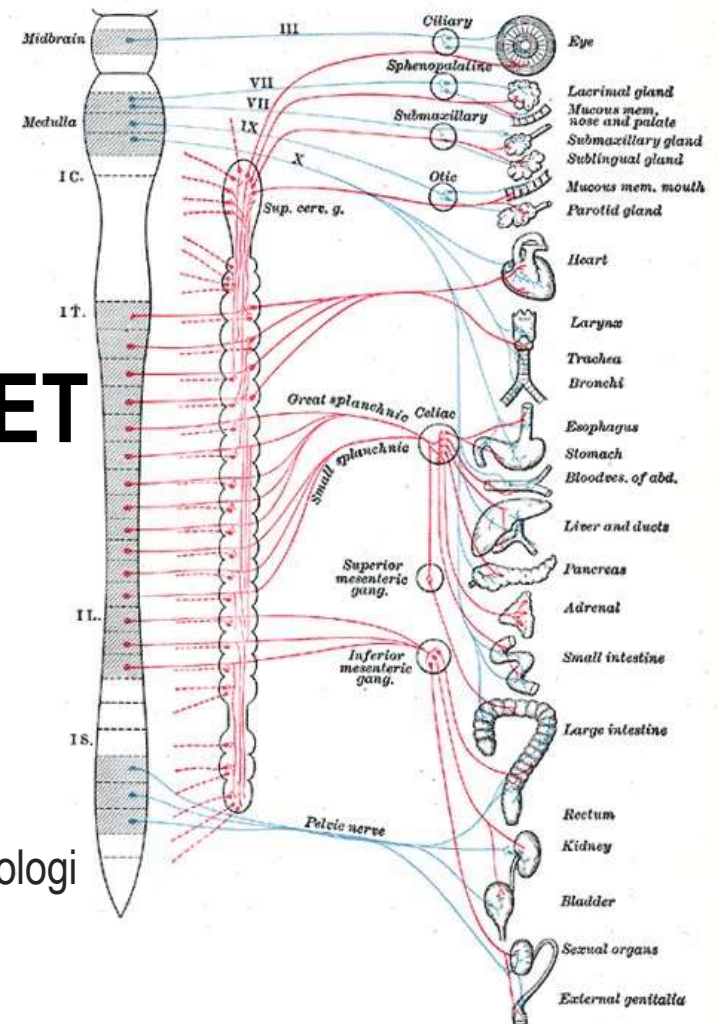


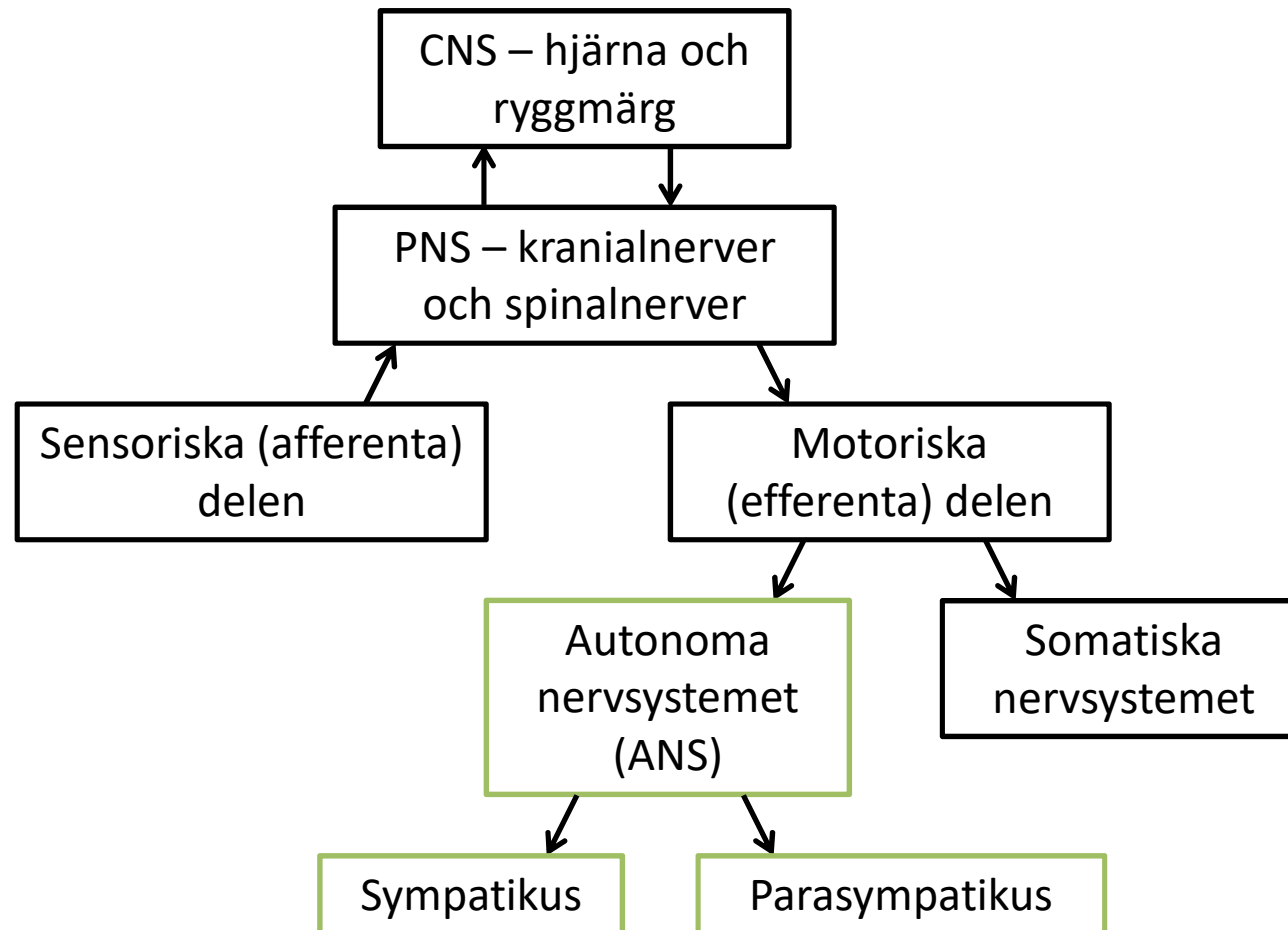
AUTONOMA NERVSYSTEMET (ANS)

Maria E Johansson

Sektionen för Fysiologi, Inst. för Neurovetenskap och Fysiologi



Hur delas nervsystemet in?



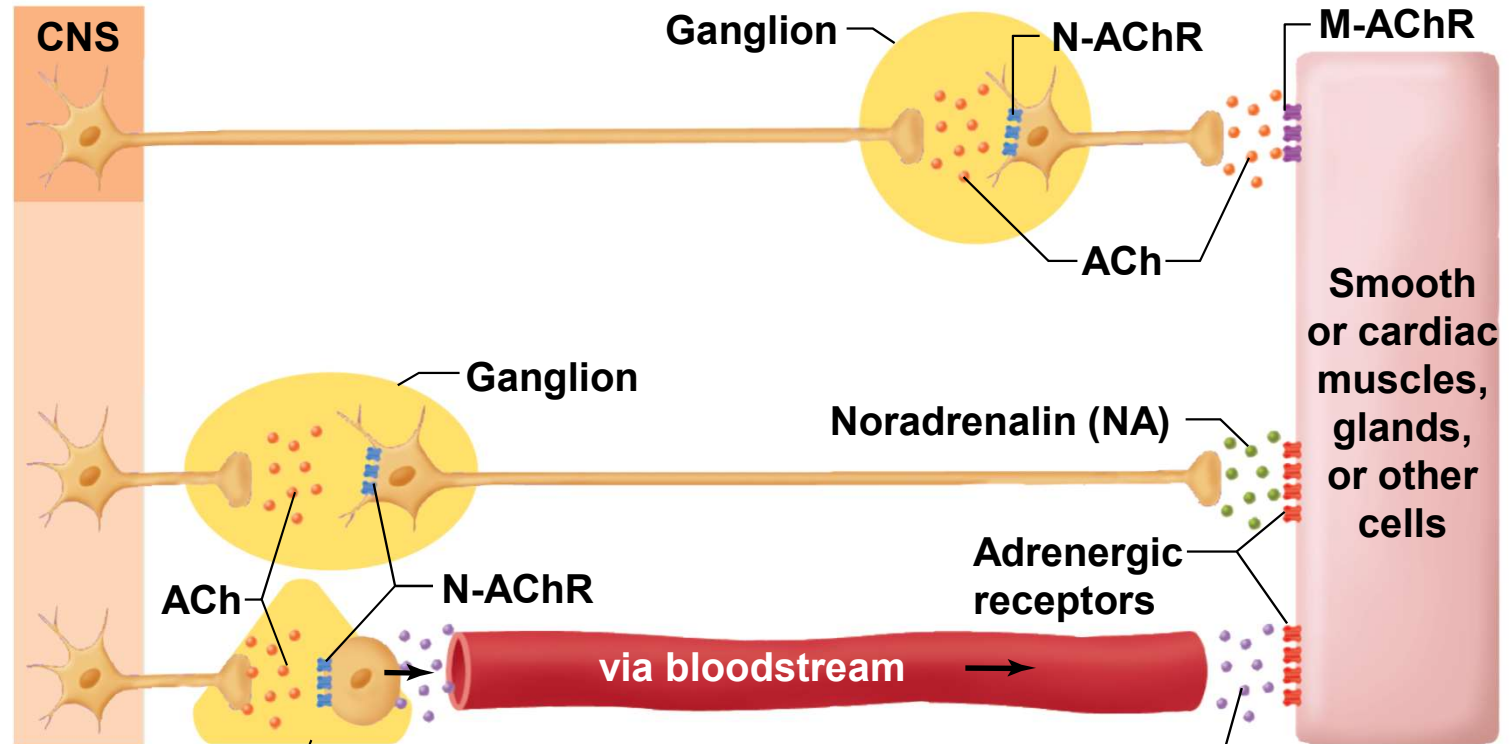
Somatiska vs Autonoma

Somatiska NS

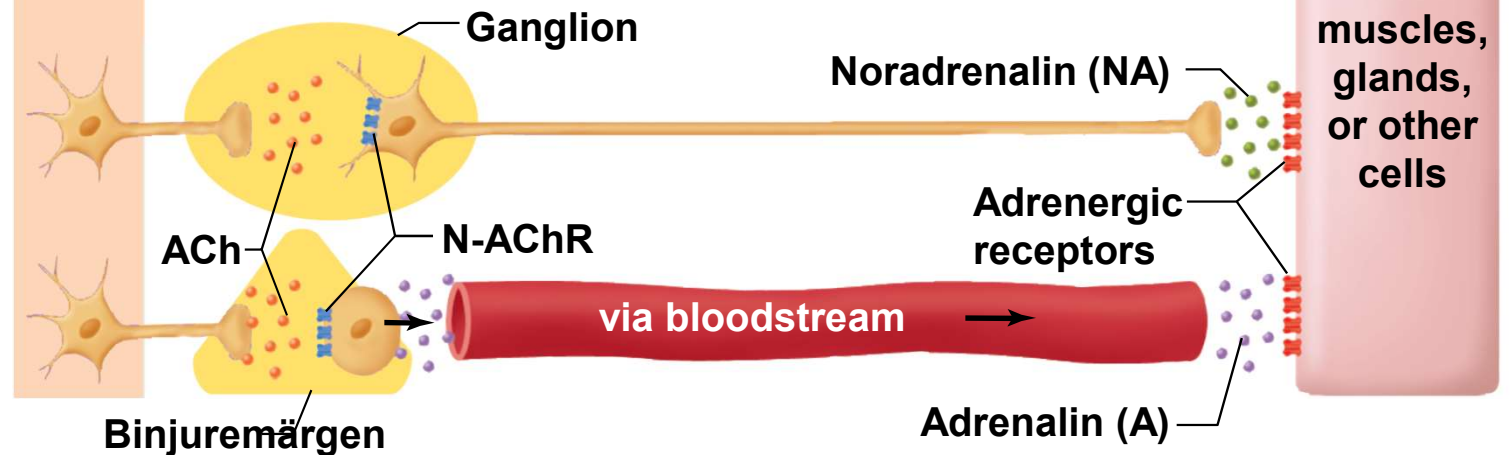


Autonoma NS:

Parasympatikus



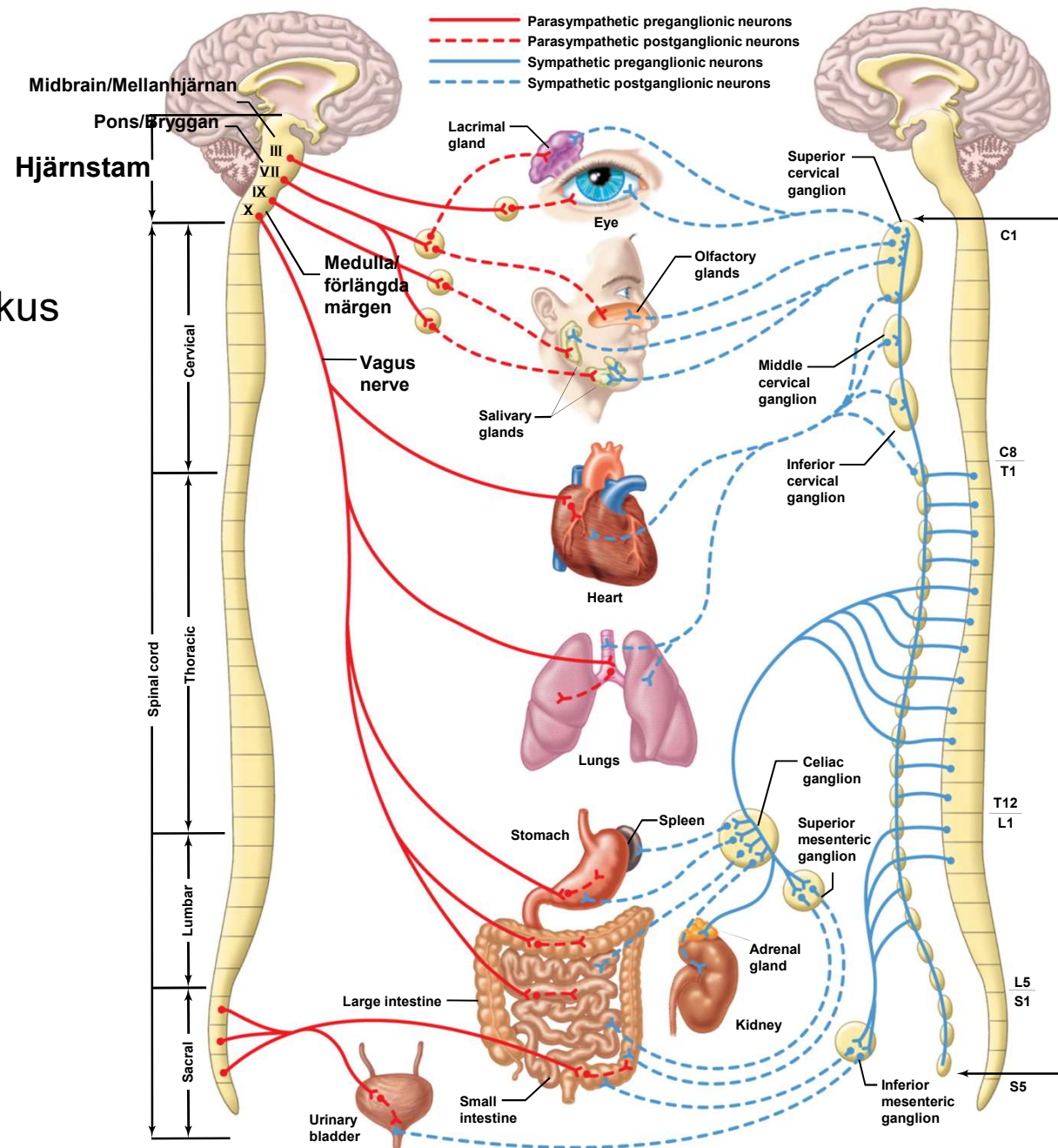
Sympatikus



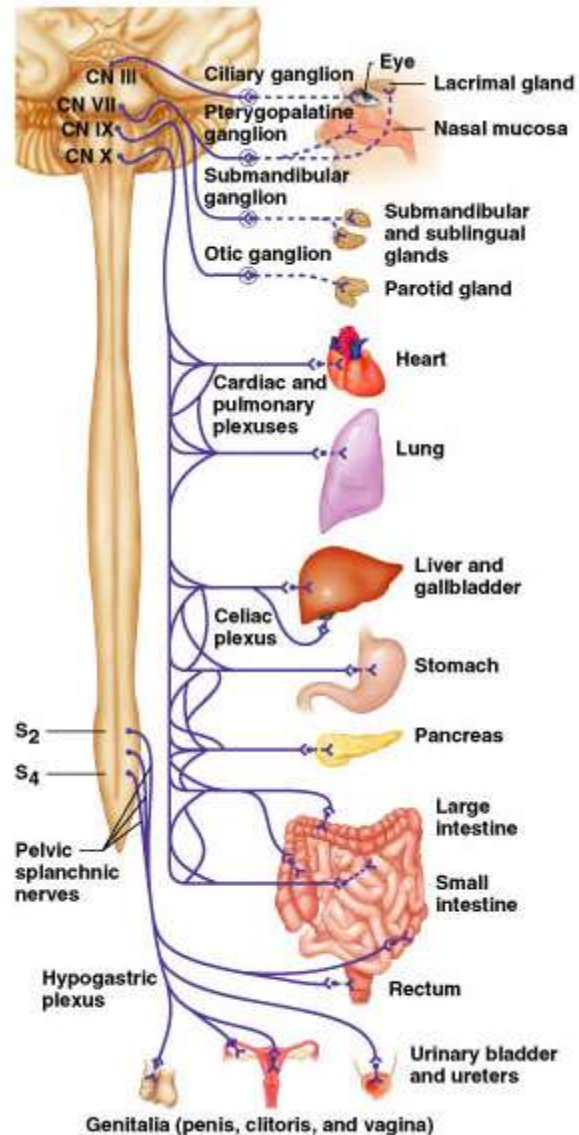
ANS

Parasympatikus

Sympatikus



Parasympatikus I



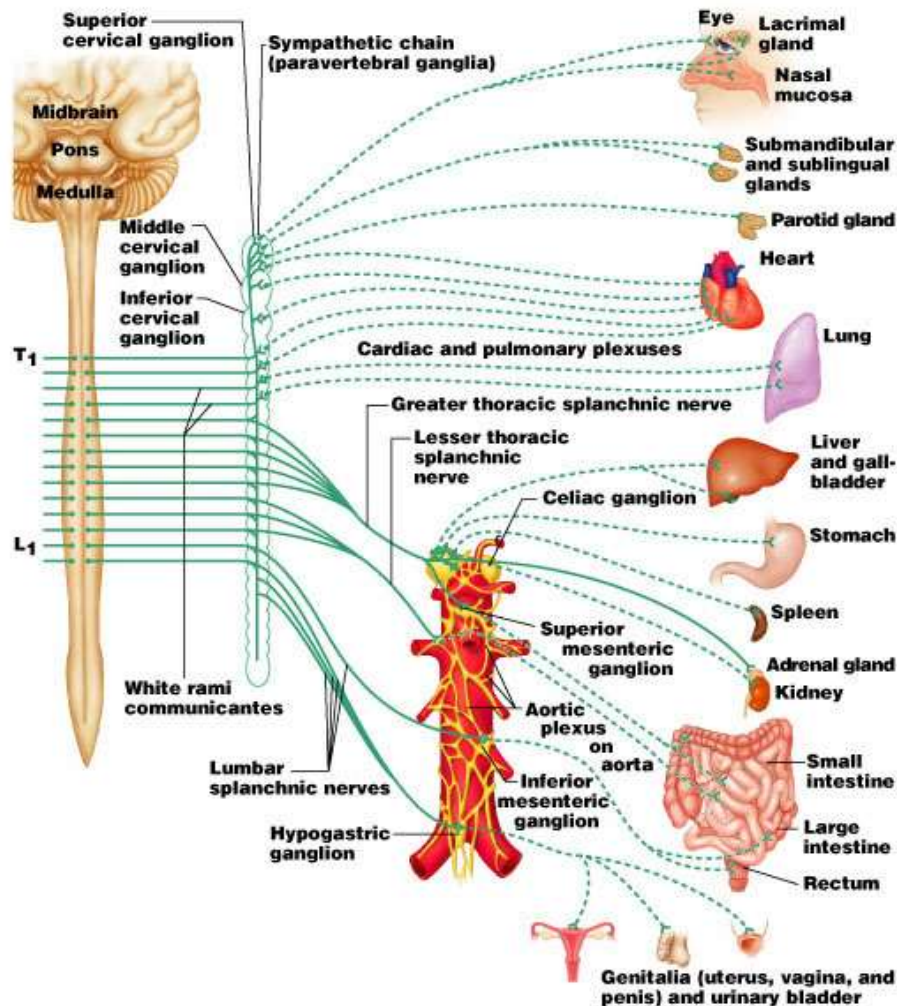
- Post-ganglionär signalsubstans: acetylcholin (ACh)
- Ursprung i hjärnstammen (kranialnerverna III, VII, IX och X) samt i ryggmärgens sakrala delar (S2-S4).
- Cellkroppen hos post-ganglionära neuron är belägen ffa. i ganglier nära målorganet eller intramurala
- Omkoppling mellan pre- och post-ganglionära neuron är ofta 1:1

Parasympatikus II



- De parasympatiska fibrerna förgrenar sig i liten utsträckning eller inte alls.
- Transmittorn, acetylcholin (ACh), bryts snabbt ner i synapsbassängerna av enzymet acetylcholinesteras.
- Effekten blir lokal och kortlivad.

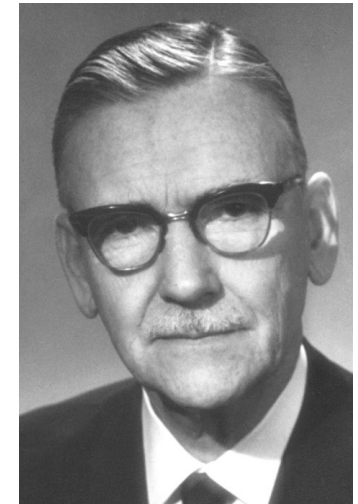
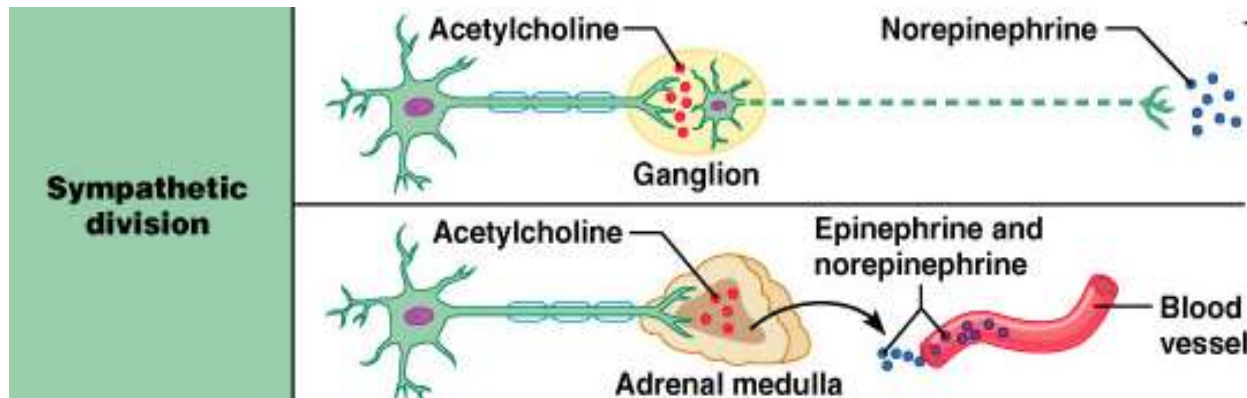
Sympatikus I



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

- Ursprung i thorakala och lumbara delarna av ryggmärgen
- Post-ganglionär transmittor: (nor)adrenalin (NA)
- Omkopplingen sker i:
 - sympatiska gränssträngen
 - visceral ganglier längre ut i bukhålan
 - binjuremärken, vars celler är omvandlade neuron utan axoner
- Vid omkoppling i sympatiska gränssträngen finns förbindelser uppåt/nedåt vilket medför att varje pre-ganglionärt neuron kan kontakta upp till 20 post-ganglionära neuron. Divergens

Sympatikus II



Ulf von Euler
(1905-1983)
The Nobel Prize in
Physiology or
Medicine 1970

- Fibrerna i det sympatiska nervsystemet förgrenar sig ofta kraftigt i den sympatiska gränssträngen.
- Effekten av NA/A sitter i länge eftersom signalsubstansen
 - måste återupptas i nervcellen för att brytas ner
 - fungerar enligt en metabol mekanism, inte en jonotrop
 - frisätts även till hela kroppen via binjurarna
- Resultatet blir ett diffust, mer långlivat svar med vissa karakteristiska drag.

Vilka funktioner påverkas av ANS?



Parasympatikus - "Rest and digest"

- Verksamt i situationer utan stress
- Förmedlar omställningar som anpassar organismen till vila och matsmältning
- Kallas ibland för det autonoma nervsystemets "broms"



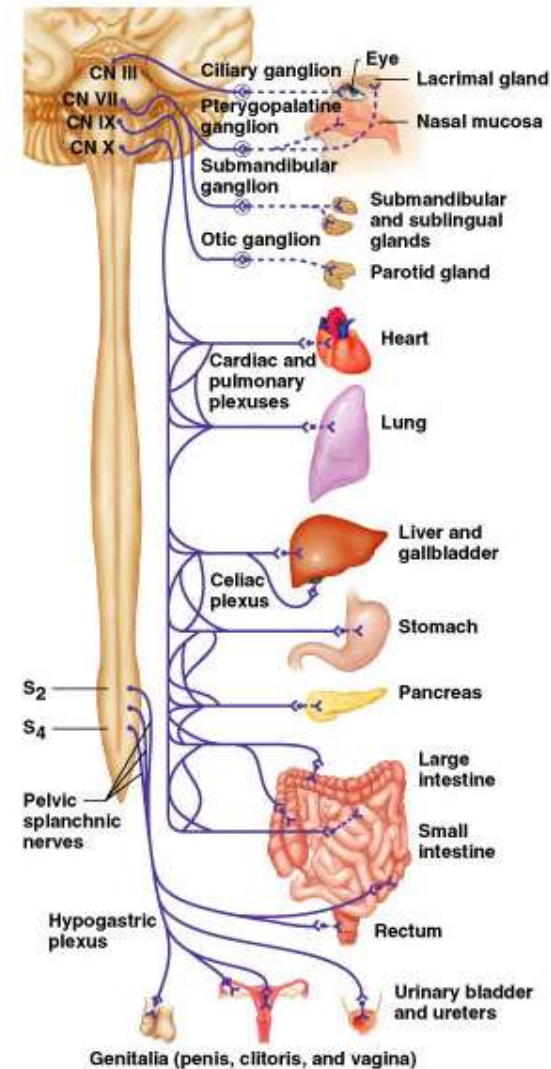
Parasympatikus

Hur påverkar ett parasympatikuspåslag?

Hjärtat	↓	Minskar frekvensen
Ögat / pupillen		Stimulerar kontraherande muskel / kontraherar (minskad) pupill
Körtlar i magtarmkanalen	↑	Stimulerar sekretion
Svettkörtlar	—	Ingen effekt (saknar PS innervering)
Lever	↑	Syntes av glykogen
Gallblåsan	↑	Excitering, gallblåsan tömmer sig

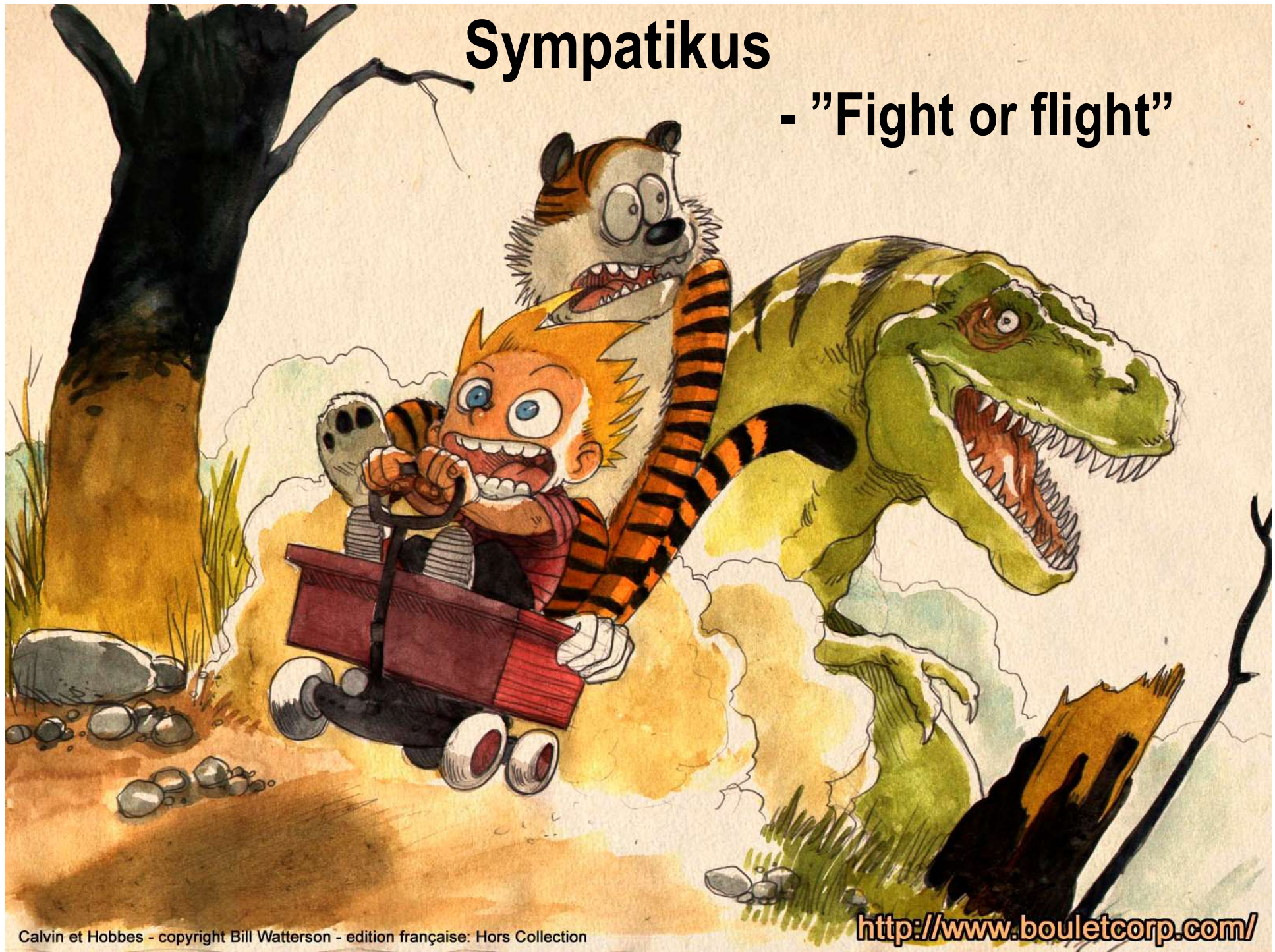
System som domineras av parasympatikus

- Hjärtat
 - sänker hjärtfrekvens
- Matsmältningsorganen
 - stimulerar tarmperistaltik och näringsupptag i tarmen
- De flesta sekretoriska organen
 - t.ex. stimulerar produktion av saliv och tårar



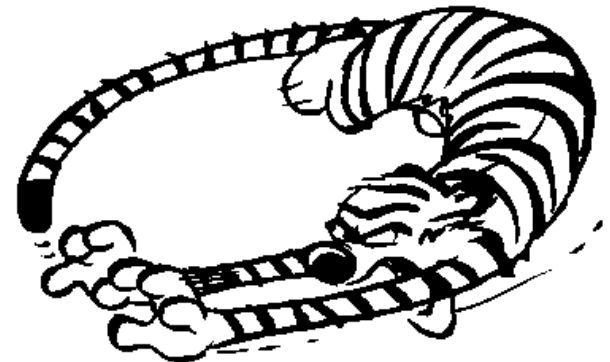
Sympatikus

- "Fight or flight"



Sympatikus - "Fight or flight"

- Aktiveras under situationer av yttre stress.
- Förbereder organismen på kamp- eller flyktbeteende.
- Kallas ibland för autonoma nervsystemets "gas".



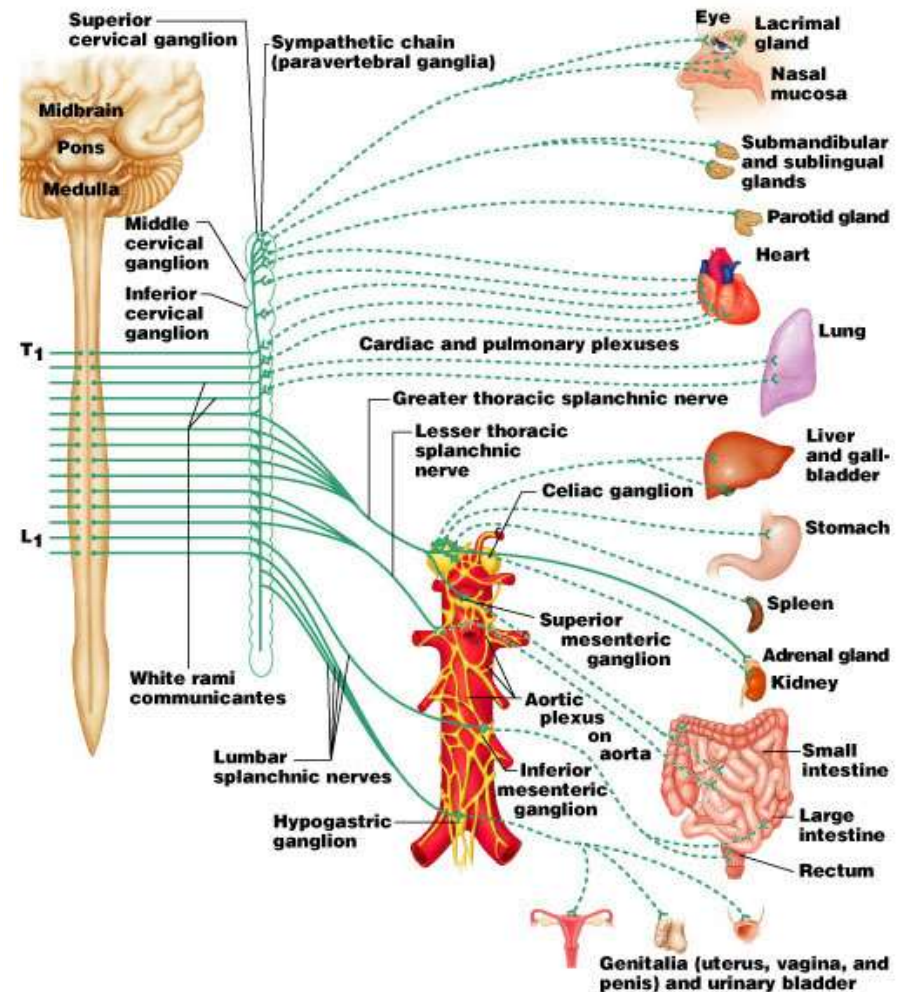
Sympatikus

Hur påverkar ett sympatikuspåslag?

Hjärtat	↑	Ökar frekvensen och kraften
Ögat / pupillen		Inhiberar muskel / dilaterar pupiller
Körtlar i magtarmkanalen	↓	Inhiberar sekretion
Svettkörtlar	↑	Kraftig stimulering
Lever	↑	Frisättning av glukos
Gallblåsan	↓	Inhibering

Sympatikus

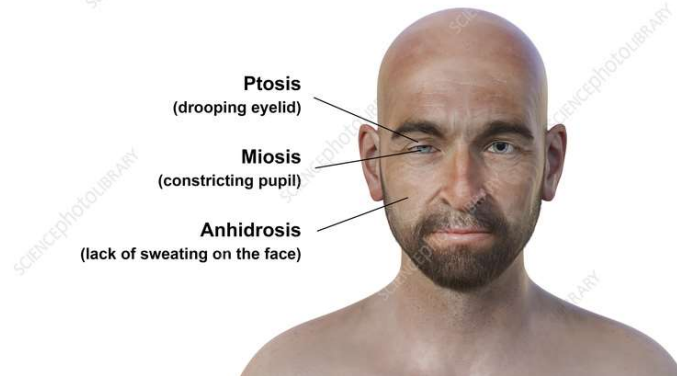
- Glatt muskulatur i blodkärlen
– Vasokonstriktion ($\alpha 1$)
- Inhiberar produktion av saliv och tårar men aktiverar svettkörtlarna
- Ökar hjärtfrekvensen
- Stimulerar glukosproduktion från levern
- Stimulerar utsöndring av adrenalin/noradrenalin från binjuremärken.



Horners syndrom

Horner's Syndrome

a neurological condition that affects the sympathetic nerve pathway



Skada på SNS (sympatiska gränssträngen)

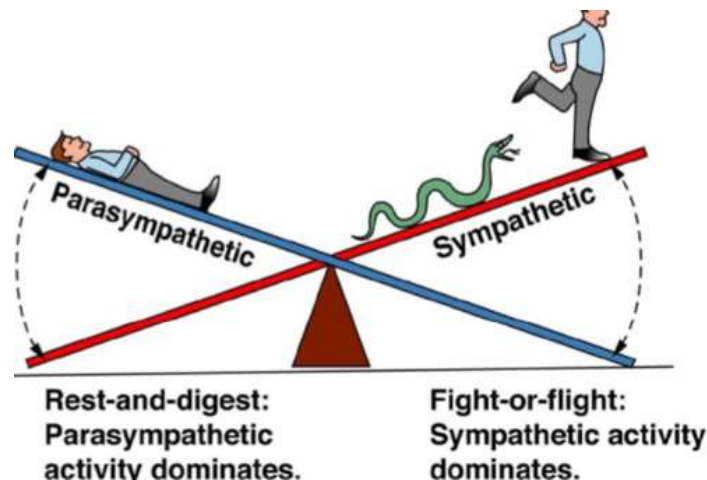
Orsaker:

- idiopatisk
- trauma,
- karotidisdissektion/aneurysm,
- komplikation vid thyroideakirurgi,
- tumör,
- stroke
- Hos barn - förlossningsskada



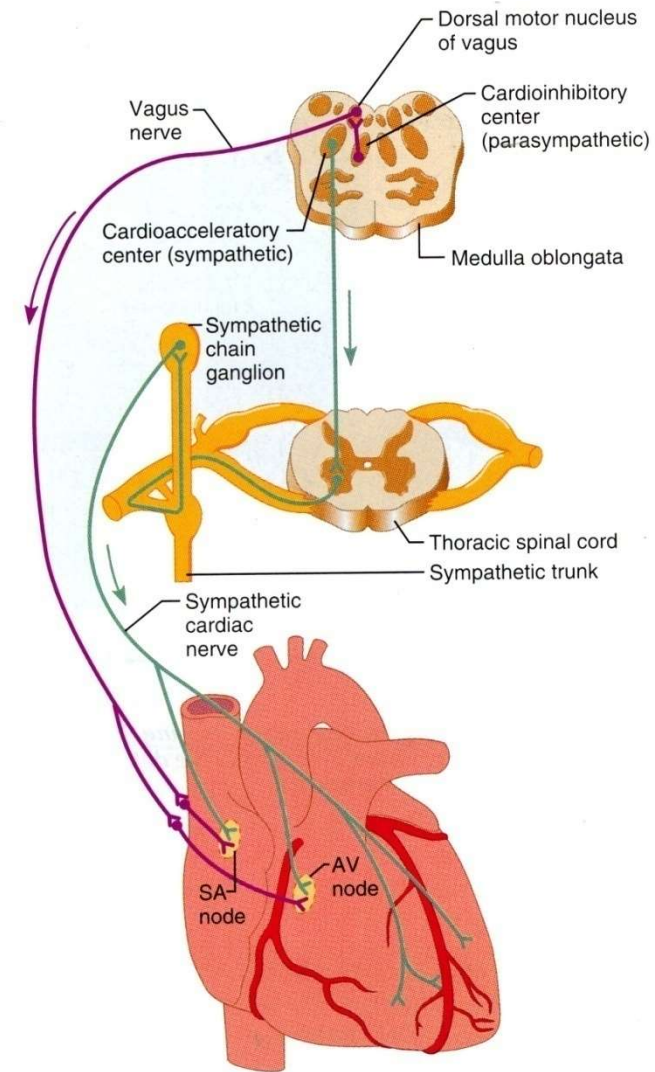
Balans mellan sympatikus & parasympatikus

- De flesta organ är innerverade av både parasympatikus och sympatikus, vilka nästan alltid har motsatta effekter.
- Varierande "pådrag" i de olika nervtyperna tillåter en exakt reglering av organsystemets aktivitet i varje ögonblick.



Balans mellan sympatikus och parasympatikus

- Hjärtats "egenfrekvens" genereras av speciella pacemaker celler i hjärtat (i SA-noden) som kan påverkas av både sympatikus och parasympatikus
- Normalt dominerar parasympatikus men vid stress ökar sympatikus aktiviteten vilket medför bland annat hjärtklappning





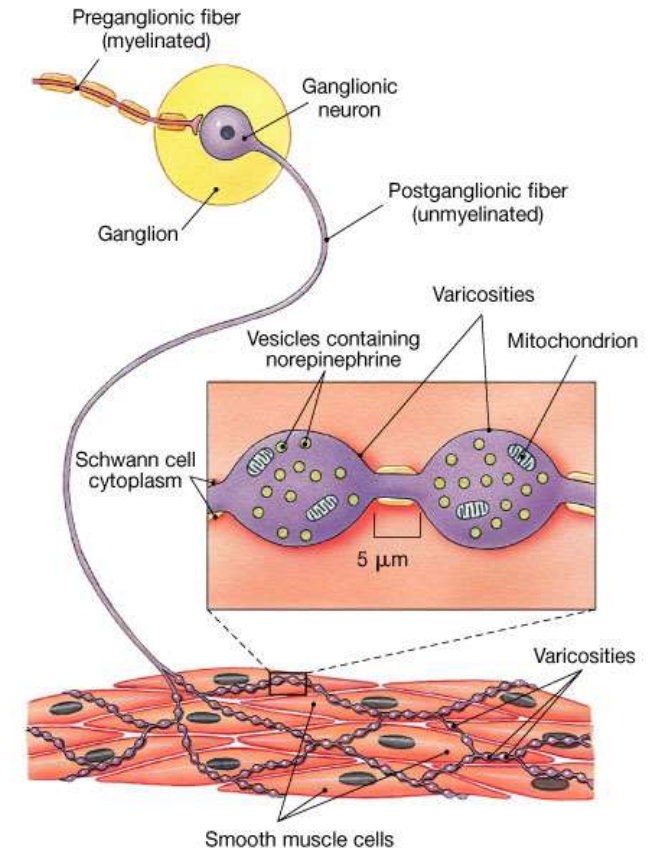
**Hur kan sympatikus och parasympatikus ge olika
”svar” i samma målorgan?**

Synaptisk transmission – överföring av information

Sker mellan nervcell – nervcell
eller nervcell – målorgan

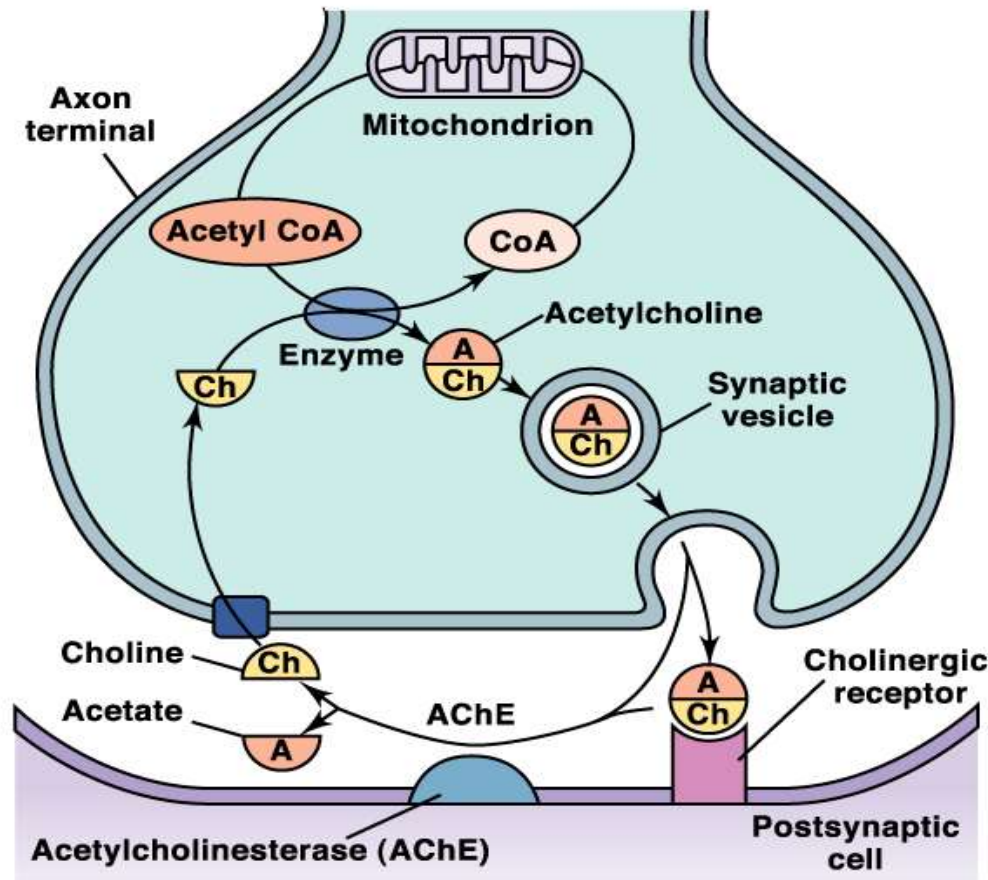
I ANS

- Acetylcholin (ACh) : kolinerga receptorer
- Noradrenalin (NA) & adrenalin (A) : adrenerga receptorer



Adrenalin / Noradrenalin (br eng) = Epinephrine / Norepinephrine (am eng)

Parasympatisk synaptisk transmission



- Det parasympatiska "svaret" är kortlivat
- Transmittorn acetylkin (ACh) bryts snabbt ner av enzymet acetylkinesteras till kin och acetat

Kolinerga receptorer

Nikotinreceptorer

- Aktiverande
- finns på alla post-ganglionära neuron i ANS (både symp & parasymp), samt på "post-ganglionära" cellerna i binjuremärken

Nikotin



Muscarinreceptorer

- Aktiverande eller inhiberande
- finns på samtliga parasympatiska målorgan.



Muskarin

Den aktiva komponenten hos
Röd flugsvamp *Amanita Muscaria*

Kolinerga Muskarinreceptorer

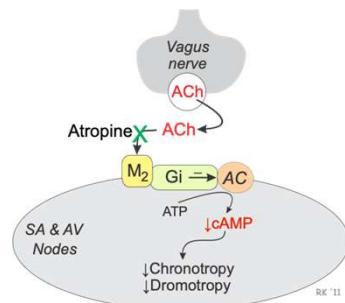
- G-protein kopplade receptorer
- M1, M2, M3, M4, M5 subtyper

Inhibering (G_i) (M2, M4)

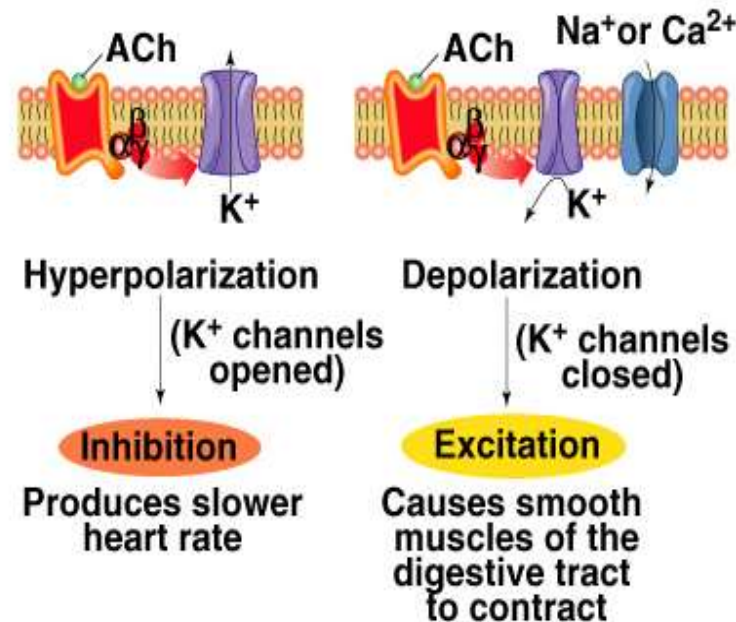
-> öppning av andra jonkanaler i cell membranet (K^+ utsöndras) → inhibering

samt

inhibering av adenylyl cyclase -> minskning av cAMP -> inhibering



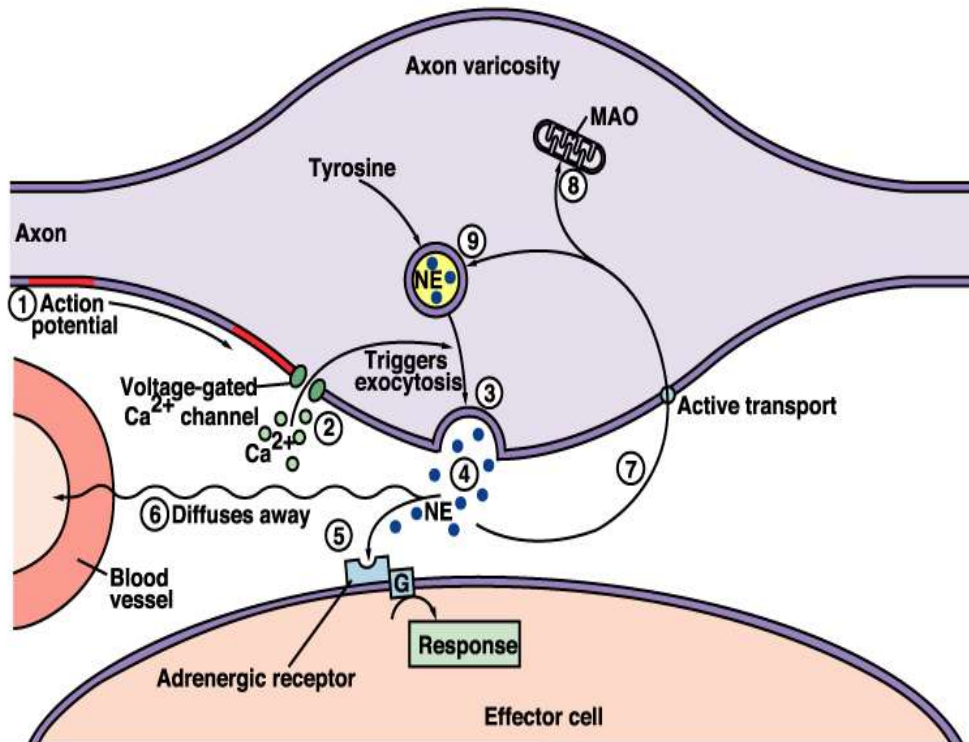
Abbreviations: ACh, acetylcholine; M₂, muscarinic receptor; AC, adenylate cyclase; SA, sinoatrial; AV, atrioventricular



Aktivering (G_q) (M1, M3, M5)

-> aktivering av phospholipase C -> ökning av Ca^{2+} (frisättning av intracellulära kalciumjoner och eller öppning av kalciumkanaler) → depolarisering

Sympatisk adrenerg transmission



- Neurotransmittorn: noradrenalin (adrenalin via binjuremärgen)
- Sympatiska svaret varar längre jmf med parasympatiska
- Noradrenalin verkar under längre tid pga:
 - Aktivt transport för återupptag
 - Diffunderar och tas upp i blodet
 - Metaboliseras: catechol – O – methyltransferase (COMT) and monoamine oxidase (MAO)

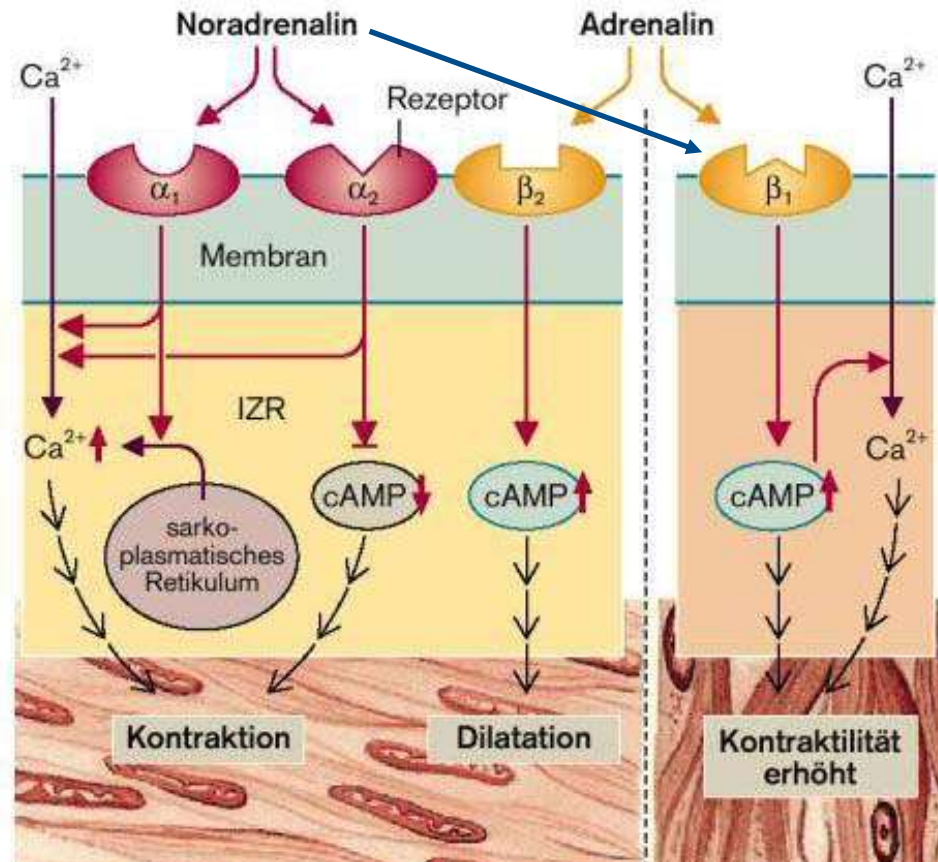
Adrenerg transmission



Robert J.
Lefkowitz

Brian K.
Kobilka

The Nobel Prize in
Chemistry 2012



- Adrenergiska receptorer är G-protein kopplade
- Aktiverar eller inhiberar "second messenger" system, tex cAMP, diacylglycerol (DAG), inositol trisphosphate (IP3)

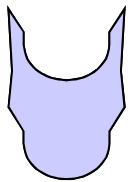


Adrenerga receptorer

- alfa-receptorer: $\alpha 1a$, $\alpha 1b$, $\alpha 1c$, $\alpha 2a$, $\alpha 2b$, $\alpha 2c$
- beta-receptorer: $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$
- Viktigast ur fysiologisk synpunkt är: $\alpha 1$, $\beta 1$ och $\beta 2$

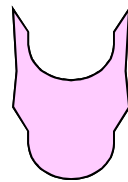


Noradrenalin & adrenalin



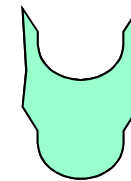
$\alpha 1$

Adrenaline $\approx$ Noradrenaline



$\beta 1$

Adrenaline = Noradrenaline



$\beta 2$

Adrenaline $\gg$ Noradrenaline

Adrenerga receptorer

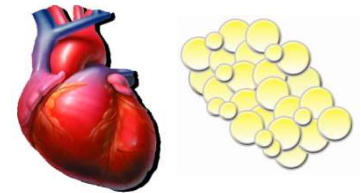
α 1-receptorer

- huvudsakligen i blodkärl i hud, slemhinnor och inre organ
- Aktivering $\rightarrow$ vasokonstriktion (blodkärlen drar ihop sig)



β 1-receptorer

- Ffa i hjärta och fettväv
- Aktivering $\rightarrow$ hjärtats aktivitet ökar, fett frisätts

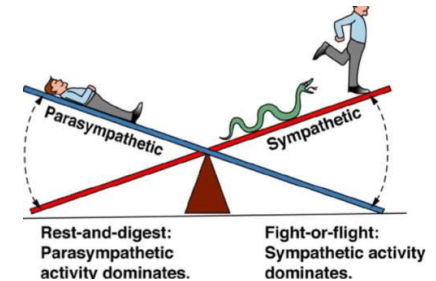


β 2-receptorer

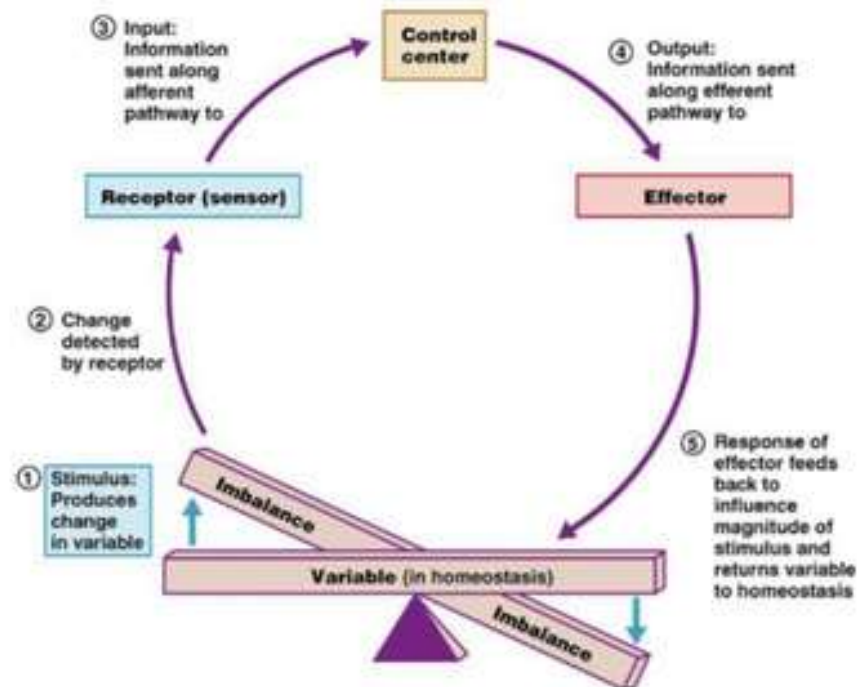
- Finns på de flesta sympatiska målorgan, särskilt blodkärl i skelettmuskulatur och hjärtats kranskärl
- Aktivering $\rightarrow$ vasodilatation (blodkärlen slappnar av)
- Mycket känsligare för adrenalin än för noradrenalin



Balans mellan sympatikus & parasympatikus

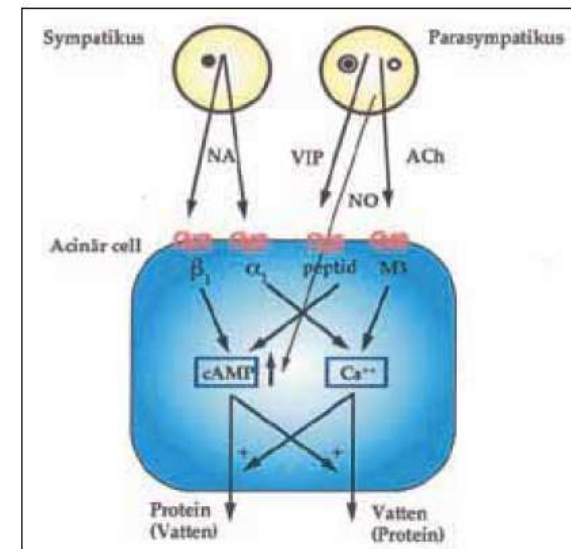
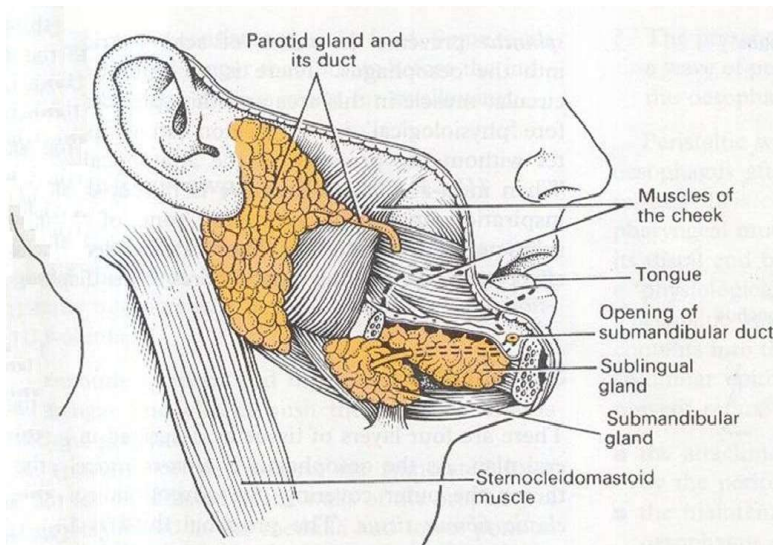


Autonoma nervsystemet centralt för kroppens **homeostas** ("jämviktstillstånd")

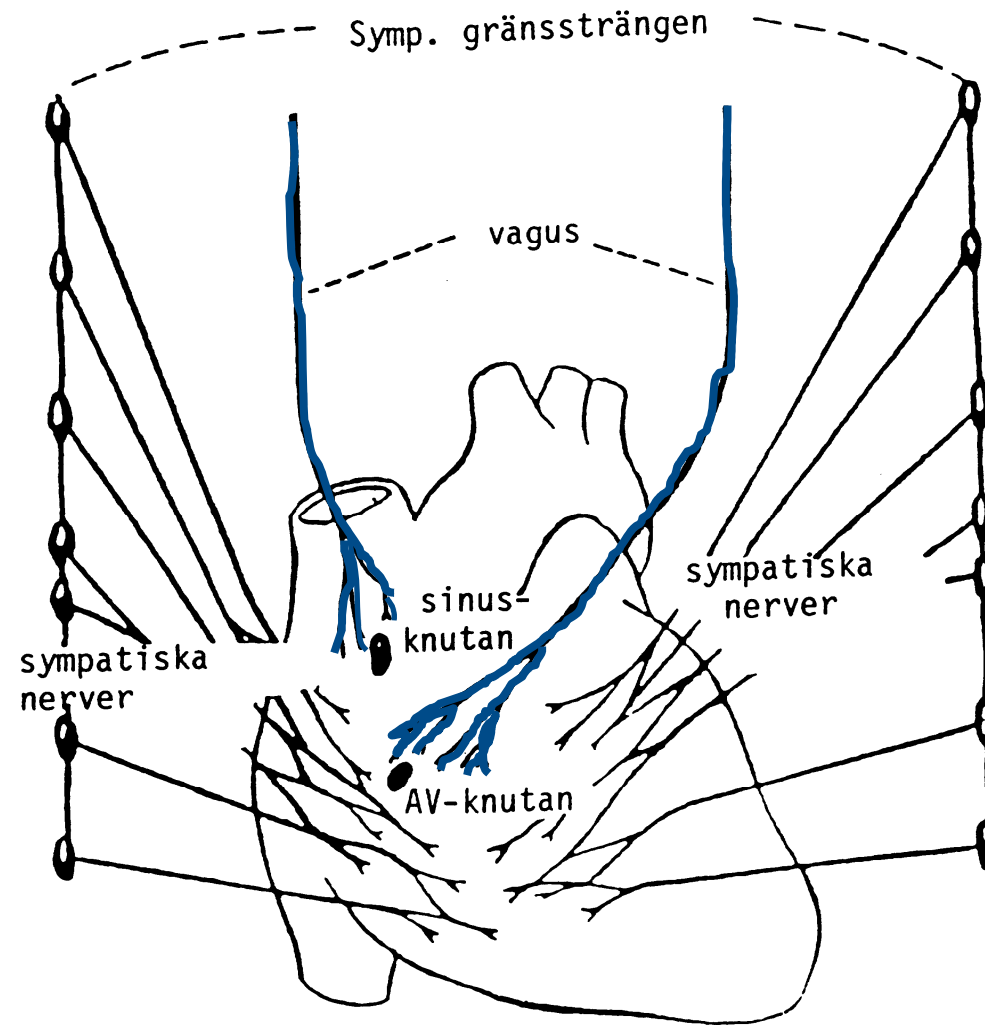


Salivsekretion - synergi effekt

- Vilosekretion domineras av de små körtlarna (mukös saliv)
- De mindre salivkörtlarna innerveras till mycket liten del av sympatikus, dock är blodkärlen till dessa rikligt innerverade av sympatikus (lite PS innervering)
- De stora salivkörtlarna aktiveras när en äter och innerveras av båda delarna av ANS, synergistisk effekt som leder till salivsekretion (SNS->ökat protein koncentration, PNS -> ökad sekretion)
- Läkemedel som inhiberar parasympatikus har ofta muntorrhet som biverkning (ex psykofarmaka), men även läkemedel mot högt blodtryck och vissa sjukdomar (ex RA, Sjögrens syndrom, Parkinsons sjukdom)

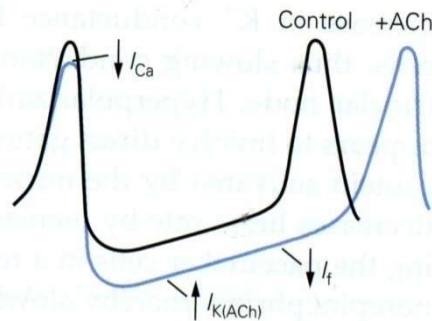


ANS och Hjärta

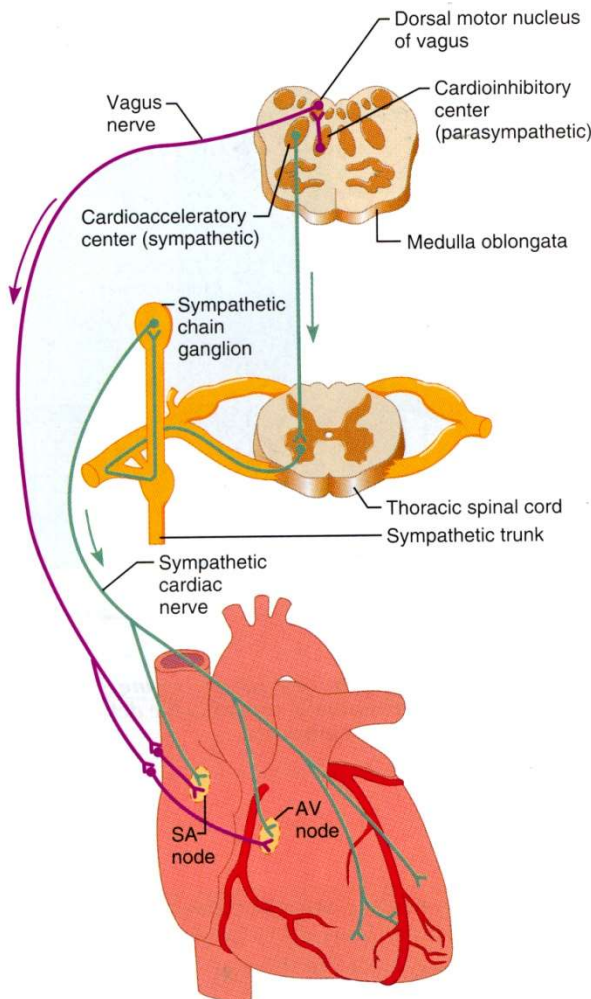


Parasympatiska och Sympatiska Effekter på Hjärtat

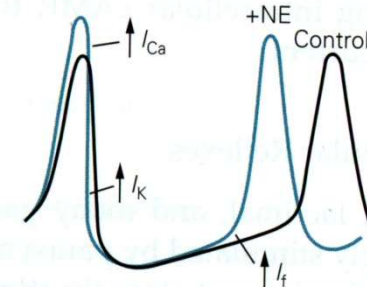
Vagusstimulering:



ACh frisätts → muscarin rec i hjärtat → mer K^+ ut ur cellen → hyperpolarisering → aktionspotentialen sker mer sällan → lägre slagfrekvens

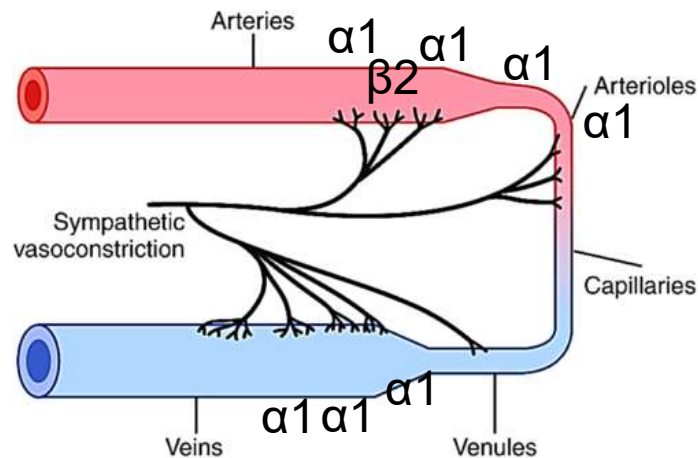


Sympatikus stimulering:



NA frisätts → β_1 rec i hjärtat → ökad Na^+ influx → sänker tröskeln för aktionspotential → sker oftare → högre slagfrekvens *samt* → ökad cAMP → Ca^{2+} influx ökar → ökad kraft

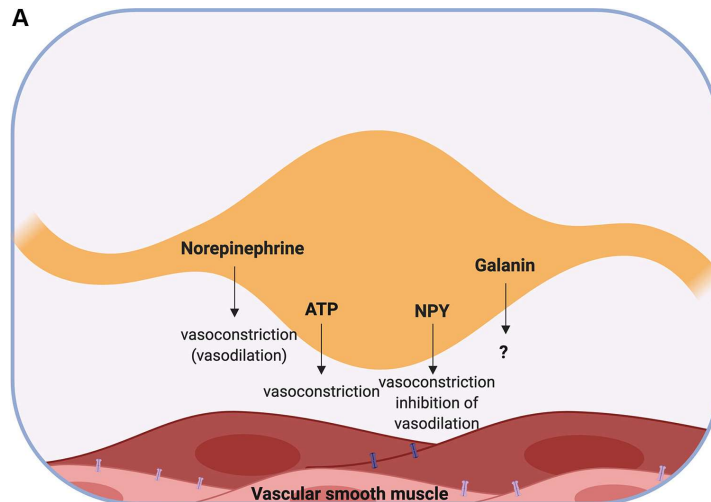
ANS och blodkärl



SNS innververar de flesta blodkärl, dock olika mycket. Tex mkt tät innervering av resistenskärl.

Receptortyp och täthet spelar också roll!

Mkt begränsad innervering av PS nerver, ffa könsorgan (NO, VIP, ACh) -> vasodilatation

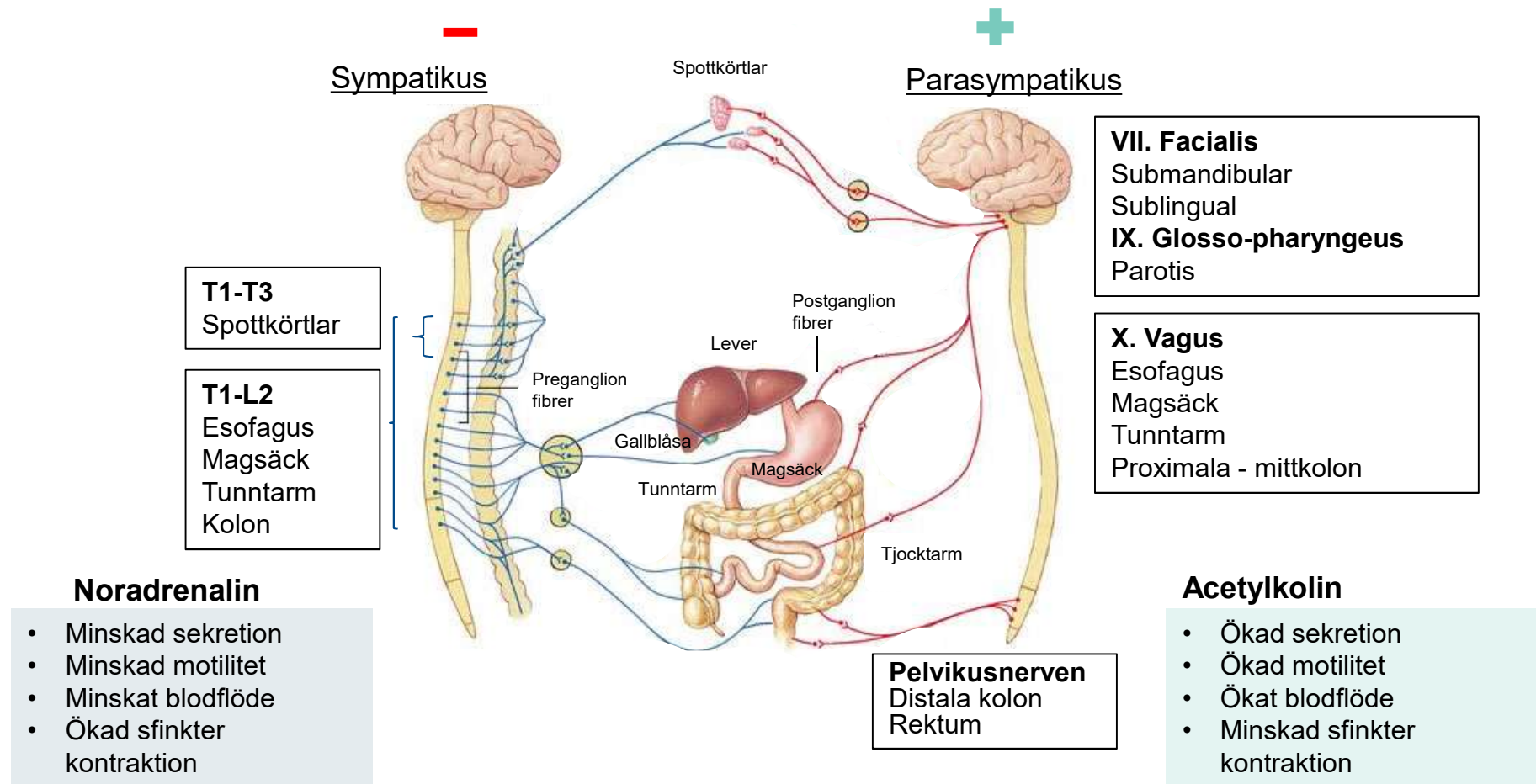


Noradrenalin (NA) är den viktigaste transmittorn i SNS, men det finns även andra tex ATP (snabb första transmittor), neuropeptide Y (NPY)

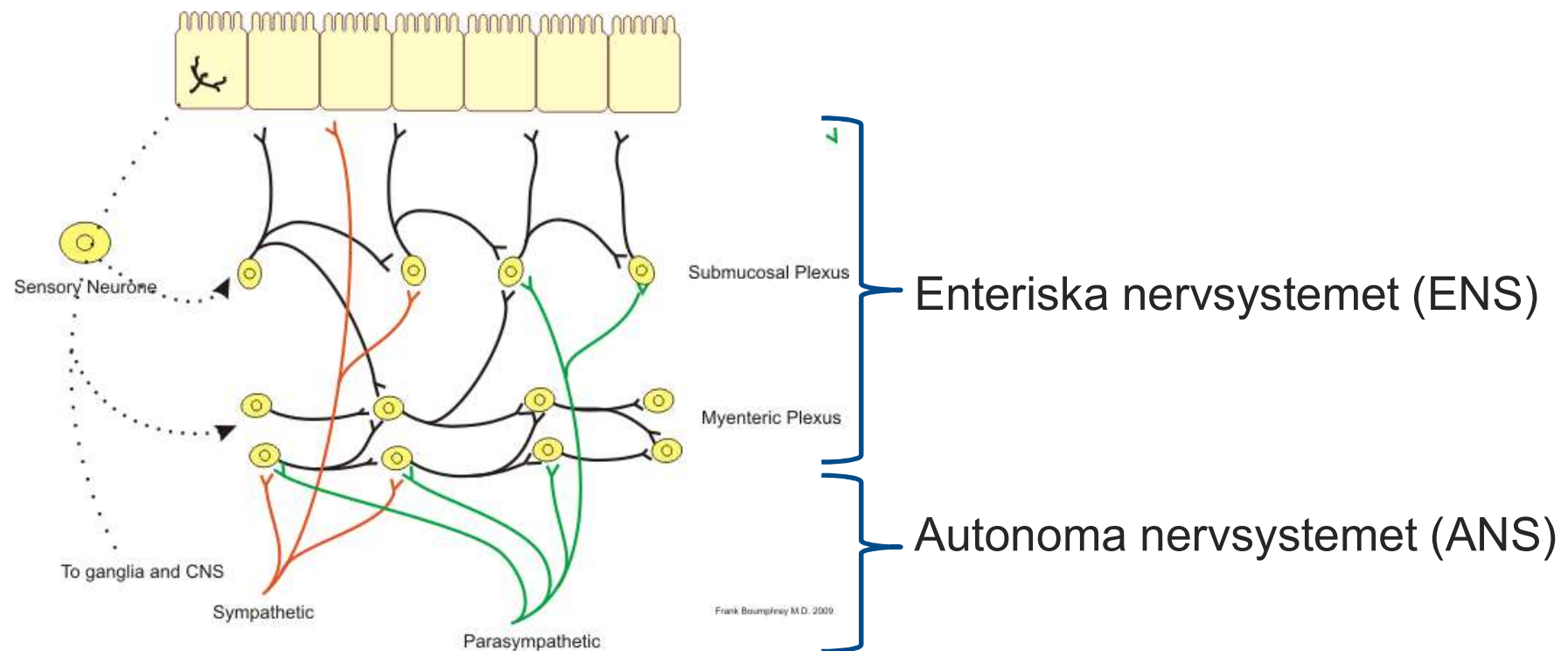
ANS och körtlar

- Parasympatikus har (oftast) en stimulerande effekt på körtlar
- Svettkörtlar
 - ligger under sympatisk kontroll MEN sympatiska nervtrådar till svettkörtlar är kolinerga, dvs frisätter ACh
 - *Undantag* – handflator, fotsulor, adrenerg reglering (NA)
 - Har även adrenerga receptorer vilket möjliggör effekt av cirkulerande A, NA
 - Regleras via hypothalamus (pre-optic area)

ANS & magtarmkanalen



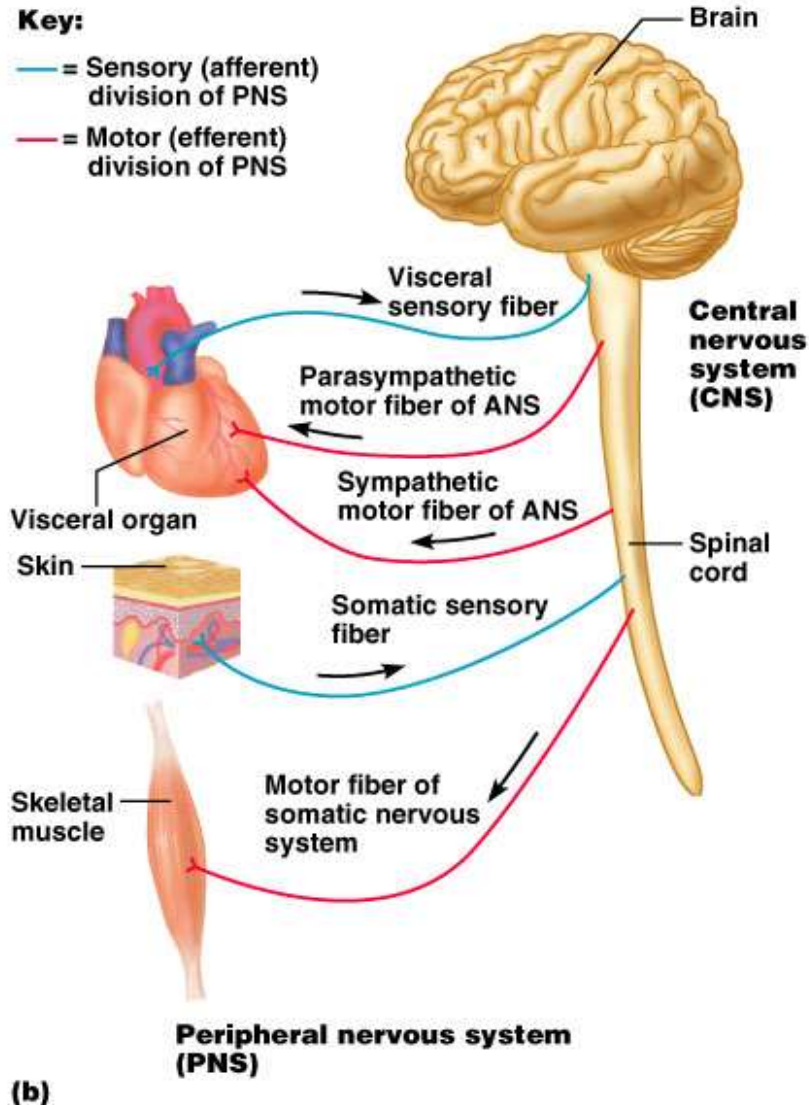
ANS reglerar magtarmkanalen via ENS





Men hur tolkar vi informationen?

Afferenta (sensoriska) flöden i ANS



Fortlöpande information om organismens tillstånd kommer från ett stort antal *afferenta fibrer* som löper parallellt med de efferenta.

De afferenta fibrerna transporterar information från olika sensorer i kroppen:

- mekanoreceptorer
- kemoreceptorer
- smärtreceptorer

(b)

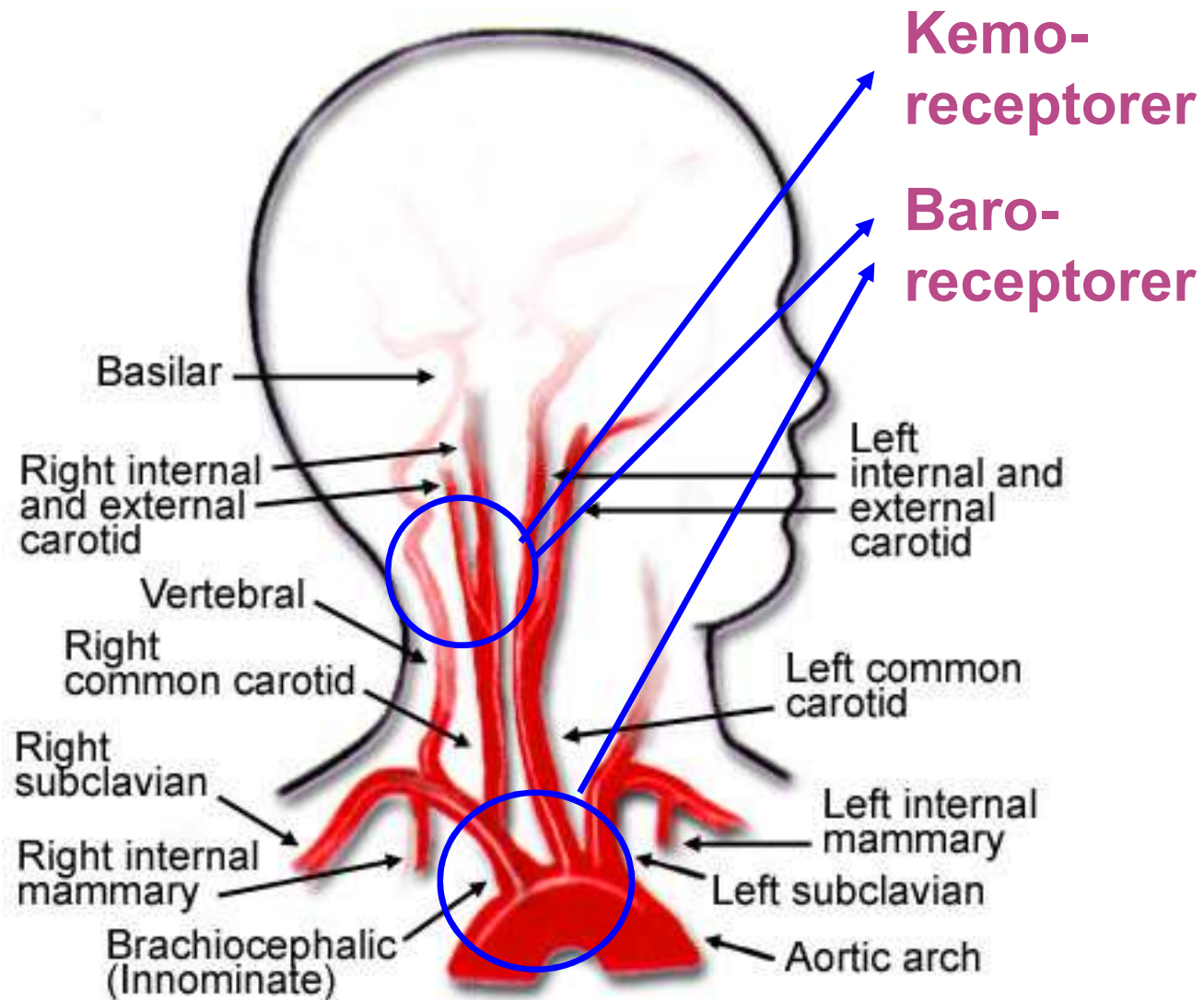


Sensorer i ANS

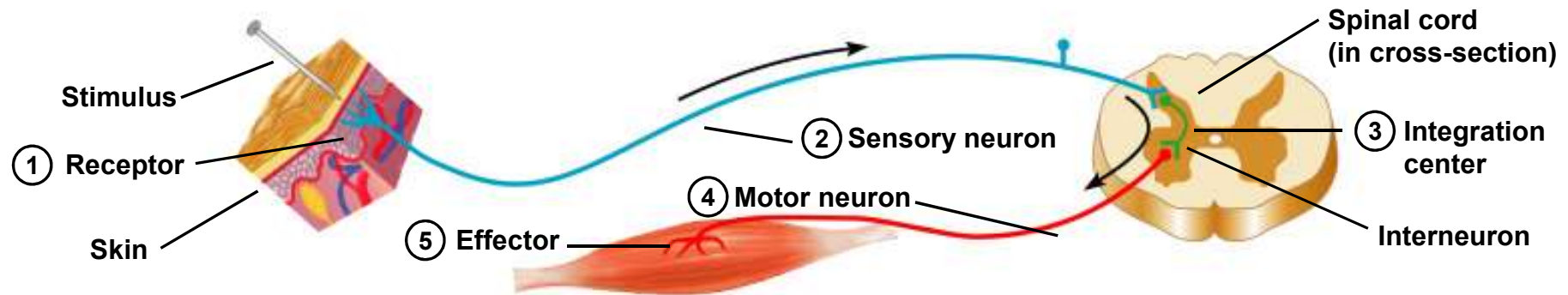
Tre generella typer av sensorer förekommer i ANS

- ***Mekanoreceptorer:*** reagerar på tändning, ger information om tryck, volym, flöde etc.
- ***Kemoreceptorer:*** reagerar på omgivningens kemiska sammansättning: O_2 , pH, CO_2 etc. Reglerar t.ex. andning och kompensationsmekanismer vid blödning
- ***Smärtreceptorer:*** reagerar på både kemiska och mekaniska stimuli, förmedlar s.k. visceral smärta.

Arterial Circulation Head

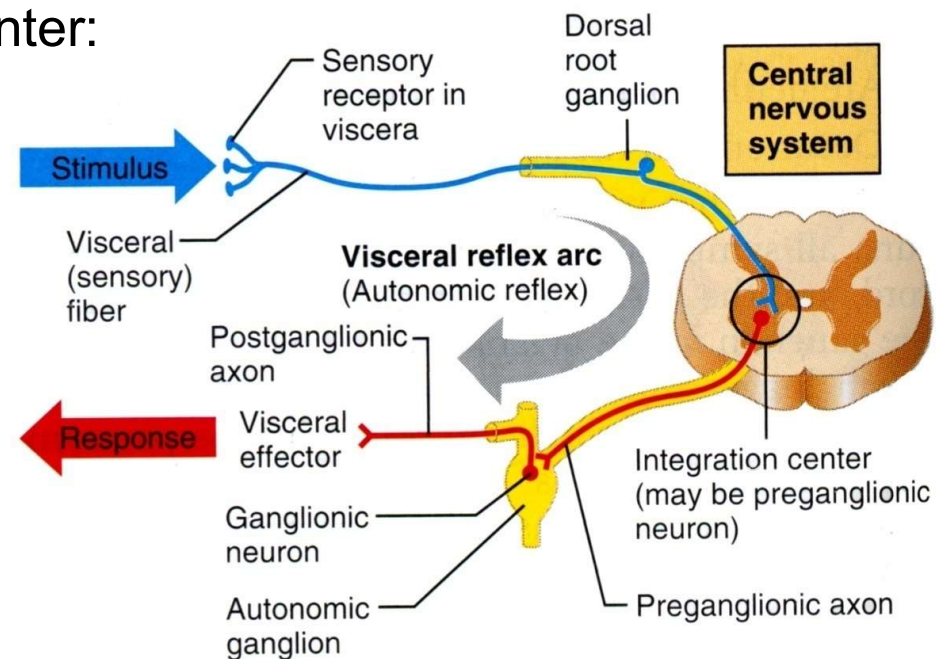


Reflexbåge

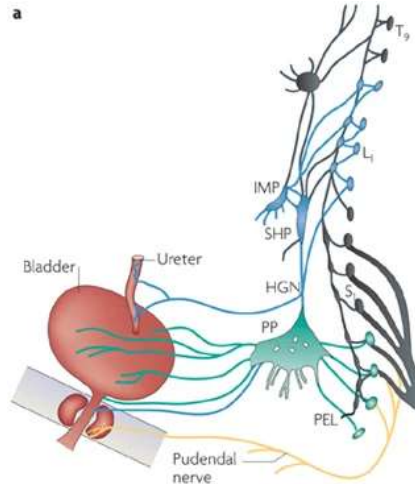


Reflexbåge – Alltid minst 5 komponenter:

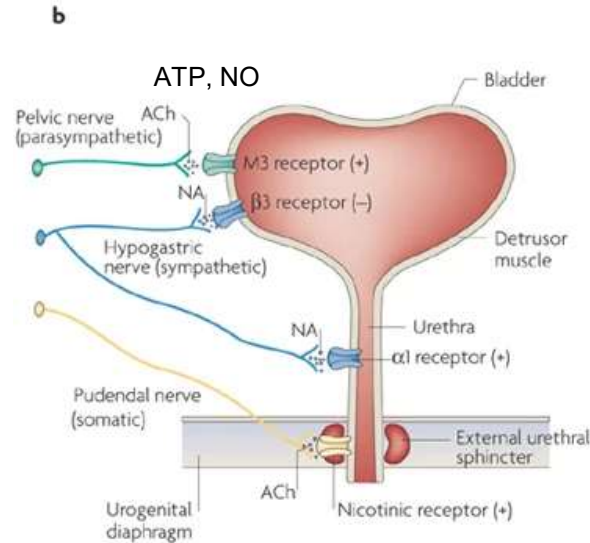
1. Sensorisk receptor
2. Afferent nerv (ingående)
3. Synaps/integrerat centrum (CNS)
4. Efferent nerv (utgående)
5. Målorgan



Autonom reflex - Urinblåsan



Sympatiska nervtrådar (T11-L2)
Parasympatiska nervtrådar (S2-S4)
Somatiska motor neuron (*n. pudendus*)



Sympatiska nervtrådar (T11-L2) -> NA
-> b3R -> relaxation av glatt muskel
-> a1R -> kontraktion av glatt muskel i urinröret /
inre urinblåsesfinktern

Parasympatiska nervtrådar (S2-S4) -> ACh -> m3R ->
kontraktion av glatt muskel

Somatiska motor neuron (*n. pudendus*) -> ACh
-> nicotinR -> kontraktion av externa urinblåsesfinktern

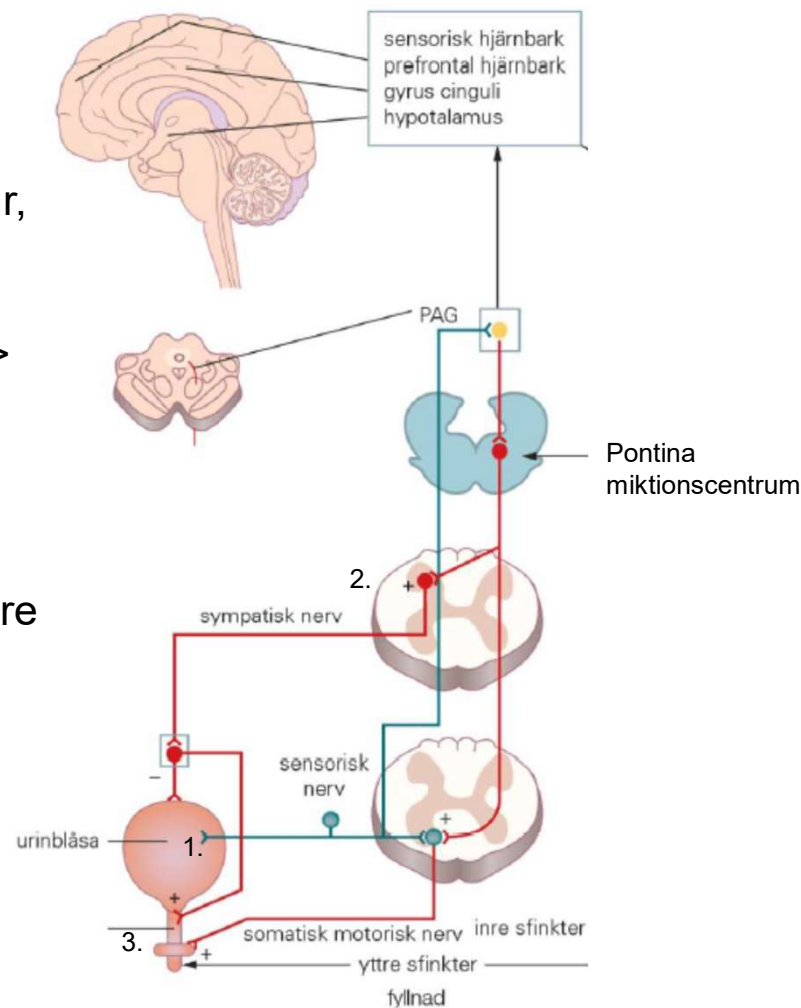
Autonom reflex - Urinblåsan

Fyllnad

1. Mekanoreceptorer registrerar tänjning av blåsan
(även fria nervändar reagerar på temperatur, pH etc)

-> 2. SNS aktivering ->
relaxerar blåsan,
kontraherar inre
sfinktern

-> 3. kontraktion av yttre
sfinkter



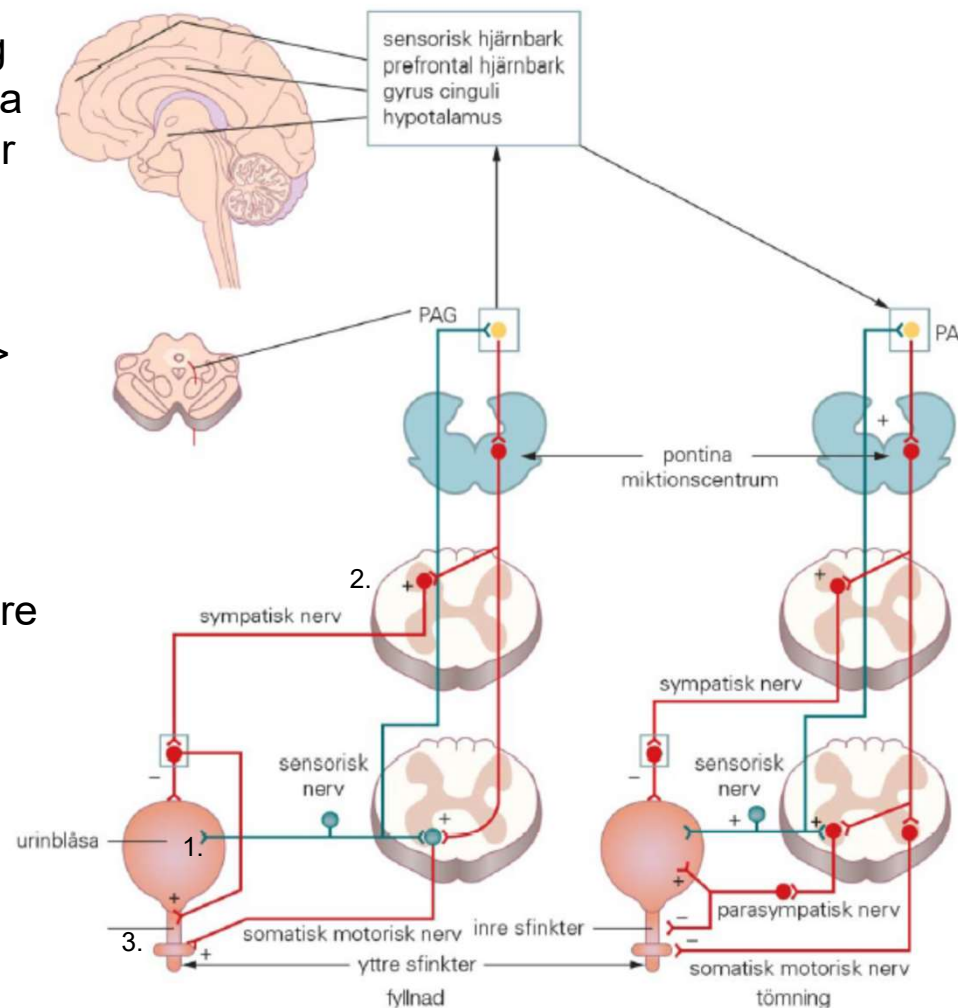
Autonom reflex - Urinblåsan

Fyllnad

1. Mekanoreceptorer registrerar tänjning av blåsan (även fria nervändar reagerar på temperatur, pH etc)

-> 2. SNS aktivering -> relaxerar blåsan, kontraherar inre sfinktern

-> 3. kontraktion av yttre sfinkter



Tömning

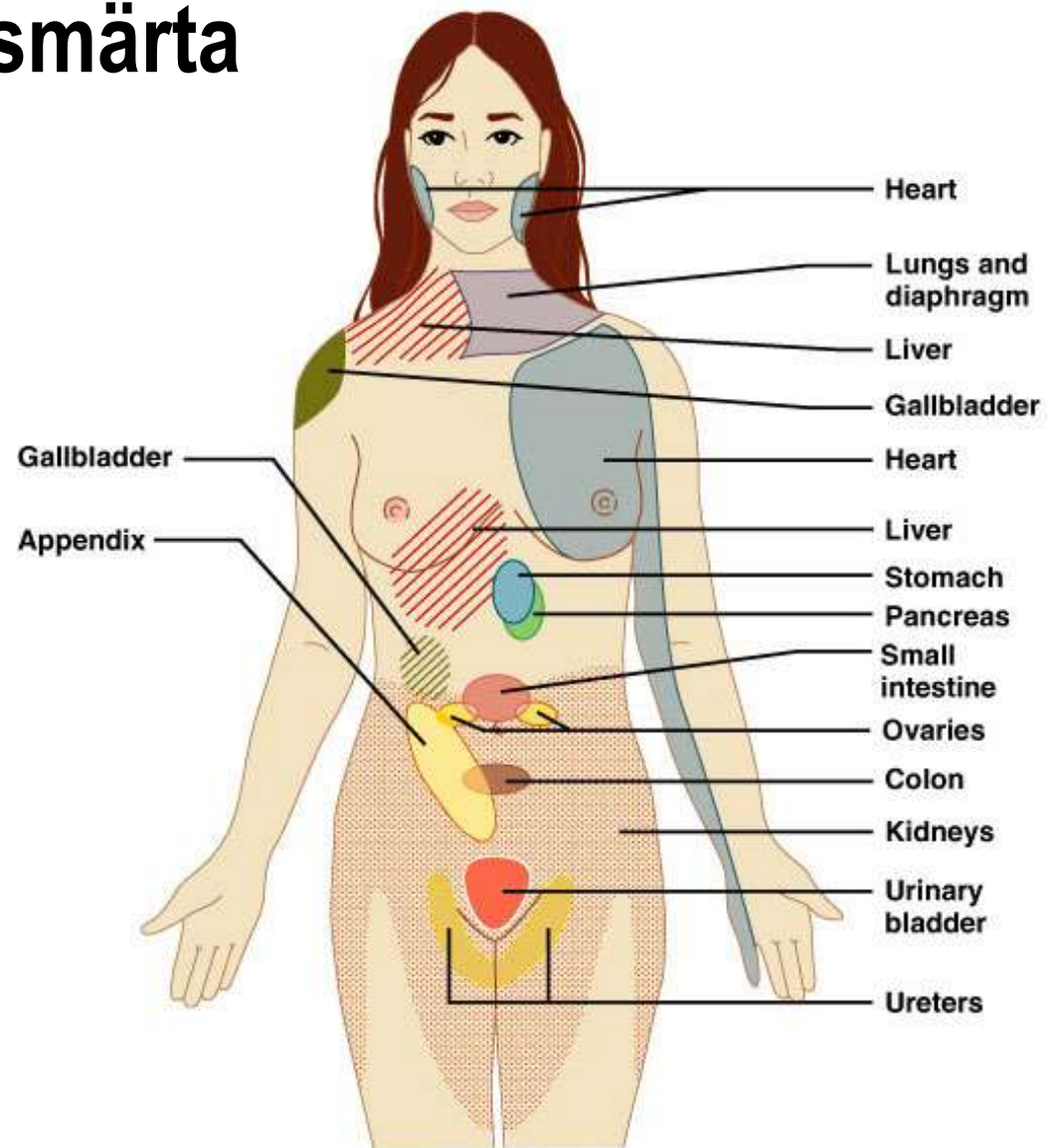
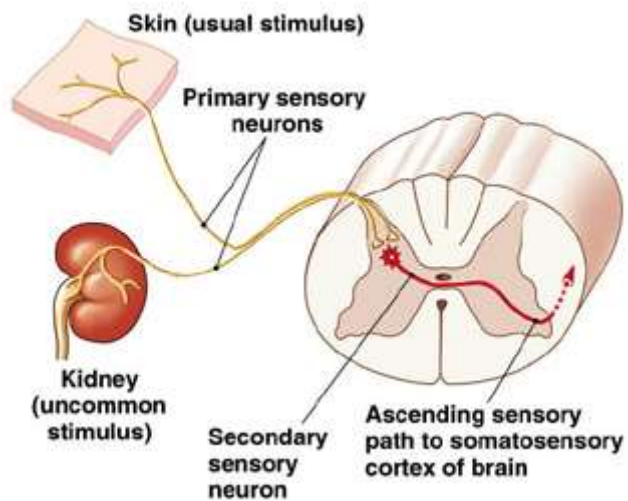
Ca 400-500 ml upplevs behov av att tömma blåsan

-> Miktionscentrum

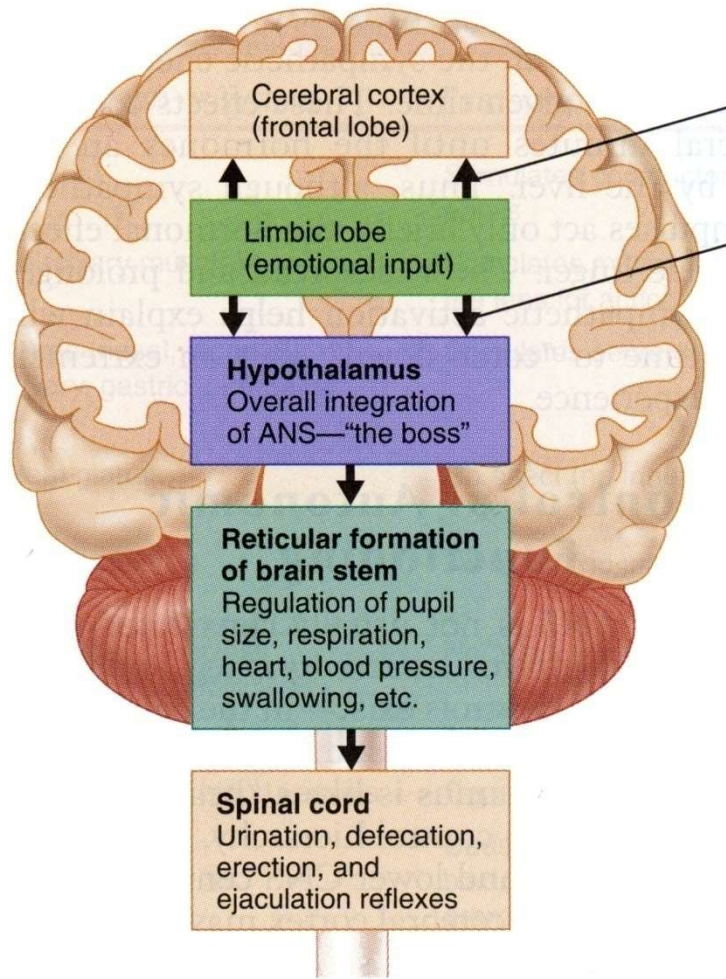
-> PNS aktivering & SNS inhibering

-> urinblåsan kontraheras, inre sfinktern relaxeras & externa sfinktern relaxeras

Refererad smärta

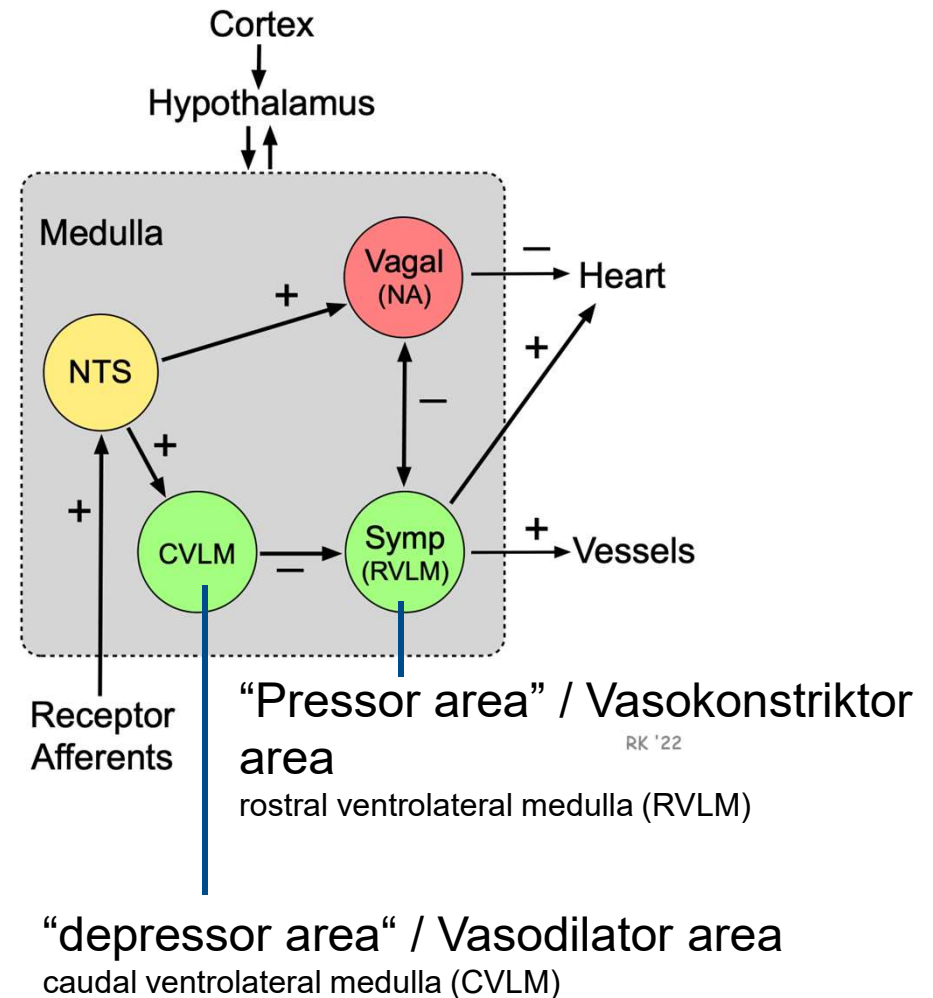
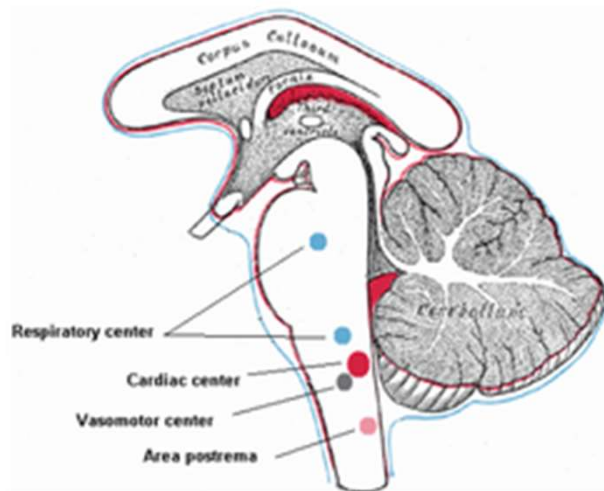


Överordnad kontroll av ANS

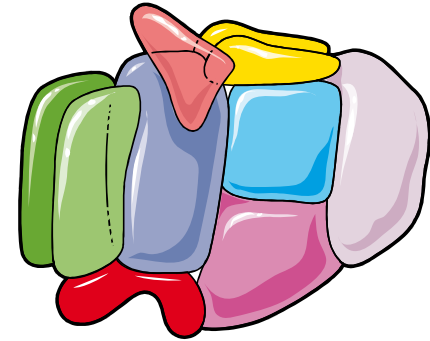
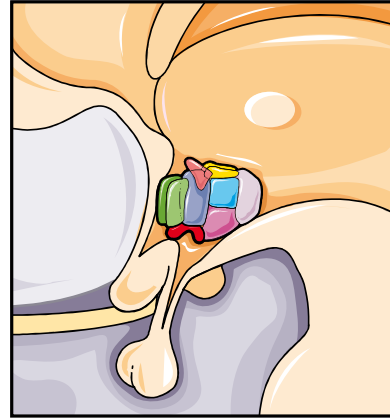
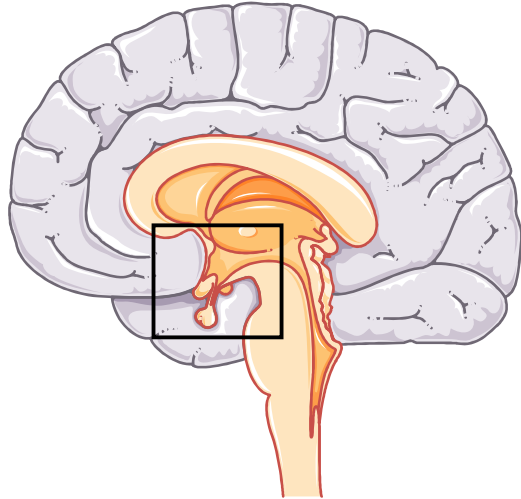


Viktiga centra för kontroll och integration av ANS sitter i ***limbiska loben, hypothalamus och hjärnstammen***

Hjärnstammen – Vasomotor centrum (VMC)

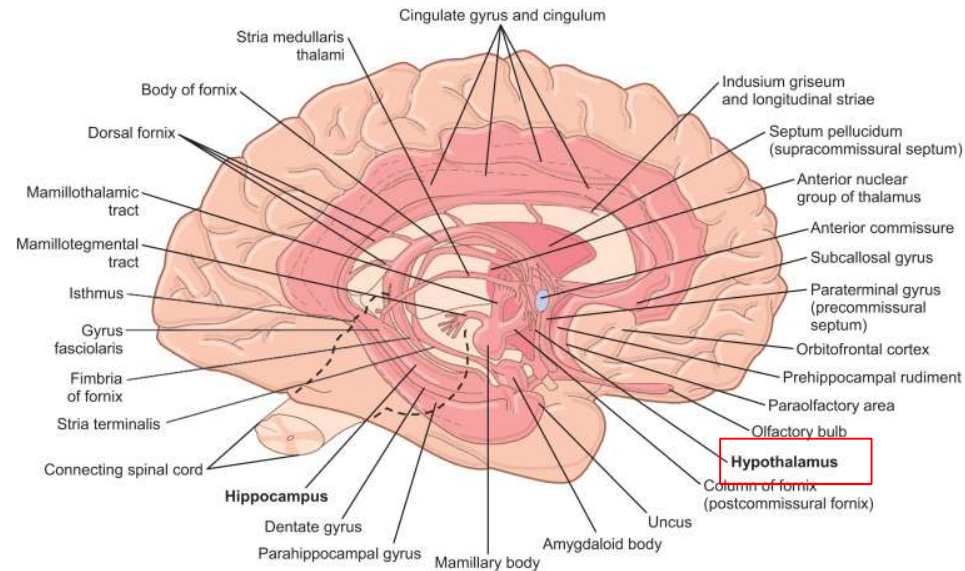


Hypothalamus



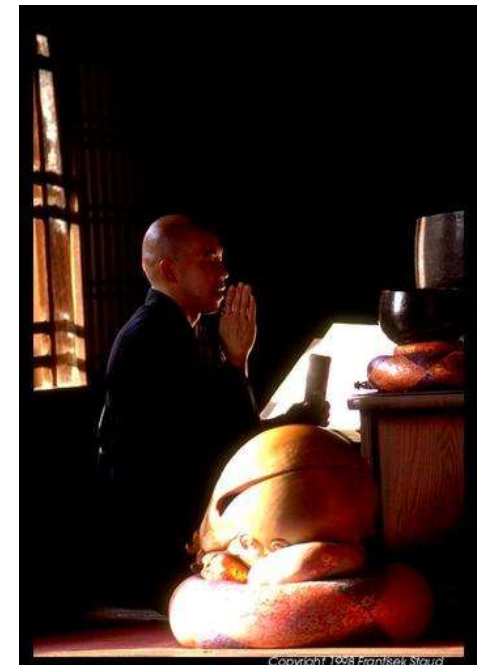
- Ett område med ett antal tätt packade kärnor basalt i hjärnan
- En viktig länk mellan högre delar av nervsystemet och ANS
- Limbiska systemet!

Limbiska systemet - Hypotalamus



Limbiska systemet har påverkan!

- Känslor kan få kroppsliga uttryck, blekhet och hjärklappning vid rädsla eller ilska
- Stimulerar sympatikus vasokonstriktion i huden ($\alpha 1$ receptor) och ökad hjärtfrekvens ($\beta 1$ receptor)



ANS farmakologi



Sympatiska nervsystemet

Sympatomimetika

- Aktiverar adrenerga receptorer
- Agonister (alfa, beta)

Sympatolytika

- Inhiberar adrenerga receptorer
- Antagonister (alfa, beta)

Parasympatiska nervsystemet

Parasympatomimetika

- Aktiverar kolinerga receptorer
- Agonister (muskarina)
 - Kolinesterashämmare

Parasympatolytika (*antikolinergika*)

- Inhiberar kolinerga receptorer
- Antagonister (muskarina)

Betablockerare och beta-agonister

Antagonister till sympatiska nervsystemet: Blockerar adrenalin och noradrenalins effekter på hjärta/kärl i behandlingssyfte.

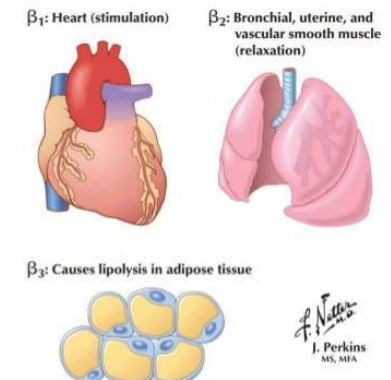
- Selektiva och icke selektiva
- Beta-1 antagonister: Hypertension, arrytmier

Agonister till sympatiska nervsystemet:

Häver sammandragning av luftrörens muskler och vidgar luftrören (bronkdilaterande)

- Selektiva och icke selektiva
- Beta 2-agonister: Behandling mot astma och KOL

Location of β receptors

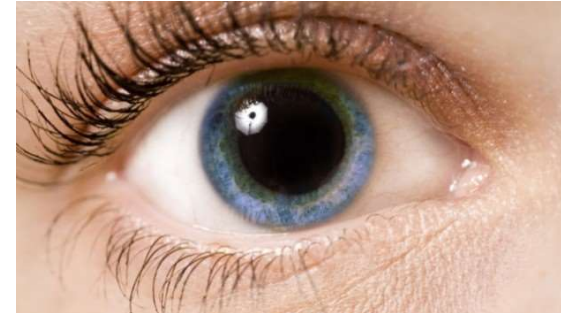


Antikolinergika

- tex psykofarmaka
- Vanliga biverkningar
 - muntorrhet
 - torra ögon
 - suddig syn
 - förstoppning
 - urineringsbesvär
 - hjärklappning
- Atropin

Muskarin receptor antagonist
Kan utvinnas från belladonna och bolmört

 - Pupildilatation (mydriasis)
 - Avslappning av glatt muskulatur
 - Behandling mot bradykardi
 - Motgift mot nervgas



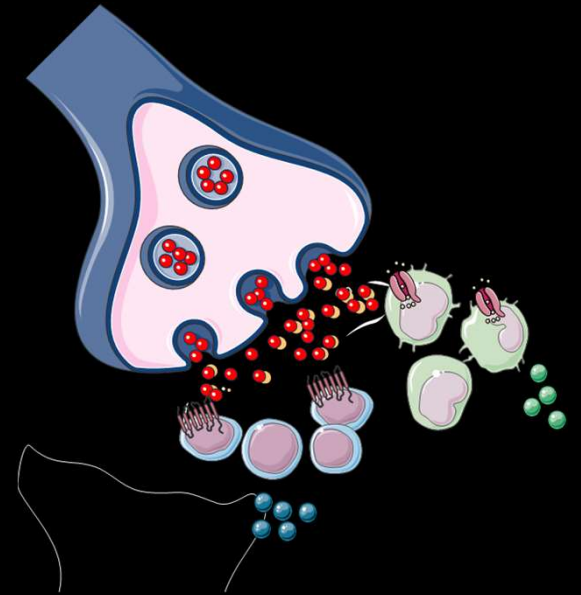
Atropa belladonna



Parasympatomimetika

- Vanligen kolinesterashämmare
- parasympatomimetika används tex för att behandla muntorrhet och torra ögon hos patienter med Sjögrens syndrom

Cholinergic anti-inflammatory pathway



Frågor?

