

II. Literaturübersicht

1. Die Entwicklung der Atmung

Die Entwicklung der Atmung beim Vogel kann in 4 Etappen unterteilt werden (NICHELMANN, 1992).

In der ersten Phase erfüllt die Dottermembran die Aufgabe des Gasaustausches (HOUILLON, 1972). Sie nimmt den Sauerstoff auf, welcher durch die Eischale in das Eiweiß diffundiert ist (CIROTTO und ARANGI, 1989). Die ausgetauschte Gasmenge ist noch sehr gering.

Im zweiten Abschnitt übernimmt die Chorioallantoismembran (CAM) die Atemfunktion. Diese Etappe beginnt beim Haushuhn ab D6. Die CAM entwickelt sich durch die Verschmelzung von Chorion und Allantois. Ihr Kapillargeflecht mit zahlreichen Sinusoiden bedeckt ab D12 vollständig die innere Oberfläche der Schalenmembran (FREEMAN und VINCE, 1974). Die CAM hat damit ihre maximale Ausdehnung erreicht und ist an die Grenze ihrer Leistungsfähigkeit gestoßen.

Die **Abbildung II.1.** stellt den Abfall des Sauerstoffpartialdruckes in der Chorioallantoisvene und -arterie während der Embryonalentwicklung des Haushuhnes dar.

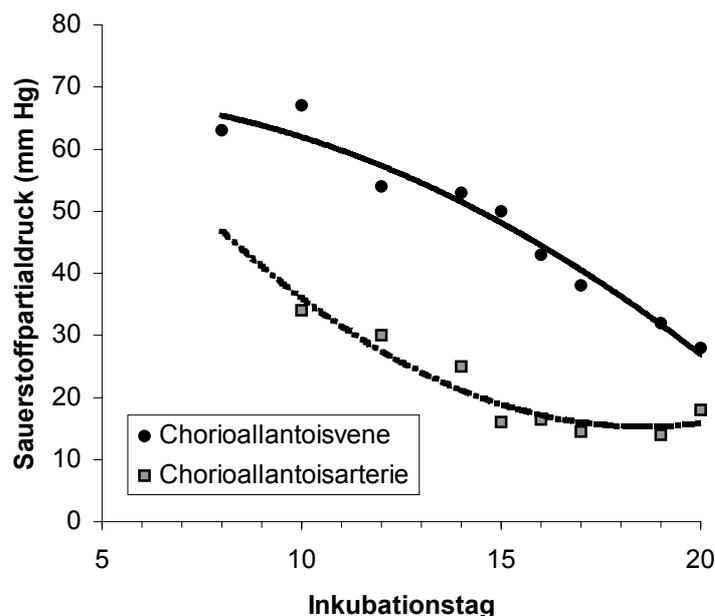


Abb. II.1. Sauerstoffpartialdruck in der Chorioallantoisvene und -arterie des Haushuhnes (GIRARD und MUFFAT-JOLY, 1971)

Der Sauerstoffbedarf des Embryos nimmt entsprechend seines Wachstums stetig zu. Es entsteht ein Ungleichgewicht aus Sauerstoffangebot und –bedarf. Daraus resultiert eine sich erst langsam ab D13 beschleunigt entwickelnde Hypoxie (WANGENSTEEN und RAHN, 1970-1971).

Diese gilt als auslösendes Moment für eine Reihe von kompensatorischen Reaktionen des Embryos zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung.

- Die Erythrozytenanzahl und damit verbunden der Gesamthämoglobingehalt sowie der Hämatokrit erhöhen sich (TAZAWA et al., 1971).
- Es kommt zu einer Stimulation der Synthese von 2,3-Diphosphoglyzerat (2,3-DPG) und zu einem Abfall der Konzentration von Adenosintriphosphat (ATP) in den Erythrozyten (ISAACKS et al., 1976; DRAGON et al., 1996).

2,3-DPG und ATP senken als allosterische Effektoren des Hämoglobins seine Sauerstoffbindungsaffinität. ATP ist aber in seiner Wirkung deutlich stärker als 2,3-DPG. Die Verdrängung von ATP durch 2,3-DPG führt also im Ergebnis zu einer Verbesserung des Sauerstoffbindungsvermögens.

- Die Blutflussrate in der CAM erhöht sich (TAZAWA und MOCHIZUKI, 1977).
- Mit dem wachstumsbedingten Absinken des pO_2 im Blut der Chorioallantoisarterie erhöht sich die Partialdruckdifferenz zwischen der Umgebung und dem Blutgefäßsystem der CAM. Dieses führt nach dem Fick'schen Prinzip zu einer Steigerung des Atemgastransports über die Eischale und damit zu einer Verbesserung der Sauerstoffaufnahme (TAZAWA, 1978; TAZAWA, 1980).

Neben diesen kompensatorischen Maßnahmen wird die Entwicklung der Lunge forciert. Vögel synthetisieren in der Lunge eine oberflächenaktive Substanz, welche dem Surfactant der Säuger sehr ähnlich ist (LAMBSON und COHN, 1968; PETRIK und RIEDEL, 1968a; PETRIK und RIEDEL, 1968b; FUJIWARA et al., 1970; HYLKA und DONEEN, 1982). Beim Hühnerembryon erfolgt die Produktion ab D14 und steigert sich rapide ab D18, anderthalb Tage vor dem Einsetzen der Lungenatmung (HYLKA und DONEEN, 1982). Die Synthese des Surfactant wird bei Vögeln ebenso wie bei Säugetieren durch Glucokorticoide stimuliert (HYLKA und DONEEN, 1983).

In den ersten 70-75% der Brutzeit ist ein exponentieller Anstieg des Sauerstoffverbrauches zu verzeichnen. Durch die Erschöpfung der Diffusionskapazität der Eischale und der CAM stellt sich danach eine Plateauphase mit einer relativen Stoffwechselkonstanz bzw. einem etwas abgesunkenem Sauerstoffverbrauch ein (RAHN et al., 1974; TAZAWA et al., 1988; KURODA et al., 1990). Eine erhöhte bzw. verminderte Sauerstoffkonzentration zeigte in Experimenten eine wachstumsstimulierende bzw. wachstumsbeschränkende Wirkung (McCUTCHEON et al., 1982; STOCK et al., 1983; STOCK und METCALFE, 1987). Dieses unterstreicht die Rolle des Sauerstoffangebots als limitierende Größe.

Die **Abbildung II.2.** veranschaulicht das Sauerstoffkonzentrationsgefälle der Umgebungsluft zum Gewebe eines Hühnerembryos am 18. Inkubationstag (D18). Es wird deutlich, dass es für den Embryo von entscheidender Bedeutung ist, die Diffusionsbarrieren zu überwinden, um seine Sauerstoffversorgung zu verbessern.

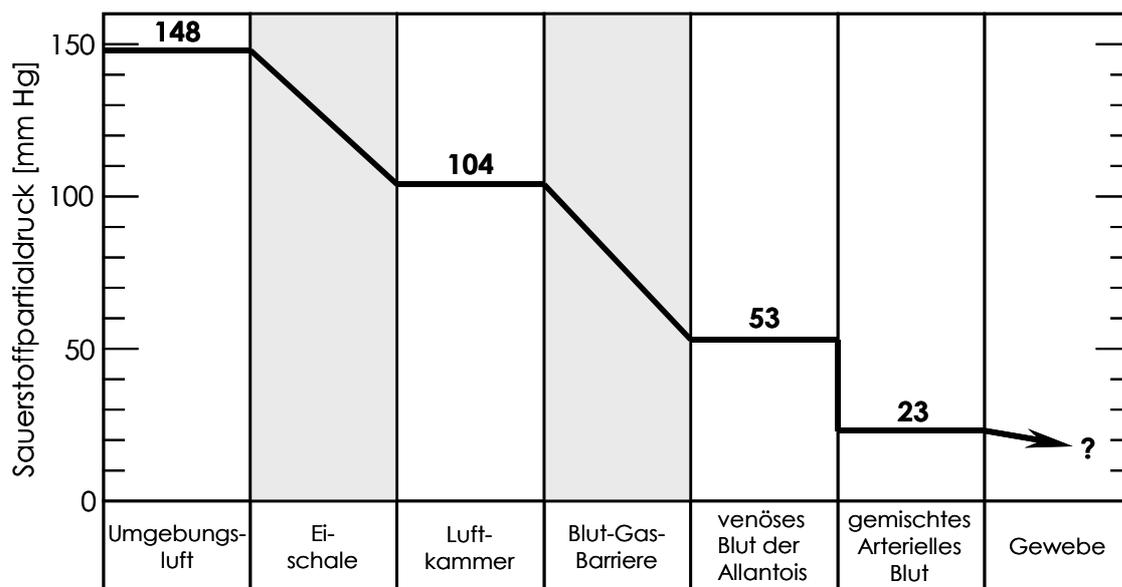


Abb.II.2. Darstellung des Konzentrationsgefälles von Sauerstoff aus der Umgebung in einem 18 Tage alten Hühnerembryo (WANGENSTEEN, 1972)

Bereits vor dem internal pipping (IP) sind Atembewegungen zu beobachten (ROMJIN, 1948). Diese dienen aber noch nicht dem Gasaustausch. Vielmehr helfen sie, die Amnion-Eiweiß-Flüssigkeit aus den Luftwegen auszutreiben. Diese Flüssigkeit wird anschließend vom Embryo aktiv abgeschluckt. Erst mit dem Durchstoßen der Membran zur Luftkammer (IP), Stunden nach den ersten Atembewegungen, kann bei den meisten Embryonen eine funktionierende Lungenatmung nachgewiesen werden (VINCE und TOLHURST, 1975).

Die dritte Etappe beginnt beim Hühnerembryo am D19. Der Embryo durchstößt die innere Eimembran und gelangt so an den Sauerstoff der Luftkammer (NICHELMANN, 1992), worauf der Anstieg des Sauerstoffverbrauches einen Tag vor dem Schlupf zurückzuführen ist (DAWES, 1980). Dem Internal pipping (IP) geht eine zunehmende Verknappung des Sauerstoffes und ein Ansteigen des $p\text{CO}_2$ im Eiinneren voraus (RAHN et al., 1974; TULLETT und BURTON, 1985).

Die vierte Phase der Atmung beginnt mit dem Durchstoßen der Eischale am stumpfen Pol. Es kommt zu einem leichten Anstieg des Sauerstoffverbrauches. Der Sauerstoffvorrat der Luftkammer reicht jedoch nur kurze Zeit aus, den Bedarf des Embryos zu decken. Der Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$) der Luftkammer sinkt, während der Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) ansteigt (VLECK et al., 1980). Diese erneute Verknappung des Sauerstoffes ist der Stimulus für den Embryo, die Eischale anzupicken (external pipping = EP), um an den Sauerstoff der Außenluft zu gelangen (VISSCHEIDIJK, 1968).

Die Entwicklung des Gasaustausches während der Bebrütung ist nach Burton und Tullet (1985) auf **Abbildung II.3.** dargestellt.

Etwa 17 Stunden nach dem EP beginnt der Embryo mit einer Reihe von Kopfstößen, welche den Eizahn gegen die Schale schlagen. Dabei rotiert der Embryo um seine Achse, wodurch ein kreisrundes Loch entsteht (TULLETT und BURTON, 1985; NICHELMANN, 1992).

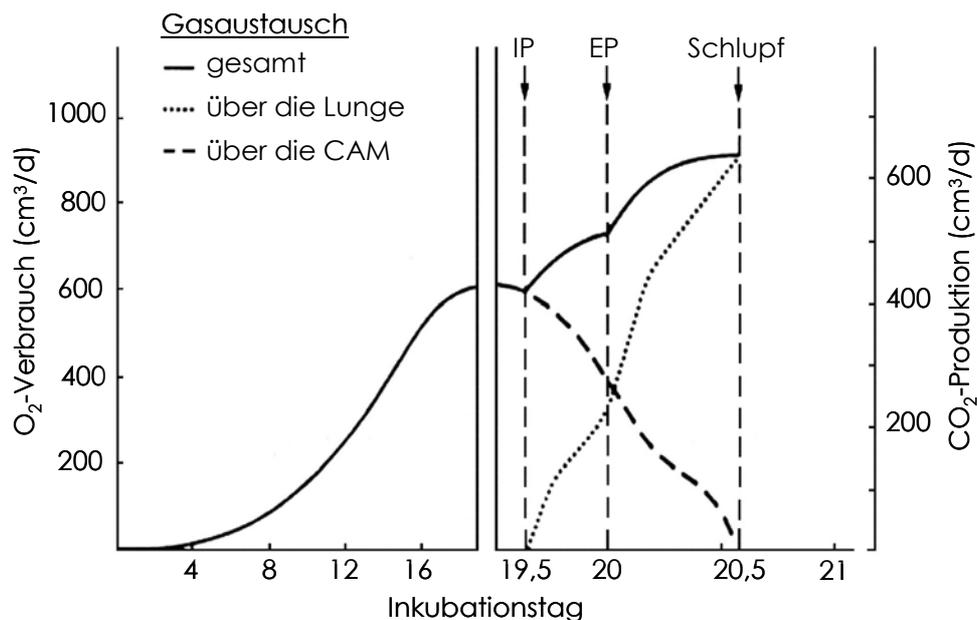


Abb.II.3. Die Entwicklung des Gasaustausches (TULLETT und BURTON, 1985)

2. Die Entwicklung des Herzens

2.1. Die morphologische Entwicklung

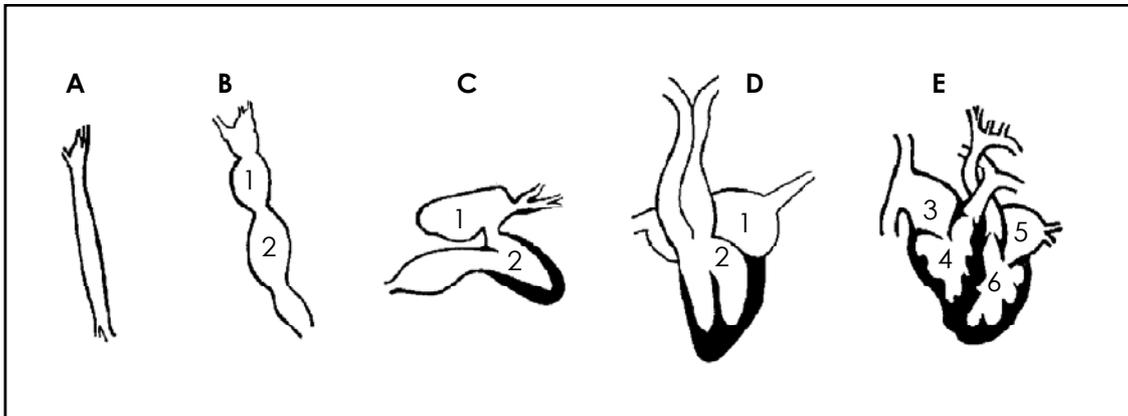


Abb.II.4. Entwicklung des embryonalen Herzens (nach SCHNORR und KRESSIN, 2001):
A - anfänglich sich kontrahierender Schlauch, **B-D** - frühe Entwicklungsstadien, **E** - ausgewachsenes Herz (1 - Vorkammer, 2 - Hauptkammer, 3 - rechter Vorhof, 4 - rechte Hauptkammer, 5 - linker Vorhof, 6 - linke Hauptkammer)

Die Entwicklung des Herzens beginnt als schlauchförmiges Gebilde (siehe **Abb.II.4.A**), welches sich im Verlaufe von D2 zu kontrahieren beginnt (COHN, 1925; BOGUE, 1932). Es entwickelt sich innerhalb der ersten 8 Tage der Bebrütung von der primären Tubulusstruktur zu der Vier-Kammer-Formation des ausgewachsenen Herzens (ROMANOFF, 1960) (siehe **Abb.II.4.B-E**).

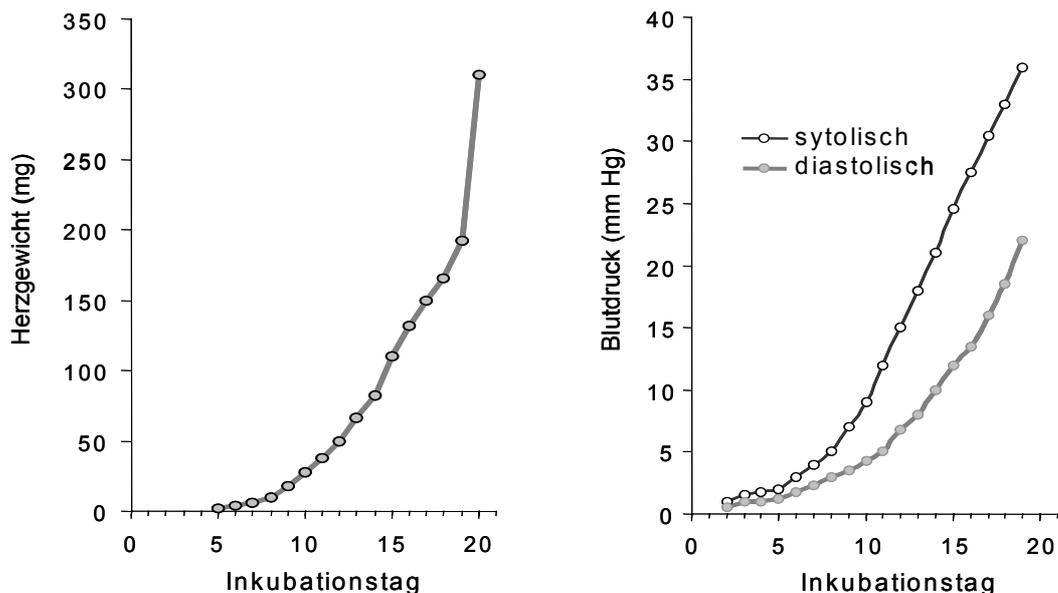


Abb.II.5. Entwicklung der Herzmasse (ROMANOFF, 1967) und des Blutdruckes (VAN MIEROP und BERTUCH, 1967) von Hühnerembryonen

In der zweiten Hälfte der Inkubation steigt die Herzmasse schnell an (ROMANOFF, 1967) und mit ihr auch das Schlagvolumen (CLARK und HU, 1990), der Blutdruck (VAN MIEROP und BERTUCH, 1967; GIRARD, 1973; TAZAWA, 1978) und damit die Leistungsfähigkeit des Herzens (siehe **Abb.II.5.**).

2.2. Funktionelle Entwicklung

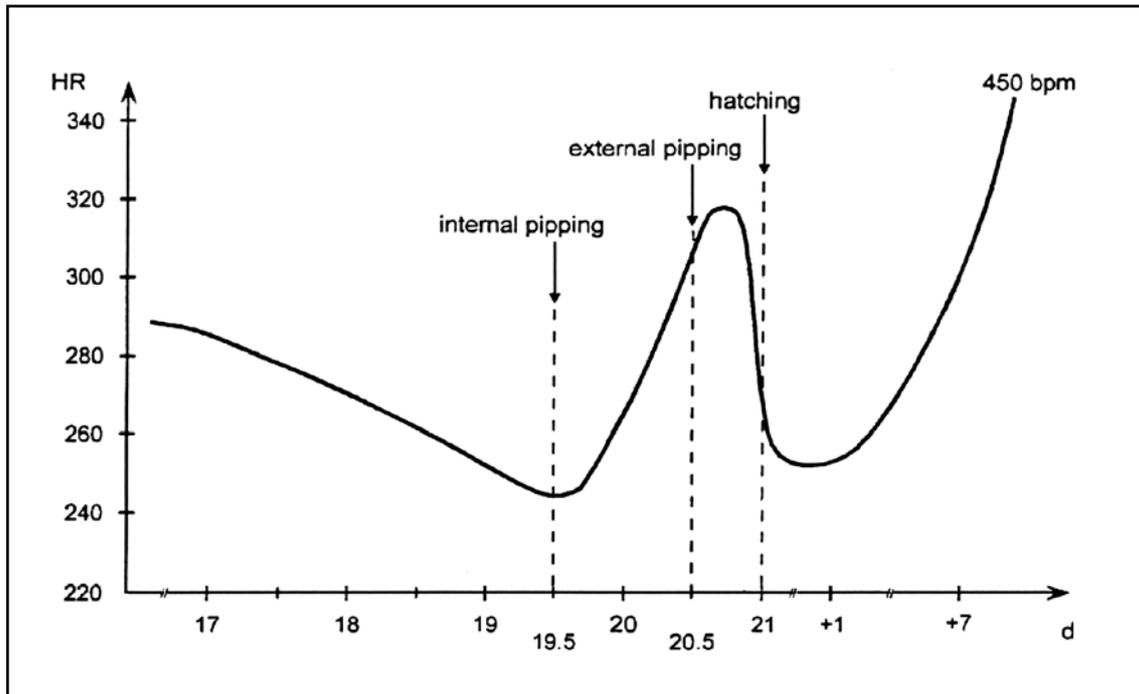


Abb.II.6. Verlauf der Herzfrequenz (HR) von Hühnerembryonen zum Ende der Inkubationszeit, Zusammenstellung verschiedener Daten (BOGUE, 1932; GOTTLIEB und KUO, 1965; VAN MIEROP und BERTUCH, 1967; CAIN et al., 1967; GIRARD, 1973; HU und CLARK, 1989; TAZAWA et al., 1996; TAZAWA et al., 1996)

Die Angaben zur Herzfrequenz (HR) variieren stark. Sie schwanken je nach Rasse, Versuchsbedingungen, Mess- und Auswertungsmethoden. Selbst vergleichbare Versuchsbedingungen führen zu unterschiedlichen Ergebnissen (FREEMAN und VINCE, 1974).

Die HR steigt nach anfänglich niedrigen Werten bis zum D10 stetig an (CAIN et al., 1967). Der stärkste Anstieg ist von 150 min^{-1} am D3 auf 240 min^{-1} am D7 beim Übergang des Herzens von der Tubulus- zur Vierkammer-Form zu erkennen (TAZAWA et al., 1996). Nach Ausreifung der Herzstrukturen um D10 zeigt die HR nur noch einen geringen Anstieg bis zu einem Maximum um D17.

Der HR-Verlauf zum Ende der Inkubationszeit ist in **Abbildung II.6.** graphisch dargestellt. Zu sehen ist ein stetiges Absinken ab D17 um ca. 10 Schläge/min in 24h (DÖRNER et al., 1995). Außerdem sind zwei Minima zu erkennen, eines um D19,5, dem Zeitpunkt des IP und eines um D21, dem Zeitpunkt des Schlupfes. Zwischen diesen Minima tritt ein starker Anstieg mit einem Maximum um D20,5, dem Zeitpunkt des EP auf (TAZAWA et al., 1996).

Die fallende HR ab D17 wird von einer Verknappung des Sauerstoffangebotes im Eiinneren (siehe **Kap.II.1.**) und paradoxerweise von steigenden Catecholaminspiegeln (siehe **Kap. II.2.3.2.**) begleitet. Das Minimum der HR zum IP fällt mit dem Minimum des pO_2 und dem Maximum des pCO_2 in der Chorioallantoisvene zusammen.

In den Stunden nach dem Schlupf steigen die Herzfrequenz sowie der Sauerstoffverbrauch des Kükens stark an (VISSCHEDIJK, 1962).

2.3. Die vegetative Beeinflussung der Herzfrequenz

Eine an die aktuellen Bedürfnisse des Körpers angepasste Blutversorgung erfordert einen variablen Blutausschuss des Herzens. Diese Anpassung der Herzleistung an die jeweiligen Erfordernisse erfolgt durch die Veränderung der Erregungsbildungsfrequenz im Sinusknoten (Chronotropie), der Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Atrioventrikularknoten (Dromotropie) sowie der Kontraktionskraft des Myokards (Inotropie). Diese funktionellen Eigenschaften des Herzens werden neuronal durch das vegetative Nervensystem und hormonell durch die in den Nebennieren produzierten Catecholamine gesteuert.

Das Herz wird durch den parasympathischen N. vagus und den sympathischen N. cardiacus innerviert (BAUMEL et al., 1993; SALOMON, 1993). Es besitzt eine Eigenfrequenz, die durch eine Aktivierung des N. vagus gesenkt und durch eine Aktivierung des N. cardiacus sowie durch die Catecholamine gesteigert wird.

Während das Herz eines ruhenden Säugers unter dem dominanten Einfluss des N. vagus steht und der sympathische Tonus für die Ruhe-HR unerheblich ist, sind beim Vogel sowohl Parasympathikus als auch Sympathikus an der Einstellung der Ruhe-HR beteiligt. Dabei ist der sympathische Anteil umso größer, je kleiner die relative Herzmasse der Spezies ist (JOHANSEN und REITE, 1964). Beim Haushuhn mit einer relativen Herzmasse von 0,4% bestimmen Parasympathikus und Sympathikus etwa gleichwertig die HR (TUMMONS und STURKIE, 1969). Die Ausschaltung eines Anteils hat jeweils eine Änderung der HR um 20% zur Folge.

2.3.1. Der neuronale Anteil

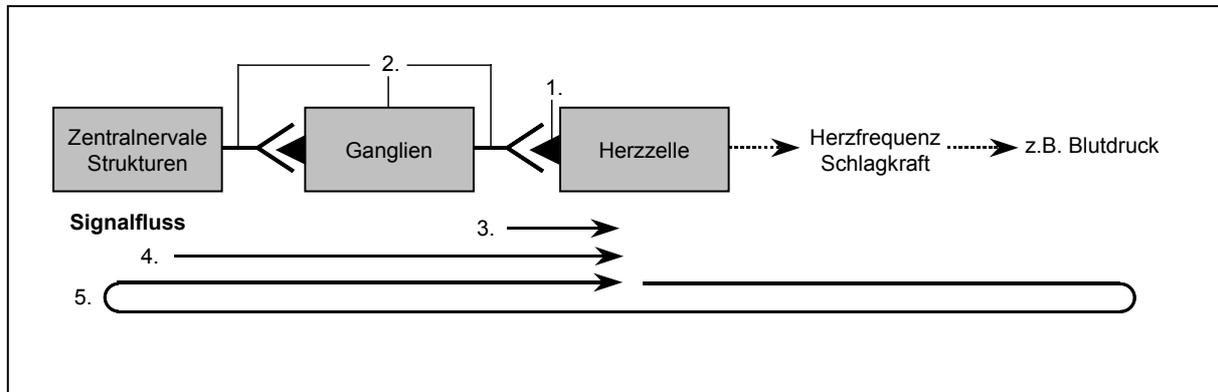


Abb.II.7. Entwicklungsebenen der Innervation des Herzens

Zur Beschreibung der Entwicklung der Innervation des Herzens erscheint es sinnvoll, folgende 5 Ebenen zu unterscheiden (SLOTKIN, 1990) (siehe **Abb.II.7.**).

1. Die Ausbildung cholinergere und adrenerger Rezeptoren im Myokard (Ausprägung der Reaktivität des Herzens gegenüber adäquaten Transmittersubstanzen)
2. Die morphologische Innervation des Herzens, Auswachsen von parasymphatischen und sympathischen Nervenfasern zum Herzen
3. Die Reifung der funktionellen neuroeffektorischen Transmission (Fähigkeit der postganglionären Synapsen im Myokard zur Synthese, Speicherung und Sezernierung der Transmittersubstanz, Abbau des Transmitters und Wiederaufnahme des Abbauproduktes)
4. Die Fähigkeit zur Transmission in den Ganglien (von prae- auf postsynaptische Nervenfasern)
5. Die Reifung zentraler neuronaler Strukturen zur Verarbeitung der afferenten Informationen über den kardiovaskulären Status (z.B. Verwertung der Barorezeptor-Information)

[zu 1.] Gegen Ende von D2 (44h nach Bebrütungsbeginn) ist mittels Acetylcholin eine Hemmung der Schrittmacheraktivität des Herzens und damit das Vorhandensein funktionstüchtiger muskarinergere Acetylcholinrezeptoren nachzuweisen (KIRBY und STEWART, 1986). Funktionstüchtige β -Adrenorezeptoren lassen sich ab D4 nachweisen (McCARTY et al., 1960).

[zu 2.] Der aus sympathischen Ganglien bestehende Grenzstrang entsteht gegen Ende von D4 (BENZO, 1986). Postganglionäre sympathische Nervenfasern treten an D10 mit dem Herzen in Kontakt (PAPPANO und LOFFELHOLZ, 1974; KIRBY und STEWART, 1986).

Die präganglionären Nervenfasern des N. vagus gelangen assoziiert mit den postganglionären parasympathischen Neuronen (Ganglienzellen) gegen Ende von D4 zum Herzen (PAPPANO, 1975; ARKESTER, 1984). Am Herzen lokalisierte parasympathische Ganglien lassen sich histochemisch erstmals zwischen D7 und D8 nachweisen und erreichen zwischen D13 und D15 ihre volle Ausprägung (RICKENBACHER und MULLER, 1979; BAPTISTA und KIRBY, 1997).

[zu 3.+ 4.] Mittels elektrophysiologischer Methoden, das heißt einer elektrischen Reizung der Herznerven oder einer elektrischen Stimulation (elektrisches Wechselfeld) der Schrittmacherregionen, ist eine Freisetzung des jeweiligen Transmitters an den Synapsen und infolgedessen eine Veränderung der Herzfrequenz feststellbar. Dieses lässt den Schluss auf eine funktionstüchtige Innervierung zu. Für den Parasympathikus ist diese ab D12 (PAPPANO, 1975; KIRBY und STEWART, 1986) und für den Sympathikus ab D16 (KIRBY und STEWART, 1986) festzustellen. Klassisch gelten diese Daten als Beginn einer funktionierenden kardialen Innervation. Sie beweisen nur die Funktionstüchtigkeit des Systems, nicht aber eine vorhandene Funktion.

[zu 5.] Neuere Untersuchungen fanden trotz des Vorhandenseins einer kompletten cholinergen Effektorbahn keinen Beweis für einen tonischen Beitrag dieser an der kardialen Regulation während der Embryogenese (CROSSLEY und ALTIMIRAS, 2000). Weder ein nervaler sympathischer noch ein parasympathischer Tonus waren nachweisbar. Auch frühere Untersuchungen bekräftigen diese Aussage. So stellten schon (TAZAWA et al., 1992)) das Fehlen eines vagalen Tonus zwischen D13 und D16 fest.

Der Baroreflex bildet sich in den 3 letzten Tagen der Inkubation aus. Er ist nicht plötzlich vorhanden, sondern reift langsam heran. Am D18 ist er bei 33% und an D21 bei 56% der Embryonen mit steigender Ausprägung nachweisbar.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass der neuronale Anteil der vegetativen Beeinflussung des Herzens zwar morphologisch und funktionell im letzten Viertel der Inkubation intakt ist, dass er seine Funktion aber erst um den Zeitpunkt des Schlupfes aufnimmt. Weiterhin ist davon auszugehen, dass der klar vorhandene adrenerge Tonus auf den steigenden Konzentrationen der im Blut zirkulierenden Catecholamine beruht (CROSSLEY und ALTIMIRAS, 2000).

2.3.2. Die Catecholamine – der humorale Anteil

Herkunft

Adrenalin und Noradrenalin werden in den chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks, in spezifischen Neuronen des ZNS und in den postganglionären sympathischen Nervenendigungen synthetisiert. Bei Vögeln stammt anders als bei Säugetieren nicht nur das stressbedingt freigesetzte Adrenalin, sondern auch 70-80% des Noradrenalins im Blut aus der Nebenniere (LACOMBE und JONES, 1990). Die Ursache der anteilig unterschiedlichen adrenalen Sekretion auf verschiedene Stressoren ist bis heute unbekannt (CARSLIA und HARVEY, 2000).

Catecholamine mütterlichen Ursprungs sind in großen Mengen im Dotter gespeichert. Sie gelangen über Gefäße bzw. durch direkte Diffusion in den Vogelembryo (EPPLÉ et al., 1992).

Bis zum D9 entwickeln sich die Nebennieren einschließlich ihrer Kapsel (FUJITA et al., 1976). Ihre anfänglich geringe Sekretionsrate steigert sich im Laufe des D10 bis D12 (CALLINGHAM und CASS, 1966). Es kann davon ausgegangen werden, dass die ab D12 vermehrt im Blut, Amnion und Allantois vorkommenden Catecholaminen aus einer körpereigenen Quelle stammen (EPPLÉ et al., 1992).

Mit der Ausreifung der hypothalamo-hypophyséo-adrenalen Achse steigt die Aktivität der Phenylethanolamin-N-Methyl-Transferase (PNMT) an. Daraus resultiert eine gesteigerte Adrenalinsynthese. In der Nebenniere ist Adrenalin ab D9 und im Blut ab D10 nachweisbar (EPPLÉ et al., 1992). Andere Untersucher konnten Adrenalin erst ab D13 im Blut nachweisen (DRAGON et al., 1996). Die Etablierung der hypothalamo-hypophyséo-adrenalen Achse findet zwischen D14 und D16 ihren Abschluss (WOODS et al., 1971; WISE und FRYE, 1973).

Die Biosynthese der Catecholamine wird in erster Linie neural geregelt (siehe **Abb.II.8.**). Eine gesteigerte Impulsrate des Sympathikus führt zu einem Anstieg der Aktivität der an der Catecholaminsynthese beteiligten Enzyme der Nebenniere.

Dopamin hemmt über D₂-Rezeptoren mittels eines Feedback-Mechanismus die eigene Produktion. Unter Cortisoleinfluss (Stress) erfolgt über die D₁-Rezeptoren eine Stimulation der Synthese (MISSALE et al., 1998).

Glucocorticoide erhöhen die Aktivität der Phenylethanolamin-N-Methyl-Transferase und damit die Adrenalinsynthese. Des Weiteren steigern sie die Noradrenalin- und Adrenalinfreisetzung aus der Nebenniere (WASSERMANN und BERNARD, 1971).

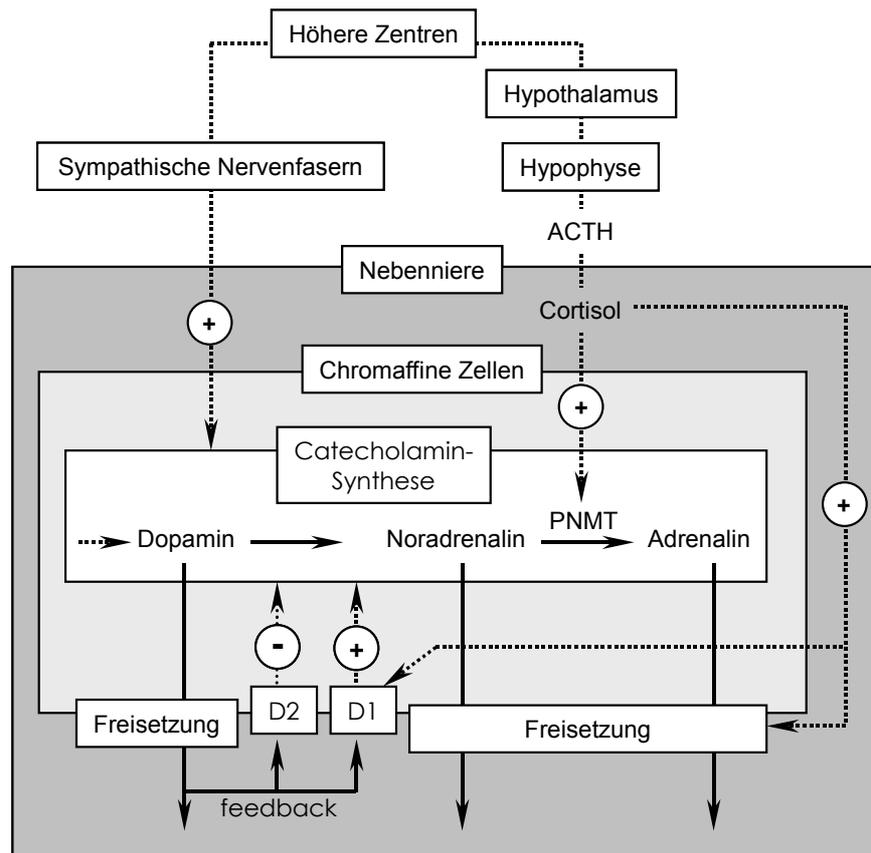


Abb.II.8. Steuerung der Catecholaminfreisetzung im Nebennierenmark, zusammengestellt aus (WASSERMANN und BERNARD, 1971; MISSALE et al., 1998; PLETTENBERG, 2002)

Verhalten zum Ende der Embryonalentwicklung

Die sich zum Ende der Inkubation entwickelnde Hypoxie (siehe **Kap.II.1.**) stellt einen bedeutenden physiologischen Stimulus für eine vermehrte Catecholaminsekretion dar (DRAGON et al., 1996).

Die Konzentrationen der Catecholamine steigen zum Schlupftermin hin an. Noradrenalin nimmt dabei eine dominierende Rolle ein (DRAGON et al., 1996).

Maximalwerte für Adrenalin und Noradrenalin werden um D19 (WITTMANN und PRECHTL, 1991; CROSSLEY und ALTIMIRAS, 2000) oder D20 (BLUMROEDER und TÖNHARDT, 2002) kurz vor der Lungenventilation (CHRISTENSEN und EDENS, 1989) erreicht. Zu diesem Zeitpunkt hat das Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf seine maximale Ausprägung gefunden (TAZAWA et al., 1983).

Funktion

Die Catecholamine besitzen bei Vögeln den Säugetieren vergleichbare Stoffwechsel- und Homöostasefunktionen (**Abb.II.9.**). Ihre Rolle in der Embryogenese des Vogels wird in der Literatur nicht einheitlich bewertet.

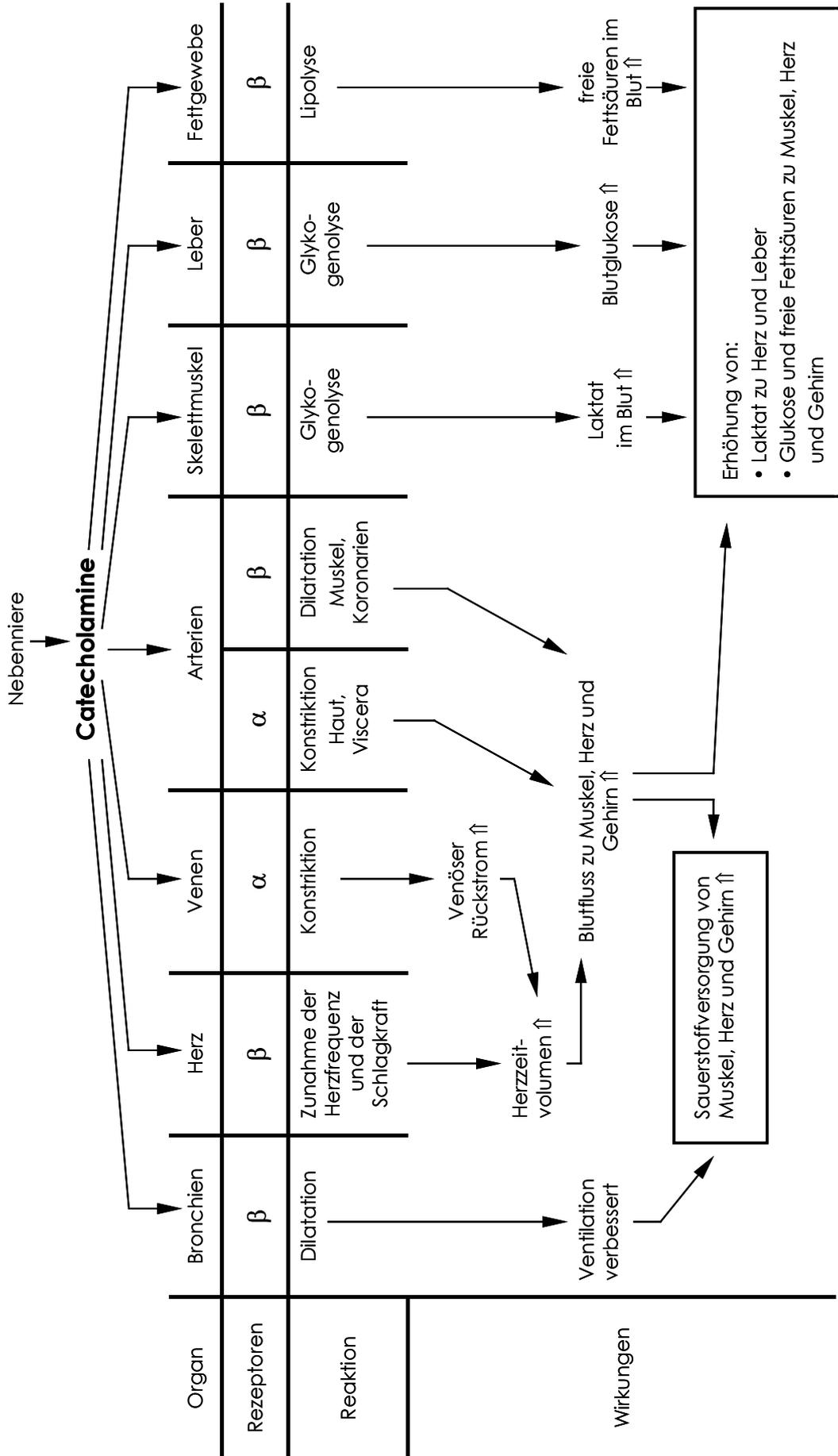


Abb.II.9. Wichtige Wirkungen der Catecholamine (WEICKER und STROBEL, 1994)

Die Wirkungen der zum Schlupf ansteigenden Catecholaminkonzentrationen sind nachfolgend aufgeführt.

- Verbesserung des Blutgasstatus durch Zunahme des pO_2 und der Sauerstoffsättigung, Abnahme des pCO_2 und ein negativer base excess (WITTMANN und PRECHTL, 1991)
- Umverteilung des kardialen Outputs zugunsten von Herz und Gehirn und zu Lasten von Leber, Dottersack und Skelettmuskulatur (CHRISTENSEN und EDENS, 1989; WITTMANN und PRECHTL, 1991; DRAGON et al., 1996; MULDER et al., 1997; MULDER et al., 1998)
- Umstellung des Energiestoffwechsels von Fett auf Kohlenhydrate durch Aktivierung intestinaler, glycolytischer Enzyme in der Zeit um den Schlupf (CHRISTENSEN und EDENS, 1989)
- Stimulation der Glycogenolyse und der Lipolyse sowie einer Hemmung der Fettsäure und Glycogensynthese (STEVENS, 1996).

Eine Blockierung der Catecholaminfreisetzung unter Hypoxie führt zu einem signifikanten Ansteigen der Mortalität unter den Embryonen. Das Ansteigen der Catecholaminkonzentrationen zum Schlupf hin kann als Schutzmechanismus vor den negativen Folgen der natürlich auftretenden Hypoxie gesehen werden (WITTMANN und PRECHTL, 1991).

2.4. Die Zellebene

2.4.1. Die Signalübertragung am β_1 -Rezeptor der Herzmuskelzelle

Die nachfolgend beschriebenen Vorgänge sind zum besseren Verständnis in **Abb.II.10.** graphisch dargestellt.

Von den Adrenorezeptoren besitzt nur der β -Typ Bedeutung für die chronotrope Reaktion der embryonalen Hühnerherzzellen (CHESS-WILLIAMS et al., 1991). Er scheint pharmakologisch mit dem β_1 -Adrenorezeptorsubtyp der Säugetiere identisch zu sein (PORT et al., 1992).

Die β_1 -Adrenorezeptoren sind integrale Membranbestandteile. Sie gehören zu der Familie „seven path“-Proteine (YARDEN et al., 1985). Diese stellen Glycoproteine dar, welche über sieben aufeinanderfolgende α -helikale Bereiche (7 Helix-Motiv) in der Zellmembran verankert sind. Die Catecholaminbindungsstelle befindet sich am extrazellulär lokalisierten

N-terminalen Ende. Das C-terminale Ende im Zellinnern ist im Vergleich zu anderen homologen „seven path“-Proteinen ungewöhnlich lang.

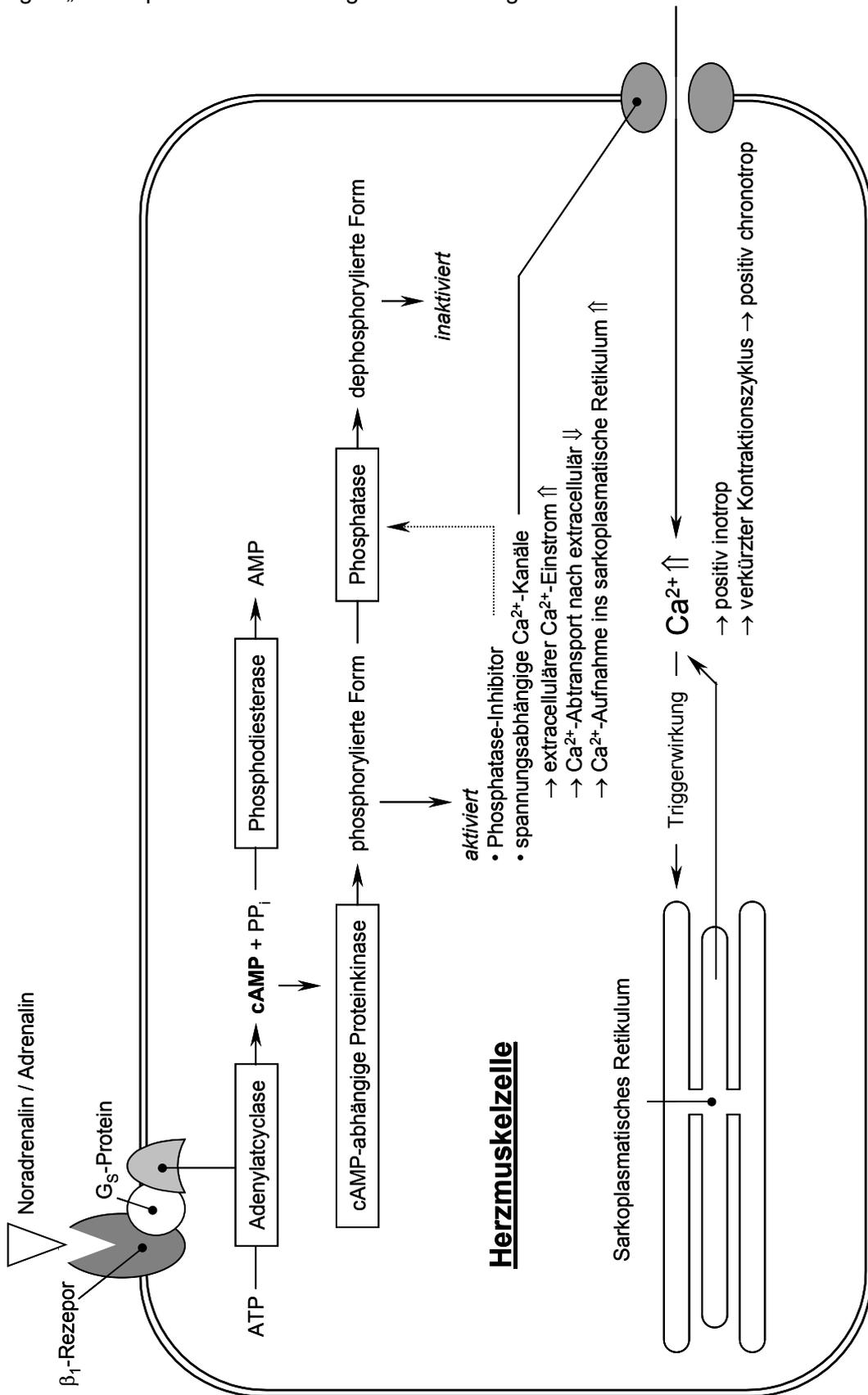


Abb.II.10. Die Signalübertragung am β_1 -Adrenorezeptor der Herzmuskelzelle

G-Proteine übertragen das Signal vom Rezeptor zur Adenylatcyclase. Der Name G-Proteine leitet sich davon ab, dass diese Proteine GDP oder GTP als Liganden binden. Die G-Proteine sind heterotrimere Proteine, d.h. sie bestehen aus drei Untereinheiten (α, β, γ). Im nicht aktivierten Zustand ist GDP an die α -Untereinheit gebunden.

Die Bindung eines Catecholamins an einen β -Adrenorezeptor bewirkt, dass der so aktivierte Rezeptor in Wechselwirkung mit einem G_s -Protein (= stimulierendes G-Protein) tritt und dessen Affinität zu GDP erniedrigt. Dieses führt zu einem Austausch von GDP zu GTP (aus dem Cytosol) und damit zu einer Dissoziation des G-Proteins in die Untereinheiten G_{α} -GTP und $G_{\beta\gamma}$. G_{α} -GTP bindet an die Adenylatcyclase und aktiviert diese. $G_{\beta\gamma}$ bleibt über die γ -Untereinheit in der Membran verankert.

Die G_{α} -Untereinheit besitzt eine GTPase-Aktivität. Diese bewirkt, dass nach kurzer Zeit (einige Sekunden) das gebundene GTP zu GDP+P gespalten wird. Die Aktivierung der Adenylatcyclase wird damit beendet. Die α -Untereinheit verbindet sich wieder mit der $\beta\gamma$ -Untereinheit zu $G_{\alpha\beta\gamma}$ -GTP.

Die Adenylatcyclase als weiterer integraler Membranbestandteil katalysiert die Bildung von cAMP aus ATP unter Abspaltung von Pyrophosphat.

Durch die Erhöhung der cAMP-Konzentration wird die Proteinkinase A aktiviert. Dieses Enzym phosphoryliert spezifische Ser- und Tyr-Reste zahlreicher Zellproteine. In Abwesenheit von cAMP ist das Enzym ein inaktives Tetramer, das aus zwei regulatorischen und zwei katalytischen Untereinheiten besteht. Die Bindung von cAMP an die regulatorischen Untereinheiten bewirkt, dass diese in katalytisch aktive Monomere dissoziieren. Die Konzentration an cAMP bestimmt daher, welcher Anteil der Proteinkinase in der aktiven Form vorliegt und somit auch die Geschwindigkeit, mit der sie ihre Substrate phosphoryliert.

Der Gegenspieler der Proteinkinase ist die Phosphoprotein-Phosphatase. Ihre Hemmung erfolgt durch Bindung an das Protein Phosphoprotein-Phosphatase-Inhibitor. Dieses ist selbst nur in einer durch die Proteinkinase phosphorylierten Form wirksam. Somit kontrolliert die cAMP-Konzentration nicht nur die Aktivierungsgeschwindigkeit, sondern verringert auch die Inaktivierungsgeschwindigkeit.

Die Proteinkinase A phosphoryliert in der Herzzelle spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle. Dadurch wird der Ca^{2+} -Einstrom von extrazellulär nach intrazellulär erhöht, die Ca^{2+} -

Aufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum gesteigert und der Ca^{2+} -Abtransport nach extrazellulär vermindert. Der resultierende erhöhte Ca^{2+} -Spiegel hat eine positiv inotrope und durch die Verkürzung des Kontraktionszyklus auch eine positiv chronotrope Wirkung.

Sobald das Hormon vom Rezeptor dissoziiert, wird die Neubildung von cAMP verlangsamt. Das in der Zelle akkumulierte cAMP wird durch eine Phosphodiesterase zu AMP abgebaut. Dadurch verringert sich wiederum der Anteil der aktiven Form der Proteinkinase A.

2.4.2. Die Embryogenese und beeinflussende Faktoren der Signalübertragung in der embryonalen Hühnerherzzelle

Die cAMP-Konzentration in der embryonalen Zelle steht in einem dynamischen Fließgleichgewicht (steady state) aus Produktion durch die Adenylatcyclase und Abbau durch die Phosphodiesterase (siehe **Abb.II.11.**). Sie verändert sich je nach der Aktivität der beiden beteiligten Enzyme. Sowohl eine gesteigerte bzw. verminderte cAMP-Produktion als auch ein verminderter bzw. gesteigerter cAMP-Abbau können zu einer Zunahme bzw. Abnahme der cAMP-Konzentration in der Zelle führen. Verschiedene Faktoren beeinflussen die Aktivität der beteiligten Enzyme. Je unterschiedlicher sich diese Faktoren entwickeln, desto komplexer stellt sich die Entwicklung des Gesamtsystems dar.

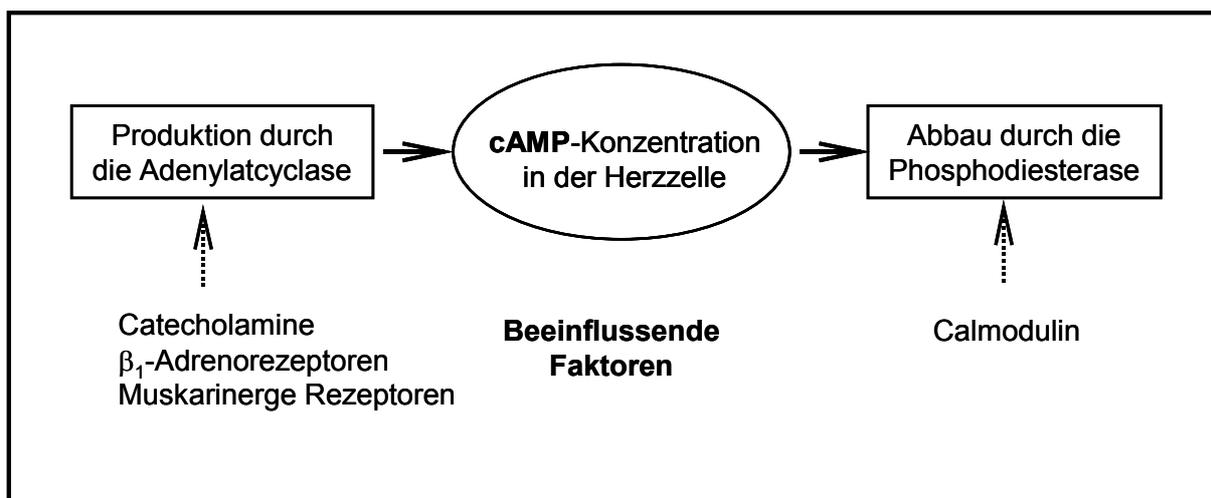


Abb.II.11. Einflussgrößen auf die zelluläre cAMP-Konzentration, zusammengestellt aus VINCE (1973), HALVORSEN und NATHANSON (1981), MARSH et al. (1985), SMITH und PAPPANO (1985), STEWART et al. (1986), REITHMANN et al. (1987), EPSTEIN et al. (1987)

Basale cAMP-Konzentration

Der basale cAMP-Spiegel ist in Hühnerherzzellen früher embryonaler Stadien am höchsten (McLEAN et al., 1975; HOSEY und GREEN, 1977; RENAUD et al., 1978; LIPSHULTZ et al., 1981; EPSTEIN et al., 1987). Er sinkt im Laufe der Embryogenese stetig ab und erreicht am D16 ca. 25% seines Ausgangswertes (siehe **Abb.II.12.**). Ab diesem Zeitpunkt bleibt er bis zum Schlupf hin konstant (McLEAN et al., 1975). In der ersten Lebenswoche steigt die basale cAMP-Konzentration analog zur Aktivitätsteigerung der Adenylatcyclase um ca. 50% an (BIEGON und PAPPANO, 1980).

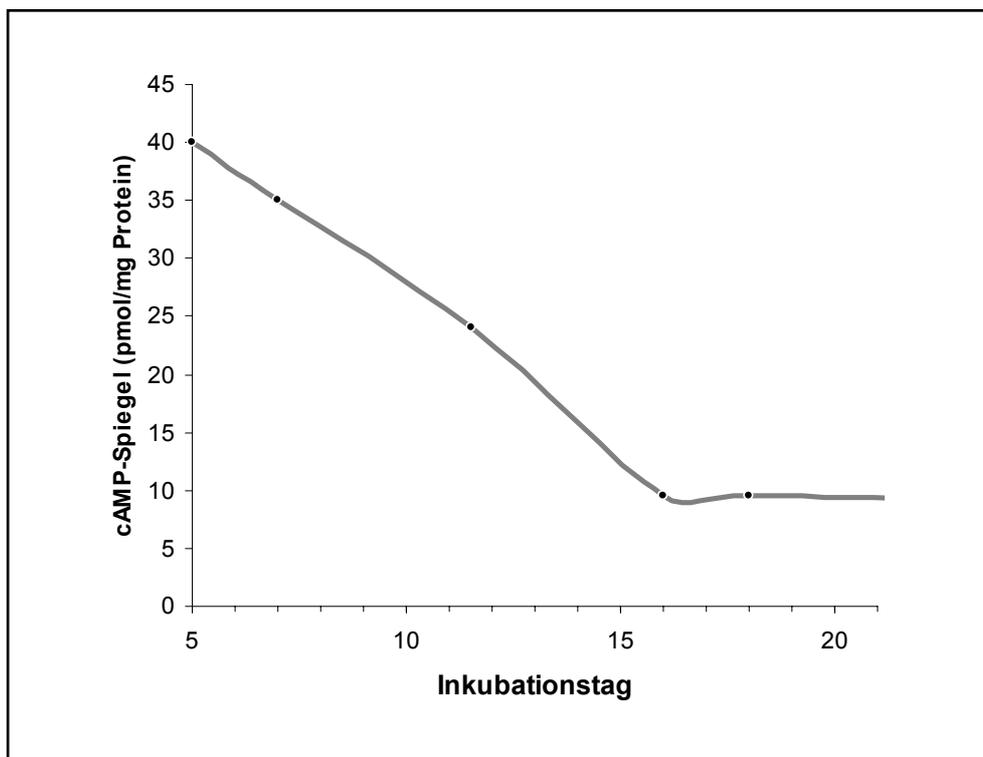


Abb.II.12. Basaler cAMP-Spiegel im Laufe der Embryogenese (McLEAN et al., 1975)

Stimulierbarkeit des cAMP-Spiegels durch ein Sympathomimethikum

Die Stimulierbarkeit des β_1 -Adrenorezeptor-Adenylatcyclase-Systems durch Isoproterenol nimmt während der letzten zwei Drittel der Embryogenese ab (SMITH und PAPPANO, 1985). Im Zeitraum um den Schlupf erreicht sie ein Minimum. In der ersten Lebenswoche steigt sie wieder auf Werte, die denen mittlerer embryonaler Stadien gleichen. So ist am D18 im Vergleich zum D11 und H6 (6.Tag nachdem Schlupf) die 10-fache Menge Isoproterenol nötig, um die halbmaximale Adenylatcyclaseaktivität zu erreichen (SMITH und PAPPANO, 1985). In gleichem Maße zeigt auch die Kontraktionskraft des Herzens am D18 eine 10-

fache Abnahme der Sensitivität gegenüber Isoproterenol im Vergleich zu frühen Embryonen und geschlüpften Küken (BIEGON und PAPPANO, 1980; HIGGINS und PAPPANO, 1981).

Während es am D8 nach einer Stimulation mit einer 10 μ M Isoproterenol-Lösung zu einem Anstieg des cAMP-Spiegels um 340% kommt, ist dagegen in den Herzzellen frisch geschlüpfter Küken nach Stimulation mit Isoproterenol kein Anstieg des cAMP-Levels zu beobachten (HOSEY und GREEN, 1977).

Bei gleichzeitiger Behandlung der Herzzellen mit einem Phosphodiesteraseinhibitor ist am D8 ein 17,4-facher und am H1 ein 40-facher Zuwachs zu beobachten. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass die Sensitivität der Herzzellen gegenüber Isoproterenol durch die Phosphodiesteraseaktivität mitbestimmt wird (HOSEY und GREEN, 1977).

Adenylatcyclase

Die maximale Aktivität der Adenylatcyclase bleibt während der Embryonalentwicklung konstant (EPSTEIN et al., 1987). Erst innerhalb der ersten Lebenswoche erhöht sie sich um 50% (SMITH und PAPPANO, 1985; EPSTEIN et al., 1987).

Phosphodiesterase

Die Aktivität der Phosphodiesterase in Herzzellen des Haushuhnes ist in frühen embryonalen Stadien gering (EPSTEIN et al., 1987). Sie steigt im Laufe der Entwicklung an und erreicht kurz vor dem Schlupf das vierfache ihres Ausgangswertes. Innerhalb der ersten Lebenswoche fällt ihre Aktivität wieder um 30% ab.

Eine Ursache für des Absinken des basalen cAMP-Spiegels in der Embryogenese ist in der gesteigerten Phosphodiesteraseaktivität bei gleichbleibender Adenylatcyclaseaktivität zu sehen.

Calmodulin

Die Hauptform der Phosphodiesterase ist Ca²⁺-Calmodulin-sensitiv und verwertet cAMP und cGMP gleichwertig. Die Stimulierbarkeit der Hauptform durch Ca²⁺-Calmodulin verändert sich während und nach der Embryogenese nicht. Späte Embryonen (um D18) weisen einen hohen Anteil einer zweiten Form der Phosphodiesterase auf. Diese ist Ca²⁺-Calmodulin-insensitiv und verwertet nur cAMP.

Der Calmodulingehalt ist während der Embryogenese konstant bei 9µg/g Protein und fällt innerhalb der ersten Lebenswoche auf 6µg/g Protein.

β₁-Adrenorezeptoren

Ab D4 sind β₁-Adrenorezeptoren im embryonalen Herzgewebe des Haushuhnes nachzuweisen (McCARTY et al., 1960). Nach einem anfänglichen Anstieg mit einem Maximum um D9 (STEWART et al., 1986) verringert sich Ihre Anzahl in den ersten zwei Dritteln der Inkubationszeit auf ca. die Hälfte (ALEXANDER et al., 1982). Trotz der Abnahme der Rezeptordichte bleiben die Rezeptoraffinität und die Reaktionsfähigkeit des Adenylatcyclasesystems gegenüber Isoproterenol in diesem Zeitraum unbeeinflusst. Das lässt den Schluss zu, dass sich die β₁-Adrenorezeptoren und das Adenylatcyclase-System in diesem Zeitraum nicht koordiniert entwickeln.

Die Rezeptordichte sinkt bis zum Ende der Inkubationszeit weiter ab. Die Untersuchungen von SMITH und PAPPANO (1985) zeigen einen Abfall um 40% vom D11 zum D18. STEWART et al. (1986) berichten von einem Absinken der Rezeptorenzahl um 80% von D9 nach D19. In der ersten Lebenswoche erhöht sich ihre Anzahl wieder auf die Werte vom D11 (SMITH und PAPPANO, 1985).

Eine langfristige Beeinflussung embryonaler Hühnerherzzellen mit dem Sympathomimetikum Noradrenalin führt zu einem Absinken der β-Rezeptordichte ohne eine Änderung der Bindungseigenschaften (VINCE, 1973; MARSH et al., 1982; MARSH et al., 1985; STEWART et al., 1986). Dabei zeigen nach D10 innervierte Herzen größere Veränderungen der β-Rezeptordichte als denervierte Herzen (STEWART et al., 1986).

REITHMANN et al. (1987) zeigen, dass sich das Ausmaß dieser Down-Regulation umgekehrt proportional zur Menge an zugesetztem Noradrenalin verhält. Die Rezeptorabnahme ist nach 4h abgeschlossen und bleibt in Gegenwart einer gleichbleibenden Noradrenalinkonzentration für 96h konstant. Durch Zusatz eines β-Rezeptorblockers ist das Ergebnis innerhalb von 24h fast vollständig reversibel.

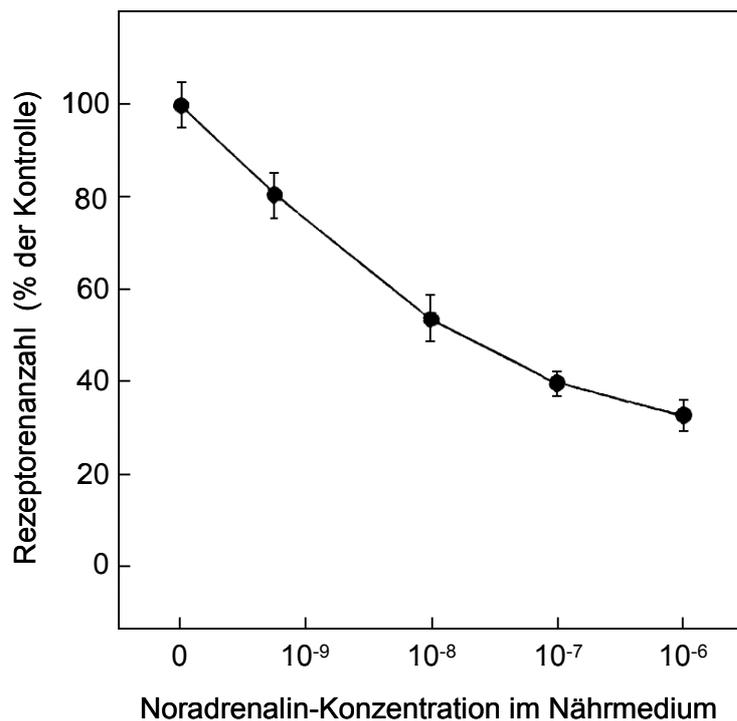


Abb.II.13. Abnahme der Rezeptorenanzahl in Abhängigkeit von der Noradrenalin-konzentration im Nährmedium (REITHMANN et al., 1987)

Muskarinerge Acetylcholinrezeptoren

Am embryonalen Herzen existieren 3 Subtypen von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren (mAChR): CM2, CM3 und CM4, von denen der Rezeptortyp CM2 vorherrscht. Muskarinerge Agonisten führen an mAChR zu Inhibition der Adenylatcyclase und zur Stimulation der Phospholipase (BROWN und BROWN, 1984). Die Inhibition der Adenylatcyclase erfolgt bei einer geringeren Agonistenkonzentration als die Stimulation der Phospholipase (hoch-affine Bindungsstelle → Adenylatcyclase, gering-affine Bindungsstelle → Phospholipase).

Kultiviert man embryonale Hühnerherzzellen langfristig mit dem Sympathomimetikum Isoproterenol, so kommt es nach max. 48h zu einer dosis-abhängigen Zunahme der Anzahl der CM2-Rezeptoren auf der Zelloberfläche (JACKSON und NATHANSON, 1995). Die sympathische Stimulation steigert den cAMP-Level und aktiviert damit die cAMP-abhängige Proteinkinase. Daraufhin kommt es über eine Erhöhung der CM2-mRNA zur Bildung neuer CM2-Rezeptoren.

Zusätzliche mACh-Rezeptoren führen nicht zu einer gesteigerten Inhibition der Adenylatcyclase, sondern zu einer Abnahme der benötigten Konzentration eines Parasympathomimetikums (HALVORSEN und NATHANSON, 1981; HUNTER und NATHANSON, 1986).

Umgekehrt führt eine langfristige Stimulation der mAChR mit muskarinergen Agonisten zur Downregulation der mAChR-Anzahl mit einer signifikanten Reduktion der CM2- und CM4-mRNA (HABECKER und NATHANSON, 1992; HABECKER et al., 1993).

3. Die Auswirkungen von Umwelteinflüssen auf den Hühnerembryo

3.1. Der Einfluss des Sauerstoffangebot

3.1.1. Die Auswirkungen kurzzeitiger Hypoxie

- a. kurzfristig gesteigerte Sekretion von Catecholaminen
- b. Umverteilung des kardialen Outputs

zu a. kurzfristig gesteigerte Sekretion von Catecholaminen

Bei Hühnerembryonen kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Catecholaminen (WITTMANN und PRECHTL, 1991; DRAGON et al., 1996). Dabei steht Noradrenalin im Vordergrund (DRAGON et al., 1996). Die Adrenalinkonzentration im Blut bleibt relativ unbeeinflusst.

Putenembryonen zeigen ein ähnliches Verhalten (CHRISTENSEN und EDENS, 1989). Die Noradrenalinkonzentration im Blut verhält sich umgekehrt proportional zur Eischalenpermeabilität und damit zum Sauerstoffangebot. Die Adrenalinkonzentration sinkt sowohl unter einer erhöhten als auch unter einer verminderten Schalenpermeabilität ab.

Eine Blockierung der Catecholaminfreisetzung hat bei gleichzeitiger Hypoxie eine signifikante Erhöhung der Mortalität unter Hühnerembryonen zur Folge (WITTMANN und PRECHTL, 1991).

Gesteigerte Catecholaminspiegel führen zu einer Zunahme des pO_2 und der Sauerstoffsättigung, weiterhin zu einer Abnahme des pCO_2 und einem negativen base excess.

zu b. Umverteilung des kardialen Outputs

In der zweiten Hälfte der Inkubationszeit kommt es unter Hypoxie zu einer Umverteilung des kardialen Outputs (MULDER et al., 1998). Dabei werden lebenswichtige Organe, wie Herz und Gehirn, zu Lasten von Leber, Dottersack und Skelettmuskulatur anteilig besser versorgt. Das Ausmaß dieser Umverteilung nimmt mit dem Alter der Embryonen zu.

Während der Anteil der Chorioallantoismembran am kardialen Output in der Mitte der Inkubationszeit unter Hypoxie zunimmt, ist dagegen zum Ende der Inkubation (D17-19) keine Veränderung mehr zu beobachten (MULDER et al., 1998).

3.1.2. Die Auswirkungen langzeitiger Hypoxie

- a. langfristig gesteigerte Catecholaminsekretion
- b. veränderte Blutparameter
- c. gesteigerte periarterielle sympathische Innervation
- d. Abnahme der Körpermasse

zu a. langfristig gesteigerte Catecholaminsekretion

Die sich zum Ende der Inkubationszeit verschlechternde Sauerstoffversorgung geht mit steigenden Catecholaminspiegeln im Plasma einher. Von DRAGON et al. (1996) konnte gezeigt werden, dass die steigende NoradrenalinKonzentration vermutlich als ein hormoneller Mediator der Hypoxie während der Embryogenese dient. Sein Anstieg löst kompensatorische Maßnahmen des Embryos, wie veränderte Blutparameter, Umverteilung des kardialen outputs u.s.w. aus.

zu b. veränderte Blutparameter

Die Erythrozytenanzahl und damit verbunden der Gesamthämoglobingehalt und der Hämatokrit erhöhen sich unter der entwicklungsbedingten Hypoxie (TAZAWA et al., 1971; WITTMANN und PRECHTL, 1991). Weiterhin wird die Synthese der Carboanhydrase II und von 2,3-DPG stimuliert (ISAACKS et al., 1976; DRAGON et al., 1996) (siehe **Kap.II.2.** Entwicklung der Atmung).

zu c. gesteigerte periarterielle sympathische Innervation

Hühnerembryonen, die unter Hypoxie (15% O₂ zwischen D6 und D19) inkubiert wurden, weisen am Ende der Inkubation eine erhöhte periarterielle sympathische Innervation in der

Körperperipherie auf (RUIJTENBEEK et al., 2000). Herznahe Gefäße (A.carotis) sind aufgrund der geringeren Innervationsdichte kaum verändert (LE NOBLE et al., 2000). Die Morphologie, der DNA-Gehalt und die adrenerge vasokonstriktorische Reaktionsfähigkeit sind dabei in den Gefäßen unverändert (RUIJTENBEEK et al., 2000).

zu d. Abnahme der Körpermasse

Eine chronische moderate Hypoxie (15% O₂ zwischen D6 und D19) führt bei Hühnerembryonen zu einer geringeren Zunahme der Körpermasse im Lauf der Entwicklung (RUIJTENBEEK et al., 2000). Das relative Hirngewicht sowie das Hirn-Leber-Verhältnis sind erhöht.

3.2. Der Einfluss der Inkubationstemperatur

- a. Ei-Innentemperatur
- b. Beschleunigung bzw. Verlangsamung der Entwicklung
 - Körpermasse
 - internal pipping
 - Herzmasse
- c. Veränderung der Catecholaminspiegel

zu a. Ei-Innentemperatur

Der Vogelembryo entwickelt sich, anders als der Säugerembryo, außerhalb des Mutterleibes und ist somit auf exogene Wärmezufuhr angewiesen. Untersuchungen an Entenembryonen (HOLLAND, 1998) zeigen, dass eine Erniedrigung bzw. Erhöhung der Inkubationstemperatur unmittelbar eine Erniedrigung bzw. Erhöhung der Körpertemperatur zur Folge hat.

zu b. Beschleunigung bzw. Verlangsamung der Entwicklung

Das Maß, inwieweit eine Temperaturänderung einen Einfluss auf die Entwicklung des Vogelembryos hat, hängt von der Richtung, dem Ausmaß und der Dauer dieser Veränderung ab.

Nach einer These von BURGGREN (1998) besitzen alle Organismen eine temperaturabhängige Entwicklungsrate. Danach entwickeln sich Individuen, die bei einer höheren Temperatur bebrütet wurden, schneller als solche, die bei einer niederen Temperatur bebrütet wurden. Sie bedürfen also verschieden lange Zeit, um die gleiche Entwicklungsstufe zu erreichen.

Bei einer Inkubation bei 35,5°C tritt eine Entwicklungsverzögerung von ca. 3 Tagen auf (TAZAWA und RAHN, 1986). Niedrige Inkubationstemperaturen verursachen ein Zurückbleiben im Wachstum, eine verzögerte Organdifferenzierung, ein verzögertes internal pipping und führen zu einem höheren Gewichtsverlust während der Inkubation (DECUYPERE, 1979; KÜHN et al., 1982; BLUMROEDER und TÖNHARDT, 2002). Am Herzen kommt es im Gegensatz dazu zu einer Hypertrophie (MERKOW und LEIGHTON, 1966; MERKOW und LEIGHTON, 1967; WARBANOW, 1970; BOEHM et al., 1987).

Eine längerfristige Erhöhung der Inkubationstemperatur hat eine höhere Embryonenmasse zu Folge (BOEHM et al., 1987; SPIERS und BAUMMER, 1990; BLUMROEDER und TÖNHARDT, 2002). Sie kann zu einem früheren Schlupf führen, wobei sich aber die Anzahl der Fehltagen und Missbildungen und damit die Mortalität unter Embryonen erhöht (ROMANOFF, 1972; FRENCH N. A., 1994; MODREY, 1995; KLEMM, 2002).

zu c. Veränderung der Catecholaminspiegel

Die Catecholaminspiegel im Plasma von Hühnerembryonen zeigen zum Ende der Inkubationszeit einen klaren entwicklungsbedingten Anstieg (DRAGON et al., 1996; BLUMROEDER und TÖNHARDT, 2002) (siehe **Abb. II.14.**). Dieser fällt in kühler bebrüteten Embryonen (35,0°C ab D14) deutlich geringer aus als in unter Normaltemperatur (37,5°C) bebrüteten Embryonen (BLUMROEDER und TÖNHARDT, 2002). In wärmer bebrüteten Embryonen befindet er sich auf einem gleichen oder leicht erhöhten Niveau.

Im Laufe der Entwicklung steigert sich der relative Adrenalinanteil zu Ungunsten des Vorläufers Dopamin. Diese Verschiebung fällt in kälter bebrüteten ebenso wie in den wärmer bebrüteten Embryonen schwächer aus als in den bei 37,5°C bebrüteten Embryonen. Die prozentuale Verteilung der Catecholamine entspricht dadurch bei Embryonen mit erniedrigter bzw. mit erhöhter Inkubationstemperatur am D20 der Verteilung bei den unter 37,5°C bebrüteten Embryonen am D18.

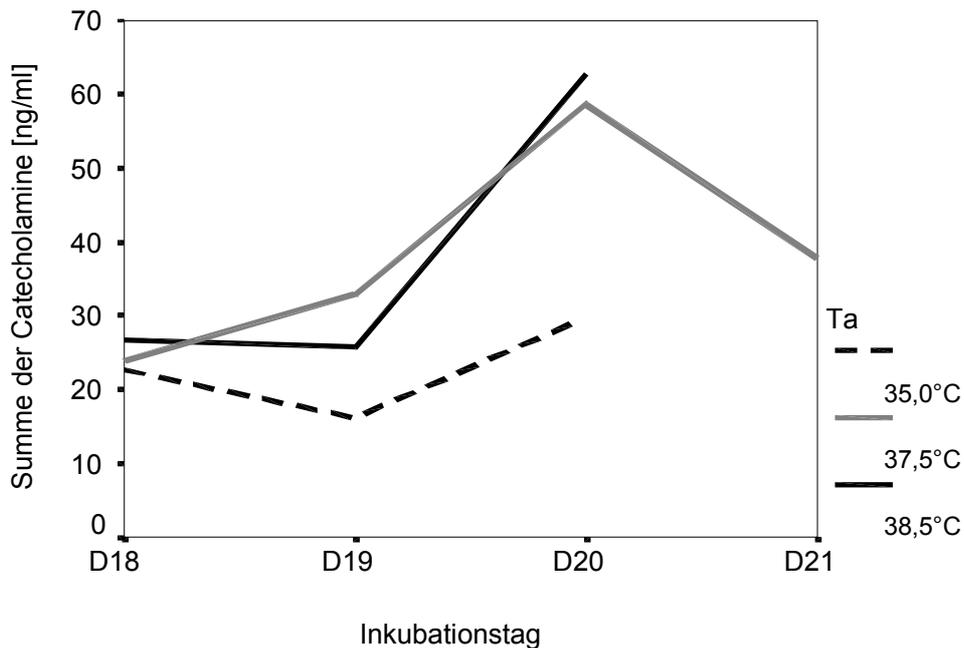


Abb.II.14. *Entwicklungsbedingte Veränderungen der Gesamtcatecholaminspiegel im Plasma von Hühnerembryonen unter verschiedenen Inkubationstemperaturen (35,0°C und 38,5°C ab D14) (BLUMROEDER und TÖNHARDT, 2002)*

4. Zusammenfassung der Literatur und die sich daraus ergebenden Fragestellungen

Im Mittelpunkt unserer Betrachtung steht das letzte Drittel der embryonalen Entwicklung des Huhnes. Die Körpermasse des Embryos nimmt in diesem Zeitraum exponentiell zu (ROMANOFF, 1967). Damit verbunden steigen der Stoffwechsel und der Sauerstoffbedarf rapide an (WANGENSTEEN und RAHN, 1970-1971).

Der Gasaustausch findet in dieser Phase über die CAM statt. Diese erreicht um D12 ihre maximale Ausdehnung (FREEMAN und VINCE, 1974). Eine bedarfsgerechte Steigerung der Kapazität des Gasaustausches ist ab diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Es entwickelt sich ein Ungleichgewicht aus O₂-Angebot und -Bedarf (WANGENSTEEN und RAHN, 1970-1971). Ein Zeichen dessen ist der stetig sinkende pO₂ in der Chorioallantoisvene (GIRARD und MUFFAT-JOLY, 1971).

Der sich zunehmend entwickelnde O₂-Mangel gilt als Auslöser zahlreicher kompensatorischer Maßnahmen zur Verbesserung der O₂-Versorgung des Embryos (TAZAWA et al., 1971; ISAACKS et al., 1976; TAZAWA und MOCHIZUKI, 1977; TAZAWA, 1978; TAZAWA, 1980; DRAGON et al., 1996). Im diesem Zusammenhang stehen auch die zum Ende der Inkubationszeit ansteigenden Catecholaminspiegel (DRAGON et al., 1996).

Die neuronalen Anteile der vegetativen Beeinflussung des Herzens sind im letzten Viertel der Inkubation zwar morphologisch und funktionell intakt. Sie übernehmen ihre Funktion aber erst um den Zeitpunkt des Schlupfes (CROSSLEY und ALTIMIRAS, 2000). Die zirkulierenden Catecholamine sind vermutlich stattdessen allein für die Erhaltung der basalen chronotropen Herzaktivität verantwortlich.

Trotz des Anstiegs der Catecholaminkonzentrationen nimmt die Herzfrequenz (DÖRNER et al., 1995) und ihre Beeinflussbarkeit durch Sympathomimetika (BIEGON und PAPPANO, 1980; HIGGINS und PAPPANO, 1981) im letzten Viertel der Embryogenese ab. Diese Desensibilisierung zeigt sich auf zellulärer Ebene in Form eines verringerten Anstiegs der cAMP-Konzentration in den Herzzellen nach einer sympathischen Stimulation.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, den Sensibilitätsverlust embryonaler Herzzellen gegenüber sympathischer Stimulation im letzten Viertel der Embryogenese näher zu charakterisieren. Als Untersuchungsgrößen dienen der basale cAMP-Spiegel der embryonalen Herzzellen und seine sympathische Stimulierbarkeit. An Fragen soll geklärt werden, welchen Einfluss die Umweltfaktoren Inkubationstemperatur und O₂-Gehalt der Inkubationsluft auf die Entwicklung haben.

Es liegen Ergebnisse zum Einfluss der Inkubationstemperatur auf die Catecholaminkonzentrationen im Plasma von Hühnerembryonen unter gleichen Versuchsbedingungen von BLUMROEDER und TÖNHARDT (2002) vor. Es ist zu untersuchen, wie das Verhalten des basalen cAMP-Spiegels der Herzzellen und seine sympathische Stimulierbarkeit mit den Catecholaminspiegeln im Plasma der Hühnerembryonen im Zusammenhang stehen.