

Maša Skelin Klemen¹

Prevajanje akcijskega potenciala po živčnem vlaknu

Conduction of the Action Potential Along the Nerve Fiber

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akcijski potencial, hitrost prevajanja, mielinizacija, dolžinska konstanta, časovna konstanta

Osnovna naloga aksonov, ki lahko v dolžino merijo tudi več kot en meter, je prenos informacije na daljše razdalje. Dražljaj sproži tok ionov preko membrane, kar povzroči spremembo v membranskem potencialu. Ta se ne zgodi samo na mestu toka ionov preko membrane, temveč tudi na bolj oddaljenih mestih na membrani. Temu pravimo pasivno oz. elektrotonično širjenje potenciala. Vendar sprememba potenciala na bolj oddaljenem mestu po amplitudi ni enaka spremembi potenciala na mestu nastanka dražljaja, temveč ta eksponentno pada z razdaljo od mesta nastanka električnega toka. Kako hiter je ta padec, je odvisno od električnih lastnosti živčnega vlakna. Izkaže se, da živčna vlakna večjega premera hitreje prenašajo informacijo in da k hitrejšemu prenosu prispeva tudi izolacija živčnega vlakna v obliki mielinizacije. Pri ljudeh z demielinizacijskimi boleznimi, kot je npr. multipla skleroza, je prevajanje dražljajev upočasnjeno. Ker je za nastanek in prenos dražljaja po živčnem vlaknu ključno odpiranje napetostno odvisnih kanalov, lahko s farmakološko blokado teh kanalov prekinemo prevajanje dražljaja. Na tem mehanizmu temelji delovanje lokalnih anestetikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: action potential, conduction velocity, myelination, length constant, time constant

The primary role of axons, which can be more than one meter long, is the propagation of signals over a long distance. Stimulus triggers ion flow through the membrane causing change in membrane potential. This does not happen only at the point of the stimulus but also at the adjacent sections of the membrane, which is called passive or electrotonic potential. The amplitude of the membrane potential change at a more distant site is not the same as at the site of the stimulus, but decreases with distance. The rate of amplitude decline depends on the electrical properties of the nerve fiber. It turns out that nerve fibers of larger diameter have higher conduction velocity. Furthermore, insulation of nerve fibers by myelination also contributes to faster transmission. In humans with demyelinating diseases, such as multiple sclerosis, the conduction velocity is decreased. Since voltage-dependent ion channels are crucial for the generation and propagation of stimulus, the pharmacological blockage of these channels can interrupt the propagation of the stimulus, which is the mode of action of local anaesthetics.

¹ Doc. dr. Maša Skelin Klemen, dr. vet. med., Inštitut za fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Mariboru, Taborska ulica 8, 2000 Maribor; masa.skelin@um.si

UVOD

Kadar kot odgovor na dražljaj nastane posinaptični, receptorski ali akcijski potencial (AP), se napetost na membrani (V_m) stalno spreminja. Kaj določa hitrost spremembe potenciala in kako se ta sprememba širi po živčnem vlaknu? Ali kratkotrajen tok ionov enake amplitude preko membrane zmeraj povzroči enako spremembo v potencialu, neodvisno od velikosti celice? To je nekaj vprašanj, na katera bomo poskušali odgovoriti v tem članku.

CELIČNA MEMBRANA KOT UPORNIK IN KONDENZATOR

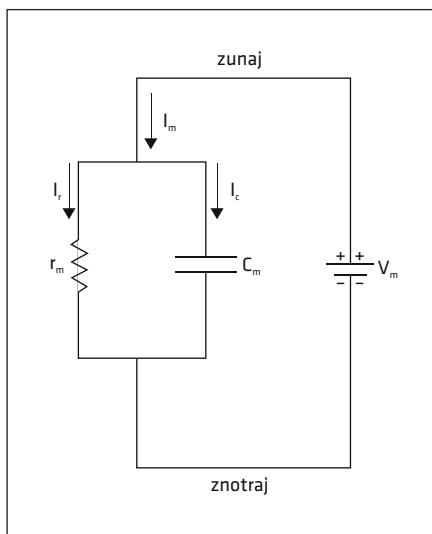
Če želimo razumeti, na kakšen način se zgodi sprememba v potencialu preko membrane in kako se ta sprememba širi po membrani, moramo najprej pogledati lastnosti celične membrane v jeziku elektrotehnike.

Plazemsko membrano sestavlja fosfolipidni dvosloj, ki je zelo dober izolator. Zato ne preseneča že dobro znano dejstvo, da nabiti delci (ioni) preko membrane ne morejo enostavno prehajati. V elektrotehniški terminologiji pravimo, da membrana deluje kot upornik in kondenzator, kar imenujemo RC-vezje (slika 1) (1). Ta model celične membrane, ki ga lahko opišemo kot električno vezje, sta leta 1952 razvila angleška znanstvenika Alan Lloyd Hodgkin in Andrew Fielding Huxley (2). Danes matematični model, ki opisuje mehanizem nastanka in širjenja AP po aksonu, imenujemo Hodgkin-Huxleyjev model. Zanj sta omenjena znanstvenika leta 1963 prejela tudi Nobelovo nagrado za fiziologijo ali medicino.

Upornost membrane (r_m) je posledica tega, da membrana ovira prehod ionov z ene strani na drugo, saj lahko ioni prehajajo preko membrane samo preko ionskih kanalov, ki se nahajajo na membrani (3). Več kot je na membrani odprtih ionskih kanalov, manjši je r_m . Delovanje membrane kot kondenzatorja pa izhaja iz dejstva, da membrana kot izolator ločuje dve plošči kondenzatorja,

kar sta v našem primeru znotraj- in zunaj-celična raztopina. Ker je fosfolipidni dvosloj zelo tanek, akumulacija nabitih delcev na eni strani membrane privlači nasprotno nabite delce na drugi strani membrane in tako povzroči nastanek električnega polja.

Poglejmo, kako se spremeni V_m , kadar preko membrane steče tok (I_m). Slika 2 nam prikazuje odnos med I_m in V_m . Tok ionov povzroči sorazmerno in simetrično spremembo v potencialu med notranjostjo in zunanostjo celice in s tem spremembo napetosti preko membrane (ΔV_m). Amplituda spremembe potenciala spominja na preprost upor, vendar časovni potek spremembe ni takšen, kot je za upor značilen. Pravi upornik bi se na hitro spremembo toka odzval z enako hitro spremembo v napetosti (V); z enakim kvadratnim pulzom. Na sliki 2Č vidimo, da je sprememba v ΔV_m počasnejša



Slika 1. Analogno električno vezje celice. Membrana deluje kot električno vezje, v katerega sta vzporedno vezana upornik in kondenzator. Tok preko membrane poganja razlika v potencialu med notranjostjo in zunanostjo celice (napetost membrane). Del toka teče preko upora, del preko kondenzatorja. I_m – tok preko membrane, I_r – tok preko upornika, I_c – tok preko kondenzatorja, r_m – upornik, C_m – kondenzator, V_m – napetost membrane (razlika v potencialu med notranjostjo in zunanostjo celice).

kot sprememba v I_m (slika 2A). Do tega pride, ker ima membrana lastnosti kondenzatorja. Da bi razumeli, kako kondenzator upočasnjuje spremembo v V , se spomnimo, da je V na kondenzatorju sorazmerna z nabojem (Q), ki je shranjen na njem (enačba 1):

$$V = \frac{Q}{C} \quad (1),$$

pri čemer je Q v coloumbih in kapacitivnost (C) v faradih. Da lahko spremenimo V na kondenzatorju, je treba dodati Q na kondenzator ali ga s kondenzatorja odvzeti (enačba 2):

$$\Delta V = \frac{\Delta Q}{C} \quad (2).$$

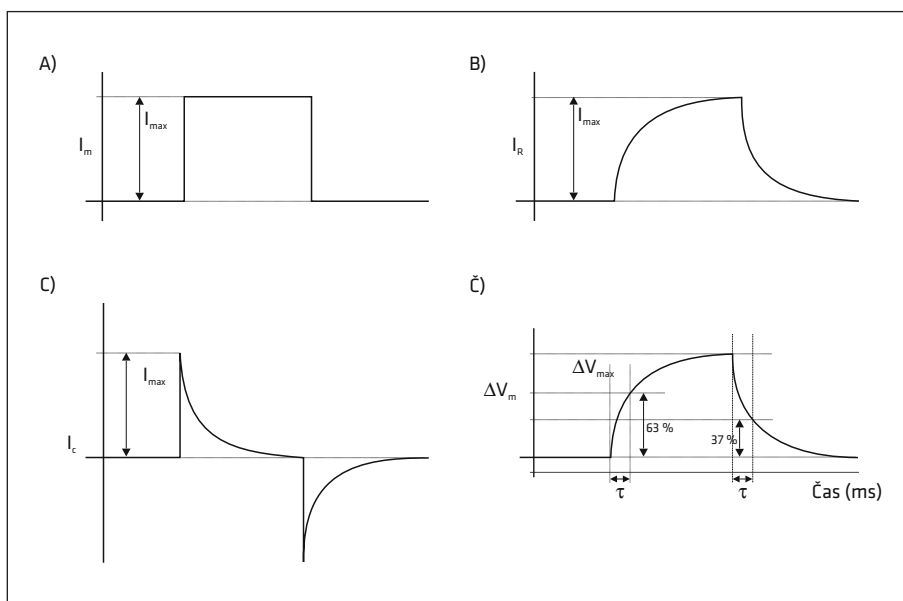
Sprememba naboja (ΔQ) na kondenzatorju je posledica toka na kondenzator (I_c) v času (Δt), saj velja enačba 3:

$$I_c = \frac{\Delta Q}{\Delta t} \quad (3).$$

Zato lahko spremembo napetosti (ΔV) na kondenzatorju izračunamo po enačbi 4:

$$\Delta V = \frac{I_c \Delta t}{C} \quad (4).$$

Amplituda ΔV na kondenzatorju je posledica toka ionov preko kondenzatorja in je odvisna od tega, kako dolgo traja tok ionov, kajti za dodajanje ali odvzem Q s plošč kondenzatorja je potreben čas.



Slika 2. Na sliki vidimo, da tok preko membrane (A) povzroči spremembo v napetosti s časovnim zamikom (Č). Poleg tega se tok preko membrane razdeli na uporni tok, ki teče skozi ionske kanale (B), in kapacitivni tok, ki dodaja naboj na kondenzator in ga s tem polni (C). Tok na kondenzatorju uvodoma naraste, nato pa eksponentno pada, dokler v nekem trenutku ne prekine tokokroga. Posledično uporni tok eksponentno narašča. Zaradi kapacitivnosti membrane tudi sprememba v napetosti narašča eksponentno. Čas, v katerem napetost na kondenzatorju (in s tem napetost preko membrane) naraste do 63 % maksimalne vrednosti, predstavlja časovno konstanto. Enako velja, kadar prekinemo tok ionov preko membrane. V tem primeru čas, v katerem napetost na kondenzatorju (in s tem napetost preko membrane) pade do 37 % maksimalne vrednosti, predstavlja časovno konstanto. I_{max} - največji tok, I_m - tok preko membrane, I_R - uporni tok, I_c - kapacitivni tok, ΔV_{max} - največja sprememba napetosti, ΔV_m - sprememba napetosti preko membrane, τ - časovna konstanta.

Kapacitivnost membrane

Za določitev kapacitivnosti membrane (C_m) so pomembne njene dimenzije in jakost električnega polja, ki ione privlači. Ker membrana predstavlja ploščat kondenzator, velja, da večja, kot je površina membrane, več Q lahko shrani pri določeni V . Vrednost C kondenzatorja je odvisna tudi od izolacijskega medija in razdalje med obema ploščama kondenzatorja, kajti z večjo razdaljo med ploščama kondenzatorja jakost električnega polja pada. Tako je C_m premo sorazmerna s površino membrane (A) in obratno sorazmerna z njeno debelino (d), kot kaže enačba 5:

$$C_m = \frac{A\epsilon_r}{d} \quad (5),$$

pri čemer predstavlja ϵ_r dielektrično konstanto membrane. Vse žive celice imajo relativno konstantno d (5–10 nm), prav tako so biološke membrane sestavljene iz lipidnega dvosloja z enakimi izolacijskimi sposobnostmi, ki jih združujemo pod pojmom ϵ_r . Zato lahko C celice izračunamo tudi z uporabo specifične kapacitivnosti na enoto površine (C_M), ki je enaka za vse biološke membrane in znaša $1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ (2, 4). Če predpostavimo, da je naša celica okrogla, lahko C_m takšne celice izračunamo po enačbi 6:

$$C_m = C_M(4\pi a^2) \quad (6),$$

pri čemer je a polmer celice. Ker C_m narašča z njeno A , je pri večjih živčnih vlaknih potrebno več Q in s tem več toka za enako ΔV_m kot v živčnih vlaknih majhnega premera. C_m nam predstavlja dobro oceno same velikosti celice oz. njene A , kar s pridom izkoriščamo v elektrofiziologiji.

Sodeč po enačbi 4, bi se V_m povečevala tako dolgo, dokler bi tekla tok. V nevronih V_m naraste samo do določene vrednosti, saj membrana deluje kot vzporedno vezan upornik in kondenzator, kar je analogno elektronskemu RC-vezju celice z vzporedno vezanim upornikom in kondenzatorjem.

I_m na sliki 2 se tako razdeli na tok, ki teče preko upornika (I_R), in na tok, ki teče preko kondenzatorja, kapacitivni tok (I_C). I_R je tok skozi ionske kanale, zato ga imenujemo tudi ionski membranski tok. Tok, ki dodaja Q na kondenzator in ga s tem polni, je I_C . Skupni I_m je tako seštevek I_R in I_C (enačba 7):

$$I_m = I_R + I_C \quad (7).$$

Vidimo, da I_C uvodoma naraste, nato pa eksponentno pada, dokler v nekem trenutku ne prekine tokokroga. Na račun C_m je sprememba v ΔV_m počasnejša, kot bi bila v primeru, če bi imeli v tokokrog vezan samo upornik (slika 2).

Časovna konstanta membrane

Ponovno spomnimo, da membrana deluje kot RC-vezje, v katerem sta upornik in kondenzator vezana vzporedno. Zato sta napetost na uporu (V_R) in napetost na kondenzatorju (V_C) zmeraj enaka kot ΔV_m . Velja torej enačba 8:

$$\Delta V_m = V_R = V_C \quad (8).$$

ΔV_m in s tem tudi V_C sta v nekem trenutku (t) tako enaki (enačba 9):

$$\Delta V_m(t) = V_C(t) = I_m r_m (1 - e^{-t/\tau}) \quad (9),$$

pri čemer je e osnova naravnega logaritma in τ časovna konstanta RC-vezja. Slednjo izračunamo po enačbi 10:

$$\tau = r_m C_m \quad (10).$$

Koliko časa je potrebno, da V_m naraste do 63 % maksimalne vrednosti (ko je $t = \tau$, je kondenzator napolnjen $1 - e^{-1}$ od svojega maksimuma ($I_m \times r_m = V_m$) oz. do 63 %), nam pove τ .

V splošnem velja, da bo polnjenje kondenzatorja hitrejše, če bo r_m majhna (oz. I_m večji) in če bo C kondenzatorja majhna (1). S tem bo manjši tudi τ .

Zaradi C_m tako vsak tok ionov preko membrane povzroči ΔV_m s časovnim zamikom. Večji kot je τ , počasnejša je ΔV_m in s tem je počasnejše tudi širjenje te spremembe naprej po membrani. Z drugimi besedami, τ je obratno sorazmeren s hitrostjo prevajanja impulzov (3).

Zdaj smo si pogledali, kakšen je časovni potek ΔV_m kadar preko membrane steče tok. ΔV_m se lahko zgodi zaradi lokalnega toka ionov vzdolž dendrita ali aksona, kot je to značilno za pasivno oz. elektrotonično širjenje stopenjskega potenciala. Zato si v nadaljevanju pogledjmo, kako se ΔV_m širi po membrani.

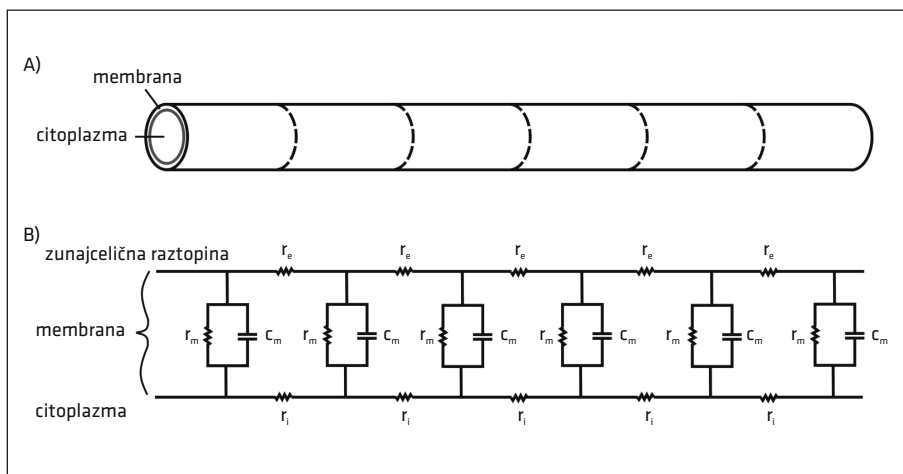
Dolžinska konstanta membrane

Za začetek si dendrit ali akson prikažimo kot cilindar, sestavljen iz več enot, ki so med seboj ločene s črtkano črto, kot kaže slika 3A. Takšen sestavljen cilindar sedaj prikažimo v obliki električnega vezja (slika 3B). Vsaka enota cilindra ima svoj lastni tokokrog z r_m in C_m . Pri toku ionov vzdolž cilindra nam citoplazma, ki je za ione sicer mnogo bolj prevodna kot membrana, pred-

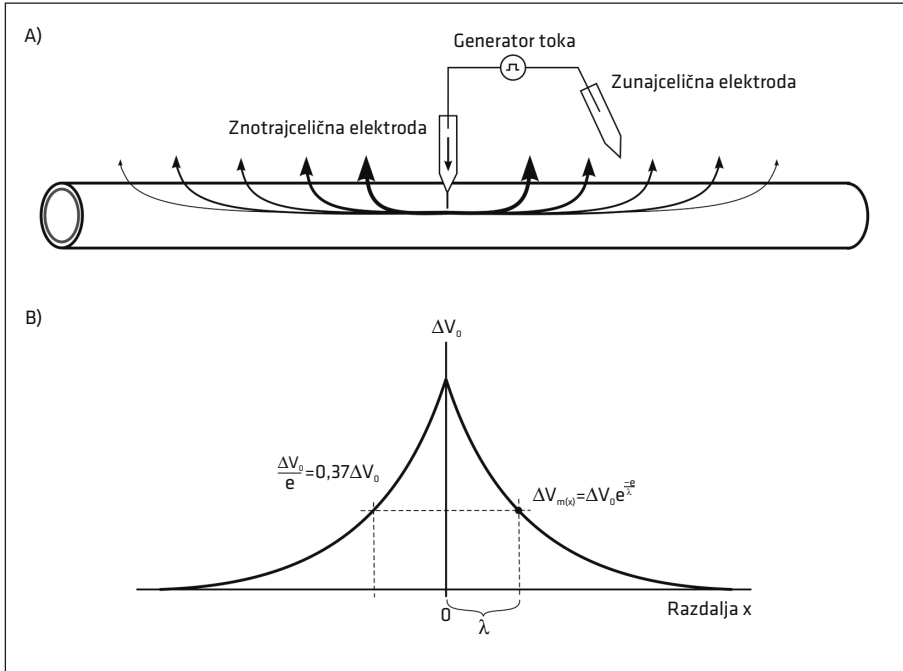
stavlja precejšen upor, saj prihaja do trkov ionov z ostalimi molekulami. Enako velja za zunajcelično raztopino. Zato so posamezne enote cilindra med seboj povezane z dvema upornikoma – to sta upor znotrajcelične tekočine (r_i) in upor zunajcelične raztopine (r_e).

Kako se bo torej spremenila napetost membrane vzdolž cilindra, če vanj na mestu 0 injiciramo tok, kot prikazuje slika 4? Za lažje razumevanje si predstavljamo, da tok injiciramo dovolj časa ($t \gg \tau$), da membranski potencial na mestu injiciranja doseže maksimalno vrednost (V_0) – kondenzator se napolni na 100%. Zato je na mestu, kjer smo injicirali tok, $I_C = 0$. Po enačbi 7 je zato $I_m = I_R$.

Tok, ki smo ga injicirali na mestu 0, se bo sedaj širil vzdolž cilindra in povzročil ΔV_m tudi na sosednjem delu membrane cilindra. Z razdaljo narašča skupen upor v notranjosti cilindra (posamezni r_i se seštevajo; več je trkov z drugimi molekulami). r_m vzdolž cilindra ostaja stalen. Ker tok ionov vedno sledi manjšemu uporju, bo več toka steklo preko membrane na mestih, ki



Slika 3. Analogno električno vezje dendrita ali aksona. Dendrit ali akson si lahko predstavljamo kot cilindar, sestavljen iz več dolžinskih enot, ki jih loči črtkana črta (A). Analogno električno vezje cilindra. Vsaka enota cilindra predstavlja lastno električno vezje z vzporedno vezanim uporom in kondenzatorjem. Vsi tokokrogi so med seboj povezani z uporom v citoplazmi in uporom v zunajcelični raztopini (B). r_e – upor v zunajcelični tekočini, r_m – membrana kot upornik, C_m – membrana kot kondenzator, r_i – upor v citoplazmi.



Slika 4. Elektrotonično širjenje depolarizacije. Tok, ki ga injiciramo z generatorjem toka, teče vzdolž cilindra in elektrotonično depolarizira sosednje dele membrane. Ker tok ionov vedno sledi manjšemu uporu, bo več toka steklo preko membrane na mestih, ki so blizu točke injiciranja, kot na bolj oddaljenih mestih. Tok ionov vzdolž aksona bo tako vedno manjši, kar je ponazorjeno z vedno tanjšimi puščicami (A). Velikost spremembe napetosti vzdolž dendrita ali aksona eksponentno pada z razdaljo od mesta nastanka električnega toka. Dolžinska ali prostorska konstanta je tista razdalja od mesta nastanka električnega toka, pri kateri znaša vrednost napetosti 37 % maksimalne vrednosti (B) (3). ΔV_0 - maksimalna sprememba napetosti membrane, $\Delta V_{m(x)}$ - sprememba napetosti membrane na razdalji x , x - razdalja med mestom začetka spremembe napetosti membrane in merjenim mestom membrane, e - osnova naravnega logaritma, λ - dolžinska konstanta.

so blizu točke injiciranja, kot na bolj oddaljenih mestih. Tok ionov vzdolž aksona bo tako vedno manjši, kar na delu A slike 4, označujejo različne debeline puščic. Ker bo z razdaljo I_m vedno manjši, bo manjša tudi ΔV_m . Ta bo na razdalji x od točke injiciranja toka tako enaka (enačba 11):

$$\Delta V_{m(x)} = \Delta V_0 e^{-\frac{x}{\lambda}} \quad (11),$$

pri čemer je sprememba potenciala v točki $x = 0$ (v točki injiciranja toka), x razdalja od mesta injiciranja in λ dolžinska konstanta cilindra.

λ nam pove, kaj se v nekem trenutku z napetostjo dogaja na neki oddaljenosti x

od mesta, kjer je prišlo do spremembe v napetosti V_0 (1).

Na razdalji $x = \lambda$ je sprememba napetosti membrane enaka $\Delta V_0 \times e^{-1}$ oz. 37 % maksimalne vrednosti V_0 . λ je torej tista razdalja, na kateri prvotna sprememba v napetosti (V_0) pade na 37 % začetne vrednosti. Tako nam λ pove, kako daleč po aksonu teče pasivni tok ionov, preden zaradi puščajoče membrane in r_i spremembe v napetosti več ne zaznamo.

Bolj kot je plazemska membrana prevodna za ione, večje bodo izgube preko membrane in manjša bo λ (3). Ta je torej odvisna od fizikalnih lastnosti aksona samega, zlasti od

r_m in r_i aksona, pa tudi od r_e , in jo zato izračunamo po enačbi 12:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i + r_e}} \quad (12).$$

Sprememba napetosti na sosednjem delu cilindra je prav tako odvisna od r_m , r_i in r_e . Tako r_m kot r_i in r_e so mere za upornost, ki pripada 1 cm cilindra (torej enemu segmentu cilindra iz slike 3A), pri čemer je r_m podana z enoto Ωcm , r_i in r_e pa z enoto Ω/cm .

V splošnem velja enačba 13:

$$r_m = \frac{R_m}{O_m} \quad (13),$$

pri čemer je R_m specifična upornost enote površine membrane (v Ωcm^2) in O_m obseg membrane (v cm). R_m je odvisna od gostote ionskih kanalov, ki so odprti v mirovanju, in njihove prevodnosti.

Za r_i velja enačba 14:

$$r_i = \frac{R_i}{A_i} \quad (14),$$

pri čemer je R_i specifična upornost citoplazme (v Ωcm) in A_i površina prečnega prereza cilindra (v cm^2).

Podobno velja za zunajcelični prostor. Ker je površina zunajceličnega prostora v primerjavi z znotrajceličnim zelo velika, je r_e praktično 0. Zato lahko v nadaljevanju r_e zanemarimo. λ tako izračunamo po enačbi 15:

$$\lambda = \sqrt{\frac{r_m}{r_i}} \quad (15).$$

Iz enačb 13 in 14 vidimo, da je λ odvisna od O_m in A_i , torej od velikosti samega cilindra.

Za dendrite in aksone velja, da imajo relativno okrogel prečni prerez. Zato za O_m in A_i takšnega cilindra s polmerom a veljata enačbi 16 in 17:

$$O_m = 2\pi a \quad (16) \text{ in}$$

$$A_i = \pi a^2 \quad (17).$$

Iz enačb 11 in 14 sledi, da je r_m (enačba 18):

$$r_m = \frac{R_m}{2\pi a} \quad (18)$$

in r_i aksona (enačba 19):

$$r_i = \frac{R_i}{\pi a^2} \quad (19).$$

Če enačbi 18 in 19 vnesemo v enačbo 15, velja enačba 20:

$$\lambda = \sqrt{\frac{\frac{R_m}{2\pi a}}{\frac{R_i}{\pi a^2}}} = \sqrt{\frac{aR_m}{2R_i}} \quad (20).$$

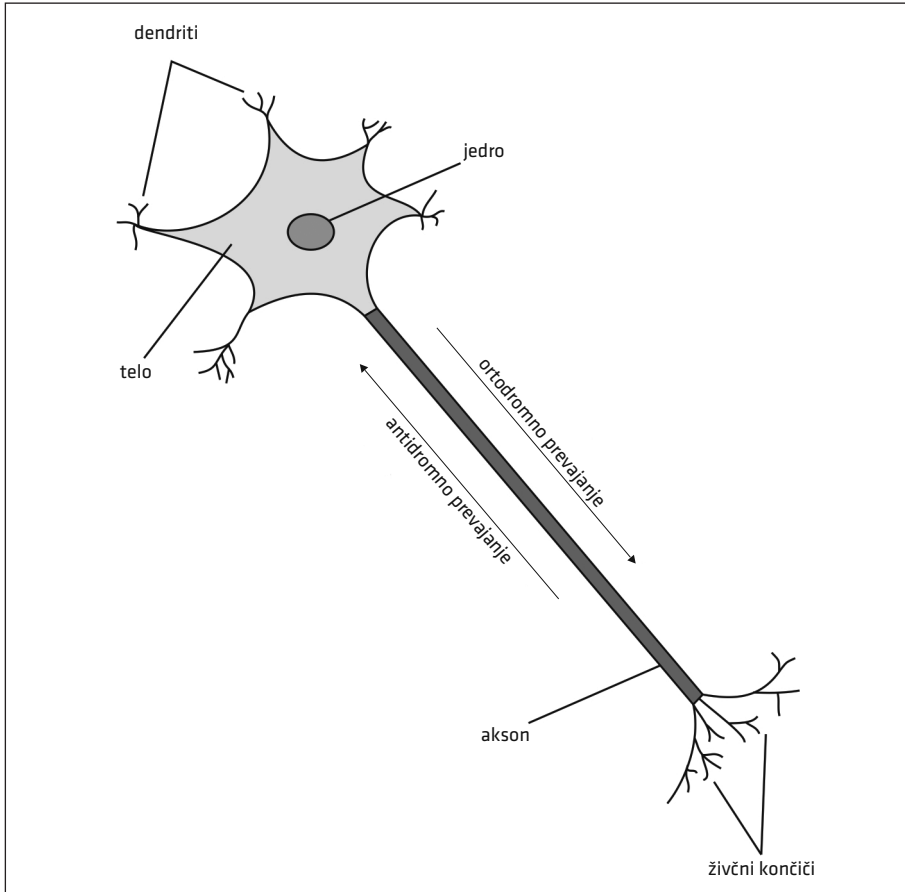
Iz enačbe 20 torej vidimo, da bo λ membrana večja takrat, ko bo večji polmer dendrita ali aksona in ko bo večja R_m . Slednja je večja takrat, kadar je na površini membrane manj ionskih kanalov, torej ko je membrana bolj izolirana. Večja λ pomeni širjenje spremembe napetosti dlje po membrani in s tem hitrejša prevajanje impulzov. Hitrost prevajanja impulzov je tako premo sorazmerna z λ in obratno sorazmerna s τ (enačba 21):

$$v = \frac{\lambda}{\tau} \quad (21).$$

NAČIN ŠIRJENJA SPREMEMBE NAPETOSTI PO MEMBRANI

Vsako živčno celico sestavljajo na aferentnem delu eden ali več dendritov, po katerih živčna celica sprejema informacijo, celično telo in na eferentnem delu dolg akson, po katerem živčna celica prenese impulz do mesta, kjer komunicira z efektorsko celico (slika 5).

Dražljaj, ki sproži tok ionov preko membrane, povzroči spremembo v napetosti membrane. O tem, da je sprememba napetosti membrane na posinaptični membrani posledica delovanja živčnega prenašalca in da potencial, ki na dendritu nastane, imenujemo posinaptični potencial, si lahko bralec prebere v prispevku o AP avtorice Skelin Klemen M. (5). Na tem mestu zgolj spomnimo, da je posinaptični potencial po svoji



Slika 5. Zgradba nevrona. Nevron sestavljajo na aferentnem delu eden ali več krajših podaljškov – dendritov, preko katerih nevron sprejema informacijo, celično telo z jedrom in na eferentnem delu dolg akson, po katerem živčna celica prenese impulz do mesta, kjer komunicira z efektorsko celico.

naravi stopenjski potencial, ki se elektrotonično prenaša vzdolž dendrita v smeri telesa nevrona. Kot smo videli zgoraj, se pri elektrotoničnem širjenju spremembe potenciala sicer res širi tudi na sosednje dele membrane zaradi lokalnega toka ionov, vendar z oddaljevanjem od mesta nastanka dražljaja, sprememba v napetosti membrane pada in na določeni razdalji tudi izgine (6). Zato takšen način širjenja zagotavlja prenos informacije samo na kratke razdalje.

Ker so dendriti relativno kratki podaljški nevrona, je elektrotonični način širjenja spremembe potenciala zanje primeren. Če

je bil posinaptični dražljaj, ki je povzročil spremembo v potencialu dendrita, dovolj velik, se bo namreč na mestu, kjer iz telesa izhaja akson, membrana depolarizirala do vzdražnega praga in nastal bo AP. Ali bo stopenjski potencial sprožil nastanek AP ali ne, je odvisno od jakosti dražljaja, od polmera dendrita in od mesta nastanka stopenjskega potenciala. V kolikor je ta blizu izvora aksona, bo potreben manjši dražljaj za sprožitev AP, kot če stopenjski potencial nastane na zelo oddaljenem dendritu (3).

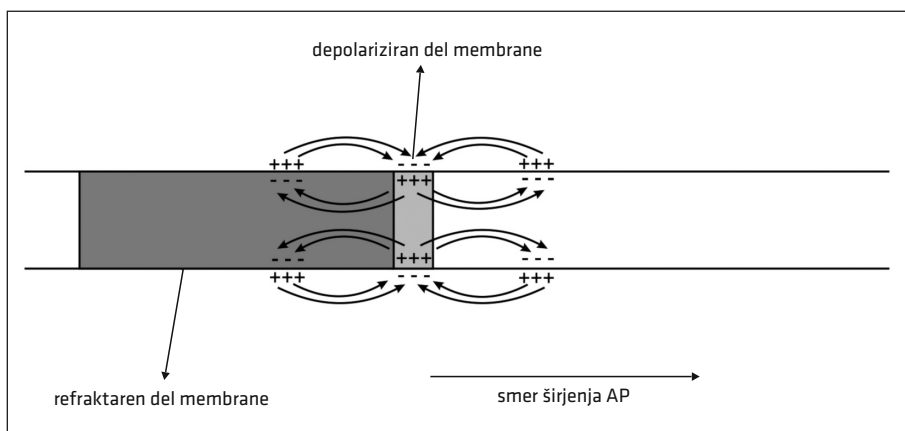
Spomnimo, da je AP hitra in prehodna depolarizacija celične membrane, ki nastane

ne zaradi odpiranja napetostno odvisnih Na^+ - in K^+ -kanalov. AP se od podpraznega dražljaja in pasivnega stopenjskega potenciala razlikuje v tem, da gre pri AP za mnogo večji odgovor na dražljaj, pri čemer se polarizacija membrane obrne; notranjost celice postane bolj pozitivna od zunanosti. V primeru nadpraznih dražljajev ostane AP enak. Stopenjski potencial lahko tako bodisi sproži nastanek AP bodisi ne, zato govorimo o AP kot odgovoru tipa »vse ali nič« (5). Na dendritih je gostota napetostno odvisnih ionskih kanalov majhna, zato velja, da AP tam ne more nastati, čeprav v literaturi zasledimo tudi drugačne podatke (7, 8).

Ker so aksoni nevronov zelo dolgi (v dolžino lahko merijo tudi več kot meter), elektrotonično širjenje spremembe potenciala zanje ni primerno. Če bi se informacija po aksonu nevrone prenašala zgolj elektrotonično, kar se zgodi v primeru podpraznega dražljaja, lahko z veliko gotovostjo trdimo, da električni signal ne bi dosegel konca aksona, ampak bi prej zamrl. Da električni impulz prepotuje celotno dolžino dolgega aksona, je tako potrebno potovanje potenciala z nezmanjšano jakostjo. Prenos informacije vzdolž aksona zato poteka s širjenjem AP, saj se vzdolž celotne membrane aksona na

hajajo napetostno odvisni ionski kanali, čeprav je gostota teh kanalov največja prav na mestu, kjer iz telesa izhaja akson (okrog 2000 kanalov/ μm^2 , kar je 1000-krat več kot na področju telesa in dendritov nevrone) (3). Takšna razporeditev napetostno odvisnih kanalov je varovalo, ki zagotavlja, da dovolj velik dražljaj zanesljivo povzroči nastanek AP. Tok ionov, ki steče preko membrane v času AP, je dovolj velik, da elektrotonično depolarizira tudi sosednji del membrane do vzdražnega praga, kjer nastane nov AP. Informacija, ki se prenaša vzdolž aksona, se na ta način samoojači. Ker sta amplituda in oblika AP stalni, je informacija, ki se prenaša vzdolž aksona, največkrat kodirana s frekvenco proženja AP. Ekscitacija nevrone tako poviša frekvenco proženja AP, inhibicija pa frekvenco zniža (3).

Če z elektrodo injiciramo tok v akson, kot nam prikazuje slika 4, bo v primeru depolarizacije do vzdražnega praga nastal AP, ki se bo prevajal na obe strani aksona. Fiziološko, v nevrone AP nastane na mestu, kjer iz nevrone izhaja akson in se širi vzdolž aksona. Lokalni tok ionov iz depolarizirane dela membrane se nato širi v obe smeri; v smer potovanja AP in nazaj proti mestu, od koder se je AP razširil (slika 6). Kakšen



Slika 6. Enosmerno širjenje akcijskega potenciala. Lokalni tok ionov se iz depolariziranega dela membrane širi na obe strani, vendar nov akcijski potencial nastane samo na delu membrane, kjer napetostno odvisni Na^+ -kanali niso inaktivirani.

je torej razlog, da AP v naslednjem trenutku nastane samo na mestu pred delom membrane, ki je trenutno depolariziran? Odgovor na to se skriva v lastnostih napetostno odvisnih Na^+ -kanalov. Spomnimo, da se Na^+ -napetostno odvisni kanali aktivirajo ob depolarizaciji membrane do vzdražnega praga, nato se zelo hitro po aktivaciji tudi inaktivirajo ($v \sim 0,7 \text{ ms}$) (9). Na delu plazemske membrane, kjer so napetostno odvisni Na^+ -kanali inaktivirani, AP tako ne more ponovno nastati, zato tudi velik tok ionov, ki elektrotonično depolarizira ta del membrane, ne more sprožiti nastanka novega AP, lahko pa nov AP nastane na mestu, kjer še ni nastal, torej v smeri proti živčnim končičem. Fiziološka smer prevajanja dražljaja je torej v smeri od telesa nevrona do živčnih končičev, čemur pravimo ortodromno prevajanje. V primeru prevajanja AP v nasprotni smeri govorimo o antidromnem prevajanju (9).

VPLIV MIELINA NA HITROST PREVAJANJA AKCIJSKEGA POTENCIALA

Hitrost prevajanja AP po živčnem vlaknu je torej odvisna od λ in τ ter s tem od lastnosti aksona. Kot smo videli, je dolg, cilindričen akson po mnogih lastnostih podoben električnemu vodniku. Njegov premer lahko variira od manj kot $1 \mu\text{m}$ do $20 \mu\text{m}$ pri človeku, medtem ko ima gigantski akson lignja premer tudi do 1 mm . Informacija po aksonih potuje s hitrostjo vse od $0,6$ do več kot 100 m/s . Hitrost prevajanja lahko povečamo s povečanjem polmera aksona, vendar je treba, če želimo podvojiti hitrost prevajanja, polmer povečati za štirikrat (enačba 20). Iz tega lahko sklepamo, da mora za pospešitev prenosa obstajati še druga, boljša pot. Hitrost prenosa lahko povečamo tudi tako, da povečamo R_m in zmanjšamo C_m . To lahko storimo z izolacijo plazemske membrane, kar je značilno za mielinizirana živčna vlakna. Jedro aksona lahko torej obdaja zgolj membrana (v primeru nemielinizirane aksona) ali pa mnogo debelejša ovoj-

nica, sestavljena pretežno iz lipidov (z visoko vsebnostjo holesterola in fosfolipidov), imenovana mielinska ovojnica. Mielin sestavlja plazmalema Schwannovih celic v perifernem živčnem sistemu (PŽS) in oligodendrocitov v osrednjem živčnem sistemu (OŽS), ki ovija živčno vlakno in ga s tem izolira. Mielinsko ovojnico lahko sestavlja tudi 300 plasti membran celic glie (10). Težava, ki bi se pri mielinizaciji lahko pojavila, je, da bi pri ovijanju aksona z mielinom zakrili napetostno odvisne ionske kanale in AP zato ne bi mogel nastati. Da do tega ne pride, je na vsakih nekaj mm v mielinski obojnici nekaj μm široka vrzel, ki jo imenujemo Ranvierov zažetek in kjer se nahaja glavna napetostno odvisnih ionskih kanalov, ki omogočajo nastanek AP. V telesu mielinizirana živčna vlakna najdemo na mestih, kjer je potreba po hitrem prenosu velika (npr. pri prenosu motoričnih informacij), medtem ko nemielinizirana živčna vlakna po telesu prenašajo informacije, kjer hitrost prenosa ni izrednega pomena (npr. informacije o temperaturi).

Nemielinizirana živčna vlakna predstavljajo približno dve tretjini vseh živčnih vlaken v človeškem telesu. Njihov polmer znaša od $0,05$ do $1,3 \mu\text{m}$. Nemieliniziranih živčnih vlaken z večjim polmerom v telesu ni, saj višjo hitrost prenosa dosežemo z mielinizacijo. Hitrost prevajanja po nemieliniziranih živčnih vlaknih je odvisna od polmera živčnega vlakna in po empiričnih podatkih znaša $\approx 1800 \sqrt{a}$, pri čemer je a polmer aksona (6).

Mielinizirana živčna vlakna so relativno velikega premera, njihov zunanji premer znaša od $0,5$ do $10 \mu\text{m}$. Kot rečeno, so mielinizirana živčna vlakna obdana z mnogimi plastmi mielina, pri čemer velja, da je zunanji polmer takšnega živčnega vlakna (enačba 22):

$$a + b \approx 1,67a \quad (22),$$

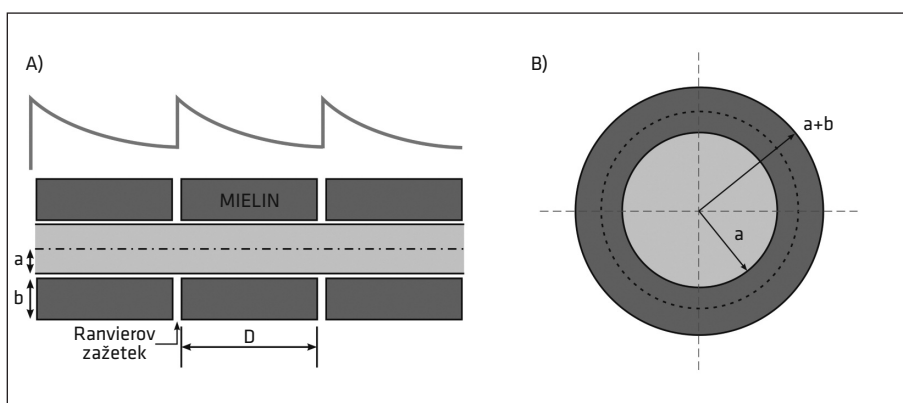
pri čemer je a notranji polmer aksona in b debelina mielinske obojnice, kot prikazuje slika 7.

Ranvierovi zažetki se nahajajo na vsakih nekaj mm. Razmik med njimi (D) je pomemben in je sorazmeren zunanjemu premeru ter po podatkih iz literature znaša (enačba 23):

$$D = 200 (a + b) \approx 330a \quad (23).$$

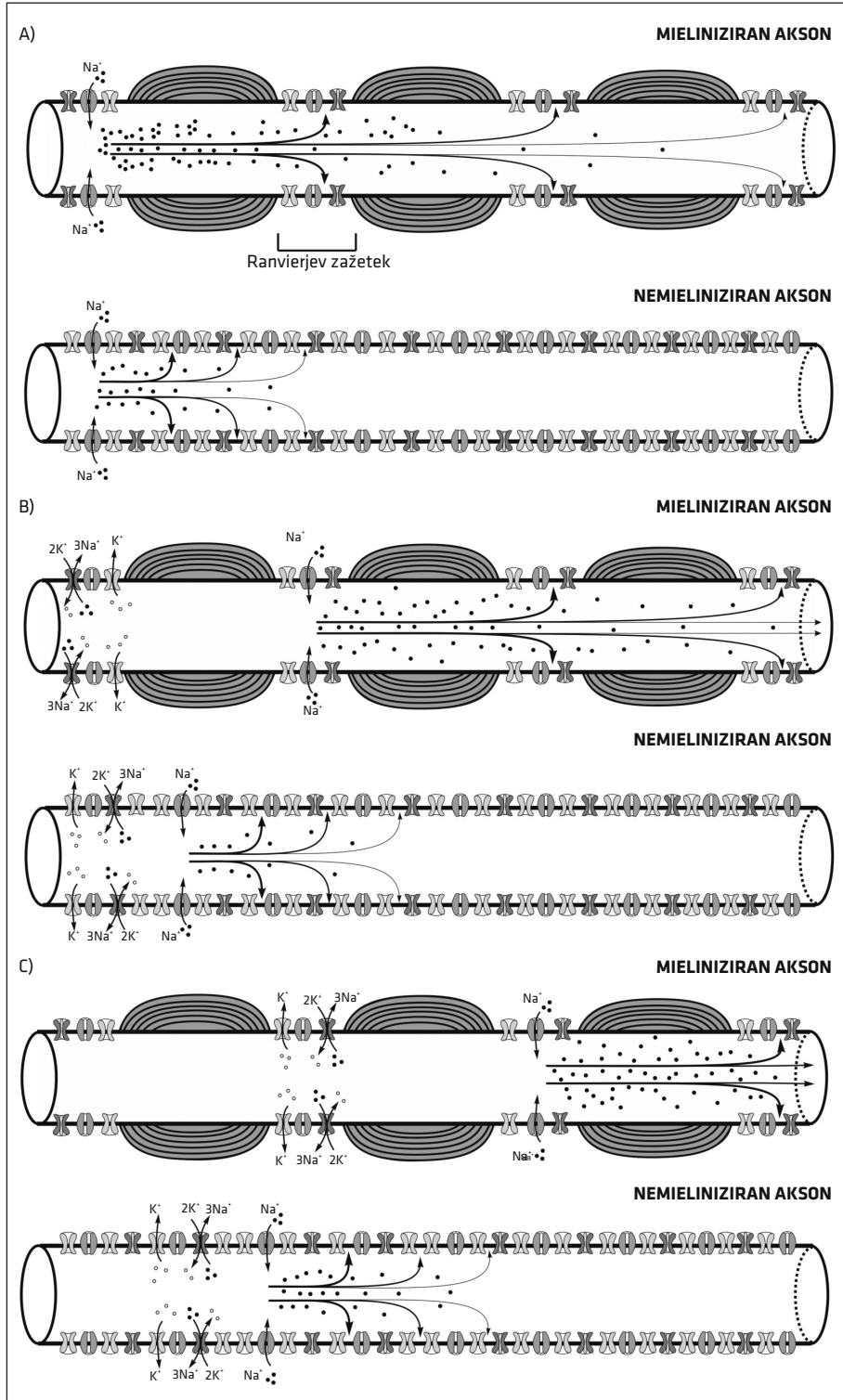
Zaradi mielinskega ovoja na membrani se aktivirajo le posamezni odseki na aksonu. Do depolarizacije plazemske membrane in nastanka AP pride tako le na Ranvierovih zažetkih, kjer se nahaja glavna Na^+ -napetostno odvisnih kanalov. V mielinizirani regiji aksona je prevajanje živčnega impulza elektrotonično, saj na tem delu napetostno odvisnih ionskih kanalov ni. Ko tok

ionov vzdolž membrane doseže naslednji Ranvierov zažetek, se membrana depolarizira do vzdražnega praga in z nekaj zamika se tvori nov AP. Impulz preskakuje s segmenta na segment, kar imenujemo skokovito oz. saltatorno prevajanje. Skok oz. razdalja, na kateri potencial zamre, je daljši od razdalje med dvema Ranvierovima zažetkoma (doseže lahko celo tri Ranvierove zažetke), kar omogoča večjo zanesljivost prenosa informacije. Saltatorno prevajanje signala po aksonu je tako hitrejše od kontinuiranega in porabi manj energije, saj vzdolž aksona nastane manj AP (slika 8). S tem je tok ionov preko membrane manjši, kar olajša delo Na^+/K^+ -črpalkam, za katere je bilo izračunano, da prečrpajo 200 Na^+ -ionov



Slika 7. Idealizirana struktura mieliniziranega živčnega vlakna. Vzdolžni prezek vlakna (A). Razdalja med Ranvierovimi zažetki znaša 100-kratnik premera aksona. Krivulja zgoraj nam prikazuje nastanek akcijskega potenciala na Ranvierovem zažetku. Sprememba v potencialu se nato elektrotonično širi do naslednjega Ranvierovega zažetka, kjer ponovno nastane akcijski potencial. Prečni prezek mieliniziranega živčnega vlakna (B). a – polmer živčnega vlakna, b – polmer mielinske ovojnice, D – razdalja med Ranvierovimi zažetki.

Slika 8. Širjenje akcijskega potenciala vzdolž mieliniziranega in nemieliniziranega živčnega vlakna. Nadprazni dražljaj sproži lokalno odprtje napetostno odvisnih Na^+ -kanalov in nastanek akcijskega potenciala, ki se elektrotonično (pasivno) širi vzdolž aksona (A). V mieliniziranem aksonu novi akcijski potencial nastane na področju naslednjega Ranvierovega zažetka (daljša dolžinska konstanta), medtem ko na nemieliniziranem aksonu lokalni tok ionov Na^+ sproži nastanek akcijskega potenciala na sosednjem mestu (krajša dolžinska konstanta) (B). V mieliniziranem aksonu se sprememba napetosti membrane skokovito širi od enega do drugega Ranvierovega zažetka, kar zviša hitrost prenosa informacij po aksonu v primerjavi z nemieliniziranim živčnim vlaknom (C). Zaradi manjšega toka ionov je poraba energije v mieliniziranem živčnem vlaknu manjša, saj je potreba po delovanju Na^+/K^+ -ATPaz manjša in se te nahajajo samo na področju Ranvierovih zažetkov.



na sekundo in se pri mieliniziranih živčnih vlaknih prav tako nahajajo v glavnem samo na Ranvierovih zažetkih (9).

Saltatorno prevajanje impulzov v mieliniziranem živčnem vlaknu lahko doseže hitrosti tudi do 120 m/s. Med polmerom mieliniziranega vlakna in hitrostjo velja okvirna povezava (enačba 24) (6):

$$v \approx 12 \times 10^6 (a + b) \approx 20 \times 10^6 a \quad (24).$$

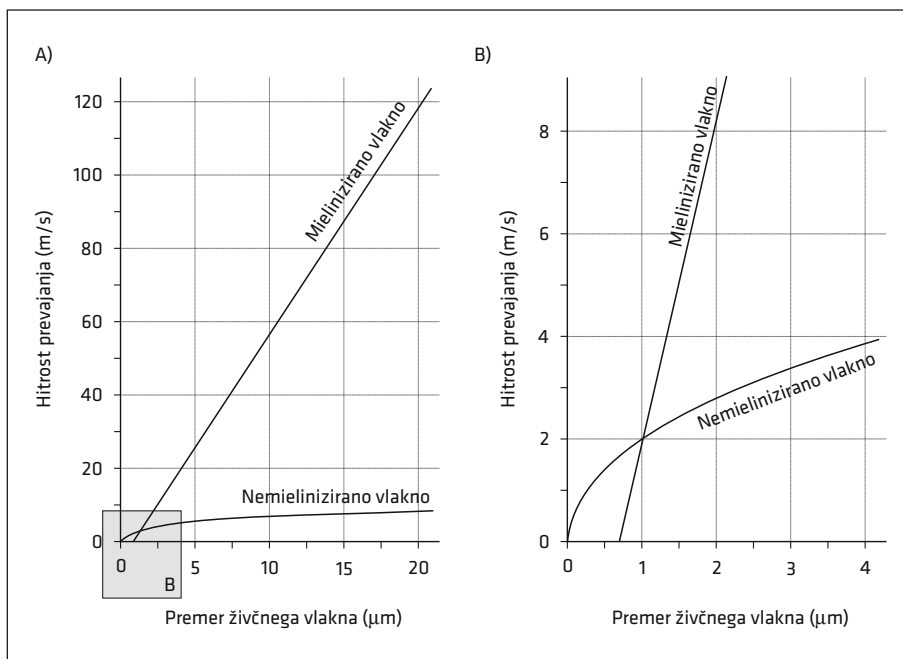
Mielinizirana živčna vlakna majhnega premera so tako lahko počasnejša kot nemielinizirana vlakna enakega premera, saj je premer samega aksona v primeru mieliniziranega živčnega vlakna zaradi prisotne mielinske ovojnice dejansko mnogo manjši kot premer aksona v nemieliniziranem živčnem vlaknu, ki ga obdaja zgolj plazemska membrana (11). Meritve so pokazale (slika 9), da v PŽS živčna vlakna s premerom

več kot 1 μm hitreje prenašajo informacijo, če so mielinizirana, medtem ko živčna vlakna manjšega premera hitreje prenašajo informacijo, če niso mielinizirana (12).

V OŽS je kritični premer živčnega vlakna, pri katerem se pojavi mielinska ovojnica, manjši, in sicer znaša 0,2 μm (13). Kaj je razlog za to razliko, še ni popolnoma raziskano, najverjetneje pa k njej prispevajo drugačne lastnosti aksoplazme nevronov PŽS in OŽS.

MOTNJE V HITROSTI PREVAVANJA

Fiziološka vloga mielina pri širjenju AP je še posebej očitna pri ljudeh z demielinizacijskimi boleznimi, kot je npr. multipla skleroza (MS). Vzrok za nastanek MS ni popolnoma jasen. Pomembno vlogo pri razvoju bolezni ima brez dvoma imunski sistem, vendar vzrok za njegovo aktivacijo ni popolnoma raziskan. Najverjetnejša hipo-



Slika 9. Hitrost prevajanja po živčnem vlaknu v perifernem živčnem sistemu v odvisnosti od premera živčnega vlakna. Hitrost prevajanja po živčnem vlaknu v odvisnosti od premera živčnega vlakna in mielinizacije vlakna (A). Hitrost prevajanja v nemieliniziranih vlaknih v perifernem živčnem sistemu je višja kot pri mieliniziranih vlaknih samo v primeru zelo majhnega premera vlakna (B).

teza je, da gre pri MS za avtoimunsko bolezen, pri kateri progresivno propada mielinska ovojnica, ki obdaja aksone v OŽS (14). Iz propadlih mielinskih ovojnic nastanejo različno velika in razpršena vnetna žarišča, ki povzročijo še dodatne nepopravljive okvare živčnih vlaken. Bolezen se najpogosteje razvija postopoma in se pojavi med 20. in 40. letom starosti ter se kaže s pojavom nevroloških motenj, ki trajajo nekaj dni ali tednov, nato se za nekaj časa umirijo. Redko je vnetni proces pri MS zelo akuten (Marburgova oblika) in že od začetka zelo napredujoč (15). Z razvojem bolezni pride pogosto do okvare vida na enem očesu zaradi poškodbe optičnega živca, mišične šibkosti ali paralize zaradi poškodb kortikospinalnega trakta ali do vrtoglavice zaradi poškodbe vestibularne poti. Postopna demielinizacija je odgovorna za postopen pojav nevroloških simptomov. V začetku se lahko propadle mielinske ovojnice nadomestijo z novimi, vendar so te tanjše, zmanjša se tudi razdalja med posameznimi Ranvierjevi zažetki, z razvojem bolezni do remielinizacije ne pride več (16). Z izgubo mielina se zmanjša R_m (zmanjšanja λ) in poveča njena C_m (zvečanja τ), zaradi česar se zmanjša hitrost širjenja AP. Obstaja nevarnost, da v primeru obsežnejše demielinizacije AP ne doseže več naslednjega Ranvierovega zažetka. Tak nevron ni več sposoben prenašanja impulza vzdolž aksona.

AP lahko posnamemo z elektrodami, tako da le-te postavimo na površino telesa. Ta tehnika se v kliniki uporablja za ugotavljanje disfunkcije določene skupine nevronov. Za oceno delovanja PŽS uporabljamo metodo meritev prevajanja v perifernih živcih (elektronevrografija). Za oceno delovanja OŽS s pomočjo senzoričnih izvabljenih odzivov (evociranih potencialov) odkrivamo spremembe v vidnem sistemu (vidni evocirani potencial, VEP), slušnem sistemu (akustični potenciali možganskega debla,

APMD), somatosenzoričnem sistemu (somatosenzorični evocirani potencial, SEP) in motoričnem sistemu (motorični evocirani potencial, MEP). Periferne živce in mnogo živčnih povezav OŽS sestavljajo skupine aksonov z različnimi premeri, nekateri so mielinizirani, drugi ne. Posledično AP potuje v različnih aksonih z različnimi hitrostmi. Rezultat snemanja aktivnosti živcev z zunanji elektrodami nam tako ne da sinhronega odziva, temveč vrsto odzivov, ki se razlikujejo v času (kar odraža različne hitrosti prevajanja v različnih aksonih) in velikosti (kar odraža različno število aksonov v različnih hitrostnih skupinah). Takšen odziv imenujemo sestavljen AP, katerega trajanje in oblika sta odvisni od števila in lastnosti živčnih vlaken, ki živec sestavljajo. Hitrost prevajanja po živcu navadno odraža hitrost prevajanja po najhitrejših vlaknih. Pri MS so evocirani potenciali zaradi upočasnjenega prevajanja impulzov zapozneli ali v primeru popolne prekinitve prenosa odziva celo ne zabeležimo (17). Zaradi razvoja drugih metod, predvsem slikovnih, je uporabnost meritev hitrosti prevajanja AP po živčnih vlaknih v diagnostiki MS vse manjša.

Mnogo večji pomen ima dandanes meritev hitrosti prevajanja AP na področju periferne nevrologije, zlasti v rutinski diagnostiki okvar perifernega živčevja, najpogosteje utesnitvenih nevropatij in polinevropatij. Periferno nevropatijo prepoznamo po simptomih, kot so izpad senzibilitete, zmanjšana občutljivost na bolečino, pojav nevropatske bolečine in mišična oslabelost. Utesnitvene nevropatije se razvijejo zaradi kroničnega stisnjenja in trenja živca pri premikih skozi pretesne anatomske ožine, medtem ko je najpogostejši vzrok kronične polinevropatije sladkorna bolezen. Pri diabetični nevropatiji imajo bolniki občutek mravljinčenja in pekoče bolečine, izgubijo občutek za dotik, bolečino, temperaturo in vibracije (18).

VPLIV LOKALNIH ANESTETIKOV NA PREVAMANJE IMPULZOV

Na prevajanje potencialov v živčnih vlaknih vplivajo tudi lokalni anestetiki. Lokalni anestetiki so učinkovine, ki zavirajo nastanek in prevajanje AP v živčnih vlaknih in povzročijo lokalno in povratno neobčutljivost tkiva na zunanje dražljaje (19). Kljub temu da se v klinični praksi uporabljajo že več kot stoletje, je molekularni mehanizem njihovega delovanja znan šele zadnjih nekaj desetletij (20).

V 80. letih 19. stoletja sta Carl Koller in Sigmund Freud prvič uporabila kokain, ki je bil izoliran iz listov koke (*Erythroxylon coca*), kot lokalni anestetik (21). Kokain namreč med drugim nespecifično blokira napetostno odvisne Na⁺-kanale, zato v majhnih dozah deluje kot anestetik, v višjih dozah pa lahko zaradi blokade teh kanalov povzroči srčni zastoj (22). Kljub svojim slabostim (visoka toksičnost, kratek čas anestezije, zasvojenost itd.) je bila uporaba kokaina za lokalno anestezijo zelo razširjena. V poznih 20. letih prejšnjega stoletja sta Gasser in Erlanger s svojimi poskusi ugotovila, da je glavni dejavnik, ki vpliva na to, ali lokalni anestetik blokira prenos impulzov v živčnih vlaknih ali ne, polmer živčnega vlakna (23). Kasneje se je izkazalo, da so tarče delovanja lokalnih anestetikov različne populacije ionskih kanalov in da se v nekaterih živčnih vlaknih majhne-

ga premera (vlakna tipa C, odgovorna tudi za prenos tope bolečine) nahajajo napetostno odvisni Na⁺-kanali, odporni na lokalne anestetike oz. je za njihovo blokado potrebna tri- do petkrat višja koncentracija lokalnega anestetika (odvisno od vrste lokalnega anestetika) kot za blokado na lokalne anestetike občutljivih kanalov (20). Lokalni anestetiki pa ne blokirajo zgolj napetostno odvisnih Na⁺-kanalov, temveč tudi napetostno odvisne K⁺- in Ca²⁺-kanale. Zlasti slednji so po svoji strukturi precej podobni Na⁺-kanalom, zato omenjeno dejstvo ne preseneča. Prav blokada tako napetostno odvisnih K⁺- kot Ca²⁺-kanalov je vzrok za nekatere neželene učinke pri uporabi klinično relevantnih koncentracij lokalnih anestetikov.

ZAKLJUČEK

Nastanek in prenos stopenjskega in akcijskega potenciala je ključen za prenos informacij po živčnih vlaknih v OŽS in PŽS. Na hitrost prenosa informacije vplivata tako premer živčnega vlakna kot prisotnost mielinske ovojnice. Pomembnost slednje postane očitna šele pri ljudeh z demielinizacijskimi boleznimi. Na drugi strani pa lahko na prevajanje impulzov vplivamo tudi farmakološko, kar medicina s pridom izkorišča, zato je poznavanje lastnosti živčnih vlaken in prevajanja informacije izjemnega pomena.

LITERATURA

1. Breuer Hans BR. Atlas klasične in moderne fizike. Ljubljana: Državna založba Slovenije; 1993.
2. Hodgkin AL, Huxley AF. Propagation of electrical signals along giant nerve fibres. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1952; 140 (899): 177–83.
3. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical physiology, 2e updated edition.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p. 147–211.
4. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952; 117 (4): 500–44.
5. Skelin Klemen M. Akcijski potencial. *Med Razgl.* 2014; 53 (2): 203–17.
6. Hobbie RK, Roth BJ. *Intermediate physics for medicine and biology.* 4th ed. New York: Springer; 2007. p. 135–66.
7. Stuart G, Spruston N, Sakmann B, et al. Action potential initiation and backpropagation in neurons of the mammalian CNS. *Trends Neurosci.* 1997; 20 (3): 125–31.
8. Linas R, Nicholson C. Electrophysiological properties of dendrites and somata in alligator purkinje cells. *J Neurophysiol.* 1971; 34 (4): 532–51.
9. Smith CUM. *Elements of molecular neurobiology.* 3rd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2002. p. 259–68.
10. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 57–71.
11. Rushton WAH. A theory of the effects of fibre size in medullated nerve. *J Physiol.* 1951; 115 (1): 101–22.
12. Duncan D. A relation between axone diameter and myelination determined by measurement of myelinated spinal root fibers. *J. Comp. Neurol.* 1934; 60 (3): 437–71.
13. Waxman SG, Bennett MVL. Relative conduction velocities of small myelinated and non-myelinated fibres in the central nervous system. *Nat New Biol.* 1972; 238 (85): 217–9.
14. Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician.* 2013; 87 (10): 712–4.
15. Simon JH, Kleinschmidt-DeMasters BK. Variants of multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008; 18 (4): 703–16.
16. Denišlić M. Multipla skleroza. *Med Razgl.* 1998; 37 (1): 33–51.
17. Breclj J. Vidni evocirani potenciali in elektrofiziološko ocenjevanje vidne poti. *Med Razgl.* 1994; 33 (3): 339–59.
18. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008; 11 (2): 89–97.
19. Humar M, Korbar JŠ, Obreza A, eds. *Farmacevtski terminološki slovar [internet].* Ljubljana: Založba ZRC; 2011 [citirano 2018 Apr 19]. Dosegljivo na: <https://isjfr.zrc-sazu.si/sl/terminologisce/slovarji/farmacevtski>
20. Scholz A. Mechanisms of (local) anaesthetics on voltage-gated sodium and other ion channels. *Br J Anaesth.* 2002; 89 (1): 52–61.
21. dos Reis A Jr. Sigmund Freud (1856-1939) and Karl Köller (1857-1944) and the discovery of local anesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2009; 59 (2): 244–57.
22. O'Leary ME, Hancox JC. Role of voltage-gated sodium, potassium and calcium channels in the development of cocaine-associated cardiac arrhythmias. *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 69 (5): 427–42.
23. Gasser HS, Erlanger J. The rôle of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *Am J Physiol.* 1929; 88 (4): 581–91.