

## Vorlesung Medizintechnik – Reader (Vorlesungen 1-3)

Dr. med. Christoph Zrenner

### 1. Entwicklung und Aufbau des Nervensystems

Die Entwicklung des Nervensystems ist ein sequentieller Vorgang mit genau aufeinander abgestimmten Schritten. Die flüssigkeitsgefüllte Zellkugel, die nach der Befruchtung über Zellteilung entstanden wird als **Blastula** bezeichnet. Bei der **Gastrulation** entstehen zunächst durch ein Einstülpen der Außenwand der Blastula differenzierte Schichten: **Ectoderm** (äussere Schicht), **Mesoderm** (mittlere) und **Endoderm** (innere). Aus dem Endoderm entstehen die Epithelien des Verdauungstrakts und einiger innerer Organe, aus dem Mesoderm z.B. Knochen, Skelett, Herz, Bindegewebe. Aus Ectoderm entsteht die Haut, das Nervensystem, die Sinnesorgane. Als erste Stufe der Entwicklung des Nervensystems steht hierbei nach der Gastrulation die **Neurulation**, bei der das Neuralrohr als erste Anlage des Nervensystems entsteht. Beim Menschen startet dieser Prozess etwa am 19. Tag nach Befruchtung.

Der Prozess der Neurulation wird durch das sich verdickende Mesoderm initiiert: Man bezeichnet diesen ersten durch das Mesoderm vermittelten Schritt als **Induktion**, wobei das Mesoderm dem darüber gelegenen Ektoderm signalisiert, sich durch weitere horizontale Zellteilungen zu verdicken. Es entsteht die so genannte **Neuralplatte**. Diese Neuralplatte stülpt sich dann immer mehr ein (wie Fußball, der eingedellt ist), es entsteht ein **Neuralrohr** und aus dem Berührungspunkt der Einstülpung die **Neuralleisten**. Damit ist jetzt eine Längsachse des Embryos vorgegeben. Das unter dem Neuralrohr gelegene Mesoderm bildet entlang der Neuralrohr-Achse eine eigene Leiste, welche als **Notochord** bezeichnet wird und sich zum Vorläufer der Wirbelsäule differenzieren wird, flankiert von zwei weiteren mesodermalen Streifen, den Somiten, welche sich zur Muskulatur entwickeln. Dieser Vorgang findet in den ersten 4 Wochen nach Befruchtung statt.

Aus dem Neuralrohr entsteht das **zentrale Nervensystem (ZNS)**, wozu auch das Rückenmark im Spinalkanal zählt. Zu den Zelltypen des ZNS zählen neben den Neuronen auch **Astrozyten** (die eine wichtige Stützfunktion haben und den Austausch von Nährstoffen durch die Blut-Hirn-Schranke regulieren) sowie **Oligodendrozyten** (die elektrisch isolierende Myelinscheiden um die Nervenzellen des ZNS ausbilden und deren ent-

zündliche Degeneration bei der multiplen Sklerose die Signalweiterleitung von den Nervenzellen reduzieren). Aus den Neuralleistenzellen entsteht das **periphere Nervensystem (PNS)**, welches die Verbindungen mit z. B. Haut und Muskeln herstellt und die inneren Organe reguliert. Die Zellen, die im PNS die Nervenfasern durch Myelinscheiden elektrisch isolieren sind die **Schwann'schen Zellen**.

Von zentraler Bedeutung für die spätere Funktion des Nervensystems, vor allem im ZNS, ist die Ausbildung von verschiedenen (d.h. differenzierten) Neuronentypen in vorgegebenen **Schichten** und die Anlage von anatomischen Verbindungen. Dieser genetisch determinierte Prozess verläuft in folgenden Schritten: 1. **Zellvermehrung** (Neurogenese) 2. **Zellwanderung** (Migration) der Neuroblasten nach der letzten Zellteilung von ihrem Geburtsort zu ihrem Funktionsort und dann 3. die **Differenzierung** in einen bestimmten Neuronentyp. Die initial angelegten Verbindungen zwischen Nervenzellen werden durch die **Aktivität der Zellen stabilisiert** und durch Lernvorgänge im Austausch mit der Außenwelt über die Sinnesorgane und das motorische System dauerhaft gefestigt, wobei ein großer Anteil der initial entstandenen Zellen und vorläufigen Verbindungen wieder untergeht. Beispielsweise ist im visuellen System die Kontrastwahrnehmung nach der Geburt zunächst unscharf, erst durch die in der Außenwelt vorhandenen Kontraste bilden sich die Verbindungen zwischen Zellen präzise und stabil aus. Die **initial genetisch determinierte** und „grob“ angelegte anatomische Struktur der Nervenzellnetzwerke wird durch solche **erfahrungsabhängigen plastischen Lernprozesse** immer weiter verfeinert. Es findet eine Optimierung der Netzwerkstrukturen an die Gegebenheiten der Außenwelt statt.

### 2. Erregungsverarbeitung in Neuronen

Zwei Zelltypen sind für die Funktion des Nervensystems wesentlich. Die **Neuronen** leiten elektrische und chemische Signale auf einer zeitlichen Skala von **Millisekunden** weiter, sind hochvernetzt mit anderen Neuronen und sind für die **schnelle Verarbeitung** von Umweltreizen und die **Steuerung des Muskelapparats** zuständig. Der Mensch hat ca. **100 Milliarden ( $10^{11}$ ) Neurone** und ca. **10.000 Milliarden ( $10^{13}$ ) Synapsen**.

(elektro-chemische Verbindungen die eine Signalweiterleitung zwischen den Neuronen ermöglichen).

Neben den Neuronen gibt es die **Gliazellen**, welche viel zahlreicher sind als die Neuronen (es gibt 10- bis 50-fach mehr Gliazellen als Neuronen). Diese unterstützen die Funktion der Neuronen als strukturelle „Stützen“, als elektrische Isolatoren (Myelinscheiden), unterstützen Ausbildung „Blut-Hirn-Schranke“, puffern Ionen, nehmen Neurotransmitter auf, versorgen Neuronen mit Metaboliten, haben „Wegweiser“-Funktion während der Entwicklung des Nervensystems, und auch immunzellen-ähnliche Funktionen.

Neuronen sind hochspezialisierte Zellen, optimiert für intra- und interzellulären Informations-transfer und Informationsverarbeitung. Neuronen unterscheiden sich anatomisch durch eine sehr unterschiedliche Morphologie, sie haben einen sehr hohen Energieumsatz, der notwendig ist, um die elektrische Eigenschaften zu gewährleisten (60-80% der Glucose, die im Ruhezustand verbraucht wird, wird für die Aufrechterhaltung der Hirnfunktion verwendet), und sie sind hochempfindlich gegenüber Schwankungen der homeostatischen Stabilität (Nervenzellen sterben nach wenigen Minuten Sauerstoffmangel ab).

Das Neuron besteht aus vier funktionalen Grundelementen: Die **Soma** (Zellkörper) bildet das Zentrum des Neurons, das aus dem Zellkörper mit dem Zellkern und seinen Organellen besteht. Der aktive Transportweg über Ionenpumpen hat die Aufgabe Ionen entgegen dem Konzentrationsgefälle zu transportieren. Der Zellkörper hat zwei verschiedene Arten von Ausstülpungen, die functional unterschieden werden können: (1) Über die weit verästelten **Dendriten** nehmen die Neuronen Signale von anderen Neuronen auf, mit denen die Dendriten im Kontakt stehen; (2) Über einen **Axon**, der sich immer weiter verzweigen kann werden Signale des Neurons an nachgeschaltete Zellen weitergeleitet. Vereinfacht gesagt ist die Entgegennahme und Verarbeitung der ankommenden Signale in den Dendriten ein **Analoger Prozess** (d.h. es kann viel oder wenig Aktivierung geben und sie kann erregend oder hemmend sein und läuft in relativ langsamen mit einander interagierenden Aktivitätswellen von 10-100 Millisekunden Dauer ab) während die Weiterleitung der Signale an nachgeschaltete Zellen über den Axon ein **Digitaler Prozess** ist (die Signale werden in einzelnen kurzen Pulsen von jeweils ca. 1-2 Millisekunden Dauer, die einen

„ganz oder gar nicht“-Charakter und eine sich schnell ändernde Rate von 0.1 Hz bis über 100 Hz haben können).

**Synapsen** sind die Koppelstellen zwischen Axonen und den Zellwänden der Neuronen. Sie besitzen einen 50 Nanometer breiten Spalt. Hier werden chemische Botenstoffe (Neurotransmitter) spannungsabhängig emittiert und an der postsynaptischen Zellmembran angekoppelt, welche dadurch erregt oder gehemmt wird.

Wesentlich für die Funktion der Nervenzellen ist die **Zellmembran**, welche eine Grenze zwischen dem intrazellulären Kompartiment und dem extrazellulären Kompartiment herstellt, und die innerhalb und außerhalb der Zelle verschiedenen hohen Konzentrationen von elektrisch geladenen Ionen aufrechterhält und voneinander sowohl chemisch als auch elektrisch isoliert.

Im Ruhezustand hat der intrazelluläre Teil gegenüber dem extrazellulären Teil eine negative Ladung, die Spannungsdifferenz beträgt typischerweise ca. **70mV**. Die verschiedenen Ionen sind durch die Spannungsdifferenz einem elektrischen Gradienten ausgesetzt, d.h. positiv geladene Ionen (wie z. B.  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$ ) „zieht“ es in das Zellinnere, während negativ geladene Ionen (z. B.  $\text{Cl}^-$ ) nach außen „gedrückt“ werden. Gleichzeitig besteht ein chemischer Gradient, die einzelnen Ionen bewegen sich durchschnittlich immer von einer hohen Konzentration zu einer niedrigen Konzentration. Im Zellinneren beträgt die chemische Konzentration von  **$\text{K}^+$  ca. 140mM gegenüber 5mM** außerhalb der Zelle. Ein umgekehrter chemischer Gradient liegt bei  $\text{Na}^+$  vor, welcher innerhalb der Zelle bei  **$\text{Na}^+$  ca. 15mM gegenüber 150mM** außerhalb der Zelle beträgt. Bei  $\text{Na}^+$  zeigen sowohl der chemische als auch der elektrische Gradient im Ruhezustand in dieselbe Richtung, zu negativ geladenen Zellinneren hin. Bei  $\text{K}^+$  sind im Ruhezustand der elektrische und der chemische Gradient in etwa ausgeglichen: das chemische Potential „treibt“  $\text{K}^+$  aus der Zelle heraus, das elektrische Potential „zieht“  $\text{K}^+$  in die Zelle hinein. Das **Gleichgewichtspotential** (auch genannt **Nernst-Potential**) für ein bestimmtes Ion, wie  $\text{K}^+$ , ist das Potential bei dem der vorliegende chemische Gradient (z. B. außen 5mM, innen 140mM für  $\text{K}^+$ ) exakt durch den elektrischen Gradienten ausbalanciert sind und der Netto Stromfluss null ist. Stellt man sich z. B. vor, dass das elektrische Potential 0mV wäre, dann wäre der elektrische Gradient null, und der chemische Gradient würde  $\text{K}^+$  nach außen „treiben“; dadurch wird das Zellinnere gegenüber

dem Zelläußeren negativ, bis bei (in diesem hypothetischen Fall mit nur  $Ka^+$  als frei beweglicher Ion in den genannten Konzentrationen um nicht bewegliche negativ geladene große Proteine) bei genau  $-84mV$  sich ein exakt gleich großer entgegengerichteter elektrischer Gradient aufgebaut hätte, der die  $Ka^+$  Ionen in die Zelle hinein „zieht“. Der elektrische Gradient ist also eine Konsequenz der verschiedenen chemischen Ionen-Konzentrationen, die durch eine für diesen Ion **selektiv permeable Membran** getrennt sind. Das Gleichgewichtspotential eines bestimmten einzelnen Ions hängt von seiner Wertigkeit (einwertig positiv wie  $Na^+$ , zweiwertig positiv wie  $Ca^{2+}$ , etc.) allerdings nicht von dem Grad der Permeabilität ab. Die relative Permeabilität spielt aber eine Rolle beim „Ausgleich“ der verschiedenen Gleichgewichtspotentiale wenn mehrere Ionen dabei sind: Das **Ruhepotential** einer Zelle ist das Potential bei dem alle Gleichgewichtspotentiale ( $Na^+$ ,  $Ka^+$ ,  $Cl^-$ ,  $Ca^{2+}$ ) ausgeglichen sind, wobei die Ionen, für die die Membran im Ruhezustand am durchlässigsten ist, das Ruhepotential am stärksten beeinflussen. In der Zellmembran der Neuronen gibt es einen  **$Ka^+$ -„Leck“-kanal** der 99,9% selektiv für  $Ka^+$  ist, dadurch liegt das Ruhepotential eines typischen Neurons von ca.  $-70mV$  nach am Gleichgewichtspotential für  $Ka^+$  (welches bei genannten Konzentrationen  $-84mV$  beträgt). Die ungleiche Verteilung der Ionen wird durch eine aktive **Ionenpumpe** aufrechterhalten, die in einem „Pumpvorgang“ jeweils 3  $Na^+$  Ionen nach außen und 2  $Ka^+$  Ionen nach innen transportiert. Die eigentliche Ursache des Membranpotentials ist die Konzentrationsdifferenz der Ionen (im wesentlichen  $Ka^+$ ), die 3:2  $Na^+ : Ka^+$  Pumpe dient der Aufrechterhaltung dieser Konzentrationsdifferenz.

Über **Ionenkanäle** kann die Permeabilität (d.h. die Durchlässigkeit) der Zellmembran gegenüber bestimmten Ionen kurzzeitig erhöht werden. Es werden viele verschiedene Arten von Kanälen unterschieden, deren Durchlässigkeit durch chemische Reize, spezifische **Neurotransmitter**, und den vorliegenden elektrischen Gradienten über die Zellmembran gesteuert werden.

Durch spannungsabhängigen  $Na^+$ -Kanäle, die ab einem Schwellenwert permeabel werden, wird die Membran „erregbar“: Wenn durch **Depolarisation** das Membranpotential vom Ruhepotential von  $-70mV$  auf eine Schwelle von  $-55mV$  angehoben wird, dann öffnen sich die spannungsabhängigen  $Na^+$ -Kanäle, wodurch extrazelluläres

$Na^+$  in das Zellinnere gelangt, und es zu einer positiven Rückkopplung zwischen einströmenden  $Na^+$  und den sich öffnenden  $Na^+$ -Kanälen kommt. Das Potential steigt bis auf ca.  $+30 mV$ . Die  $Na^+$ -Kanäle schließen sich wieder und bleiben für wenige Millisekunden in einem „refraktären“, d.h. nicht erregbarem Übergangszustand. Gleichzeitig öffnen sich spannungsabhängige  $Ka^+$ -Kanäle mit dem ins positive überschießenden Aktionspotential, die dann durch ausströmendes  $Ka^+$  rasch den Ruhezustand wiederherstellen. Durch diese Prozesse ist das Aktionspotential eine digitale „**alles-oder-nichts**“ Reaktion der Membran auf Depolarisation, welche ca. 1 Millisekunde andauert. Aktionspotentiale können je nach Grad der anhaltenden Depolarisation in Frequenzen bis über 100 Hz generiert werden.

Eine Fortleitung von neuronalen Signalen über längere Strecken kann nicht passiv erfolgen: Signalverlust die Membran (weniger Verlust bei höherem Membran-Widerstand, also bei Myelinisierung) und entlang der Nervenfasern (weniger Verlust bei Fasern mit hohem Durchmesser)

Über längere Strecken erfolgt die Übertragung über myelinisierte Segmente passiv (schnell), zwischen den myelinisierten Segmenten kommt es dann zu einer aktiven Verstärkung des Signals über spannungsabhängige Natriumkanäle (langsam). Man bezeichnet diese Art der Übertragung als „saltatorisch“ (springend).

Die komplexe Signalverarbeitung im Dendritenbaum kann über ein Kompartimentmodell modelliert werden.

### 3. Mechanismen der synaptischen Plastizität, Grundmechanismen von Lernen und Gedächtnis

Man unterscheidet verschiedene Arten von Lernen und Gedächtnis, die sich auch in unterschiedlichen Hirnarealen abspielen: deklaratives bzw. explizites Lernen vom nicht-deklarativen oder impliziten bzw. prozeduralem Lernen.

**Deklarativ** bezieht sich auf explizites Erinnern an das „Was“. Eigene vorhergehende Erfahrungen, Erkennen bekannter Szenen und Objekten, also alle Information deren man sich bewusst ist. Dem deklarativen Gedächtnis liegen **Hippocampus**, medialer Temporallappen, Zwischenhirn zugrunde, wobei die beidseitigen Hippocampi für das „Abspeichern“ neuer Erinnerungen im Kortex zuständig ist. Eine Störung der Hippocampi führt klinisch zu einer **Neugedächtnisstörung**.

Dagegen beinhaltet das nicht-deklarative Gedächtnis die Erinnerung an das „Wie“ (wie man

etwas tut, z. B. Autofahren), d.h. Fähigkeiten, Gewohnheiten Bewegungsabläufe (prozedural). Hier sind Striatum, Motorcortex, und Cerebellum beteiligt. Unter das nicht-deklarative Lernen fällt auch das **Assoziative Lernen** (d.h. das Lernen von Zusammenhängen): Hier spielt die **Amygdala** eine wichtige Rolle, bei der (unbewussten) Steuerung von emotionalen Reaktionen auf Reize.

Um eine Erinnerung dauerhaft im Hirnnetzwerk langfristig speichern zu können ist eine **Modifikation der Synapsen** notwendig. Hier spielen verschiedene spannungsabhängige Ionenkanäle und die nachgeschaltete Kaskade von „second messengers“, durch die es zu einer Neusynthese von Proteinen und zu Veränderungen in der postsynaptischen Membran kommt.

Man bezeichnet diese synaptischen Veränderungen als „long-term potentiation“ (LTP) bzw. „long-term depression“ (LTP). Bei exzitatorischen Glutamaterezeptoren spielen **NMDA-Rezeptoren** eine wichtige Rolle: Wird durch eine präsynaptische Aktivierung der Neurotransmitter Glutamat in den synaptischen Spalt freigesetzt, bindet dieser die Glutamatergen Ionenkanäle zu denen AMPA-Rezeptoren und NMDA-Rezeptoren gehören. Aktivierte AMPA-Rezeptoren öffnen sich für  $\text{Na}^+$ , es kommt zu einer depolarisierung der postsynaptischen Membran (postsynaptisches exzitatorisches Potential). NMDA Rezeptoren hingegen öffnen sich nur, wenn die postsynaptische Membran bereits depolarisiert ist (sie sind im Ruhezustand der Membran durch  $\text{Mg}^+$  blockiert), dann sind sie allerdings durchlässig für **Calcium**, ein wichtiger Botenstoff für die Induktion von NMDA-Rezeptor mediertem LTP.

NMDA-Rezeptoren sind also aus dem Grund für assoziative Gedächtnisprozesse notwendig, weil ein postsynaptischer Zustand (die Depolarisation der Membran), der durch eine vorherige Aktivierung der Zelle erreicht wurde, und einen präsynaptischen Zustand (die Freisetzung von Glutamat) in zeitlicher Kombination auftreten müssen, damit es zu LTP-Prozessen kommt.