



Elektrische eigenschappen van zenuwweefsel

A.L. Hodgkin & A.F. Huxley. A Quantitative Description of Membrane Current and its application to Conduction and Excitation in Nerve. *Journal of Physiology*, 117 (1952) 500-544

In 1952 verschenen van de hand van Alan Hodgkin en Andrew Huxley verschillende artikelen over de elektrische eigenschappen van een reuze-axon (reuze-zenuwuitloper) van de pijlinktvis en het theoretisch model dat deze eigenschappen kon verklaren. Belangrijk hierbij was hoe de lading, bij elektrische excitatie van de zenuwcel, zich door het axon voortplantte. In verband met de beperkte technische mogelijkheden in die tijd kon dat alleen gemeten worden aan deze reuze-axonen (diameter van 0,5-1 mm).

Een zenuwcel of neuron heeft één of meerdere uitlopers die signalen ontvangen, de dendrieten, en één uitloper die informatie doorgeeft aan andere cellen, het axon. Net als andere dierlijke cellen hebben zenuwcellen in rust een hoge concentratie K^+ en een lage concentratie Na^+ in de cel, vergeleken met daarbuiten. Door een onevenwichtige verdeling van positieve en negatieve ionen aan weerszijden van het membraan ontstaat een rustpotential. De gemeten potentiaal aan de binnenkant van het membraan is tussen -50 en -70 mV, iets lager dan de waarde die met de wet

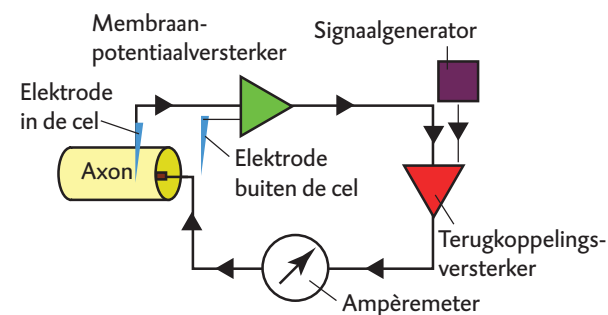
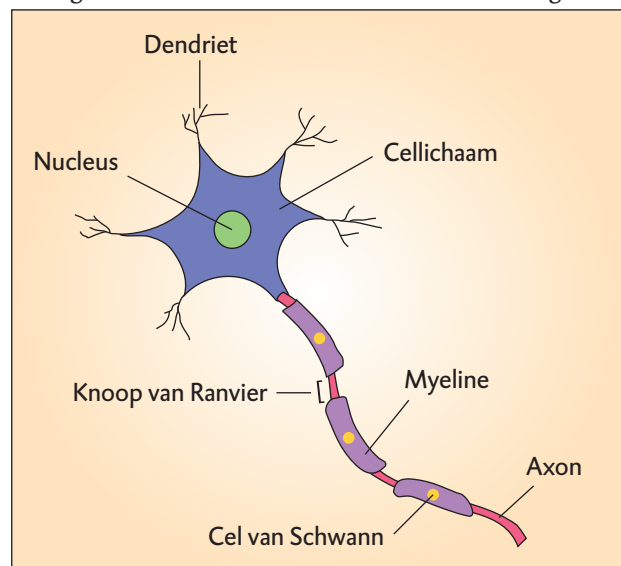
van Nernst te berekenen is bij de gemeten Na^+ - en K^+ -concentraties binnen en buiten de cel. Dit verschil kan verklaard worden door complexe fysiologische omstandigheden in en om de cel (zie [1] voor mooie uitleg).

In vervollexperimenten in 1949 hadden Hodgkin en Katz verder aangetoond dat de snelheid waarmee de potentiaal in het axon van de pijlinktvis steeg bij het toedienen van een elektrische prikkel afhankelijk was van de Na^+ -concentratie buiten de cel: hoe minder Na^+ , des te langzamer de potentiaal toenam. Het bijzondere van het experiment was dat de negatieve rustpotential, bij voldoende Na^+ na elektrische stimulatie toenam van -70 mV naar meer dan 0 volt. Men had verwacht dat de spanning over het membraan nul zou worden. Aangezien dit niet gebeurde was de conclusie dat er plotseling transport van Na^+ over het membraan plaatsvond en wel de cel in. De impedantie over het membraan veranderde dus op een niet-lineaire wijze. Ook de K^+ -concentratie in de cel veranderde op niet-lineaire wijze. Nadat het membraan door het binnenlaten van Na^+ al enigszins gedepolariseerd was,

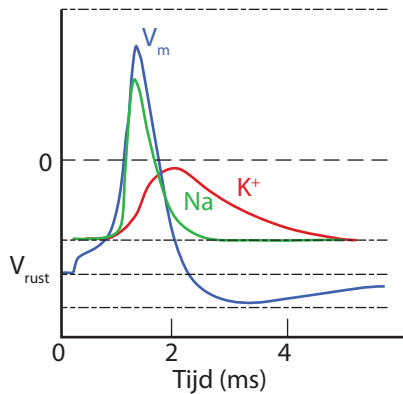
dit resulteerde in een kortdurende depolarisatie van de cel gevolgd door een langzamere (exponentiële) terugval naar het oorspronkelijk rustpotentialniveau: de repolarisatie.

Dit proces werd experimenteel aangetoond door gebruik te maken van de zogenaamde *voltage-clamp*-methode. Doordat de zenuwuitlopers van de pijlinktvis een grote diameter hebben, kon daar een draad in aangebracht worden. Het principe van de *voltage-clamp* (figuur 1) houdt in dat, nadat met een signaalgenerator (paars) een kortdurende instantane potentiaalverandering over het membraan is aangebracht, een elektronisch circuit via een terugkoppeling (rood) zoveel compenserende stroom over het membraan legt dat de potentiaal over het membraan constant blijft. Hierdoor is voor iedere vast ingestelde potentiaal de ionenstroom te meten. Met behulp van bepaalde chemische stoffen kon selectief de permeabiliteit voor Na^+ en K^+ worden geblokkeerd zodat beide processen afzonderlijk konden worden bestudeerd (figuur 2).

De experimenten leidden tot een model dat via een elektrisch analogon (figuur 3) kon worden doorgerekend. Niet-lineaire potentiaalveranderingen over het membraan werden tenslotte beschreven met een stelsel lineaire differentiaalvergelijkingen, waarbij de coëfficiën-



Figuur 1 Schematische voorstelling van *voltage-clamp*-experiment.



Figuur 2 Verloop van de conductiviteit van natrium (groen) en kalium (rood) en samengestelde (blauw) potentiaal bij depolarisatie van het celmembraan.

ten voor de elektrische geleidbaarheid niet-lineair veranderen, met dien verstande dat deze alleen afhankelijk zijn van de spanning over het membraan. Om het geleidbaarheidsgedrag in zijn geheel te verklaren moest ook nog een membraan capaciteit en een constante lekstroom over het membraan worden aangebracht (figuur 3). Het stelsel niet-lineaire differentiaalvergelijkingen werd met een handrekenmachientje doorge-rekend en het resultaat bleek het geme-ten gedrag zeer goed te voorspellen.

In feite beschreven Hodgkin en Huxley de zogenaamde 'spanningsafhankelijke ionkanalen', alhoewel het bestaan ervan pas later werd aangetoond (figuur 4). Deze kanalen zijn membraaneiwitten. Ze bezitten sluisdeurtjes die openen en sluiten afhankelijk van de spanning over het membraan. Er blijken naast na-trium- en kaliumkanalen nog veel meer sluisdeur-eiwitten te zijn, maar dat is te veelomvattend om nu uitgebreid op in te gaan. De gemeten potentiaal bleek later een samengestelde gemiddelde poten-tiaal te zijn van talrijke kanalen die niet alle synchroon openen.

Na het vaststellen van de geleidbaarheid van membranen van axonen, was de

stap naar de geleiding over een zenuw niet zo moeilijk meer. Na excitatie van het axon volgt een depolarisatiegolf van het openen van de natriumkanalen, met daar achter aan de repolarisatiegolf van het openen van de kaliumkanalen en tenslotte het sluiten van alle kanalen (zie figuur 5). Doordat de de natrium-kanalen sneller open gaan dan de kaliumkanalen, loopt de zenuw-excitatie altijd maar één kant op met een snelheid van een paar meter per seconde.

In de meeste ge-wervelde dieren hebben axonen een omhulsel van myeline. Hier-door hebben ze een veel grotere geleidingssnel-heid (40-70 m/s). De myelinesche-de werkt als een sterke elektrische isolator voor het

zenuwmembraan. Hierdoor lekt alleen op regelmatig van elkaar gelegen af-standen, op de plaats van de zogeheten knopen van Ranvier, lading weg van het axon. Hier is het myeline niet aanwezig en daar vindt wel uitwisseling van ionen via de ionkanalen plaats. Depolarisatie en repolarisatie ter plekke van de knoop

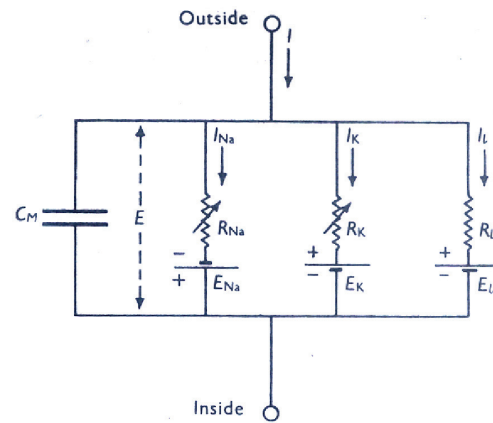
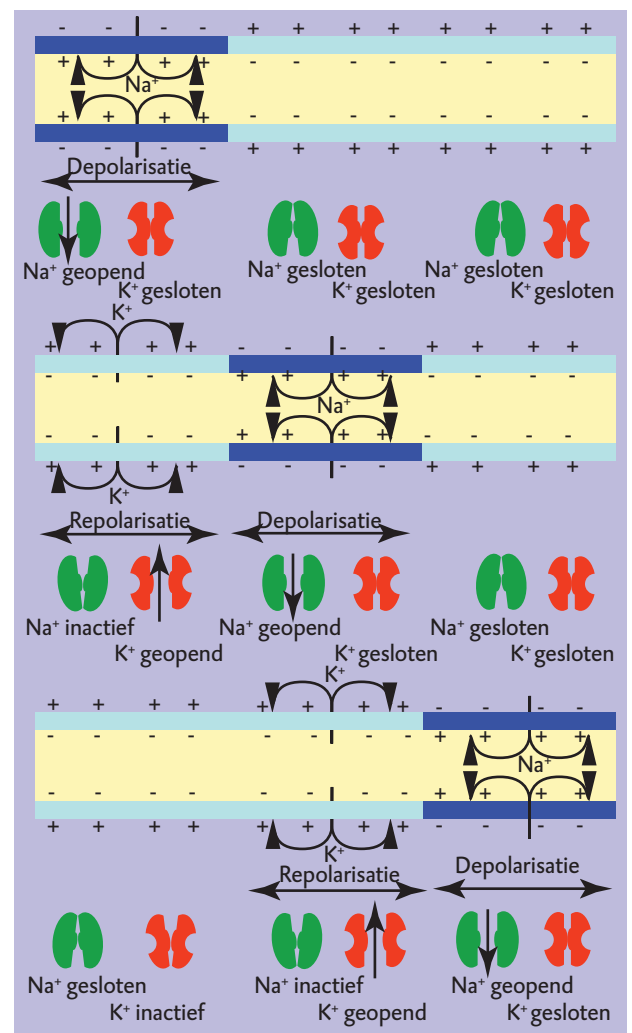
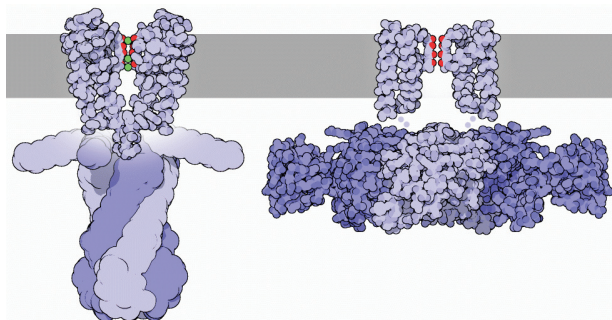


Fig. 1. Electrical circuit representing membrane. $R_{Na} = 1/g_{Na}$; $R_K = 1/g_K$; $R_l = 1/\bar{g}_l$. R_{Na} and R_K vary with time and membrane potential; the other components are constant.

Figuur 3 Figuur uit een publicatie van Hodgkin en Huxley in 1952.



Figuur 5 Opeenvolgend openen (donkerblauw) van natrium-kanalen (groen) en kaliumkanalen (rood). De intra- en extracellulaire potentiaal over de membraanwand van het axon staat aangegeven met plusjes en minnetjes.



Figuur 4 Polypeptide subeenheid (ionkanaal) ingebed in de fosfoli-pide dubbellaag waaruit het celmembraan bestaat. Links is het kanaal gesloten, rechts is het kanaal geopend.

van Ranvier leidt ook weer tot een activatiegolf maar nu volgens het principe van sprongsgewijze geleiding, van de ene knoop naar de andere, waardoor geleiding veel sneller is (figuur 6).

De ionkanalen zelf werden pas een twintigtal jaren ontdekt door isolatie van een enkel kanaal met de *patch-clamp*-techniek. Daarmee werd het instantane openen en sluiten van een enkel kanaal aangetoond. Ook werd later duidelijk dat de natrium- en kaliumstroom tijdens de rusttoestand verzorgd wordt door een natrium-kaliumpomp.

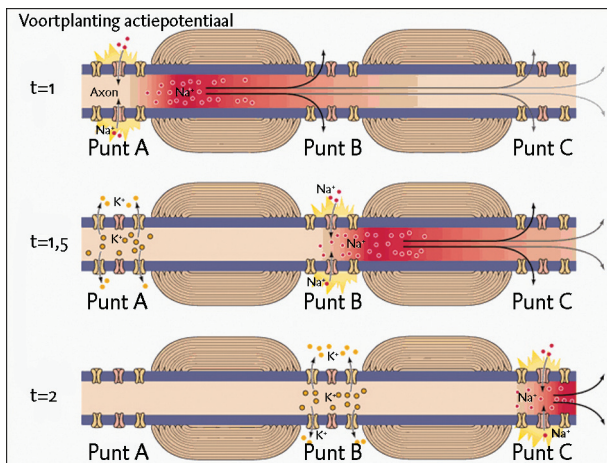
Hodgkin en Huxley ontvingen in 1963 de Nobelprijs voor Fysiologie. Hun werk heeft vergaande consequenties gehad voor het verdere denken over membraandynamica en de elektrische eigenschappen van neuronen en hun axonen. Ook was het mogelijk om met behulp van de door hen voorgestelde wiskundige vergelijkingen dit elektrisch gedrag

kwantitatief te modelleren en simuleren. Onder tussen is duidelijk geworden dat de aan- of afwezigheid van bepaalde ionkanalen niet alleen bepalend is voor het elektrisch gedrag van een enkele zenuw, maar ook een elementair aspect is van het functioneren van onze hersenen als geheel.

Lo Bour

Referenties

- 1 www.medicalcomputing.net/action_potentials.html#The_Nernst_Equation.



Figuur 6 Elektrische activatie van een axon, omgeven door myeline, ter plekke van de knopen van Ranvier. Sprongsgewijze voortplanting van de potentiaal is weer gegeven door het tonen van de activatie op drie verschillende tijdstippen. Natriumionen verplaatsen zich door het axon, waardoor versnelde geleiding plaatsvindt. A: rustpotentiaal; B: repolarisatie; C: depolarisatie.

Boekbespreking



Medisch compendium

Op de site www.biomedicalphysics.org/images/CompenMedPhysweb.pdf is een compendium beschikbaar waarin vanuit een fysisch perspectief het werkingsprincipe van ongeveer 100 methoden, technieken en apparaten worden beschreven die in de medische praktijk worden gebruikt. Het compendium bestaat uit 180 hoofdstukken en is onderverdeeld in 12 secties zoals biomechanica, transport, gassen, licht, straling, geluid, optica en electriciteit.

Hoofdstukken zijn gewoonlijk onderverdeeld in 3 gedeelten; het eerste gedeelte *Principle*, het tweede *Application* en het derde *More Info*. Bij het niveau van het compendium is rekening gehouden met de verschillende doelgroepen binnen de medische zorg maar het boek is met name bedoeld voor onder andere studenten in de geneeskunde, medische biologie, technische geneeskunde en biomedische technologie. Maar ook voor klinici, paramedici en technici kan er zeer nuttige informatie instaan.

Het boek is een echt naslagwerk en de index speelt daarbij natuurlijk een belangrijke rol. Ondanks dat veel tek-

sten, figuren en tabellen zijn overgenomen uit tekstboeken, biomedische tijdschriften en Wikipedia is het toch de moeite waard de medisch fysische informatie uit de verschillende bronnen in een enkel document bij elkaar te hebben. De kennis is daardoor niet fragmentarisch en er kunnen veel gemakkelijker verbanden worden gelegd. Bovendien heeft de auteur de tekst van te voren gecontroleerd op onjuistheden en hij geeft aan dat eventuele incorrectheden aan hem doorgegeven kunnen worden.

Alle begrippen en/of vaktermen uit de medische fysica staan duidelijk vermeld en zijn correct gedefinieerd. Definities van verschillende grootheden en begrippen worden ook regelmatig met formules uitgelegd. Verder is er een hele lijst opgenomen van gebruikte SI-eenheden, symbolen, constanten en variabelen. Wel beperkt de tekst zich tot de echte basisbegrippen en gaat niet heel specialistisch in op de stof. Daarentegen beperkt de auteur zich soms niet alleen tot de inhoud van de stof maar doet ook kwalitatieve uitspraken over het nut van bepaalde technieken (zoals bij functionele MRI)

of geeft een oordeel over bijvoorbeeld het risico van het gebruik van GSMs. Alhoewel argumentatie plaatsvindt op grond van bestaande concepten en/of onderzoeken, wordt niet gereferereerd naar studies die op dit gebied hebben plaats gevonden. Als zodanig ontbreekt vrij regelmatig een uitgebreide bronvermelding of literatuurlijst. De kwaliteit van de figuren laat soms te wensen over en zijn dan van lage resolutie. Ze zijn overgenomen uit andere bronnen en waarschijnlijk zo van het net 'geplukt'. Wel zijn de figuren illustratief en functioneel.

Samenvattend is het compendium een prachtig naslagwerk voor eenieder die zich bezig houdt met medische fysica en is verder onderhevig aan continue verandering en verbetering. Ook voor de onderwerpen die in dit themanummer staan kan de nodige achtergrond informatie of basiskennis worden gehaald uit Nico Schellart's "*Compendium of Medical Physics, Medical Technology and Biophysics*". Het boek is echter jammer genoeg alleen elektronisch verkrijgbaar; is er misschien niet een drukker te interesseren voor dit e-boek?

Lo Bour