleitfähigkeit,  
dem momentanen Membranpotential und dem  
Natriumgleichgewichtspotential kommt in den folgenden Gleichungen zum Ausdruck:

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

Analog gilt für den Kaliumionenstrom

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

und für die Leckströme

$$I_L = g_L (E - E_L)$$

(5.1.1)

Aufgrund der gesteigerten Permeabilität der Membran für bestimmte Ionen kommt es zu Spannungsunterschieden zwischen Innen- und Außenseite des Axolemmes.

Folglich ist der Stromfluss durch die Membran abhängig von den einzelnen Ionenströmen und der zeitlichen Veränderung des Potentials. Es ergibt sich die nachfolgende Gleichung

$$I_{ext} = C_m \cdot \frac{dE}{dt} + I_i$$

(5.1.2)

wobei

$C_m$  Konstante für die Membrankapazität

$I_i$  Gesamtmembranstrom mit

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

(5.1.3) .

Durch Anwendung des Ohmschen Gesetzes erhält man:

$$\Rightarrow I_{\text{ext}} = C_m \frac{dE}{dt} + I_{\text{Na}} + I_{\text{K}} + I_{\text{L}}$$

$$\Rightarrow I_{\text{ext}} = C_m \frac{dE}{dt} + g_{\text{Na}} \cdot (E - E_{\text{Na}}) + g_{\text{K}} \cdot (E - E_{\text{K}}) + g_{\text{L}} \cdot (E - E_{\text{L}})$$

(5.1.4)

$$\Rightarrow C_m \frac{dE}{dt} = -g_{\text{Na}} \cdot (E - E_{\text{Na}}) - g_{\text{K}} \cdot (E - E_{\text{K}}) - g_{\text{L}} \cdot (E - E_{\text{L}}) + I_{\text{ext}}$$

(5.1.5)

Um die Dynamiken der Ionenkanäle besser beschreiben zu können, führten Hodgkin und Huxley die Gatevariablen  $m$ ,  $n$  und  $h$  ein, die zusammen mit der Maximalleitfähigkeit der Ionenkanäle  $G_{\text{Na}}$ ,  $G_{\text{K}}$  den momentan durch die Membran fließenden Strom beschreiben.<sup>33</sup>

Das nachfolgende Modell verdeutlicht die eingeführten Variablen:

Ein Natriumkanal besitzt drei aktivierende Tore, sog.  $m$ -Tore und ein inaktivierendes  $h$ -Tor. Grund hierfür ist die schnelle Deaktivierung des Natriumausstroms nach der Depolarisierung. Der Kanal kann drei Zustände annehmen:

1. Ruhezustand:  $h$ -Tor geöffnet,  $m$ -Tore geschlossen
2. Reizung: alle Tore geöffnet
3. Phase der Inaktivierung:  $h$ -Tor geschlossen,  $m$ -Tore geöffnet
4. Refraktärphase:  $m$ - und  $h$ -Tore geschlossen

Die nachstehende Abbildung beschreibt den Ruhezustand.

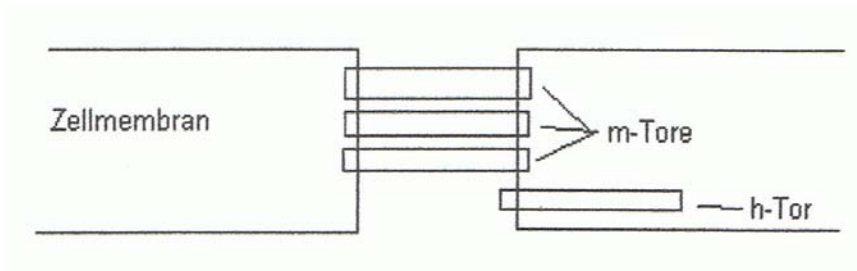


Abbildung X: Ruhezustand eines Natriumkanals<sup>34</sup>

Die Gatevariable  $m$  beschreibt somit die Wahrscheinlichkeit, dass ein  $m$ -Tor geöffnet ist, d. h.  $m$  beschreibt den Anstieg der Natriumleitfähigkeit und mit  $m^3$ , dass alle Tore offen sind und somit  $m^3h$ , dass alle  $m$ - und das  $h$ -Tor geöffnet sind.<sup>35</sup>

$$g_{\text{Na}} = m^3 \cdot h \cdot G_{\text{Na}} \quad (5.1.6)$$

Das Modell des Kaliumkanals ist ähnlich aufgebaut:

Es besitzt vier aktivierende  $n$ -Tore zur Aktivierung des Kanals.

Die spannungs- und zeitabhängige Gatevariable  $n$  gibt den Anteil der momentan geöffneten Tore an.<sup>36</sup>

$$g_{\text{K}} = n^4 \cdot G_{\text{K}} \quad (5.1.7)$$

Der gesamte Ionenstrom setzt sich dann wie folgt zusammen:

(5.1.6), (5.1.7) in (5.1.3)

$$I_i = m^3 \cdot h \cdot G_{\text{Na}} \cdot (E - E_{\text{Na}}) + n^4 \cdot G_{\text{K}} \cdot (E - E_{\text{K}}) + g_L \cdot (E - E_L)$$

$$C_m \frac{dE}{dt} = -m^3 \cdot h \cdot G_{\text{Na}} \cdot (E - E_{\text{Na}}) - n^4 \cdot G_{\text{K}} \cdot (E - E_{\text{K}}) - g_L \cdot (E - E_L) + I_{\text{ext}}$$

(5.1.8)

wobei der Leckstrom nur von der aktuellen Membranspannung abhängig ist.

<sup>33</sup> Jones, D. S. / Sleeman, B. D. (2003)

<sup>34</sup> Krappe, Sebastian (2006)

<sup>35</sup> (Krappe, Sebastian 2006)

<sup>36</sup> (Krappe, Sebastian 2006)

## 5.2 Modellierung durch Differentialgleichungen und möglicher Lösungsansatz

Da die Gatevariablen  $m$ ,  $n$  und  $h$  dimensionslose Größen zwischen  $[0;1]$  und Funktionen des Membranpotentials  $E$  und der Zeit  $t$  sind, lassen sie sich durch folgende Differentialgleichungen darstellen<sup>37</sup>:



$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha_m(E) \cdot (1 - m) + \beta_m(E) \cdot m, \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n(E) \cdot (1 - n) + \beta_n(E) \cdot n, \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h(E) \cdot (1 - h) + \beta_h(E) \cdot h.\end{aligned}$$

(5.2.1)

Wobei die Koeffizienten  $\alpha_j$  und  $\beta_j$  mit  $j = m, n, h$  Funktionen des Membranpotentials  $E$  sind und die potentialabhängige Reaktionsgeschwindigkeit des Übergangs vom geschlossenen in den offenen Zustand mit  $\alpha_j$ , den umgekehrten Verlauf mit  $\beta_j$  und die Terme  $(1 - m)$ ,  $(1 - n)$  und  $(1 - h)$  jeweils den Anteil der geschlossenen Kanäle angeben. Diese sind empirisch bestimmt und an das Verhalten des Axons angepasst.

Die genaue Form dieser Koeffizienten sind komplexe Formeln unter Einbeziehung von  $\exp(E)$ .

Die folgende Gleichung



$$C_m \frac{dE}{dt} = -m^3 \cdot h \cdot G_{Na} \cdot (E - E_{Na}) - n^4 \cdot G_K \cdot (E - E_K) - g_L \cdot (E - E_L) + I_{ext}$$

zusammen mit den Differentialgleichungen aus (5.2.1)

ergeben ein anspruchsvolles, vierdimensionales System, welches Hodgkin und Huxley, mittels numerischer Methoden, zu lösen vermochten.

Das Membranpotential verschiebt sich um die Position  $x$  entlang des Axons, welches einen bestimmten Radius  $a$  besitzt und das Axoplasma einen spezifischen Widerstand  $R$  aufweist.

Aus diesem Grund wurde das Modell um die Kabelgleichung erweitert, deren Herleitung auf das Ohmsche Gesetz und den Kirchhoffschen Regeln (siehe Anhang) basiert.

In dieser ist der Strom  $I$  gegeben durch

$$I = \frac{a}{2R} \cdot \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} \quad (5.2.2)$$

Somit ergibt sich die „*Hodgkin- und Huxley- Gleichung*“, welche die Ausbreitung eines elektrischen Potentials entlang der Axonmembran beschreibt.



$$\frac{a}{2R} \cdot \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial E}{\partial t} + g_{Na} \cdot (E - E_{Na}) + g_K \cdot (E - E_K) + g_L \cdot (E - E_L)$$

(5.2.3)

### 5.3 Verhalten der Trajektorien in Abhängigkeit des externen Stroms

Bei einem konstanten, externen Strom  $I = 0$  ist der Nullpunkt des Systems ein stabiler anregbarer Fixpunkt, d.h. falls ein Punkt  $x_F$  existiert, der nur unterschwellig gestört wird, wird er sofort wieder zum Nullpunkt zurückkehren.

Wird jedoch dieser Schwellenwert überschritten, durchläuft  $x_F$  eine große Bahn mit starker Abweichung vom Nullpunkt, bevor  $x_F$  wieder zu

$(0, 0)$  zurückkehrt.<sup>38</sup>

Dies stellt das Schwellenverhalten des Neurons dar, bei dem die Reaktion dem Alles- oder Nichts-Prinzip folgt.

Bei  $I \neq 0$  ist  $x_0$  ein instabiler Punkt.<sup>39</sup>

Bei einer minimalen Störung, entfernt sich die Lösung von  $(0, 0)$  und wird nicht wieder dort hin zurückkehren.

Die Diskussion der Phasendiagramme stabiler und instabiler Fixpunkte erfolgt in Kapitel 6.

### 5.4 Conclusion

Das H. – H. Modell ist eine sehr detaillierte Betrachtung, die den Spannungsverlauf einer axonalen Übertragung in einem kleinen Areal beschreibt, welche sich durch den elektro-chemischen Ansatz nah am biologischen Vorbild bewegt.

Elektrische Eigenschaften des Axons (Form, Dauer, Amplitude etc.) werden mit großer Genauigkeit vorausgesagt. Weitere Bereicherungen stellen die eingeführten Gatevariablen dar, die sich im Nachhinein als echte Struktureigenschaften der spannungs- und stromabhängigen Ionenkanäle erwiesen, sowie, die durch die hohe Komplexität erzielte, Genauigkeit in der Berechnung, welche bei Vereinfachung verloren geht.

---

<sup>38</sup> Jones, D. S. / Sleeman, B.D. (2003)

<sup>39</sup> Jones, D. S. / Sleeman, B.D. (2003)

Die Komplexität des Modells, die durch Einbindung der mannigfaltigen Eigenschaften der Membran entsteht, stellt auch gleichzeitig eines der größten Defizite dar. Jedoch werden nicht alle anatomischen Aspekte eines Neurons bzw. des Nervensystems berücksichtigt, so zum Beispiel die Anzahl geöffneter Kanäle bei der Impulsleitung entlang der Membran oder die Größe des betrachteten Netzwerkes, was folglich zu einer weiteren Parametrisierung der Gleichungen und damit zu einer Erhöhung der Komplexität und des Rechenaufwands führen würde.

Um so erstaunlicher ist die Tatsache, dass trotz dieser Vielseitigkeit des Systems und den damals zur Verfügung stehenden technischen Möglichkeiten, eine so hohe Exaktheit der Berechnungen möglich war, so dass die Resultate aus den Experimenten mit den aus der mathematischen Modellbildung gewonnenen nahezu übereinstimmten, woraus sich Rückschlüsse auf die Funktionsweise der biologischen Vorlage ziehen ließen.

Der folgende Abschnitt zeigt ein Anwendungsbeispiel für das Hodgkin- Huxley- Modell aus der Humanmedizin.

## **5.5 Das Hodgkin- Huxley- Modell am Beispiel der Multiplen Sklerose**

Wie in Abschnitt 4.1 erwähnt, ist ein Neurit entweder markhaltig oder marklos. Dementsprechend erfolgt die Erregungsweiterleitung saltatorisch oder kontinuierlich.

Das Modell von Hodgkin- Huxley beschreibt die Impulsweiterleitung an einem marklosen Axon. Die Myelinisierung der Nervenfasern hat eine Verringerung des Membranpotentials zur Folge, wobei eine schnellere Erregungsleitung erzielt wird.

Beim gesunden Menschen kommen ausschließlich markhaltige Nervenzellen vor. Auf diese Neuronen ist das Hodgkin- Huxley Modell nicht ohne weiteres anwendbar. Eine Modifizierung des Modells wäre notwendig, da der Kontakt mit dem Extrazellulärraum nur an den Schnürringen stattfindet und nicht, wie beschrieben, die gesamte Biomembran das elektrolythaltige Außenmedium berührt.

Es existieren jedoch neurologische Erkrankungen, bei denen durch progressive Demyelinisierungsprozesse die Myelinschicht zerstört wird und die Impulsweiterleitung von einer saltatorischen in eine kontinuierliche übergeht.

Da die markhaltigen Isolatoren zerstört werden, kann das Modell von Hodgkin und Huxley hierauf äquivalent übertragen.

Die Multiple Sklerose oder auch Enzephalomyelitis dissiminata ist eine chronisch Erkrankung des ZNS, bei der es zu fokalen Entzündungen mit anschließender Vernarbung des Gewebes kommt. Da vernarbtes Gewebe meist aus funktionslosem Bindegewebe besteht, entstehen irreversible Läsionen in den betroffenen Bereichen. Das Zentralnervensystem besteht nicht nur aus einem einzelnen Neuron, sondern aus einem System von Neuronen, welches nämlich Gehirn und Rückenmark umfasst. Dadurch erklären sich die vielfältigen Symptome bei dieser Erkrankung.<sup>40</sup>

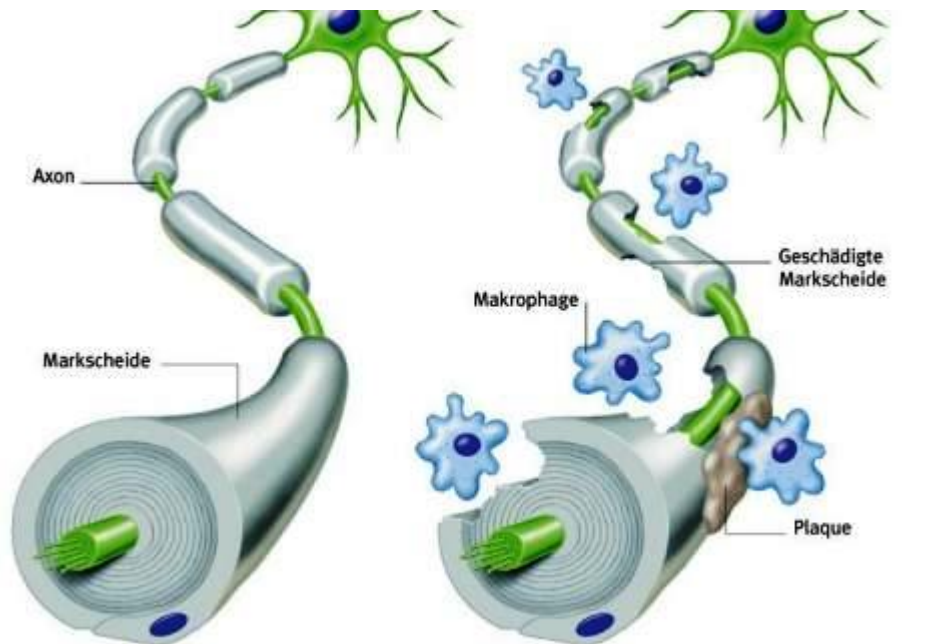


Abbildung XI: Zellen des Immunsystems greifen Myelinscheide an und zerstören diese<sup>41</sup>

Im Folgenden eine unvollständige Auflistung von Symptomen:<sup>42</sup>

- Sehstörungen, Nystagmen
- Parästhesien (Missempfindungen), Taubheitsgefühle, Schmerzen in Händen, Füßen, Unterschenkeln
- Trigeminusneuralgie
- Muskelkrämpfe
- Paresen (Lähmungen) der Extremitäten mit spastischer Tonuserhöhung
- Dysphagie (Schluckstörung)
- Ataxie (Störung der Bewegungskoordination)

<sup>40</sup> Gruyter, Walter de (1998)

<sup>41</sup> Ecke, Julius (2007)

<sup>42</sup> Gruyter, Walter de (1998)

- Kontrollverlust der Blasen- und Darmfunktion
- gesteigerte physische und psychische Ermüdbarkeit
- kognitive und psychische Störungen
- subkortikale Demenz (im Spätstadium)
- etc.

#### Ursachen:

- unbekannt
- Vermutungen:
  - genetische Prädisposition
  - Umweltgifte
  - Rauchen
  - Vitamin- D- Stoffwechselfhypothese
  - ethnische Zugehörigkeit
  - Viren und Bakterien (z. B. Epstein- Barr- Virus =>Pfeifferisches Drüsenfieber, Chlamydien, Streptococcen)

#### Epidemiologie:

- KH- Häufigkeit: - in Mitteleuropa am häufigsten
  - Frauen doppelt so oft betroffen, wie Männer
- Sterblichkeit: - 6- 10 Jahre unter der von Nichterkrankten  
(wenn keine schwere Behinderung vorliegt)

#### Diagnose:

- Symptome, MRT, Labordiagnostik

#### Therapie:

- symptomatisch, medikamentös,
- Physiotherapie

#### Prognose:

- keine Heilung möglich, nur Krankheitsverzögerung<sup>43</sup>

---

<sup>43</sup> Gruyter, Walter de (1998)

Anhand der MS wird deutlich zu welchen Auswirkungen eine Entmarkung führen kann. Hodgkin und Huxley trugen mit ihren Experimenten am Axon eines Kalmars, welcher ebenfalls marklose Neurone besitzt, enorm zum Verständnis solcher Erkrankungen bei.

## 6 Das Modell von FitzHugh und Nagumo

Das Modell von Hodgkin und Huxley ist ein sehr komplexes System gewöhnlicher Differentialgleichungen. Deshalb gibt es viele Versuche, das System so zu vereinfachen, dass es möglichst seine wesentlichsten Eigenschaften beibehält.

Bei mathematischen Modellen ist wünschenswert, das qualitative Verhalten der Lösungen zu verstehen.

Das Ziel dieses Modells ist es, das vierdimensionale System von H. – H. auf zwei Dimensionen zu reduzieren.

Die Vorarbeit für dieses Modell leistete R. FitzHugh im Jahr 1961 und die abschließende Entwicklung gelang J. Nagumo und ihren Mitarbeitern unabhängig von FitzHugh, 1964<sup>44</sup>. Das Modell sollte algebraisch möglichst einfach gestaltet sein ohne seine charakteristischen Eigenschaften zu verlieren. Das neue Modell trennt wesentliche mathematische Eigenschaften von Erregbarkeit und Fortleitung von den elektrochemischen Eigenschaften der Natrium- Kaliumströme. Demzufolge kommen beispielsweise die maximalen Leitfähigkeiten nicht mehr vor, so dass der direkte Bezug zum Modell von H. – H. verloren geht und eine biologische Interpretation sehr schwierig wird.

Der Ansatz erfolgte mithilfe der Existenz invariante Mengen unter Verwendung des Poincaré-Bendixson Theorems.<sup>45</sup>

Das Modell von FitzHugh wurde von einem selbsterregenden Oszillator (Van der Pol Oszillator) motiviert. Physikalische Systeme, die dem Van der Pol Oszillator entsprechen sind selbsterregende nichtlineare Schwingkreise.

---

<sup>44</sup> Jones, D. S. / Sleeman, B. D. (2003)

<sup>45</sup> Dossing, Daniela (2008)

## 6.1 Von der Hodgkin- Huxley- Gleichung zum FitzHugh- Nagumo- System

„Hodgkin- Huxley- Gleichung“

$$\frac{a}{2R} \cdot \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} = C_m \frac{\partial E}{\partial t} + g_{Na} \cdot (E - E_{Na}) + g_K \cdot (E - E_K) + g_L \cdot (E - E_L)$$

Einsetzen der Gatevariablen liefert

$$\frac{a}{2R} \cdot \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} = C_m \cdot \frac{\partial E}{\partial t} + m^3 \cdot h G_{Na} \cdot (E - E_{Na}) + n^4 \cdot G_K \cdot (E - E_K) + g_L \cdot (E - E_L)$$

Verlust charakteristischer Eigenschaften und sei  $u = E$  und  $u$  unabhängig von  $x$ , jedoch abhängig von  $t$

$$0 = \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = \frac{\partial u}{\partial t} + u(1-u)(u-a) + w$$

wobei  $u(1-u)(u-a)$  kubischer Rückkopplungsterm, welcher den

momentanen Wechsel der Permeabilität für

Natrium- Ionen in Abhängigkeit von der Zeit  $t$

darstellt und vergleichbar mit dem Term  $m^3 h G_{Na}(E - E_{Na})$

sei

$a$  Konstante, mit  $a > 0$

$x$  bezeichnet momentanen Ort auf der Membran

$w$  zeitabhängige Regenerationsvariable, welche die momentane Schwankung der Permeabilität für Kalium- Ionen darstellt und vergleichbar mit dem Term  $n^4 G_K(E - E_K)$  sei, für die gilt:

$$\frac{\partial w}{\partial t} = bu - \gamma w$$

wobei  $b, \gamma$  positive Konstanten

Es existiert kein entsprechender Ausdruck für die übrigen Ströme.<sup>46</sup>

Das zweidimensionale „*FitzHugh- Nagumo- System*“ wird beschrieben durch:

$$\frac{du}{dt} = u(1 - u)(u - a) - w$$

$$\frac{dw}{dt} = bu - \gamma w$$

(6.1.1)

## 6.2 Anwendung der Stabilitätsanalyse auf das FitzHugh- Nagumo- System

$$\frac{du}{dt} = u(1 - u)(u - a) - w$$

$$\frac{dw}{dt} = bu - \gamma w$$

Folgende Fälle werden nun untersucht:

Fall 1:  $I(t) = 0$

Fall 2:  $I(t) = 0,06$

Zu Fall 1:

Um das komplexe System von Hodgkin und Huxley zu vereinfachen, hält man nun  $I$  konstant und betrachtet die Isoklinen des FitzHugh- Nagumo- Systems (6.1.1) mit einer Konstanten  $c = 0$ .

---

<sup>46</sup> Jones, D. S. / Sleeman, B.D. (2003)

Das Resultat ist ein vereinfachtes System aus gewöhnlichen Differentialgleichungen, unter Betrachtung von  $I(t) = 0$ .<sup>47</sup>

Man bezeichnet das System mit  $I = 0$  als nicht erregbar, d.h. das Membranpotential überschreitet nicht den Schwellenwert, somit wird kein Aktionspotential ausgelöst.

1. Berechnung der stationären Punkte:

$$\Rightarrow 0 = u(1-u)(u-a) - w$$

$$0 = bu - \gamma w$$

$$\Rightarrow 0 = w = u(1-u)(u-a) \Leftrightarrow u = 0$$

$$0 = w = \frac{bu}{\gamma} \Leftrightarrow u = 0$$

$$\Rightarrow (u, w) = (0, 0) \text{ stationärer Punkt}$$

2. Linearisierung über  $(u, w) = (0, 0)$ :

$$\text{a) } 0 = u(1-u)(u-a) - w = -u^3 + u^2 + u^2 a - ua - w$$

$$\frac{\partial f}{\partial u} = -3u^2 + 2u + 2ua - a \text{ und } \frac{\partial f}{\partial u} (0, 0) = -a$$

$$\frac{\partial f}{\partial w} = -1 \text{ und } \frac{\partial f}{\partial w} (0, 0) = -1$$

$$\frac{\partial g}{\partial u} = b \text{ und } \frac{\partial g}{\partial u} (0, 0) = b$$

$$\frac{\partial g}{\partial w} = -\gamma \text{ und } \frac{\partial g}{\partial w} (0, 0) = -\gamma$$

---

<sup>47</sup> Jones, D. S. / Sleeman, B.D. (2003)

b) Jacobimatrix bzgl. des stationären Punktes aufstellen:

$$J = \begin{pmatrix} -a & -1 \\ b & -\gamma \end{pmatrix}$$

c) Aufstellen des neuen linearen Systems:

$$\frac{d}{dt} u = -au - w$$

$$\frac{d}{dt} w = bu - \gamma w$$

d) Bestimmung der Eigenwerte:

$$|J| = \begin{vmatrix} -a - \lambda & -1 \\ b & -\gamma - \lambda \end{vmatrix}$$

$$= (-a - \lambda)(-\gamma - \lambda) + b$$

$$= \lambda^2 + \lambda + a\gamma + b = 0$$

$$\Rightarrow \lambda_1 = \sqrt{-(a\gamma + b)}$$

$$\Rightarrow \lambda_2 = -(a + \gamma) + \sqrt{-(a\gamma + b)}$$

e) Analyse der Eigenwerte:

$\lambda_1$ :  $\text{Re} \neq 0$  und  $\text{Im} < 0 \Rightarrow$  stabiler (anziehender) Punkt

$\lambda_2$ :  $\text{Re} \neq 0$  und  $\text{Im} < 0 \Rightarrow$  stabiler (anziehender) Punkt

f) Betrachtung des zeitlichen Verlaufs und der Phasendiagramme

- bei einer kurzzeitigen, überschwelligen Einwirkung auf das Membranpotential verändern sich die Potentiale, nach Erreichen eines Maximalwerts, danach Abklingen auf Null, d. h. es stellt sich

die Ruhelage wieder ein (Abb. XII)<sup>48</sup>

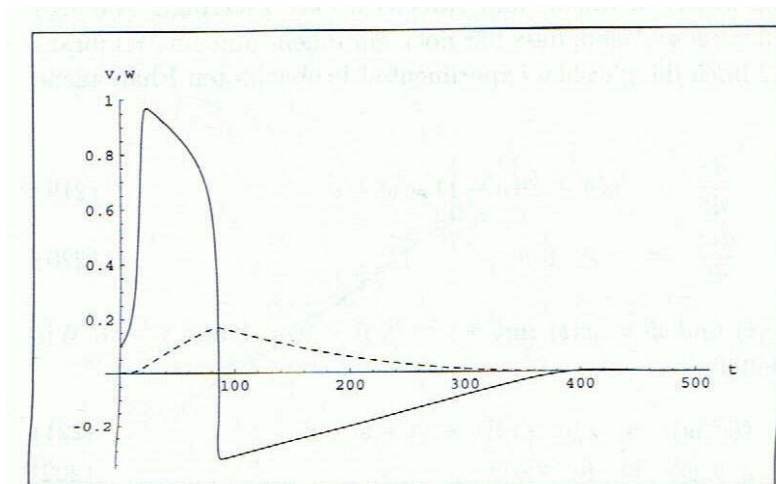


Abbildung XII: zeitlicher Verlauf von Membranpotential  $v$  (-) und Ionenpotential  $w$  (-) ohne konstanten äußeren Einfluss<sup>49</sup>

Betrachtung der  $(v, w)$ - Phasenebene (Abb. XIII):

- die Lösung beschreibt eine Bahn, beginnend im Ursprung und bewegt sich entlang des Feldes nach rechts
- dort erfolgt eine weitere Ablenkung nach oben, wobei sich die Lösung auf einem Ast der kubischen Funktion bewegt
- an deren Scheitel wird sie wiederum nach links abgelenkt und folgt dem Feld bis die  $v$ - Kline erreicht wird
- von dort wird die Lösung nach unten abgelenkt wird
- trifft die Lösung auf den Punkt  $(0, 0)$  stellt sich ein Gleichgewicht ein, bei welchem die Lösung verbleibt<sup>50</sup>

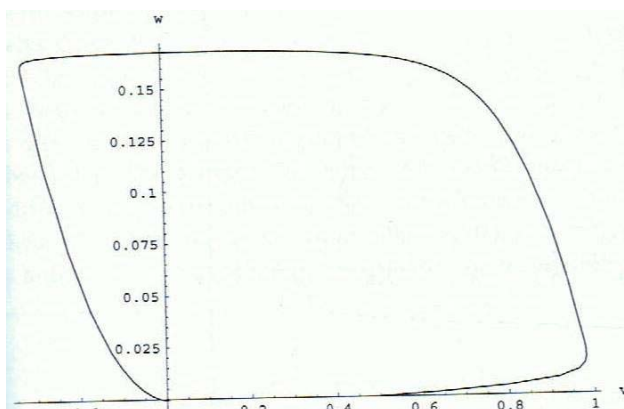


Abbildung XIII: Membranpotential  $v$  und Ionenpotential  $w$  in der Phasenebene ohne konstante äußere Einwirkung<sup>51</sup>

<sup>48</sup> Schuster, Reinhard (2009)

<sup>49</sup> Schuster, Reinhard (2009)

<sup>50</sup> Schuster, Reinhard (2009)

<sup>51</sup> Schuster, Reinhard (2009)

Die mathematischen Software Mathematica erlaubt eine dreidimensionale Darstellung des Phasenraums

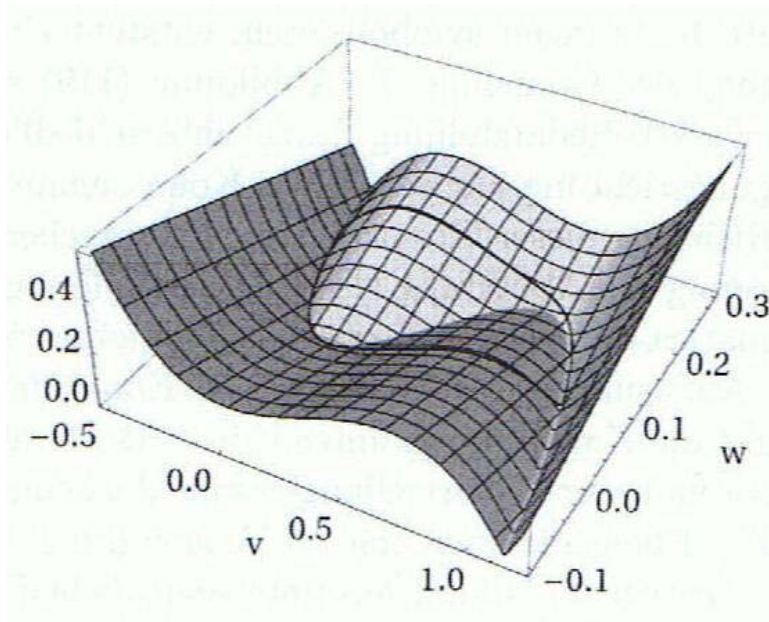


Abbildung XIV: Darstellung der Systemdynamik<sup>52</sup>

g) Theorem von Poincaré - Bendixson nicht anwendbar, da anziehender Fixpunkt

Zu Fall 2:  $I(t) = 0,06$ :

=> System erregbar

Der Ruhezustand des Systems liegt nicht länger im Punkt (0, 0)

Im Modell von Hodgkin und Huxley wurde die Entstehung von Aktionspotentialen bei konstantem Strom  $I=0$  beobachtet.

Wie verhält sich das gleiche Phänomen im Modell von FitzHugh und Nagumo?

Das System beschreibt in seinem Verlauf periodische Bahnen bzw. beschränkte Kreise.

---

<sup>52</sup> Schuster, Reinhard (2009)

Zur Veranschaulichung betrachtet man das folgende System:

$$\frac{du}{dt} = u(1-u)(u-a) - w + I$$

$$\frac{dw}{dt} = bu - \gamma w$$

1. Berechnung der stationären Punkte:

$$(u, w) = (0.0298531, 0.0597061)$$

2. Linearisierung über den Ruhezustand  $(u, w) = (0.0298531, 0.0597061)$   
und Analyse der Eigenwerte (a- d):

$(u, w) = (0.0298531, 0.0597061)$  ist ein instabiler (abstoßender)  
Fixpunkt

e) Betrachtung der Phasendiagramme:

- bei konstanter positiver äußerer Einwirkung ( $I > 0$ ) auf den instabilen Fixpunkt tritt ein ähnliches Phänomen auf, wie bei  $I = 0$  (Abb. XII- XIV), wobei die Lösung nicht zu dem Gleichgewichtswert zurückkehrt, sondern einen zyklischen Verlauf beschreibt<sup>53</sup> (Abb. XV)

---

<sup>53</sup> Schuster, Reinhard (2009)

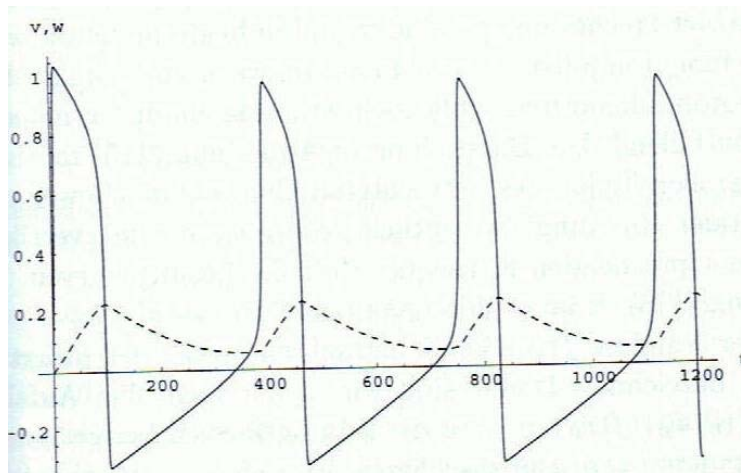


Abbildung XV: zeitlicher Verlauf von  $v$  und  $w$  mit konstanter äußerer Einwirkung

54

Betrachtung der  $(v, w)$ - Phasenebene (Abb. XVI+ XVII)<sup>55</sup>:

- die Lösung beschreibt eine Bahn, beginnend im stationären Punkt  $(u, w) = (0,0298531, 0,0597061)$  dem Ruhewert bzw. Schnittpunkt der  $v$ - und  $w$ - Klinien
- IV. Quadrant: Lösung folgt zunächst dem Feld in fast horizontaler Richtung, sobald die Trajektorie die kubische  $v$ - Kline erreicht, wird diese an der Nulllinie aus ihrer ursprünglichen Bahn geworfen und bewegt sich in vertikaler Richtung nach oben weiter
- I. Quadrant: die Trajektorie folgt näherungsweise der  $v$ - Nullkline bis das lokale Maximum erreicht wird und siennach links, in Richtung des Scheitels der  $v$ - Kline am linken Ast der kubischen Funktion, abgelenkt wird
- II. Quadrant: der Scheitel des linken Astes befindet sich im II. Quadrant, von wo aus die Trajektorie erneut die Richtung ändert und dem absteigenden Kurvenverlauf folgt

<sup>54</sup> Schuster, Reinhard (2009)

<sup>55</sup> Schuster, Reinhard (2009)

- III. Quadrant: die Trajektorie endet nicht im Ruhepunkt, sondern mündet vielmehr in den Kurvenverlauf des Grenzyklus und durchläuft diesen erneut

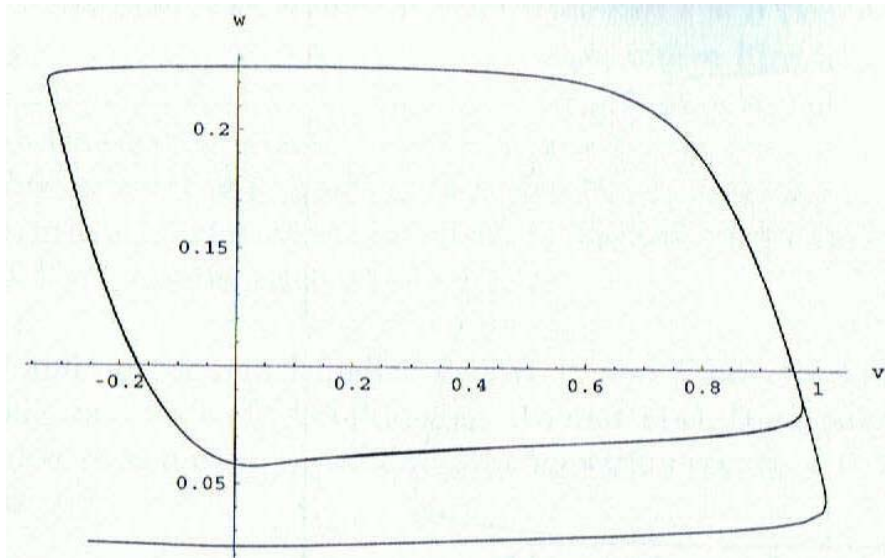


Abbildung XVI: Grenzyklus und Annäherung an diesen mit konstanter äußerer Einwirkung<sup>56</sup>

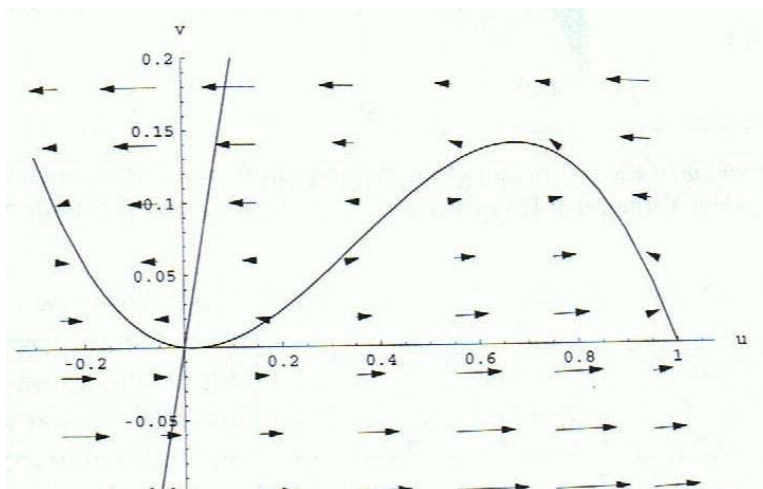


Abbildung XVII: Nullklinen ohne äußere Anregung<sup>57</sup>

- g) Für planare Systeme existiert eine Klassifizierung, die das Verhalten von Bahnkurven dynamischer Systeme beschreibt und welche auf Henri Poincaré und Ivar Otto Bredixson zurückgeht.

<sup>56</sup> Schuster, Reinhard (2009)

<sup>57</sup> Schuster, Reinhard (2009)

Von ihnen wurde ein Modell für periodische Bewegungen entwickelt, welche strukturstabil sind, d. h. kleine Parameteränderungen führen nicht zu qualitativen Veränderungen des Systemverhaltens und zerstören nicht den periodischen Charakter der Bewegungen.

Theorem von Poincaré- Bendixson <sup>58</sup>

Sei  $F$  ein zweidimensionales dynamisches System,

$C$  Trajektorie (Bahnkurve) von  $F$ ,  $f(x, y)$ ,  $g(x, y)$  stetig differenzierbare Funktionen von  $x, y$  und

$M$  eine abgeschlossene, beschränkte, positiv invariante Teilmenge eines Phasenraumes, welche einen instabilen (abstoßenden) Fixpunkt enthält.

Dann existiert eine periodische Lösung in der Menge  $M$ , wobei die Trajektorie  $C$  innerhalb von  $M$  verbleibt und entweder ein Grenzyklus ist oder sich einem solchen annähert.

( Beweisidee: mittels Kompaktheit der Menge  $M$  und schwacher Topologie

=> Existenz eines Grenzwertes; Nachrechnen der

Eigenschaften der Trajektorie (Stetigkeit, etc.);

Anwendung des Jordanschen Kurvensatzes

=> Existenz einer periodischen Lösung bzw. eines Grenzyklus)

Die folgende Abbildung zeigt das Verhalten einer Lösung mit periodischem Orbit.

Mittels solcher Diagramme lassen sich Grenzyklen erahnen und mittels Poincaré- Bendixson nachweisen.

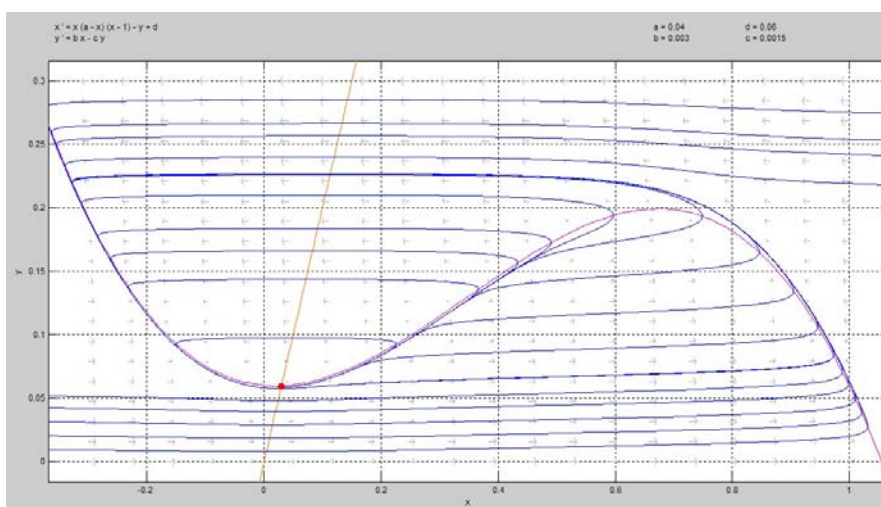


Abbildung XVIII: Darstellung der Nulllinien, instabiler Fixpunkt, Grenzyklus und Phasen mittels mATLAB

<sup>58</sup> Robinson, J. C. (2004)

## 7 Diskussion

Das hier vorgestellte Modell von Hodgkin und Huxley stellt das dynamische Verhalten von Neuronen realitätsnah dar und ist dem tatsächlichen Verhalten biologischer Neurone sehr ähnlich. Durch die hohe Komplexität des Modells wird eine große Genauigkeit in der Berechnung erzielt, welche bei Vereinfachung verloren geht. Das komplexe Modell kann nur auf Systeme mit einer geringen Anzahl von Nervenzellen bezogen werden, da in Abhängigkeit von der Größe des neuronalen Netzwerkes, die Berechnungen stetig aufwändiger werden. Aus diesem Grund wurde hier nur die einfachste Art des Aktionspotentials betrachtet. In dem Modell wird kein Bezug zwischen Stärke bzw. Schnelligkeit des eintreffenden Signals und Auslösen eines überschwelligeren Reizes am Axonhügel hergestellt. Wie würde sich das System aus Differentialgleichungen verändern, wenn man diese Faktoren berücksichtigen würde? Welche Parameter würden entfallen oder hinzukommen? Ist das Modell in seiner ursprünglichen Form darauf anwendbar?

Die Simplifizierungen von FitzHugh und Nagumo haben den entscheidenden Nachteil, dass kaum noch Bezug zum biologischen System hergestellt werden kann und damit die Interpretation relativ schwierig wird. Anzunehmen ist, dass das Vorhandensein einer stabilen Ruhelage (siehe Fall 1:  $I=0$ ) das Absenken der Reizbarkeit und die Instabilität des Gleichgewichtspunktes (siehe Fall 2:  $I \neq 0$ ) die Erregbarkeit der Nervenzelle darstellt, was wiederum bedeutet, dass bei einem konstanten Strom der Stärke Null keine Übertragung von Impulsen stattfindet, wobei im zweiten Fall ein Aktionspotential ausgelöst wird und Informationen übertragen werden.

Auch dieses Modell betrachtet nicht die oben erwähnten Faktoren und gibt somit keine Antwort auf die oben gestellten Fragen.

Weniger realitätsnahe Modelle, wie das Integrate and Fire- oder das Spike Response- Modell, sind für die Simulation komplexerer Strukturen geeigneter<sup>59</sup>.

Forscher des Max-Planck-Instituts für Dynamik und Selbstorganisation und des Bernstein Center for Computational Neuroscience in Göttingen und Neurophysiologen der Ruhr-Universität Bochum forschten ebenfalls, unter Annahme der Gültigkeit des Hodgkin-Huxley Modells, an der Impulsübertragung mit dem Hintergrund die erhöhte Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns und der vergleichsweise niedrigeren Leistung beim Tintenfischen zu erklären. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass pro Sekunde tausende Signale von der Großhirnrinde empfangen werden, doch nur relativ selten schließt sich ein Neuron dazu an, Impulse auszusenden<sup>60</sup>.

---

<sup>59</sup> Krappe, Sebastian (2006)

<sup>60</sup> Bernstein Centers for Computational Neuroscience (2006)

Dieses Verhalten musste gewissen Regeln unterliegen, welches sich aber nicht mit dem bisherigen Modell erklären lässt<sup>61</sup> (siehe A3).

Bisher wurde angenommen, dass ein Aktionspotential ausgelöst wird, wenn sich die elektrische Spannung der Membran bis zu einem gewissen Schwellenwert verändert, was ein Öffnen der Natriumkanäle nach sich zog und worauf eine Reaktion nach dem Alles- oder- Nichts- Prinzip ausgelöst wird<sup>62</sup>(siehe A3).

Daraufhin untersuchten die Wissenschaftler die Schnelligkeit und finden Hinweise auf einen neuen Mechanismus, mit dem unsere Nervenzellen in der Lage sind, Signale zu filtern und selektiv weiterzuleiten. Damit bewiesen sie die Ungültigkeit des Hodgkin- Huxley Modells<sup>63</sup>(siehe A3).

Durch weitere Forschungen im Bereich der Informatik wurden Modelle entwickelt, die ihren Einsatz als Mikroprozessorenersatz in Form von Silikonneuronen in Großrechnern ermöglichen, sowie in den Fachgebieten der biologischen Hardware, als Retina-, Innenohr- und zur Ansteuerung von Gliedmaßenprothesen<sup>64</sup>, sowie bei der Erforschung der künstlichen Intelligenz, in Form von künstlichen neuronalen Netzwerken<sup>65</sup>.

---

<sup>61</sup> Bernstein Centers for Computational Neuroscience (2006)

<sup>62</sup> Bernstein Centers for Computational Neuroscience (2006)

<sup>63</sup> Bernstein Centers for Computational Neuroscience (2006)

<sup>64</sup> Ziegler, Julia (2003)

<sup>65</sup> Natschlaeger, Thomas (2000)

## 8 Literaturverzeichnis

Arnol'd, V. J. / Anosov, D. V. (1994): *Encyclopaedia of Mathematical Sciences- Dynamical Systems I*. 2. Edition. Berlin; Heidelberg [u. a. ]. Springer- Verlag.

Bayhuber, H. / Kull, U. [u. a.] (1998): *Linder Biologie*. Hannover. Schroeder Verlag.

Beck (2009): *Rückenmark, austretende Nerven*. URL:

[www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/bilder/!cord.gif](http://www.zum.de/Faecher/Materialien/beck/bilder/!cord.gif), Abruf am 02.11.2009.

Bernstein Centers for Computational Neuroscience (2006): *Warum*

*Nervenzellen schneller arbeiten als die Theorie erlaubt*. Göttingen. (ohne Verlag).

Beta Paukr (2009): *Phasen der Reizleitung*.

URL: [www.paukr.de/uploads/ image/491px-Aktionspotential\\_svg.png](http://www.paukr.de/uploads/image/491px-Aktionspotential_svg.png), Abruf am 02.11.2009.

Betounes, D. (2001): *Differential Equations- Theory and Applications with Maple*. New York. Springer- Verlag.

Brouwer, J. (2007): *Das FitzHugh- Nagumo Modell einer Nervenzelle* Hamburg. Universität Hamburg.

Cronin, J. (2008): *Ordinary Differential Equations- Introduction and Qualitative Theory*.

3. Edition. Boca Raton. CRC Press.

Der Mensch- Anatomie- Atlas (2009): *Grobgliederung des Nervensystems*.

URL:[www.g-netz.de/Der\\_Mensch/nervensystem/index.shtml](http://www.g-netz.de/Der_Mensch/nervensystem/index.shtml), Abruf am 02.11.2009.

Dossing, D. (2008): *Homöostase in Neuronen*. Rheinisch-Westfälischen Technischen

Hochschule Aachen. URL: [darwin.bth.rwth-aachen.de/opus/volltexte/2008/2485/](http://darwin.bth.rwth-aachen.de/opus/volltexte/2008/2485/), Abruf am 30.10.2009.

Ecke, J. (2007): *Zellen des Immunsystems greifen Myelinscheide an und zerstören diese*. URL:  
[http://www.julius-ecke.de/bilder/Medizin/30\\_Pathologie/49\\_Myelinscheide\\_MS.JPG](http://www.julius-ecke.de/bilder/Medizin/30_Pathologie/49_Myelinscheide_MS.JPG),  
Abruf am 02.11.2009.

Edelstein- Keshet, Leah (2005): *Mathematical models in biology*. Band 46. Philadelphia, Pa.  
SIAM.

Gruyter, Walter de (1998): *Pschyrembel- Klinisches Wörterbuch*. 258. Auflage. Berlin, New  
York. WdeG.

Hippocampus Verlag (2009): URL: [http://www.kuratorium-  
zns.de/img/db/ruhAbbildung2SchnittdurchdasGehirn\\_430\\_409\\_80.jpg](http://www.kuratorium-zns.de/img/db/ruhAbbildung2SchnittdurchdasGehirn_430_409_80.jpg), Abruf am  
02.11.2009.

Hofmann, Markus (2009): *Modell der Nervenzellen*. URL: [www. markus-  
hofmann.de/download/pr/mh\\_modell\\_der\\_nervenzelle.jpg](http://www.markus-hofmann.de/download/pr/mh_modell_der_nervenzelle.jpg),. Abruf am 02.11.2009.

Hüter-Becker, A./ Schewe, H./ Heipertz, W. (1999): *Physiotherapie- Biomechanik,  
Arbeitsmedizin, Ergonomie*. Band 1. Stuttgart, New York. Georg Thime Verlag.

Jones, D. S. / Sleeman, B. D. (2003): *Differential equations and mathematical biology*. Boca  
Raton [u. a.]. Chapman and Hall.

*Journal of mathematics applied in medicine and biology: a journal of IMA*.  
Oxford. University Press.

*Journal of mathematical biology- Mathematical biology*. Berlin [u. a.]. Springer.

Königsberger, K. (2003): *Analysis 2*. Berlin, Heidelberg. Springer- Verlag.

Korinthenberg, G. (2008): Wie in der Steinzeit ein Schädel operiert wurde. Die Welt. URL:  
[www.welt.de/wissenschaft/medizin/  
article2271745/Wie-in-der-Steinzeit-ein-Schaedel-  
operiert-wurde.html](http://www.welt.de/wissenschaft/medizin/article2271745/Wie-in-der-Steinzeit-ein-Schaedel-operiert-wurde.html), Abruf am 02.11.2009.

Krappe, S. (2006): *Biologische Neuronen und das Hodgkin- Huxley Modell*. Karlsruhe.  
Universität Karlsruhe.

Kreutzig, T. (2002): *Biochemie*. 11. Auflage. München, Jena. Urban und Fischer.

Latscha H.- P./Kazmaier U. [u. a.] (2002): *Chemie für Biologen*. 2. Auflage.  
Berlin, Heidelberg [u. a.]. Springer- Verlag.

Lippert, H. (2003): *Lehrbuch Anatomie*. 6. Auflage. München. Urban und Fischer.

Mazumdar, Jagannath(1999): *An introduction to mathematical physiology and biology*. 2. Edi-  
tion. Cambridge[u. a.]. Cambridge University Press.

Menche, N. / Schäffler, A. (2000): *Biologie, Anatomie, Physiologie*.4. Auflage. München, Jena.  
Urban und Fischer.

Merzinger, G. / Wirth, T. (2006): *Repetitorium der Höheren Mathematik*.5. Auflage. Springe.  
Binomi- Verlag.

Meyer- Rogge S. / Meyer- Rogge K. (2005): *Biochemie*. 1. Auflage. Marburg.KVM Dr. Kolster  
Produktions- und Verlags- GmbH.

Murray, J. D. (1993): *Mathematical biology*. 2. corr. Edition. Band 19. New York[u. a.].  
Springer- Verlag.

Murray, J. D. (2004): *Mathematical biology- An introduction*. 3.Edition. New York.  
Springer- Verlag Berlin Heidelberg.

Natschlaeger, T. (2000): Netzwerke von „spiking“ Neuronen: Die dritte Generation von Model-  
len für Neuronale Netzwerke. URL:  
[www.igi.tugraz.at/tnatschl/online/3rd\\_gen\\_ger/3rd\\_gen\\_ger.html](http://www.igi.tugraz.at/tnatschl/online/3rd_gen_ger/3rd_gen_ger.html), Abruf am 14.12.2009.

Naundorfer, B. / Wolf, F. [u. a.] (2006): *Unique features of action potential initiation in cortical neurons*. In: Nature 440 (7087).

Ohne Namen (ohne Jahr): *Cambridge studies in mathematical biology*. Cambridge. Cambridge University Press.

Probst, W. / Schuchardt, P.[Hrsg.] [u. a.] (2004): *Duden- Biologie*. Berlin, Mannheim. Paetec.

Robinson, C. (1999): *Dynamical Systems- Stability, Symbolic, Dynamics and Chaos*. 2. Edition. Boca Raton. CRC Press.

Robinson, J. C. (2004): *An Introduction to Ordinary Differential Equations*. Cambridge. Cambridge University Press.

Schuster, R. (2009): *Biomathematik- Mathematische Modelle in der Medizinischen Informatik und in den Computational Life Sciences mit Computerlösungen in Mathematica*. Wiesbaden. Vieweg und Teubner.

Suter, D. (ohne Jahr): *Bioelektrische Quellen, Manuskript*. URL:  
[http://e3.physik.uni-dortmund.de/~suter/Vorlesung/Medizinphysik\\_07/10\\_Bioelektrik.pdf](http://e3.physik.uni-dortmund.de/~suter/Vorlesung/Medizinphysik_07/10_Bioelektrik.pdf). Abruf am 30. 10. 2009.

TU Wien (1995): Abbildung XV- XX. URL:  
[www.cg.tuwien.ac.at/research/vis/seminar9596/1-math/index.html#top](http://www.cg.tuwien.ac.at/research/vis/seminar9596/1-math/index.html#top), Abruf am 02.11.2009.

Ulbig, A. (2005): *Arten von Grenzzyklen*. URL: [www.kybs.de/daver/download.php?fileno=159](http://www.kybs.de/daver/download.php?fileno=159),  
Abruf am 02.11.2009.

Universität Stuttgart (2006): *Elektrophysiologie*. URL:  
[www.uni-stuttgart.de/bio/bioinst/biophysik/lehre/skripte/biophysik\\_der\\_zelle/kapitel\\_11.shtml](http://www.uni-stuttgart.de/bio/bioinst/biophysik/lehre/skripte/biophysik_der_zelle/kapitel_11.shtml), Abruf am 14.12.2009.

Wegert, E. (ohne Jahr): *Manuskript- Gewöhnliche Differentialgleichung*.  
Freiberg. (ohne Verlag).

Wikipedia (2007): *Bau eines Neurons*. URL:  
[de.wikipedia.org/wiki/Nervenzelle](http://de.wikipedia.org/wiki/Nervenzelle), Abruf am 02.11.2009.

Ziegler, J. (2003): *Anschluss von Computern an biologische Hardware*. (ohne Ort und Verlag).

## A Anhang

### A 1 Grundlagen der Elektrophysiologie

Definition *Elektrophysiologie*<sup>66</sup>:

Elektrophysiologie untersucht elektrische Phänomene in biologischen Systemen. In der Biologie versteht man darunter die Theorie elektrischer Messungen an Membranen.

Grundgesetz der Elektrophysiologie<sup>67</sup>:

Aufgrund der in die Biomembran eingelagerten Transportmoleküle für Ionen ist diese für Ladungsträger durchlässig, d.h. sie leitet den elektrischen Strom und hat somit einen Widerstand  $R$  bzw. einen Leitwert  $G$ . Damit gilt auch für Biomembranen das *Ohmsche Gesetz* ( $R=UI$ ).

Der Leitwert ist der Kehrwert des Widerstandes ( $G=1/R$ ). Er wird in der Elektrophysiologie häufig verwendet, da die verschiedenen Leitfähigkeiten in der Membran parallel geschaltet vorliegen, wodurch sich die Gesamtleitfähigkeit einer Membran bei dieser Darstellung durch Addition der Einzelleitfähigkeiten ergibt.

Nernst-Gleichung beschreibt die Konzentrationsabhängigkeit des Elektrodenpotentials eines Redox- Paares ( $Ox + z e^- \rightarrow Red$ )

*Kapazitive Eigenschaften von Membranen*<sup>68</sup>

Biomembranen bestehen aus einem Nichtleiter – der Lipiddoppelschicht, die zwischen zwei elektrolytischen Leitern – dem Cytoplasma und dem Extrazellulärraum – eingeschlossen ist. Diese Anordnung wirkt elektrisch als ein *Kondensator*.

---

<sup>66</sup> Universität Stuttgart (2006)

<sup>67</sup> Universität Stuttgart (2006)

<sup>68</sup> Universität Stuttgart (2006)

Die *Kapazität* eines Kondensators berechnet sich nach:

$$C = \epsilon_r \epsilon_0 \frac{A}{d}$$

Daraus kann man die spez. Kapazität  $\left(\frac{C}{A} = \frac{\mu\text{F}}{\text{cm}^2}\right)$  einer Lipidmembran berechnen.

Dielektrizitätskonstante von Vakuum ist  $\epsilon_0 = 8.86 \times 10^{-12} \frac{\text{A s}}{\text{V m}}$

Dielektrizitätskonstante der Lipiddoppelschicht ist  $\epsilon_r \approx 2$

Die *Ladungverschiebung* über einen Kondensator berechnet sich nach:

$$Q = C U$$

- spezifische Kapazität 1m F/cm<sup>2</sup>
- Zelloberfläche  $\sim 3 \times 10^{-5} \text{cm}^2$
- Zellkapazität  $\sim 30 \text{pF}$
- Membranpotential  $\sim -90 \text{mV}$

$$\begin{aligned} Q &= 30 \text{pF} \cdot 90 \text{mV} \\ &= 2,7 \times 10^{-12} \text{C} \\ &\cong 3 \times 10^{-17} \text{Mol} \end{aligned}$$

d.h. um ein Membranpotential von -90 mV zu erzeugen, müssen ca.  $3 \times 10^{-17}$  mol oder 150 Millionen Ladungsträger (z.B. K<sup>+</sup>-Ionen) über die Membran transportiert werden.<sup>69</sup>

Der dazu notwendige Verschiebestrom ist zeitabhängig:

$$I = C \frac{dU}{dt}$$

d.h. die Spannung der Membran reagiert auf das Ein- und Ausschalten eines Stroms ebenfalls mit einem exponentiellen Zeitverlauf, der sich asymptotisch der Maximalspannung annähert. Die Membran verzerrt also den Zeitverlauf eines angelegten (Stimulations-) Signals.

---

<sup>69</sup> Universität Stuttgart (2006)

Biologische Membranen verhalten sich daher wegen der relativ hohen Ionenpermeabilität wie eine Parallelschaltung von Widerstand und Kondensator. Aufgrund dieser Überlegungen lässt sich somit ein erstes vereinfachtes Ersatzschaltbild einer biologischen Membran aufzeichnen, das aber bereits alle wesentlichen Elemente (Lipidmembran und Transportproteine) elektrisch repräsentiert<sup>70</sup>.

### *Kabeleigenschaften der Membran*

Zellen besitzen darüber hinaus aber noch eine räumliche Ausdehnung, häufig mit langen dünnen Fortsätzen. Verknüpft man diese Eigenschaften mit dem hohen Widerstand einer Elektrolytlösung, so verhalten sich besonders die dünne Zellfortsätze (z.B. Axone oder Dendriten) wie ein Überseekabel in der Telegraphie. D.h. die Stärke eines an einem Ende eingespeisten Signals (Reizspannung) nimmt über die Länge  $x$  des Fortsatzes (= Kabels) exponentiell mit einer Längskonstanten  $l$  ab<sup>71</sup>.

Messung von Leitfähigkeiten/Widerständen mittels *Voltage-Clamp Technik*

Prinzip:

- Die Spannungselektrode misst am invertierenden Eingang des Operationsverstärkers das Membranpotential (Istwert)
- Der Verstärker vergleicht diesen Wert mit dem Klammerpotential (Sollwert) am nicht invertierenden Eingang. Ist dieser unterschiedlich, wird am Ausgang so lange Strom fließen, bis Ist- und Sollwert übereinstimmen.
- Das Membranpotential wird konstant gehalten (geklammert); dabei wird der benötigte Strom gemessen => Strom - Spannungswandler.

Der Rückkopplungsverstärker reagiert sehr schnell, damit lassen sich sehr schnelle Leitfähigkeitsänderungen wie z. B. während des Nervenaktionspotentials messen<sup>72</sup>.

## **A 2 Biochemische Grundlagen**

---

<sup>70</sup> Universität Stuttgart (2006)

<sup>71</sup> Universität Stuttgart (2006)

<sup>72</sup> Universität Stuttgart (2006)

*Proteine* sind aus Aminosäuren aufgebaute Makromoleküle und gehören zu den Grundbausteinen aller Zellen<sup>73</sup>. Sie sind Bestandteile der Biomembran und bilden spezielle Transportstrukturen, welche in Membranen eingelagert sind<sup>74</sup>.

*Elektrolyte* sind geladene Teilchen, die für die Aufrechterhaltung der Zellfunktionen wichtig sind. Die Konzentrationen im Extrazellulärraum unterscheidet sich deutlich von der Konzentration im Zellinneren<sup>75</sup>.

*Kalium* kommt in der Natur nur als Kation oder in Verbindungen vor, da es nur ein Außenelektron besitzt und dieses bereitwillig abgibt, um stabilere und energieärmere Energieniveaus zu erreichen<sup>76</sup>. Es ist das Hauptkation des Zellinnenraumes und bestimmt maßgeblich das Membranpotential<sup>77</sup>.

*Natrium* ist ein, wegen seiner Reaktionsfreudigkeit, nicht elementar vorkommendes Element und für die Osmoseregulation im Extrazellulärraum bzw. in der Zelle, sowie für den Aufbau der Potentialdifferenz an der Membran zuständig<sup>78</sup>.

### A 3 Mathematische Grundlagen

Es folgen einige Definitionen, die der Wiederholung und Erläuterung dienen, um ein besseres Verständnis für das Nachfolgende zu gewinnen.

Definition 1: *Isokline, Nullkline*:<sup>79</sup>

Sei

<sup>73</sup> Latscha H.- P./Kazmaier U. [u. a.] (2002)

<sup>74</sup> Meyer- Rogge S. / Meyer- Rogge K. (2005)

<sup>75</sup> Kreutzig, Thomas (2002)

<sup>76</sup> Latscha H.- P./Kazmaier U. [u. a.] (2002)

<sup>77</sup> Meyer- Rogge S. / Meyer- Rogge K. (2005)

<sup>78</sup> Kreutzig, Thomas (2002)

<sup>79</sup> Brouwer, Jens (2007)

$$\frac{du}{dt} = f(u, w)$$

$$\frac{dw}{dt} = g(u, w)$$

autonome (zeitunabhängige) Differentialgleichung erster Ordnung  
mit  $f$  und  $g$  stetig differenzierbar.

Für jede Konstante  $c$  heißen die Kurven

$$f(u, w) = c \quad \text{und} \quad g(u, w) = c \quad \text{Isoklinen.}$$

Isoklinen sind Hilfsmittel zur graphischen Integration, also zur zeichnerischen Bestimmung von Näherungslösungen einer Differentialgleichung, d. h. es sind Kurven gleicher Steigung der Lösung dieser Differentialgleichung.

Gilt  $f(u, w) = 0$  und  $g(u, w) = 0$  nennt man  $f$  und  $g$  *Nullklinen*.

Bemerkung: Der Schnittpunkt von Isoklinen ist ein stationärer Punkt,  
d. h. stationäre Lösung eines Gleichungssystems.<sup>80</sup>

---

<sup>80</sup> Brouwer, Jens (2007)

Definition 2: *Vektorfeld, kritischer Punkt (stabil, instabil)*<sup>81</sup>

Unter einem Feld versteht man im allgemeinen einen Raum, in dem jedem Punkt eine physikalische Größe zugeordnet wird.

Handelt es sich dabei um eine gerichtete Größe ( Vektor), so spricht man von einem Vektorfeld.

D. h. unter einem Vektorfeld  $v$  auf einer Menge  $\Gamma \subset \mathbb{R}^n$  versteht

man eine Abbildung, die jedem Punkt  $x \in \Gamma$  einen Vektor  $v(x)$

zuordnet,  $v: \Gamma \rightarrow \mathbb{R}^n$ .

Beispiele:

a) konstante Felder:

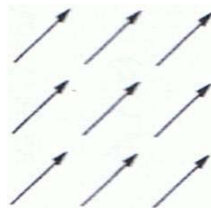


Abbildung XII: konstantes Feld<sup>41</sup>

b) Zentralfelder:

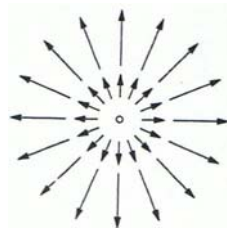


Abbildung XIII: Zentralfeld<sup>41</sup>

c) Rotationsfelder:

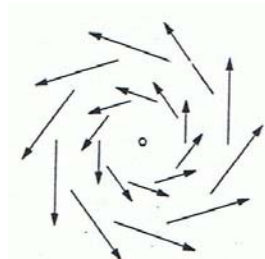


Abbildung XIV: Rotationsfeld<sup>41</sup>

<sup>81</sup> Königsberger, Konrad (2003)

<sup>82</sup> Brouwer, Jens (2007)

Definition 3: *kritischer Punkt*<sup>83</sup>

Ein *kritischer Punkt* (*Fixpunkt/ Gleichgewichtspunkt/ Ruhelage*) wird in der Theorie der dynamischen Systeme ein Punkt im Phasenraum bezeichnet, der das System nicht verlässt, sofern keine Störungen auf das System einwirken, d. h.

für  $\dot{x} = f(x, y)$  gilt:

$$f(x_0, y_0) = 0$$

Je nachdem, ob Trajektorien, die nahe an einem solchen Punkt liegen, angezogen oder abgestoßen werden, wird dieser als *stabil* oder *instabil* bezeichnet.

Definition 4: *Jacobimatrix*<sup>84</sup>

Sei  $f(x)$  eine stetig differenzierbare Funktion.

Die Matrix der sämtlichen ersten partiellen Ableitungen hat folgende Gestalt:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial f_m}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_m}{\partial x_n} \end{pmatrix}$$

und wird *Jacobimatrix* genannt.

Für zwei stetig differenzierbare Funktionen  $f(x, y)$  und  $g(x, y)$  hat J die folgende Gestalt:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}$$

Bemerkung: i) Die Jacobimatrix eines Vektorfeldes an einem gegebenen Punkt P ermöglicht Aussagen über lokale Eigenschaften in einer Umgebung von P.

ii) Das Verhalten des Vektorfeldes ist insbesondere in der Umgebung von kritischen Punkten interessant und lässt sich durch Eigenwerte der Jacobimatrix beschreiben.

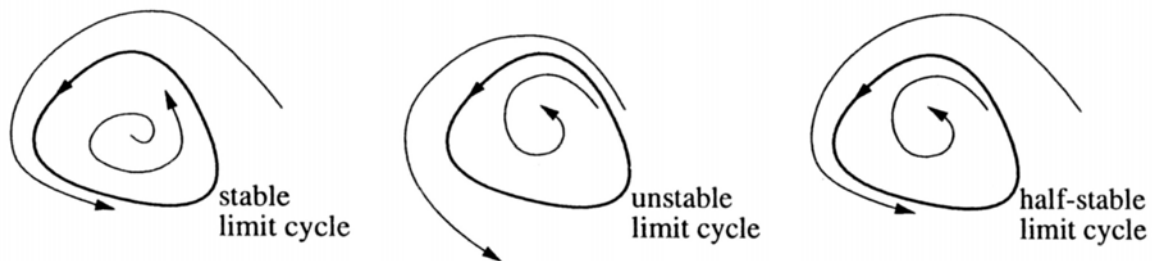
---

<sup>84</sup> Merzinger, G. / Wirth, T. (2006)

Definition 5: *Grenzzzyklus*<sup>85</sup>

Sei  $C$  eine isolierte, geschlossene Trajektorie, welche die Eigenschaft besitzt, dass alle anderen Trajektorien in der Nachbarschaft Spiralen sind, die sich in Richtung  $C$  winden, dann nennt man  $C$  einen *Grenzzzyklus*, welcher für  $t \rightarrow +\infty$  einen stabilen und für  $t \rightarrow -\infty$  einen instabilen Grenzzzyklus bilden.

Isoliert bedeutet, dass benachbarte Trajektorien nicht geschlossen sind und sich entweder spiralförmig auf den Grenzzzyklus zu bewegen oder sich entfernen.

Abbildung XIVa: Arten von Grenzzyklen<sup>86</sup>

---

<sup>85</sup> Ulbig, Andreas 2005

<sup>86</sup> Ulbig, Andreas (2005)

*Satz von Hartman- Grobman, Theorem von Poincaré- Bendixson*

Um Aussagen über Phasendiagramme linearisierter Systeme treffen zu können, betrachtet man die Eigenschaften der Umgebungen von Fixpunkten.

Dabei verwendet man den folgenden Satz.

*Satz von Hartman- Grobman*<sup>87</sup>

Sei  $\dot{x} = f(x)$  ein nichtlineares System und  $f$  eine Funktion, die in der Umgebung des stationären Punktes  $x_0$  stetig differenzierbar ist.

Weiterhin bezeichne  $\dot{y} = J \cdot y$  ein lineares System, welches durch Linearisierung von  $\dot{x} = f(x)$  entsteht, wobei  $J$  die Jacobimatrix sei.

Falls  $J$  keine Eigenwerte mit Realteil Null besitzt, so sind die Phasendiagramme von  $\dot{x} = f(x)$  in  $x_0$  und  $\dot{y} = J \cdot y$  in  $0$  qualitativ äquivalent.

Beweis des Satzes entfällt! Siehe Literatur!

Um Aussagen über periodisch wiederkehrenden Bahnen machen zu können, wäre es sinnvoll, Grenzmengen für dynamische Systeme bestimmen zu können oder zumindest eine qualitative Aussage über die Gestalt dieser Mengen zu treffen.

Da es für allgemeine Systeme oftmals sehr schwierig ist, solche Grenzmengen bzw. zutreffende Aussagen zu finden, folgen hierzu keine weiteren Erläuterungen.

Für planare Systeme existiert jedoch eine Klassifizierung, die das Verhalten von Bahnkurven dynamischer Systeme beschreibt und auf Henri Poincaré und Ivar Otto Bendixson zurückgeht.

Von ihnen wurde ein Modell für periodische Bewegungen entwickelt, welche strukturstabil sind, d. h. kleine Parameteränderungen führen nicht zu qualitativen Veränderungen des Systemverhaltens und zerstören nicht den periodischen Charakter der Bewegungen.

---

<sup>87</sup> Wegert, E. (ohne Jahr)

*Theorem von Poincaré- Bendixson*<sup>88</sup>

Sei  $F$  ein zweidimensionales dynamisches System,  
 $C$  Trajektorie (Bahnkurve) von  $F$ ,  
 $f(x, y)$ ,  $g(x, y)$  stetig differenzierbare Funktionen von  $x, y$  und  
 $M$  eine abgeschlossene, beschränkte, positiv invariante Teilmenge  
eines Phasenraumes, welche einen instabilen (abstoßenden) Fixpunkt  
enthält.

Dann existiert eine periodische Lösung in  $M$ , wobei  $C$  innerhalb von  $M$   
verbleibt und entweder ein Grenzyklus ist oder sich einem  
solchen annähert.

Beweis entfällt! (siehe Literatur)

*Techniken zur Stabilitätsanalyse und qualitative Aussagen des Modells*Vorgehen bei Stabilitätsanalyse von Fixpunkten linearer Systeme:

1. Bestimmung aller benötigten partiellen Ableitungen
2. Aufstellen der Jacobimatrix

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{pmatrix}$$

und der Jacobideterminante:

---

<sup>88</sup> Robinson, J. C. (2004)

$$|J| = \begin{vmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{vmatrix}$$

Bemerkung: Voraussetzungen für Instabilität eines stationären Punktes

sind: i) spur (J) > 0

ii) det (J) > 0

3. Berechnung der Eigenwerte:

$$|J - \lambda \cdot I| = \begin{vmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} - \lambda & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} - \lambda \end{vmatrix} = \left( \frac{\partial f}{\partial x} - \lambda \right) \left( \frac{\partial g}{\partial y} - \lambda \right) - \left( \frac{\partial f}{\partial y} \cdot \frac{\partial g}{\partial x} \right) = 0$$

4. Auswertung der Ergebnisse unter Beachtung der folgenden

Fälle<sup>89</sup>:

- EW reell und positiv => Wegströmen vom Fixpunkt  
=> instabiler(abstoßender) Punkt

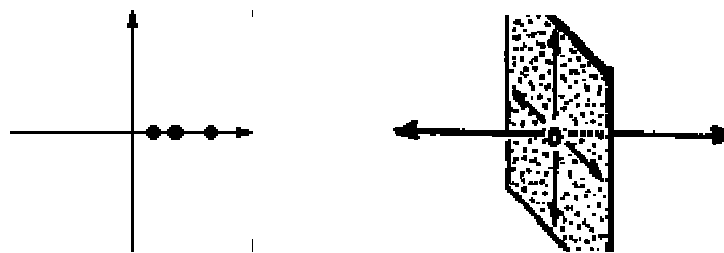


Abbildung XV: reelle und positive EW (links) und abstoßender Punkt (rechts)<sup>90</sup>

- EW reell und negativ => Hinströmen zum Fixpunkt  
=> stabiler(anziehender) Punkt

<sup>89</sup> TU Wien (1995)

<sup>90</sup> TU Wien (1995)

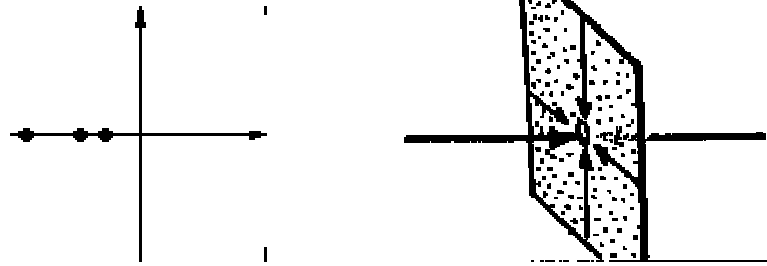


Abbildung XVI: reelle und negative EW (links) und anziehender Punkt (rechts)<sup>91</sup>

- EW reell positiv und negativ => Sattelpunkt

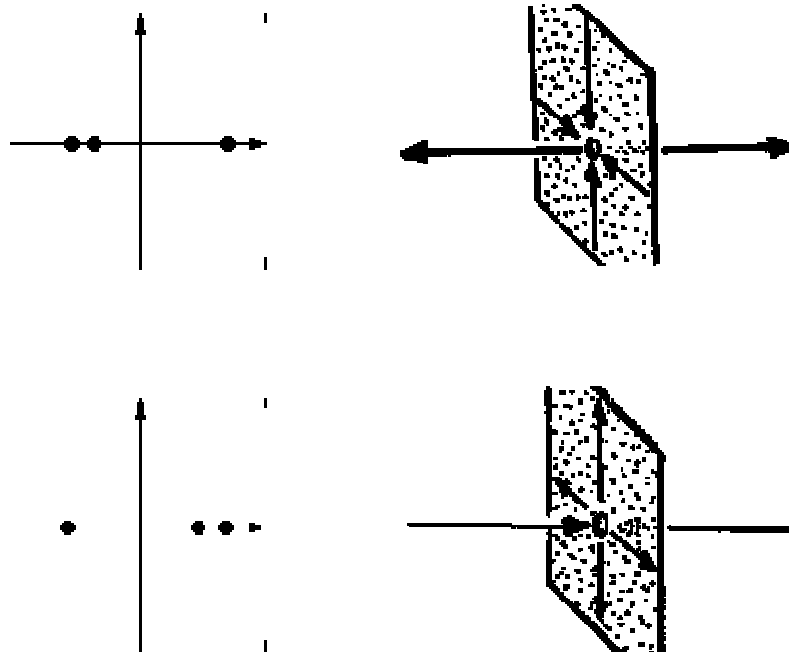


Abbildung XVII: reell positive und negative EW (oben und unten links) und Sattelpunkt (rechts)<sup>92</sup>

- komplex- konjugierte EW mit Realteil  $\neq 0$ :

- Realteil positiv => Wegströmen+ Rotationsbewegung  
=> instabiler(abstoßender) Punkt

<sup>91</sup> TU Wien (1995)

<sup>92</sup> TU Wien (1995)

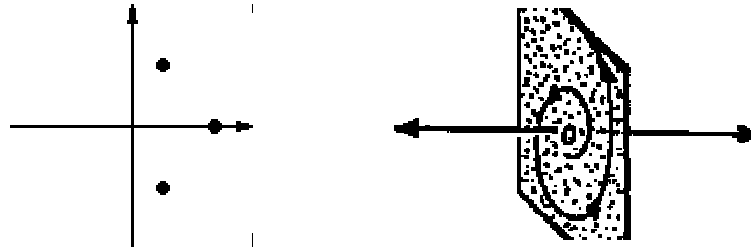


Abbildung XVIII: komplex- konjugierte EW mit Realteil  $\neq 0$  und Imaginärteil positiv (links) und abstoßender Strudel (rechts)<sup>93</sup>

- Realteil negativ  $\Rightarrow$  Hinströmen+ Rotationsbewegung
- $\Rightarrow$  stabiler (anziehender) Punkt

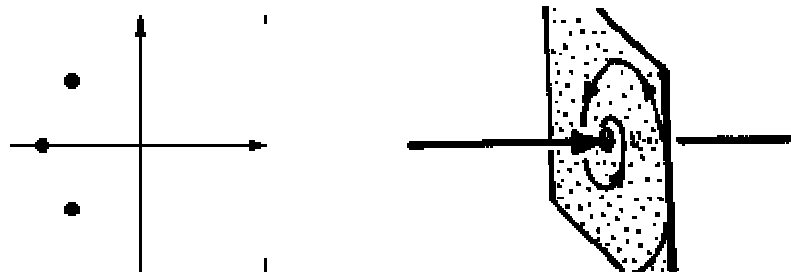


Abbildung XIX: : komplex- konjugierte EW mit Realteil  $\neq 0$  und Imaginärteil negativ (links) und anziehender Strudel (rechts)<sup>94</sup>

- komplex- konjugierte EW mit Realteil = 0:  
 $\Rightarrow$  konzentrisch- elliptische Trajektorien

Zusammenfassung der Fälle:

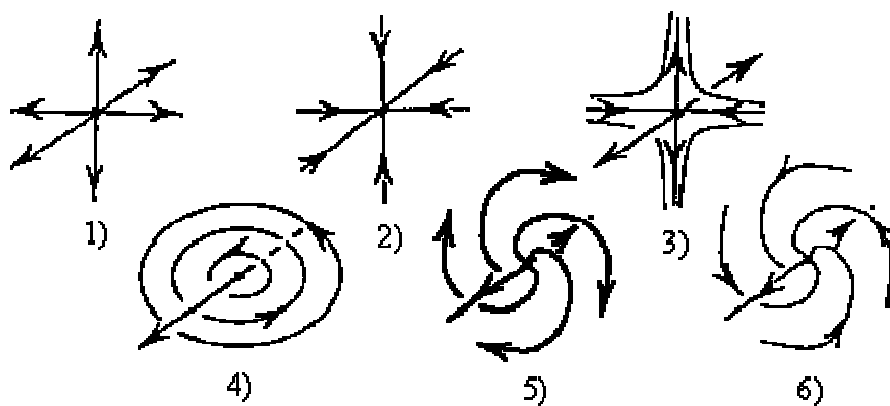


Abbildung XX: 1- abstoßend; 2- anziehend; 3- Sattelpunkt; 4- konzentrisch- elliptische Trajektorien; 5- wegströmende Spirale; 6- hinströmende Spirale<sup>95</sup>

<sup>93</sup> TU Wien (1995)

<sup>94</sup> TU Wien (1995)

Vorgehen bei Stabilitätsanalyse von Fixpunkten nichtlinearer Systeme:

1. Bestimmung der stationären Punkte, d. h. der Lösungen des Systems

2. Linearisierung über dem stationären Punkt, d. h.

a) Bestimmung aller ersten partiellen Ableitungen des Systems

b) Aufstellen der Jacobimatrix bezüglich des stationären Punktes  $(x_0, y_0)$ :

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \\ \frac{\partial g}{\partial x}(x_0, y_0) & \frac{\partial g}{\partial y}(x_0, y_0) \end{pmatrix}$$

c) Aufstellen des neuen linearen Systems, welches aus den Elementen der Jacobimatrix besteht.

d) Bestimmung der Eigenwerte durch Berechnung der Jacobideterminante:

$$|J - \lambda \cdot I| = \begin{vmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} - \lambda & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} - \lambda \end{vmatrix} = \left( \frac{\partial f}{\partial x} - \lambda \right) \left( \frac{\partial g}{\partial y} - \lambda \right) - \left( \frac{\partial f}{\partial y} \cdot \frac{\partial g}{\partial x} \right) = 0$$

e) Analyse der Eigenwerte: siehe Vorgehen bei Stabilitätsanalyse von Fixpunkten linearer Systeme

f) Betrachtung der Phasendiagramme unter Verwendung des Satzes von Hartman- Grobman

- g) Anwendung des Theorems von Poincaré- Bendixson um  
Aussagen über Grenzmengen treffen zu können

#### **A 4 Warum Nervenzellen schneller arbeiten als die Theorie erlaubt**

Göttinger und Bochumer Wissenschaftler finden Hinweise auf neuen Mechanismus, mit dem unsere Nervenzellen in der Lage sind, Signale zu filtern und selektiv weiterzuleiten

Bekanntlich kommunizieren Nervenzellen untereinander, indem sie kurze elektrische Impulse aussenden und empfangen. Seit einiger Zeit ist klar geworden, dass die meisten dieser Signale im lebenden Gehirn unbeantwortet bleiben. In jeder Sekunde empfängt eine typische Zelle der Großhirnrinde Tausende Signale von anderen Nervenzellen. Sie entschließt sich aber in der gleichen Zeit nur selten - oft nicht mehr als ein Dutzend mal - selbst einen Impuls auszusenden. Mit bisher nicht gekannter Genauigkeit haben jetzt Max-Planck-Forscher des Max-Planck-Instituts für Dynamik und Selbstorganisation und des Bernstein Center for Computational Neuroscience in Göttingen zusammen mit dem Neurophysiologen Maxim Volgushev der Ruhr-Universität Bochum analysiert, nach welchen Regeln Nervenzellen in der Großhirnrinde sich dazu entschließen, Nervenimpulse auszusenden. Erstaunlicherweise fanden sie, dass die hohe Flexibilität und Geschwindigkeit, mit der diese Zellen arbeiten, nicht mit dem bisherigen zentralen Modell der Neurophysiologie, dem Hodgkin-Huxley-Modell, zu erklären ist. Nach ihren Erkenntnissen arbeiten die Natriumkanäle, die sich während eines Nervenimpulses in der Zellmembran öffnen, nicht wie bislang angenommen, unabhängig voneinander, sondern scheinen sich beim Öffnungsvorgang gegenseitig zu unterstützen. Dieser neuartige Mechanismus kann den Zellen dabei zu helfen, schnellveränderliche Signale weiterzuleiten und langsame Signale zu unterdrücken. (Nature, Volume 440, Number 7087, 2006) Jede lebende Zelle hält über ihrer Zellmembran eine elektrische Spannungsdifferenz aufrecht. Nervenzellen zeichnen sich vor anderen Zellen dadurch aus, dass sie diese Spannungsdifferenz zum Verarbeiten und Weiterleiten von Nachrichten nutzen. Erhält eine Nervenzelle einen starken Reiz, dann kommt es zu einer Umkehrung der elektrischen Spannung über der Zellmembran. Dieses "Aktionspotential" breitet sich an den langen Fortsätzen der Zelle mit hoher Geschwindigkeit aus, an deren Ende das Signal an andere Nervenzellen übertragen wird. Wie ein solches Aktionspotential entsteht, wurde im Jahre 1952 von Alan Lloyd Hodgkin und Andrew Fielding Huxley anhand von Messungen an Neuronen des Tintenfisches in einem mathematischen Modell beschrieben. Das Hodgkin-Huxley-Modell, für das die Wissenschaftler später mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurden, dient seitdem zur Er-

klärung von Signalprozessen in allen Neuronen.

Nach dem Hodgkin-Huxley-Modell wird ein Aktionspotential ausgelöst, wenn sich die elektrische Spannung über der Membran der Nervenzelle bis zu einem gewissen Schwellenwert verändert. Bestimmte Natriumkanäle reagieren auf diese Spannungsveränderung, öffnen sich und lösen dadurch eine lawinenartige Reaktion aus. Durch die geöffneten Kanäle strömen positiv geladene Natriumionen in die Zelle, was zur weiteren Verschiebung des Membranpotentials und der Öffnung weiterer Natriumkanäle führt. Der Schwellenwert und auch die Schnelligkeit, mit der ein Aktionspotential entsteht, variieren dabei von Zelle zu Zelle - für eine einzelne Zelle sind diese Parameter aber durch die Eigenschaften ihrer Natriumkanäle weitgehend festgelegt.

Ein interdisziplinäres Team von Physikern und Neurophysiologen vom Göttinger Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation und der Ruhr-Universität Bochum hat nun die Schnelligkeit und den Schwellenwert von Aktionspotentialen in Nervenzellen der Großhirnrinde des Säugergehirns genauer untersucht. Sie konnten zeigen, dass hier Aktionspotentiale sehr sprunghaft einsetzen. Obwohl ein einzelnes Aktionspotential gut eine Millisekunde andauert, setzt ein starker Natriumeinstrom bereits in den ersten 200 Mikrosekunden ein. Die Natriumkanäle scheinen sich demnach fast gleichzeitig zu öffnen, so dass Natriumionen sehr schnell und in großen Mengen in die Zelle strömen können. Gleichzeitig aber fanden die Forscher in ihren Messungen, dass die Schwellenwerte, bei denen die Aktionspotentiale einsetzen, sehr variabel sind.

Um zu verstehen wodurch dieses ungewöhnliche Verhalten zustande kommt versuchten die Wissenschaftler zunächst das Verhalten der Zellen in Computersimulationen des Hodgkin-Huxley-Modells nachzubilden. Dabei stellte sich zu ihrer Überraschung heraus, dass eine hohe Variabilität beim Schwellenwert und ein sprunghafter Anstieg des Aktionspotentials im Rahmen dieses Modells nicht zu vereinen sind. Die beiden Eigenschaften verhalten sich in dem Modell wie die beiden Seiten einer Wippe. Setzt man eine hohe Variabilität beim Schwellenwert an, so verlangt das Modell eine niedrige Schnelligkeit beim Einsetzen des Aktionspotentials. Fordert man eine hohe Schnelligkeit, ist die Variabilität des Schwellenwerts gering.

Um das beobachtete Verhalten der Nervenzellen dennoch in Computersimulationen nachbilden zu können, postulierten Wolf und seine Kollegen einen neuen Mechanismus, der erklärt, wie sich

Natriumkanäle zwar nicht immer bei dem gleichen Schwellenwert, aber dennoch fast synchron öffnen. Öffnet sich ein Natriumkanal, so beeinflusst das nach dem neuen Modell andere Natriumkanäle in der direkten Nachbarschaft - die Kanäle öffnen "kooperativ" und nicht - wie nach Hodgkin-Huxley - unabhängig voneinander und ausschließlich in Abhängigkeit von der Spannung über der Membran. Um diese Hypothese zu testen, nutzten die Wissenschaftler einen Trick: Wenn es gelänge, den kooperativen Mechanismus messbar zu unterbinden, so wäre das ein gutes Argument für seine Existenz. Das erreichten sie, indem sie mit dem Nervengift Tetrodotoxin einen Teil der Natriumkanäle blockierten, so dass die noch funktionsfähigen Kanäle so weit in der Membran verstreut lagen, dass sie nicht mehr kooperieren konnten. Die in solchen Experimenten beobachteten Aktionspotentiale wiesen wie erwartet eine weit langsamere Dynamik auf.

In weiteren Untersuchungen konnten die Forscher zeigen, dass die Zellen diesen neuartigen Mechanismus wahrscheinlich verwenden, um zwischen den empfangenen Signalen zu differenzieren und nur auf bestimmte zu antworten. "Die Zellen funktionieren wie ein Hochpassfilter", so fasst Bjoern Naundorf die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammen, "schnelle Signale werden gut weitergeleitet, langsame Signale werden unterdrückt." Die beiden Aspekte der Aktionspotentialauslösung spielen dabei unterschiedliche Rollen. Die große Variabilität der Schwellenpotentiale ermöglicht es den Zellen, langsam einsetzende Reize zu ignorieren. Sie erhöhen dann fortlaufend ihre Schwelle, so dass in vielen Fällen gar kein Impuls ausgelöst wird. Die schnelle Auslösung der Aktionspotentiale dagegen hilft den Zellen schnell veränderliche Signale auch mit hoher Präzision weiterzugeben. Nach dem Hodgkin-Huxley-Modell wären sie hierzu aber gar nicht in der Lage.

"Viele Wissenschaftler - uns eingeschlossen - sahen das Hodgkin-Huxley-Modell bislang gar nicht mehr als Hypothese an, sondern glaubten, dass es im Prinzip auf alle Neurone anwendbar ist", sagt Fred Wolf, der die Untersuchungen am Göttinger Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation leitete. Dass dem nicht so ist, haben er und seine Kollegen nun gezeigt. Die bessere Hirnleistung von höheren Tieren, wie Katzen oder auch Menschen, gegenüber Tintenfischen oder auch Schnecken, ist nach ihren Ergebnissen nicht nur auf die höhere Zahl der Neurone in den Gehirnen dieser Tiere zurückzuführen, sondern eben auch auf die Art und Weise, wie die Neurone Signale verarbeiten. Vermutlich nutzen sie dafür molekulare Mechanismen, die niederen Tieren nicht zur Verfügung stehen.

