

Fysiologie

Dieren

Neuronen

Inleiding:

Communicatie tussen dieren is mogelijk door het gebruik van signalen. Dit kunnen visuele signalen zijn, maar ook geluid of aanraking. In principe is elk type signaal bruikbaar voor informatieoverdracht, mits binnen redelijke grenzen aan enkele voorwaarden wordt voldaan: de signalen worden storingvrij overgedragen, men is het eens over de betekenis van de signalen, en de signalen zijn geschikt om een code te vormen voor de boodschap die men wil overbrengen. Welk type signaal men kiest, hangt af van wie men wil bereiken en van de snelheid waarmee dit moet gebeuren. Sommige berichten worden per brief overgebracht en andere via de telefoon.

Binnen het lichaam bestaan twee communicatiesystemen: het zenuwstelsel en het hormonale stelsel. Het toepassingsgebied van beide systemen en de werking van het hormonale stelsel worden elders besproken.

De prikkel waarmee de communicatie in het zenuwstelsel verloopt is de actiepotentiaal en elektrisch van aard. In dit deel wordt behandeld hoe actiepotentialen in zenuwcellen worden opgewekt en voortgeleid en hoe zij vervolgens worden overgedragen naar andere zenuwcellen of naar spiercellen. Skeletspiercellen kunnen onderling geen actiepotentialen uitwisselen; hartspiercellen en sommige typen gladde spiercellen kunnen dit wel.

De zenuwcel:**Celtypen in het zenuwstelsel:**

In het zenuwstelsel komen twee typen cellen voor: de eigenlijke zenuwcellen (neuronen) en de gliacellen. De neuronen kunnen in drie groepen worden verdeeld: perifere sensorische neuronen, perifere motorische neuron (motoneuronen) en schakelneuronen. Perifere sensorische neuron ontvangen signalen van binnen en buiten het lichaam en dragen deze over naar andere zenuwcellen. Perifere motoneuron dragen prikkels vanuit het zenuwstelsel over naar spiercellen. De schakelneuron vormen verreweg de grootste groep. Zij verzorgen de integratie van de lichaamsfuncties en vormen zodoende de brug tussen sensoriek en motoriek. Schakelneuronen en perifere motoneuron hebben gemeen dat zij onder normale omstandigheden hun prikkels uitsluitend van andere neuron ontvangen. Zij hebben dan ook dezelfde basisstructuur (figuur 1A). De perifere sensorische neuron wijken hiervan af, o.a. door de positie van

het cellichaam. In figuur 1B is een perifeer sensorisch neuron afgebeeld. Gliacellen hebben een ondersteunende functie: zij voeden en beschermen de neuronen. Sommige typen gliacellen verhogen de impulsgeleidingssnelheid van neuronen, doordat zij deze omhullen met de myelineschede.

De bouw van het neuron:

De bouw van het neuron is gericht op de ontvangst, de geleiding en de overdracht van prikkels. De organellen die essentieel zijn voor de celstofwisseling (de kern, het endoplasmatisch reticulum, het Golgi-complex en de lysosomen) liggen dicht bijeen in het cellichaam (soma) of perikaryon (lett.: wat zich rond de kern bevindt). Voor het overige bestaat de zenuwcel uit kortere of langere uitlopers van het perikaryon die contact maken met andere cellen. Het aantal contactpunten per cel kan in de duizenden lopen. Functioneel bestaat elk neuron uit drie onderdelen: een receptief deel dat de prikkel ontvangt, een conductief deel dat de prikkel voortgeleidt en een transmissief deel dat de prikkel overdraagt. Het receptieve deel wordt gevormd door het perikaryon. Om de oppervlakte voor het ontvangen van prikkels te vergroten, is het perikaryon meestal voorzien van korte, vertakte uitlopers, die de dendrieten worden genoemd (Grieks: dendros = boom). De omvang van deze boom geeft een aanwijzing over de functie van het neuron: hoe sterker de vertakking, hoe groter het aantal wegen waarlangs een bepaald neuron kan worden geprikkeld (figuur 2). Vooral in de schors van de grote en kleine hersenen worden indrukwekkende dendrietenwouden aangetroffen. Het conductieve deel bestaat uit het axon (neuriet, zenuwvezel). Per neuron is slechts één axon aanwezig. Het axon ontspringt aan het cellichaam ter plaatse van de axonheuvel en loopt naar de plaats waar de prikkel wordt overgedragen. De lengte van het axon kan variëren van minder dan 1 mm (schakelneuronen in het centrale zenuwstelsel) tot meer dan 1 m (verbindingen van het centrale zenuwstelsel met de handen en de voeten). Sommige axonen vertakken zich in collateralen, die ook de bouw en de eigenschappen van het axon hebben.

Aan het einde splitst het axon zich in dunne takjes; tezamen heten deze het telodendrium (eindboom). Ieder takje loopt uit in een eindknop, die contact maakt met de cel waarnaar de prikkel wordt overgedragen; prikkeloverdracht in omgekeerde richting, dus naar de eindknop toe, is niet mogelijk. Wanneer de cel die de prikkel ontvangt een zenuwcel is, dan heet het punt van overdracht synaps; wanneer het een dwarsgestreepte spiercel is,

dan spreekt men van motorische eindplaat. Telodendrien en eindknoppen vormen het transmissieve deel van het neuron.

In het perifere sensorische neuron (figuur 1B) wordt het receptieve deel gevormd door het in de periferie gelegen uiteinde van de zenuwvezel. Dit uiteinde kan verbonden zijn met een of meer gespecialiseerde weefselstructuren die als zintuig functioneren en ook komt het voor, dat het neuron rechtstreeks gevoelig is voor signalen. De structuur die de signalen opvangt (dus het zintuig of het perifere uiteinde van het axon) wordt sensor genoemd. Het cellichaam ligt aan een korte uitloper terzijde van het axon, meestal nabij de plaats waar het axon de hersenen of het ruggemerg binnentreedt, en is niet opgenomen in de route van de prikkelgeleiding.

De rustpotentiaal:

Signalen in het zenuwstelsel bestaan uit veranderingen in het potentiaalverschil tussen de intra- en extracellulaire ruimte. Omdat de scheiding tussen intra- en extracellulair milieu wordt gevormd door de celmembraan, wordt dit potentiaalverschil aangeduid als de membraanpotentiaal. Verandering van de membraanpotentiaal heeft slechts betekenis als signaal, wanneer er een standaardwaarde bestaat ten opzichte waarvan de potentiaalverandering kan worden vastgesteld. Deze standaardwaarde wordt de rustpotentiaal genoemd. De rustpotentiaal is de membraanpotentiaal van een cel die in 'rust' verkeert, dus niet bezig is met het verwerken van prikkels. Bij zenuwcellen heeft de rustpotentiaal een waarde van circa -70 mV. Het minteken geeft aan dat het inwendige van de cel negatief is ten opzichte van het uitwendige. De samenstelling van de intracellulaire vloeistof is anders dan die van het interstitium. Voor sommige stoffen is de concentratie intracellulair het hoogst, voor andere extracellulair. Deze concentratieverschillen worden in stand gehouden dank zij de eigenschappen van de celmembraan. Enerzijds is de membraan voor de meeste in water oplosbare stoffen weinig permeabel, zodat het passieve transport onder invloed van de concentratiegradiënt traag verloopt; anderzijds kunnen deeltjes via actief transport de membraan passeren onafhankelijk van de richting van de concentratiegradiënt. Bij stoffen zoals glucose die gevormd of verbruikt worden in het celmetabolisme, kan de concentratiegradiënt in stand worden gehouden door een voortdurende uitwisseling van moleculen tussen het bloed, het interstitium en de intracellulaire ruimte. Wanneer van vorming of verbruik geen sprake is kan het concentratieverschil tussen intra- en extracellulair voor een bepaalde stof alleen

worden gehandhaafd, wanneer het passieve transport 'met de concentratiegradiënt mee' wordt gecompenseerd door het actieve transport 'tegen de concentratiegradiënt in' (figuur 3).

Het bovenstaande geldt, strikt genomen, alleen voor niet-geïoniseerde stoffen. Voor ionen is de situatie gecompliceerder, omdat het passieve transport niet alleen van de concentratiegradiënt afhankelijk is. Positieve ionen zoals K^+ , Na^+ en Ca^{2+} worden aangetrokken door een negatieve lading; negatieve ionen zoals Cl^- , HCO_3^- en SO_4^{2-} door een positieve. De aantrekkingskracht wordt bepaald door het potentiaalverschil over een bepaald traject (in dit geval de dikte van de celmembraan). Dit potentiaalverschil wordt de elektrische gradiënt genoemd. Als gevolg hiervan worden bij ionen de richting en de omvang van het passief transport bepaald door concentratiegradiënt en elektrische gradiënt tezamen. Beide gradiënten kunnen elkaar versterken, maar ook tegenwerken (figuur 4).

Om te begrijpen hoe een elektrische gradiënt over de celmembraan tot stand komt, bekijken wij eerst een hypothetische situatie van een celmembraan die impermeabel is voor alle ionen behalve K^+ . Actief transport heeft ertoe geleid, dat de K^+ -concentratie intracellulair ca. 28 maal hoger is dan extracellulair. (Dit is in het menselijk lichaam inderdaad het geval.)

Binnen en buiten de cel zijn positieve en negatieve ionen aanwezig die ervoor zorgen dat er aanvankelijk geen potentiaalverschil over de celmembraan bestaat. Deze toestand is niet stabiel; onder invloed van de concentratiegradiënt zullen zich meer K^+ -ionen van intracellulair naar extracellulair verplaatsen dan andersom. Hierdoor ontstaat extracellulair een surplus aan positieve lading ten opzichte van intracellulair, waardoor een elektrische gradiënt zich ontwikkelt die de uitstroom van K^+ -ionen remt. Het netto transport van K^+ -ionen komt tot stilstand wanneer het effect van de elektrische gradiënt even sterk is als dat van de concentratiegradiënt. Bij het gegeven concentratieverschil is dit het geval wanneer de membraanpotentiaal een waarde van ca. -85 mV heeft bereikt. Dit is de evenwichtspotentiaal voor K^+ -ionen. Voor het bereiken van de evenwichtspotentiaal is verplaatsing van slechts een zeer gering aantal ionen nodig die geen meetbare verandering van de concentratiegradiënt oplevert. In de hier geschetste hypothetische situatie is geen actief transport nodig om de concentratiegradiënt in stand te houden (figuur 5).

In werkelijkheid bedraagt de rustpotentiaal van een zenuwcel niet ca. - 85 mV, maar ca. - 70 mV. Dit komt, doordat de celmembraan niet alleen permeabel is voor K^+ maar ook voor andere ionen waarvoor een concentratiegradiënt aanwezig is. Van deze ionen heeft Na^+ de grootste invloed op de membraanpotentiaal. Voor Na^+ is de concentratie extracellulair ongeveer 14 maal hoger dan intracellulair; de evenwichtspotentiaal bedraagt ca. +60 mV. De rustpotentiaal ligt dus veel dichterbij de evenwichtspotentiaal voor K^+ dan bij die voor Na^+ . Dit komt doordat de membraanpermeabiliteit voor K^+ bij een cel in rust veel hoger is dan die voor Na^+ . Het verschil bedraagt een factor 20. Stel dat de membraanpotentiaal 0 mV is, dat de membraan uitsluitend permeabel is voor K^+ en Na^+ en dat de concentratiegradiënten en de permeabiliteitsverhouding zijn als hiervoor genoemd (figuur 6). De uitstroom van K^+ zal dan veel groter zijn dan de instroom van Na^+ . Hierdoor ontstaat echter een elektrische gradiënt die de uitstroom van K^+ zal remmen en de instroom van Na^+ zal bevorderen. Tenslotte zal de membraanpotentiaal een waarde aannemen waarbij de Na^+ -instroom en de K^+ -uitstroom aan elkaar gelijk zijn. Deze waarde bedraagt ca. -70 mV. Met deze beschrijving wordt de werkelijkheid redelijk benaderd; de invloed van andere ionen dan Na^+ en K^+ op de rustpotentiaal is te verwaarlozen. Bij gelijkblijvende concentratiegradiënten voor Na^+ en K^+ wordt de rustpotentiaal bepaald door de permeabiliteitsverhouding. Wanneer de membraanpermeabiliteit voor Na^+ toeneemt en die voor K^+ gelijk blijft, zal de membraanpotentiaal minder negatief worden. Op de mogelijkheid om via permeabiliteitsveranderingen de membraanpotentiaal te beïnvloeden is de prikkelbaarheid van zenuw- en spiercellen gebaseerd.

Omdat tijdens het aanhouden van de rustpotentiaal een voortdurende instroom van Na^+ en uitstroom van K^+ optreedt, is actief transport noodzakelijk om de concentratiegradiënten in stand te houden. Beide ionen blijken te worden getransporteerd door dezelfde carrier die de natrium/kaliumpomp wordt genoemd. Zowel de verhoging van de intracellulaire Na^+ -concentratie als die van de extracellulaire K^+ -concentratie ten opzichte van de streefwaarde zet de natrium/kaliumpomp aan tot activiteit. Omdat de natrium/kaliumpomp meer Na^+ -ionen naar extracellulair verplaatst dan K^+ -ionen naar intracellulair, levert dit pompmechanisme tevens een kleine bijdrage aan de totstandkoming van de rustpotentiaal: bij een even groot actief transport van Na^+ en K^+ zou deze ca. 4 mV minder negatief zijn.

Prikkelvorming in het zenuwstelsel:

Onder natuurlijke omstandigheden ontstaan veranderingen in de membraanpotential van de zenuwcellen vrijwel altijd door stimulatie van buitenaf. Signalen uit de buitenwereld of uit het lichaam zelf worden opgevangen door perifere sensorische neuronen, die op hun beurt de prikkels overdragen aan andere zenuwcellen. De fysische aard van een signaal kan zeer verschillend zijn: licht, geluid, temperatuur, mechanische krachten en concentraties van chemische stoffen kunnen alle een signaalfunctie vervullen. Het is de taak van de perifere sensorische neuronen om deze prikkels om te zetten in de elektrochemische taal van het zenuwstelsel.

In het eenvoudigste geval fungeert het vrije uiteinde van een perifeer sensorisch neuron als sensor functioneert (figuur 7). Deze situatie vormt het uitgangspunt bij de beschrijving van de prikkelvorming. Wanneer een gespecialiseerd zintuig aanwezig is, verloopt het proces aan het uiteinde van het sensorische neuron niet principieel anders; het zintuig zet het signaal om in een vorm die geschikt is om het sensorische neuron te prikkelen.

De generatorpotential:

De membraanpermeabiliteit voor hydrofiele stoffen zoals ionen wordt bepaald door de bouw van bepaalde eiwitmoleculen in de membraan. Deze moleculen functioneren als kanaal. Er bestaan afzonderlijke kanalen voor verschillende hydrofiele deeltjes, ook voor Na^+ - en K^+ - ionen. Een van buitenaf op de membraan inwerkende prikkel kan leiden tot veranderingen in de ruimtelijke structuur van sommige membraaneiwhitten, waardoor de membraanpermeabiliteit voor hydrofiele stoffen selectief kan toe- of afnemen. Het perifere uiteinde van een sensorisch neuron heeft de eigenschap, dat het op bepaalde categorieën van prikkels reageert met een selectieve toename van de permeabiliteit voor Na^+ . De verhoogde Na^+ -instroom veroorzaakt een depolarisatie van de celmembraan. Dit houdt in dat de elektrische polariteit tussen de celinhoud en het interstitium vermindert en de membraanpotential een minder negatieve waarde krijgt. Deze potentialverandering wordt generatorpotential genoemd (figuur 7).

Naarmate de prikkel sterker is, zal de membraanpermeabiliteit voor Na^+ hoger zijn, en daarmee neemt ook de potentialverandering (de amplitude van de generatorpotential) toe. Het verband tussen de prikkelsterkte en de amplitude is doorgaans niet lineair; meestal is het logaritmisch, hetgeen wil zeggen dat een exponentiële toename van de

prikkelsterkte een lineaire stijging van de amplitude veroorzaakt (figuur 8). Dit stelt het sensorische neuron in staat over een groot bereik te reageren op verandering van de prikkelsterkte.

Wanneer de prikkelsterkte gedurende een zekere tijd constant blijft, zal het effect daarvan per type neuron verschillen. Bij sommige neuronen blijft bij een constante prikkelsterkte ook de generatorpotential constant. Bij andere neuronen neemt de generatorpotential na verloop van tijd af, soms zelfs tot nul. Deze afname wordt adaptatie (lett.: aanpassing) genoemd. Wanneer neuronen via een gespecialiseerd zintuig worden geprikkeld kan adaptatie ook in dit zintuig optreden, dus voordat de prikkel het neuron bereikt.

De actiepotential:

De generatorpotential kan uitsluitend worden opgewekt in het sensorgedeelte van het sensorische neuron. In het gedeelte van het axon dat onmiddellijk aan dit sensorgedeelte grenst heeft de prikkel geen rechtstreeks effect op de membraanpermeabiliteit. Zo gauw de generatorpotential tot stand komt, zal er echter binnen de zenuwvezel ladingtransport optreden. Er heerst daar een elektrische gradiënt, omdat intracellulair in het sensorgedeelte meer positieve lading aanwezig is dan in het aangrenzende deel van het axon. In figuur 7 zal de positieve lading worden verplaatst van 1 naar 2. De negatieve lading wordt verplaatst van 2 naar 1. Om het betoog niet te gecompliceerd te maken, wordt hier geredeneerd alsof alleen de positieve lading wordt verplaatst; voor het resultaat maakt dit niet uit.

De verplaatsing van positieve lading naar 2 veroorzaakt aldaar een toenemende depolarisatie van de celmembraan. Wanneer de membraanpotential een bepaalde kritische waarde bereikt (de drempelwaarde), veroorzaakt dit een karakteristiek patroon van de potentialverandering (de actiepotential). Het opwekken van een actiepotential in een cel wordt excitatie genoemd.

Het verloop van de actiepotential kan worden onderverdeeld in vier fasen (Figuur 9A). Fase 1, die strikt genomen aan de eigenlijke actiepotential voorafgaat, is de (relatief) langzame depolarisatie waarmee de drempelwaarde wordt bereikt. Bij zenuwcellen ligt deze 5 tot 10 mV positief ten opzichte van de rustpotential. De langzame depolarisatie zal sneller verlopen, naarmate de generatorpotential een grotere amplitude heeft. Er is dan immers een groter intracellulair ladingtransport. Op het moment dat de

drempelwaarde wordt bereikt begint fase 2: de snelle depolarisatie. De membraanpotentiaal wordt snel minder negatief en vervolgens zelfs positief; er vindt ompoling plaats. Binnen 0.1 msec verandert de membraan-potentiaal van -60 mV naar +30 mV. Het spanningsverschil tussen de rustpotentiaal en de top van de actiepotentiaal waar de depolarisatiefase eindigt, is de amplitude van de actiepotentiaal. Bij zenuwcellen bedraagt de amplitude dus ca. 100 mV. Op de top begint fase 3, de repolarisatie, waarin de membraanpotentiaal weer in snel tempo negatief wordt. Het bereiken van de rustpotentiaal vormt het einde van deze fase, maar niet van de beweging in negatieve richting: de membraanpotentiaal bereikt een waarde van ca. -80 mV en wordt dan weer geleidelijk minder negatief totdat de rustpotentiaal wordt bereikt. Het tijdsbestek waarin de membraanpotentiaal negatief is ten opzichte van de rustpotentiaal vormt fase 4 van de actiepotentiaal, de hyperpolarisatie.

Het verloop van de actiepotentiaal kan worden verklaard uit de veranderingen in de membraanpermeabiliteit voor Na^+ en K^+ die optreden nadat de membraanpotentiaal de drempelwaarde bereikt (figuur 9B). Zowel voor Na^+ als K^+ neemt de membraanpermeabiliteit eerst toe en vervolgens weer af tot de oorspronkelijke waarde. Dit proces voltrekt zich voor Na^+ sneller dan voor K^+ en ook bereikt de permeabiliteit voor Na^+ een hoger maximum. De snelle depolarisatie en de ompoling van de celmembraan kunnen worden verklaard uit het feit, dat in deze fase de permeabiliteit voor Na^+ toeneemt tot een waarde ver boven die voor K^+ . Tijdens de repolarisatie neemt de Na^+ -permeabiliteit weer af tot de rustwaarde. De K^+ -permeabiliteit bereikt dan juist haar maximum, om vervolgens weer langzaam af te nemen. De fase van hyperpolarisatie komt overeen met de periode dat de Na^+ -permeabiliteit weer normaal is en de K^+ -permeabiliteit nog verhoogd.

Het mechanisme van de permeabiliteitsveranderingen berust op het feit, dat de ruimtelijke structuur van eiwitmoleculen wordt beïnvloed door potentiaalverschillen. De celmembraan bevat eiwitmoleculen die selectief Na^+ -, K^+ - of andere ionen doorlaten. Het eiwit dat Na^+ -ionen doorlaat kan worden voorgesteld als een kanaal, waarvan de diameter wordt beïnvloed door de membraanpotentiaal (figuur 10). Wanneer de rustpotentiaal heerst, is de diameter klein. Bij het bereiken van de drempelwaarde verandert de bouw van het eiwit zodanig dat het kanaal sterk wordt verwijd. Dit verwijdingsproces wordt de activatie van het kanaal genoemd en voltrekt zich binnen 0.1 ms. De nieuwe structuur is echter niet stabiel; er zijn krachten binnen de molecule die maken dat het kanaal enkele tienden milliseconden nadat de maximale opening is bereikt weer gesloten wordt. Dit is de

inactivatie van het kanaal. Aan het einde van de repolarisatiefase gaat de inactieve stand over in de ruststand: de oorspronkelijke structuur van het Na^+ -kanaal is hersteld. Het kanaal voor K^+ wordt eveneens geactiveerd bij depolarisatie van de celmembraan, maar in een trager tempo. De maximale opening wordt bereikt op het moment dat de Na^+ -kanalen zich reeds in de inactieve toestand bevinden. Daarna keert het K^+ -kanaal geleidelijk terug naar de ruststand. De Na^+ -kanalen reageren alleen in de ruststand op depolariserende prikkels. Tijdens de snelle depolarisatie en de repolarisatie is de membraan daarom niet prikkelbaar; dit tijdsinterval noemt men de absolute refractaire periode van de cel. De duur van deze periode bepaalt het maximale aantal actiepotentialen dat per tijdseenheid in een neuron kan worden opgewekt. Tijdens de hyperpolarisatie is de cel prikkelbaar, maar de prikkel moet sterker zijn dan normaal. Dit interval noemt men de relatieve refractaire periode. De verminderde prikkelbaarheid komt o.a. doordat een groter potentiaalverschil moet worden overbrugd om de drempelwaarde te bereiken. Daarnaast zal ten gevolge van de verhoogde K^+ -permeabiliteit de uitstroom van K^+ tijdens de langzame depolarisatiefase groter zijn dan normaal, zodat het proces van depolarisatie wordt tegengewerkt.

Tijdens de relatieve refractaire periode neemt de prikkelbaarheid van de membraan geleidelijk toe, doordat de K^+ -permeabiliteit de rustwaarde steeds dichterbij nadert. Het tijdstip waarop de drempelwaarde opnieuw wordt bereikt, hangt af van de omvang van het intracellulaire ladingtransport, dus van de hoogte van de generatorpotentiaal. Hoe hoger de generatorpotentiaal, hoe hoger de frequentie van actiepotentialen die wordt opgewekt. De amplitude van de generatorpotentiaal wordt bepaald door de prikkelsterkte, waarbij al dan niet adaptatie kan optreden. De processen aan het perifere uiteinde van het sensorische neuron hebben dus tot resultaat, dat de prikkelsterkte wordt vertaald in een frequentie van actiepotentialen. Deze serie van actiepotentialen wordt vervolgens naar het centrale zenuwstelsel geleid en ter verwerking overgedragen aan schakelneuronen.

Meting van de prikkelbaarheid:

In de voorafgaande paragraaf is beschreven hoe actiepotentialen onder normale omstandigheden binnen het lichaam tot stand komen. De theorieën over de actiepotentiaal, die in dit hoofdstuk worden beschreven, zijn echter voor een groot deel gebaseerd op experimenten waarin zenuwvezels uit hun natuurlijke omgeving worden geïsoleerd en vervolgens elektrisch worden geprikkeld. Onder dergelijke laboratoriumomstandigheden

kan men de sterkte en de duur van de prikkel nauwkeurig instellen; tegelijkertijd wordt met behulp van micro-electroden aan weerszijden van de celmembraan gemeten, welke invloed de prikkel heeft op de membraanpotentiaal (figuur 11). Zowel de sterkte (uitgedrukt in micro-ampère) als de duur van de prikkel blijken van invloed bij het opwekken van actiepotentialen. In het algemeen geldt dat wanneer een prikkel een actiepotentiaal tot stand wil brengen, deze langer moet aanhouden naarmate de aangeboden stroomsterkte kleiner is. De absolute waarden van de minimaal benodigde prikkelsterkte en prikkelduur kunnen echter per zenuwvezel verschillen. Wanneer men deze waarden in een grafiek uitzet, krijgt men een intensiteit-tijdskromme, meestal I-t-curve genoemd (figuur 12). Uit deze grafiek blijkt dat de benodigde prikkelsterkte een minimale waarde heeft, die de reobase wordt genoemd. Een prikkel met een lagere intensiteit dan de reobase veroorzaakt geen actiepotentiaal, hoe lang deze ook wordt aangehouden. In de praktijk meet men de reobase door het aanbieden van impulsen met een duur van 100 ms, waarbij de stroomsterkte stapsgewijs wordt opgevoerd. Het nauwkeurig vaststellen van een I-t-curve vereist een groot aantal metingen. Wanneer slechts een globaal beeld van de prikkelbaarheid wordt verlangd, volstaat men met het meten van de chronaxie. Dit is de minimale tijd die een prikkel met een sterkte van tweemaal de reobase nodig heeft om een actiepotentiaal op te wekken.

Met behulp van de I-t-curve kan men voorspellen of een prikkel meteen bepaalde sterkte en duur een actiepotentiaal tot gevolg zal hebben. Dit is het geval voor alle boven de curve liggende punten en de punten op de curve zelf. Deze prikkels noemt men supraliminaal. Onder de curve liggen de subliminale prikkels.

Bij het bepalen van een I-t-curve wordt gebruik gemaakt van impulsen die reeds vanaf het begin de ingestelde stroomsterkte hebben. Wanneer de prikkelsterkte geleidelijk vanaf nul wordt opgevoerd (een insluipende prikkel), bestaat de kans dat zelfs bij een stroomsterkte ver boven de reobase geen actiepotentiaal ontstaat. Voor dit verschijnsel, dat accommodatie genoemd wordt, zijn verschillende verklaringen geopperd. Men denkt aan voortijdige inactivatie van de Na^+ -kanalen of aan voortijdige toename van de K^+ -permeabiliteit of aan compenserende ionenbewegingen binnen de cel.

Prikkelgeleiding:

De voortgeleiding van de actiepotentiaal:

De voortgeleiding van de actiepotentiaal komt, evenals het opwekken ervan, tot stand door ladingtransport binnen de cel (figuur 13). Aan het einde van de snelle depolarisatiefase is het inwendige van de cel positief geladen ten opzichte van de omringende celinhoud. Binnen de buisvormige zenuwvezel veroorzaakt dit een transport van lading in de lengterichting van het axon. In het membraangedeelte onmiddellijk naast het punt waar de actiepotentiaal is opgewekt, stroomt positieve lading binnen. Hierdoor treedt een langzame depolarisatie op. Zo gauw de drempelwaarde wordt bereikt, volgen de snelle depolarisatie en de overige fasen van de actiepotentiaal. Tijdens de snelle depolarisatie ontstaat nu op deze plaats een intracellulaire ophoping van positieve lading die weer een ladingtransport binnen de cel veroorzaakt.

Deze cyclus herhaalt zich voortdurend, waarbij de actiepotentiaal zich langs de membraan van de zenuwvezel verplaatst. Het optreden van de absolute en relatieve refractaire periode verhindert dat de actiepotentiaal wordt teruggeleid. Wanneer de membraan aan het einde van de repolarisatiefase opnieuw prikkelbaar wordt, is de top van de actiepotentiaal te ver opgeschoven om via intracellulair ladingtransport een prikkel van voldoende sterkte op te wekken. Ladingtransport is een proces dat zich gedraagt als de zich uitbreidende golven in een vijver waarin een steen is gegooid. De hoogte (amplitude) van de golven neemt voortdurend af, doordat de energie over steeds meer materie wordt verdeeld. De amplitude van de actiepotentiaal daarentegen blijft tijdens het voortgeleiden constant, omdat de actiepotentiaal tijdens het verplaatsen steeds opnieuw wordt opgewekt (zoals de boeg golf van een boot). Ter onderscheiding van het ladingtransport als gevolg van een elektrische gradiënt dat in de literatuur als passieve voortgeleiding wordt aangeduid, spreekt men bij de actiepotentiaal van actieve voortgeleiding. Net als het varen van een boot kost de voortgeleiding van de actiepotentiaal energie. Deze energie wordt verbruikt door de natrium/ kaliumpomp, die de concentratiegradiënten voor Na^+ en K^+ in stand houdt. Iedere actiepotentiaal gaat immers gepaard met een kortdurende toename van de passieve Na^+ -instroom en K^+ -uitstroom.

De myelineschede en impulsgeleiding:

Ladingtransport ten gevolge van een elektrische gradiënt berust op elektronenoverdracht tussen moleculen. Dit proces verloopt met een snelheid van duizenden km/s. De actieve voortgeleiding van de actiepotentiaal voltrekt zich daarentegen met een snelheid van maximaal 2 m/s. Het verschil in snelheid wordt veroorzaakt door de geringe stroomsterkte van het ladingtransport. Het kost enige tijd zo veel lading te verplaatsen waardoor in een niet-gedepolariseerd membraangedeelte de drempelwaarde kan worden bereikt. Men kan dit proces vergelijken met het opladen van een accu.

De dagelijkse ervaring leert echter, dat het zenuwstelsel de prikkels veel sneller kan geleiden dan 2 m/s. Wanneer men in een te heet bad stapt, voelt men dat binnen een fractie van een seconde en op datzelfde moment wordt de voet al reflexmatig teruggetrokken. Bij een geleidingssnelheid van maximaal 2 m/s zou men pas na enkele seconden op de prikkel reageren; tegen die tijd kan de voet ernstige schade hebben opgelopen. In het menselijk zenuwstelsel komen geleidingssnelheden tot 120 m/s voor. Deze hoge snelheden worden mogelijk gemaakt door de aanwezigheid van een myelineschede rond de zenuwvezel. De myelineschede wordt gevormd tijdens de uitgroei van een zenuwvezel (figuur 14). Specifieke gliacellen, de cellen van Schwann, leggen zich tegen het axon en wikkelen zich vervolgens strak om het axon heen, als papier op een rol. Tussen twee opeenvolgende cellen van Schwann ligt de insnoering van Ranvier, een kort deel van het axon dat vrij blijft van de omhulling. Het aantal windingen bedraagt uiteindelijk vijf tot tien. De kern en de organellen van de cel van Schwann liggen dan in de buitenste winding. De windingen daarbinnen zijn zeer dun. Ze bestaan uit tweemaal de buitenmembraan van de cel met daartussen een laagje cytoplasma dat dunner is dan de membraan zelf. Tezamen vormen de windingen de myelineschede die vrijwel uitsluitend bestaat uit het membraanlipide sfyngomyeline. Eiwitmoleculen zijn in de membraan slechts spaarzaam aanwezig. De myelineschede heeft door deze samenstelling een zeer hoge weerstand voor elektrische stroom en is vrijwel impermeabel voor ionen. In een van een myelineschede voorzien axon (een gemyeliniseerde zenuwvezel) is het daarom onmogelijk ter plaatse van een cel van Schwann een actiepotentiaal op te wekken. Dit kan alleen aan de uiteinden en in de insnoeringen van Ranvier waar de myelineschede ontbreekt.

Wanneer aan het uiteinde van een gemyeliniseerde zenuwvezel een actiepotentiaal wordt opgewekt en deze het begin van de myelineschede bereikt, treedt aldaar geen snelle depolarisatie van de membraan op. De actieve voortgeleiding stopt. Wel is er een intracellulair potentiaalverschil dat zorgt voor een snel transport van lading in de lengterichting van het axon. Hoewel onderweg enige lading verloren gaat door ionisatie van moleculen die zich niet verplaatsen, zorgt de hoge weerstand van de myelineschede ervoor dat het verlies van lading via de celmembraan tot vrijwel nul wordt gereduceerd. Er komt voldoende positieve lading aan bij de eerste insnoering van Ranvier om op die plaats de membraan te depolariseren tot de drempelwaarde. Hierdoor ontstaat een actiepotentiaal, die via intracellulair ladingtransport een depolarisatie teweegbrengt bij de tweede insnoering van Ranvier, enz. De actiepotentiaal 'springt' over van insnoering naar insnoering. Dit proces wordt daarom saltatoire impulsgeleiding genoemd (figuur 15). Omdat de tijdsduur van de sprong te verwaarlozen is, verloopt de impulsgeleiding in gemyeliniseerde vezels tientallen malen sneller dan in ongemyeliniseerde vezels van dezelfde dikte. De geleidingssnelheid hangt bij gemyeliniseerde vezels voornamelijk af van de afstand tussen de insnoeringen van Ranvier, die weer afhankelijk zijn van de dikte van het axon. Hoe dikker het axon, hoe groter de afstand tussen de insnoeringen en dus hoe sneller de voortgeleiding van de actiepotentiaal. Bij de snelste vezels liggen de insnoeringen ca. 3 mm uiteen. De beperkende factor voor de afstand vormt het verlies van lading tijdens de sprong, waardoor het mogelijk is dat in de volgende insnoering de drempelwaarde niet wordt bereikt en de prikkel uitdooft. De demyelinisatie van de zenuwvezels kan tot zeer ernstige problemen leiden die de werking van het organisme volledig ondermijnt.

De indeling van de zenuwvezels:

Niet alle axonen in het zenuwstelsel zijn gemyeliniseerd, en niet alle gemyeliniseerde vezels geleiden even snel. De dikste gemyeliniseerde vezels incl. de myelineschede hebben een diameter van ruim 20 micrometer. Wanneer alle zenuwvezels deze diameter zouden hebben, zouden sommige perifere zenuwen zo dik zijn als een m. biceps brachii in contractie. Het zenuwstelsel gaat echter economisch om met de beschikbare ruimte: een zenuwvezel is niet sneller en dus niet dikker dan functioneel noodzakelijk is. Er is veel onderzoek gedaan naar het verband tussen de geleidingssnelheid, de bouw en de functie

van neuronen. Het meest gekend is het werk van Erlanger en Gasser. In het zenuwstelsel varieert de geleidingssnelheid van ca. 0.2 tot 120 m/s. De perifere zenuwvezels zijn te verdelen in klassen die elk worden gekenmerkt door een bepaalde geleidingssnelheid. De snelheid correleert met de dikte van de vezel en met het al of niet aanwezig zijn van een myelineschede. Elk type vezel bleek tevens één of meer specifieke functies te vervullen. In tabel 1 zijn de indelingen van perifere zenuwvezels vermeld zoals deze door Erlanger en Gasser werden opgesteld. Erlanger en Gasser hebben voor hun indeling de geleidingssnelheid als uitgangspunt genomen. De vezels worden verdeeld in drie klassen (A, B en C), waarbij de snelste klasse (de A-groep) weer wordt onderverdeeld in α -, β -, γ - en δ -vezels. De $A\alpha$ -groep wordt soms verder onderverdeeld in α_1 - (de snelste) en α_2 -vezels. Deze onderverdeling is van belang met betrekking tot het onderscheid tussen langzame en snelle motorische eenheden.

Prikkeloverdracht:

Prikkeloverdracht of transmissie van cel naar cel kan bij de actiepotentiaal direct of indirect. Directe transmissie houdt in, dat het potentiaalverschil rechtstreeks wordt overgedragen van de ene celmembraan naar de andere; in feite is er dan sprake van geleiding. Deze vorm van prikkeloverdracht komt voor tussen hart-spiercellen en gladde spiercellen onderling. Prikkeloverdracht van zenuwcel naar zenuwcel of van zenuwcel naar spiercel is altijd indirect. De actiepotentiaal wordt dan overgedragen via een (neuro) transmitter die zich in de intercellulaire ruimte verplaatst door middel van diffusie. Tijdens de overdracht houdt de actiepotentiaal als elektrisch verschijnsel even op te bestaan om vervolgens in de membraan van de andere cel opnieuw te worden opgewekt door de activiteit van de transmitter.

Directe transmissie:

De actiepotentiaal kan niet als een vonk overspringen van de ene cel naar de andere. De hoge elektrische weerstand van de celmembraan verhindert dat. Rechtstreekse overdracht van de actiepotentiaal is alleen mogelijk wanneer tussen cellen verbindingen aanwezig zijn waarin de elektrische weerstand laag is. In hartspierweefsel en in syncytiaal glad spierweefsel zijn dergelijke verbindingen inderdaad aanwezig ter plaatse van de nexus (= knoop, verstrengeling) of gap junction. Zoals de Engelse benaming aanduidt, kan men

deze verbindingen zien als op elkaar aansluitende gaten (gaps) in de membranen van twee aan elkaar grenzende cellen. Ter plaatse van een nexus liggen de membranen dicht tegen elkaar en door beide membranen heen steken langwerpige eiwitmoleculen, die functioneren als wanden van kanalen met een diameter van ca. 2 nm (figuur 16). Deze diameter is groot genoeg voor een vrije uitwisseling van water en opgeloste ionen, zoals K^+ . De aanwezigheid van duizenden kanalen per nexusverbinding zorgt ervoor dat bij de voortgeleiding van de actiepotentiaal het ladingtransport en dus de actiepotentiaal zelf de grens tussen beide cellen zonder enige vertraging passeert.

Indirecte transmissie:

Indirecte transmissie vindt plaats door middel van transmissiestoffen die meestal (neuro) transmitters worden genoemd. In het menselijk zenuwstelsel zijn tientallen transmitters aangetoond. De meest voorkomende transmitter is acetylcholine dat o.a. de prikkeloverdracht verzorgt van zenuwcel naar dwarsgestreepte spiercel. Transmitters worden geproduceerd in het perikaryon van de zenuwcel en vervolgens, na transport door het axon opgeslagen in de eindknoppen. Wanneer een actiepotentiaal de eindknop bereikt, komt er transmitter vrij. Deze transmitter bindt zich aan de membraan van de volgende cel en verandert de permeabiliteit van deze membraan voor bepaalde ionen. Hierdoor kan een actiepotentiaal worden opgewekt.

Bij prikkeloverdracht van zenuwcel naar gladde spiercel liggen de eindknoppen vrij tussen de spiercellen in of tegen een laag van spiercellen aan. De transmitter moet in het interstitium een relatief grote afstand afleggen. In andere gevallen is de eindknop een onderdeel van de synaps of van de motorische eindplaat. In de synaps vindt de overdracht van zenuwcel naar zenuwcel plaats, in de motorische eindplaat de overdracht van zenuwcel naar dwarsgestreepte spiercel. Qua algemene bouw en werking lijken synaps en motorische eindplaat sterk op elkaar (figuur 17). Per dwarsgestreepte skeletspiercel is slechts één motorische eindplaat aanwezig. De transmissie in deze eindplaat (neuromusculaire transmissie) leidt onder normale omstandigheden altijd tot excitatie van de spiercel. Daarentegen kan het aantal synapsen op het receptieve deel van een neuron in de duizenden lopen. Transmissie via één synaps veroorzaakt meestal geen excitatie. Om deze reden is de neuromusculaire transmissie eenvoudiger te beschrijven dan de overdracht van prikkels in het zenuwstelsel.

Neuromusculaire transmissie.

In de eindknop van het motorische neuron bevinden zich blaasjes die gevuld zijn met acetylcholine. De wand van deze blaasjes heeft dezelfde moleculaire structuur als de prejunctionele membraan. Wanneer via het axon een actiepotentiaal arriveert, veroorzaakt dit een depolarisatie van de prejunctionele membraan. De blaasjes die zich dicht bij deze membraan bevinden, fuseren hierdoor met de membraan en er vindt exocytose plaats van acetylcholine (figuur 18A). De acetylcholine komt in de neuromusculaire spleet terecht en verplaatst zich door middel van diffusie naar de postjunctionele membraan. In deze membraan zijn receptoren aanwezig. Dit zijn specifieke eiwitmoleculen waarmee het acetylcholine een binding aangaat. Door het tot stand komen van deze verbinding verandert de ruimtelijke structuur van een aantal kanalen in de membraan op een zodanige manier, dat de membraanpermeabiliteit voor met name Na^+ en in mindere mate voor K^+ en Ca^{2+} sterk toeneemt (Figuur 18B). Het netto-resultaat van deze permeabiliteitsveranderingen is een versterkte instroom van positieve lading: de postjunctionele membraan wordt gedepolariseerd. De membraanpotentiaal die bij dwarsgestreepte spiercellen in rust ca.-80 mV bedraagt, verandert naar ca.-50 mV. Deze potentiaalverandering heet de eindplaatpotentiaal. De eindplaatpotentiaal heeft in de spiercel hetzelfde effect als de generatorpotentiaal in het perifere sensorische neuron: er treedt intracellulair ladingtransport op, waardoor in aangrenzende membraangedeelten de membraanpotentiaal de drempelwaarde bereikt en een actiepotentiaal wordt opgewekt (figuur 18C). De actiepotentiaal wordt daarna voortgeleid over de gehele buitenmembraan van de spiercel, het sarcolemma. Excitatie van het sarcolemma leidt tot contractie van de spiercel. Het tot stand komen van de eindplaatpotentiaal heeft naast het opwekken van een actiepotentiaal een tweede effect: uit de spiercel komt het enzym (acetyl)cholinesterase vrij. Dit enzym splitst de aan de membraanreceptoren gebonden acetylcholine-moleculen in de splitsingsprodukten choline en acetaat, die de postjunctionele membraan loslaten (figuur 18D). Hierdoor komt de membraanpermeabiliteit voor ionen weer op het oorspronkelijke niveau en wordt de rustpotentiaal hersteld. Choline en acetaat worden opgenomen door de eindknop van het motorische neuron waar zij opnieuw worden samengevoegd tot acetylcholine. Deze vorm van hergebruik zorgt ervoor, dat de motorische eindplaat langdurig kan functioneren met een beperkte hoeveelheid in

blaasjes opgeslagen acetylcholine. De splitsing van acetylcholine voltrekt zich binnen enkele milliseconden na het ontstaan van de eindplaatpotentiaal. Dit is korter dan de absolute refractaire periode van de spiercel die 5-10 ms bedraagt. Als gevolg hiervan doet elke eindplaatpotentiaal slechts één actiepotentiaal ontstaan. Wanneer echter de werking van het acetylcholinesterase wordt geblokkeerd, blijft de eindplaatpotentiaal gehandhaafd, zodat in de spiercel voortdurend nieuwe actiepotentialen worden opgewekt. Er ontstaat een tetanische contractie waaruit geen relaxatie mogelijk is. Een dergelijke kramptoestand kan dodelijk zijn wanneer deze optreedt in de ademhalingsspieren. De dodelijke werking van acetylcholinesterase remmende stoffen wordt toegepast in de bestrijding van insecten. Wanneer de postjunctionele membraan onvoldoende gevoelig is voor acetylcholine kunnen deze stoffen de prikkeloverdracht ondersteunen.

Transmissie in het zenuwstelsel.

In het zenuwstelsel komen twee hoofdgroepen van synapsen voor: faciliterende synapsen en inhiberende synapsen. De eerste groep dient voor het overdragen van actiepotentialen, de tweede groep dient om deze overdracht te beletten.

Facilitatie

De faciliterende synaps heeft met de motorische eindplaat gemeen, dat de neurotransmitter in de postsynaptische membraan (die in de motorische eindplaat postjunctionele membraan heet) een tijdelijke permeabiliteitsverhoging voor kleine positieve ionen teweegbrengt. Hierdoor wordt de postsynaptische membraan bij iedere transmissie gedurende enkele milliseconden gedepolariseerd. Deze verandering van de membraanpotentiaal staat bekend als de exciterende postsynaptische potentiaal (EPSP). In tegenstelling tot wat de naam suggereert, veroorzaakt één EPSP echter geen excitatie, omdat de prikkel drempel van het neuron niet wordt bereikt. Om een neuron te exciteren moeten meer EPSP's tegelijk worden opgewekt. Het effect van de EPSP's kan bij elkaar worden opgeteld. Hoe groter het aantal EPSP's, hoe sterker de depolarisatie en dus hoe groter de kans dat de prikkel drempel wordt overschreden (figuur 19). Dit verschijnsel heet *summation* (optelling) of *facilitatie* (ondersteuning). Er bestaan twee manieren van *summation*: *summation van plaats* (spatiële *summation*) en *summation van tijd* (temporele *summation*).

Summatie van plaats treedt op wanneer tegelijkertijd verscheidene EPSP's worden opgewekt via verschillende synapsen. De potentiaalveranderingen worden passief voortgeleid over de membraan van perikaryon en dendrieten. Hierdoor kan plaatselijk een dusdanige ophoping van positieve ladingen binnen de cel ontstaan, dat de prikkeldrempel wordt overschreden (figuur 20A). Men kan hiermee verklaren hoe een atleet per ongeluk een valse start maakt. Vanuit de hersenen worden de perifere motoneuronen zodanig gefaciliteerd dat de prikkeldrempel nog juist niet wordt bereikt. Een kleine extra prikkel (b.v. een toevallige aanraking) kan zorgen dat de prikkeldrempel wordt overschreden en de atleet in beweging komt. In een minder alerte toestand zou diezelfde aanraking niet in een beweging resulteren.

Summatie van tijd is mogelijk via één synaps. Omdat de duur van een EPSP langer is dan de absolute refractaire periode van een neuron, kunnen bij hoge impulsfrequenties de opeenvolgende EPSP's elkaar overlappen (Figuur 20B). Op deze wijze zou een speldeprik waarmee slechts één perifeer sensorisch neuron wordt geëxciteerd, kunnen leiden tot een gewaarwording.

Wanneer facilitatie leidt tot excitatie, gebeurt dit meestal op de axonheuvel. Dit komt doordat de afstand tussen rustpotentiaal en drempelwaarde op de axonheuvel kleiner is dan elders op het perikaryon. EPSP's zullen daarom een grotere faciliterende invloed hebben naarmate zij dicht bij de axonheuvel worden opgewekt. Bij motorische neuronen bevinden vooral de inhiberende synapsen zich dicht bij de axonheuvel, zodat ongewenste excitaties met weinig moeite kunnen worden tegengehouden.

Is de actiepotentiaal ter plaatse van de axonheuvel opgewekt, dan wordt deze voortgeleid over het axon, maar ook achterwaarts over het perikaryon en de dendrieten. Deze retrograde voortgeleiding heeft tot gevolg dat het gehele receptieve deel van het neuron een absolute en relatieve refractaire periode doormaakt. Hierdoor worden fluctuaties in het aanbod van EPSP's afgedempt. Wanneer het gemiddelde facilitatieniveau constant blijft, ontstaat een regelmatig ontladingspatroon. Dit stelt tezamen met andere mechanismen het zenuwstelsel in staat om tijdens een tetanische spiercontractie de activiteit van een motorische eenheid constant te houden, ook al varieert het aanbod van sensorische impulsen.

Inhibitie

Er bestaan in het zenuwstelsel twee vormen van inhibitie: presynaptische en postsynaptische inhibitie. Presynaptische inhibitie houdt in, dat het vrijkomen van neurotransmitter in een faciliterende synaps wordt tegengegaan; de prikkel wordt onderschept vóór de overdracht. Via dit mechanisme kunnen bepaalde prikkels selectief worden tegengehouden, terwijl andere worden doorgelaten. Denk aan de functie van de armspieren bij het bewust optillen van een heet of scherp voorwerp. De spieren mogen geen terugtrekreflexen uitvoeren, maar tegelijkertijd moeten zij bestuurbaar blijven vanuit de hersenen. Dit wordt mogelijk verwezenlijkt door presynaptische inhibitie van impulsen uit bepaalde sensorische neuronen.

Postsynaptische inhibitie laat de faciliterende synapsen ongemoeid, maar zorgt dat het receptieve deel van een neuron minder gevoelig wordt voor faciliterende prikkels. Dit laatste mechanisme is niet selectief. Daar staat tegenover, dat enkele inhiberende prikkels op de axonheuvel mogelijk genoeg zijn om het effect van een groot aantal EPSP's op het perykaryon en de dendrieten teniet te doen.

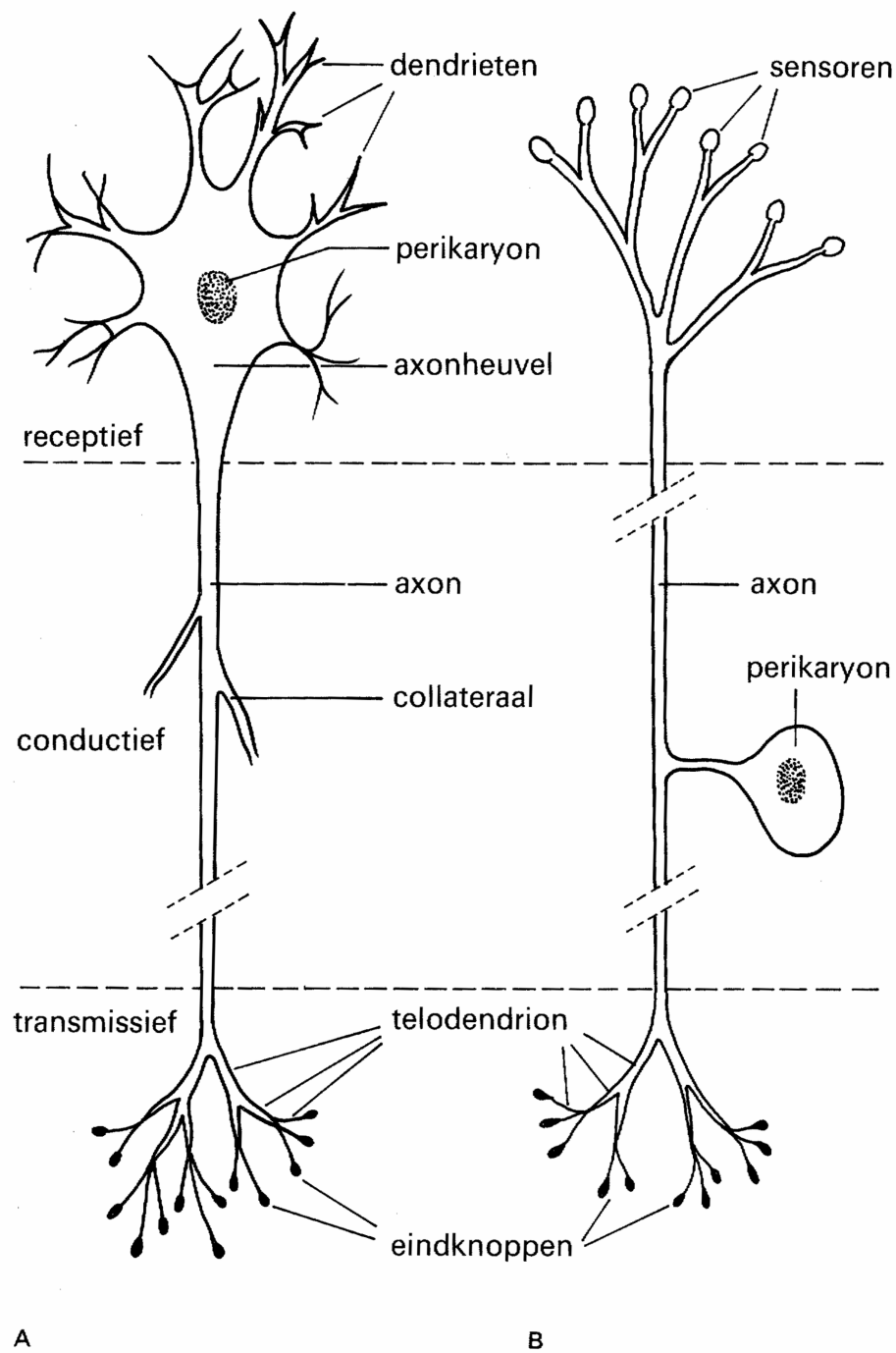
Presynaptische inhibitie (figuur 21) werkt in op de membraan van een faciliterende eindknop. Het mechanisme is waarschijnlijk gebaseerd op modulatie van de hoeveelheid neurotransmitter die in de synaps wordt vrijgemaakt wanneer een actiepotentiaal de eindknop bereikt. Deze hoeveelheid is evenredig met de amplitude van de actiepotentiaal, die onder normale omstandigheden ca. 100 mV (een potentiaalverandering van -70 mV naar +30 mV) bedraagt. Wanneer in figuur 21 een prikkel wordt overgedragen vanuit het presynaptisch inhiberende neuron 1, veroorzaakt dit een depolarisatie van de presynaptische membraan in neuron 2, maar deze depolarisatie is te zwak om het vrijkomen van neurotransmitter te veroorzaken. De membraanpotentiaal bereikt b.v. een waarde van -45 mV, terwijl de drempelwaarde voor het vrijkomen van transmitter op -40 mV ligt. Deze zwakke depolarisatie blijft net als een EPSP enkele milliseconden aanhouden. Wanneer in dit tijdsbestek een actiepotentiaal arriveert via het axon van neuron 2, dan krijgt deze ter plaatse van de eindknop een amplitude van 75 mV in plaats van 100 mV; de top van de actiepotentiaal blijft op +30 mV liggen. De verlaging van de amplitude veroorzaakt een verminderde afgifte van neurotransmitter en dus een zwakkere EPSP in de postsynaptische membraan van neuron 3. De bijdrage van deze EPSP tot een mogelijke excitatie van neuron 3 is daarmee verminderd.

Postsynaptische inhibitie (figuur 22) werkt in op de membraan van perikaryon en dendrieten. In de inhiberende synaps wordt een transmitter afgegeven die in de postsynaptische membraan een selectieve verhoging van de permeabiliteit voor K^+ en Cl^- veroorzaakt; de permeabiliteit voor Na^+ wordt niet verhoogd. Hierdoor ontstaat de inhiberende postsynaptische potentiaal (IPSP). Dit is een hyperpolarisatie van de membraan. De IPSP houdt, evenals de EPSP, enkele milliseconden aan en breidt zich via ladingstransport uit over het membraanoppervlak van perikaryon en dendrieten. Het effect is te vergelijken met dat van de hyperpolarisatiefase van de actiepotentiaal: enerzijds wordt de afstand van de membraanpotentiaal tot de drempelwaarde vergroot, anderzijds wordt tijdens de langzame depolarisatiefase het effect van de Na^+ -instroom tegengegaan door een versterkte K^+ -uitstroom en Cl^- -instroom.

Of een actiepotentiaal wordt overgedragen hangt af van de optelsom van alle IPSP's en EPSP's, die ter plaatse van de axonheuvel wordt gemaakt (figuur 22). Naarmate het aantal IPSP's groter is, zullen er meer EPSP's nodig zijn om een excitatie te veroorzaken. Wie 's nachts wakker wil blijven, zal de toenemende stroom van inhiberende prikkels uit het slaapcentrum in de hersenen moeten bestrijden met faciliterende prikkels die b.v. uit de zintuigen afkomstig kunnen zijn (fel licht, gepraat, een harde stoel, een koude douche).

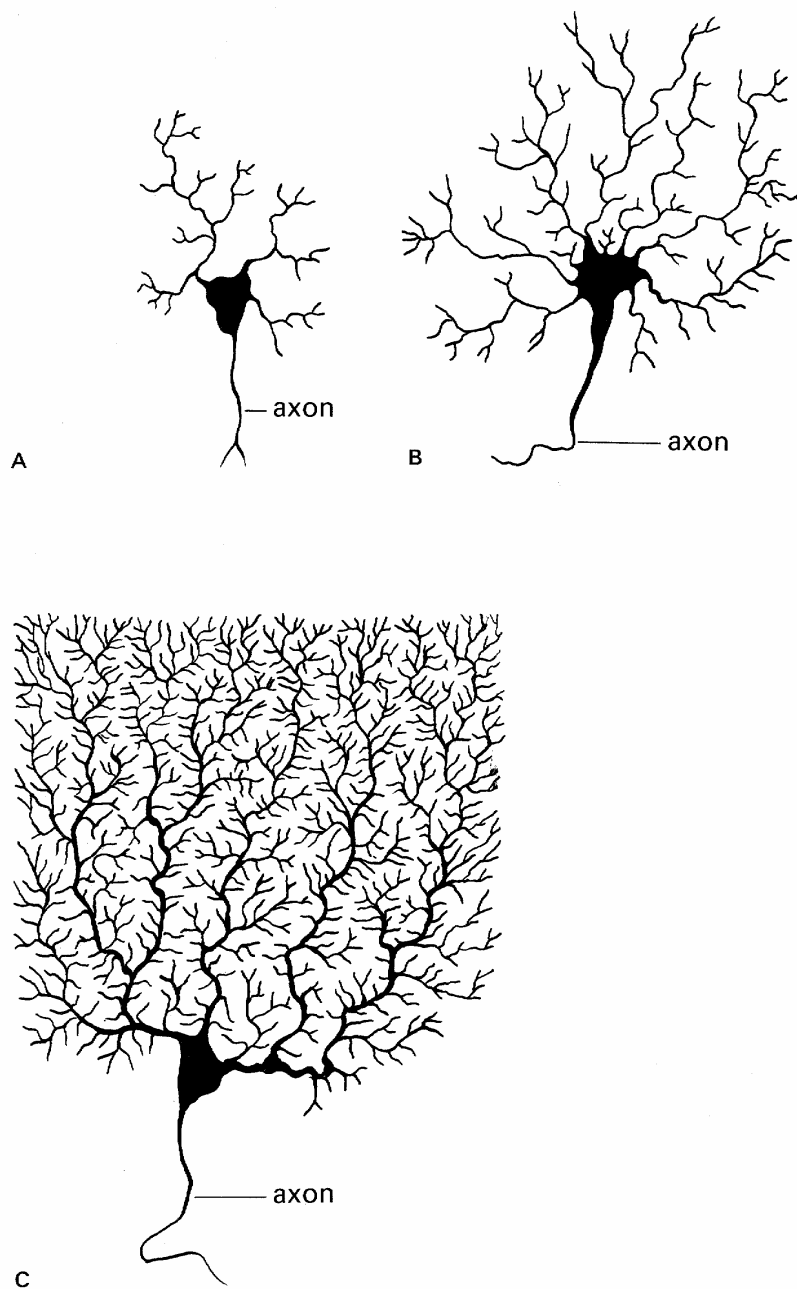
Tabel 1: Indeling van zenuwvezels volgens Erlanger en Gasser

Naam	diameter (µm)	gemyeliniseerd	geleidings-vermogen (m/s)	sensorische functies	motorische functies
Aα1	16-20	Ja	100-120	Spier-en peessensoren	Snelle motorische eenheden
Aα2	12-16	Ja	70-100	Spier-en peessensoren	Langzame motorische eenheden
Aβ	8-12	Ja	40-70	Tastzin huid	Zeer langzame motorische eenheden
A-γ	4-8	Ja	15-40	Tastzin huid, gewrichtssensoren	Motorische innervatie, spiersensoren
A-δ	2-4	Ja	8-15	Tastzin huid, acute pijn, temperatuur	/
B	1-2	Ja	5-12	/	Vegetatief
C	0.2-1	Nee	0.2-2	Chronische pijn, temperatuur	Vegetatief



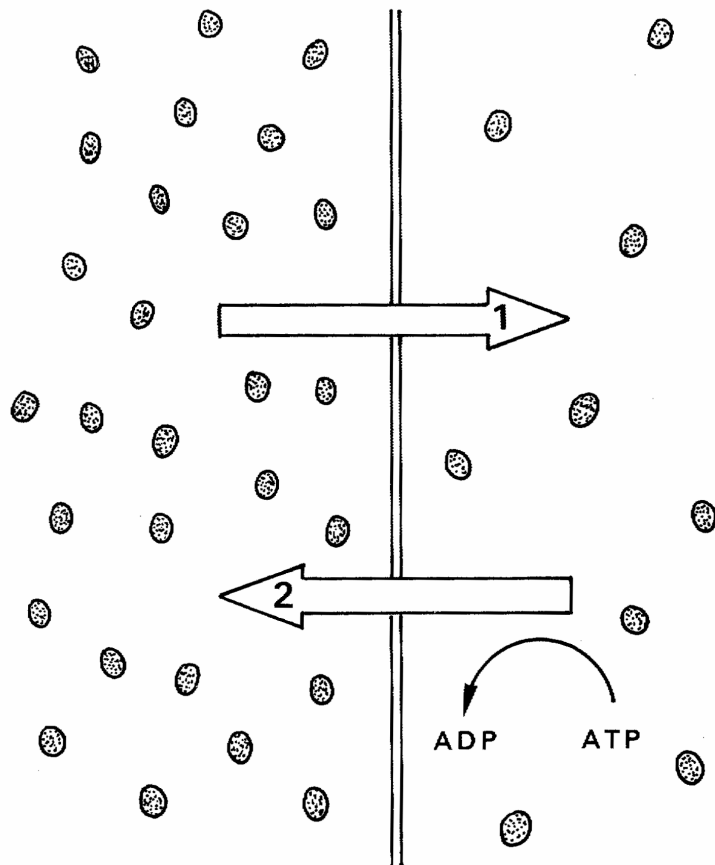
Figuur 1

De bouw van het neuron. A. Perifere motorisch neuron en schakelneuron.
B. Perifere sensorisch neuron.



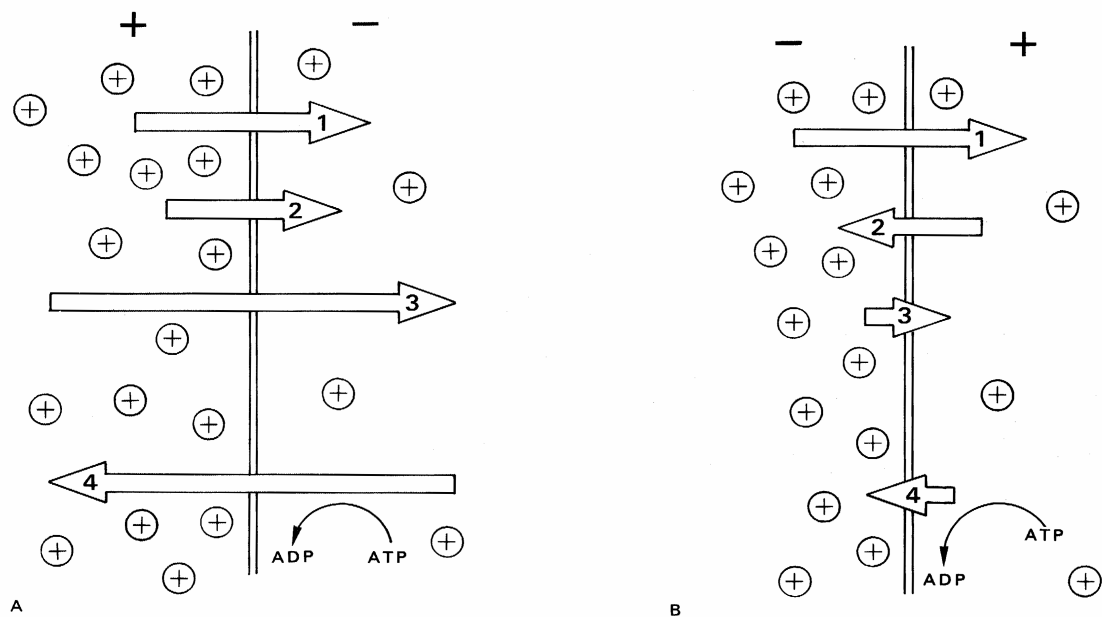
Figuur 2

Vormen van neuronen: A. schakelcel uit de hersenstam. B. perifeer motorisch neuron uit het ruggenmerg. C. neuron met integrerende functie (Purkinjecel) uit schors van de kleine hersenen.



Figuur 3

Het evenwicht tussen actief en passief membraantransport bij ongeladen deeltjes.
1. Passief transport, 2. Actief transport.

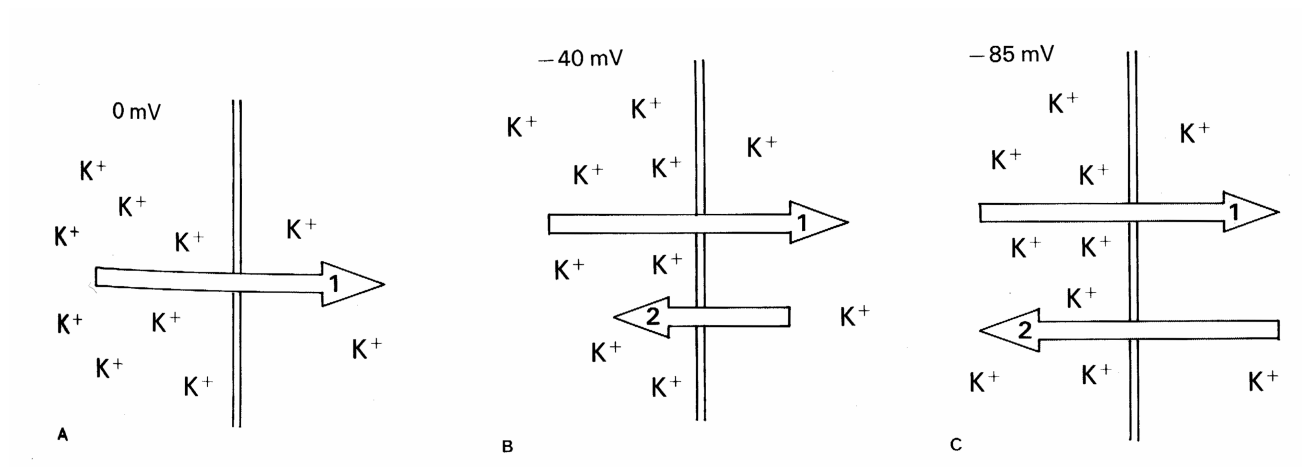


Figuur 4

Het evenwicht tussen actief en passief membraantransport bij ionen.

- A. Concentratiegradiënt en elektrische gradiënt gelijk gericht.
 B. Concentratiegradiënt en elektrische gradiënt tegengesteld gericht.

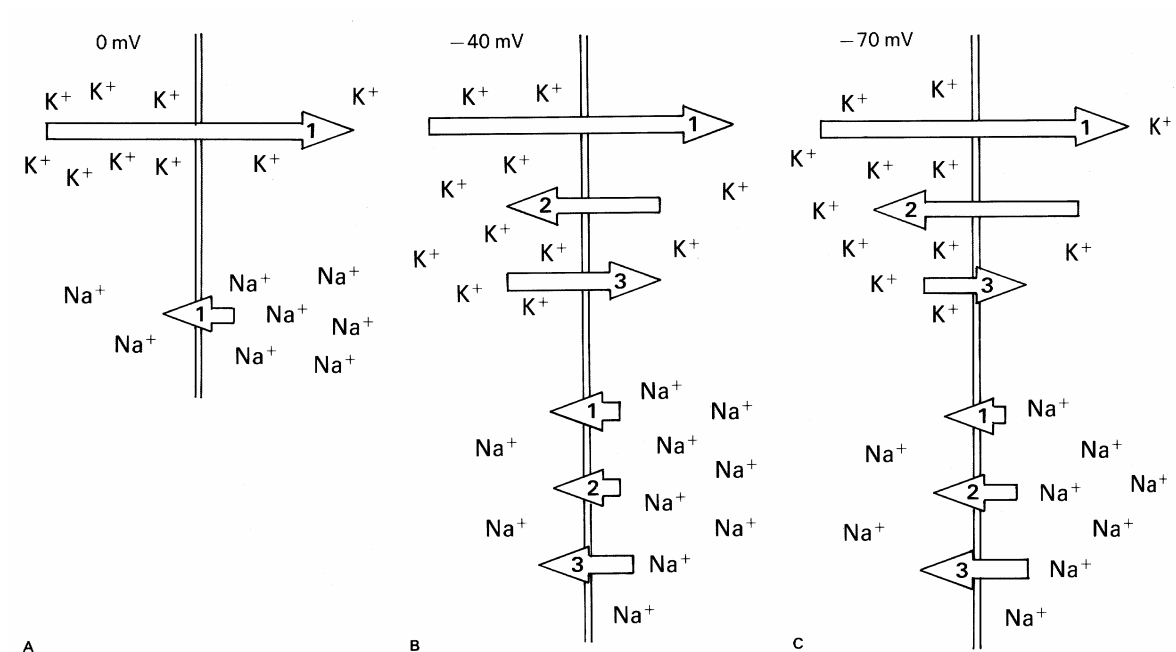
1. Transport ten gevolge van concentratiegradiënt.
2. Transport ten gevolge van elektrische gradiënt.
3. Resultante van het passieve transport.
4. Actief transport. Het actieve transport is steeds gelijk aan de resultante van het passieve transport en tegengesteld gericht.



Figuur 5

Totstandkomen van de evenwichtspotentiaal voor K^+ .

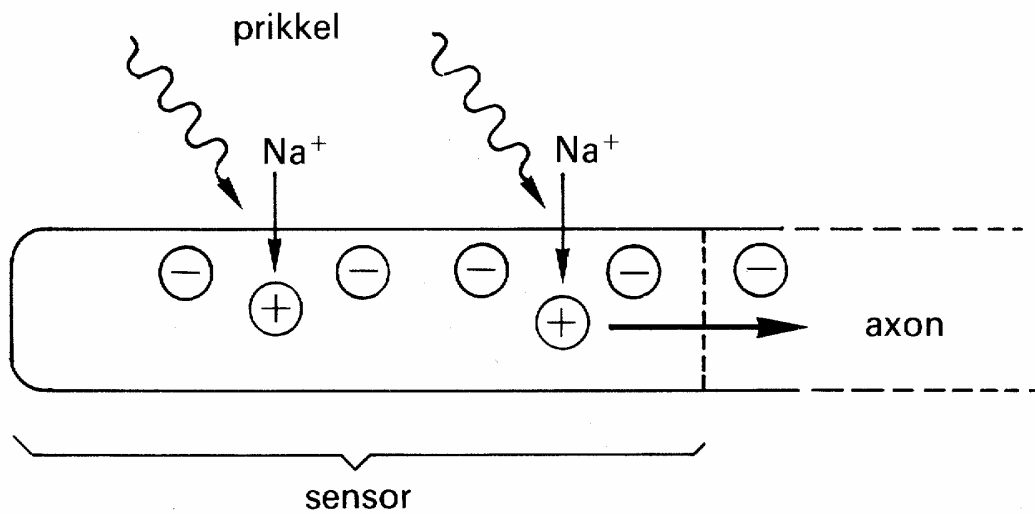
1. Transport ten gevolge van concentratiegradiënt.
2. Transport ten gevolge van elektrische gradiënt.
3. Bij een membraanpotentiaal van -85 mV (c) houden de gradiënten elkaar in evenwicht.



Figuur 6

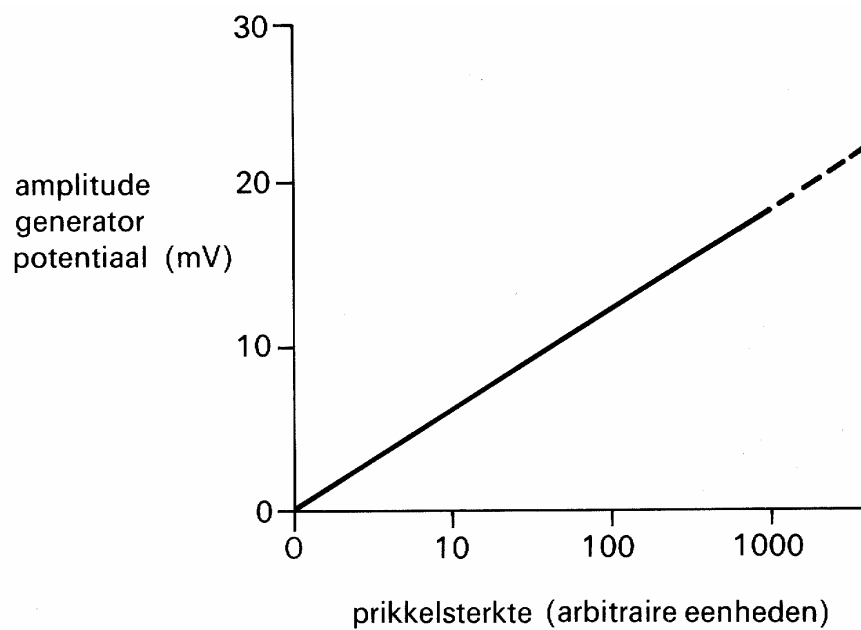
Totstandkomen van de rustpotential.

1. Transport ten gevolge van concentratiegradiënt.
2. Transport ten gevolge van elektrische gradiënt.
3. Resultante van het passieve transport. Bij een membraanpotential van -70 mV (c) zijn de resultanten van het passieve Na⁺ en K⁺-transport gelijk aan elkaar.



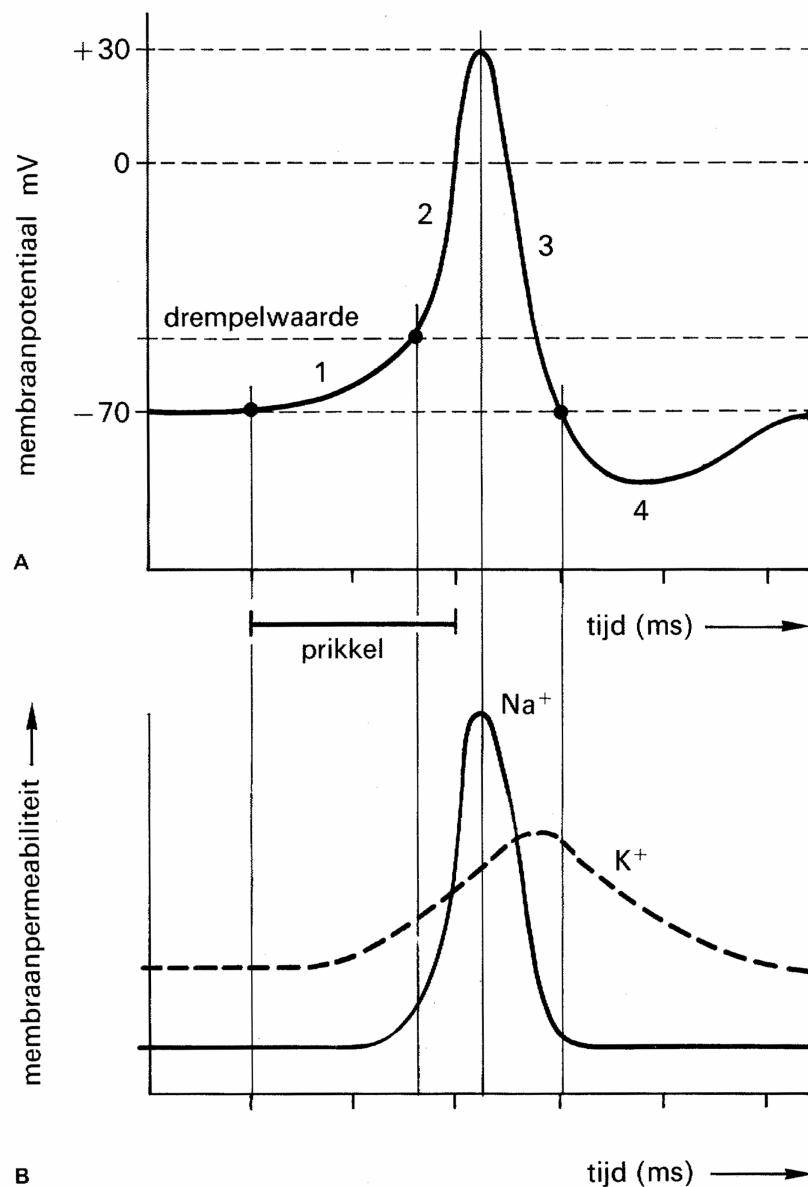
Figuur 7

Totstandkomen van de generatorpotentiaal en het intracellulaire ladingtransport in het perifere uiteinde van een sensorisch neuron.



Figuur 8

De amplitude van de generatorpotentiaal neemt lineair toe met de logaritme van de prikkelsterkte.

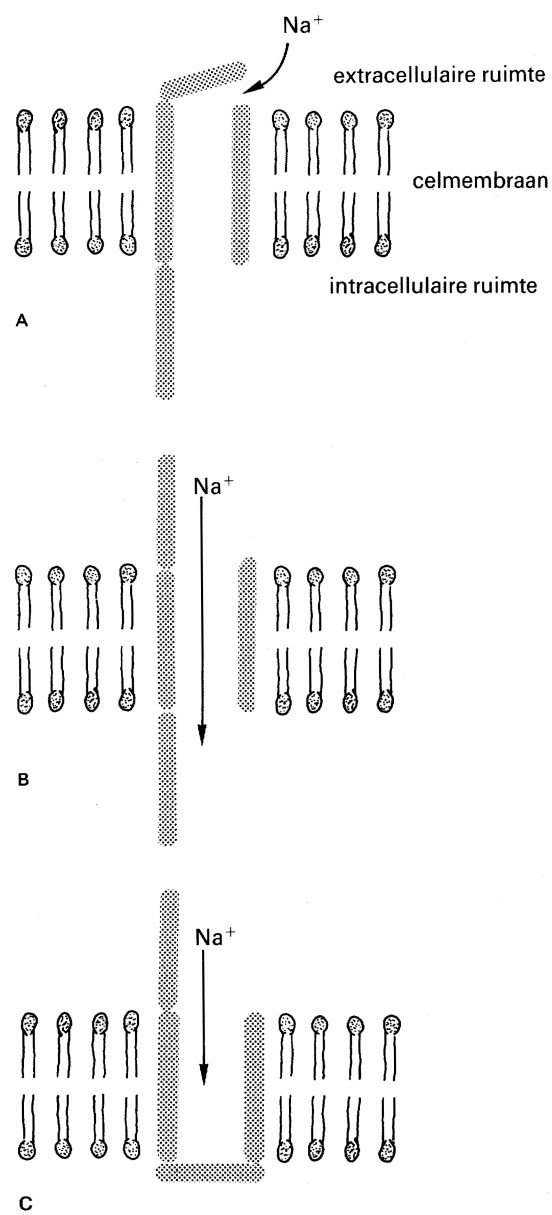


Figuur 9

A. De fasen van de actiepotentiaal.

1. langzame depolarisatie.
2. snelle depolarisatie.
3. Repolarisatie.
4. Hyperpolarisatie.

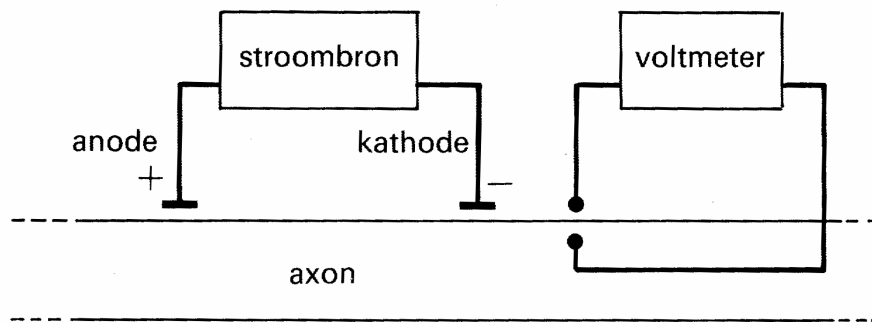
B. De permeabiliteit van de celmembraan voor Na⁺ en K⁺ tijdens de opeenvolgende fasen van de actiepotentiaal.



Figuur 10.

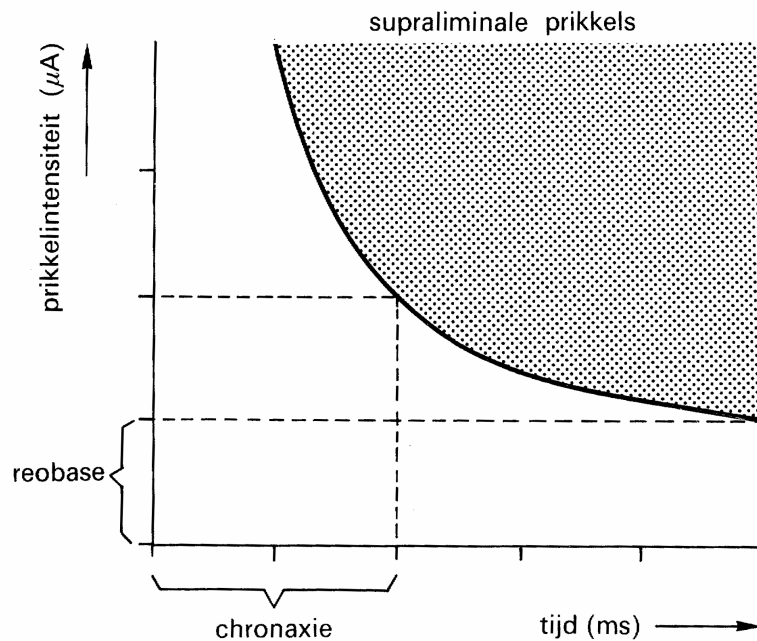
Schema van de werking van een Na^+ -kanaal.

1. Rusttoestand.
2. Actieve toestand.
3. Inactieve toestand.



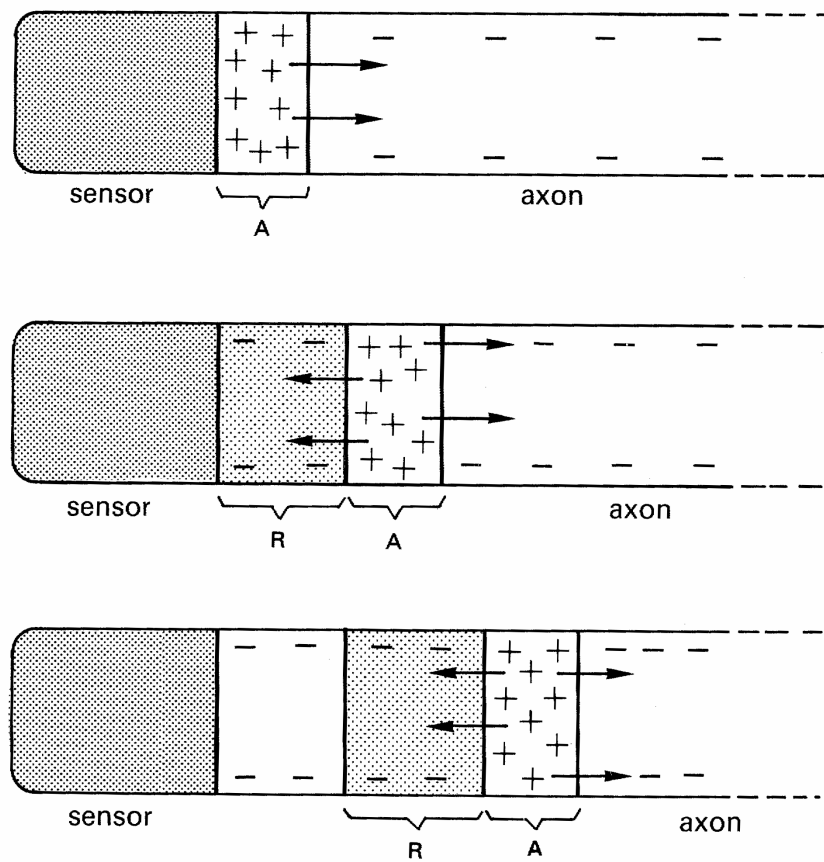
Figuur 11

Schema van een proefopstelling voor de elektrische prikkeling van een geïsoleerde zenuwvezel. Bij het inschakelen van de stroombron treedt ter plaatse van de kathode een depolarisatie van de celmembraan op, doordat het uitwendige van de cel minder positief geladen wordt ten opzichte van het inwendige. Bij een prikkel van voldoende sterkte zal hierdoor een actiepotentiaal ontstaan die na voortgeleiding wordt geregistreerd door de voltmeter.



Figuur 12

Het totstandkomen van een actiepotentiaal in een zenuwvezel hangt zowel van de intensiteit als van de duur van de prikkel af. Chronaxie en reobase karakteriseren de I-t curve.



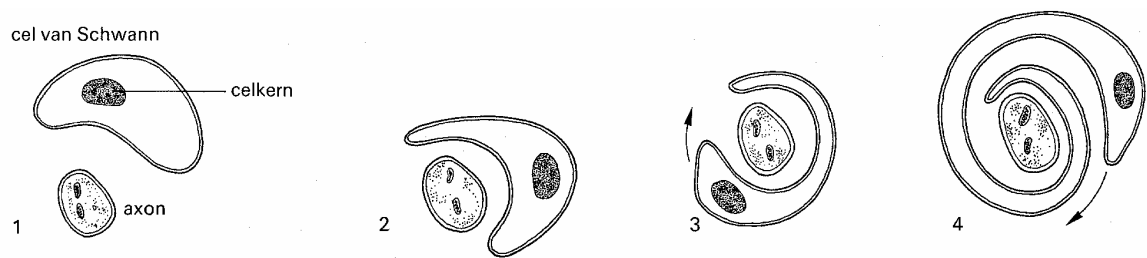
Figuur 13

Schema van de voortgeleiding van een actiepotentiaal.

A Positie van de top van de actiepotentiaal.

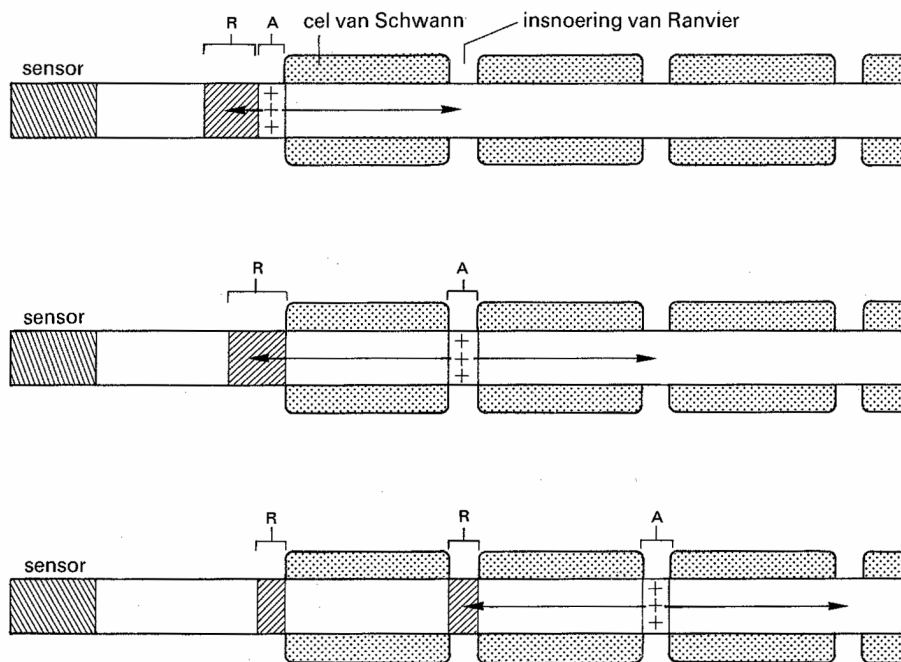
R Gedeelte van het axon dat zich in refractaire toestand bevindt.

De pijltjes geven de richting aan van het intracellulaire transport van positieve lading.



Figuur 14

De vorming van de myelineschede. Het axon en de cel van Schwann zijn aangetoond in een doorsnede loodrecht op de lengterichting van het axon.



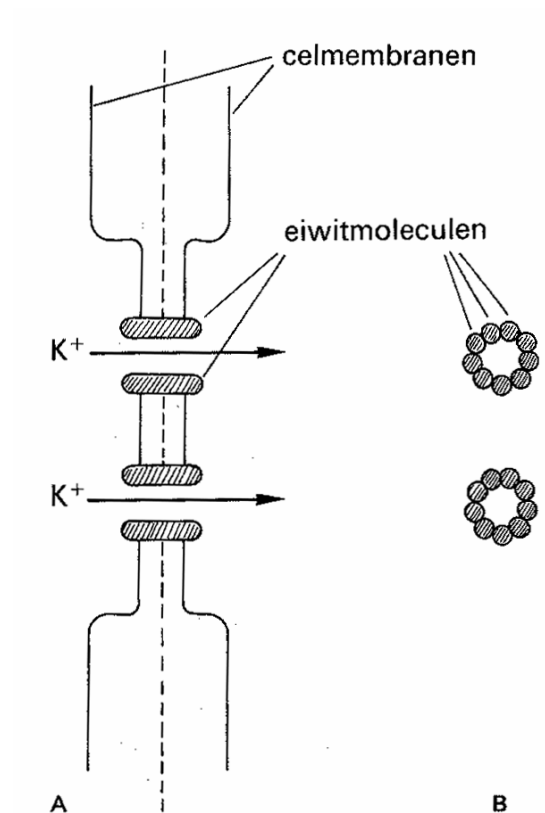
Figuur 15

De saltatoire impulsgeleiding.

A Positie van de top van de actiepotentiaal

R Gedeelte van het axon, dat zich in refractaire toestand bevindt.

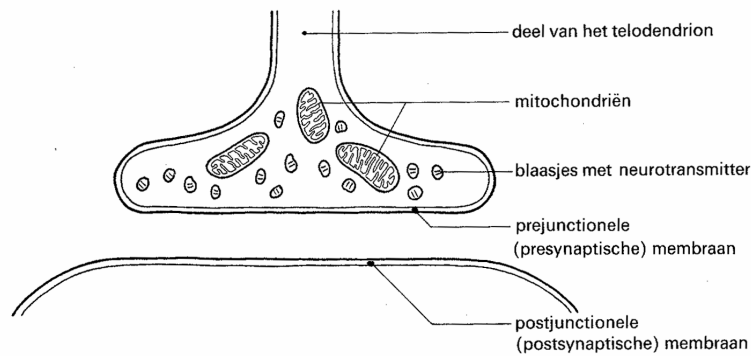
De pijltjes geven de richting aan van het intracellulaire transport van positieve lading



Figuur 16

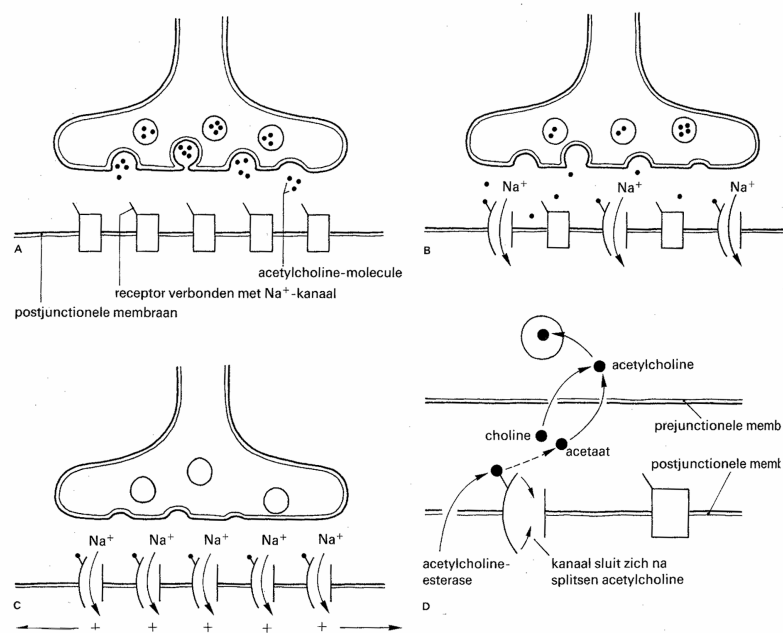
De structuur van een nexus.

- A. Doorsnede loodrecht op de celmembranen
- B. Doorsnede in het vlak tussen beide celmembranen in. Dit vlak is in A met een stippellijn aangegeven.



Figuur 17

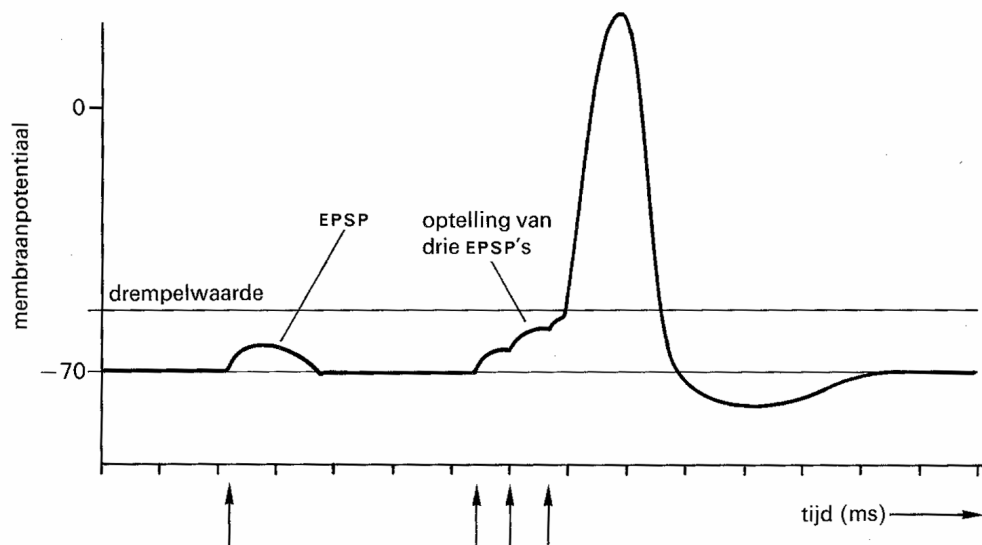
Een schema van de motorische eindplaat.



Figuur 18.

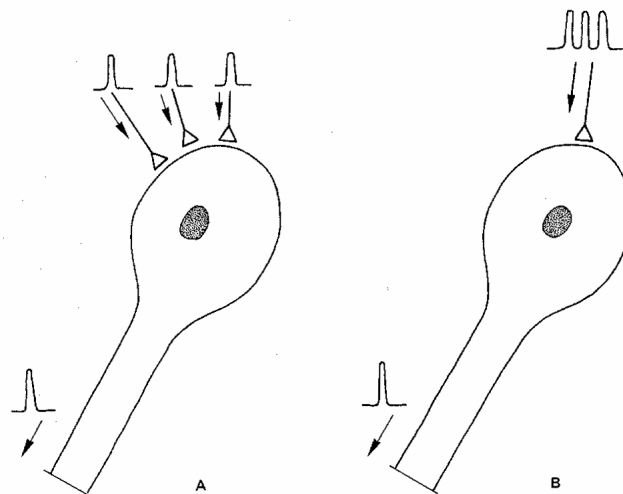
Prikkeloverdracht in de motorische eindplaat.

- Vrijkomen van acetylcholine
- Binding van acetylcholine aan de receptormoleculen, opwekken van de eindplaatpotentiaal door Na^+ -instream.
- Ladingtransport binnen de spiercel ten gevolge van de eindplaatpotentiaal
- Splitsing en resynthese van acetylcholine.



Figuur 19

Exciterende postsynaptische potentialen (EPSP's) en de summatie hiervan die leidt tot een actiepotentiaal. De pijltjes geven de momenten aan waarop een faciliterende prikkel wordt ontvangen.

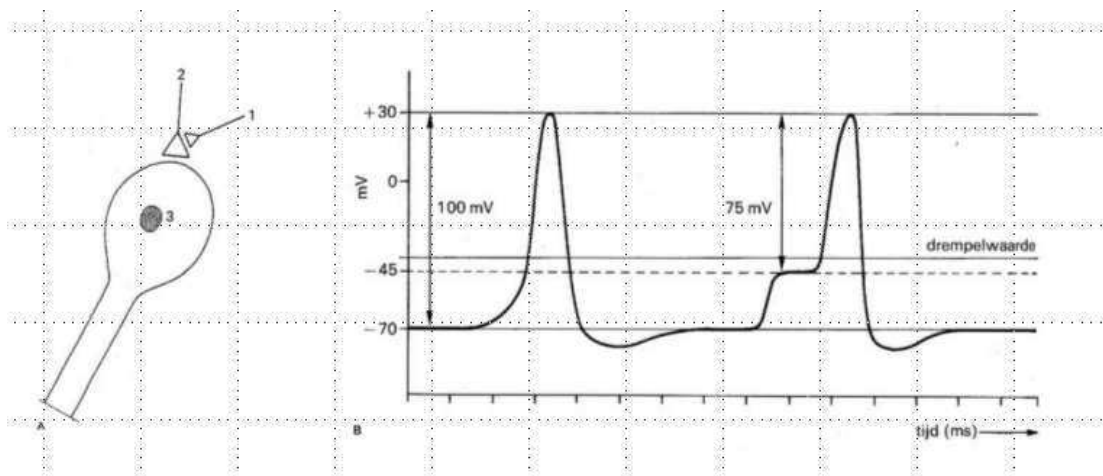


Figuur 20.

Verschillende vormen van summatie.

A. Summatie van plaats.

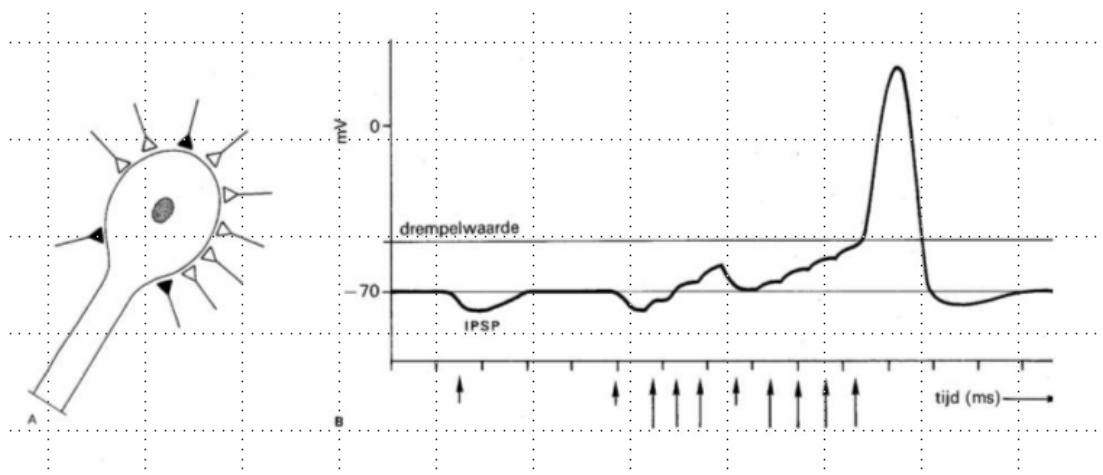
B. Summatie van tijd.



Figuur 21.

Presynaptische inhibitie.

- Positie van synapsen.
- Verloop van membraanpotentiaal in de eindknop van neuron 2 bij het arriveren van een actiepotentiaal zonder presynaptische inhibitie (links) en van een actiepotentiaal met presynaptische inhibitie door neuron 1 (rechts).



Figuur 22.

Postsynaptische inhibitie.

- Inhiberende synapsen (Δ) tussen faciliterende synapsen (Δ).
- IPSP (links), interactie tussen IPSP's en EPSP's (rechts), \uparrow : faciliterende prikkels, \downarrow : inhiberende prikkels.