

Forelæsning nr. 68 (bf19)

Skeletmuskulatur (innovation og neuromuskulær transmission) (H. Schmalbruch)

Skeletmuskelfibre er organiseret i motoriske enheder således, at grupper på 100 til 1000 (muligvis endnu flere) muskelfibre innerveres af en motorisk forhornscelle. Hvert motorneuron har et myeliniseret axon, som ikke forgrener sig før det har nået musklen. Hvert muskelfiber innerveres af kun en motorisk forhornscelle; derfor hører hver muskelfiber kun til en motorisk enhed. Det terminale axon danner en specialiseret synapse, den motoriske endeplade, som sidder midt på muskelfiberen. Dermed bliver ledningsvejen over fiberens længde så kort som mulig. Muskelfibre er lige så lange som muskelbugen. I menneskets m. biceps brachii måler muskelfibre fx omkring 10 cm i længden (og 30-80 μm i tykkelsen). Ledningshastigheden langs en muskelfiber er 3 – 6 $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ og dermed meget langsommere end langs det motoriske axon (50 – 60 $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ hos mennesket; tallene på 100 $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ eller mere gælder kun for katte).

Når aktionspotentialet i et motorisk axon ankommer til det terminale axon, som ikke er myeliniseret, åbnes spændingsafhængige Ca^{2+} -kanaler, og Ca^{2+} strømmer ind i axoplasmataet. Ca^{2+} fremmer en fusion af synaptiske vesikler med den præsynaptiske membran og acetylcholin (ACh) bliver exocyteret. ACh diffunderer over den synaptiske kløft og binder til acetylcholinreceptorer (AChR) i den postsynaptiske membran. Derved åbnes uspecifikke kationkanaler. På grund af hvilemembranpotential og den høje ekstracellulære Na^+ -koncentration strømmer Na^+ -ioner gennem den postsynaptiske membran. Når membranpotential bliver tiltagende positiv, strømmer K^+ -ioner i den modsatte retning.

Potentialet – når begge ionstrømme er lige store – kaldes ”reversal potential”. Dette potential ligger mellem 0 og -15 mV. Åbningen af de uspecifikke kationkanaler medfører et ikke-propageret endepladepotential, som bevirker åbning af nærtliggende spændingsafhængige Na^+ -kanaler, som igen bevirker at der opstår et aktionspotential i muskelfiberens plasmamembran (sarkolemma). Den neuromuskulære endeplade er en enestående synapse, fordi den har en så høj ”safety factor”, at hvert ankommende aktionspotential udløser et postsynaptisk aktionspotential.

Ved endepladen kan man også i hvile registrere meget små endepladepotentialer på omkring 0,4 mV, som tilskrives exocytose af enkelte ACh-vesikler og som ikke udløser et postsynaptisk aktionspotential. Disse ”miniature endplate potentials” MEPPs er enten af samme størrelse eller to til tre gange større end de mindste. ACh-indholdet af en vesikel betegnes som kvantum; man regner med 12.000 ACh molekyler per vesikel.

Virksomheden af ACh på AChR er kortvarig, fordi ACh nedbrydes til edikesyre og kolin af acetylcholinesterase (AChE) som findes i den synaptiske kløft bundet til basalmembranen. En stor del af kolin genoptages af det terminale axon og genbruges til syntese af ACh ved hjælp af kolinacetyltransferase (CAT). Motorneuronet kan ikke danne kolin; kolintransport over membranen kan hæmmes med hemicholinium hvilket efter nogen tid nedsætter ACh indholdet i det terminale axon.

Forstyrret funktion af den neuromuskulære synapse medfører svaghed og lammelse. Ved myastenisk syndrom Lambert-Eaton, som fx findes hos nogle patienter med lungekræft, dannes antistoffer mod de præsynaptiske Ca^{2+} -kanaler; ved myasthenia gravis dannes antistoffer mod de postsynaptiske AChR. Myasthenia gravis behandles med anti-AChE således, at ACh virkningen forlænges og forstærkes. Virkningen af disse terapeutisk brugte anti-AChE er reversibel og varer nogle timer (eksempel: Prostigmin); man har udviklet irreversible anti-AChE til brug som krigsgasser (eksempel: Sarin) og også insekticider som virker på insekter og som er så ugiftige som muligt for mennesker (eksempel: Bladan).

Giftvirkningen af de irreversible AChE inhibitorer formidles ikke primært gennem de nikotinerge AChR i skeletmuskulatur men gennem muskarinerge AChR i hjerte og glat muskulatur. Modgiften atropin virker der og ikke ved skeletmuskler.

Den neuromuskulære synapse er angrebepunkt af forskellige gifte. Det indianske pilegift kurare blokerer AChR og er et vigtigt hjælpemiddel ved operationer i narkose og sørger for muskelrelaksation; selvfølgelig skal patienten være i respirator, fordi respirationsmusklerne også lammes. Prostigmin virker som modgift. Alfa-bungarotoxin er et slangegift, som lammer byttet ved at blokere AChR. Botulinumtoxin, som dannes af anaerobt voksende bakterier ("pølseforgiftning"), hæmmer frigørelsen af ACh-vesikler fra den præsynaptiske membran. Forgiftningerne har en meget høj mortalitet fordi respirationsmusklerne lammes. Botulinumtoxin bruges terapeutisk og injiceres lokalt ved krampe i enkelte muskler, fx øjenmuskler.