

## Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000 Teil Motorik - Skelettmuskulatur

### Gliederung zur Vorlesung Muskel

#### 1.0. Die motorische Einheit ist der Effektor der Motorik

**Bewegungsapparat:** knöchernes Skelett, Band- und Gelenksapparat, Muskulatur.

**Skelett:** baut Hebelsystem und Gelenke auf,

**Muskulatur:** Motor, der die Gelenkwinkel vergrößert bzw. verkleinert

**Ein Motornucleus umfaßt alle Motoneurone zu einem Muskel**

**Als Elementareinheit eines Muskels faßt die motorische Einheit ein Motoneuron mit allen von ihm innervierten Muskelfasern zusammen**

**Innervationsverhältnis:** Graduierung der Kraft in Stufen; Ausfall Motoneuron Degeneration einer Einheit, Atrophie.

**Ein Muskel besteht aus drei verschiedenen Muskelfasertypen, aber die Muskelfasern einer motorischen Einheit sind homogen**

FF (Typ IIb), FR (Typ IIa), S (Typ I)

Kontraktionskraft, Dauer der Kontraktion, Ermüdung (Abnahme der Kontraktionskraft nach langer Reizung), Ansteuerung durch das ZNS je nach motorischem Verhalten

#### 2.0. Muskel

##### 2.1. Kontraktiler Mechanismus

Muskel hat einen charakteristischen Aufbau

Myofibrille, die gestreift sind, Querstreifung

**Das Sarkomer enthält die kontraktilen Proteine**

Sarkomer,

Z-Scheibe, Trennwände, die die Sarkomere aufteilen; Actin und Myosin als kontraktile Proteine; Titin, Aktinin und andere als strukturbildende Proteine

**Der kontraktile Apparat besteht aus Myosin- und Actinfilamenten**

**Aufbau Myosin**

- zwei schwere / leichte Ketten,
- zwei Köpfe, eine Bindungsstelle für Actin, eine Bindungsstelle für ATP

**Aufbau Actin**

- Actinfilament: 2 gewundene Ketten von etwa 400 perlförmigen Actinmonomeren.
- Bindungsstellen für: Actin, Myosinkopf, Tropomyosin, Troponin
- Kugelige Troponinmoleküle, Bindungsstelle  $\text{Ca}^{2+}$
- Tropomyosinfäden verschieblich.

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000  
Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

**Die Myosinköpfe binden an die vom Tropomyosin kontrollierten Actinbindungsstellen**

**Ca<sup>2+</sup> und ATP steuern die Brückenbildung und Erschlaffung**

**Die Kontraktion entsteht durch wiederholte Brückenbildung (Tauziehmodell)**

**Die Kontraktionskraft des Skelettmuskels hängt von der Länge des Muskels ab**  
andere Situation beim Herzmuskel

## **2.2. Übertragung neuronales Steuersignal auf den Muskel**

**Die Übertragung an der neuromuskulären Synapse hat einen hohen Sicherheitsfaktor**  
**Endplattenpotential, Aktionspotential,**

**Das transversale tubuläre System leitet das muskuläre Aktionspotential in das Zellinnere**

## **2.3. Die elektromechanische Koppelung setzt das elektrische Signal in eine Kontraktion um.**

**Aktivierung der verschiedenen Ca<sup>2+</sup>-Kanäle des transversalen und des longitudinalen tubulären Systems.**

Dihydropyridin-Rezeptor, Ryanodin-Rezeptor

### **longitudinales tubuläres System**

hohe Ca-Konzentration, Pumpmechanismus, intracelluläre Ca<sup>2+</sup> kleiner als 10<sup>-7</sup> Mol/l

## **2.4. Steuerung der Kontraktionskraft**

***Rekrutierung* und *Frequenzsteigerung***

**Rekrutierung: Aktivierung von zusätzlichen motorischen Einheiten**

Drei Typen von motorischen Einheiten

**Frequenzmodulation: durch Frequenzsteigerung Kraftanstieg im Tetanus**

Einzelreiz, Superposition, Unfusionierter Tetanus, Fusionierter Tetanus

**Steuerung der Kontraktionskraft: die sarkoplasmatische Ca<sup>2+</sup>-Ionenkonzentration**  
**fusionierter Tetanus, nicht fusionierter Tetanus**

**Rekrutierung und Frequenzmodulation erfolgen aufgabenspezifisch**

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000  
Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

## **2.5. Der Energieumsatz**

### **ATP liefert die Energie für die Muskelkontraktion**

Nur geringer ATP-Vorrat im Sarkomer (5-10 Kontraktionen). Resynthese des ATP aus:

**Kreatinphosphat: rasch verfügbarer, anaerob-alaktazider Hintergrundspeicher**

**Glykolyse: anaerob-laktazide Energie für etwa 60 Sekunden**

**Atmungskettenphosphorylierung: aerob-alaktazide Energie für langfristige Kontraktionen**

**Der Abschnitt 2.6. wurde aus Zeitgründen in der Vorlesung nicht behandelt. Muß im Selbststudium erarbeitet werden.**

## **2.6. Kontraktionsformen**

Neuronales Signal ändert die Muskellänge

**Ruhedehnungskurve - Die Kontraktion eines Muskels dehnt den Antagonisten -**

**Längenspannungsdiagramm / Druckvolumendiagramm**

Dehnbarkeit, Elastizitätsmodul, parallelelastische Elemente

**Isometrische Kontraktion: Kontraktionskraft ohne äußere Muskelverkürzung**

Kurve der isometrischen Maxima, serienelastische Elemente

**Isotone Kontraktion: Änderung der Gelenkstellung bei gleichbleibender Kraft**

Kurve der isotonen Maxima

**Zusammengesetzte Kontraktion: Muskellänge und Muskelkraft ändern sich**

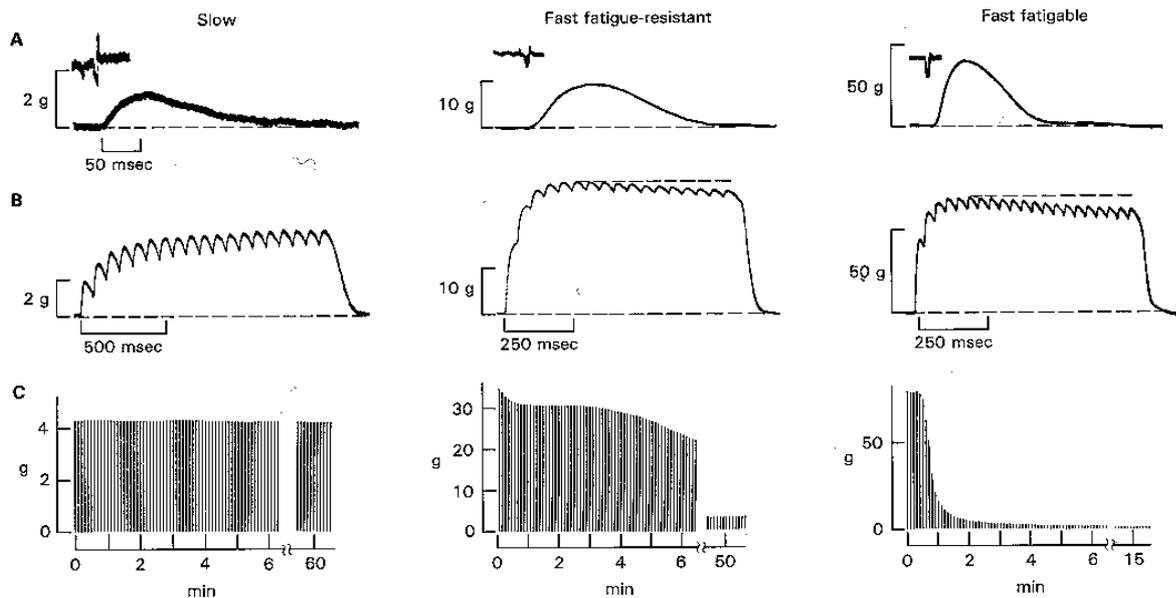
**Auxotone Kontraktion: Muskellänge und Muskelkraft ändern sich *gleichzeitig***

**Unterstützungszuckung: Muskellänge und Muskelkraft ändern sich *nacheinander***

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

**Zu 1.0. Die motorische Einheit ist der Effektor der Motorik**

**Ein Muskel besteht aus drei verschiedenen Muskelfasertypen**



**FIGURE 36-8**

Twitch tetanic force and fatigability vary in different types of motor units. Slow, fast fatigue-resistant, and fast fatigable motor units were activated by stimulating motor neurons intracellularly. The traces in **A** show the twitches of the three motor units, and in **B** the tetanic tensions produced by a train of 12 Hz stimuli. Note the markedly increased twitch and tetanic forces produced by fast fatigue-resistant and fast fatigable units relative to slow units. In **C**, the muscle is activated by tetanic stimuli lasting

330 seconds and repeated every second. The force produced by each tetanus, recorded at slow speed, appears as a single vertical line. In the slow type unit, the force remains essentially constant for over an hour of repeated stimulation, whereas in the fast fatigable unit the force drops abruptly after only a minute. The fast fatigue-resistant unit shows substantial resistance to fatigue and the force declines slowly over many minutes; some residual force remains after 50 minutes. (From Burke et al., 1974.)

Als parallele Nomenklatur wird verwendet für Slow (S, Typ I); Fast, fatigue-resistant (FR, Typ IIa); Fast, fatigable (FR, Typ IIb)

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 36-8;

## Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000 Teil Motorik - Skelettmuskulatur

### Zu 1.0. Die motorische Einheit ist der Effektor der Motorik

#### Ein Muskel besteht aus drei verschiedenen Muskelfasertypen

**Tab. 4-6** Eigenschaften der Typen der verschiedenen motorischen Einheiten und der dazugehörigen Skelettmuskelfasern.

	S(I)	FR(IIA)	FF(IIIB)
<b>motorische Einheiten</b>			
Kontraktionsform	langsame Zuckung	schnelle Zuckung	schnelle Zuckung
tetanische Kraftentwicklung [p]	1-13	5-55	30-130
Anstieg der Einzelzuckung [ms]	58-110	30-55	20-47
tetanische Fusionsfrequenz [Hz]	10-20		50-200
Axonleitgeschwindigkeit [m/s]	75-99	84-113	85-114
Ermüdbarkeit	gering	mittel	rasch
<b>Skelettmuskelfasern</b>			
Farbe	rot	rot	weiß
Kapillarversorgung	dicht	dicht	gering
Stoffwechsel	oxidativ	glykolytisch und oxidativ	glykolytisch
Gehalt an Mitochondrien	reichlich	reichlich	gering
Phosphorylaseaktivität	niedrig	hoch	hoch
Myoglobingehalt	hoch	hoch	niedrig
Lactatdehydrogenaseaktivität	niedrig	mittel oder hoch	hoch
Succinatdehydrogenaseaktivität	hoch	mittel	niedrig

**Aus:** Deetjen & Speckmann, Physiologie, 3. Auflage, Tab. 4-6;

## Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000 Teil Motorik - Skelettmuskulatur

### Zu 2.1. Das Sarkomer enthält die kontraktile Proteine

Das Sarkomer besteht aus kontraktile Proteinen, Regulatorproteinen, Strukturproteinen

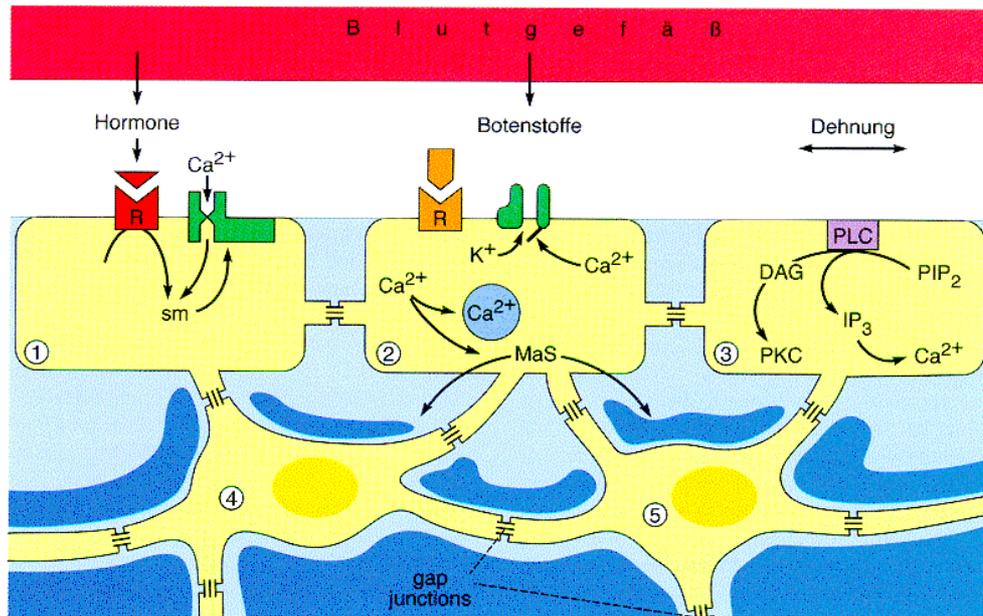


Abb. 4-2 Signalfluß zwischen Osteoblasten (Zellen 1-3) und Osteozyten (Zellen 4-5), die sich nach Mineralisierung (dunkelblau) der von den Osteoblasten gebildeten Matrixsubstanz (MaS, hellblau) eingemauert haben. Bindung von Hormonen und lokalen Botenstoffen an Rezeptoren (R) führt zur Bildung von second messenger (sm). Diese kontrollieren die Syntheseleistung und die Leitfähigkeit von z.B. Calciumkanälen (Zelle 1) oder calciumabhängigen Kaliumkanälen (Zelle 2). Über gap junctions gelangen bioelektrische Signale (Ionenströme), sm und Metaboliten in die gekoppel-

ten Zellen. Dehnung von Zelle 3 aktiviert die Phospholipase C (PLC), die Phosphatidylinositoldiphosphat (PIP<sub>2</sub>) zu Inositoltriphosphat (IP<sub>3</sub>) und Diacylglycerin (DAG) abbaut. IP<sub>3</sub> setzt aus intrazellulären Speichern Calcium frei und steigert die Ca<sup>2+</sup>-Konzentration. DAG aktiviert die Proteinkinase C (PKC). Aktivierungen dieser und weiterer Kaskaden führen zur vermehrten Synthese von extrazellulärer Knochensubstanz. Damit wird der Knochen dort belastbarer, wo er besonders beansprucht wurde.

**Aus:** Deetjen & Speckmann, Physiologie, 3. Auflage, Tab. 4-2

## Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000 Teil Motorik - Skelettmuskulatur

### Zu 2.1. Das Sarkomer enthält die kontraktilen Proteine

#### Die Myosinköpfe binden an die vom Tropomyosin kontrollierten Actinbindungsstellen

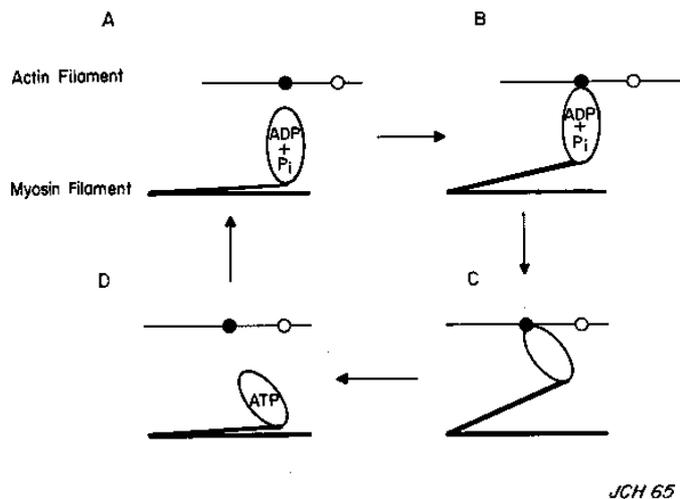


FIG. 2. A 4-step, 4-state model of cross-bridge action showing mechanical states with corresponding predominant biochemical species. Cross-bridge orientations in states *C* and *D* are often depicted as 45° angles; both *A* and *B* are shown as 90° angles. Although states *A* and *D* can be distinguished biochemically, differences in physical orientation are still unclear. The hinge region between head and tail of the myosin molecule is thought to be very flexible. *A*: myosin cross bridge, with cleaved ATP-hydrolysis products still bound to it, is not yet attached to actin. *B*: cross bridge attaches to actin monomer at approximate 90° angle. *C*: cross bridge-actin angle changes to 45°, pulling the filaments past each other while the cleaved nucleotide products dissociate from myosin. Resultant state is the rigor cross-link. *D*: ATP binds to rigor cross-link causing myosin cross bridge to dissociate from actin filament. Subsequent hydrolysis of ATP leaves the cross bridge in original state (*A*), ready to bind to the next available actin monomer.

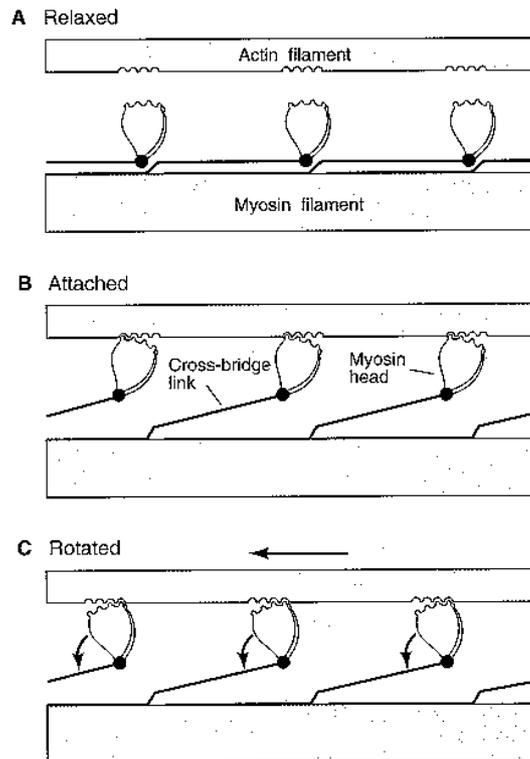
1. Myosinkopf steht einer Verbindungstelle gegenüber
2. Myosinkopf verbindet sich mit einer Bindungsstelle am Actin
3. Myosinkopf kippt, Actinfilament verschiebt sich
4. Myosinkopf löst sich, bleibt im gekippten Zustand
5. Myosinkopf steht einer Verbindungstelle ungekippt gegenüber
6. wiederholter Ablauf

**Aus:** Structure of vertebrate striated muscle; by J.C. Haselgrove; Abb. 2. In: Handbook of Physiology, Section 10, Skeletal Muscle, American Physiological Society, 1983

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000  
Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

**Zu 2.1. Das Sarkomer enthält die kontraktilen Proteine**

**Die Kontraktion entsteht durch wiederholte Brückenbildung (Tauziehmodell)**



**FIGURE 36-2**

Muscle contraction occurs when the sarcomere shortens. The heads of individual myosin molecules project from the myosin filament toward the actin filament. By an active process, the myosin heads or cross bridges attach themselves to the actin filament in a manner that draws the actin filament toward the center of the A-band. [Adapted from Huxley, 1969.]

**A.** Relaxed state.

**B.** Attachment of myosin heads to actin.

**C.** Successive attachment of sites on each myosin head pulls the actin filament toward the center of the A-band [see Figure 36-1C].

**Aktinfilamente werden am Myosin vorbeigeschoben.**

**Längenänderung:** Wiederholter Ablauf, da sonst keine Längenänderung, hintereinandergeschaltete Sarkomere.

**Erschlaffung:** Wesentlicher Teil der Kontraktion. Myosinköpfchen lösen sich von den Actinfilamenten.

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 36-2;

## Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000 Teil Motorik - Skelettmuskulatur

### Zu 2.1. Das Sarkomer enthält die kontraktilen Proteine

**Die Kontraktionskraft des Skelettmuskels hängt von der Länge des Muskels ab**  
(Cave: beim Herzmuskel zusätzliche Faktoren)

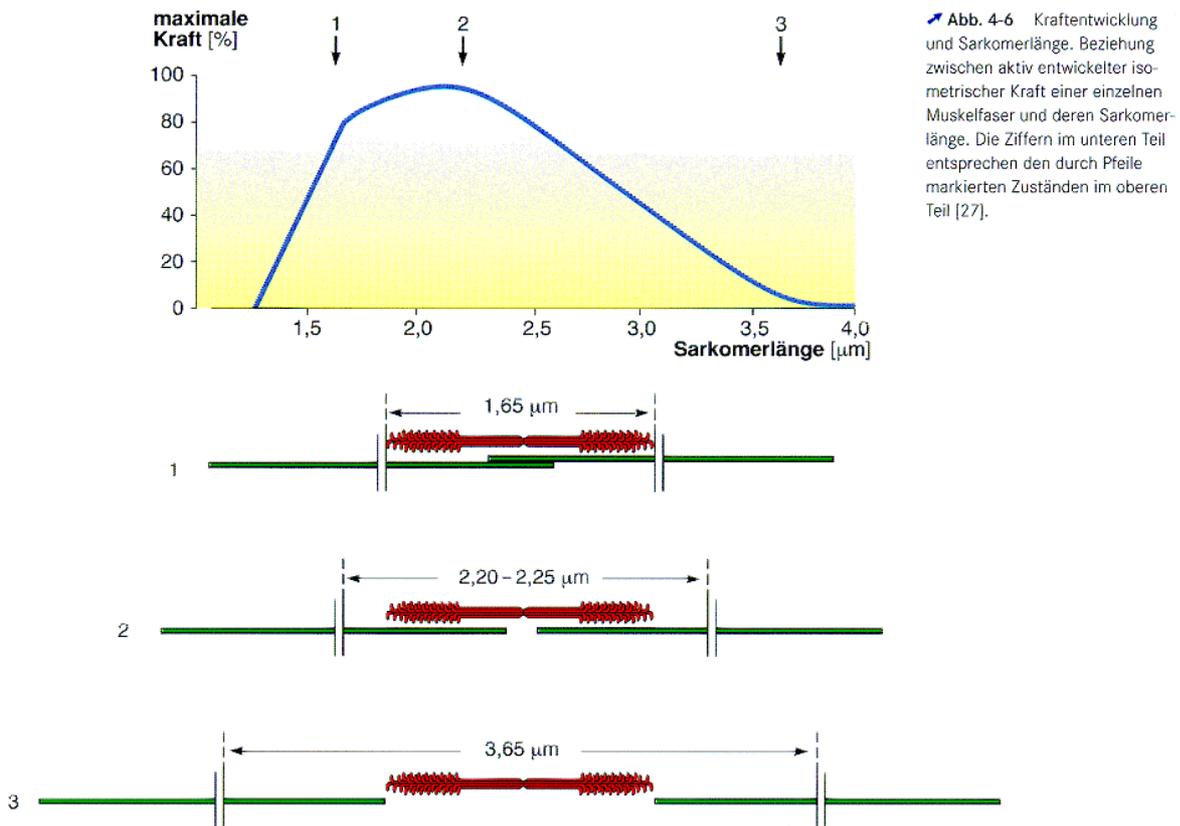


Abb. 4-6 Kraftentwicklung und Sarkomerlänge. Beziehung zwischen aktiv entwickelter isometrischer Kraft einer einzelnen Muskelfaser und deren Sarkomerlänge. Die Ziffern im unteren Teil entsprechen den durch Pfeile markierten Zuständen im oberen Teil [27].

optimale Sarkomerlänge 2.2  $\mu$ , minimale bei 2.5  $\mu$ , maximale bei 3.6  $\mu$

**aus:** Deetjen & Speckmann, Physiologie, 3. Auflage, Abb. 4-6;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000  
Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

**Zu 2.2. Übertragung neuronales Steuersignal auf den Muskel**

**Die Übertragung an der neuromuskulären Synapse hat einen hohen Sicherheitsfaktor, der bei Erkrankungen wie der Myasthenia Gravis reduziert ist.**

**FIGURE 16-5**

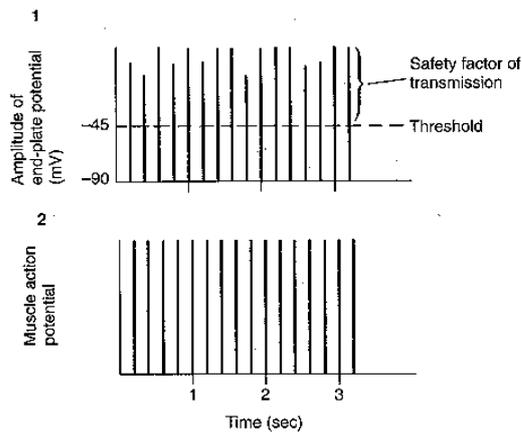
Failure of transmission at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. (From Lisak and Barchi, 1982.)

**A.** In the normal neuromuscular junction the amplitude of the end-plate potential is so large that all fluctuations in the efficiency of transmitter release occur well above the threshold for a muscle action potential (1). Therefore, the amplitude of a compound muscle action potential during repetitive stimulation is constant and invariant (2).

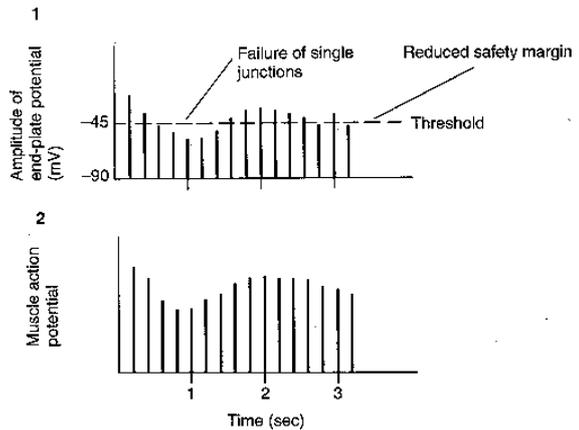
**B.** In the myasthenic neuromuscular junction postsynaptic changes reduce the amplitude of the end-plate potential in response to presynaptic release of a given amount of ACh, so that

under optimal circumstances the end-plate potential may be just sufficient to produce a muscle action potential. Fluctuations in transmitter release that normally accompany repeated stimulation now cause the end-plate potential to drop below this threshold, leading to conduction failure at that junction (1). When the action potential is recorded from the surface of a myasthenic muscle, the amplitude of the compound action potential—a measure of contributions from all fibers in which synaptic transmission is successful—shows a progressive decline and only a small and variable recovery (2), and indicates why the safety factor is reduced in myasthenia.

**A Normal junction**



**B Myasthenic junction**



**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 16-5;

## Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000 Teil Motorik - Skelettmuskulatur

### Zu 2.2. Übertragung neuronales Steuersignal auf den Muskel

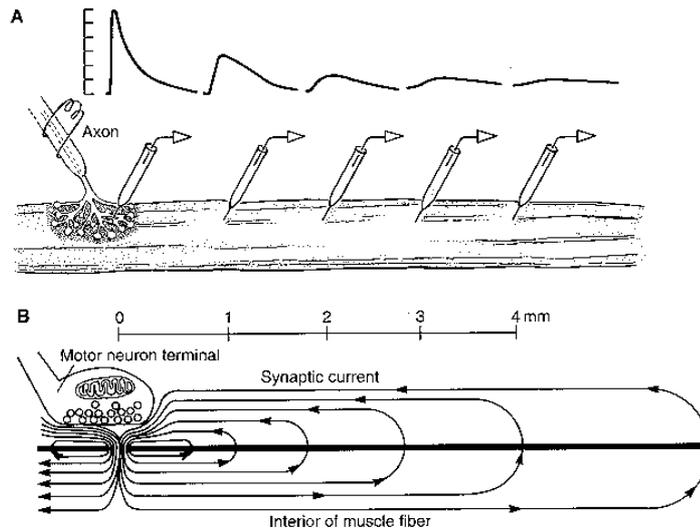
#### Die elektrotonische Leitung des Endplattenpotentials über die Muskelmembran

##### FIGURE 10-5

The synaptic potential is largest at its site of origin at the end-plate region and propagates away from it passively.

**A.** Recordings from the end-plate and along the muscle fiber at various distances show that the peak amplitude of the synaptic potential decays and its time course becomes slower with increasing distance from the end-plate region.

**B.** The decay illustrated in **A** results from the leakiness of the muscle fiber membrane. Since current flow must complete a circuit, the inward synaptic current at the end-plate region gives rise to a return flow of outward current through nongated channels and across the capacitor of the membrane. It is this outward flow of current across the capacitor that produces the depolarization. Since current leaks out all along the membrane, the current flow decreases with distance from the end-plate. Thus, unlike the regenerative action potential, the local depolarization produced by the synaptic potential of the membrane also decreases with distance. (Adapted from Miles, 1969.)



Das Endplattenpotential wird über die Muskelmembran elektrotonisch fortgeleitet. Außerhalb der motorischen Endplatte sind spannungsgesteuerte  $\text{Na}^+$ -Kanäle lokalisiert, die bei Aktivierung durch das Endplattenpotential ein Aktionspotential auslösen.

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 10-5;

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

**Zu 2.3. Die elektromechanische Koppelung setzt das elektrische Signal in eine Kontraktion um**

Das im transversalen tubulären System geleitete Aktionspotential setzt über mehrere Zwischenschritte  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aus dem longitudinalen tubulären System frei. Dihydropyridin-Rezeptor, Ryanodin-Rezeptor

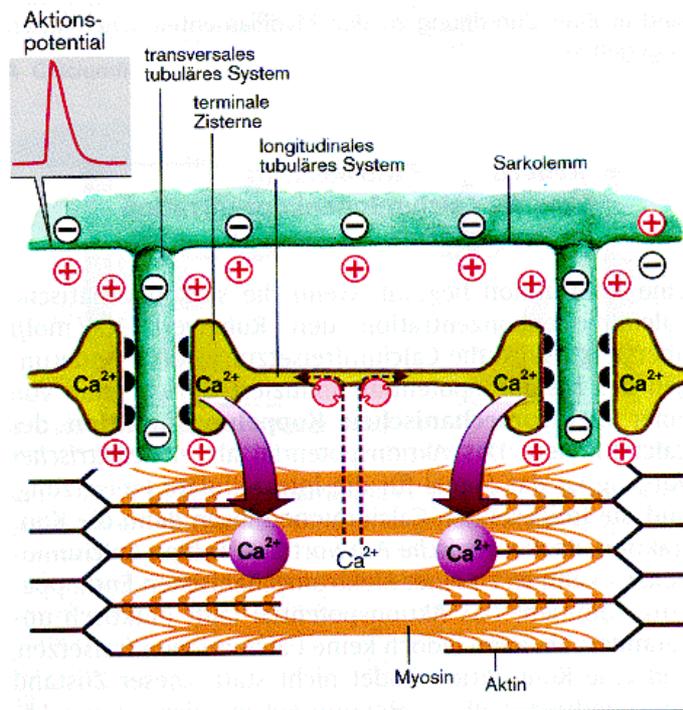


Abb. 6.16 **Kontraktionsaktivierung im Skelettmuskel.** Calciumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum (longitudinales tubuläres System). Der Spalt zwischen transversalem und longitudinalem tubulärem System wird durch Aktivierung der DHP- und Ryanodinrezeptoren überbrückt. Umpolung der Zellmembran während des Aktionspotentials.

**Aus:** Klinke & Silbernagl, Lehrbuch der Physiologie, 2. Auflage; Abb. 6-16

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

**Zu 2.3. Die elektromechanische Koppelung setzt das elektrische Signal in eine Kontraktion um**

**Muskuläre Aktionspotentiale erhöhen die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Sarkoplasma der Muskelzelle. Dem folgt die Erhöhung der Kontraktionskraft.**

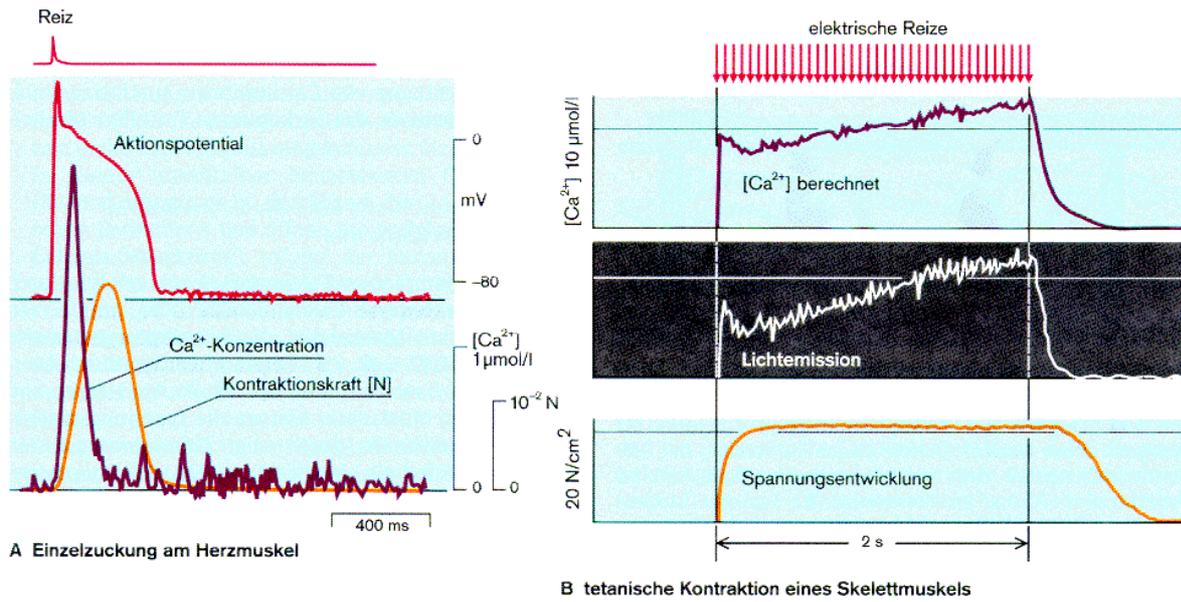


Abb. 6.12 **Elektromechanische Koppelung, Zeitverläufe der Calciumkonzentration und der Kraftentwicklung.** Zur Messung der zytosolischen  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration wurde das leuchtmitternde Indikatorprotein Äquorin in einzelne Muskelfasern injiziert. Die emittierten Photonen sind proportional zur  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration. **A** Einzelzuckung an einem isolierten Pa-

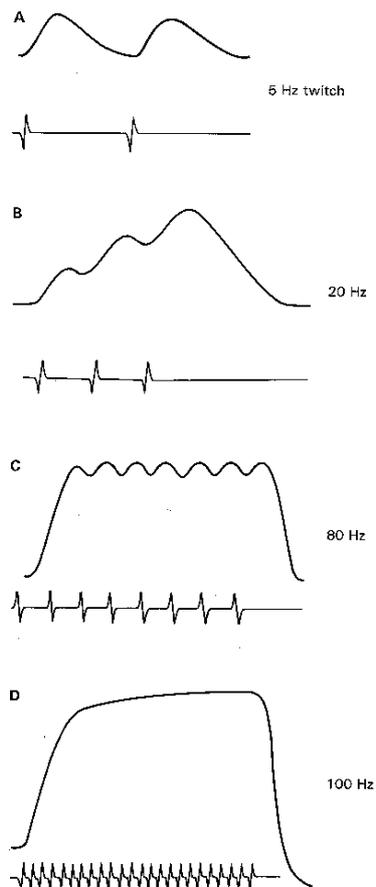
pillarmuskel. Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration nimmt während der Plateauphase des Aktionspotentials steil zu. Die Kontraktionskraft erreicht erst später ihr Maximum, weil der kontraktile Apparat erst nach einer Latenzzeit reagiert (nach 17, verändert). **B** Tetanische Kontraktion an Skelettmuskelfasern (nach 10).

**Aus:** Klinke & Silbernagl, Lehrbuch der Physiologie, 2. Auflage; Abb. 6-12

**Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000**  
**Teil Motorik - Skelettmuskulatur**

**Zu 2.4. Steuerung der Kontraktionskraft**

**Frequenzmodulation: durch Frequenzsteigerung Kraftanstieg im Tetanus**  
 Einzelreiz, Superposition, Unfusionierter Tetanus, Fusionierter Tetanus



**FIGURE 36-6**  
 Active tension varies with the rate of stimulation. Twitch and tetanic contractions elicited by stimulating muscle nerve.  
 A. Successive isometric force twitches evoked at 5 Hz.  
 B. Summation of successive twitch contractions.  
 C. Unfused tetanus.  
 D. Fused tetanus.

**aus:** Kandel, Schwartz & Jessels: Principles of Neural Sciences, Abb. 36-6;

## Vorlesung Neurobiologie – Sommersemester 2000 Teil Motorik - Skelettmuskulatur

### Zu 2.5. Der Energieumsatz

#### ATP liefert die Energie für die Muskelkontraktion

primäre Energiequelle ist ATP, Vorrat von 5  $\mu\text{mol/g}$  Muskelgewebe, Vorrat für 6-10 Kontraktionen. Keine Nachlieferung aus dem Extrazellulärraum. Danach Resynthese von ATP in Mitochondrien, dabei Sauerstoffverbrauch.

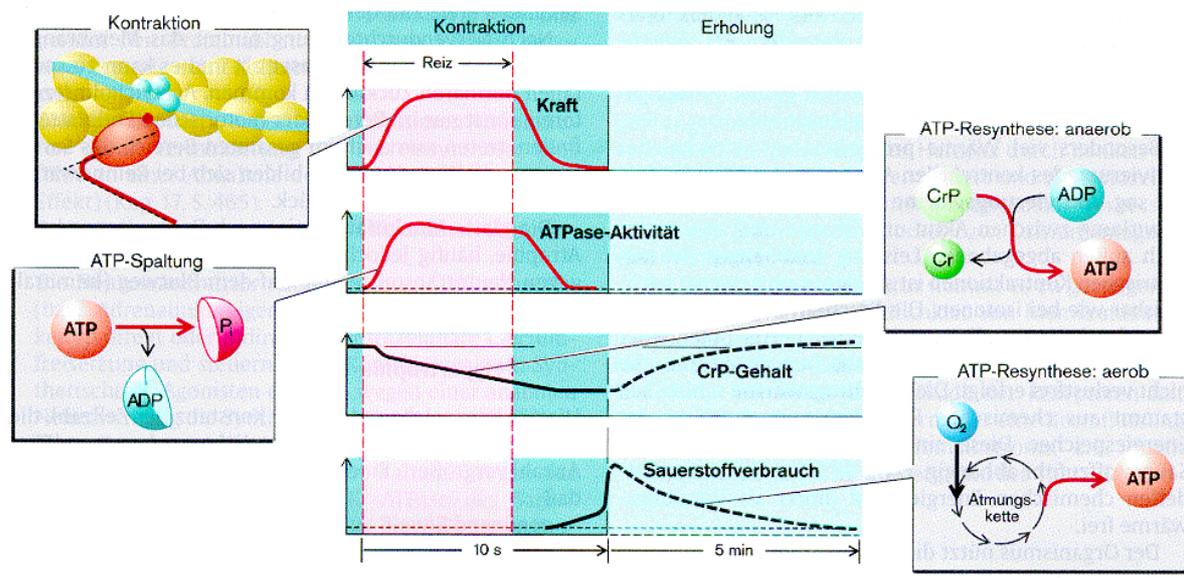


Abb. 6.22 **Der Energieumsatz während der Muskelkontraktion.** Verhalten von Kraftentwicklung, ATPase-Aktivität, Kreatinphosphatgehalt (CrP) und O<sub>2</sub>-Verbrauch vor, während und nach Reizung des Skelettmuskels. Man beachte die unter-

schiedliche Zeitschreibung während der Kontraktion (links) und Erholung (rechts). Gestrichelte Linien = ruhendes Präparat, P<sub>i</sub> = anorganisches Phosphat (nach 18).

Drei Wege für die ATP-Resynthese:

- **Kreatinphosphat: rasch verfügbarer, anaerob-alkalischer Hintergrundspeicher**
- **Glykolyse: anaerob-laktatide Energie für etwa 60 Sekunden**
- **Atmungskettenphosphorylierung: aerob-alkalische Energie für langfristige Kontraktionen**

**Aus:** Klinker & Silbernagl, Lehrbuch der Physiologie, 2. Auflage; Abb. 6-22