

Versuch N1: Simulation der Neuronenaktivität mit dem Computerprogramm NeuroSim

Betreuer: Luksch

Raum: S 604

Alle Zellen sind von einer Plasmamembran umgeben, die das Zellinnere vom Extrazellulärmedium trennt und so für die notwendige Konstanz im Zytoplasma sorgt. Zusätzlich hat die Membran ausgeprägte Filter- und Transportfunktionen, d.h. Membranproteine katalysieren den selektiven Transport von Substanzen in die Zelle hinein oder aus ihr heraus, und sie enthält die Rezeptoren, die für die Kommunikation mit anderen Zellen notwendig sind. Die Membranen von Nervenzellen haben einen besonderen Grad an Komplexität entwickelt, sie sind elektrisch erregbar. Sie benutzen eine Vielzahl von Membranproteinen, vor allem sog. Ionenkanäle, die den Transport von Ionen durch die Membran katalysieren. Die so erzeugten elektrischen Signale werden benutzt, um Information zu verarbeiten und weiterzuleiten. In diesem Versuch wird das Aktionspotential eines Neurons behandelt. Die Theorie dieses Versuchs stellt die Grundlage für viele Versuche des Praktikums dar (N2, Muskel, Herz, Verhalten etc.).

1. Versuchsziel

Das Wissen über den Ablauf eines Aktionspotentials ist für das Verständnis des Nervensystems und damit für Gehirnfunktionen essentiell. Außerdem ist das Aktionspotential ein „Paradebeispiel“ für die Bedeutung und Analyse membrangebundener Vorgänge. In diesem Versuch werden diese Vorgänge an der Membran eines Neurons während eines Aktionspotentials untersucht. Anstelle einer intakten Nervenzelle benutzen wir ein Computerprogramm (NeuroSim). Durch die elektrische Reizung einer Modellzelle kann man Aktionspotentiale auslösen und vermessen oder die dabei auftretenden Ionenströme analysieren. Wie bei einem realen Versuch können verschiedene Versuchsparameter verändert werden. Ziel ist es, die Vorgänge beim Ablauf eines Aktionspotentials zu verstehen.

2. Theoretische Vorbereitung

Die Plasmamembran einer Nervenzelle trennt das Zytoplasma und den Extrazellulärraum voneinander ab. Beide enthalten zahlreiche Ionen (negative und positive Ladungsträger). Ionen können nur schlecht durch die Membran diffundieren, dies wird deshalb durch Proteine katalysiert. In der Nervenzellmembran gibt es z.B. Enzyme, die unter Energieverbrauch Natriumionen nach außen und Kaliumionen nach innen pumpen (Na-K-ATPase). Eine Nervenzelle steckt bis zu 70% ihrer Stoffwechselenergie in solche Pumpvorgänge. Dadurch werden chemische Gradienten aufgebaut; die Natriumkonzentration ist z. B. außen hoch und innen niedrig, für Kalium gilt das Gegenteil. Eine zweite Klasse von Membranproteinen sind die Ionenkanäle, porenbildende Proteine, die die Membran ganz durchspannen. Durch sie können Ionen in die Zelle hinein oder aus der Zelle heraus fließen. Die Energie für diesen Ionentransport stammt aus den vorher aufgebauten Gradienten. Ionenkanäle sind meist selektiv, sie lassen z.B. nur Kalium- oder aber nur Natriumionen fließen.

Da Ionen geladen sind, entstehen bei ihrer Umverteilung elektrische Spannungen, die sich an der Zellmembran messen lassen. Die Membranspannung (V_m) einer Zelle ist definiert als die Differenz des Potentials des Zellinneren (V_i) und des Zelläußeren (V_a):

$$V_m = V_i - V_a$$

Das Potential auf der Außenseite der Zelle wird als Null definiert. Das Membranpotential einer Zelle im Ruhezustand (d.h. im unerregten Zustand) nennt man Ruhepotential. Nervenzellen in Ruhe haben typischerweise einen Überschuß an negativen Ladungen in der Zelle, deshalb ist das Ruhepotential negativ. Man sagt, die Membran sei polarisiert. Wie entsteht das Ruhepotential einer Zelle? Wie oben beschrieben, befindet sich sehr viel mehr Kalium im Zellinneren, als außen. In der Membran befinden sich Ionenkanäle, die permanent geöffnet sind und nur Kalium fließen lassen (Kalium-Leck-Kanäle). Kalium fließt entlang des chemischen Gradienten aus der Zelle heraus. Da jedes Kaliumion eine positive Ladung nach außen trägt und im Innern negative Ladungen übrigbleiben, baut sich eine elektrische Spannung auf. Die aufgebaute Spannung wirkt dem Kaliumausfluß entgegen, es bildet sich ein Gleichgewichtszustand mit einer bestimmten Spannung aus, die durch die **Nernst-Gleichung** beschrieben wird:

$$E_x = \frac{RT}{F * z} * \ln \frac{[X^+]_a}{[X^+]_i} \quad \text{in [mV]}$$

Hierbei ist E_x das **Gleichgewichtspotential (Nernstpotential)** für Ion X^+ , $[X^+]_a$ die extrazelluläre Konzentration für Ion X, $[X^+]_i$ die intrazelluläre Konzentration für Ion X, R die Gaskonstante R (8,32 Joule / (Kelvin x mol)), F die Faradaykonstante F (96500 Coulomb/mol), z die Wertigkeit des Ions und T die absolute Temperatur (in Kelvin). Wichtig ist, daß das Nernstpotential vor allem von den Konzentrationsverhältnissen innen/außen für das betrachtete Ion bestimmt wird. In einem Neuron mit typischen Ionenverteilungen bildet sich ein Kaliumnernstpotential von etwa -80 bis -90 mV aus. Die Menge der dabei geflossenen Kaliumionen ist außerordentlich klein, sie macht meist weniger als ein hunderttausendstel der intrazellulären Kaliumkonzentration aus. Ein Nernstpotential kann für alle Ionen bestimmt werden: es liegt für Natrium bei ca. +45 bis 60 mV, für Chlorid (außen hoch, innen niedrig) bei etwa -80 bis -90 mV.

Wie hängen jetzt die Nernstpotentiale mit dem tatsächlichen Membranpotential einer Nervenzelle zusammen? Um letzteres zu berechnen, muß die Diffusionsfähigkeit des Ions über die Membran berücksichtigt werden. Dies erfolgt durch die **Goldmann-Gleichung**, die man als erweiterte Nernstgleichung auffassen kann:

$$V_m = \frac{RT}{F} * \ln \frac{P_K [K^+]_a + P_{Na} [Na^+]_a + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_a} \quad \text{in [mV]}$$

P stellt die **Permeabilität** der Membran für ein bestimmtes Ion dar. Sind viele Kanäle für diese Ionensorte geöffnet, ist die Permeabilität groß und damit der Einfluß dieser Ionensorte auf das Membranpotential groß. Im Ruhezustand ist P_{Na^+} und P_{Cl^-} nahezu Null, demzufolge liegt das Membranpotential nahe am Kalium-Nernstpotential. Öffnen sich Natriumkanäle, steigt P_{Na^+} , und damit wird V_m sich auf einen Zwischenwert zwischen Na^+ -Nernstpotential und K^+ -Nernstpotential einstellen. Man nennt das eine **Depolarisation** (weil die ursprüngliche Polarisierung der Membran abgebaut wird). Wenn die Permeabilität für Natrium sehr viel größer wird als die Permeabilitäten der anderen Ionen, verschiebt sich das Membranpotential zum Nernstpotential für Natrium, das bei ca. +45 mV liegt. Öffnen sich dagegen Chloridkanäle, strömt Chlorid ein, die Membranspannung verschiebt sich zum Chloridnernstpotential, d.h. sie wird negativer (**Hyperpolarisation**).

An einer Zelle können also elektrische Signale durch vorübergehendes Öffnen und Schließen von Ionenkanälen (also Änderungen von P_X) erzeugt werden. Kanäle, deren Öffnungszustand durch Signale geändert werden kann, nennt man **gesteuerte Kanäle**. Die meisten gesteuerten Kanäle sind beim Ruhepotential geschlossen; können aber durch einen für sie charakteristischen Stimulus geöffnet werden, z.B. durch Änderung des Membranpotentials (spannungsaktivierte Kanäle), Ligandenbindung (z.B. Transmitteraktivierte Ionenkanäle an der Synapse), mechanische Dehnung der Membran oder Phosphorylierung des Kanalproteins.

Wird die Membran de- oder hyperpolarisiert, so breitet sich diese Spannungsänderung zunächst passiv entlang der Membran aus (**elektrotonische Potentiale**). Erreicht die Depolarisation einen **Schwellenwert**, reagiert die Zelle aktiv und generiert nach dem **Alles-oder-Nichts-Prinzip** ein Aktionspotential. Um dies zu verstehen, betrachten wir eine hypothetische Zelle mit Natrium- und Kaliumionen. Wird die Steuerspannung für einen **spannungsaktivierten Natriumkanal** bei der Depolarisation überschritten, wird dieser geöffnet und P_{Na^+} steigt an. Dies führt zu einem Natrium-Einstrom, damit zu einer weiteren Depolarisation, die wiederum weitere spannungsaktivierte Natriumkanäle mit höheren Steuerspannungen aktiviert, die sich daraufhin öffnen etc. etc. (positive Rückkopplung).

Wenn P_{Na^+} maximal wird und $P_{Na^+} \gg P_{K^+}$, nähert sich das Membranpotential dem Natriumnernstpotential an (vergl. Goldman-Gleichung!). Dies ist der **Aufstrich** des Aktionspotentials. Kurz nach dem Öffnen **inaktivieren** die Natriumkanäle, d.h. sie gehen in einen Zustand über, in dem sie vorerst nicht mehr aktiviert werden können. Desweiteren öffnen sich (zusätzlich zu den dauernd offenen Kalium-Leck-Kanälen!) **spannungsaktivierte K-Kanäle**, es kommt zum K-Ausstrom, die Membran repolarisiert (z.T. mit kurzfristiger Hyperpolarisation) und das Ruhepotential ist wiederhergestellt. Durch die Inaktivierung der Natriumkanäle ist die Membran kurzfristig nicht erregbar (**Refraktärphase**). Erst wenn für eine bestimmte Zeit das Ruhepotential anliegt, werden die Natriumkanäle wieder aktivierbar. Diese Vorgänge werden durch die von Hodgkin und Huxley Anfang der 50er Jahre aufgestellten Gleichungen beschrieben (s. Appendix).

Das exakte Zusammenspiel der Natrium- und Kaliumkanäle ist für den Ablauf des Aktionspotentials sehr wichtig. Eine Störung der Kanäle kann dazu führen, daß das Aktionspotential in Form, Zeitverlauf oder Amplitude stark verändert wird. Einige **Giftstoffe** greifen an genau diesen Kanälen an und führen so z.B. zu Lähmungen oder Krämpfen. In der Elektrophysiologie nutzt man diese Gifte, da man mit ihnen gezielt den einen oder anderen Kanal „ausschalten“ kann. Wir benutzen in unseren Simulationen die Substanzen Tetrodotoxin und Tetraethylammonium. Tetrodotoxin wird aus der Leber des japanischen Kugelfisches isoliert und ist außerordentlich toxisch. In Japan gilt dieser Fisch als Delikatesse (fugu) und jedes Jahr sterben einige Menschen am Verzehr unsachgemäß präparierter Fische.

Literatur:

Eckert (1993) Tierphysiologie, 2. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, New York, S. 124-147

3. Das Modell

Die Vorgänge bei einem Aktionspotential laufen sehr schnell ab und bestehen aus mehreren, sich überlagernden Prozessen. Um die Einzelprozesse besser verstehen zu können, ist es hilfreich, sie zu isolieren. Sie messen daher bei der Simulation mit zwei Methoden. Um zu verhindern, daß die Ionenströme das Membranpotential verändern, gibt es eine experimentelle Technik, welche durch Strominjektion V_m konstant hält. Diese Technik nennt man **Spannungsklemme** (Voltage-Clamp Technik). Ein Beispiel: Man legt eine Soll-Spannung an, durch die Natrium-Kanäle aktiviert werden. Durch diese Kanäle fließt Natrium in die Zelle ein, was normalerweise die Zelle depolarisieren würde. Der Meßverstärker

bemerkt die Abweichung von der Soll-Spannung und injiziert einen Gegenstrom. Dadurch „klemmt“ man das Membranpotential auf den vorgegebenen Wert fest. Der Injektionsstrom, der bei der Spannungsklemme für die Konstanthaltung des Membranpotentials benötigt wird, ist ein direktes Maß für den Strom, der durch die Natriumkanäle fließt. Man mißt hier also nicht das Membranpotential, sondern die Ströme, die bei einem bestimmten Potential fließen. Zusätzlich kann man auch eine Stromklemme (Current-Clamp) durchführen, bei der man das Membranpotential mißt und die Ströme auf einen vorgegebenen Wert „klemmt“. In der von uns verwendeten Form entspricht die Methode jedoch nur einer „normalen“ Intrazellulärableitung, d.h. wir messen Membranpotentialveränderungen.

4. Versuchsdurchführung

4.1. Reiz- und Ableitapparatur, allgemeines

Skizzieren Sie den Versuchsaufbau. Machen Sie sich den prinzipiellen Unterschied zwischen Spannungs- und Stromklemme klar. Hinweis: Notieren Sie sich in den Einzelversuchen **alle**, auch die nicht veränderten, Versuchsparameter. Überprüfen Sie, ob Sie wirklich alle notwendigen Messungen und Beobachtungen durchgeführt haben, die Sie für die Auswertung brauchen, bevor Sie zum nächsten Versuch übergehen.

4.2. Abhängigkeit des Membranpotentials von der Reizstärke (Stromklemme):

- Öffnen Sie die **Datei Versuch1.hh**. Injizieren Sie Strom unterschiedlicher Stärke in das Neuron und beobachten Sie die Veränderung des Membranpotentials. Ab wann tritt ein Aktionspotential (AP) auf? Bestimmen Sie das Schwellenpotential, also die Membranspannung (!), nicht die benötigte Reizstärke. Erstellen Sie eine Wertetabelle mit etwa 8 Wertepaaren, die die Abhängigkeit des Membranpotentials von der Reizstärke darstellen. Die Wertepaare sollen auch Hyperpolarisationen beinhalten.

Auswertung: Geben Sie in Ihrem Versuchsprotokoll die Wertetabelle an. Achten Sie auf die richtigen Einheiten und machen Sie deutlich, welcher Parameter variiert, und welcher gemessen wurde. Ergänzen Sie das Protokoll durch den Ausdruck der Aktionspotentialkurven. Ein Aktionspotential tritt in einer Nervenzelle nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip auf. Warum aber sind dann die spät ausgelösten APs kleiner als die früh ausgelösten?

4.3. Refraktärphase

- Öffnen Sie die Datei **Versuch2.hh**. Reizen Sie das Neuron mit zwei Stimuli in unterschiedlichen Zeitabständen. Verändern Sie jetzt das Intervall zwischen den Stimuli. Was beobachten Sie, wenn der zweite Reiz zu dicht auf den ersten folgt? Befindet sich die Zelle dann in der absoluten oder der relativen Refraktärphase? Können Sie die beiden Phasen durch ein Experiment unterscheiden? Wie verändert sich die Refraktärphase, wenn Sie die Temperatur verändern?

Auswertung: Geben Sie die ungefähren Längen der absoluten und relativen Refraktärphasen an. Gibt es dafür Absolutwerte? Erklären Sie das Phänomen Refraktärphase durch die Eigenschaften der beteiligten Kanäle. Erklären Sie den Einfluß der Temperatur. Ist die Refraktärphase für die Weiterleitung des APs ein Vor- oder ein Nachteil? Wie lang ist die Refraktärphase beim Säuger? Wieviel APs pro Sekunde kann ein Säugerneuron dementsprechend feuern?

4.4. Abhängigkeit der Amplitude des Aktionspotentials von der Natriumionenkonzentration (Stromklemme)

- Öffnen Sie die Datei **Versuch3.hh**. In diesem Versuch reizen Sie die Zelle stets mit dem gleichen Stimulus und messen die Amplitude des APs. Verringern Sie nach jeder Messung die extrazelluläre Natriumkonzentration: 418, 400, 300, 200, 100, 50, 25, 10 mM. Wie verändert sich die Amplitude? Drucken Sie einige aussagekräftige AP-Kurven übereinandergelagert aus.

Auswertung: Warum verändert sich die Amplitude des APs? Erklären Sie dieses Phänomen mit der Nernstgleichung. Berechnen Sie dazu für jede extrazelluläre Natrium-Konzentration das Nernstpotential und tragen Sie es in Ihre Wertetabelle mit ein. Tragen Sie graphisch das Konzentrationsverhältnis ($[Na_{\text{Außen}}]/[Na_{\text{Innen}}]$) gegen das Nernstpotential auf. Vergleichen Sie das Nernstpotential mit der tatsächlich gemessenen Amplitude des APs. Kann ein AP ausgelöst werden, wenn das Natrium-Nernstpotential gleich dem Ruhepotential ist?

Bisher haben Sie unter Stromklemme gearbeitet, d.h. Sie konnten die Veränderung des Membranpotentials messen. In den nachfolgenden Versuchen arbeiten Sie unter **Spannungsklemme**, d.h. Sie stellen die **Membranspannung konstant** auf einen von Ihnen vorgegebenen Wert ein und messen die dabei auftretenden **Membranströme**. Wenn Sie die Zellmembran z.B. auf einen depolarisierten Wert klemmen, aktivieren Sie bspw. spannungsgesteuerte Natriumkanäle. Durch diese Kanäle fließt ein entsprechender Strom, dessen Zeitverlauf einzig und allein von den Eigenschaften der beteiligten Kanäle bestimmt wird. Sie können dadurch die Kanaleigenschaften sehr gut studieren. Ströme positiver Ionen in die Zelle hinein werden als Einwärtsströme bezeichnet, und nach unten aufgetragen, Auswärtsströme nach oben. Beachten Sie: In der Spannungsklemme **verhindern** Sie eine Veränderung der Membranspannung, es kann sich also kein Aktionspotential ausbilden!

4.5. Rezeptorpharmakologie (Spannungsklemme)

- Öffnen Sie die Datei **Versuch4.hh**. Führen Sie einen Spannungssprung von -70 mV auf 0 mV aus und messen Sie den Gesamtstrom. Beschreiben Sie den Zeitverlauf. Der Gesamtstrom ist eine Überlagerung von Natriumein- und Kaliumausstrom. Versuchen Sie, diese Ströme im folgenden zu isolieren.

- Applizieren Sie TEA. Welchen Kanal blockieren Sie damit und welcher Strom bleibt demnach über?

- Was passiert, wenn Sie TTX applizieren?

Auswertung: Beschreiben Sie den Zeitverlauf der Ströme in allen drei Fällen. Welche Konsequenz hat die Inaktivierung der Kanäle? Warum wirken TTX und TEA toxisch? Welche Folgen hat die Applikation dieser Substanzen, wenn es sich bei dieser Nervenzelle beispielsweise um ein Motorneuron handelt?

4.5. Eigenschaften der Natriumkanäle (Spannungsklemme)

- Öffnen Sie die Datei **Versuch5.hh**. LÖSCHEN sie das Messfenster und rufen Sie es anschließend neu auf, damit das Programm jetzt Ströme messen kann.

Applizieren Sie eine TEA-haltige Lösung, damit Sie nur die Natriumkanäle messen. Halten Sie die Zelle stets auf -70 mV Haltepotential. Springen Sie dann nacheinander auf die

Spannungswerte -60, -40, -20, -10, 0, +10, +20, +40 und +60 mV (= clamp potential) und messen Sie die dabei auftretenden Maximalströme.

Auswertung: Geben Sie die Wertetabelle an und tragen Sie die Wertepaare als Strom-Spannungskennlinie graphisch auf (X-Achse = Spannung, Y-Achse = Strom). Erklären Sie den Kurvenverlauf. In welchem Teil der Kurve finden Sie Einwärtsströme, wo Auswärtsströme? Warum werden die Ströme zuerst größer, dann aber wieder kleiner? Bei welcher Spannung ist der Strom wieder 0? Wie nennt man diese Spannung? Sie können diese Spannung benutzen, um die intrazelluläre Natriumkonzentration zu berechnen. Wie? Führen Sie die Rechnung durch.

4.6. Eigenschaften der Kaliumkanäle (Spannungsklemme)

Bei diesem Versuch werden die Natriumkanäle durch TTX blockiert. Bleiben Sie in der Datei **Versuch5.hh**, entfernen Sie das TEA und applizieren Sie TTX. Führen Sie Spannungssprünge auf 0, -20, -40, -60, -80, -100, -120 und -140 mV durch und messen Sie den Maximalstrom.

Auswertung: Geben Sie die Wertetabelle an und tragen Sie die Wertepaare als Strom-Spannungskennlinie auf. Dieser Kanal wurde ursprünglich als „verzögerter Gleichrichter“ beschrieben. Warum?

5. Auswertung und Protokoll

Beschreiben Sie sorgfältig Ihre Befunde. Verwenden Sie dazu Ihre Wertetabellen und die Ausdrücke. Achten Sie auf die richtigen Einheiten und machen Sie kenntlich, welcher Parameter variiert und welcher gemessen wurde. Richten Sie sich bei der Diskussion nach den Fragen, die jeweils unter „Auswertung“ angegeben sind.

Appendix : Gleichungen

Es ist hilfreich für die Simulation, wenn Sie sich mit folgenden Gleichungen vertraut machen:

1. Ohmsches Gesetz: $U = R * I$

Die Spannung U (in V) ist genauso groß wie das Produkt aus Widerstand R (Ω) und Strom I (A). Der Kehrwert von R ist die Leitfähigkeit g (gemessen in Siemens = $1/\Omega$).

2. Nernst-Gleichung:
$$E_x = \frac{RT}{F * z} * \ln \frac{[X^+]_a}{[X^+]_i} \quad \text{in [mV]}$$

Hierbei ist E_x das Gleichgewichtspotential für Ion X^+ , $[X^+]_a$ die extrazelluläre Konzentration für Ion X, $[X^+]_i$ die intrazelluläre Konzentration für Ion X, R die Gaskonstante R (8,32 Joule/Kelvin x mol), F die Faradaykonstante F (96500 Coulomb/mol), z die Wertigkeit des Ions und T die absolute Temperatur (in Kelvin, K, bezogen auf -273° C).

Die obige Gleichung kann man so umformen, daß $[X^+]_a$ berechnet werden kann:

$$E_x = \frac{RT}{F} * (\ln [X^+]_a - \ln [X^+]_i) \quad \text{in [mV]}$$

$$\ln[X^+]_a = E_x * \frac{F}{RT} + \ln[X^+]_i \quad \text{in [mMol]}$$

3. Goldman-Gleichung

Wird das Membranpotential V_m durch zwei oder mehr Ionenarten bestimmt, dann wird der Einfluß jeder Ionenart auf das Membranpotential sowohl durch das Verhältnis der intra- und extrazellulären Konzentrationen, als auch durch die Membranpermeabilität für die jeweiligen Ionen bestimmt. Diese Beziehung wird durch die Goldman-Gleichung beschrieben. Hier wird die Goldman-Gleichung für Na^+ , K^+ , und Cl^- -Ionen angegeben:

$$V_m = \frac{RT}{F} * \ln \frac{P_K [K^+]_a + P_{Na} [Na^+]_a + P_{Cl} [Cl^-]_i}{P_K [K^+]_i + P_{Na} [Na^+]_i + P_{Cl} [Cl^-]_a} \quad \text{in [mV]}$$

Der Ionenstrom durch jeden Ionenkanal wird beschrieben durch:

$$I_x = g_x * (V_m - E_x)$$

Hierbei ist I_x der Ionenstrom für Ion X, g_x die Leitfähigkeit für Ion X (gemessen in Siemens), V_m das Membranpotential und E_x das Gleichgewichtspotential für Ion X.

V_m kann man dann durch eine allgemeinere Gleichung ersetzen:

$$V_m = \frac{E_K g_K + E_{Na} g_{Na} + E_{Cl} g_{Cl}}{g_K + g_{Na} + g_{Cl}} \quad \text{im [mV]}$$

4. Hodgkin- and Huxley-Gleichungen

Die Hodgkin- and Huxley-Gleichungen beschreiben die Leitfähigkeit von Na^+ und K^+ :

$$g_{Na}(V, t) = g_{Na}(\max) * m^3(V, t) * h(V, t) \quad \text{in [Siemens]}$$

$$g_k(V, t) = g_k(\max) * n^4(V, t) \quad \text{in [Siemens]}$$

wobei m, n und h Aktivitätsparameter sind, die sowohl von V_m als auch von der Zeit abhängen. $g_{Na}(\max)$ und $g_k(\max)$ sind die maximalen Membranleitfähigkeiten von Natrium und Kalium (d.h. alle Ionkanäle sind dann geöffnet).