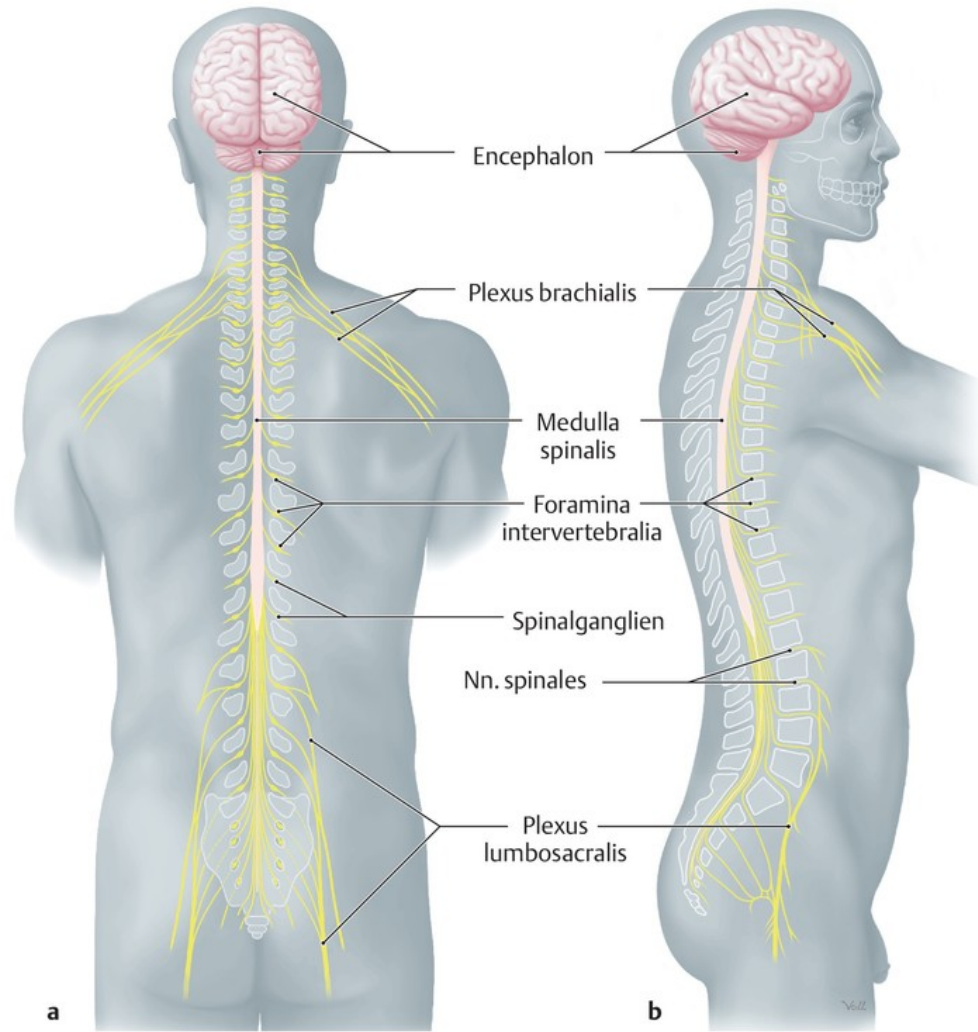


Nervensystem

Gliederung


- Kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden:
- Morphologisch:
 - **Zentrales Nervensystem** (Gehirn und Rückenmark)
 - **Peripheres Nervensystem** (Nervensystem außerhalb des ZNS)
- Funktionell:
 - **Somatisches Nervensystem** (Reitaufnahme und Motorik)
 - **Autonomes Nervensystem** (Steuerung der inneren Organe)

Gliederung





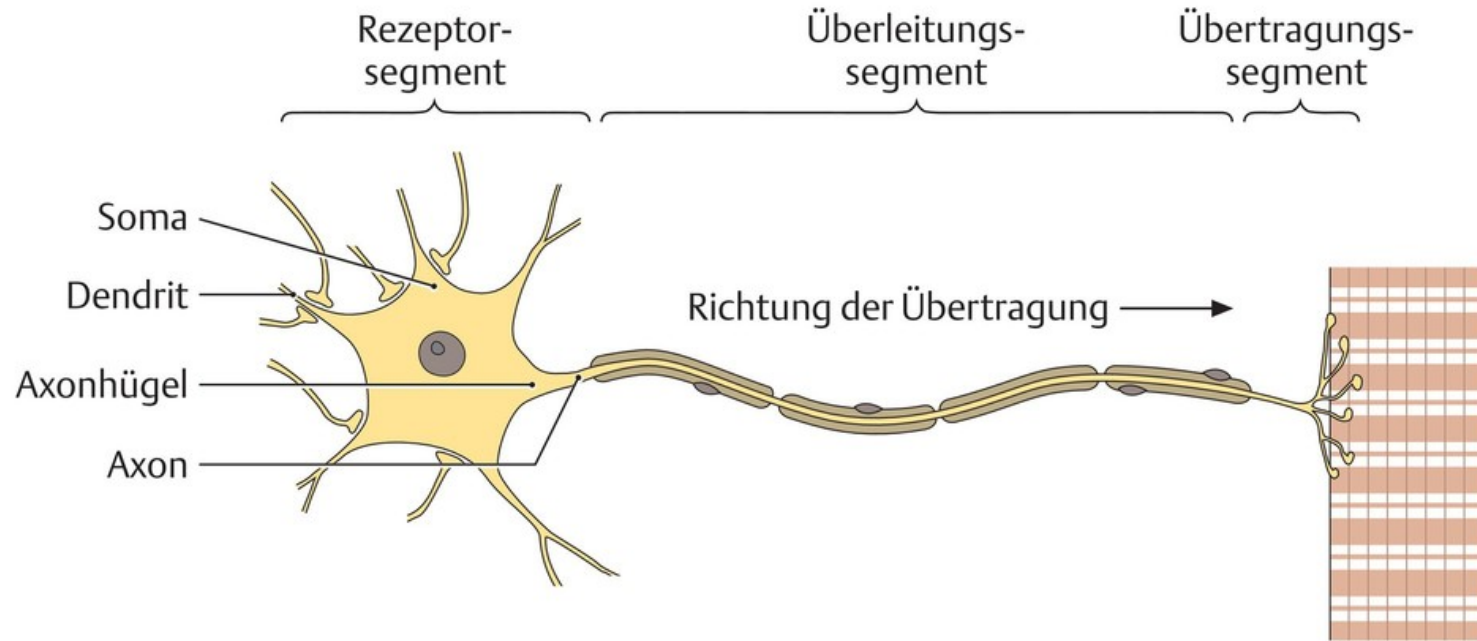
Nervengewebe

- Nervengewebe besteht aus:
 - **Neuronen** (Nervenzellen)
 - **Gliazellen** (Supportzellen)
- 

Neuron

- Ist die Funktionszelle des Nervensystems
- Dient der Aufnahme, Verarbeitung und Weiterleitung von Reizen
- Besteht aus:
 - **Zelleib**
 - **Zell-Fortsätze**

Neuron



Neuron

- Neurone funktionieren polar:
 - Stimulus wird i.d.R. von **Dendriten** aufgenommen
 - Wird vom **Zellkörper** verarbeitet
 - Neuer Reiz wird am **Axonhügel** ausgelöst
- Reizübertragung zwischen Neuronen funktionier über sog. **Synapsen**

Soma/ Perikaryon

- Als Soma bezeichnet man den Bereich um den Zellkern
- Ist das **trophische Zentrum** des Zellkörpers
- Reich an Zellorganellen:
 - Mitochondrien
 - Raues endoplasmatisches Retikulum
 - Golgi-Apparat
 - Lysosomen

Zytoskelett

- In Neuronen findet sich ein Zytoskelett aus:
 - **Neurofibrillen** die sich aus Neurofilamenten (ähnlich den Intermediärfilamenten) zusammenlagern
 - **Neurotubuli** (ähnlich den Mikrotubuli)
- Bilden zusammen mit Aktinfilamenten ein dichtes Netz

Axon

- Beginnt nach dem Axonhügel
- Sind von einer **Gliascheide** umhüllt
- Besteht aus **Axolemm** (Zellmembran) und **Axoplasma** (Zytoplasma)
- Im Axoplasma befinden sich Zahlreiche Neurofilamente und -tubuli

Axonaler Transport

- Organellen und Stoffe können über die Filamente und Motorproteine im Axoplasma transportiert werden
- Man unterscheidet:
- **Anterograden Transport**
 - Transport von Organellen und Vesikeln vom Soma zum Axonende (ca. 40cm/Tag)
- **Retrograden Transport**
 - Rücktransport von Abgenutzten Organellen zum Soma (ca. 20cm/Tag)

Klassifikationen der Neurone

- Man klassifiziert Neurone nach ihrer Funktion:
- **Sensorische Neurone**
 - Führen afferente Impulse zum ZNS
- **Motoneurone**
 - Führen efferente Impulse vom ZNS zum Zielorgan
- **Interneurone**
 - Dienen der lokalen Verschaltung
- **Neuroendokrine Neurone**
 - Synthetisieren Hormone

Nervenfasern

- Nervenfasern sind von **Gliazellen** ummantelt
- Gliazellen können eine sog. **Myelinscheide** ausbilden
- Myelinisierte Nervenfasern leiten Reize schneller weiter
- Man unterscheidet also:
 - **Markhaltige** (myelinisierte) Nervenfasern
 - **Marklose** (nicht myelinisierte) Nervenfasern

Gliazellen

- Sind 10-mal häufiger vertreten als Neurone
- Es finden sich in PNS und ZNS verschiedene Gliazellen:
- **PNS:**
 - Schwann-Zellen
 - Mantelzellen
- **ZNS:**
 - Astrozyten
 - Oligodendrozyten
 - Mikroglia
 - Ependymzellen

Gliazellen

Gliazelle	Morphologie	Funktion
Astrozyten <ul style="list-style-type: none"> ▶ protoplasmatischer Astrozyt (v. a. in grauer Substanz) ▶ fibrillär (v. a. in weißer Substanz) 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ größte Gliazelle (~40 µm) mit sich verzweigenden, sternförmigen Fortsätzen und viel oder wenig Zytoplasma ▶ immunhistologischer Nachweis von GFAP* 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Stützfunktion ▶ Beteiligung an der Blut-Hirn-Schranke (Induktion der Zonulae occludentes in Kapillaren vom kontinuierlichen Typ, Bildung der perivaskulären Glimembran) ▶ Konstanthaltung des Mikromilieus durch Aufnahme neuronaler Metaboliten ▶ Aufnahme von Neurotransmittern ▶ Narbenbildung (Gliose, Astrozytennarbe)
Oligodendrozyten	~30 µm	Bildner der Gliascheide im ZNS
Mikrogliazellen = Hortega-Zellen	~15–20 µm (wie ein Monozyt)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Antigen-Präsentation ▶ Phagozytose ▶ amöboid beweglich
Ependymzellen	prismatische Epithelzellen, einschichtig	Auskleidung der Hirnventrikel und des Rückenmarkskanals
*glial fibrillary acidic protein		

Myelinisierte Nervenfasern

- Myelinscheiden werden im ZNS durch **Oligodendrozyten** ausgebildet
- Im PNS werden sie von **Schwann-Zellen** ausgebildet
- Mehrere Zellen umgeben eine Nervenfaser
- Je am Übergang zweier Zellen befindet sich eine **Einschnürung**
- Einschnürung wird als **Ranvier-Schnürring** bezeichnet (Entdeckt 1871 durch Louis-Antoine Ranvier)

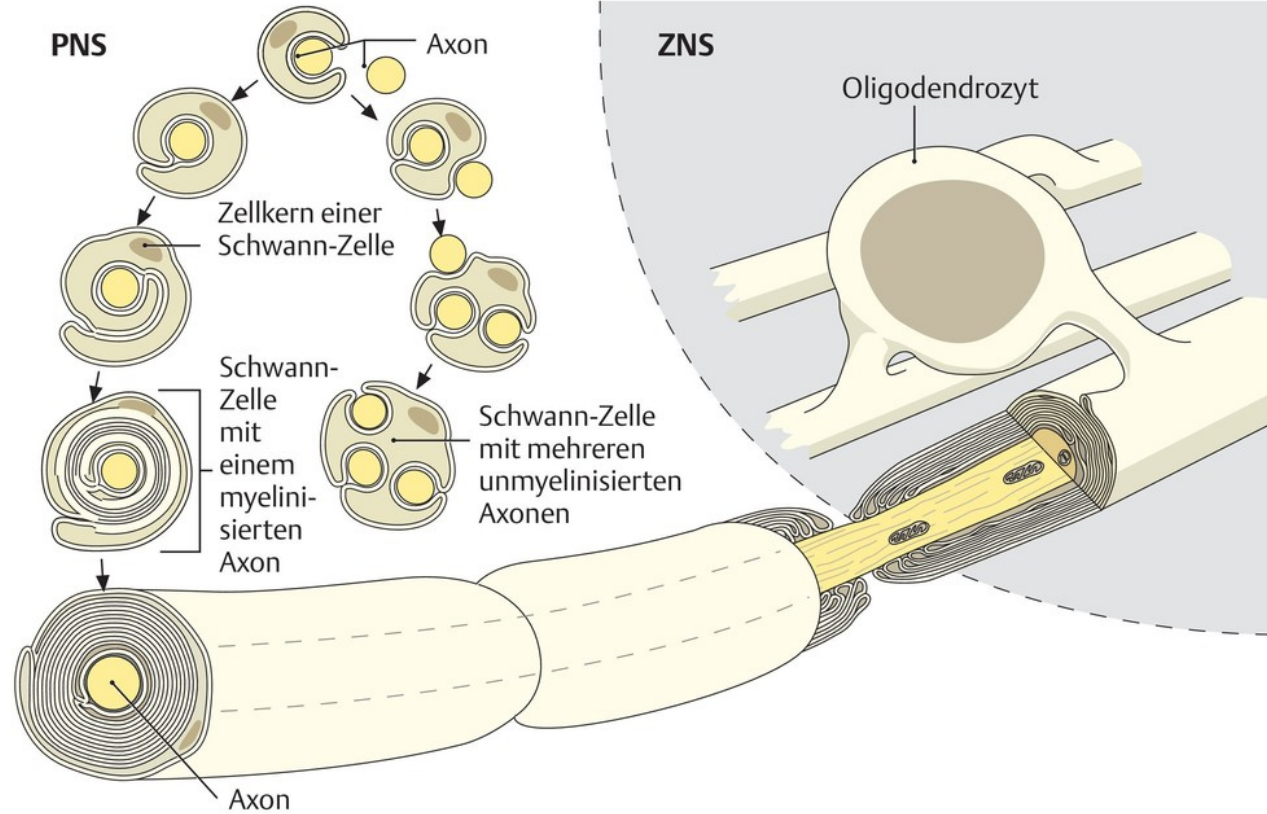
Schwann-Zellen

- Bilden im PNS eine **Myelinscheide** um ein Axon (markhaltig)
- Schwann-Zellen bilden Myelin aus und „wickeln“ sich bis zu 50-mal um das Axon
- **Invaginieren** mehrere marklose Fasern

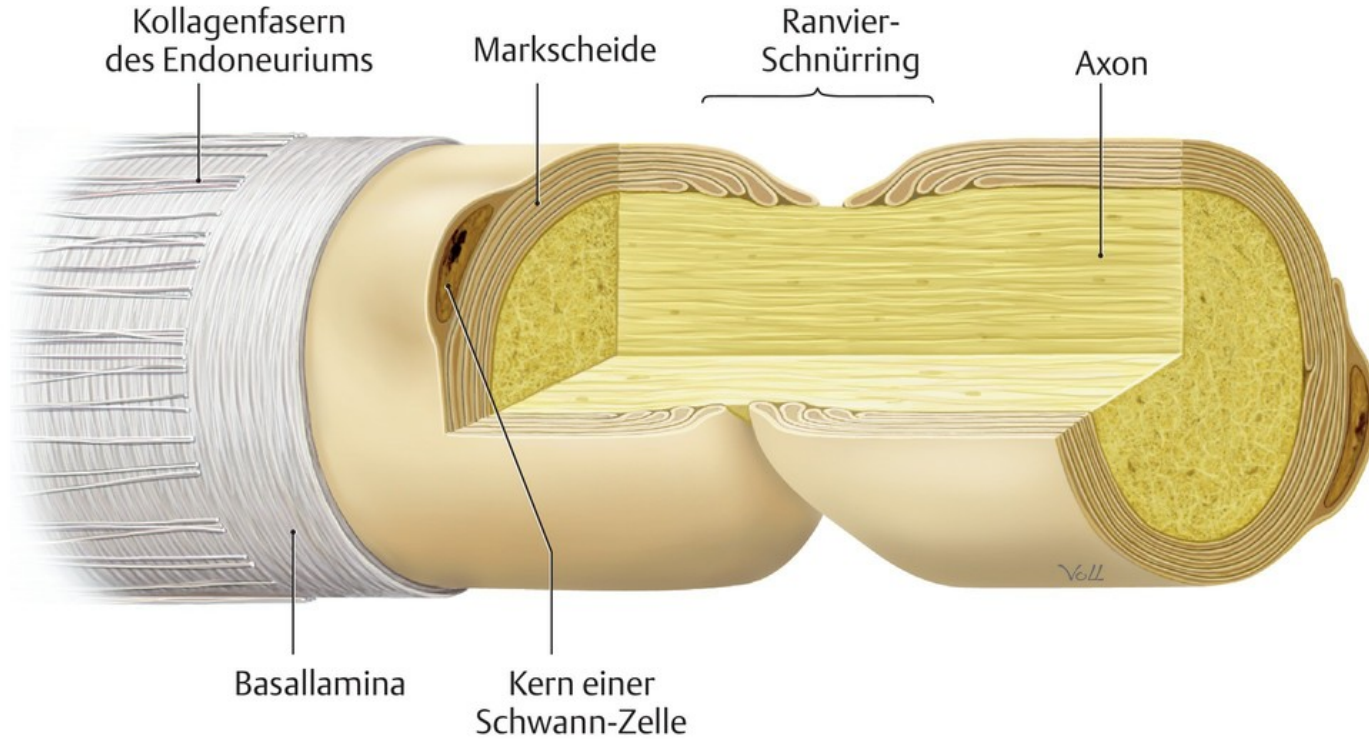
Oligodendrozyten

- Bilden die Glia-scheide der Axone im ZNS
- Bildet **mehrere** Fortsätze aus
- Ein Oligodendrozyt bildet die **Myelinscheiden** mehrerer Axone (markhaltig)

Myelinisierung



Ranvier-Schnürring



Periphere Nerven

- Als periphere Nerven bezeichnet man Nerven die sich **außerhalb des ZNS** befinden
- Liegen meist in **Nervenfaserbündeln** vor
- Untergliedern sich in verschiedene **Hüllsysteme**
- Ein Bündel umfasst i.d.R. afferente und efferente Nerven

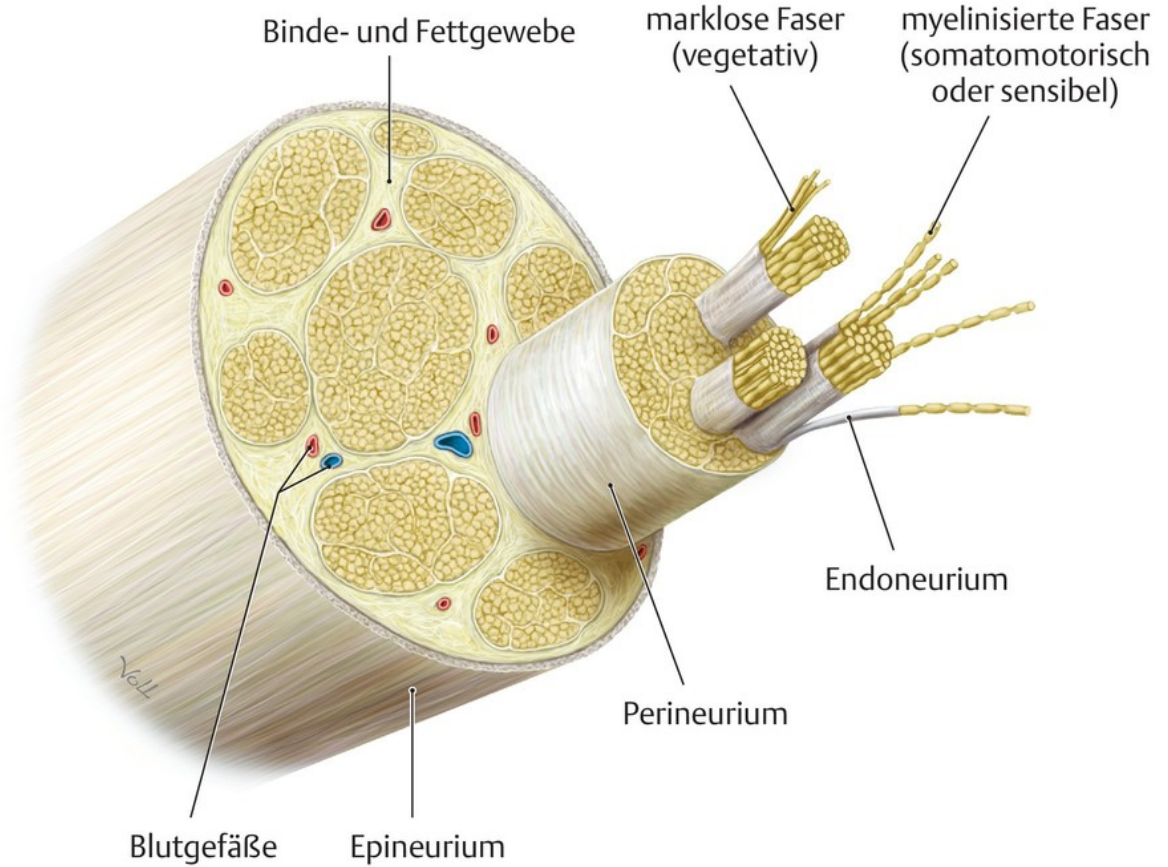
Hüllsysteme

- Die kleinste Einheit eines Bündels ist ein **Axon** mit Glia-scheide
- Axon und Glia-scheide sind von retikulären Fasern und einer Basallamina ummantelt (**Endoneurium**)
- Mehrere Fasern lagern sich zu einem **Bündel** zusammen

Hüllsysteme

- Bündel sind von straffem Bindegewebe ummantelt (**Perineurium**)
- Mehrere Bündel lagern sich zu einem **Nerv** zusammen
- Nerven sind von einer Bindegewebsschicht umgeben (**Epineurium**)

Hüllsysteme



Ganglien

- Ansammlungen von Neuronen im PNS
- Man unterscheidet:
- **Spinalganglien**
 - Leiten Reize aus der Peripherie in das ZNS
- **Vegetative Ganglien**
 - Gehören zum vegetativen Nervensystem
 - Liegen prä- und paravertebral und an großen Bauchgefäßen

Elektrische Vorgänge

- Grundlage elektrischer Vorgänge sind an der Membran stattfindende **Transportprozesse**
- Durch **Ionenaustausch** entsteht eine **Ladungsdifferenz** zwischen Intra- und Extrazellulär
- Es entsteht ein sog. Ruhemembranpotential

Elektrische Vorgänge

- Die entstandene Ladungsdifferenz erzeugt eine **negative Ladung im Intrazellularraum**
- Wichtige Transporter sind:
 - Na^+ - K^+ -ATPase
 - Na^+ -Kanäle
 - K^+ -Kanäle

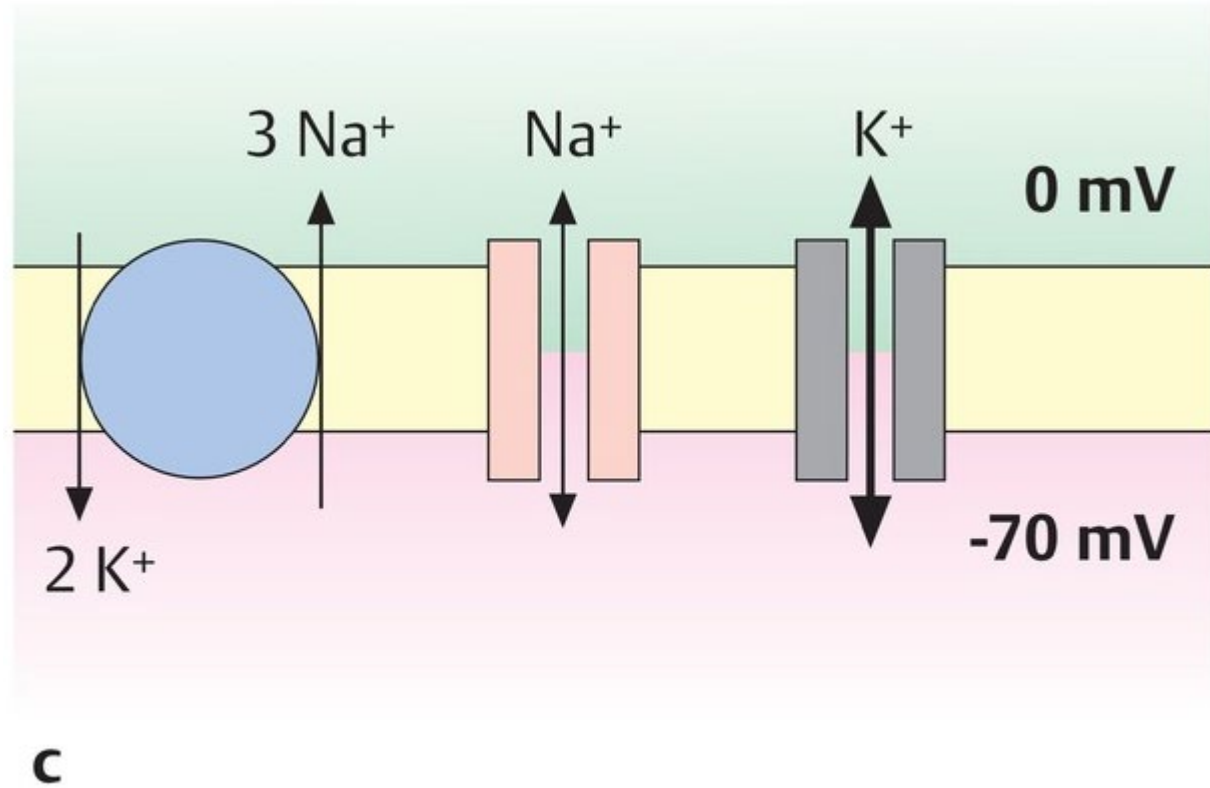
Transporter

- Na^+ - K^+ -ATPase
 - Befördert drei Na^+ nach extrazellulär und 2 K^+ nach intrazellulär
 - Entstehung eines **Konzentrationsgradienten** und Ladungsgefälle
- Na^+ -Kanäle
 - Diffusion nach intrazellulär
- K^+ -Kanäle
 - Diffusion nach extrazellulär (20-mal mehr als Na^+)

Ruhepotential

- Erreicht die Zelle eine ausreichende negative Ladung werden positive K^+ **wieder nach intrazellulär** gezogen
- Auf K^+ wirken nun zwei Kräfte:
 - **Chemische Kraft** entlang des Konzentrationsgradienten nach extrazellulär
 - **Elektrische Kraft** durch Anziehung der K^+ durch negative Zelle nach intrazellulär
- Gleichen sich diese beiden Kräfte aus entsteht ein ruhendes **Gleichgewicht**

Ruhepotential



Erregung einer Nervenzelle

- Nervenzellen gehören zu den erregbaren Zellen
- Sie können aus einem Ruhepotential ein **Aktionspotential** ausbilden
- Voraussetzung für diese Ausbildung sind **spannungsgesteuerte Ionenkanäle**

Spannungsgesteuerte Kanäle

- Das Öffnen oder Schließen diese Ionenkanäle wird durch die **Ladung der Zelle** gesteuert
- Aktivieren sich erst bei einem bestimmten Schwellenwert
- Eine Änderung der Zellspannung nach positiv (**Depolarisation**) aktiviert spannungsgesteuerte:
 - Na^+ -Kanäle
 - K^+ -Kanäle
 - Ca^{2+} -Kanäle
 - Cl^- -Kanäle

Spannungsgesteuerte Kanäle

- Je nach Zellspannung lassen sich verschiedene **Zustände** der Kanäle unterscheiden:
 - Geschlossen-aktivierbar
 - Geschlossen-inaktiviert
 - Offen

Aktionspotential

- Ist eine überschwellige Depolarisation einer erregbaren Zelle
- Stellt eine „Alles-oder-Nichts“ Änderung des Membranpotentials dar
- Trifft ein ausreichend starker Reiz auf ein Ruhepotential entsteht ein Aktionspotential

Phasen des Aktionspotentials

- Je nach aktiviertem Kanal gliedert sich das Aktionspotential in verschiedene Phasen:
 - **Depolarisation** mit Overshoot
 - **Repolarisation**
 - **Hyperpolarisation**

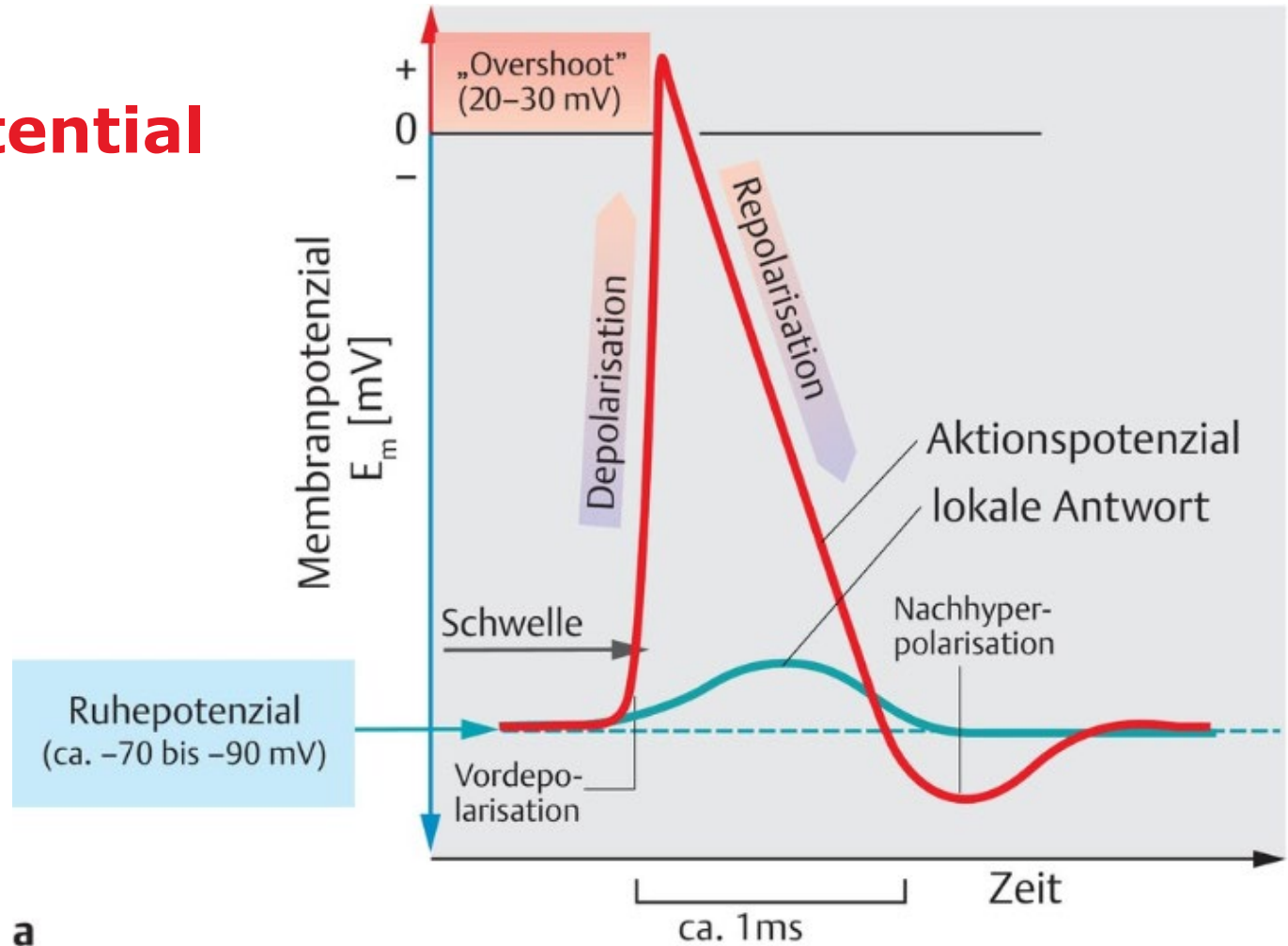
Depolarisation

- Rasanter Anstieg der Kurve (Aufstrich)
- **Depolarisation** durch spannungsgesteuerte Na^+ -Kanäle (öffnen bei ca. **-55mV**)
- Erreicht das Maximum bei ca. **+30mV**
- Den positiven Anteil der Erregung bezeichnet man als **Overshoot**
- Inaktivierung der meisten Na^+ -Kanäle an der Spitze

Repolarisation/ Hyperpolarisation

- Na^+ -Kanäle sind inaktiviert
- Spannungsgesteuerte K^+ -Kanäle aktivieren sich verspätet
- **K^+ -Ausstrom** aus der Zelle stellt das Ruhepotential wieder her
- Nicht alle K^+ -Kanäle schließen sich verzögert nach Erreichen des Ruhepotentials
- Es entsteht eine zusätzliche Negativierung (**Hyperpolarisation**)

Aktionspotential



Refraktärphase

- Nach einer Erregung ist die Zelle für eine gewisse Zeit **gar nicht** oder nur **schwach** erregbar
- Man unterscheidet:
 - **Absolute Refraktärphase**
 - Na^+ -Kanäle sind **inaktiviert**, es ist keine erneute Depolarisation möglich
 - **Relative Refraktärphase**
 - Nicht alle Na^+ -Kanäle sind reaktiviert, es ist nur ein schwaches Aktionspotential möglich

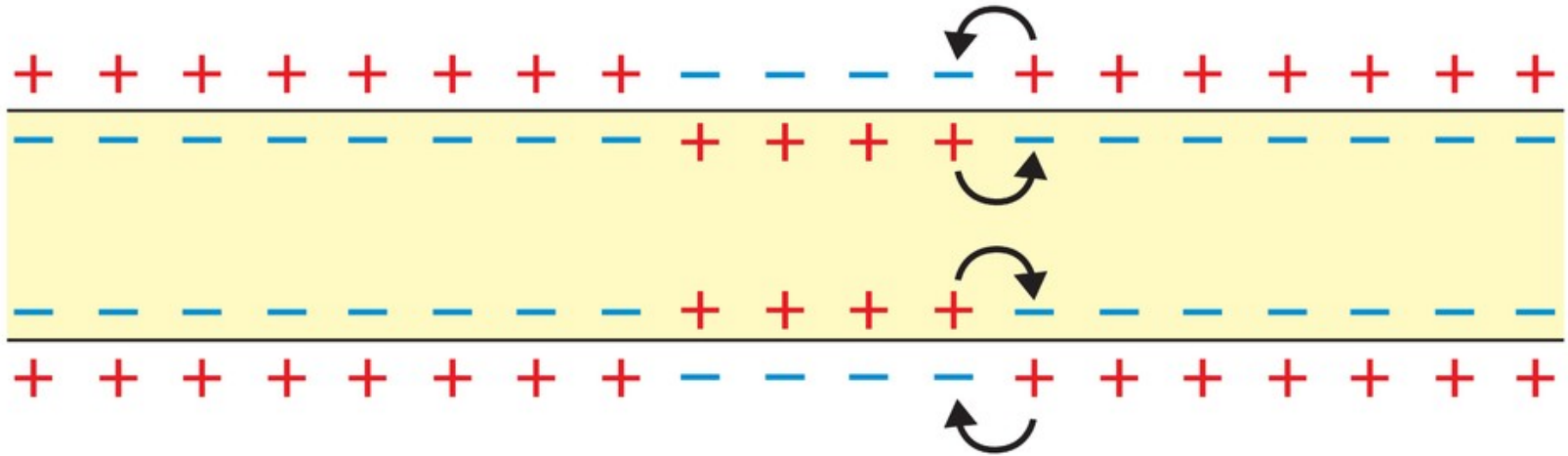
Weiterleitung von Aktionspotentialen

- In Axonen beeinflusst das Vorhandensein einer Myelinscheide die Weiterleitung
- Man unterscheidet:
 - **Kontinuierliche Weiterleitung**
 - **Saltatorische Weiterleitung**

Kontinuierliche Weiterleitung

- Findet in **nicht myelinisierten** Axonen statt
- Über den Verlauf des Axons wird entlang der Membran fortlaufend ein **neues Aktionspotential** ausgelöst
- Die Weiterleitung ist sehr langsam ca. **1m/s**

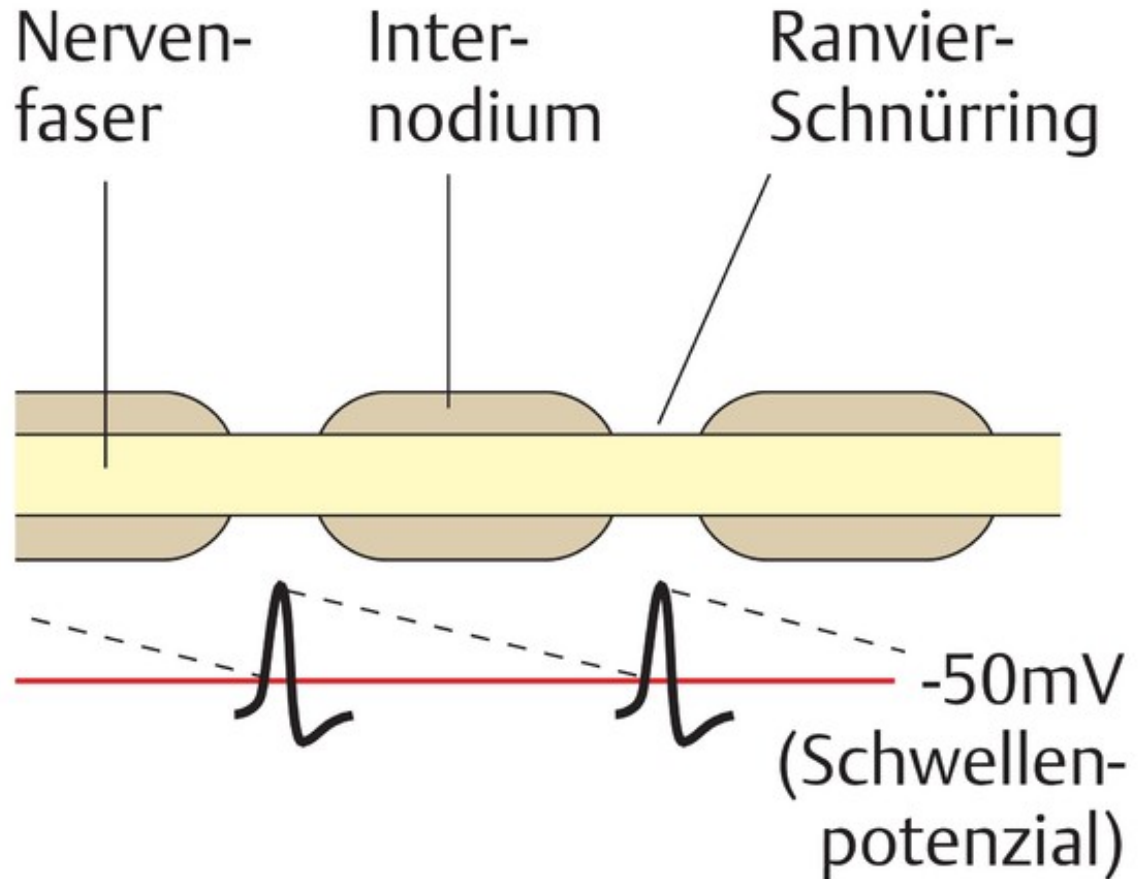
Kontinuierliche Weiterleitung



Saltatorische Weiterleitung

- Findet in **myelinisierten** Axonen statt
- Durch Isolierung kann sich das Potential sehr schnell Ausbreiten
- Es werden nur im Bereich der **Ranvier-Schnürringe** Aktionspotentiale ausgelöst
- Erregung **springt** von Schnürring zu Schnürring
- Erreicht Geschwindigkeiten von bis zu **120m/s**

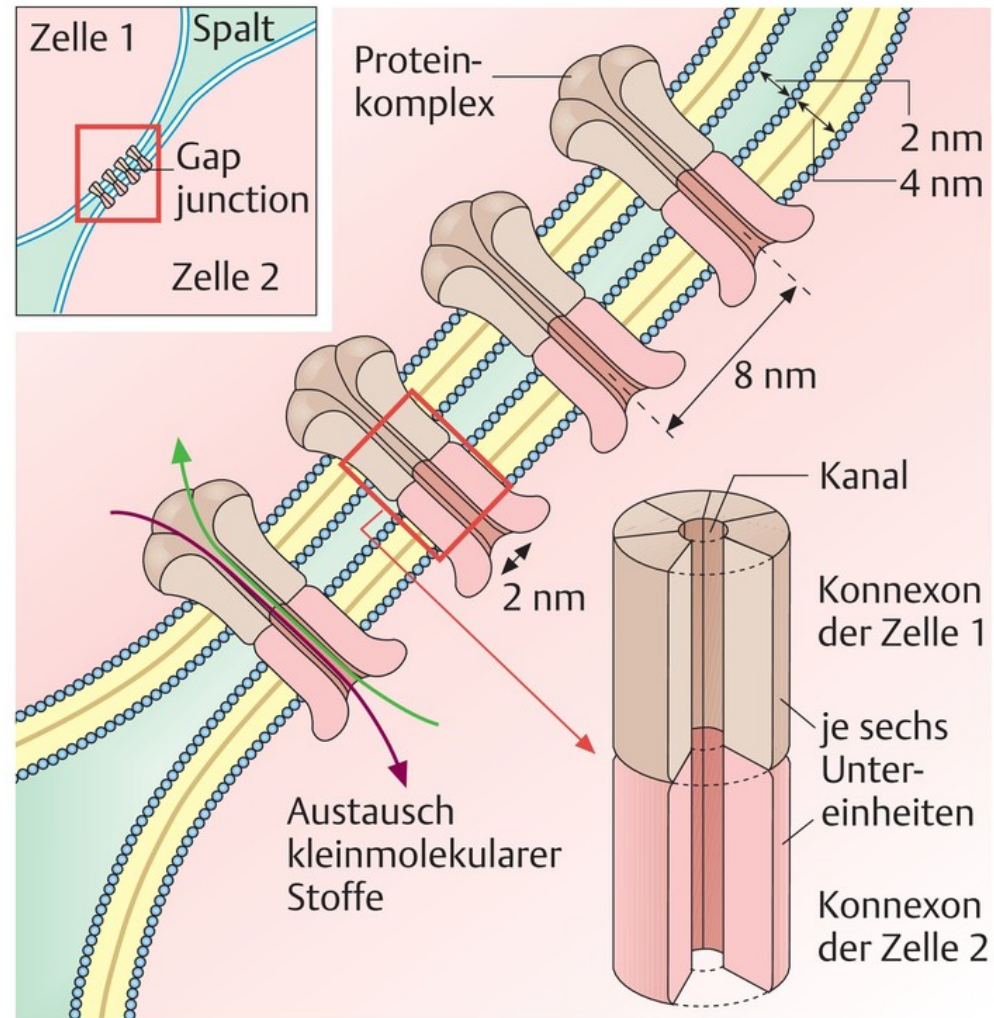
Saltatorische Weiterleitung



Synapsen

- Übertragungsstelle eines Neurons auf ein anderes oder ein Zielorgan
- Gliedern sich in zwei Arten:
- **Elektrische Synapse**
 - Direkter ionaler Fluss, entspricht Gap junction
- **Chemische Synapse**
 - Reizübertragung durch Botenstoffe (Neurotransmitter)

Elektrische Synapse



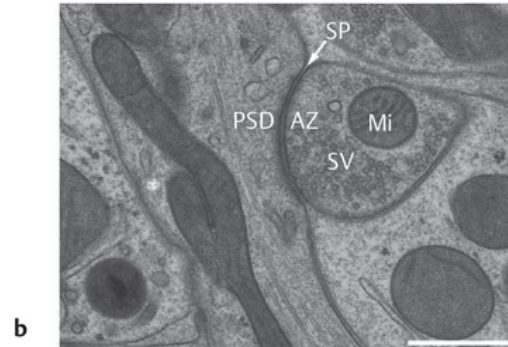
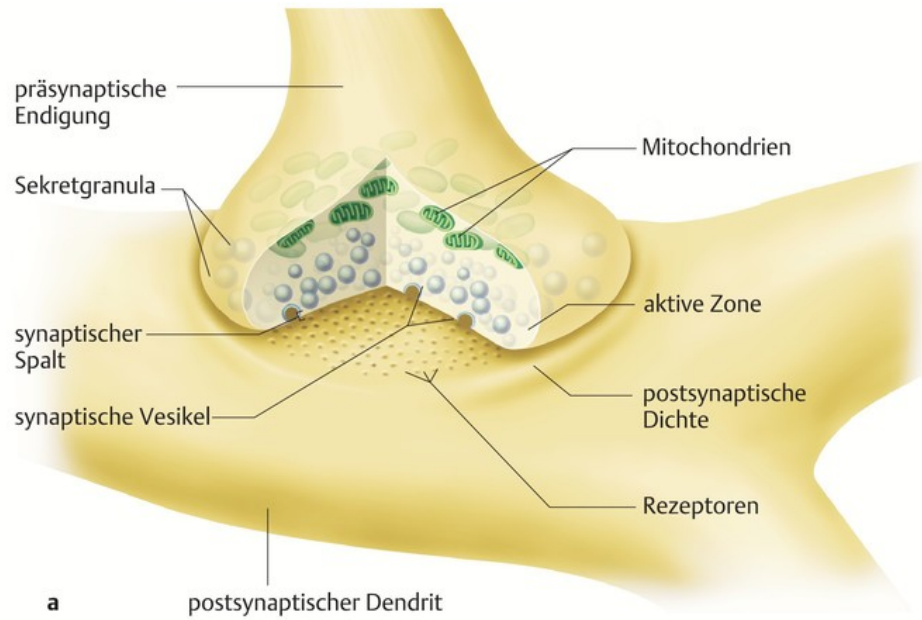
Chemische Synapsen

- Man unterscheidet:
- **Exzitatorische** Synapsen (depolarisierend)
- **Inhibitorische** Synapsen (Hyperpolarisierend)
- Nach Art der Neurotransmitter
 - **Acetylcholin** (Cholinerge Synapse)
 - **Adrenalin** (Adrenerge Synapse)
 - **Neuropeptide** (Peptiderg)
 - **Gamma-Amino-Buttersäure** (GABAerge Synapse)
 - **Glutamat** (Glutamaterge Synapse)

Chemische Synapsen

- Nach der Morphologie der Kontaktstellen:
- **Neuro-neuronale** Synapse (Neuron an Neuron)
 - Axo-dendritisch
 - Axo-somatisch
 - Axo-axonal
- **Neuromuskuläre** Synapse (Neuron an Muskel)
- **Neuroglanduläre** Synapse (Neuron an Drüse)

Chemische Synapse



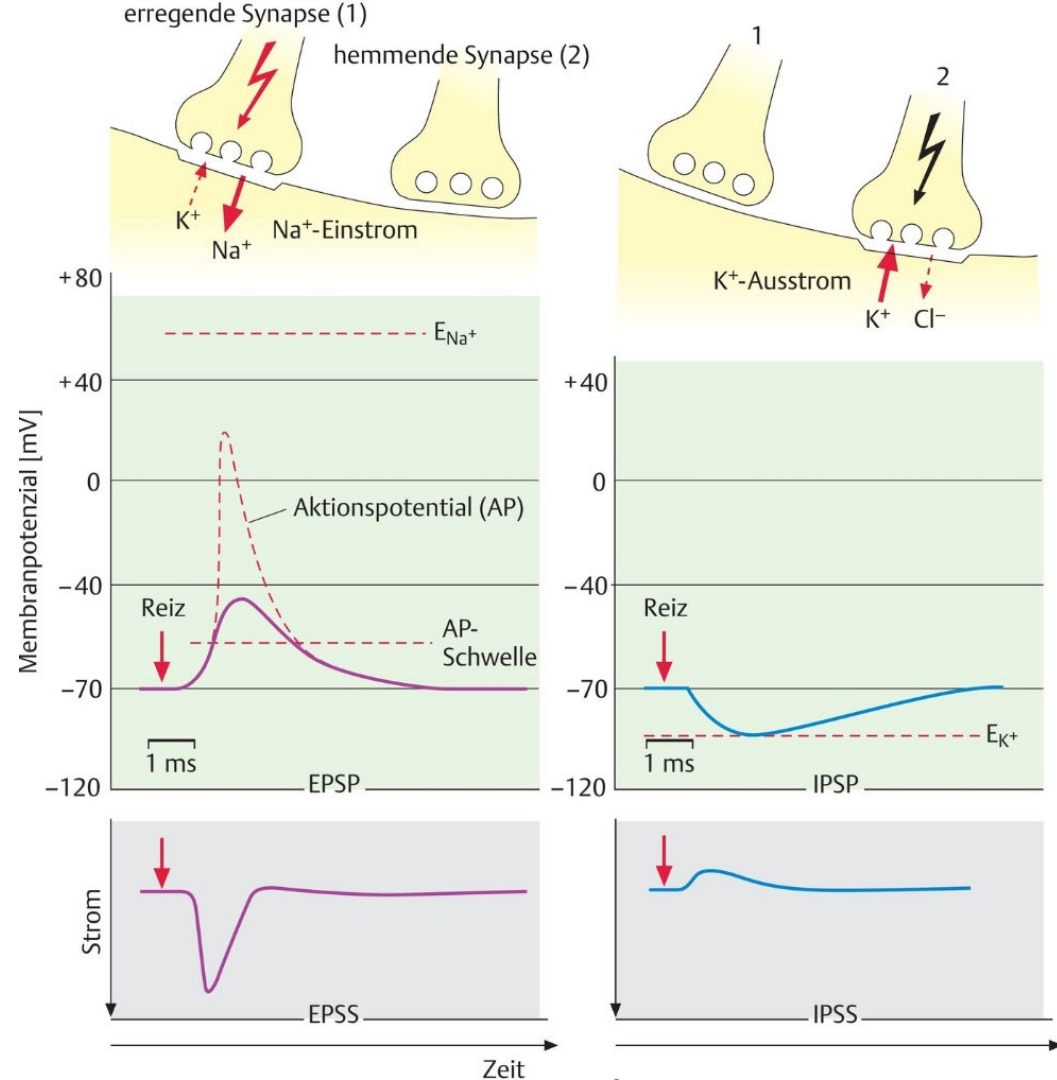
Exitatorische/ Inhibitorische Synapsen

- Reiz wird durch **Neurotransmitter** über die Synapse an eine weitere Nervenzelle weitergeleitet
- Neurotransmitter **öffnen** Ionenkanäle
- Ionen diffundieren entlang ihres Gradienten
- Änderung des Ruhepotentials nach positiv (**erregend**) oder negativ (**hemmend**)

Exitatorische/ Inhibitorische Synapsen

- Man unterscheidet also:
- **Erregende Synapse**
 - Steigert das RP
 - Erzeugt ein sog. **exzitatorisches postsynaptisches Potential** (EPSP)
- **Hemmende Synapse**
 - Senkt das RP
 - Erzeugt ein sog. **inhibitorisches postsynaptisches Potential** (IPSP)

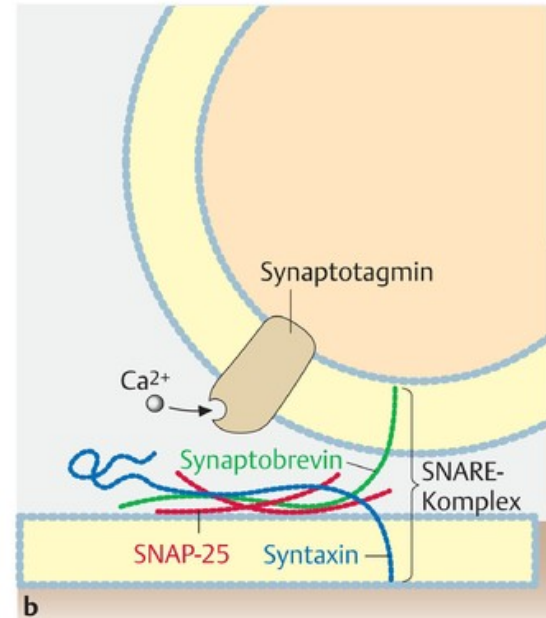
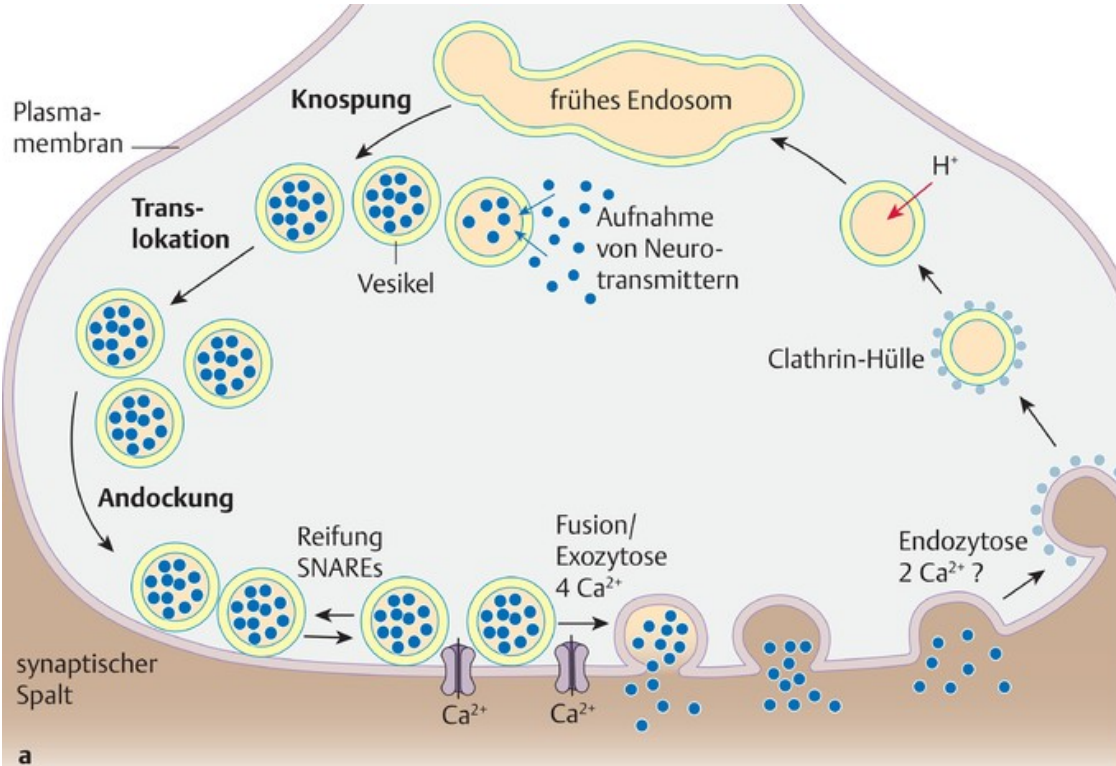
Exzitatorische/ Inhibitorische Synapsen



Präsynaptische Transmitterfreisetzung

- Erreicht ein Aktionspotential die Präsynapse aktivieren sich **spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle**
- Ca^{2+} strömt in die Präsynapse ein
- In den Vesikeln befindet sich ein Ca^{2+} registrierendes Protein (**Synaptotagmin**)
- Proteinkomplexe (**SNARE-Proteine**) an der synaptischen Membran vermitteln zusammen mit Synaptotagmin die **Vesikelverschmelzung**

Präsynaptische Transmitterfreisetzung



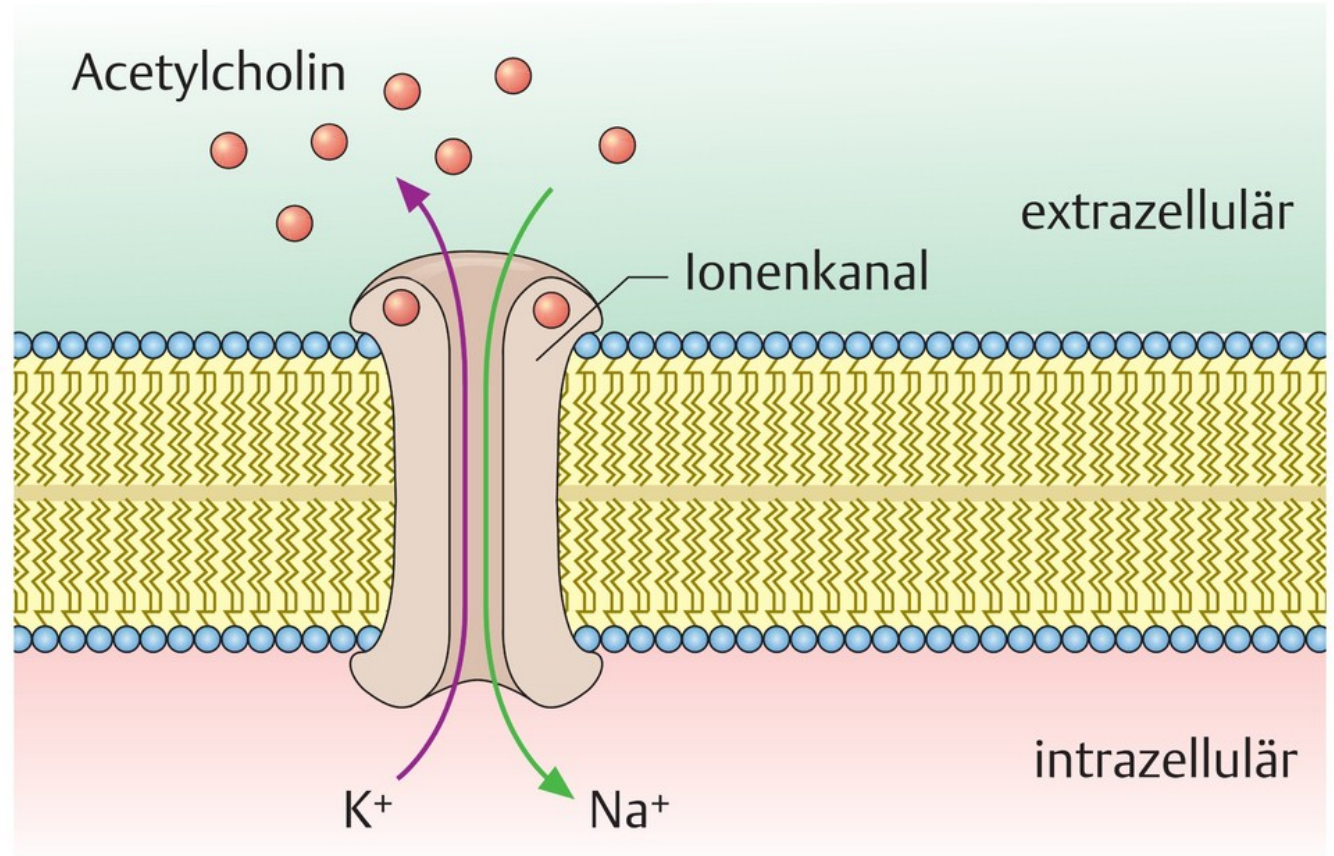
Rezeptoren

- Rezeptoren werden durch Transmitter aktiviert und besitzen verschiedene Wirkungen
- Man unterscheidet:
 - **Ionotrope** Rezeptoren
 - **Metabotrope** Rezeptoren
 - **Enzymrezeptoren**

Ionotrope Rezeptoren

- Sind selbst Ionenkanäle
- Kommen besonders in postsynaptischen Bereichen vor
- Können auf zwei weisen wirken:
 - **Exzitatorisch**
 - **Inhibitorisch**

Ionotrope Rezeptore



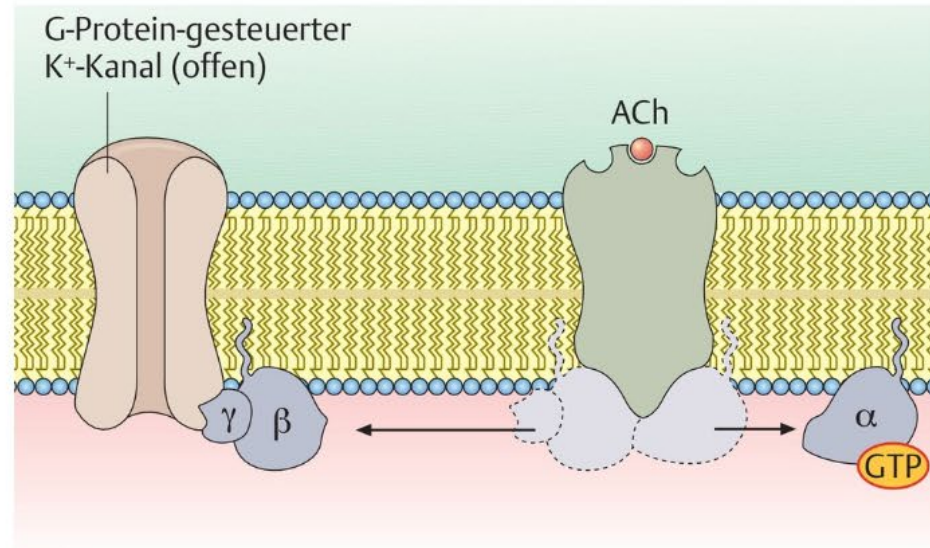
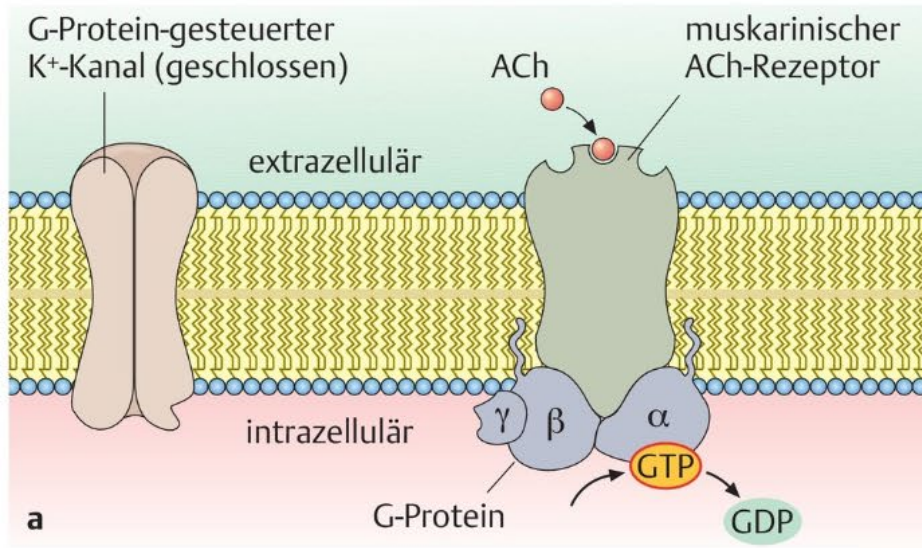
Metabotrope Rezeptoren

- Können über die gesamte Membranoberfläche verteilt sein
- Bestehen aus einem einzelnen Protein
- Interagieren an ihrer zytoplasmatischen Seite mit verschiedenen Proteinkomplexen: den **G-Proteinen**
- Sie besitzen **GTP-bindende α -** und **$\beta\gamma$ -Untereinheiten**
- Die Aktivierung führt intrazellulär zu **direkten** oder **indirekten Signaltransduktionskaskaden**

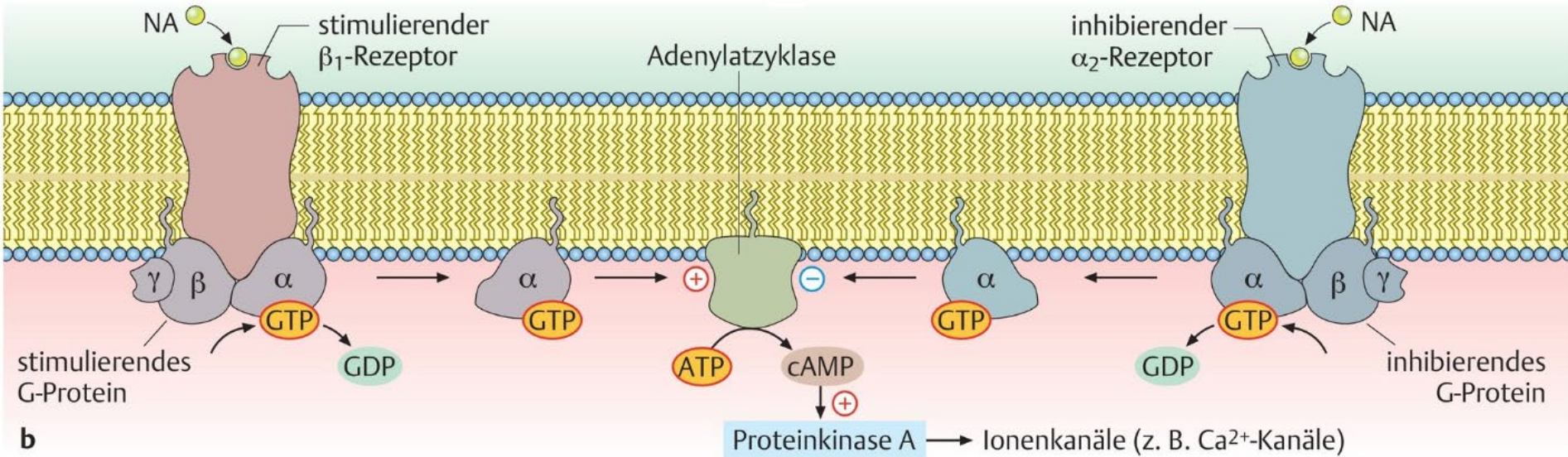
Metabotrope Rezeptoren

- Direkte Signaltransduktion:
 - **$\beta\gamma$ -Untereinheiten** interagieren direkt mit G-Protein gesteuerten Kanälen
- Indirekte Signaltransduktion:
 - **α -Untereinheit** aktiviert das membrangebundene Enzym **Adenylatzyklase**
 - Adenylatzyklase Synthetisiert aus **ATP** das zyklische **cAMP**
 - cAMP aktiviert die **Proteinkinase A** (PKA)
 - PKA stimuliert die Zielorte

Direkte Signaltransduktion



Indirekte Signaltransduktion



Enzymrezeptoren

- Rezeptoren mit Enzymfunktion werden als Enzymrezeptoren bezeichnet
- Typisches Beispiel sind **ANP-Rezeptoren** (Atriales natriuretisches Peptid)
- Entstandene Substrate bewirken:
 - Erhöhte Natrium- und Chloridausscheidung
 - Vasodilatation
 - Hemmung der ADH Ausschüttung

Transmitter

- Transmitter haben verschiedene Effekte an der Zelle
- Sie können ein EPSP oder ein IPSP auslösen
- Man unterscheidet daher:
 - **Exzitatorische** Transmitter
 - **Inhibitorische** Transmitter
 - Mischformen
 - **Neuromodulatoren**

Exzitatorische Transmitter

- Der wichtigste exzitatorische Transmitter ist Glutamat
- Bindet an verschiedene metabotrope Rezeptoren
- Bindet an folgende ionotropen Rezeptoren:
 - **NMDA-Rezeptoren**
 - **AMPA-Rezeptoren**
 - Kainat-Rezeptoren
- Ein weiterer wichtiger exzitatorischer Rezeptor ist **Acetylcholin**
 - Bindet an spezifische iono- und metabotrope Rezeptoren

NMDA und AMPA

- **AMPA** (α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure) und **NMDA** (N-Methyl-D-Aspartat)-Rezeptoren befinden sich häufig **kolokalisiert**
- Sind für das **glutamatinduzierte EPSP** verantwortlich
- In Ruhe ist der NMDA-Rezeptor durch Mg^{2+} -Ionen **blockiert**
- Bedingen sich gegenseitig in ihrer Funktion

NMDA und AMPA

- AMPA sorgt nach Aktivierung für einen **Na⁺-Einstrom**
 - Also für ein schnelles EPSP
- Bei einer ausreichend langen Reizserie werden die NMDA-Rezeptoren frei (Mg²⁺ wird verdrängt)
- Durch den NMDA strömen Na⁺, K⁺ und v.a. **Ca²⁺** in die Zelle
- Ca²⁺ aktiviert Enzyme, die mehr Glutamat freisetzen
- Es entsteht so eine sog. **Langzeitpotenzierung**
- Wird als entscheidender Prozess bei der Gedächtnisbildung angesehen

Inhibitorische Transmitter

- Häufigster inhibitorischer Transmitter ist **GABA** (γ -Aminobuttersäure)
- Sorgen für einen **Cl⁻-Einstrom** und damit ein **IPSP**
- GABA Rezeptoren teilen sich in:
 - Ionotrope **GABA_A** und **GABA_C**
 - Metabotrope **GABA_B**
- **Glycin** zählt ebenfalls zu den inhibitorischen Transmittern
 - Bindet an Cl⁻ spezifische Rezeptoren

Mischformen

- Die **biogenen Amine** (Serotonin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Histamin) zählen zu den Mischformen
- Sie binden überwiegend an metabotrope Rezeptoren
- Dort **aktivieren** oder **hemmen** sie Kanäle und Enzyme oder modulieren die Aktivität der Adenylatzyklase
- Beispiel Noradrenalin:
 - Exzitatorische Wirkung durch β_1 -Rezeptor
 - Inhibitorische Wirkung durch α_2 -Rezeptor

Neuromodulatoren


- Man unterscheidet verschiedene Typen:
- Neuropeptide (Angiotensin II, Somatostatinn, Endorphin)
- Nicht peptiderge (ATP)
- Gase (NO und CO)

Neuropeptide

- Wirken als Neuromodulatoren
- Werden meist zusammen mit dem dazugehörigen Neurotransmitter ausgeschüttet
- Dieser Vorgang wird als **Cotransmission** bezeichnet
- **Verstärken** die Wirkung der Neurotransmitter und verändern die **Wirkdauer**
- Beispiel Endorphin:
 - Bindet an **Opioidrezeptoren** μ , δ und κ
 - Wirkweise exakt wie **Morphin**



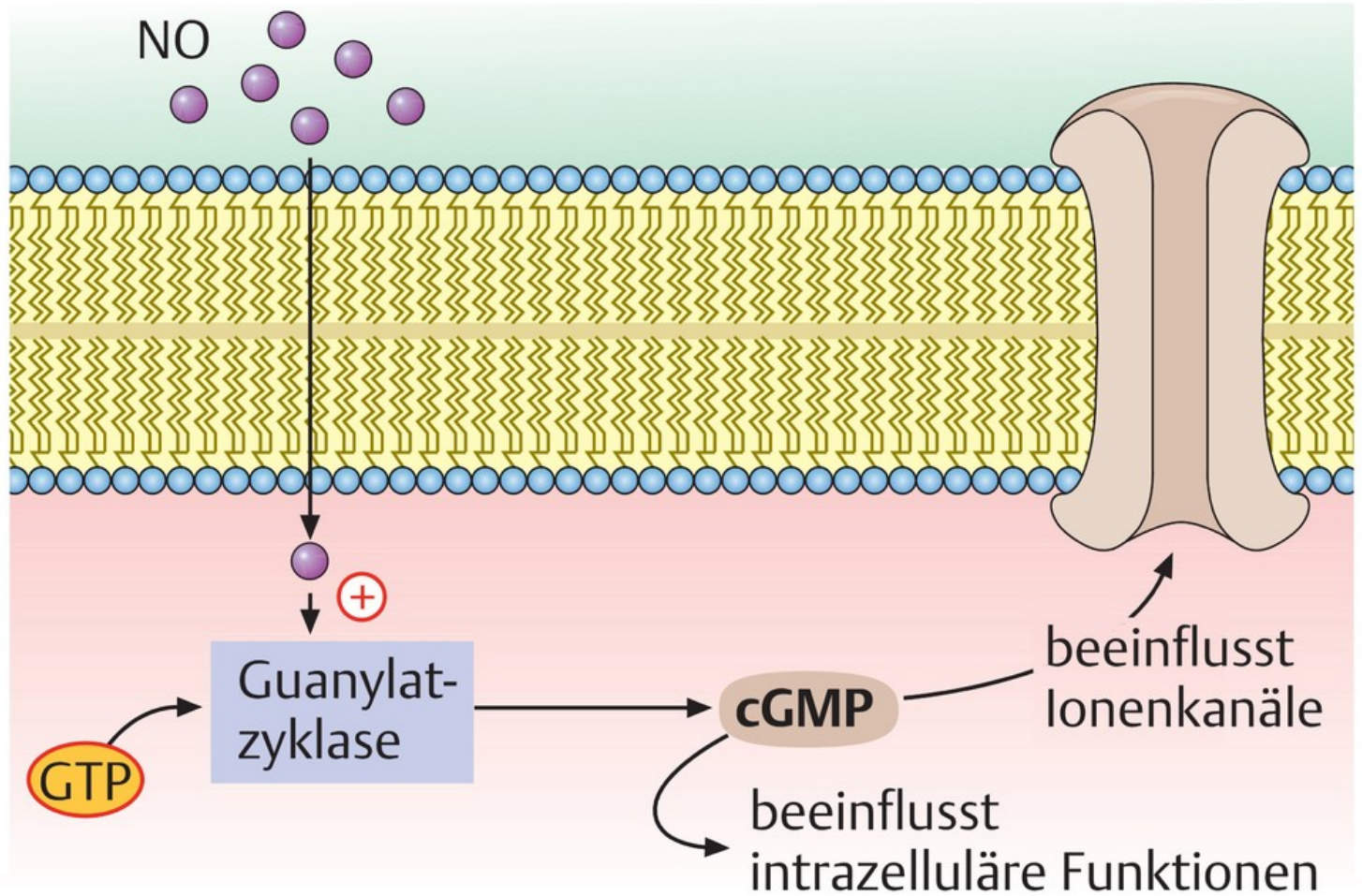
ATP

- ATP befindet sich in fast jedem synaptischen Vesikel
 - Wird zusammen mit den Transmittern ausgeschüttet
 - Bindet an spezifische Rezeptoren
 - Wirkt so ebenfalls als **Neuromodulator**
- 

NO und CO

- Wirken ebenfalls als Neuromodulatoren der synaptischen Übertragung
- NO wirkt sich auf die Guanylatzyklase aus
- Hat einen positiven Einfluss auf die Langzeitpotenzierung
- Wirkt in den Gefäßzellen **vasodilatierend**

NO



Agonist und Antagonist

- Definitionen:
- Als **Agonist** bezeichnet man einen Stoff, der die Wirkung eines Transmitters an dessen Rezeptor hat oder diese verstärkt
- Als **Antagonist** bezeichnet man einen Stoff, der einen Rezeptor hemmt oder seiner Wirkung entgegenwirkt.

Agonist und Antagonist

- **Interaktionen:**
- Kommt es zu einem „Wettbewerb“ zweier Stoffe um einen Rezeptor spricht man von einem **kompetitiven** Agonisten bzw. Antagonisten
- Erfolgt die Bindung rein zufällig, wird dieser Umstand als **nicht kompetitiv** bezeichnet
- Bindungen zwischen Agonist/Antagonist an den Rezeptor können **reversibel** oder **irreversibel** sein