

SCHWERPUNKT *HIRNTODDEFINITION*

Die Bedeutung des Zentralnervensystems für die optimale Entfaltung der Lebensvorgänge

Wolfgang Markt

ZUSAMMENFASSUNG

Alle physiologischen Funktionen in lebenden Organismen müssen koordiniert ablaufen. Optimale Abstimmung endogener Funktionen untereinander und deren Anpassung an die wechselnden Erfordernisse der Umwelt erfordern ein funktionstüchtiges Zentralnervensystem. Verluste an Hirnfunktionen sind nicht zuletzt durch Verminderungen der Fähigkeit zur Koordination und Abstimmung gekennzeichnet. Komplexe Steuerungsvorgänge, wie sie für die volle Entfaltung der Lebensvorgänge notwendig sind, sind an permanente Übermittlung und spezialisierte Bearbeitung von Informationen gebunden. Die dazu nötige Informationsverarbeitung kann nur im Zentralnervensystem erfolgen. Isolierte Gewebe und Organe sind zwar befähigt, bestimmte Funktionsleistungen zu erbringen, sie können jedoch ohne funktionierendes Zentralnervensystem ihre Funktionen nicht miteinander koordinieren und an zeitliche Veränderungen anpassen. Ohne diese Fähigkeiten ist jedoch Leben in höheren Organismen nicht denkbar. Diese Überlegungen werden im vorliegenden Beitrag anhand einiger Beispiele wie der physiologischen Adaptation, der biologischen Rhythmizität und der Neuroimmunologie illustriert.

Imago Hominis, Band I/Nr. 1, S. 34-46 ISSN 1021-9803

Stichwörter: Gehirnphysiologie, physiologische Adaptation, biologische Rhythmen

ABSTRACT

All physiological functions in a living organism must proceed coordinately. Optimal coordination of endogeneous functions and their adaptation to changing prerequisites of the environment require a functioning central nervous system (CNS). Losses of brain functions are not least identified by a reduced ability of coordination and adaptation. Complex control systems, which are necessary for the full development living processes, are linked to permanent transmission and specialized processing of information. This necessary processing of information can only take place in the central nervous system. Isolated tissues and organs retain the ability to produce a certain performance of functions, however, they are unable to coordinate their functions and adapt them to temporal changes without a functioning CNS. A life in higher organisms is yet unthinkable without these abilities. These considerations are illustrated in this article with several examples like physiological adaptation, biological rhythms and neuroimmunology.

Imago Hominis, Band I/Nr. 1, pp. 34-46 ISSN 1021-9803

keywords: brain physiology, physiological adaptation, biological rhythms

Anschrift des Autors: Univ. Doz. Dr. Wolfgang Markt, Inst. f. med. Physiologie, Schwarzspanierstraße 17, A-1090 Wien.

Überblick über den funktionellen Aufbau des Zentralnervensystems^{1,2,3}

Unter dem Begriff Zentralnervensystem (ZNS) werden bekanntlich die anatomischen Strukturen des Gehirns und Rückenmarks zusammengefaßt. Auf morphologischer Basis können diese beiden Teile des ZNS weiter unterteilt werden, wobei allerdings diese Unterteilung aus funktioneller Sicht eher als problematisch erscheint. Eine strenge Zuordnung einzelner Funktionen zu einzelnen Abschnitten des ZNS ist weder möglich noch sinnvoll. Unter Beachtung dieser Einschränkung wird nachfolgend ein orientierender Überblick über die funktionelle Anatomie des ZNS geboten. Dieser Überblick muß jedoch notwendigerweise grob schematisierend und vereinfachend sein und kann weder den Anspruch auf Vollständigkeit erheben, noch die Komplexität der ZNS-Funktionen auch nur andeutungsweise wiedergeben.

Dem *Rückenmark* kommen im wesentlichen zwei Aufgaben zu: es ist der Ort der Verschaltung einfacher Reflexe und enthält auf- und absteigende Bahnen, welche die Verbindung zwischen Gehirn und peripherem Nervensystem herstellen.

Beim *Gehirn* werden üblicherweise folgende Anteile unterschieden:

Hirnstamm (bestehend aus Medulla oblongata, Pons und Mittelhirn)

Kleinhirn

Zwischenhirn

Großhirn

Hirnstamm

Medulla oblongata

Sie ist der unterste Teil des Hirnstamms und wird von auf- und absteigenden Bahnen durchzogen, welche Rückenmark und Gehirn

verbinden. Sie ist das Ursprungs- und Endgebiet der Mehrzahl der Hirnnerven und enthält u.a. vegetative Schaltzentren für die Herz-, Kreislauf- und Atemtätigkeit.

Pons

Sie enthält Fasern, die die beiden Kleinhirnhemisphären verbinden und kann auch als Umschaltstelle zwischen Groß- und Kleinhirn angesehen werden. Medulla und Pons werden manchmal zusammen als Rautenhirn bezeichnet.

Mittelhirn

Darunter versteht man die oberste Struktur des Hirnstamms. Enthält u.a. die Vierhügelplatte mit Umschaltstellen des visuellen und auditiven Systems, Kerngebiete zur Kontrolle der Augenmotorik und Strukturen, welche Einfluß haben auf den Ablauf gelernter Bewegungen. Durch das Mittelhirn verlaufen alle Verbindungen zwischen niedrigeren und höheren Hirnzentren. Es enthält große Teile der *Formatio reticularis* und geht nach kranial in den Thalamus und Hypothalamus über.

Formatio reticularis

Sie stellt eine Säule von Nervenzellen und Kernen dar, die sich über den gesamten Hirnstamm bis zum Hypothalamus erstreckt. Kennzeichnend für diese Struktur ist die starke Vernetzung der einzelnen Nervenzellen untereinander. Die *Formatio reticularis* enthält von allen auf- und absteigenden Bahnen über Kollaterale Informationen. Von ihr gehen hemmende oder fördernde Einflüsse auf senso-motorische Systeme des Rückenmarks aus, Impulse von Sinnesorganen oder von Sinnesrezeptoren werden gehemmt oder verstärkt zur Hirnrinde weitergeleitet. Sie enthält vegetative Kerngruppen, die u.a. Einflüsse auf die Atmung, die Herz-Kreislauftätigkeit und

die Speiseröhrenmotilität ausüben. Der aufsteigende Teil des retikulären Systems wirkt aktivitätsregulierend, der absteigende Teil beeinflusst die Motoneuronen im Rückenmark und damit z.B. Haltungsreflexe und den Muskeltonus. Die *Formatio reticularis* ist ein Hirngebiet, welches speziell der Integration und komplexen Regelungsvorgängen dient. In ihr werden Informationen aus der Umwelt miteinander verschaltet, gefiltert, gedämpft oder verstärkt und zusätzlich Informationen aus dem vegetativen Nervensystem verarbeitet.

Kleinhirn

Es hat u.a. Verbindungen zum Großhirn, zum Thalamus, Hirnstamm, Rückenmark und Gleichgewichtsorgan. Seine hauptsächlichen Funktionen sind die Kontrolle und Koordination der Willkürmotorik sowie der Gleichgewichts- und Lagesinn.

Zwischenhirn

Es ist funktionell der Großrinde vorgeschaltet. Setzt sich aus Epithalamus, Thalamus, Subthalamus und Hypothalamus zusammen.

Thalamus

Die Funktionen des Thalamus können folgendermaßen schematisiert werden:

1. Umschaltstelle für alle zum Großhirn laufenden sensorischen Bahnen mit Ausnahme der Riechbahn.
2. enthält Faserverbindungen von den sogenannten Assoziationskernen, die keine direkten Afferenzen von aufsteigenden Bahnen erhalten, zu den Assoziationsarealen des Cortex und vice versa.
3. enthält unspezifische Kerne mit Verbindungen zur *Formatio reticularis*, zu anderen Thalamuskernen, zum limbischen System und zum Frontalcortex. Die damit

im Zusammenhang stehende Funktion ist vermutlich die Beeinflussung von Motivation, Emotion und Aufmerksamkeit.

4. zahlreiche Faserverbindungen zu corticalen und subcorticalen motorischen Zentren sowie zum Kleinhirn dienen der Steuerung von Bewegungsabläufen im Sinne der Koordination von Einzelbewegungen.

Hypothalamus

Während in unserem Hirnstamm die Kontrolle über einfache Funktionen der Atmung, der Herzstätigkeit und der Blutdruckregulation, sowie die Schaltstellen für Reflexe wie Husten, Niesen, Saugen und Schlucken lokalisiert sind, steuert der Hypothalamus komplexe vegetative Funktionen. Die Funktion des Hypothalamus kann dabei als Hauptzentrum für programmierte Reaktionsmuster unter Einfluß koordinierter Aktivitäten verschiedener neuroendokriner Systeme aufgefaßt werden, durch die metabolische, zirkulatorische und verhaltensmäßige Effekte erzielt werden sollen. Die Auslösung dieser Muster kann ihrerseits durch Lernprozesse, Erinnerung, Aufmerksamkeit und Motivation vom limbischen System und höheren corticalen Zentren her beeinflusst werden. Es hat sich aus funktionellen Gründen als zweckmäßig erwiesen, zwischen dem lateralen und medialen Anteil des Hypothalamus zu unterscheiden. Der laterale Hypothalamus ist mit dem oberen Hirnstamm, dem limbischen System und dem Thalamus reziprok verbunden. Dieser Teil des Hypothalamus erhält afferente Fasern von der Körperoberfläche und dem Körperinneren über die aufsteigenden spinobulboretikulären Bahnen, die sowohl über den Thalamus, als auch über das limbische Mittelhirnareal in den Hypothalamus projizieren. Die Efferenzen zu den vegetativen und somatischen Kerngebieten im Hirnstamm und Rückenmark laufen über multisynaptische Bahnen in der *Formatio*

reticularis. Der mediale Hypothalamus ist reziprok neuronal mit dem lateralen Hypothalamus verknüpft und erhält wenige direkte afferente Einströme von nicht hypothalamischen Hirngebieten. Spezielle Neurone in diesem Bereich des Hypothalamus messen Parameter im Blut oder Liquor, wie Veränderungen der Temperatur oder des osmotischen Drucks. Die efferenten Verbindungen des medialen Hypothalamus gehen neuronal zur Neurohypophyse und humoral zur Adenohypophyse. Der mediale Hypothalamus hat somit die Funktion einer Schaltstelle zwischen den endokrinen und neuronalen Systemen.

Insgesamt werden von hypothalamischen Zentren aus u.a. hormonale Systeme, der Wasserhaushalt, die Körpertemperatur und kardiovaskuläre Funktionen, besonders im Zusammenhang mit Kreislaufanpassungen an körperliche Belastung gesteuert. Überdies werden vom Hypothalamus aus drei Grundmuster elementaren Verhaltens kontrolliert: Abwehr- und Fluchtverhalten (verbunden mit einer Sympathikusaktivierung), nutritives Verhalten (verbunden mit einer Parasympathikusaktivierung) und reproduktives Verhalten. An jeder dieser Verhaltensweisen sind somatische, vegetative und hormonale Reaktionskomponenten beteiligt. Von bestimmten Regionen des Hypothalamus aus können auch die sogenannten ergotropen bzw. trophotropen Reaktionen ausgelöst werden. Dabei handelt es sich jedoch nicht um spezifische Reaktionsmuster, sondern eher um eine Beschreibung von vegetativen Reaktionslagen, die Belastungs- bzw. Ruhephasen kennzeichnen. Dabei sind die mit einer Sympathikusaktivierung einhergehenden ergotropen Reaktionslagen immer mehr oder weniger generalisiert ausgeprägt, während die parasympathikotone Trophotropie meist mit diskreten, spezifischen Reaktionen einhergeht.

Von besonderer Bedeutung für die im Hypothalamus integrierten Funktionen ist auch, daß sich im Ncl. suprachiasmaticus und im Ventromedialkern die Oszillatoren befinden, welche die endogenen Rhythmen vegetativer und somatischer Funktionen steuern. Dies weist auf die Abhängigkeit aller Körperfunktionen vom Faktor Zeit und ihrer Beziehung zu den Umwelteinflüssen hin.

Ausgeprägt reziproke Verbindungen existieren zwischen dem Hypothalamus und dem limbischen System. Im limbischen System werden Erlebnisinhalte affektiv bewertet und gespeichert. Mit diesen Informationen wird der Organismus in die Lage versetzt, die elementaren hypothalamischen Verhaltensmuster zu modifizieren und der jeweiligen Umweltsituation anzupassen. In der anteromedialen Region des limbischen Systems, besonders im Bereich des Septums sind jene Funktionen repräsentiert, die dem Überleben der Spezies, im anterolateralen Teil, besonders im Bereich der Amygdala sind jene Funktionen zusammengefaßt, die dem Überleben des Individuums dienen. Limbisches System und Hypothalamus sind vielfach cholinerg innerviert. Ergebnisse aus Tierversuchen und Beobachtungen beim Menschen legen die Möglichkeit nahe, daß das Gleichgewicht zwischen dem zentralen cholinergen und adrenergen Tonus eine Rolle bei der Modulation der Stimmungslage spielt. Dabei führen zentral wirksame cholinerge Einflüsse zu Minusvarianten des Verhaltens und der Motorik bis hin zur Lethargie, zentrale sympathische Einflüsse bewirken eine Arousal Reaktion bis hin zur Hyperaktivität.

Großhirn

Es kann in drei funktionell unterschiedliche Teile unterteilt werden:

1. Basalganglien
2. limbisches System
3. Hirnrinde

- ad 1.) die Basalganglien sind ein Teil der extrapyramidalen Motorik, welche eine Rolle bei der Ausführung automatischer Bewegungsabläufe und bei der Bewegungskontrolle spielen.
- ad 2.) wie schon weiter oben erwähnt, obliegt dem limbischen System die Kontrolle von Emotion und Motivation, Kurzzeitgedächtnis und Orientierungsverhalten. Die Mandelkerne haben spezielle Einflüsse auf Aggressivität und Sexualität im Sinne einer Hemmung.
- ad 3.) den verschiedenen Regionen der Hirnrinde lassen sich bestimmte Funktionen zuordnen, daraus wurde der Begriff der Hirnzentren abgeleitet.

Folgende Zentren werden üblicherweise unterschieden:

primäres sensorisches Zentrum: der Ort der Projektion sensorischer Erregungen

sekundäre sensorische Zentren: dienen der Speicherung von Sinneseindrücken als Erinnerungsbilder (sogenannte Engramme)

primäre motorische Zentren: Aussendung der Impulse für die Willkürmotorik

sekundäre motorische Zentren: Speicherung der Erinnerungsbilder früherer Bewegungsabfolgen

Bereits für einfache Interaktionen mit der Umwelt ist die Zusammenarbeit mehrerer Rindenfelder notwendig. Höhere psychische und mentale Leistungen werden unter Beteiligung sogenannter Assoziationsfelder vollbracht, die keine spezifische sensorische oder motorische Funktion haben. Für das großräumige Zusammenwirken verschiedener Rindenareale untereinander und mit subcorticalen Strukturen dienen folgende Systeme:

1. Assoziationssysteme: verbinden gleiche Regionen innerhalb einer Hemisphäre
2. Kommissurensysteme: verbinden gleiche Abschnitte der beiden Hemisphären
3. Projektionssysteme: verbinden Großhirnhemisphären mit tiefer gelegenen

sensorischen und motorischen Hirnteilen sowie dem Rückenmark.

Der funktionelle Aufbau des Nervensystems

In der Neurophysiologie ist es üblich, ein somatisches und vegetatives Nervensystem zu unterscheiden und in beiden Fällen zwischen einem peripheren und zentralen Anteil zu differenzieren. Eine solche Unterteilung darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß eine, vorwiegend auf morphologischer Grundlage beruhende Differenzierung in funktioneller Hinsicht nicht unbedingt sinnvoll erscheint. Es ist vielmehr kennzeichnend für die Funktionsweise des Nervensystems, daß eine ständige Koordination und Integration der afferenten und efferenten Informationen innerhalb des somatischen und vegetativen Nervensystems, sowie zwischen diesen beiden Systemen stattfindet. Die prinzipielle Funktionsweise des Nervensystems folgt folgendem, vereinfacht dargestellten Schema: Reize werden über Rezeptoren aufgenommen und in elektrische Impulsserien transformiert. Die elektrischen Impulsserien werden über afferente periphere Leitungssysteme dem Zentralnervensystem zugeleitet, wo ihre Bearbeitung erfolgt. Das Resultat dieser Bearbeitung wird sodann als Reaktion oder Befehl über efferente Leitungsbahnen peripherwärts und über die peripheren Nerven dem Erfolgsorgan zugeleitet. Eine bestimmte Unterscheidungsmöglichkeit in der Wirkungsweise des peripheren und zentralen Nervensystems kann durch die Beachtung des Ausmaßes an Differenziertheit und Spezifität der Reizverarbeitung gewonnen werden. Auf der Ebene des peripheren Nervensystems ist eine differenzierte und spezialisierte Reizverarbeitung nur in einem sehr eingeschränkten Ausmaß möglich. Spezifität in der Peripherie

äußert sich eigentlich nur durch die unterschiedliche morphologische Beschaffenheit und chemische Zusammensetzung von Rezeptoren und Erfolgsorganen. Die in den afferenten und efferenten Leitungsbahnen des peripheren Nervensystems vom Rezeptor weg und zum Erfolgsorgan hin transportierten Informationen erfolgen immer in einer stereotypen Abfolge ähnlich aussehender Aktionspotentiale, die auf jeweils sehr ähnlichen chemisch-physikalischen Änderungen in peripheren Nerven beruhen. Die Impulsbildung im peripheren Nervensystem erfolgt somit im wesentlichen undifferenziert, ohne Rücksicht auf die Wichtigkeit der übermittelten Informationen. Einzig die Intensität des einwirkenden Reizes oder die Stärke der Reaktion kann durch Variation der Impulsfrequenz, der sogenannten Frequenzcodierung, im peripheren Nerven unterschieden werden. Im Gegensatz dazu erfolgt in den Strukturen des Zentralnervensystems eine ausgeprägte Differenzierung und spezialisierte Bearbeitung der einlangenden und ausgehenden Informationen. Diese Differenzierung wird etwa in bezug auf die afferenten Informationen mit Schlagworten wie Lokalisation, Diskrimination und Interpretation beschrieben. Eine Illustration dieser Zusammenhänge kann am Beispiel des komplexen psychophysiologischen Schmerzphänomens gegeben werden. Die Undifferenziertheit der peripheren Komponente der Schmerzempfindung äußert sich nicht nur in der stereotypen Impulsfrequenzfolge, sondern schon auf der Ebene der peripheren Rezeption. Schmerzauslösend können bekanntlich verschiedenartige Reize starker Intensität wirken. Die Spezifität des schmerzinduzierenden Reizes geht mit der Transformation im Schmerzrezeptor verloren. Die exakte Schmerzlokalisierung ist gebunden an die topische Repräsentation im sensiblen Cortex, von wo aus die Schmerzempfindung gemäß dem Gesetz von der Projektion der

Sinneswahrnehmung an die Stelle der Reizeinwirkung projiziert wird. Auch die zeitliche und räumliche Diskrimination der Schmerzempfindung ist nur unter Inanspruchnahme zentralnervöser Strukturen möglich. Kennzeichnend für die Schmerzverarbeitung beim Menschen ist aber vor allem die Interpretation der Schmerzempfindung, die ohne ZNS nicht möglich ist und bekanntlich zu individuell höchst unterschiedlichen Reaktionen auf Schmerz führen kann.

Im somatischen Nervensystem äußern sich spezifische Leistungen des ZNS z.B. in der Programmierung der Ziel- und Stützmotorik, der Koordination der Ziel- und Stützmotorik untereinander und miteinander, sowie in der Effizienzkontrolle von Bewegungsabläufen. Zielgerichtete Willkürbewegungen sind nur über Vermittlung des ZNS möglich.

Im vegetativen Teil des ZNS ist die Spezifität der Informationsverarbeitung u.a. durch Regulation und Koordination von Organfunktionen sowie durch Synchronisation endogener Rhythmen gekennzeichnet. Als Beispiel aus dem Bereich des Vegetativums kann die Thermoregulation angeführt werden. Die Aufrechterhaltung einer Körpertemperatur in einem bestimmten Bereich ist eine der Voraussetzungen für ordnungsgemäß ablaufende Stoffwechselfvorgänge und somit für die Lebensvorgänge an sich. Um dies zu gewährleisten, werden dem Temperaturregulationszentrum im Hypothalamus ständig eine große Vielzahl an Informationen von peripheren und zentralen Thermorezeptoren zugeführt. Diese Informationen müssen im Hypothalamus verrechnet und in Abhängigkeit von der Rezeptorlokalisierung bewertet werden. Als Reaktion auf diese komplexe Bearbeitung der afferenten Informationen wird vom Hypothalamus eine zielgerichtete Kombination von vegetativen Regulationen, willkürmotorischen Bewegungen und Verhaltensmodifikationen zur Durchführung gebracht, die je nach der

bestehenden Situation ein Abweichen der Körpertemperatur nach oben oder unten verhindert. Das Versagen der hypothalamischen Temperaturregulationsmechanismen führt über kurz oder lang zu Veränderungen der Körperkerntemperatur, die mit dem Leben unvereinbar sind.

In bezug auf die eben erwähnten, spezifischen Leistungen des ZNS existiert offensichtlich eine hierarchische Anordnung verschiedener funktioneller Ebenen. Sie äußert sich darin, daß mit zunehmender Höhe des Regulationsniveaus im ZNS zunehmend komplexere Funktionen miteinander verschaltet werden. Diese Aussage trifft für das somatische und vegetative Nervensystem zu, soll hier aber nur am Beispiel des Vegetativums veranschaulicht werden.

Die funktionelle Struktur des vegetativen Nervensystems²

Die Stufe der peripheren Autonomie

Auf dieser Stufe sind nur lokale Reaktionen möglich, die überwiegend trophisch nutritive Funktionen erfüllen. Beispiel dafür sind die Axonreflexe oder lokalchemische Durchblutungsregulationen. Die starke Beteiligung chemischer Stoffe (z.B. von Geweshormonen) weist auf die Möglichkeit gewisser Fernwirkungen im Organismus hin, vor allem dann, wenn diese Stoffe in die Blutbahnen übertreten.

Die spino-segmentale Integrationsstufe

Sie umfaßt zahlreiche autonome Reflexmechanismen (z.B. jene für die Vasomotorik, die Schweißsekretion und die Pilomotorik). Die Reaktionen auf diesem Niveau schließen zwar bereits konsensuelle Beteiligungen sowie intersegmentale und cutaneo-viscerale bzw. somato-viscerale Koordinationen mit ein,

doch funktionieren diese spinalen Mechanismen prinzipiell außerhalb des Einflusses höherer Regionen und dienen vorwiegend der Regulation lokaler und kurzzeitiger Bedürfnisse von Organen und Geweben. Es lassen sich allerdings Projektionen der spinalen Reflexkreise bis zum Cortex nachweisen, wodurch modulierende Einflüsse höherer Zentren ermöglicht werden.

Die medulläre Integrationsstufe

Die hier organisierten Reaktionen bzw. Reaktionsmuster betreffen bereits ganze Funktionssysteme, insbesondere die Atmung und die Herz-Kreislauffähigkeit. Diese Systeme können über entsprechende Strukturen in der *Formatio reticularis* miteinander in Wechselwirkung treten. Aktivitätssteigerungen auf dieser Organisationsstufe erzeugen bereits mehr oder minder generalisierte Effekte im Sinne einer sogenannten Bereitstellungsreaktion, an der auch das endokrine System beteiligt sein kann. Gleichzeitig kommt es auch zur Vigilanzsteigerung durch Mobilisierung der motorischen und psychischen Leistungsbereitschaft. Die im Hirnstamm repräsentierten Funktionskreise zeichnen sich durch ausgeprägte rhythmogene Eigenschaften aus und besitzen zudem ausgedehnte rückgekoppelte Verbindungen zu höheren Ebenen des ZNS (Hypothalamus, Cortex).

Die Integrationsstufe von Rautenhirn, Mittelhirn und Hypothalamus

Auf dieser Stufe wird einerseits das gesamte autonome Nervensystem integriert, andererseits ist sie eine Übergangsstufe zwischen einfach strukturierten Reflexkreisen und solchen Reaktionsmustern, die bereits die Komplexität von Verhaltensregulationen besitzen. Dabei lassen sich anatomisch Areale differenzieren, deren Reizung entweder mehr

leistungsbetonte, spannungssteigernde autonome Muster (Ergotropie) auslöst und solche, bei denen der gegenteilige Effekt zu beobachten ist (Trophotropie). Diese Strukturen stehen in enger Verbindung mit der Fähigkeit einer permanenten zeitlichen Gliederung, die dazu führt, daß die gegensätzlichen Tendenzen der autonomen Funktionen im rhythmischen Wechsel dominieren (Homöodynamik anstelle von Homöostase). Dies geschieht überdies in zeitlichem Einklang mit den regelmäßig wechselnden geophysikalischen Umweltverhältnissen.

Die Integrationsstufe des phylogenetisch älteren Teils des limbischen Systems

Auf dieser Stufe ist die Trieb- und Verhaltenssteuerung lokalisiert, deren Ziele die Sicherung des Lebensbestandes durch Nahrungsaufnahme, Wachstum und Reproduktion sind. Dabei ist eine phasisch-periodische Zeitstruktur der gesteuerten Vorgänge auffallend.

Die mesocorticale Integrationsstufe des limbischen Systems

Diese Stufe ist durch die Dominanz inhibitorischer Effekte bei der Ausbildung der Reaktionsmuster gekennzeichnet. Dadurch gewinnen diese Reaktionsmuster an Ökonomie (Lernprozesse), wobei vegetative und somatische Anteile nicht mehr getrennt werden können. Die resultierenden Effekte können mit Begriffen wie Adaptation, Habituation und Toleranzentwicklung charakterisiert werden.

Die neocorticale Stufe

Sie ist verantwortlich für generalisierte Antworten und Bereitstellungsreaktionen, für Feineinstellungen des Vegetativums bei

Veränderungen der Umweltsituation, etc. Die chronische, einseitige Beanspruchung corticaler Strukturen (z.B. durch Lärm und Monotonie) kann zur Verselbständigung cortical gesteuerter vegetativer Effekte führen, während normalerweise somatisch-motorische Aktionen und vegetative Begleiterscheinungen konkordant verlaufen. Diese Dissoziation beider Funktionskomplexe könnte pathogenetisch von Bedeutung sein.

Die Bedeutung des ZNS für die Zeitabhängigkeit physiologischer Phänomene

Eine nach wie vor zu wenig beachtete Dimension bei der Beurteilung von Lebensvorgängen ist jene der Zeit. Zeiteinflüsse können sich auf physiologische Vorgänge in unterschiedlicher Weise äußern, wobei jedoch immer das ZNS als entscheidende Instanz anzusehen ist. Als Beispiele dafür soll das Phänomen der physiologischen Adaptation und die biologische Rhythmicität erörtert werden.

Die physiologische Adaptation²

Jeder einwirkende Reiz führt bekanntlich nach Bearbeitung im ZNS zu einer Reaktion. Bei längerdauernder, kontinuierlicher oder intermittierender Reizeinwirkung wird jedoch die Reaktion so modifiziert, daß es über eine Steigerung der Reaktionsökonomie und von Kompensationsleistungen zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit gegenüber dem auslösenden Reiz, zum Teil aber auch gegenüber anderen Reizen kommt. Der Begriff Adaptation umfaßt eine Reihe von Spezialformen, deren Bezeichnungen oft synonym gebraucht werden, wie z.B. Gewöhnung, Habituation, Übung, Training, Resistenzsteigerung, Abhärtung, Akklimatisation und Immunisierung. Es liegt auf der Hand, daß

diese Phänomene in einem hohen Ausmaß die Auseinandersetzung des Organismus mit seiner Umwelt kennzeichnen. Dabei ist zu beachten, daß Adaptationsvorgänge nicht allein die Reaktionen des Organismus gegenüber Außenreizen betreffen, sondern auch an der inneren Abstimmung und bei Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Systemen und Organfunktionen beteiligt sind. Diese Vorgänge, deren Ausbildung an die Funktionen des ZNS gebunden ist, kennzeichnen daher den gesunden Organismus mit voll entwickelten physiologischen Funktionen. Mit zunehmender Krankheitschwere kann auch ein Verlust der Adaptationsfähigkeit beobachtet werden, bis diese mit dem Eintritt des Todes zur Gänze erlischt. In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, daß ein Organismus mit einem nicht mehr funktionierenden ZNS seine Adaptationsfähigkeit verliert, da einzelne Organe und Gewebe zwar noch bestimmte Stoffwechselvorgänge aufweisen, jedoch nicht in der Lage sind, ihre Funktionen an geänderte Bedingungen anzupassen, wie dies kennzeichnend für die physiologische Adaptation ist. In der Adaptationsphysiologie werden zwei Grundformen von Adaptationen unterschieden, die auch mit unterschiedlichen Beanspruchungen von zentralnervösen Funktionen einhergehen.

Bei diesen zwei Formen handelt es sich um:

1. toleranzsteigernde Adaptate
2. kapazitätssteigernde Adaptate.

Die *toleranzsteigernden Adaptate* werden oft auch unter dem Begriff Habituation oder Gewöhnung zusammengefaßt. Dabei kommt es in erster Linie auf eine Einschränkung und Unterdrückung der Erregungsprozesse durch Hemmung afferenter Impulsströmung an. Der Zweck dieser Hemmechanismen ist es, jeweils höhere Stufen im ZNS vor einer Reiz- und Erregungsüberflutung zu bewahren. Bei einer Untergruppe dieser Adaptationsform spielen eher „bahnende Vorgänge“ eine Rolle. Diese

führen zur Ausbildung veränderter und neuer Reaktionsmuster durch Übung, Konditionierung und höhere Lernvorgänge, die letztlich zu Verhaltensänderungen führen. Die kapazitätssteigernden Adaptate umfassen jene Vorgänge, die die Fähigkeit des Organismus steigern, die durch die einwirkenden Reize hervorgerufenen Störungen des inneren Milieus auszugleichen. Ihre Entwicklung ist vorwiegend hormonal induziert und es kommt dabei auch zu morphologischen Veränderungen im Sinne von Hypertrophien. Toleranzsteigernde und kapazitätssteigernde Adaptate haben einen gegensätzlichen Einfluß auf den effektiven Regulationsaufwand bei einer Reizbelastung. Die Hemmung afferenter Erregungen führt im Falle der Toleranzsteigerung zu einer Einsparung an Regulationsleistung. Die Zunahme der funktionellen und trophisch-plastischen Kapazität hat eine Steigerung der effektiven Kompensationsleistung zur Folge. Dabei gilt als allgemeine Gesetzmäßigkeit, daß der Organismus zuerst versucht, sein inneres Gleichgewicht durch Erregungsminderung und Reizunterdrückung aufrechtzuerhalten und erst dann, wenn dies nicht mehr möglich ist, kapazitätssteigernde Anpassungsvorgänge ausbildet.

Das System der biologischen Rhythmen

Die Lebensvorgänge aller lebenden Organismen sind durch die biologische Rhythmizität gekennzeichnet. Das System biologischer Rhythmen umfaßt einen Frequenzbereich von Sekundenbruchteilen bis zu einem Jahr und möglicherweise auch noch darüberhinaus. Rhythmizitäten können auf subzellulärer Ebene ebenso festgestellt werden wie in Zellen, Zellverbänden, Organen, Organismen und Populationen. Das Phänomen der Rhythmizität an sich ist offensichtlich nicht direkt abhängig von der Funktion des ZNS, sondern funktioniert bereits auf molekularem Niveau. Die große

Vielzahl biologischer Rhythmen innerhalb eines Organismus erfordert jedoch eine Synchronisation der einzelnen Rhythmen, da diese nicht unabhängig voneinander verlaufen können. Diese Synchronisation ist nur über die Vermittlung zentralnervöser Strukturen möglich. Aus funktionell-physiologischer Sicht kommt der biologischen Rhythmicität die Aufgabe der Aufrechterhaltung einer zeitlichen Ordnung der rhythmischen Funktionen innerhalb des Organismus und die Anpassung an rhythmische Veränderungen von Einflußfaktoren aus der Umwelt zu. Diese Aufgaben werden in der Chronobiologie mit den Schlagworten endogene und exogene Synchronisation beschrieben. Wie schon weiter oben betont, ist die Ausprägung einzelner Rhythmen auf zellulärer oder Organebene nicht von der Funktion des ZNS unmittelbar abhängig. Die Anpassung der rhythmischen Funktionen untereinander und die Synchronisation von endogenen mit Umweltrhythmen ist jedoch abhängig von Informationen und deren Bearbeitung, für die eine intakte Funktion des ZNS unabdingbar ist. Das gesamte System der biologischen Rhythmicität weist wahrscheinlich eine hierarchische Gliederung auf, wie dies für übergeordnete Regulationsysteme typisch zu sein scheint. Die bisher am besten fundierten Kenntnisse darüber existieren für das circadiane System¹. Aus diesem Grund wird nachfolgend ein kurzer Überblick über dieses System geboten, um die Bedeutung des ZNS für die biologische Rhythmicität zu illustrieren.

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse wird angenommen, daß das circadiane System ein multioszillatorisches System darstellt. In diesem System sind die sogenannten Hauptoszillatoren im Hypothalamus lokalisiert. Die Tätigkeit der Hauptoszillatoren ist gekennzeichnet durch autonome Oszillationen mit einer freilaufenden Periodik von 24,8 – 25 Stunden. Aus

der Länge dieser Periode von ungefähr einem Tag leitet sich die Bezeichnung „circadian“ (circa dies) ab. Unter den Bedingungen des natürlichen Tages beträgt jedoch die Periode des Circadianrhythmus exakt 24 Stunden. Zur Festsetzung dieser Periodenlänge verwenden die Hauptoszillatoren rhythmische Signale aus der Umwelt, die als Zeitgeber bezeichnet werden. Wichtige Zeitgeber für den Menschen sind der Hell-Dunkel-Wechsel, soziale Faktoren und möglicherweise auch das natürliche elektromagnetische Feld. Besonders die Einflüsse des Lichts werden über die retinohypothalamischen Bahnen vermittelt. Diese verlaufen von der Retina aus über den Sehnerv und enden in den Ncl. suprachiasmatici des Hypothalamus. Bei der Übertragung des Einflusses exogener Zeitgeberwirkung auf die rhythmischen Phänomene via Ncl. suprachiasmatici spielt offensichtlich auch das Hormon Melatonin eine Rolle. Nach dem derzeitigen Stand unseres Wissens sind im Bereich des Nucleus suprachiasmaticus zwei sogenannte Hauptoszillatoren lokalisiert, deren Wirkung in bestimmter Art und Weise aneinander gekoppelt sind. Der eine dieser beiden Hauptoszillatoren weist eine vergleichsweise starke Selbsterregung auf. Seine Periode kann durch äußere Zeitgeberreize nur innerhalb relativ enger Grenzen, von 23 bis 27 Stunden verändert werden. Dieser „stabile“ Oszillator ist für den Circadianrhythmus der Körpertemperatur und wahrscheinlich auch anderer autonomer Funktionen verantwortlich. Der zweite schwache oder „labile“ Hauptoszillator kann durch Zeitgeberreize auf Periodenlängen zwischen 18,5 und 33,6 Stunden synchronisiert werden. Er ist für den Schlaf-Wach-Zyklus verantwortlich und steuert die Aktivitätsrhythmen. Im synchronisierten Organismus ist die Tätigkeit dieser beiden Hauptoszillatoren so aneinander gekoppelt, daß z.B. Schlafdauer und -beginn von der Phasenlage des circadianen Rhythmus

der Körpertemperatur abhängen. Aufgabe der Hauptoszillatoren ist es also, rhythmische Umweltreize aufzunehmen und die Tätigkeit der untergeordneten Oszillatoren in den Organen und Zellen darauf abzustimmen. Hand in Hand damit geht eine Abstimmung der endogenen Rhythmen untereinander. Die Einordnung des Organismus in die Zeitstrukturen der Umwelt und die Koordination und Synchronisation endogener Rhythmen innerhalb des Organismus sind nur möglich, wenn die damit befaßten zentralnervösen Instanzen ordnungsgemäß funktionieren. Das Erlöschen der Funktionen der Hauptoszillatoren hat notwendigerweise auch eine Auflösung der Zeitstrukturen zur Folge.

Der Verlust der Abstimmung biologischer Rhythmen wird als Desynchronisation bezeichnet. Je nachdem, ob dabei die Abstimmung zwischen Umwelt- und Körperhythmen, oder ob Desynchronisation endogener Rhythmen untereinander betroffen sind, wird von exogener oder endogener Desynchronisation gesprochen. Jede Art von Desynchronisation bedeutet eine Funktionsbeeinträchtigung. In einer großen Zahl von Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß Krankheiten mit Desynchronisation biologischer Rhythmen in Verbindung stehen. Im Zusammenhang mit der gegenständlichen Problematik ist aber von besonderem Interesse, daß der Alterungsvorgang ebenfalls durch zunehmende Desynchronisationen gekennzeichnet ist. Dies betrifft sowohl die Tatsache von häufiger auftretenden spontanen endogenen Desynchronisationen als auch die bekannte Erfahrung, daß die Einordnung in das Zeitregime der Umwelt sich mit zunehmendem Alter verändert. Die Zeitstruktur des alten Menschen ist somit durch eine zunehmende Labilität und Fragilität charakterisiert. Wenn mit zunehmendem Alter die Desynchronisationstendenz zunimmt, so könnte der Eintritt des Todes mit einer gänzlichen und endgültigen

Desynchronisation in Übereinstimmung gebracht werden. Zu einer solchen gänzlichen Desynchronisation und dem Persistieren einzelner Rhythmizitäten in Organen, Zellen und subzellulären Strukturen, die jedoch jede geordnete Beziehung zueinander vermissen lassen, kommt es auch dann, wenn die Hauptoszillatoren im Hypothalamus ihre Funktionen einstellen. Damit wird im Falle des Hirntodes zweifelsohne zu rechnen sein. Das Erlöschen der Hirnfunktion bedeutet daher auch den Beginn einer irreversiblen Desynchronisation und die Auflösung der Zeitordnung im Organismus und bezüglich dessen Auflösung der Beziehungen zur Umwelt.

ZNS und Immunabwehr

Bis vor wenigen Jahren wurde allgemein die Auffassung akzeptiert, daß es sich bei der Immunabwehr um ein System handle, welches seine Funktionen ausschließlich auf der Ebene der Körperperipherie steuert, ohne das ZNS in Anspruch zu nehmen. Diese Auffassung wird heute zunehmend verlassen, weil in den letzten Jahren neue Erkenntnisse über die wechselseitige Abhängigkeit zwischen dem ZNS und dem Immunsystem gewonnen wurden^{5,6,7}. Diese Erkenntnisse bilden auch die Grundlage der Entwicklung von wissenschaftlichen Spezialgebieten wie der Psychoimmunologie oder Neuroimmunologie. Das Zentralnervensystem wirkt auf das Immunsystem über das vegetative Nervensystem und das endokrine System. Diese Tatsache weist dem Hypothalamus als Zentrum komplexer vegetativer Funktionen und der Steuerung von Hormonsekretionen auch eine Stellung bei der Beeinflussung von Immunabwehrvorgängen zu. Von einigen Neurotransmittern und Neuropeptiden sind immunmodulierende Funktionen bekannt. So hat z.B. Serotonin⁵ immunsuppressive Effekte auf zellulärer und

humoraler Ebene. Immunkompetente Zellen bilden Rezeptoren für Hormone, Neurotransmitter und Peptide. Das lymphoide Gewebe wird vom vegetativen Nervensystem innerviert. Nach dem derzeitigen Stand des Wissens dürfte besonders dem parasympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems eine immunmodulierende Rolle zukommen. Auf Lymphocyten, Monocyten und neutrophilen Granulocyten finden sich muskarinartige und nikotinartige Rezeptoren. Über die Rolle des sympathischen Nervensystems bei der Beeinflussung der Immunabwehrvorgänge existieren noch keine detaillierten Vorstellungen. Die Beeinflussung der Immunabwehrvorgänge durch das ZNS erfordert das Vorhandensein von Rückmeldungen vom Immunsystem zum ZNS. Solche Rückmeldungen könnten über Cytokine bewerkstelligt werden, so sind z.B. von einigen Interleukinen neuroendokrine Funktionen bekannt. Es wird zwar derzeit noch als unwahrscheinlich angenommen, daß das vegetative Nervensystem oder das endokrine System direkt die immunologische Spezifität beeinflussen⁶, es gilt hingegen als ziemlich sicher, daß die Intensität, Modalität, Kinetik und Lokalisation der Immunantworten durch das ZNS modifiziert werden. Jedenfalls ist festzuhalten, daß auch die optimalen Funktionen der lebensentscheidenden Immunabwehrvorgänge nicht unabhängig sind von der Tätigkeit des Gehirns, sondern daß vielmehr mit dem Aufhören der Hirnfunktion auch die Immunabwehrvorgänge eine wesentliche Beeinträchtigung erfahren.

Der Autor ist Dozent am Institut für medizinische Physiologie an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien und Leiter des Ludwig-Boltzmann-Institutes zur Erforschung physiologischer Rhythmen in Bad Tatzmannsdorf.

Referenzen

1. SCHANDRY, R.: Lehrbuch Psychophysiologie. 2. Auflage, Psychologie Verlags Union; München - Weinheim, 1989
2. AMELUNG, W. u. HILDEBRANDT, S. (Hrsg.): Balneologie und medizinische Klimatologie, Bd 1. Springer Verlag, Heidelberg, 1985
3. SCHMIDT R.F. u. THEWS, G.: Physiologie des Menschen, Springer Verlag, Heidelberg, 1990
4. WEVER, R. A.: The Circadian System of Man. Springer Verlag, New-York, Heidelberg, Berlin, 1979
5. NEVEN, P.J. u. LE MOAL, M.: Physiological basis for neuroimmunomodulation. *Fundam Clin Pharmacol* 4, 281, 1990
6. ROITT, J. et al: Immunology. 2nd Ed. Gower Medical Publishing, London, 1989
7. DANTZER, R. u. KELLY, K. W.: Stress und Immunity: An Integrated View of Relationships between the brain and the Immune System. *Life Sci.* 44, 1995, 1989