



Integrative Funktionen der ZNS

Kortex Aufbau Regionen

EEG / fMRI

circadiane Rhythmen

Lernen Gedächtnis

Emotion

Störungen der Funktion

Neurovegetative Regulation



Dieter Scheffner Fachzentrum für medizinische Hochschullehre und evidenzbasierte Ausbildungsforschung
Kompetenzbereich eLearning

Informationen zu Copyright und Urheberschutz in E-Learning Anwendungen

Autoren: J. Plener, K. Sostmann – Kompetenzbereich eLearning

Auszug aus den [Nutzungsbedingungen](#) von Blackboard:

§ 4

Pflichten der Nutzer

(5) Jede/r Nutzer/in ist verpflichtet, sämtliche gesetzliche Bestimmungen, insbesondere die Bestimmungen des Urheberrechts und des Datenschutzes einzuhalten.

(6) Jede/r Nutzer/in ist selbst dafür verantwortlich, dass die von ihm/ihr eingestellten Materialien keine Rechte Dritter verletzen und auch sonst nicht gegen rechtliche Vorschriften verstoßen, insbesondere nicht gegen urheberrechtliche, wettbewerbsrechtliche oder datenschutzrechtliche Vorschriften.²

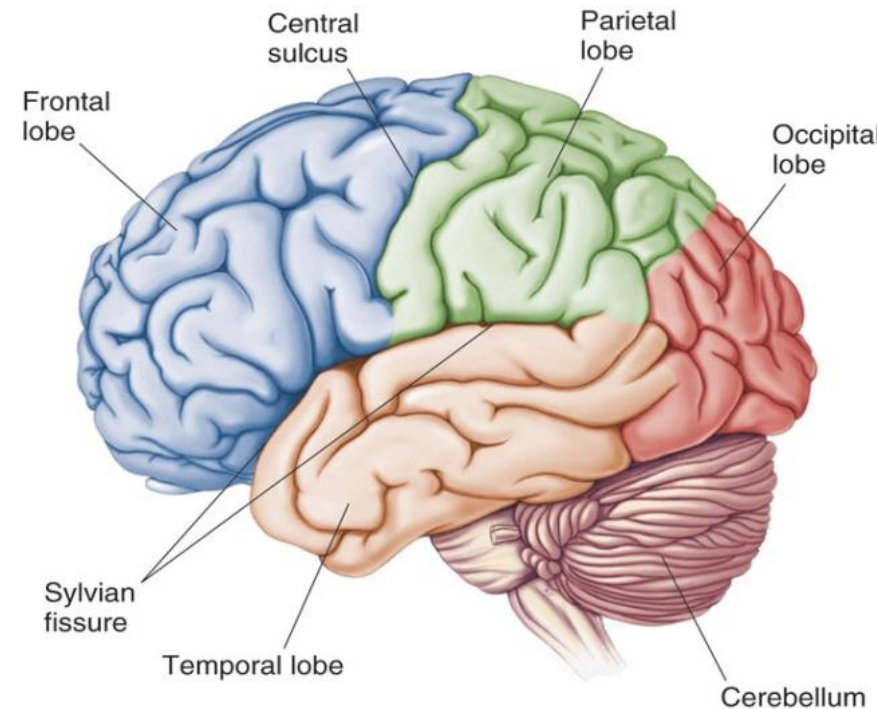
Dies gilt auch für Studierende, die Materialien aus der Lernplattform nur zum Zweck ihres Studiums nutzen und nicht anderweitig verbreiten dürfen.

Die gesamte Information zu Copyright und Urheberschutz des Blackboard betreffend ist zu finden unter

<http://elearning.charite.de/ressourcen/downloads/#c132356>

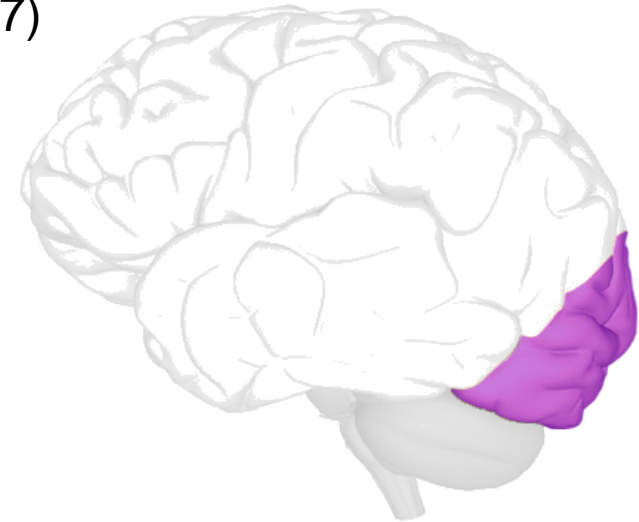
Funktion der menschlichen Großhirnrinde

- Schnelle Verarbeitung großer komplexer Datenmengen
- Multimodale, insbesondere sensorisch-motorische Integration
- Steuerung der bewussten Aufmerksamkeit
- Schnelles Erfassen der Verhaltensrelevanz von Sachverhalten
- Erzeugung einer syntaktischen Sprache
- Bewusste mittel- und langfristige Handlungsplanung
- Erzeugung bewusster Repräsentationen einschließlich der Ich-Zustände



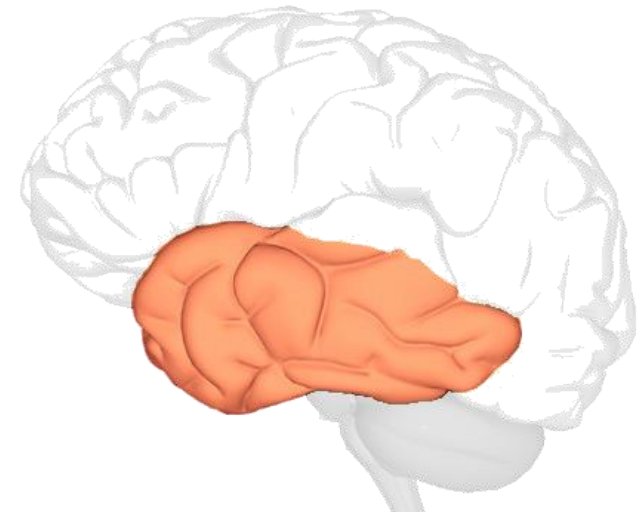
Hirnrindenfelder

Lobus occipitalis = Sehrinde (V1, Feld 17)



Lobus temporalis =

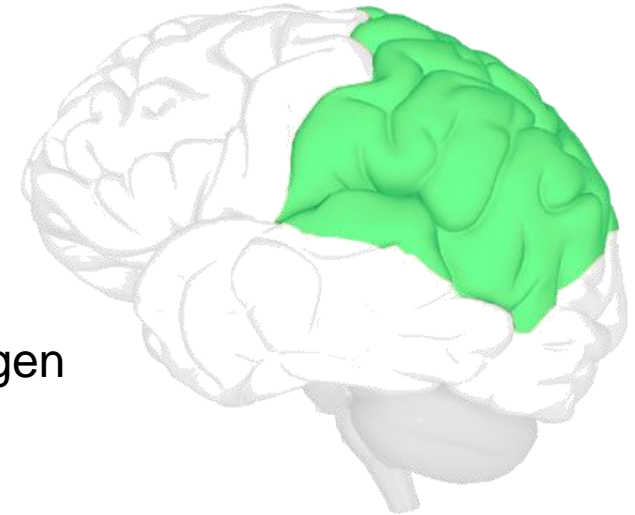
- Rolle für Emotionen,
- Wahrnehmung, Sprache,
- Gedächtnis, Musikverständnis,
- Aggressivität und Sexualverhalten



Hirnrindenfelder

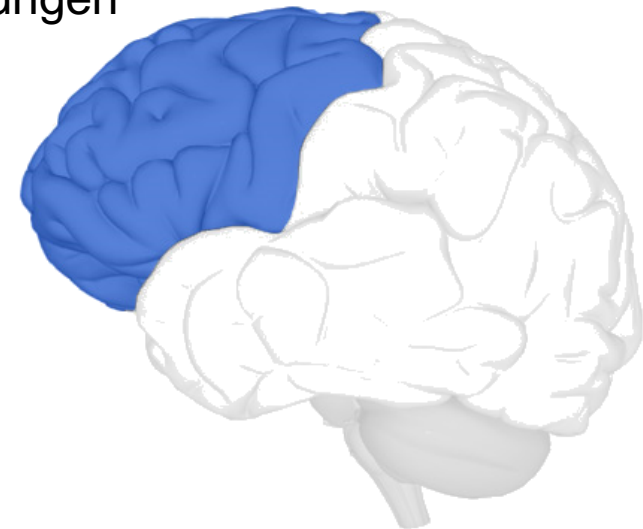
Lobus parietalis =

- Tasten, Schmecken,
- sensorische und räumliche Aufmerksamkeit, (Ausfall: Neglect)
- Schlüsselkomponente für Auge-Hand-Koordination und Armbewegungen
- Wernicke-Region (Wernicke Aphasie)



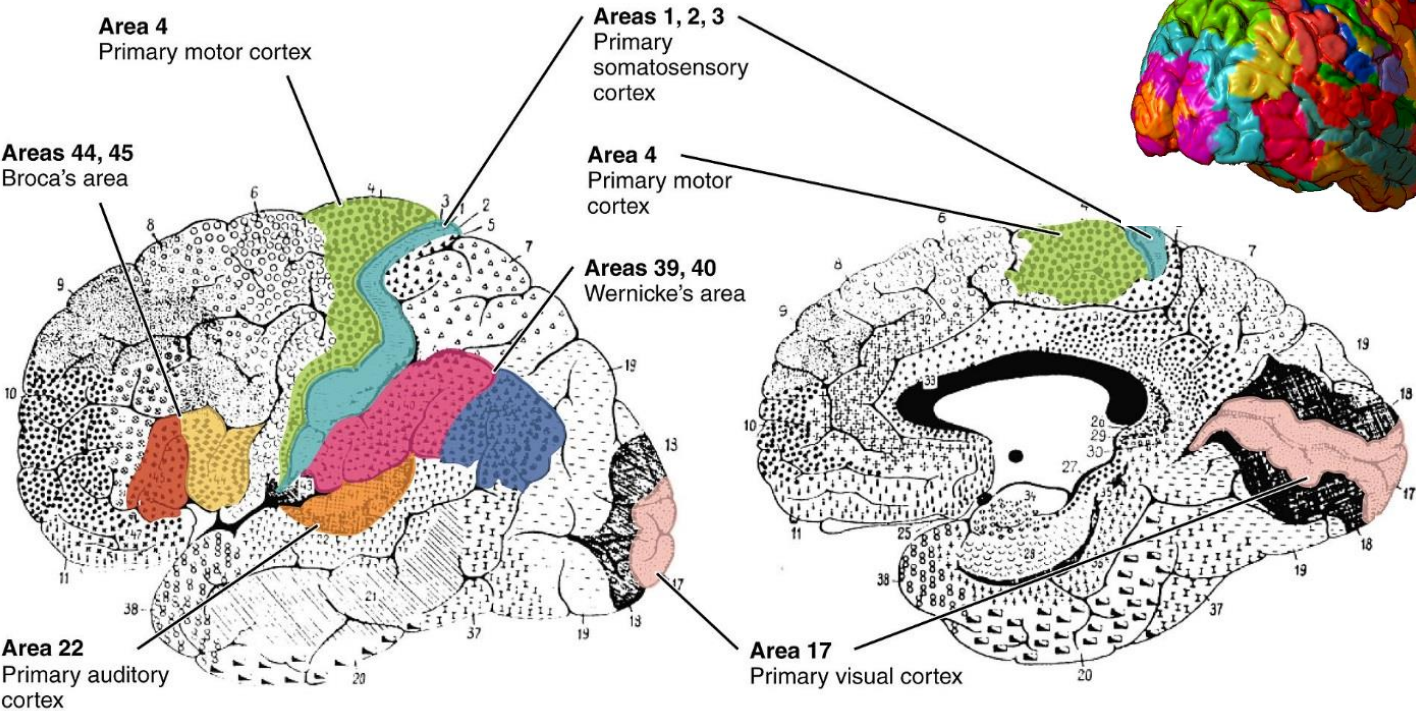
Lobus frontalis = Höhere kognitive Leistungen

- Problemlösungen
- Spontanität
- Arbeitsgedächtnis
- Sprache
- Motivation
- Entscheidungen
- Impulskontrolle
- Soziales und sexuelles Verhalten



Funktion der menschlichen Großhirnrinde

Broadmann Areale (Korbinian Broadmann, 1909) –
basiert auf Zytoarchitektonik (Nissl Färbung)
Unterschiede in der laminaren Aufbau
zT überlappt mit der funktionellen Aufteilung



Brodmann's cytoarchitectonic map (1909):
Lateral surface

Brodmann's cytoarchitectonic map (1909):
Medial surface

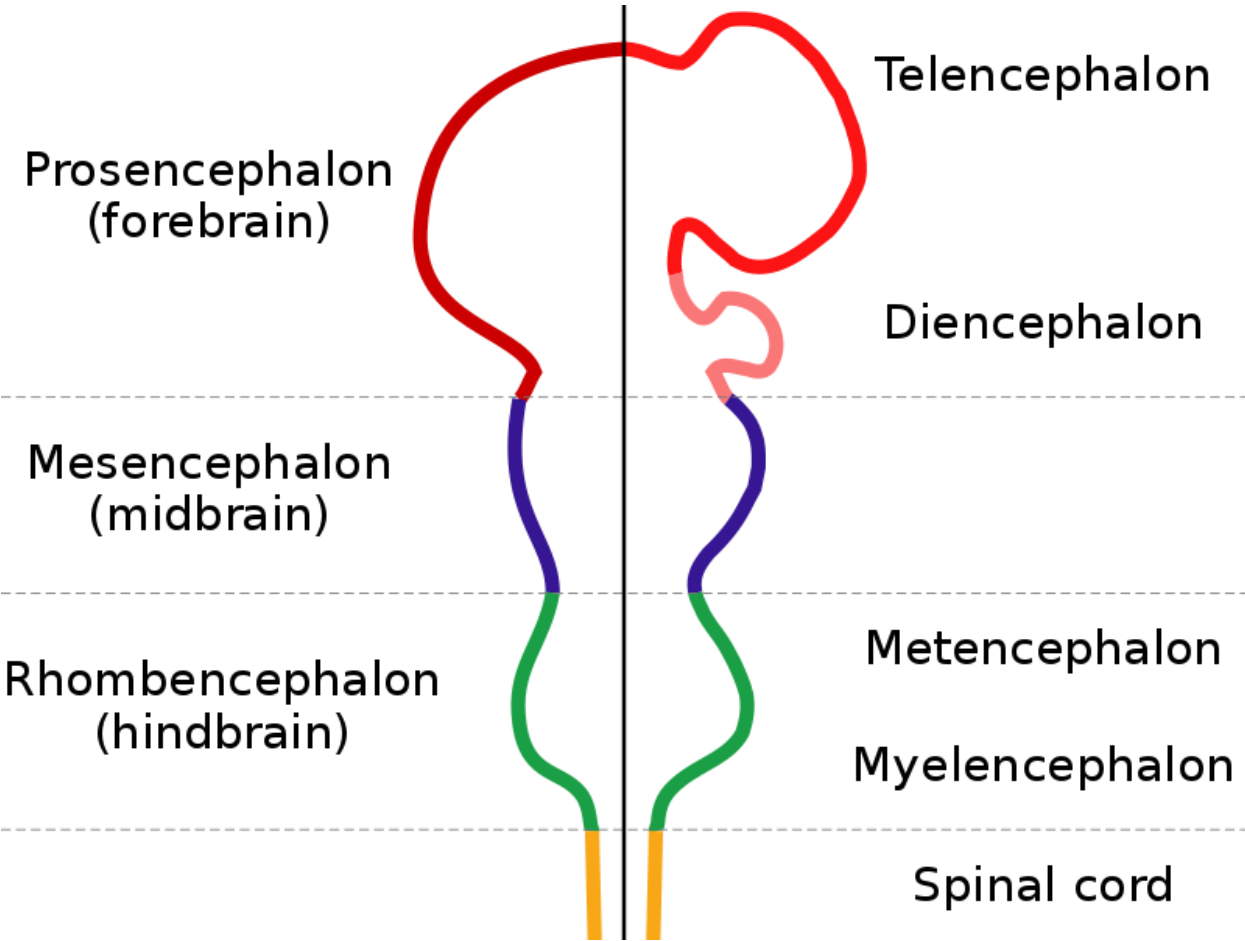
Entwicklung von Thalamus und Kortex

Thalamus ist die Schaltstelle für kortikale (sensorisch, motorisch, limbisch) Funktionen

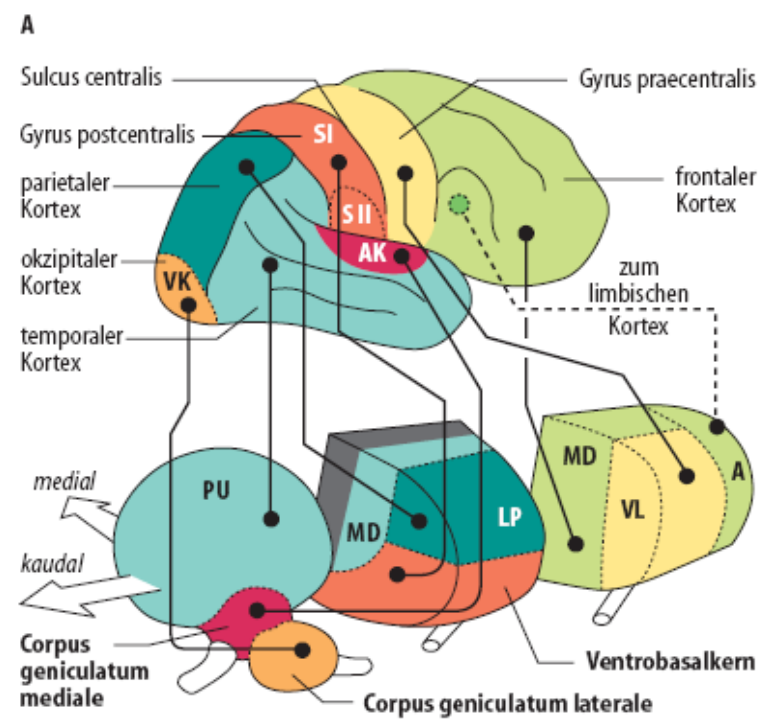
Spezifische und unspezifische Projektionen, relay und pacemaker



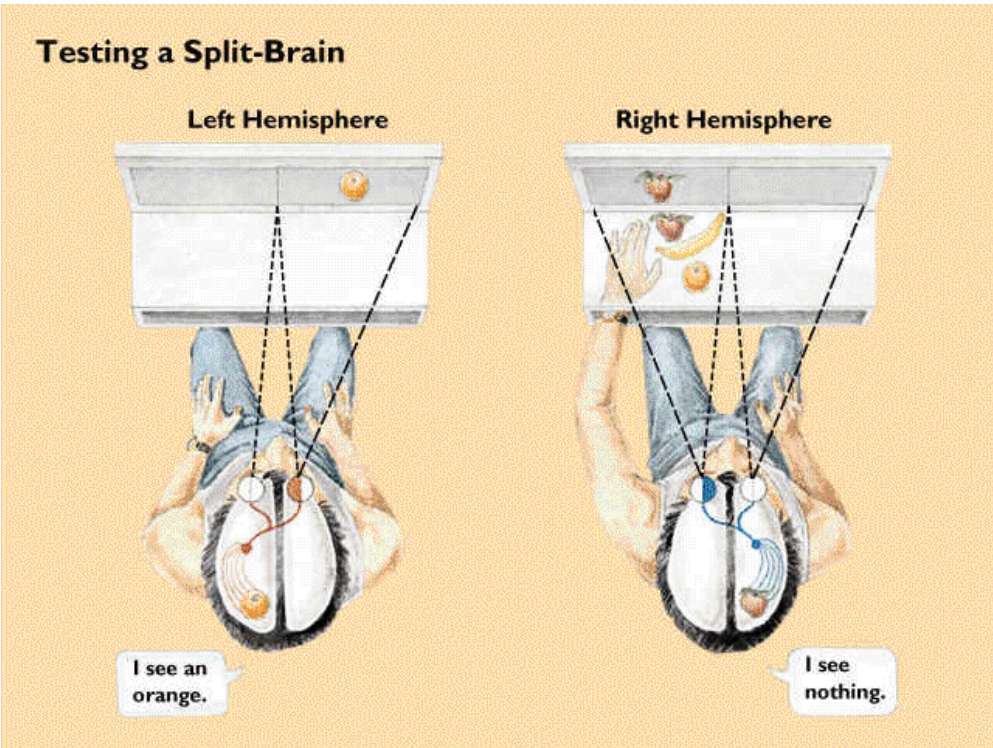
- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- LernenGedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation



- Parietaler Assoziationskortex
- Frontalkortex



- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- LernenGedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation



Erfolgt die Projektion des Wortes „Schlüssel“ über das linke Gesichtsfeld in die rechte Hemisphäre, so verneint der Patient, dieses Wort gesehen zu haben. Er ist aber daraufhin in der Lage, den Schlüssel, von dem er keine Kenntnis hat, mit der linken Hand unter einem Verdeck aus mehreren anderen Gegenständen herauszusuchen.

Wird entsprechend im linken Gesichtsfeld ein emotionell erregendes Bild dargeboten, erfolgen eindeutige emotionelle Reaktionen. Der Patient kann aber nicht sagen, wodurch sie ausgelöst wurden.

Hemisphärenunterschiede

Linke Hemisphäre	Rechte Hemisphäre
verbal	non-verbal / visuell-räumlich
dominierende Rolle beim Spracherwerb	dominierende Rolle bei Entwicklung Raumsinn
Planung der Willkürmotorik	non-verbale Kommunikation
sprachliches Bewusstsein	situationsadäquate Verarbeitung non-verbaler Signale wie emotionelle Vertrautheit, Mimik, Gestik, intentionale Sprachmodulation /Musikerleben
zeitlich/ deduktiv	räumlich/ intuitiv
Intellekt ("Intelligenz") Wissenschaft / Denken / Selbstreflexion Rational	Intuition / Empathie Kunst / Gefühle / Musik / Humor emotional / motivational

Wada-test,
Halbseitige temporäre Narkose einer Gehirnhälfte (Amobarbital Kanüle durch carotis interna) zum Testen der Sprachlokalization

Allgemeiner Aufbau cerebraler Kortex

(Isokortex – Allokokortex: Archikortex/Paläokortex)

Archikortex – nur dreischichtige Aufbau (Hippocampus)

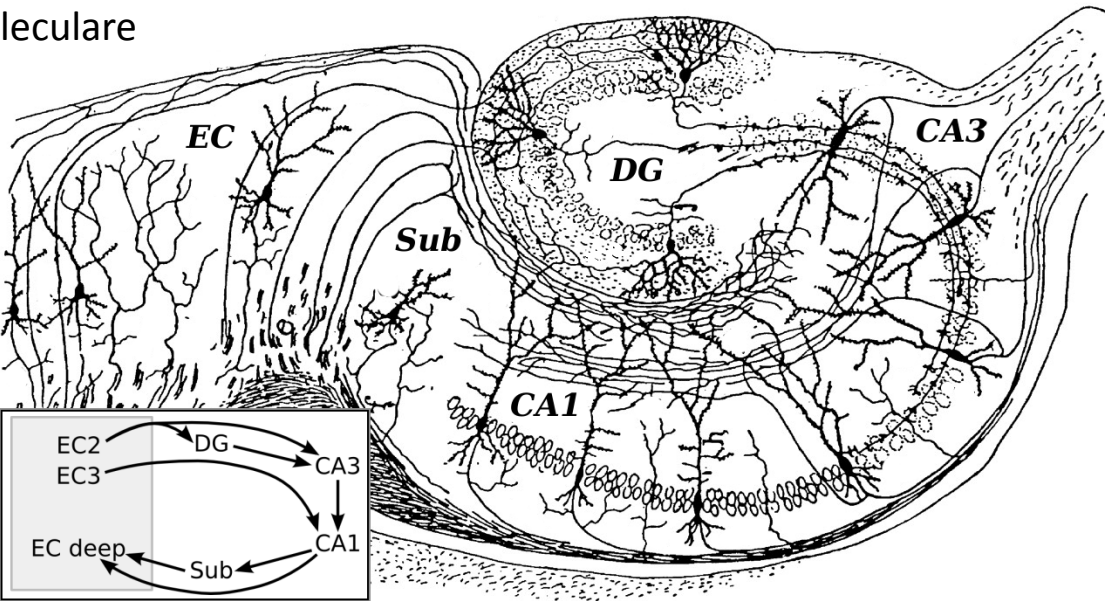
Paleokortex – weniger als 6 (4) Schichten (Piriform Kortex)

Phylogenetisch urtümliche Kortexaufbau,

Involviert in Riechsinn, Gedächtnis, räumliche Orientation

Gyrus dentatus (DG) und
Cornu ammonis (CA)

- str.oriens
- str.pyramidale
- str.radiatum
- str.lacunosum moleculare

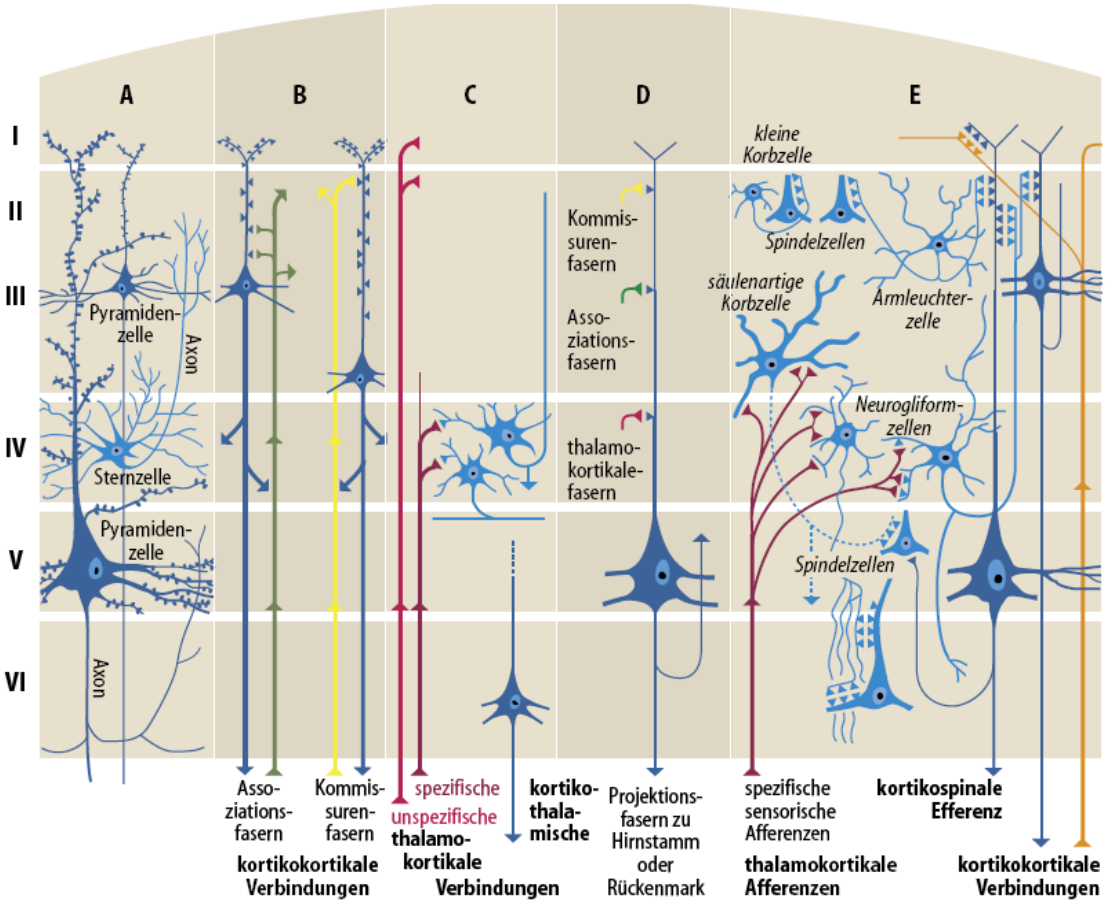


Allgemeiner Aufbau cerebraler Kortex

(Isokortex – Allokokortex: Archikortex/Paläokortex)

Laminae:

- 1. Molecularis
- 1. granularis externa
- 1. pyramidalis externa
- 1. granularis interna
- 1. pyramidalis interna
- 1. multiformis



NB: cholinerg, NAerg, 5HTerg Fasern in I. mol.

Allgemeiner Aufbau cerebraler Kortex

(Isokortex – Allocortex: Archikortex/Paläokortex)

I und II (ganz außen):

hierher führen:

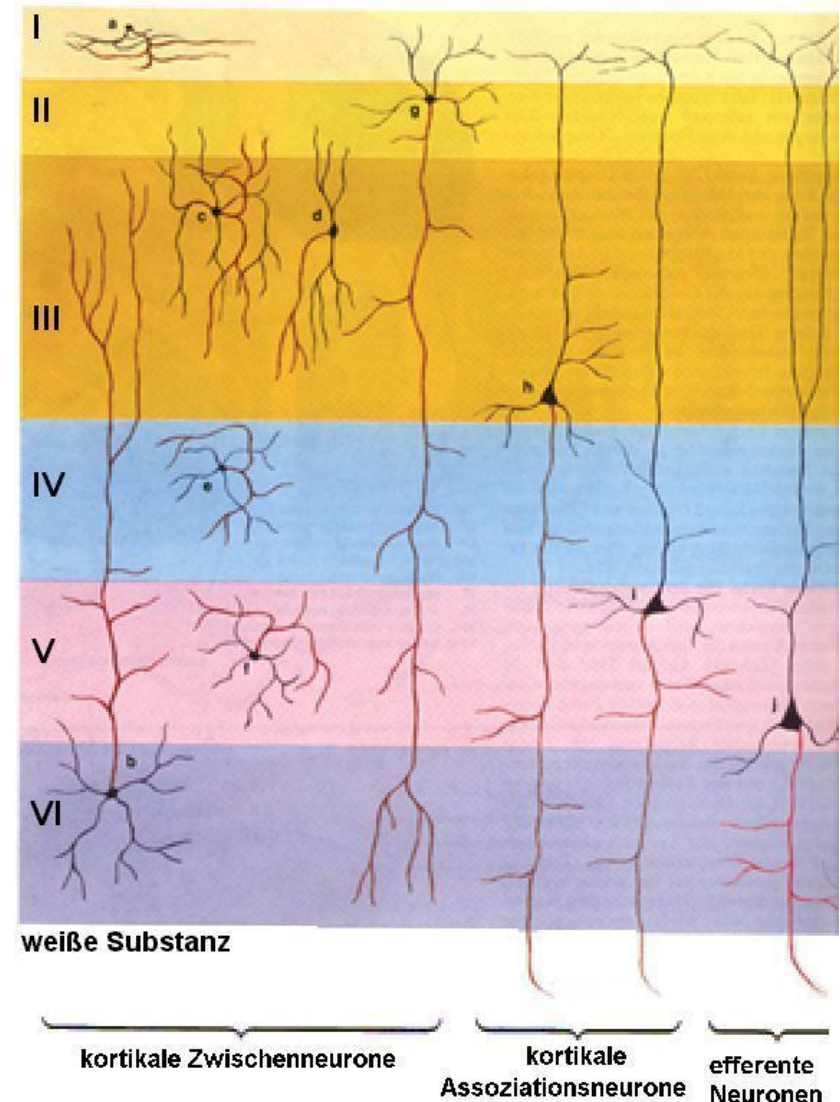
Assoziationsfasern aus
anderen kortikalen
Regionen

Kommissurenfasern aus
der gegenüberliegenden
Hemisphäre,

**unspezifische,
thalamische** Fasern.

I: wenige Neurone

II: Sternzellen, kleine
Pyramidenzellen



Allgemeiner Aufbau cerebraler Kortex

(Isokortex – Allocortex: Archikortex/Paläokortex)

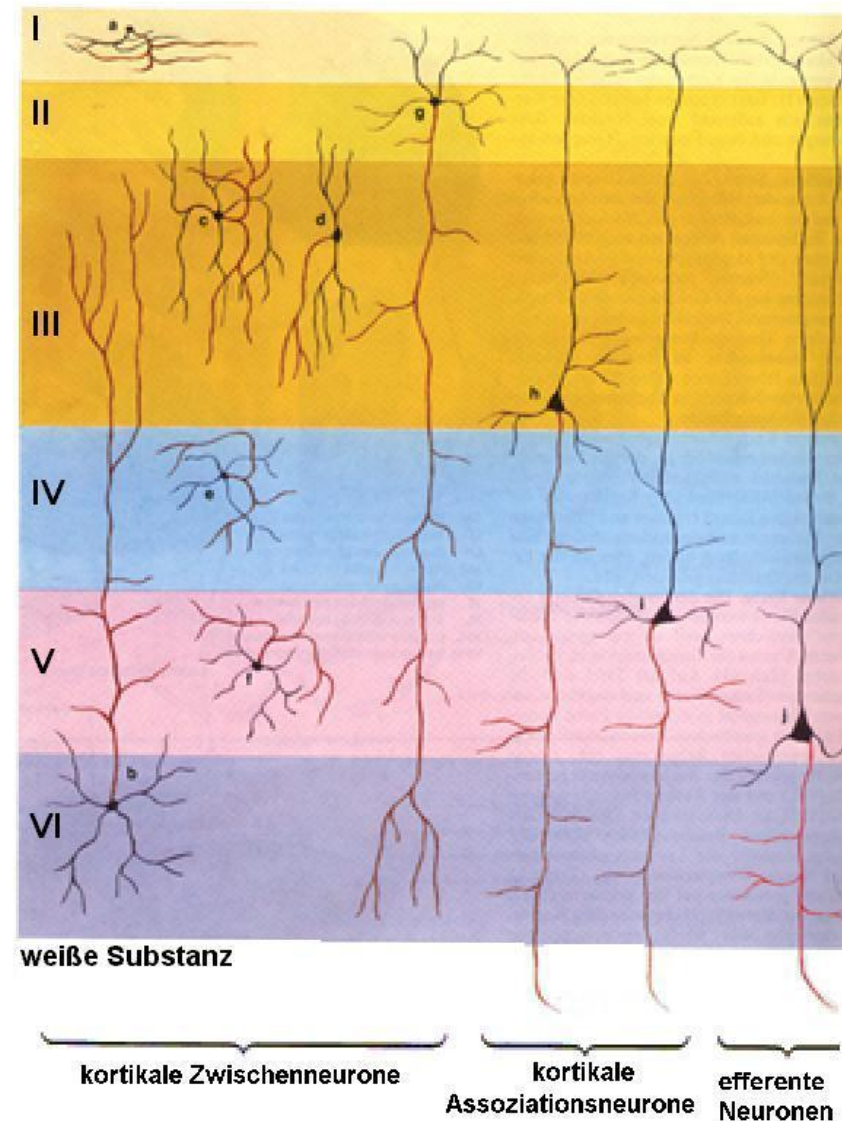
III, und IV (Mitte):

hierher führen vor allem die

**spezifischen
thalamischen Fasern**
aus den
Sinnessystemen.

III: kleine – mittelgroße
Pyramidenzellen
Kortikokortikale
Verbindungen

IV: viele Sternzellen
kleine Pyramidenzellen



Allgemeiner Aufbau cerebraler Kortex

(Isokortex – Allocortex: Archikortex/Paläokortex)

Schicht V und VI

(am Übergang zur weißen Substanz):

Ausgangsschichten

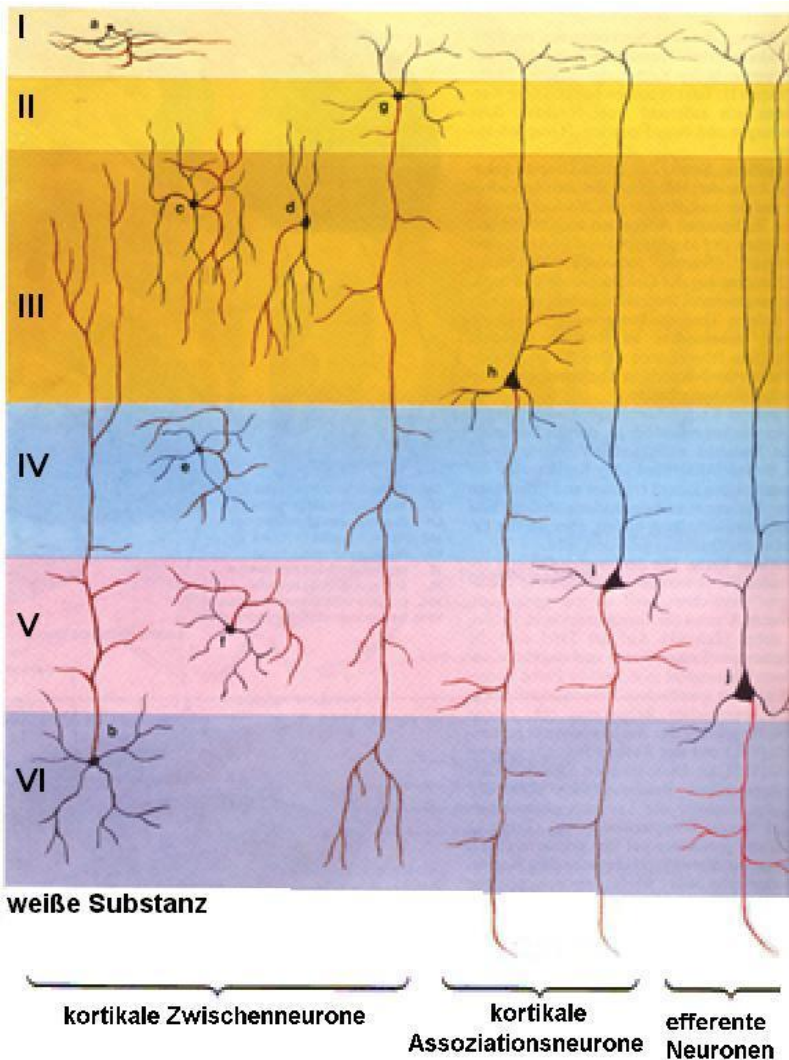
hier liegen vor allem
efferente Fasern

(im Gegensatz zu den
Schichten I - IV, die primär
Afferenzen empfangen)

große Pyramidenzellen

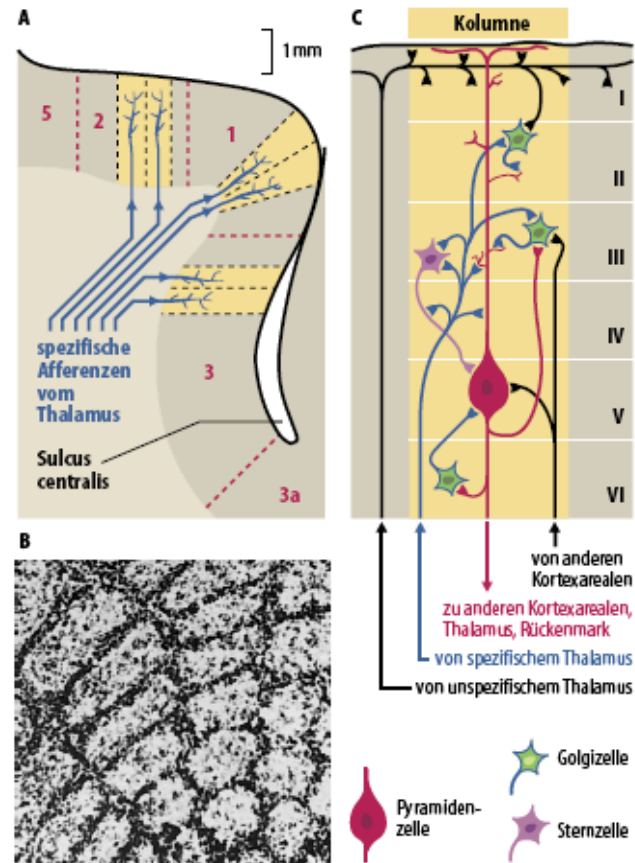
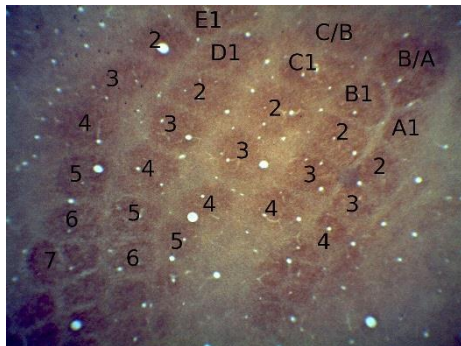
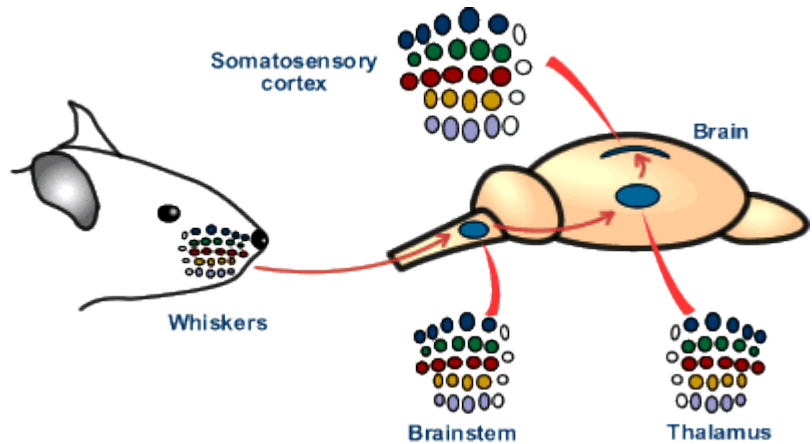
V: viele große Pyramidenzellen
kortikospinal

VI: einige große Pyramidenzellen
kortikothalamisch



Thalamus und Somatosensorischer Kortex

- Beim Ausfall – taktile Agnosie
- Aufbau von Kolumnen (Funktionelle Einheit)
- 200 – 800 µm erstreckt über alle 6 Schichten
- Ort (Rezeptivfeld) und submodalitätsspezifisch (zB. Meissner oder Merckell Zell)
- Dynamische Aufbau – Lernen oder Schädigungbedingte Reorganisation
- Umfeldhemmung für Kontrastverschärfung



Thalamus und visueller Kortex

Gleicher Organisationsprinzip

Kortikaler Kolumnen

Abwechselnd linkes und
rechtes Auge

Jede Kolumne reagiert nur
auf eine bestimmte
Balkenausrichtung auf dem
rezeptiven Feld

Benachbarte Kolumnen
haben ähnliche Orientierung

Über mehrer Kolumnen
hinweg findet eine
vollständige Drehung statt

Farbe wird getrennt in
"Blobs" ausgewertet

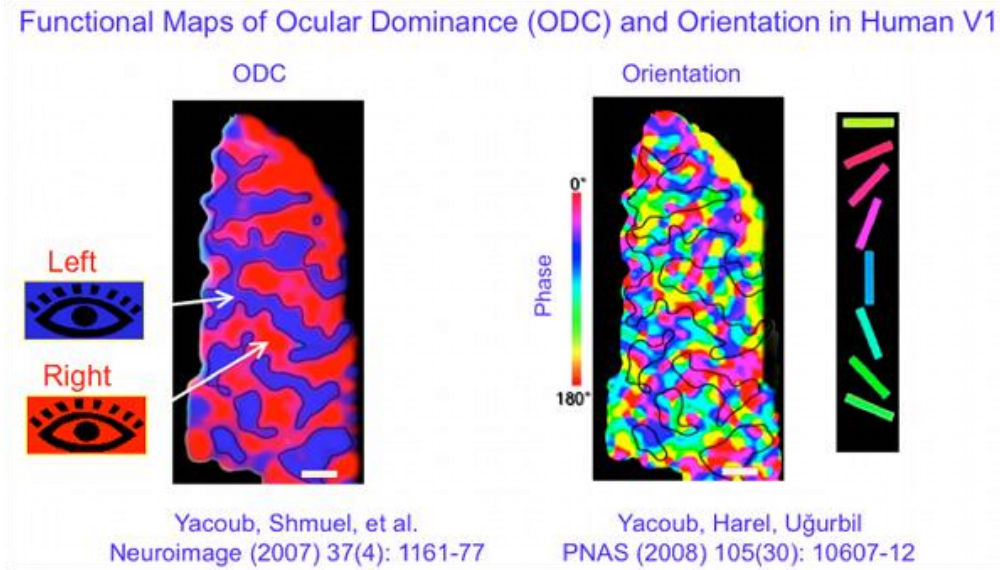
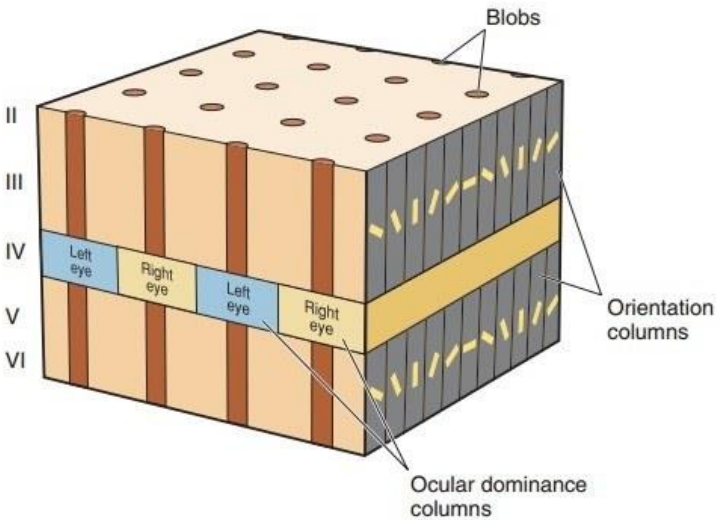


FIGURE 10.26

A cortical module. Each cortical module contains ocular dominance columns, orientation columns, and cytochrome oxidase blobs to fully analyze a portion of the visual field. The idealized cube shown here differs from the actual arrangement, which is not as regular or orderly.



Durchblutung des Gehirns

- ~20% des Sauerstoffverbrauchs bei nur 2% des Gesamtgewichts
- Ruheblutfluss - 50 ml/min/100g (15% des HMGV)
- VO_2 - 3.5 ml/min/100g
- Hirndurchblutung kann um das 4-fache gesteigert werden
- Blutfluss der grauen Substanz 6x größer als der der weißen Substanz
- Gehirn sehr empfindlich gegenüber Ischämie
- Hypoxietoleranz beim Neugeborenen

Neurovaskuläre Kopplung – aktivitätsabhängige Veränderung der lokalen Durchblutung - Funktionelle Hyperämie

Durch Freisetzung lokaler Faktoren wird arterioler and kapillärer Widerstand geregelt:

Adenosin, Prostaglandine, Eicosanoide, Kalium, Nitrogenmonoxid, CO_2 , Laktat und myogener Kontrolle

Geringe VNS Einfluß

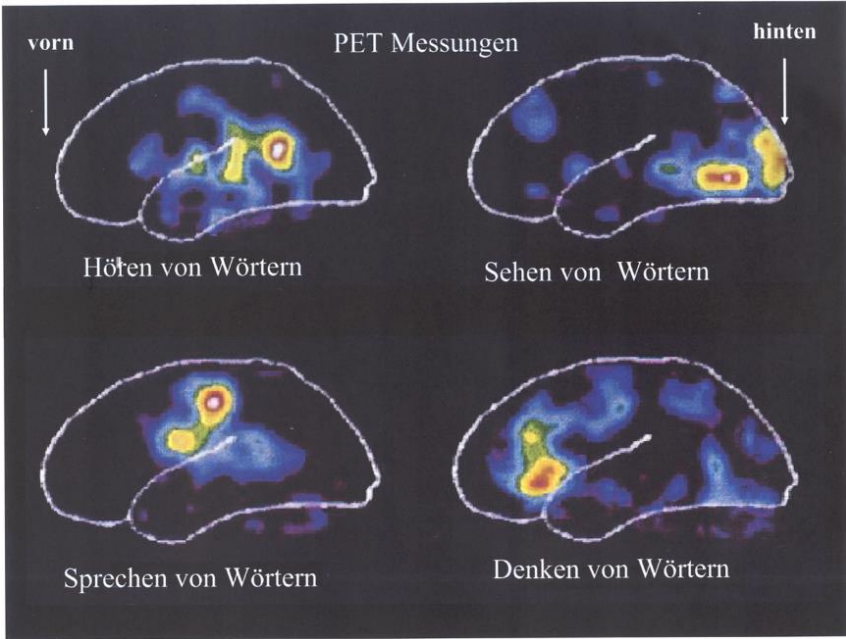
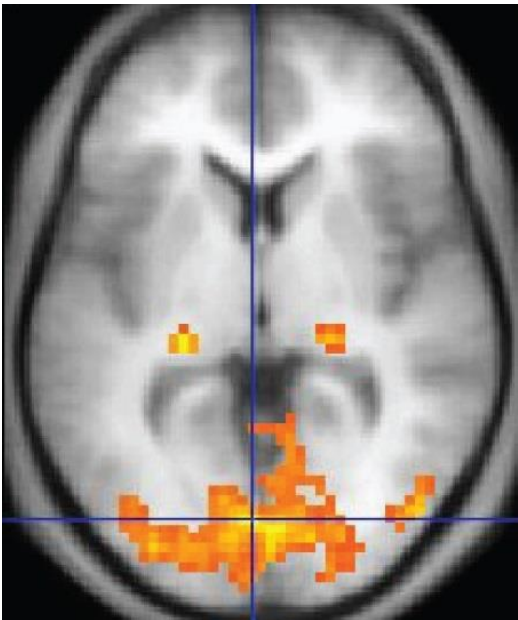
- Autoregulationsbereich wird durch chronische arterielle Hypertension und durch sympathische Stimulation nach rechts verschoben
- maximale sympathische Stimulation reduziert die Durchblutung um 5-10%
- Parasympathische Stimulation verursacht eine milde Vasodilatation

Registrierung Kortikaler Aktivität durch Veränderung der Blutfluß

Funktional MRI – Blutflussveränderungen durch Gehirnaktivität Hemoglobin hat unterschiedliche magnetische Eigenschaften als oxy oder deoxyhemoglobin (OGAWA, SEIJI (1990))
blood-oxygen-level dependent (BOLD) Kontrast

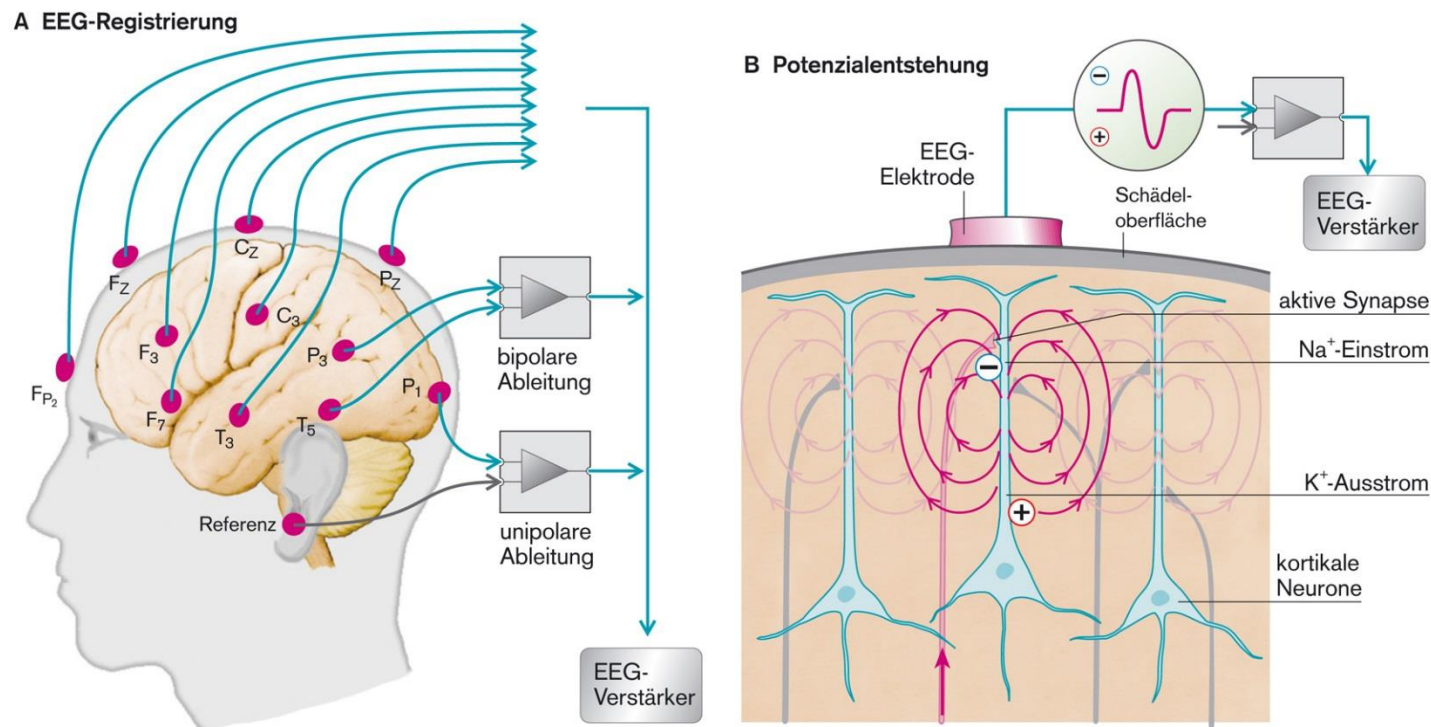
FDG- PET (Positron-emission tomography) – Aufnahme von radioaktiven (F18) fluorodeoxyglucose in aktiven Hirnregionen

NIRS (Nahinfrarotspektroskopie) –Absorptionseigenschaften von oxy oder deoxyhemoglobin sind unterschiedlich



EEG - Kortikale Elektrische Aktivität und Registrierung (Berger, 1929)

Synchronisierte lokale Veränderungen großer Neuronpopulationen
Gegeneinander (Bipolar) oder gegen Referenz (Unipolar) gemessen
Spontan, Stimulus induziert (visuell, akustisch) oder Kognitiv bedingt
(Bereitschaft u. Erwartungspotenziale)



EEG - Synchronisierung spontaner Aktivität



- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- LernenGedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation

Korreliert mit lokal FP Veränderungen (excitatory, inhibitory, APs).

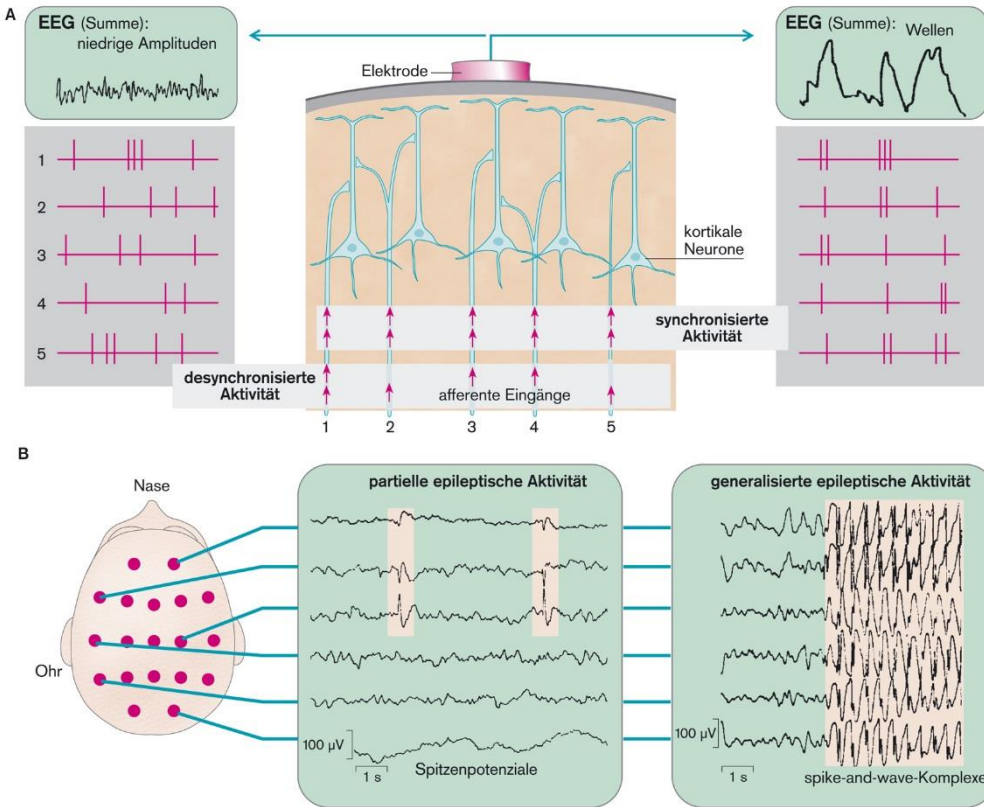
Amplitude wächst mit Synchronisation

Pathologische EEG-Muster

Epilepsy, focal oder generalisiert – Lokalisation, Prediktion

Gute zeitliche, schlechte räumliche Auflösung

MS – Verlangsamung induzierter Potentialen durch Demyelinisierung



EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

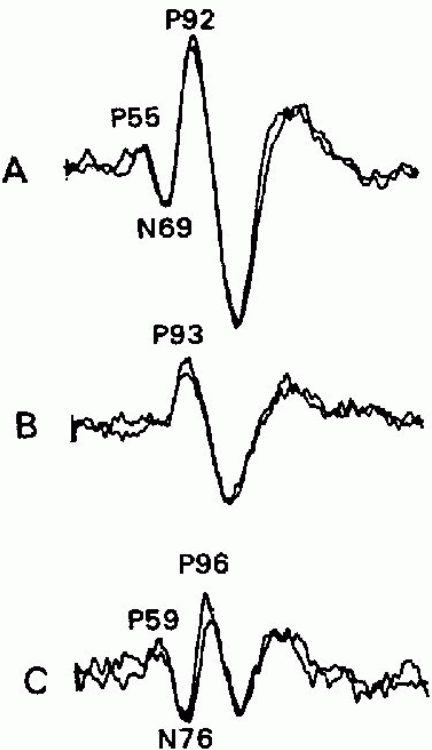
Ereigniskorrelierte Potentiale

Spontan –

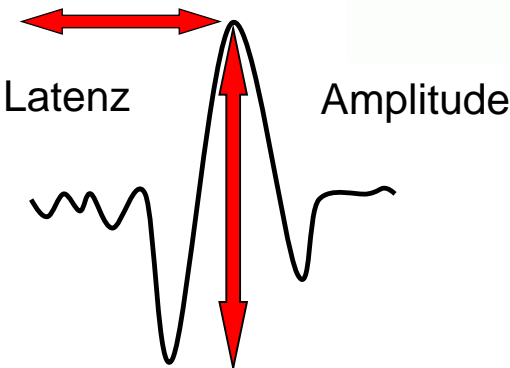
Bereitschaftspotenzial – Bewegungsplanung in SMA
~ hundert ms vor der Bewegung
Erwartungspotenzial – bei konditionierten Reizen

Evoziert –

haptisch, akustisch, visuell
Kleine Amplituden – muss gemittelt werden
Kann zB für Fortschreiten der Demyelinisierung
genutzt werden



Primärantwort: von Reiz-
parametern abhängig
Sekundärantwort: abhängig
vom Wachheitsgrad,
Aufmerksamkeit, Motivation,
Emotion, Reizbedeutung

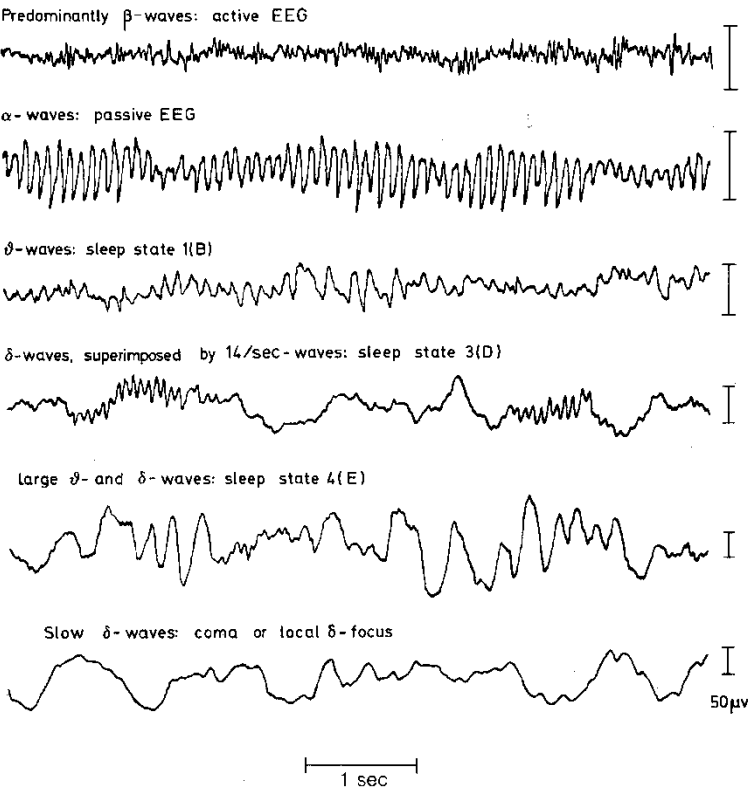


EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität



- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- LernenGedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation

mentale Wachheit /zerebrale Aktivität:



beta: 13 - 30 Hz

alpha: 8-13 Hz

theta: 4 - 8 Hz

delta: 0.5- 4 Hz



gamma-Rhythmus

Gammarhythmen (30-80 Hz) treten in aufmerksamen Wachzustand und im REM auf. Reiten auf depolarisierenden Anteilen der theta/deltawellen. Durch Interneurone local im Kortex/Hippocampus generiert.

EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität



Integrative Funktionen
der ZNS

Kortex Aufbau

EEG / fMRI

Schlaf/Rhythmen

Lernen Gedächtnis

Emotion

Störungen

Neurovegetative
Regulation

Wach

Alpha – (8-13 Hz, 100 μ V) Wach mit geschlossenen Augen, thalamische / neokortikale Schrittmacher

Beta – (14-30 Hz, 20 μ V)
Aufmerksamkeit, kognitive Aufgaben

Gamma – (30-80 Hz) Explorativ, Lernen und Kognitive Prozesse, “Binding”
Septal/ hippocampal Schrittmacher
Mechanismen (“nested” in theta Rhythm)

Schlaf

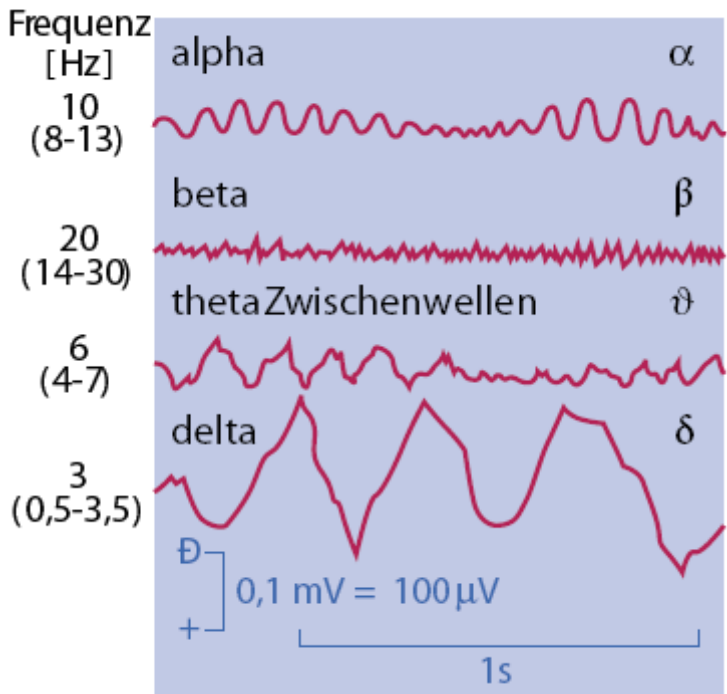
Theta –(4-7 Hz) Schlafphase I (II)

Delta –(0.5-4 Hz) Schlafphase III/IV

Langsam, hochsynchronisiert,
Schrittmacher in Thalamus

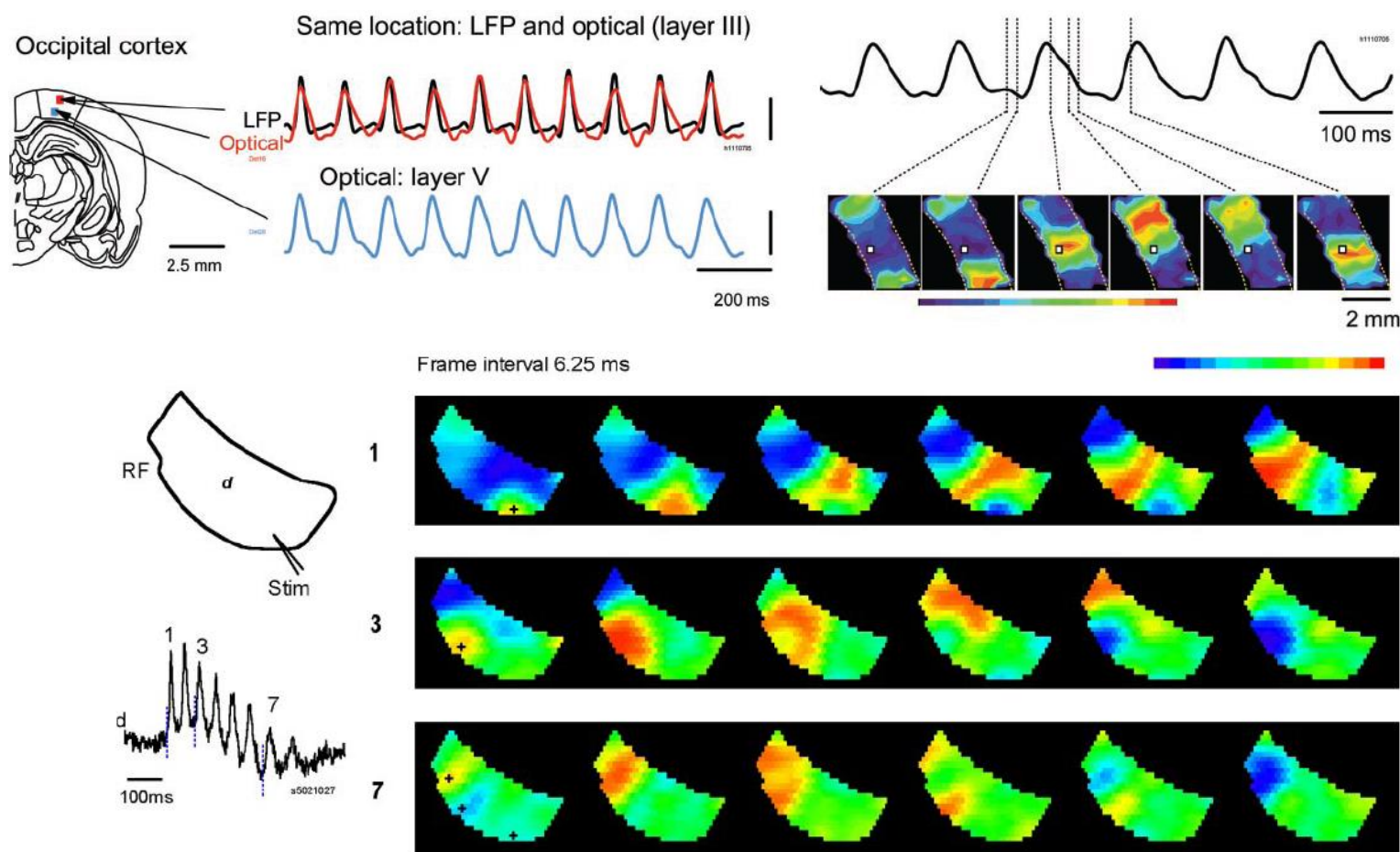
Hochfrequente Entladungen: Sharp wave ripple complexes

Schlaf, Gedächtniskonsolidation



Gamma Oscillationen (30-80 Hz)

Generiert durch lokale Netzwerke von exzitatorischen Pyramidal und perisomatischen inhibitorischen Korbzellen
Wach und aufmerksam während kognitiven und explorativen Aufgaben



Hochfrequente lokale Oszillationen Sharp Wave - Ripple complexes

100 – 200 Hz (HFO – 200-500 Hz), hippocampus,
parahippocampal Region

Sharp wave getriggert von CA3, "ripple" Entladungen in CA1-
Entorhinal Kortex

SPWs Häufigkeiten:

during slow wave sleep, awake immobility, drinking, eating,
face washing, and grooming. (Buzsaki, 1989).

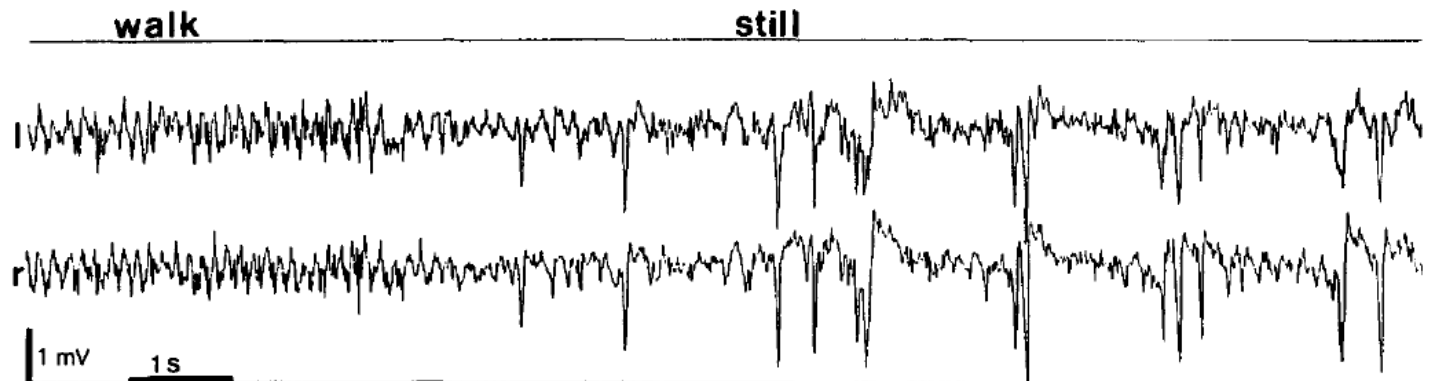


Fig. 1. EEG recorded from the stratum radiatum of the left (l) and right (r) CA1 region of the hippocampus during walk-immobility (still) transition. Note regular theta waves during walking and large monophasic SPWs during immobility. Note also the bilaterally synchronous nature of SPWs.

Vom Nutzen der Rhythmen: Hippocampal “place cells”



Integrative Funktionen
der ZNS

Kortex Aufbau

EEG / fMRI

Schlaf/Rhythmen

Lernen Gedächtnis

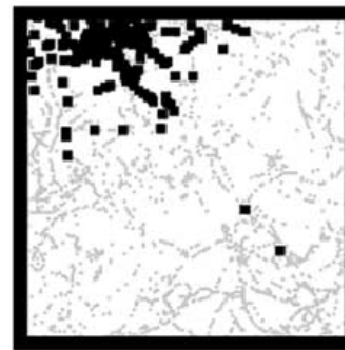
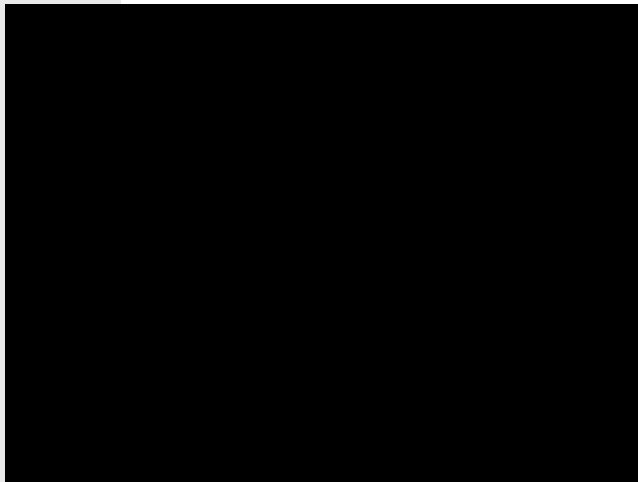
Emotion

Störungen

Neurovegetative
Regulation

1. Meiste Pyramidalzellen im Hippocampus haben “place fields”
2. Place fields sind an visuellen Reizen/Objekten gebunden
3. Place fields bleiben stabil erhalten solange die Umgebung konstant bleibt
4. Einzelne Lokationen haben spezifische “Zellen”
5. Die gleiche Zelle kann weitere “place fields” haben in einer neuen Umgebung

A



Vom Nutzen der Rhythmen: Hippocampal “place cells”

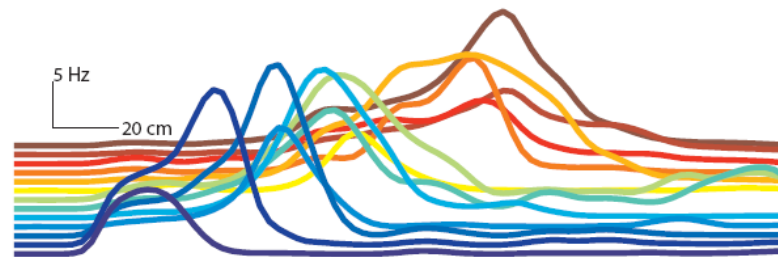
Erkundung der Umgebung – exploration Hippokampus (theta und gamma Oscillationen).

Place Zellen werden auf einer Route entlang in einer bestimmten Reihenfolge Aktiviert.
Routenrepresentation - Melodie

Nach der Exploration – Wechsel von gamma zum SPW-R

Vorwärts und Rückwärts abspielen von place field Sequenzen während SPW-Rs in wachen Tieren.

place field sequence



sample forward events



sample reverse events



EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

α - Rhythmus

α - waves: passive EEG



- Induktion: Augen zu, wach, entspannt
- sinusoidale Kurven, 8-13 Hz
- große Amplituden
- spindelförmige Amplitudenmodulation
- occipitales Maximum
- intraindividuelle Variation der alpha-Frequenz ist unter gleichen Bedingungen sehr gering
- interindividuelle Variation der alpha-Frequenz
- Quelle: Kortex, Thalamus

EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

β -Rhythmus

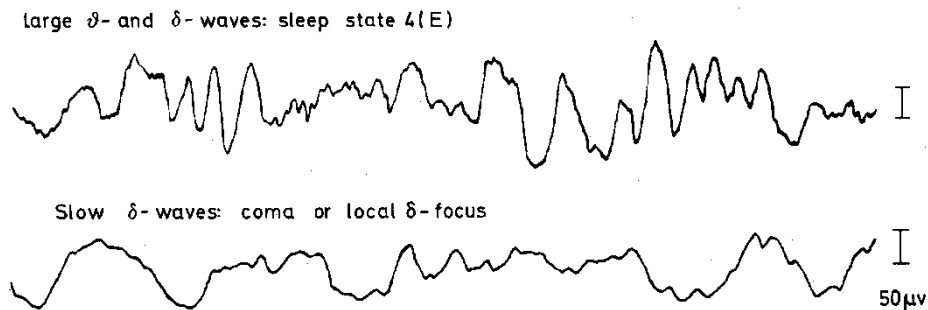
Predominantly β -waves: active EEG



- Induktion: Augen auf (alpha-Block),
- mentale Aktivität, desynchronisation
- unregelmäßige Kurven, 13-30 Hz
- kleine Amplituden
- spindelförmige Amplitudenmodulation
- fronto-präzentrales Maximum
- Quelle: Kortex, (Thalamus)

EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

θ - und Δ -Rhythmus



- großamplitudige, unregelmäßige Wellen
- delta: 0.5-4 Hz (Quelle: Thalamus, Cortex);
- theta: 4-8 Hz (Septum \rightarrow Hippocampus)
- bei Gesunden: nur im Schlaf
- pathologisch:
 - cerebrale Ischämie
 - Läsion
 - Hirnödem
 - Koma
 - Intoxikation

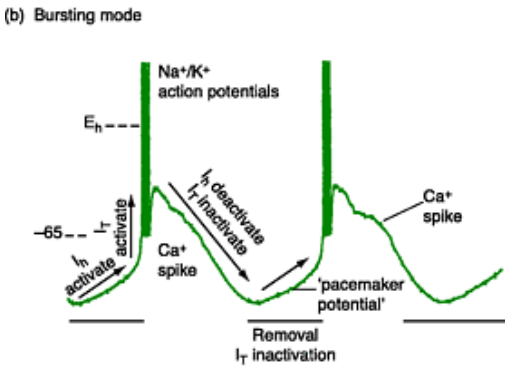
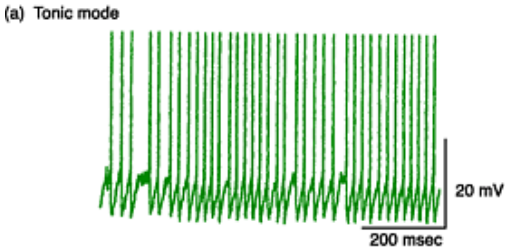
EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

Zwei thalamische Funktionsmodi der Relaykerne:

- 1. Depolarisiert durch aufsteigende Aktivierung von Retikulariskernen – tonisch aktiv
- 2. Hyperpolarisiert in Abwesenheit von Retikularisaktivierung – spontane rhythmische Burstgeneration

* I_h ist verantwortlich für spontane Oszillationen

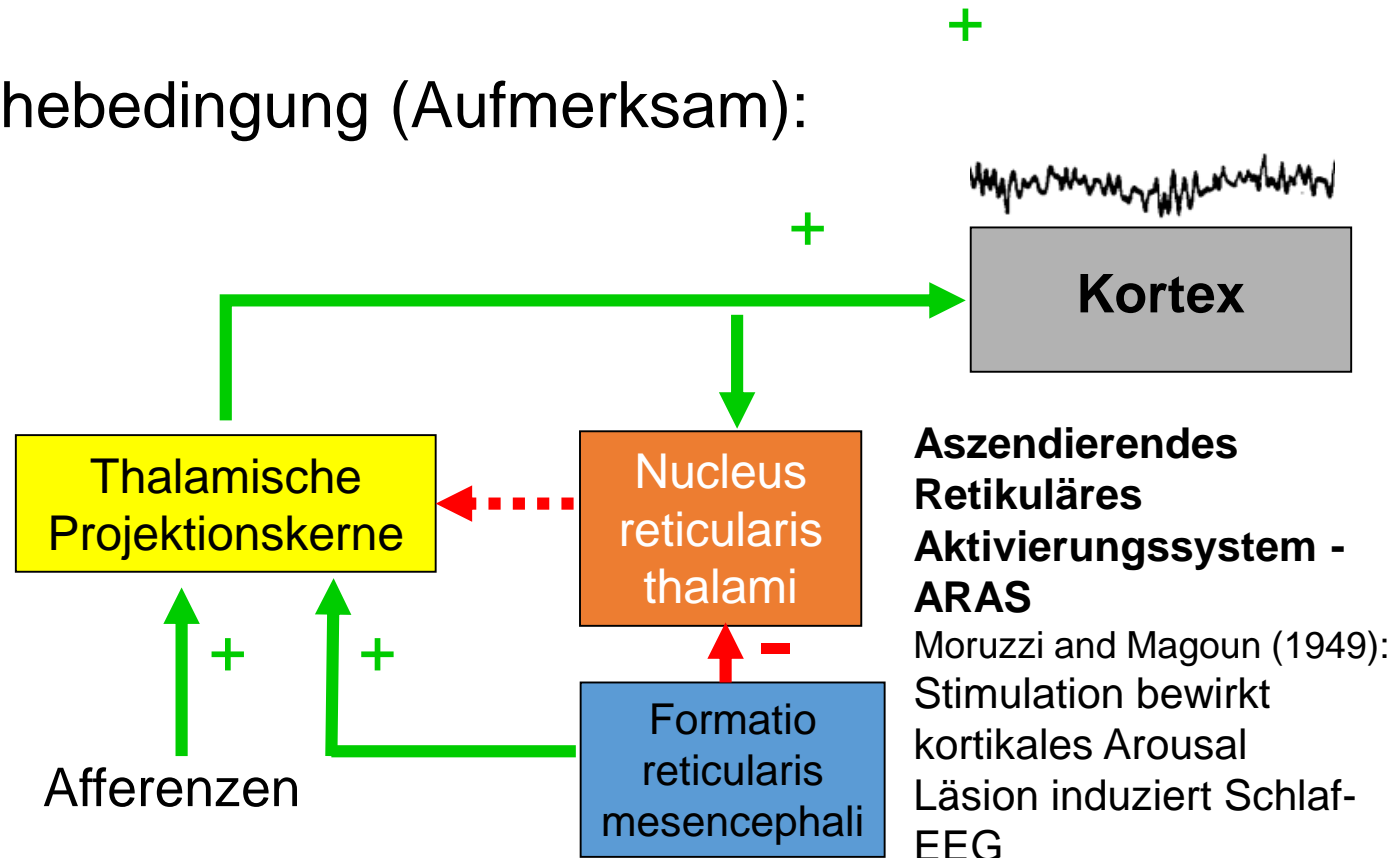
Kalziumkanal vom T-Typ (Schwelle: -65 mV) ist verantwortlich für die Generierung der gruppierten Entladungen



EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

Formatio reticularis inhibiert Nucleus reticularis thalami und
erregt thalamische Projektionskerne.
Schalt(relay)funktion von Thalamus begünstigt

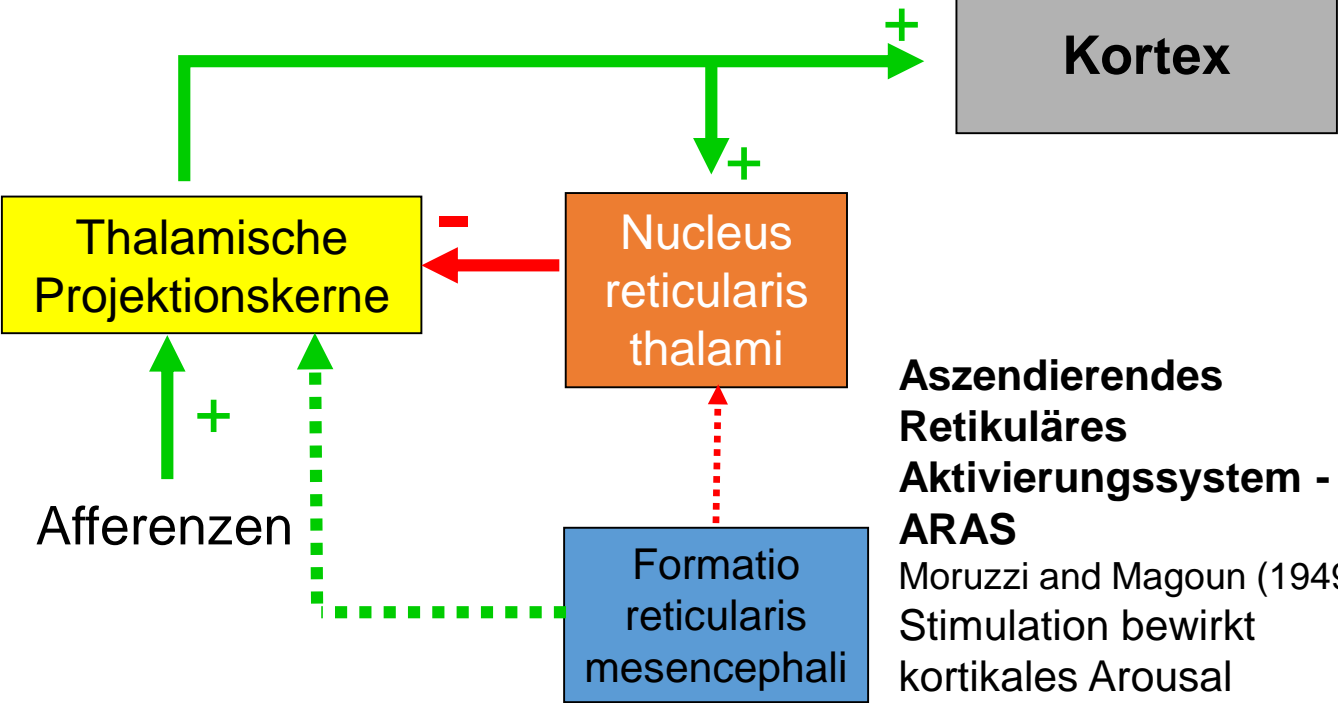
Ruhebedingung (Aufmerksam):



EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

Formatio reticularis inaktiv, Nucleus reticularis thalami hyperpolarisiert thalamische Projektionskerne.
Spontane Pacemakerfunktion von Thalamus begünstigt

Ruhebedingung (relaxiert):



Aszendierendes Retikuläres Aktivierungssystem - ARAS
Moruzzi and Magoun (1949):
Stimulation bewirkt kortikales Arousal
Läsion induziert Schlaf-EEG



- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- LernenGedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation

Zyrkadian Rhythmen, Schlaf



**Integrative Funktionen
der ZNS**

Kortex Aufbau

EEG / fMRI

Schlaf/Rhythmen

Lernen Gedächtnis

Emotion

Störungen

**Neurovegetative
Regulation**



Integrative Funktionen
der ZNS

Kortex Aufbau

EEG / fMRI

Schlaf/Rhythmen

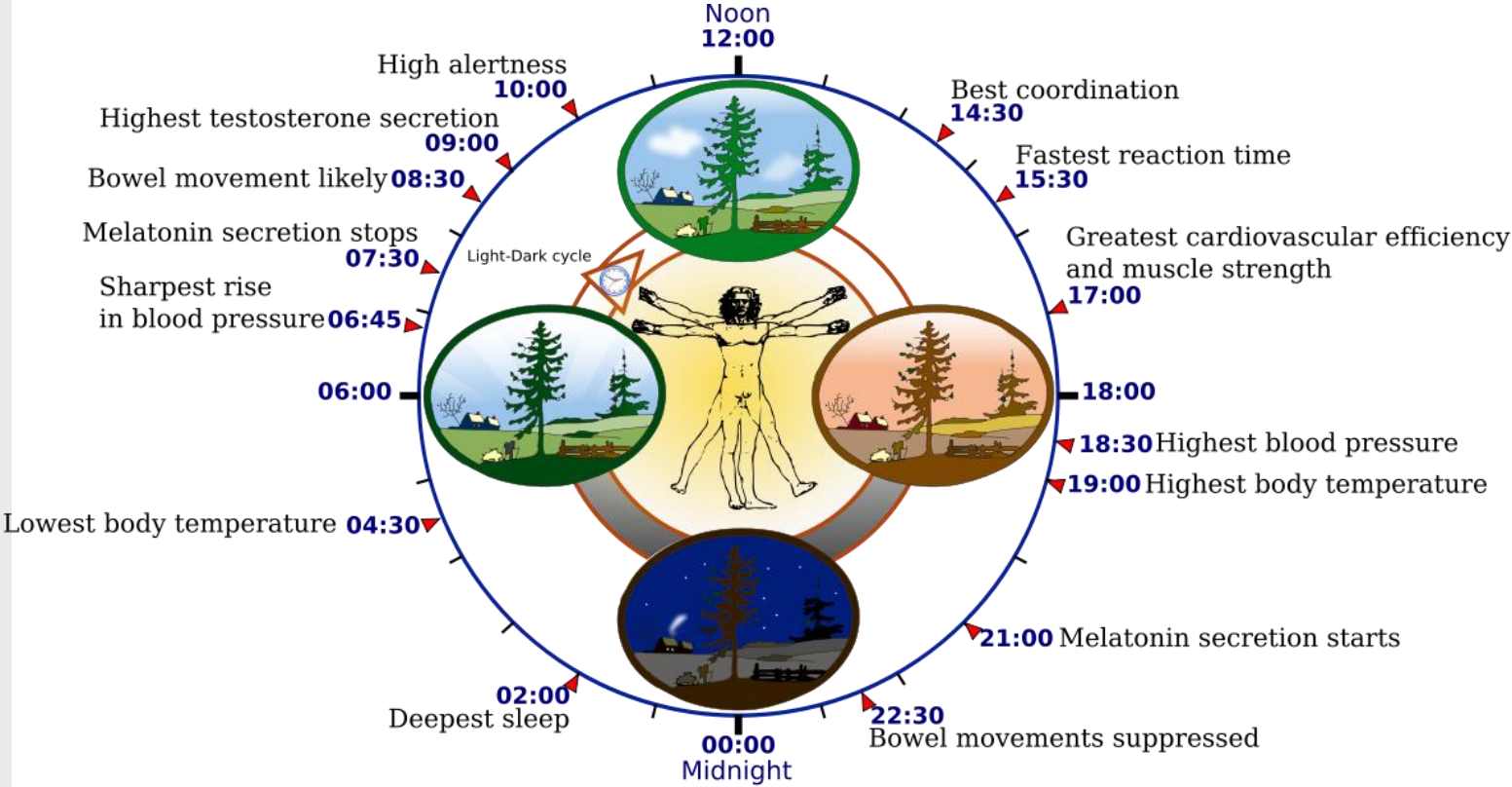
LernenGedächtnis

Emotion

Störungen

Neurovegetative
Regulation

Zyrkadian Rhythmen, Schlaf



Zyrkadian Rhythmen, Schlaf Oszillatoren im Organismus

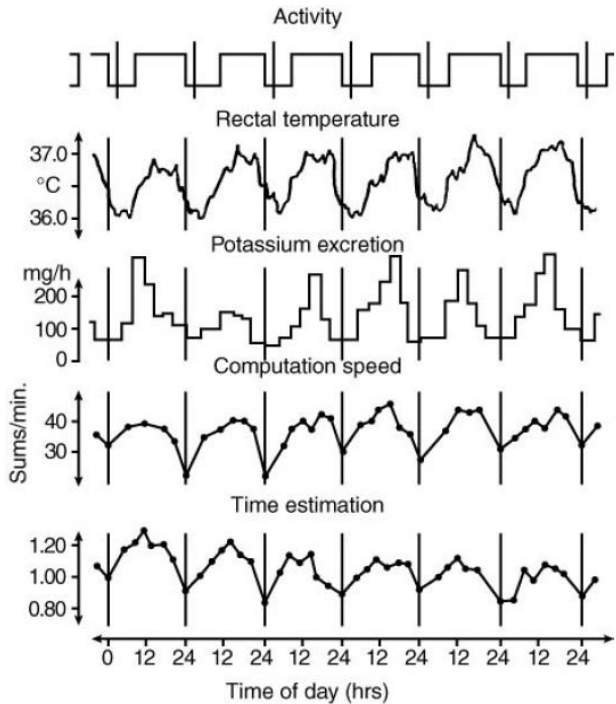
Schnelle zB. Atmungszentren, Kreislauf

Langsame, zyrkadiane Rhythmen der
physiologischen Aktivität –

zB Hormonell:

- Melatonin (schlaffördernd): erreicht Maximum zwischen 2-3 Uhr und Minimum zu Mittag
- Cortisol (Stresshormon): erreicht Maximum zwischen 7-8 Uhr und Minimum um Mitternacht

Mehrere Oszillatoren, angesteuert von
Zeitgebern (etwa 10 % Spielraum)



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur erreichen ihr Minimum in den frühen Morgenstunden und Maximum am späten Nachmittag.

Mentale Prozesse: tageszeitliche Schwankungen, z.B. Reaktionszeit am späten Nachmittag am schnellsten. Unfälle: Tagesgipfel 5 Uhr morgens

Schlafphasen

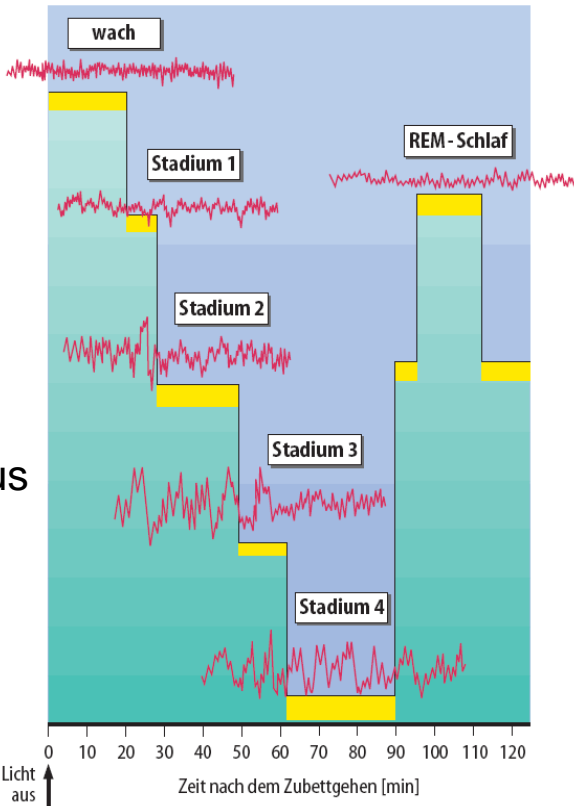
‘Slow wave’ -(orthodox)- Schlaf

Parasympathischer Übergewicht,
Cholinerg/Monoaminerg tonus niedriger als in Wachzustand, verminderte Hirndurchblutung, Muskeltonus anwesend

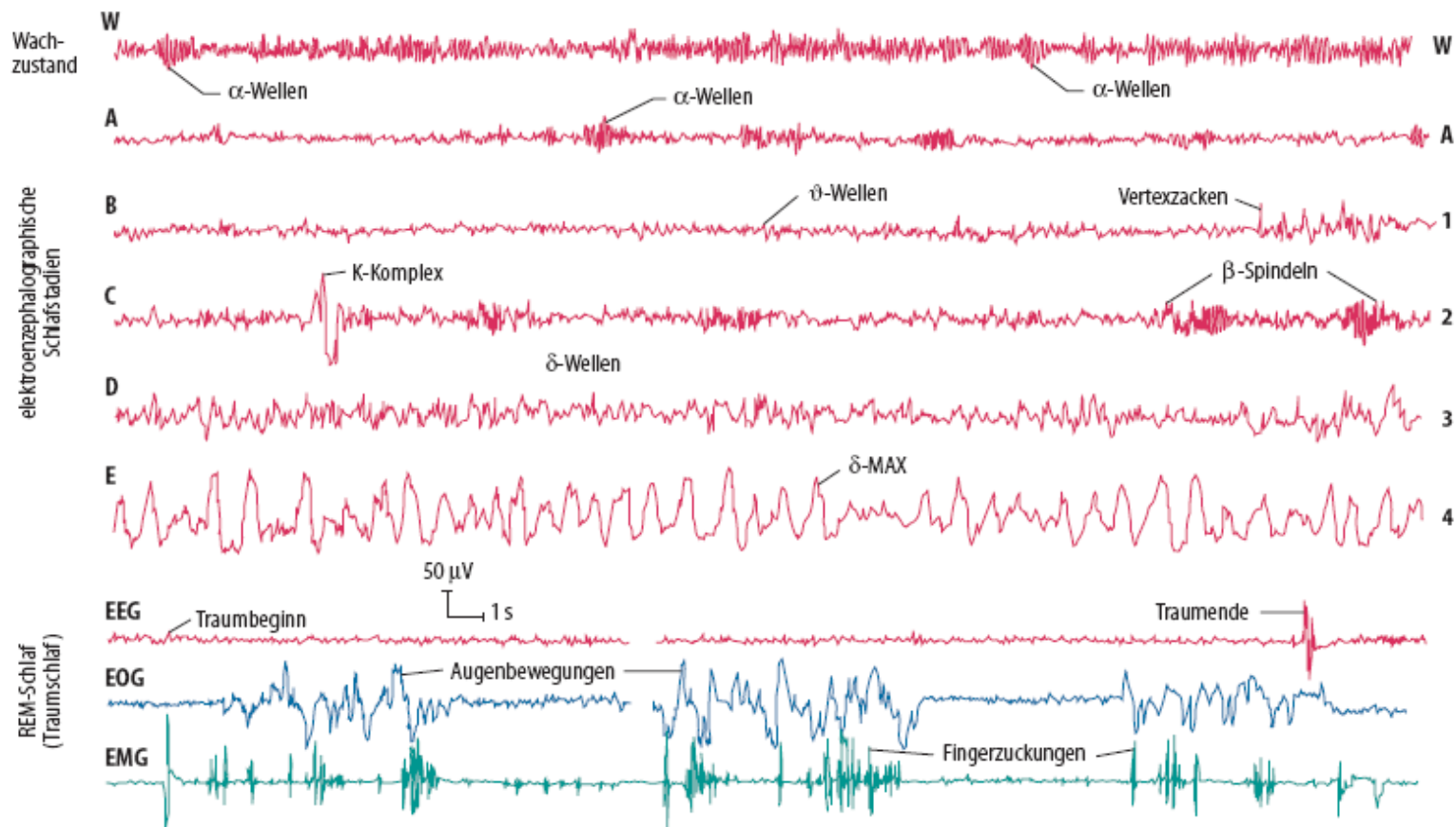
- Übergangsphase: kurz, verschwinden von α , kleine β und θ
- Schlafspindeln, K-Komplexe –nach zB akustischen Reiz
- K-Komplexe, θ und δ ,
- δ –Wellen hoher Amplitude

REM-(paradox)-Schlaf: α und β Wellen

Traumschlaf (nicht ausschliesslich), Cholinerg Tonus hoch, Monoaminerg niedrig, Muskeltonus verschwindet (bis auf Augenmuskeln), Hirndurchblutung steigt. On-zellen in pontiner Cholinerg Kerngebieten, OFF-zellen Locus Coeruleus



EEG während Wachzustand und einzelner Schlafphasen



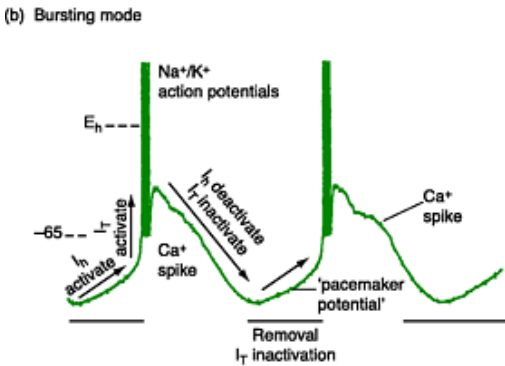
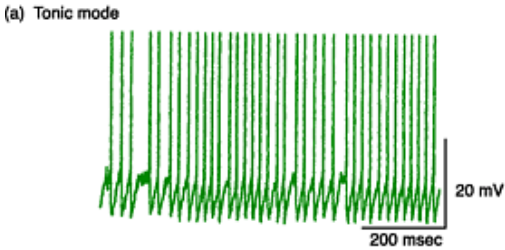
EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

Zwei thalamische Funktionsmodi der Relaykerne:

- 1. Depolarisiert durch aufsteigende Aktivierung von Retikulariskernen – tonisch aktiv
- 2. Hyperpolarisiert in Abwesenheit von Retikularisaktivierung – spontane rhythmische Burstgeneration

* I_h ist verantwortlich für spontane Oszillationen

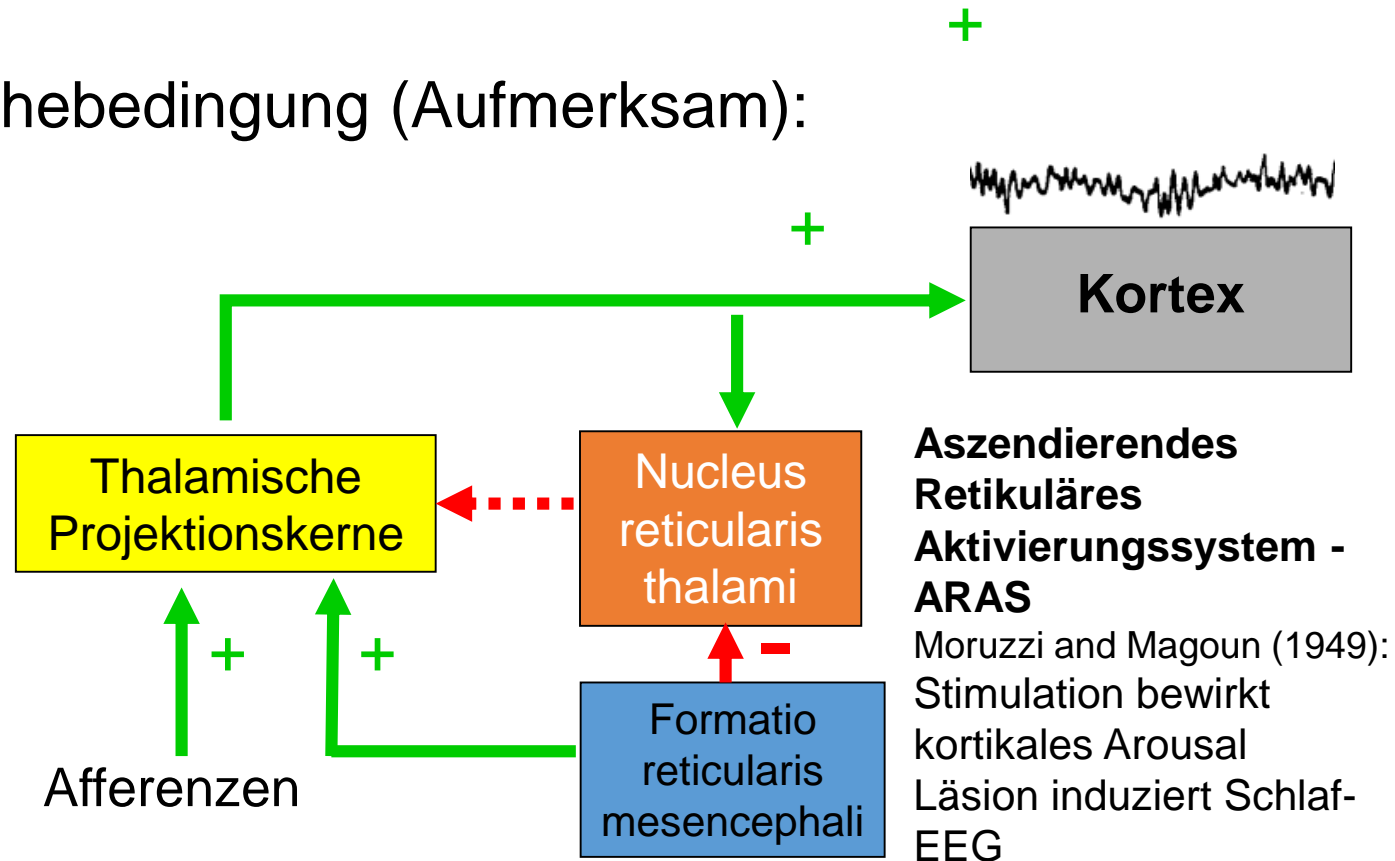
Kalziumkanal vom T-Typ (Schwelle: -65 mV) ist verantwortlich für die Generierung der gruppierten Entladungen



EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

Formatio reticularis inhibiert Nucleus reticularis thalami und erregt thalamische Projektionskerne.
Schalt(relay)funktion von Thalamus begünstigt

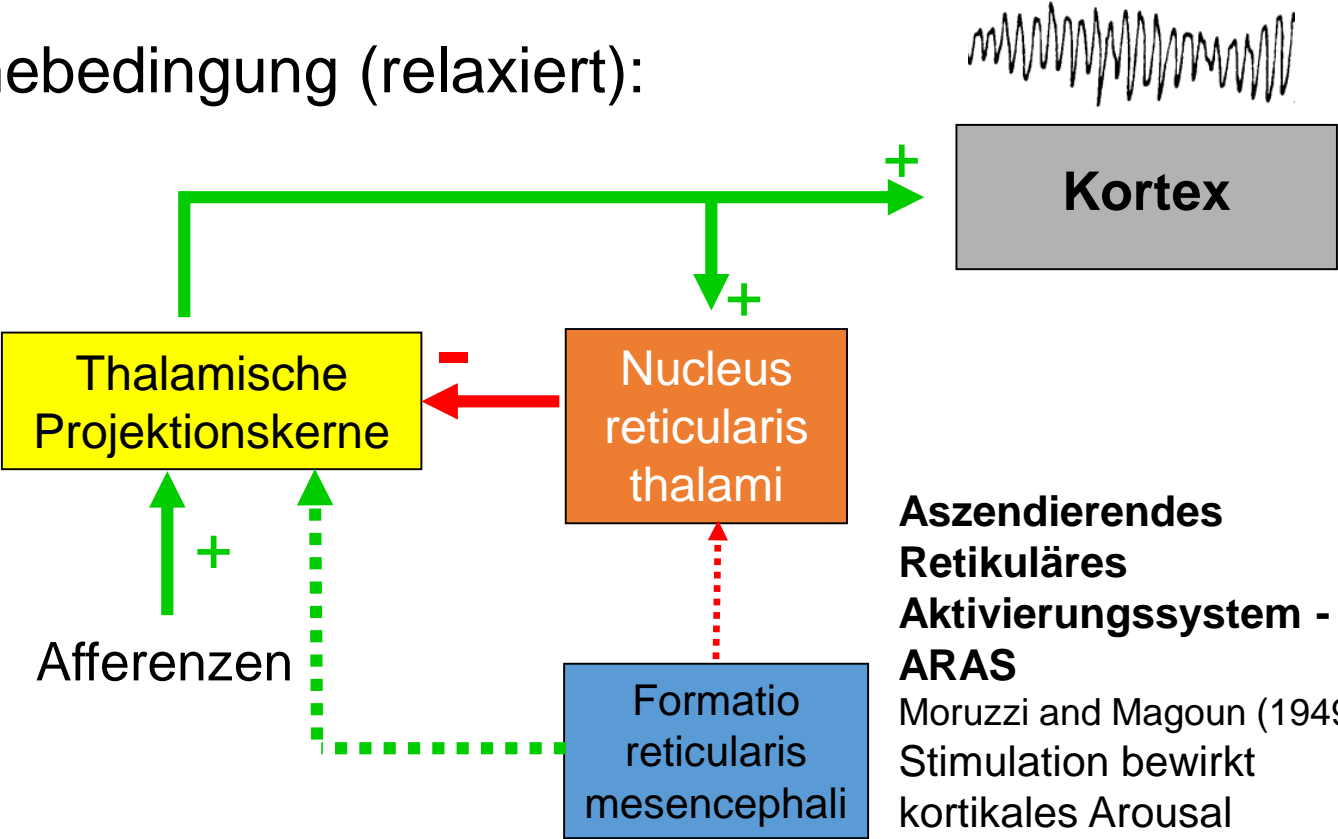
Ruhebedingung (Aufmerksam):



EEG – Klassifikation rhythmischer Aktivität

Formatio reticularis inaktiv, Nucleus reticularis thalami hyperpolarisiert thalamische Projektionskerne.
Spontane Pacemakerfunktion von Thalamus begünstigt

Ruhebedingung (relaxiert):



Aszendierendes Retikuläres Aktivierungssystem - ARAS
Moruzzi and Magoun (1949):
Stimulation bewirkt kortikales Arousal
Läsion induziert Schlaf-EEG

- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- LernenGedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation

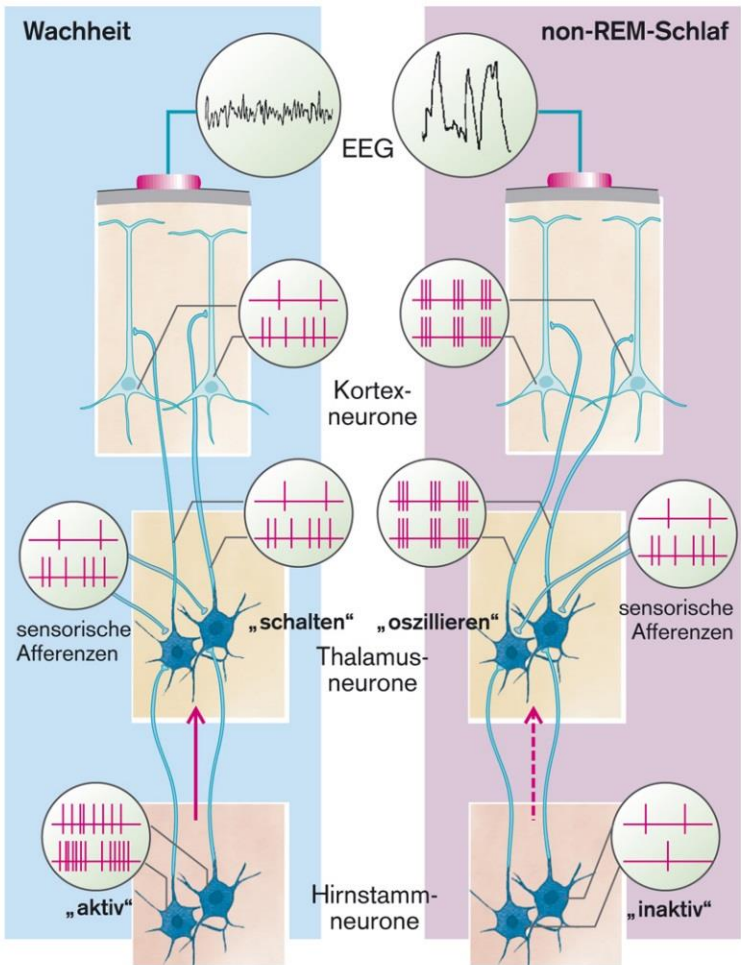
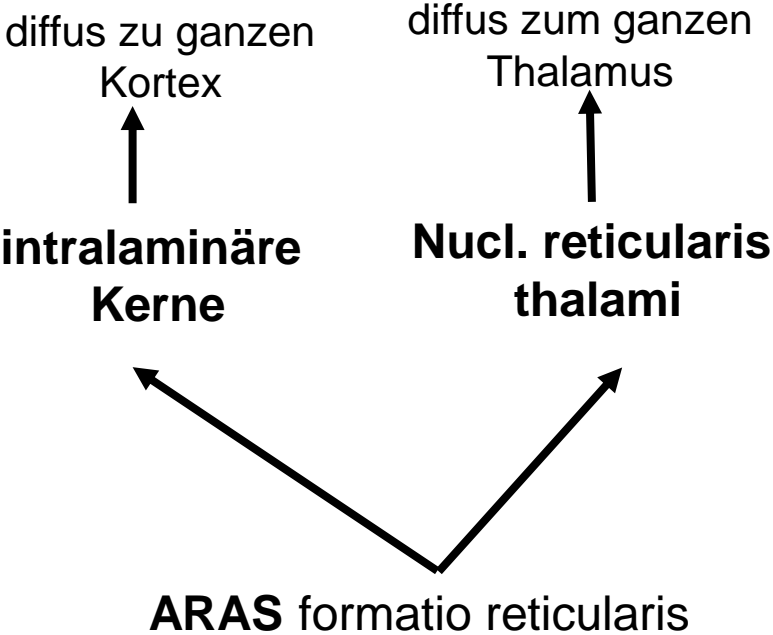
Schlafphasen - Schlafentstehung

Nucleus Tractus Solitarius Neuronen hemmen ARAS

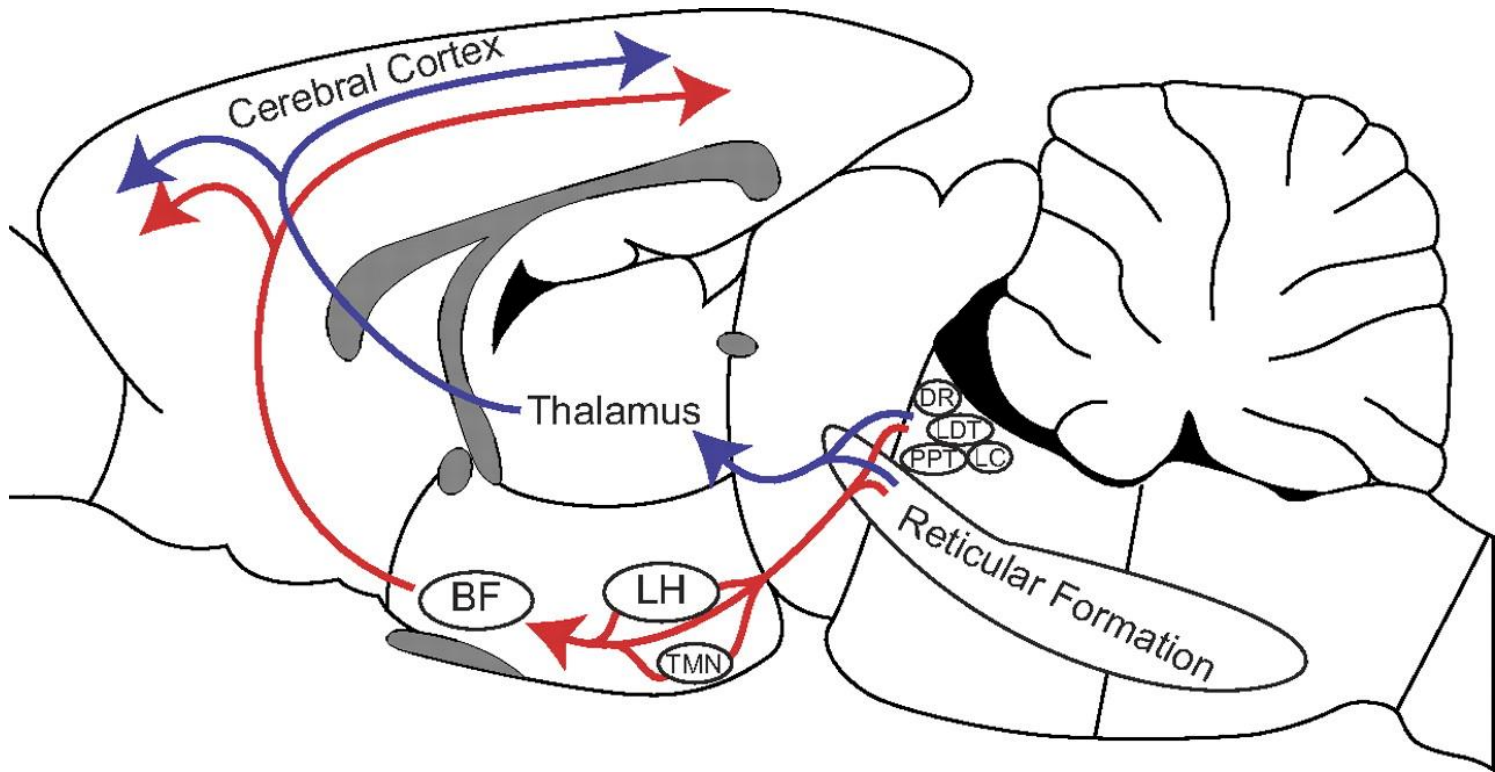
Inaktiv ARAS depolarisiert thalamische Neurone weniger

Freigabe von intrinsischen Oszillator-Eigenschaften

Signalschaltung (relay) Funktion gehemmt



ARAS (Aszendierendes retikuläres Arousal-System)



Dorsal and ventral pathways of the ascending reticular activating system (ARAS). The dorsal pathway (blue) originates in pontine and midbrain reticular formation, most prominently cholinergic (laterodorsal and pedunculo pontine tegmentum nuclei; LDT/PPT) and (d) glutamatergic neurons which project to the “nonspecific” intralaminar and midline thalamic nuclei which diffusely innervate many areas of the cerebral cortex as well as thalamic relay neurons with more selective projection patterns. The ventral pathway also originates in pontine/midbrain regions and projects to the lateral hypothalamic (LH) and tuberomammillary (TMN) nuclei of the hypothalamus, as well as the basal forebrain (BF). Output of LH and TMN also ascend to BF, which in turn projects to the cortex. Noradrenergic neurons of the locus coeruleus (LC) and serotonergic neurons in the dorsal raphe (DR) contribute to both pathways and send direct projections to the cortex as do histamine neurons of the TMN and orexinergic neurons in the LH. LDT, laterodorsal tegmentum nucleus; PPT, pedunculo pontine tegmentum nucleus. [Adapted from Paxinos and Watson (1989), with permission from Elsevier.]

Control of Sleep and Wakefulness

Brown, Basheer, McKenna, Strecker, McCarley. *Physiol. Rev.* 2012 92: 1087-1187

ARAS (Aszendierendes retikuläres Arousal-System)

Formatio reticularis = aszendierendes retikuläres aktivierendes System (ARAS)

- Informationsfilter des Gehirns, multimodale Neurone aktiviert durch Kollateralen der Sinnesbahnen
- Impulse erzeugen das notwendige, grundlegende Erregungsniveau für Kortex und limbisches System
- Je mehr Informationen durch den Filter gehen, desto wacher ist die Person
- Elektrische Stimulation des Hirnstammes induziert Arousal

Neurotransmitter, die in Arousal involviert sind:

- NE (Locus coeruleus-LC): hohe Aktivität wenn wach, niedrig während des Schlafes (NON-REM: aktiviert!)
- Ach: Agonisten erhöhen Arousal, Antagonisten reduzieren Arousal, erhöhte Freisetzung wach und REM
- 5-HT (Raphekerne): Aktivität gering während des Schlafes; 5-HT Neurone sind am meisten aktiv im Wachzustand, Aktivität verringert sich im SWS und sind stumm im REM.

Schlafphasen - Schlafentstehung

Spezifische Neurongruppe in lateralen Hypothalamus aktiviert Wachheit fördernde Zentren

Hypocretin/Orexin als Transmitter

Hypocretin KO hat Narkolepsie und gestörte Zyklen – aber sie schlafen und wachen auf

Integrative Funktionen
der ZNS

Kortex Aufbau

EEG / fMRI

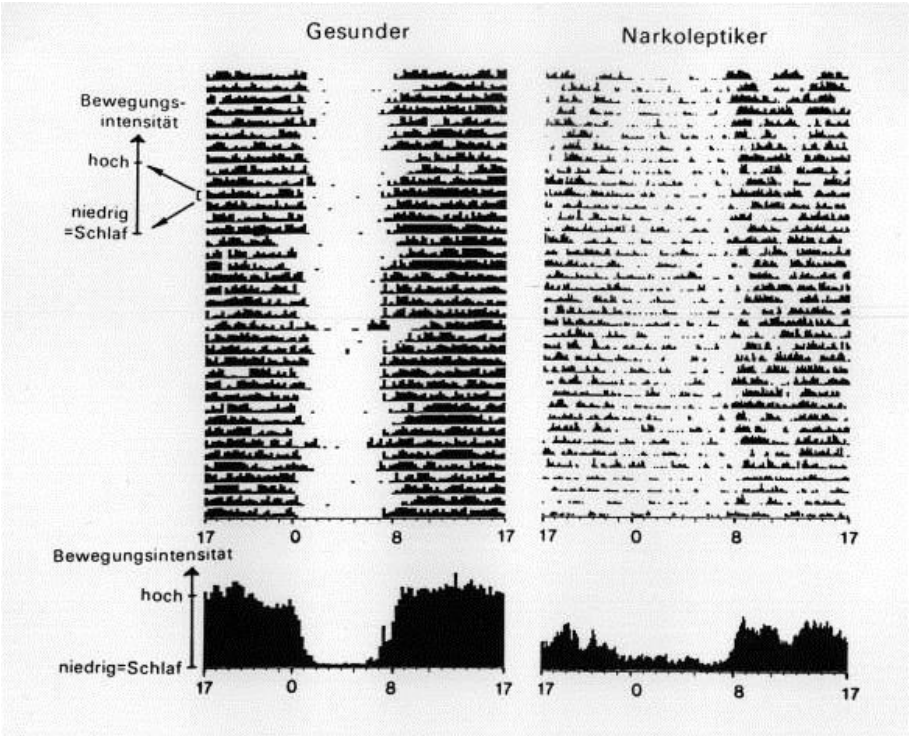
Schlaf/Rhythmen

LernenGedächtnis

Emotion

Störungen

Neurovegetative
Regulation



Orexin/Hypocretin (entdeckt in 1996, zwei Namen)

- Zwei Peptide aus einem Prepropeptid Orexin/Hypocretin A-B
- Produktion in wenigen Zellen des lateralen Hypothalamus
- Weitreichende Projektionen
- Stimulieren Appetit, Grundumsatz, HPA-Achse
- Supprimieren NREM und REM Schlaf, GH und Prolaktinsekretion

Schlafphasen - Schlafentstehung

Es gibt ein komplexes System der Wachheit aufrechterhält

- Ventral Tegmental Area/dorsal Raphe – Dopamine Serotonin
- Locus Coeruleus – Noradrenalin
- Tuberomammillary Nucleus – Histamin
- Basales Vorderhirn (Nucleus accumbens) – Cholinerg (glutamate/GABA)

Spezifische Neurongruppe in Hypothalamus aktiviert die einzelnen Komponente (Hypocretin/Orexin als Transmitter)

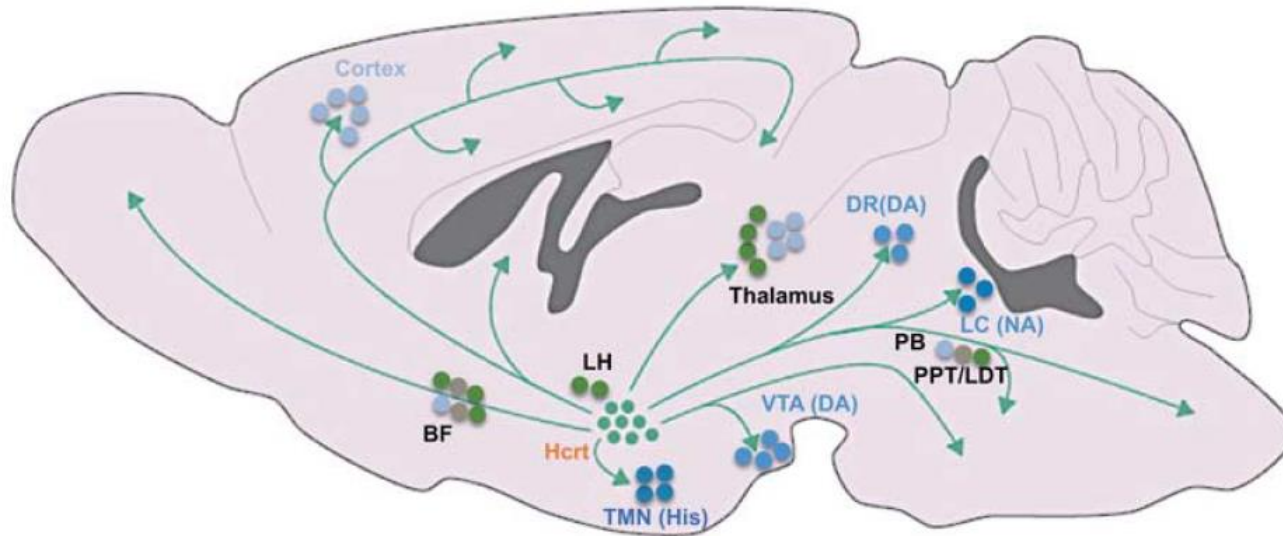


Figure 1 Schematic of neuronal wake-promoting populations. BF, basal forebrain; DA, dopamine; DR, dorsal raphe; Hcrt, hypocretin; His, histamine; LC, locus coeruleus; LH, lateral hypothalamus; NA, noradrenaline; PB, parabrachial area; PPT/LDT, pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei; TMN, tuberomammillary nucleus; VTA, ventral tegmental area.

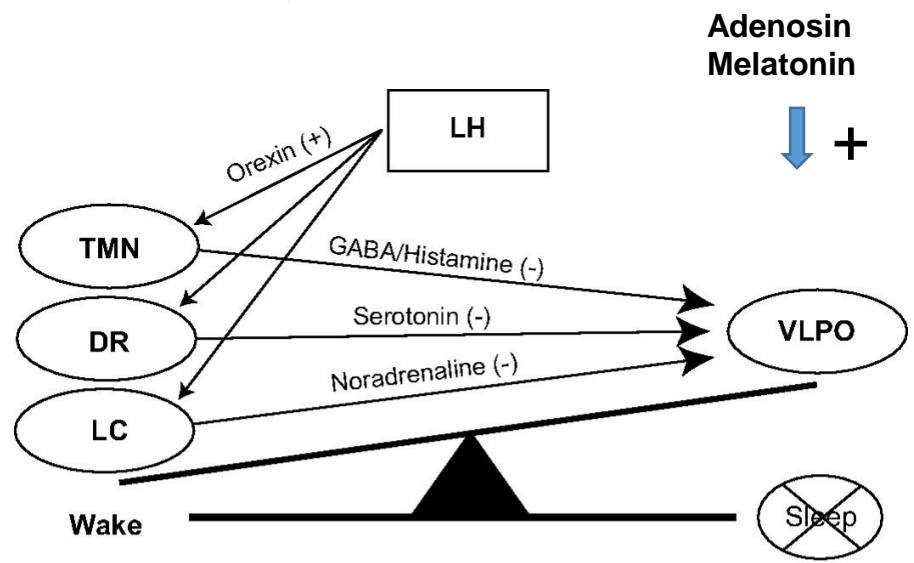
Schlafphasen - Schlafentstehung

Energiebalance, SCN, limbisches System →



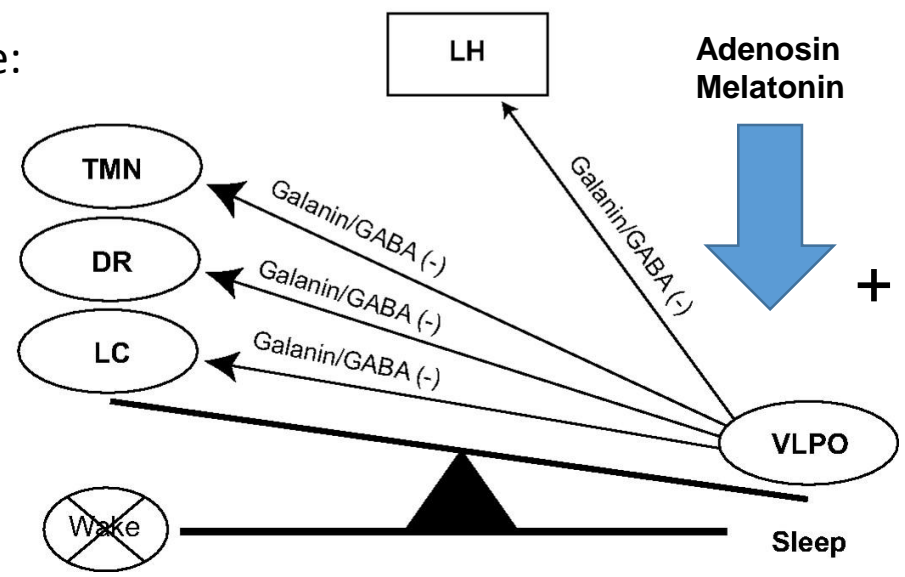
- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- Lernen Gedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation

Adenosin:
A₁: häufig präsynaptische Hemmung ($K_{IR} \uparrow$);
A_{2A}: Erregung
Antagonisten: Caffein, Theophyllin



Andere schlaf-fördernde Stoffe:

- NO
- Prostaglandin D2
- Zytokine



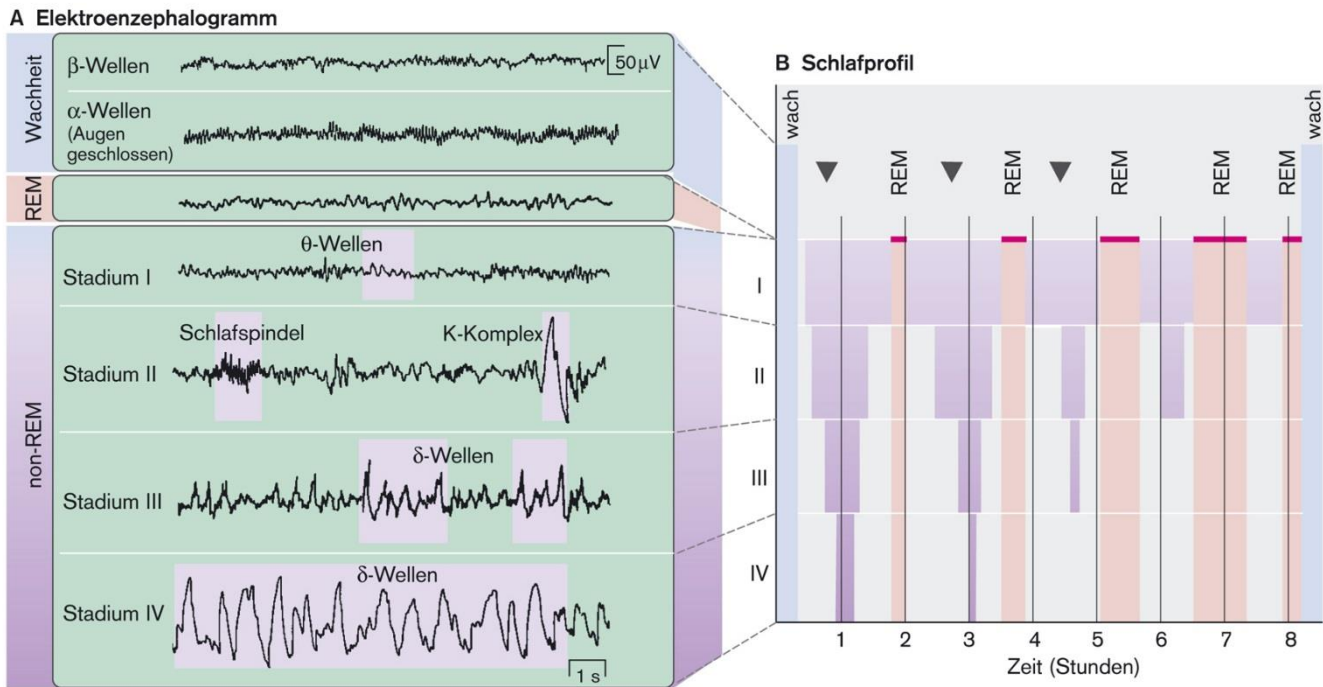
Schlafphasen – successive Zyclen

Schlafphasen werden in der Nacht zyklisch durchgelaufen.

Slow wave – paradox Verhältnis ist beeinflusst durch vorhergehende Tätigkeit

Kernschlaf – Füllschlaf (Schlafdeprivation)

REM schlaf wird länger, Phase IV wird nicht mehr erreicht



Schlafphasen - Schlafentstehung

NON REM-Schlaf (Slow wave sleep, SWS):

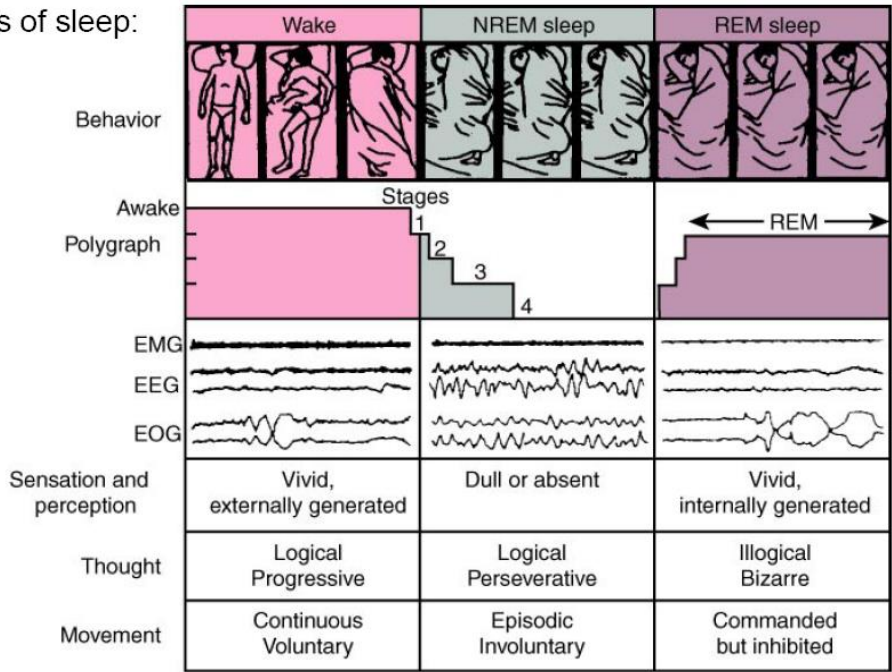
Unterteilbar in 4 Stadien:

- Stadium 1: Einschlafphase, Leichtschlaf; Muskelzuckungen, unwirkliche traumähnliche Erlebnisse
- Stadium 2: mitteltiefer Schlaf, Spindelschlaf
- Stadium 3 und 4: Tiefschlaf (zT Traumschlaf)
 - Muskelkontrolle erhalten
 - Temperatur sinkt
 - Ach/NE niedrig

Phases of sleep:

REM-Schlaf: rapid eye movements = schnelle Augenbewegungen, bei Aufwachen aus diesem Stadium erinnert man sich zumeist an einen Traum.

- Muskelkontrolle aufgehoben
- NE niedrig, Ach hoch



Schlafphasen - Schlafentstehung



Integrative Funktionen
der ZNS

Kortex Aufbau

EEG / fMRI

Schlaf/Rhythmen

Lernen Gedächtnis

Emotion

Störungen

Neurovegetative
Regulation

orthodoxer Schlaf: **NON-REM**

- Schlaf ist ein rhythmisch wiederkehrender Erholungsvorgang und somit kein passiver Vorgang.
- verschiedene Regionen unseres Gehirns sind während dieser Zeit sehr aktiv.
- Die Wahrnehmung von externer Stimulation ist reduziert, aber nicht aufgehoben.
- Aktivitätsreduzierung um 40% im NON-REM im Vergleich zum Wachzustand.

- Alpha, delta, theta Aktivität im EEG
 - Stadium 1 (Initialstadium; 2-5%)
 - Stadium 2 (Leichtschlaf; 45-55%): theta, Schlafspindeln, K-Komplexe
 - Stadium 3 (mitteltiefer Schlaf; 5-15%)
 - Stadium 4 (Tiefschlaf): Deltaaktivität (synchronisiert)
 - wird als **slow-wave sleep** (SWS) oder Tiefschlaf benannt
- Muskelkontrolle ist vorhanden
- Körpertemperatur abfallend
- Träume (besonders schwierig aus stage 4 zu erwecken = Weckschwelle hoch)

paradoxe Schlaf: REM (20-25%)

- Im EEG dominiert Beta-Aktivität (Desynchronisation)
- Vegetative Parameter (Blutdruck, Atmung) erhöht bzw. instabil, Körpertemperatur erhöht - Amygdala und Insula beeinflusst Kreislaufzentren
- Schnelle Augenbewegungen (Rapid eye movements - REM)
- PGO Wellen (Pons-Geniculatum-Occipitaler Kortex)
- Verlust des Muskeltonus durch Ponsaktivierung (quergestreifte Muskulatur)
- Lebendige, emotionale Träume
- Sexuelles Arousal (Erektionen von Penis bzw. Klitoris) – gestartet von lateraler präoptischen Region und BNST stärkere Hirndurchblutung und stärkerer O₂-Verbrauch als während SWS

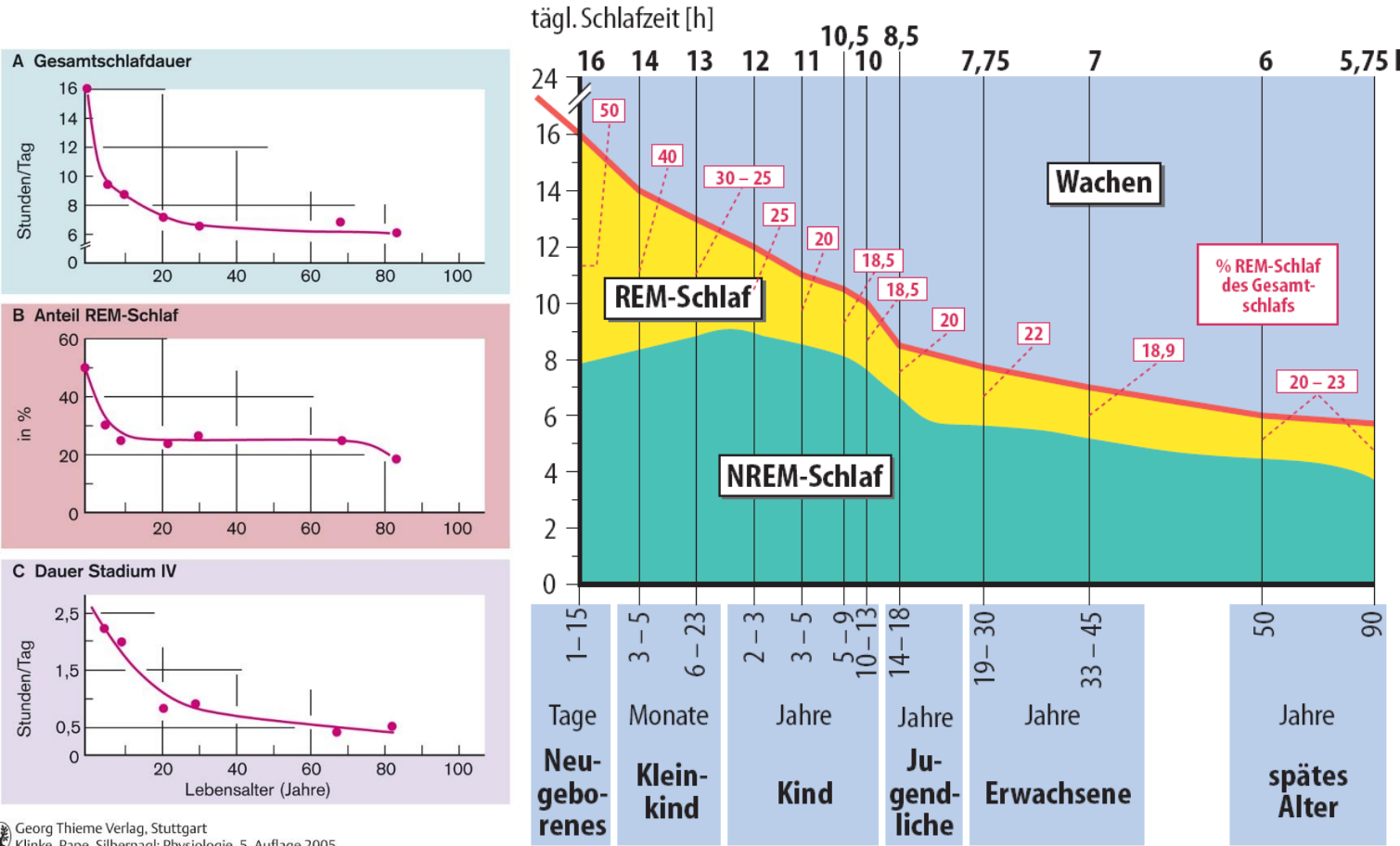
PET-Studien

- Neuronale Aktivität im Pons steigt an, Thalamus,
- Aktivität im limbischen System erhöht sich (Amygdala, Hippocampus, Gyrus cinguli)
- Primäre visuelle Kortexaktivität erhöht sich
- Aktivität im motorischen Kortex verringert sich
- Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex verringert sich !

Schlafphasen – Veränderung der Zyklen während des Lebens

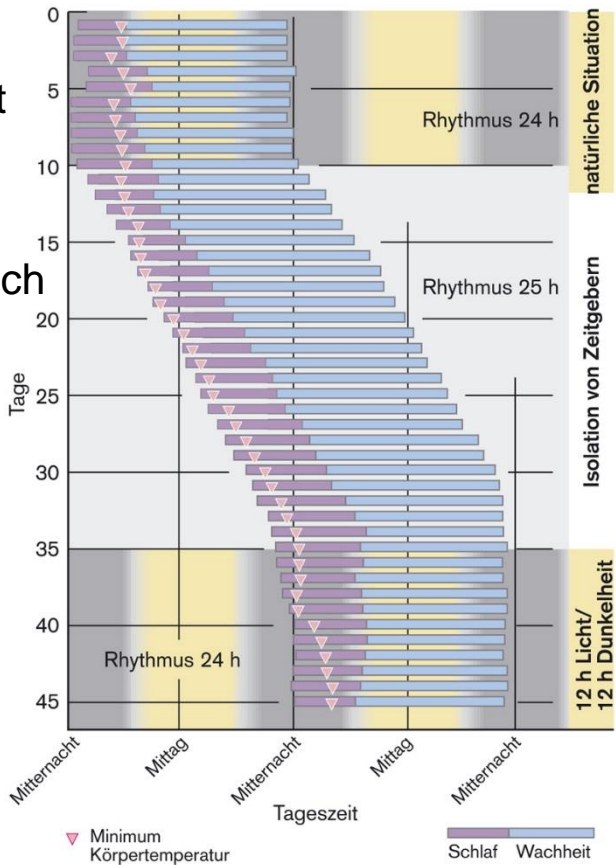
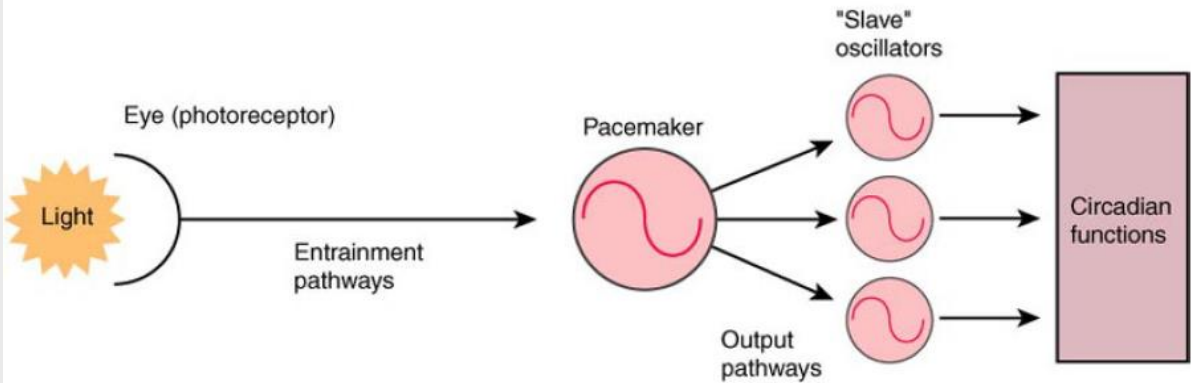
Hirnentwicklung ist gekoppelt mit längeren Schlafperioden
REM Schlafphasen nehmen ab nach Entwicklung der erwachsenen
Netzwerkaktivität (EEG)

Im Alter nimmt nicht die Länge sondern vor allem die Periodizität ab



Zyrkadian Rhythmen - Regulation von Oszillatoren

- durch Zeitgeber an Umwelt angepasst
- Desynchronistaion durch Verschiebung (Jetlag)
- Entfallen von Umweltreizen (Licht, Uhrzeit) führt zum Dekopplung und frei laufende Rhythmen
- Unterschiedliche Zykluslängen zB Körpertemperatur, Na-Ausscheidung, Schlaf-Wach Zyklus
- (Schlaf-Wach Zyklus ist/wäre normalerweise länger als 24 Stunden)



Georg Thieme Verlag, Stuttgart
Klinke, Pape, Silbernagl: Physiologie, 5. Auflage 2005

Zyrkadian Rhythmen - Zeitgeber

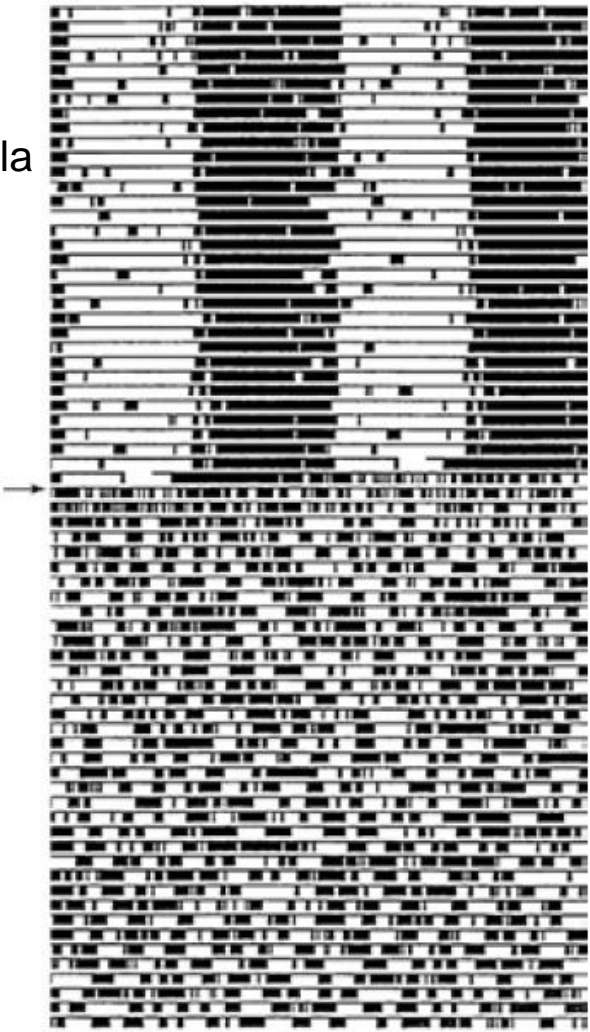
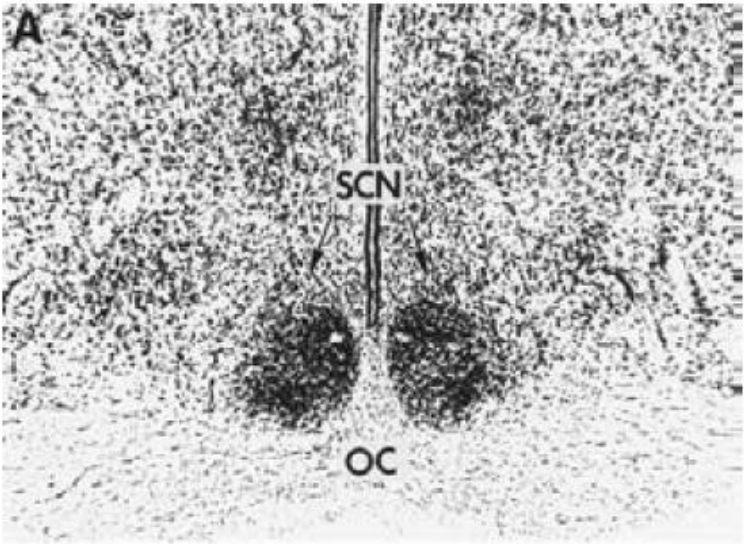
Hypothalamus; Nucleus Suprachiasmaticus

Lichteingänge: Retinohypothalamische Tract,
oder von CGL (partiell von melanopsin-
Ganglienzellen)

Beeinflusst Sekretion von Melatonin in Glandula
Pynealis und ist feedback reguliert (Jetlag)

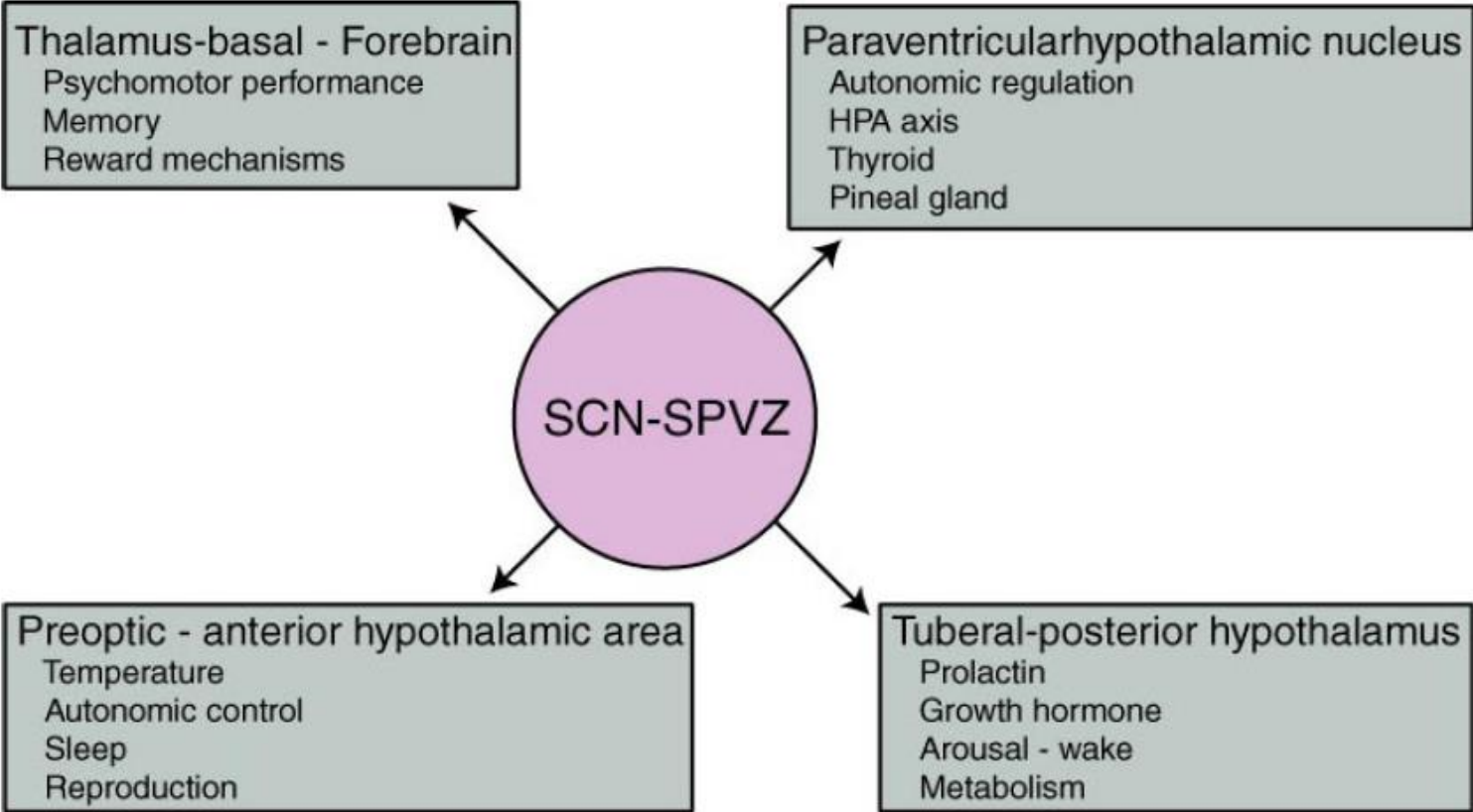
Melatonin senkt die Erregbarkeit und
Temperatur

Läsion zerstört zyrkadiane Rhythmen



Zyrkadian Rhythmen - Zeitgeber

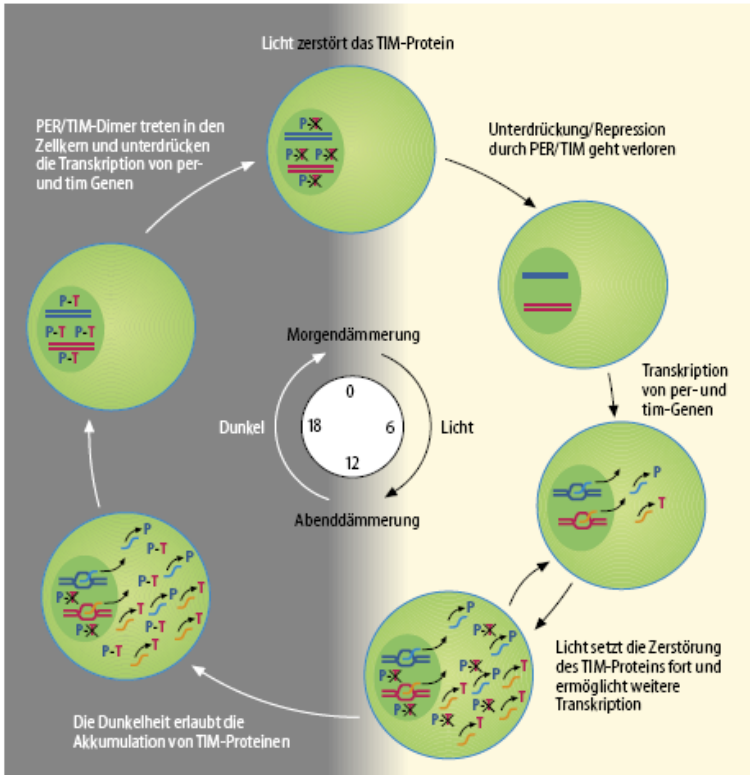
Regulatorische Rolle der Nucleus Suprachiasmaticus (und subparaventricular Zone), für Hormonhaushalt, Stoffwechsel und Wachheit/Schlaf



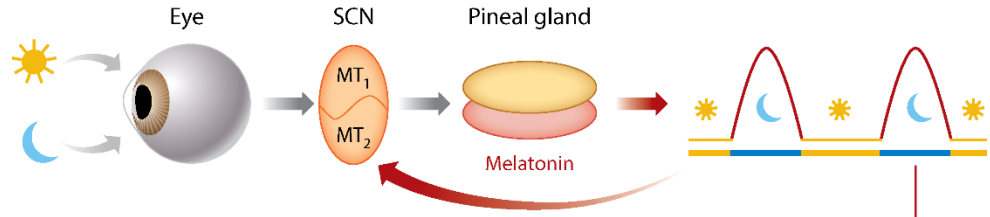
Zyrkadian Rhythmen - Molekulare Mechanismen

Genetische Grundlagen zirkadiane Rhythmusgeneration

- Regulatorgene und Transkriptionsfaktoren (für sich selber und für andere (Kanal)Proteine)
- Identifiziert in Drosophila Mutanten
- Menschen haben diese Gene auch
- Per and Tim Transkriptionsfaktoren.
- Abgebaut im Licht.
- Akkumulation in Dunkelheit
- Negative Rückkopplung auf die eigene Transkription
- Konzentration sinkt bei Tageseinbruch



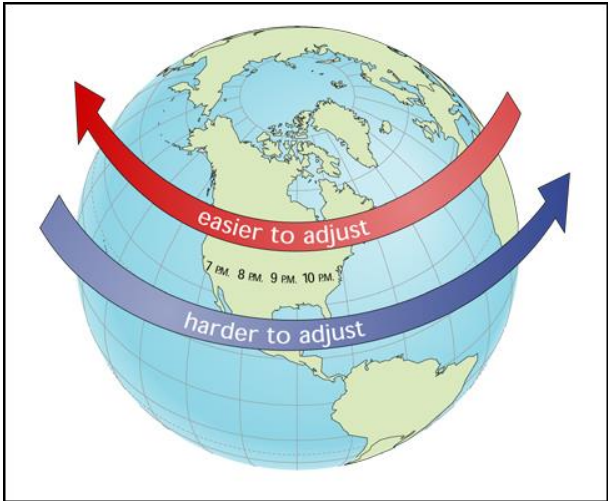
Zyrkadian Rhythmen - Molekulare Mechanismen



- Plasmamelatonin steigt rapid am Abend an
- Konzentrationen fallen bei starken Lichteinfall
- Melatonin ist ein endogener Müdigkeitsagent
- induziert Schlaf
- Lesen abends bei “bläulichem” Licht (melanopsin Ganglienzellen) verzögert Melatoninfreisetzung / Schlafbeginn

AR Liu J, et al. 2016.
Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 56:361–83

- Lange Flüge stören circadianen Rhythmus**
- Verringerte Leistungen in sensomotorischer Koordination
 - Verringerte physische und kognitive Leistungen
 - Irregulärer Menstrualzyklus
 - Verdauungsstörungen



Zyrkadian Rhythmen - Molekulare Mechanismen

Reduktion des Energieverbrauchs (Körpertemperatur und metabolische Aktivität gesenkt) – CMRO ~40% weniger in SWS

Förderung der Hirnentwicklung (REM)

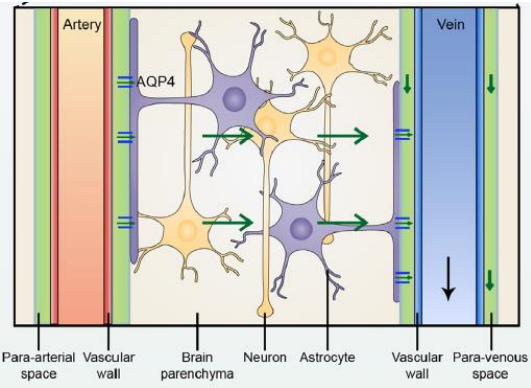
Gedächtniskonsolidierung

- Deklaratives Gedächtnis: vorrangig im NON-REM-Schlaf
- Prozedurales und emotionales Gedächtnis: vorrangig im REM-Schlaf

Regeneration von Strukturproteinen im ZNS

Unterstützung der körpereigenen Abwehr (NON-REM-Schlaf)

Aktivierung von glymphatic System (glia lymphatic clearance)



Merke: wenig Schlaf macht dick! (➔ Heißhunger!) und fördert Alzheimer

Genetische Grundlagen zyrkadiane Rhythmusgeneration



Integrative Funktionen
der ZNS
Kortex Aufbau
EEG / fMRI
Schlaf/Rhythmen
LernenGedächtnis
Emotion
Störungen
Neurovegetative
Regulation

- Endogene Rhythmen werden von autonomen endogenen Oszillatoren generiert.
- Die Rhythmik kann sich auf verschiedene physiologische Parameter wie Körpertemperatur, Schlaf-Wach-Zyklus oder Hormonproduktion beziehen.
- Die Oszillatoren können miteinander gekoppelt oder völlig unabhängig voneinander sein.
- Die Oszillatoren werden häufig von äußeren Zeitgebern eingestellt („entrainment“)
- Einer der dominantesten endogenen Oszillatoren ist der suprachiasmatische Kern (SCN).
- Der SCN erhält direkten Eingang von retinalen Ganglienzellen und steuert den Tagesrhythmus.
- Die Neurone des SCN selbst zeigen rhythmische Aktivität, die durch intrazelluläre second messenger beeinflusst werden kann.
- Die circadiane Rhythmik wird von Genen beeinflusst, deren Aktivität im Tagesverlauf oszilliert.
- Bei diesen Genen wirkt das eigene Genprodukt auf die Bildung der mRNA (Transkription) negativ zurück.

Lernen und Gedächtnis

- Anpassung an die Umwelt, Informationen die nicht genetisch kodiert sind.
- Differenzierung nach Dauerhaftigkeit und Inhalt:
 - Multiple Systeme für unterschiedliche Formen des Lernens– je nach “Task”
 - Zeitlich differenzierte Gedächtniskategorien
- Unterschiedliche anatomische/strukturelle Substrate
- Spezialformen der neuronalen Plastizität.
- Störungen anterograd, retrograd, dissoziativ Amnesieformen

Temporäre Struktur der Gedächtnisbildung

Informationsverarbeitung hinterlässt kurzlebige “Spuren” : Reverberationskreise und synaptische Veränderungen.

Arbeitsgedächtnis

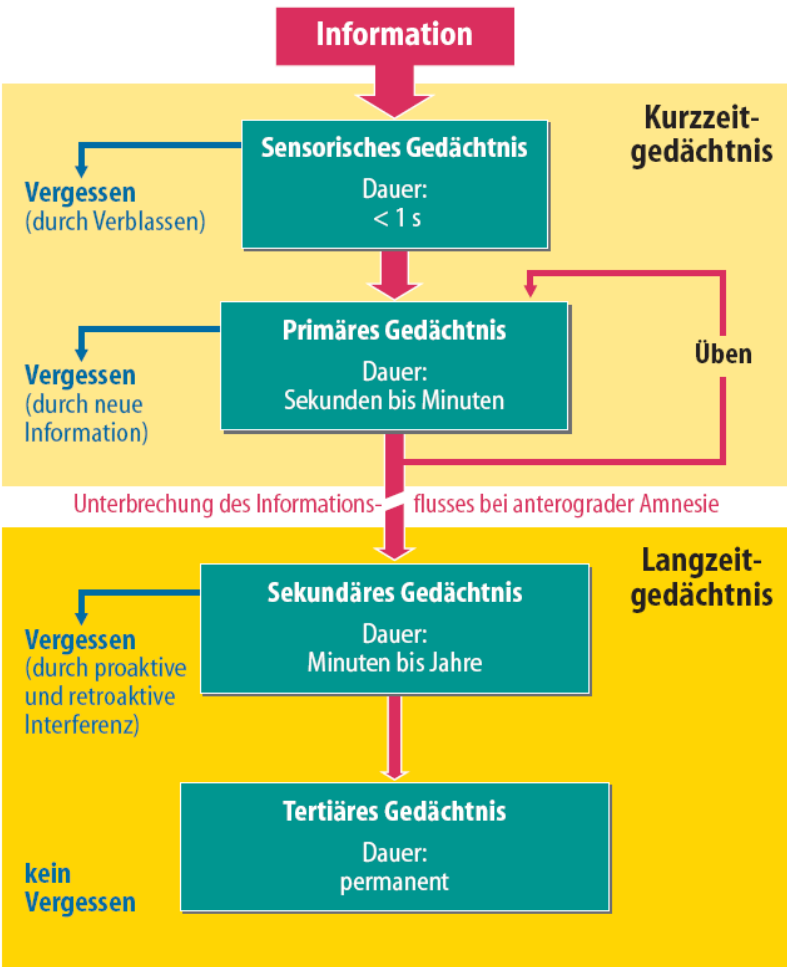
Umlokalisierung von Kurzzeit(Arbeits-) zu Langzeitgedächtnis. Hippokampale – kortikale Wechselspiel

Gedächtniskonsolidierung - sharp wave ripples?

Entfernung MTL-Strukturen führt zu Anterograde Amnesie (Patient H.M.)

Andere arten von Lernen und Gedächtnis (prozedural) bleiben erhalten.

Vergessen auf oberen Ebenen ist ein Aktiver Prozess!

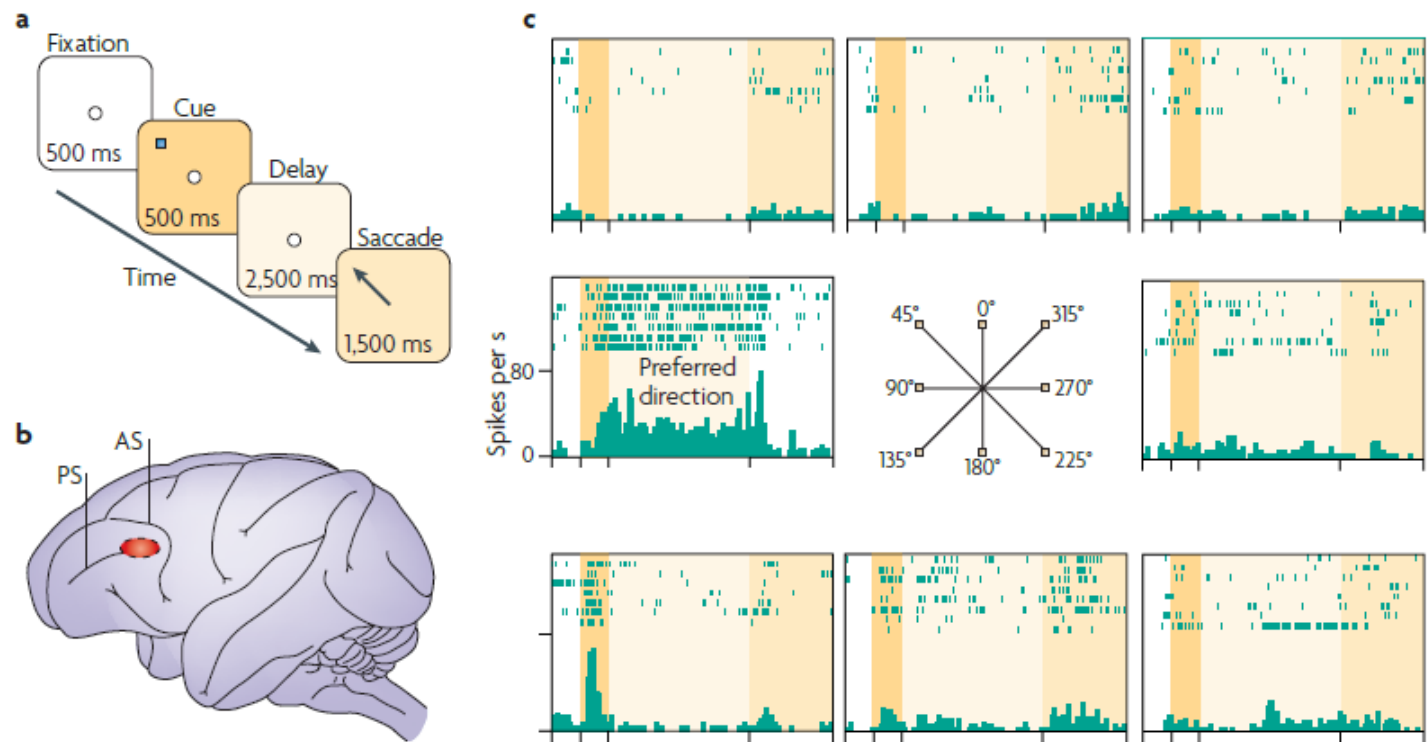


Temporäre Struktur der Gedächtnisbildung



- Integrative Funktionen der ZNS
- Kortex Aufbau
- EEG / fMRI
- Schlaf/Rhythmen
- LernenGedächtnis
- Emotion
- Störungen
- Neurovegetative Regulation

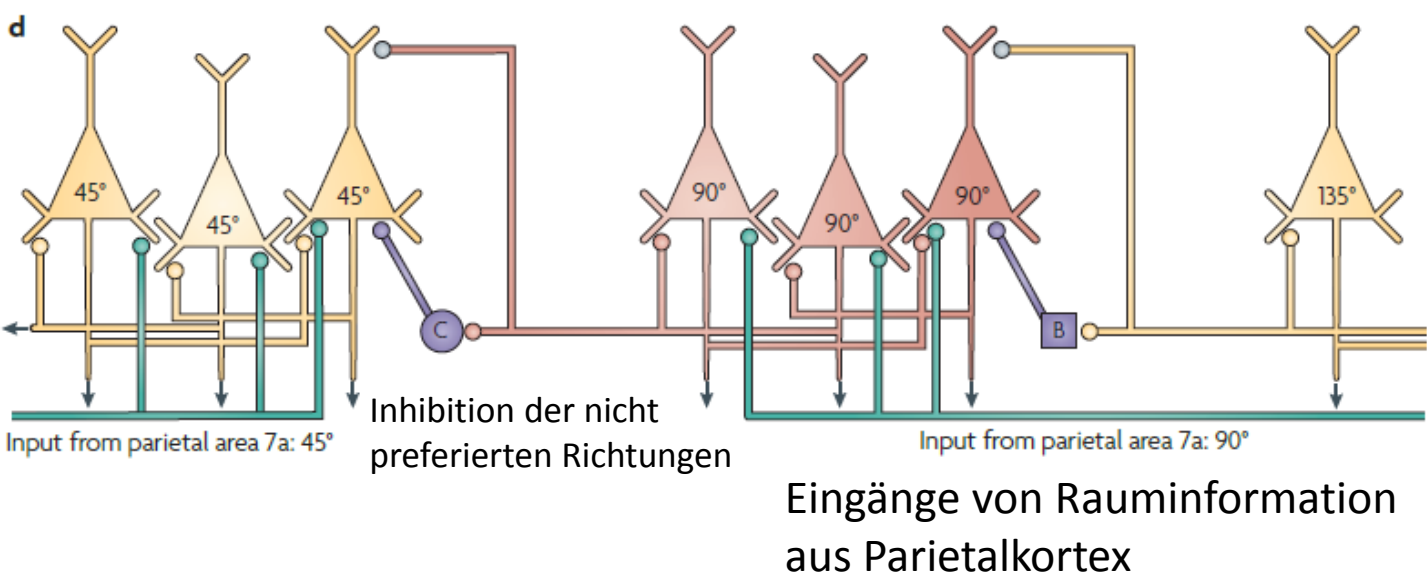
Kurzzeit/Arbeitsgedächtnis – (dorsolateral) Prefrontalkortex
Von sensorischen Eingängen aktivierte Neuronengruppen representieren einen spezifischen „Stück“ Information.
Durch selbsterregung belieben sie so lange Aktiv, bis die Information relevant ist für die Handlung / Aufmerksamkeit.
Inadekvate Informationen werden unterdrückt. (Kollateralhemmung)



Temporäre Struktur der Gedächtnisbildung

Kurzzeit/Arbeitsgedächtnis – (dorsolateral) Prefrontalkortex
Von sensorischen Eingängen aktivierte Neuronengruppen representieren einen spezifischen „Stück“ Information.
Durch selbsterregung belieben sie so lange Aktiv, bis die Information relevant ist für die Handlung / Aufmerksamkeit.
Inadekvate Informationen werden unterdrückt. (Kollateralhemmung)

Richtungspezifische Neuronale Netzwerke (können in anderen Kontext anders genutzt werden)

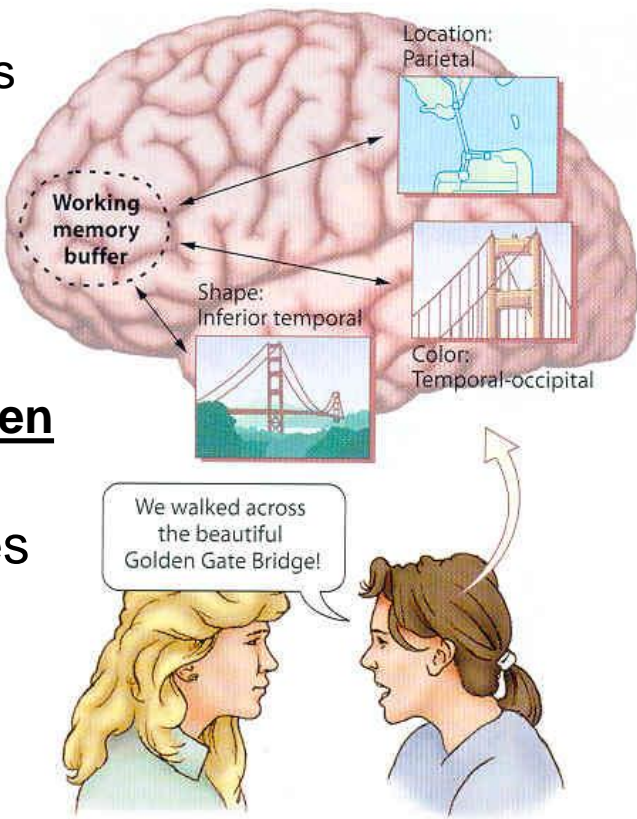


Temporäre Struktur der Gedächtnisbildung

Wissen ist im Kurz- oder Langzeitgedächtnis gespeichert. Dieses Wissen kann reaktiviert und ins Arbeitsgedächtnis „geladen“ werden.

Arbeitsgedächtnis = vorübergehende Repräsentation aufgabenrelevanter Informationen zur Kombination mit aktuell wahrgenommenen Informationen

➔ Grundlage für nicht-reizgesteuertes Verhalten



Arbeitsgedächtnis vs. assoziatives Gedächtnis

- ➔ präfrontale Läsionen stören das Arbeitsgedächtnis, nicht jedoch das assoziative Gedächtnis
- ➔ Testung durch Aufgaben mit verzögerter Antwort

Kategorien des Langzeitgedächtnisses

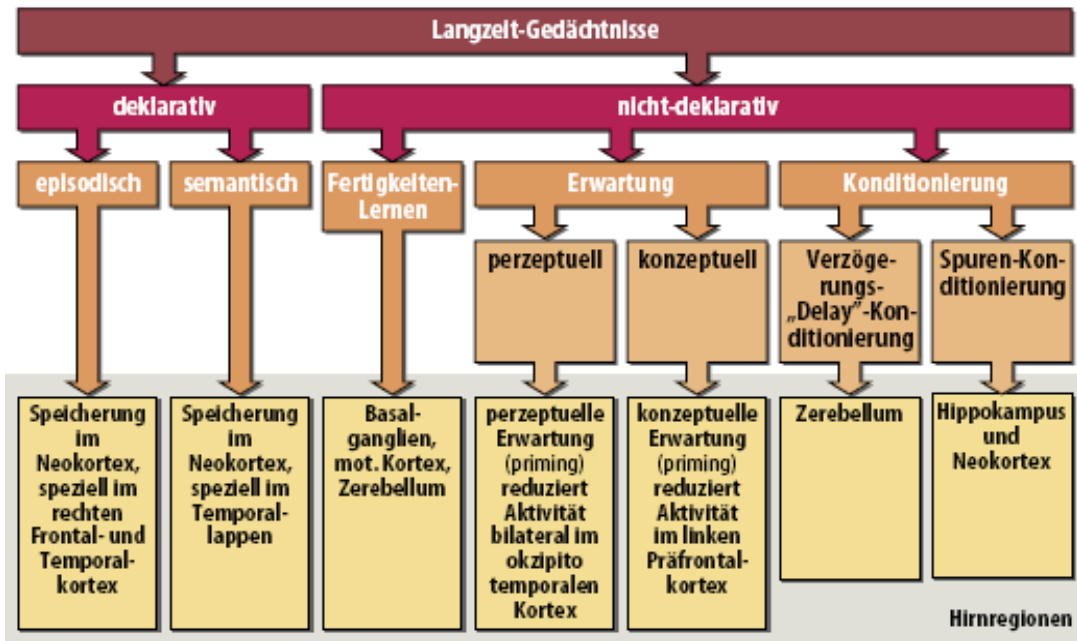
Nicht deklarativ (implizit)

- Prozedural (Fähigkeiten) -Striatum/Zerebellum
- Priming (Erwartung bei bekannten Reizen -kortikal)
- Assoziatives Lernen, Konditionierung –(zB. Contextual-Angst Konditionierung – einmal reicht’s fürs Leben)
- Nicht associative Formen, Habituation / Sensibilisierung (Reflexkresie)

•Deklarativ (explicit)

- Semantisch Fakten/Namen –abstractes Wissen (temporofrontal links)
- Episodisch Geschehen, Ereignissen Orte Kontext (temporofrontal rechts)

Implizite Lernformen
Funktionieren auch im
Babyalter, explizite
Lernformen werden
erst ab 4 -5. Jahren
Vollständig
Arbeitsfähig



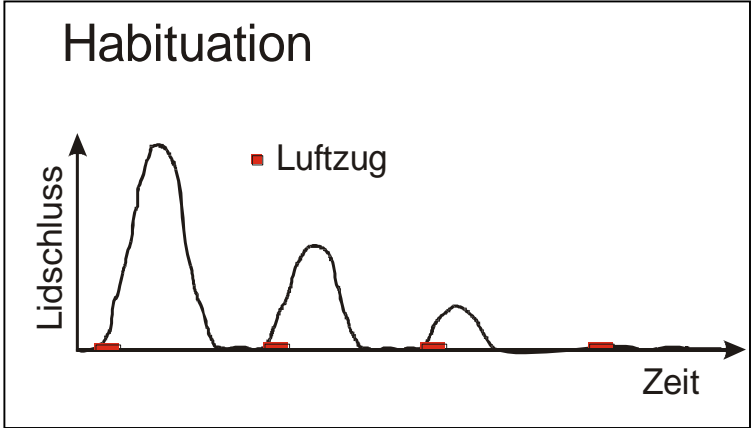
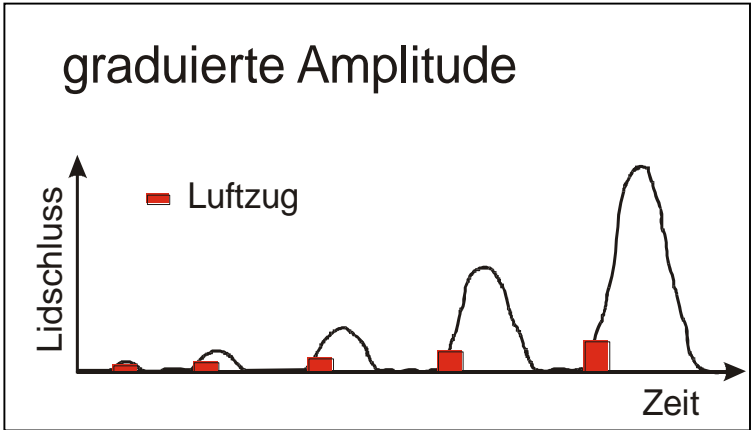
Habituation – Sensitivierung

Veränderung einfachster Reflexkreise

Richtung der Aufmerksamkeit – Trennung relevanter und irrelevanter Reize

Kurz oder langfristig

Lidschlussreflex –bei Luftzug



Klassische Konditionierung

Associativ – Kopplung bedingter und unbedingter Reflexe (Pavlov)

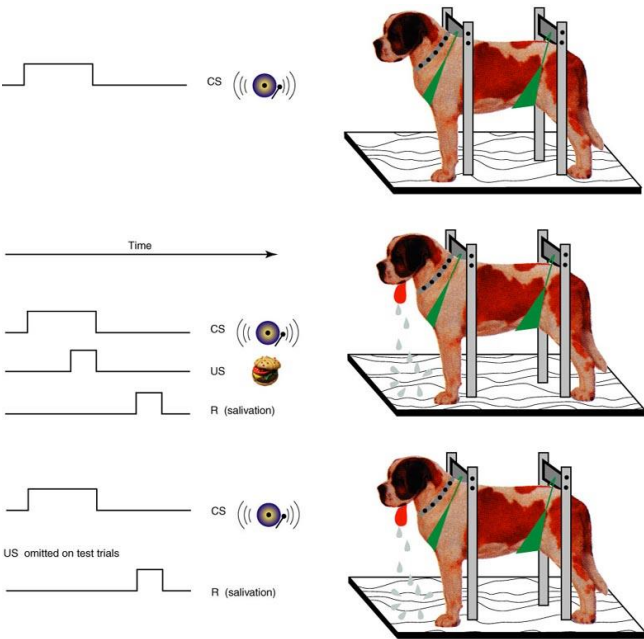
Operativ – Kopplung einer Handlung mit deren Folgen (Skinner) –
Herstellung kausale Verhältnisse

Eigenschaften:

- Motivationbedingt
- Entspricht dem Verhaltensrepertoire
- Zeitliche Reihenfolge festgelegt
- Erlischt bei nicht-Bestätigung (Extinktion)
- Generalisierbar
- Diskriminativ

Furchtkonditionierung

In Amygdala –
etwas andere Regeln wegen seiner
Wichtigkeit



Funktionelle Anatomie des Gedächtnisses

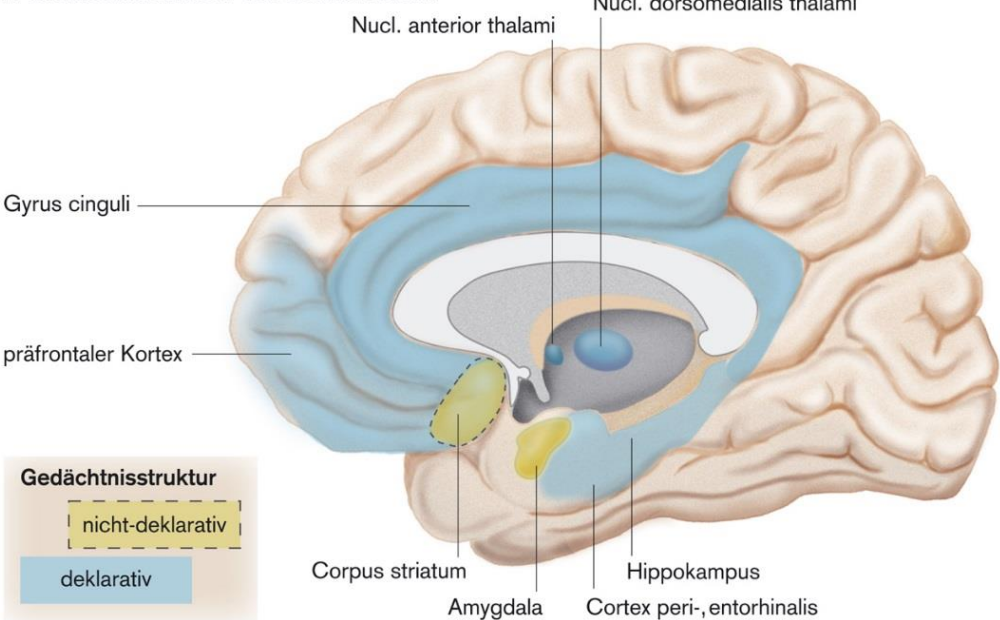
MTL-Strukturen involviert in Formation neue deklarative Gedächtnis-Spuren

Papez Ring – Lymbisches system, Sensorischer Input → EC → Hippocampus, fornix, → corp. Mam. → Ant. Dorsomed. Thal. → cingulär/prefrontal Kortex (Arbeitsgedächtnis)

Plus Amygdala → emotionelle Tönung, beeinflusst Abrufbarkeit einer Information

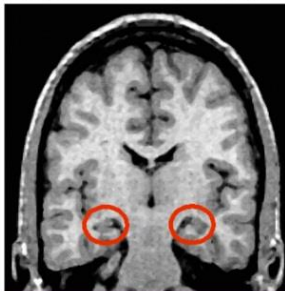
Endgültige Speicherort: multimodale und Prefrontale Assoziationsareale

A Schlüsselstrukturen des Gedächtnisses

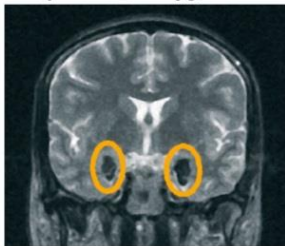


Georg Thieme Verlag, Stuttgart
Klinke, Pape, Silbernagl: Physiologie, 5. Auflage 2005

B Atrophie des Hippokampus



C Atrophie des Amygdala



Korsakoff-Syndrom – Verlust Dorsomedialer thalamische Kerne, Orbitofrontalcortex, Hippocampus und corp Mamillaria → Verlust deklaratives Gedächtnis

Lernen und Gedächtnis – Konsolidation (Modell)

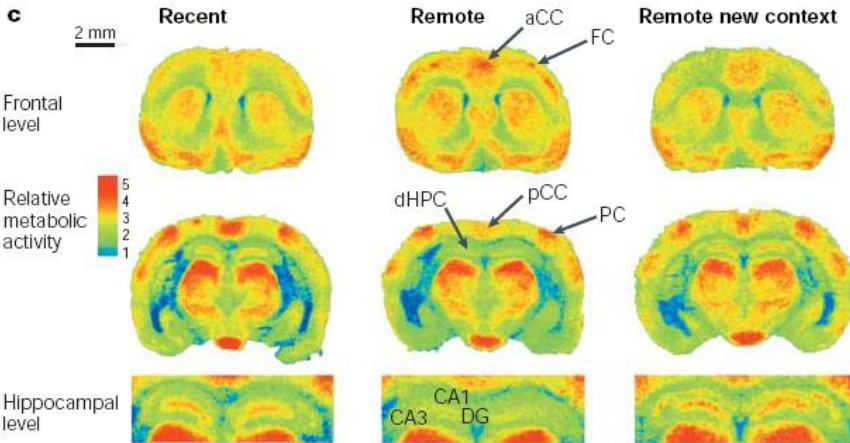
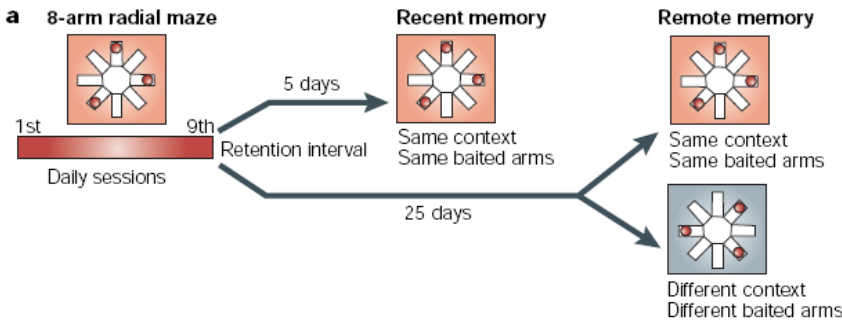
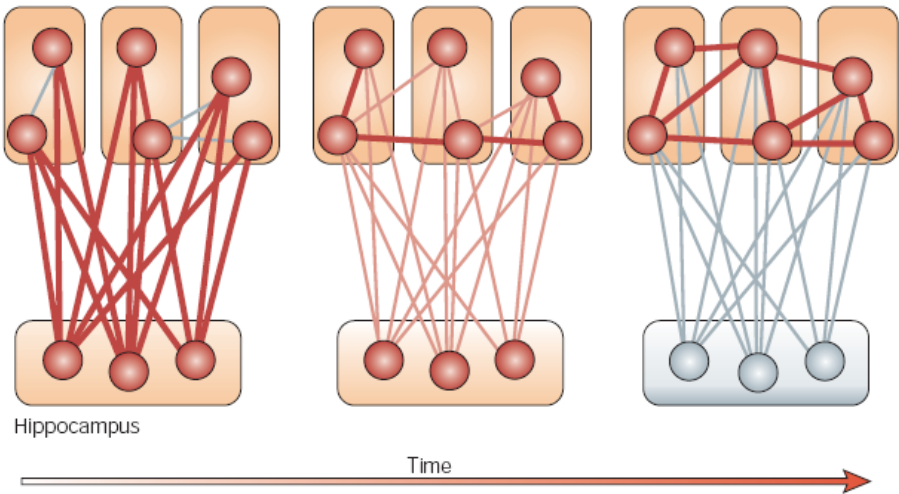
Information wird zuerst in Hippocampus– Kortex intreplay “gelagert”

Reaktivtion hippocampale Schaltkreise verstärkt Kortikale Verbindungen

Kortiko- Kortikal Verbindungen werden von der hippocampalen Aktivation unabhängig

Läsion CA1 –1-2 Jahre retrograde Amnesie, Läsion Hippocampus + EC, 12 – 15 Jahre retrograde Amnesie

Cortical modules



Synaptische Plastizität

Modellstudien zu den Elementarstufen der Gedächtnisbildung – Veränderung synaptische Stärke

In vitro - Hirnschnittpräparat

Synaptische plastizität (Bliss & Lomo, 1973)

Langzeit Potenzierung oder Depression (LTP oder LTD)

Hebbian Synapse – Diejenige synaptische Verbindung wird verstärkt, die die postsynaptische Zelle erfolgreich aktiviert.

